

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и инженерной экологии

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

04.03.01 «Химия»

(код и наименование направления подготовки, специальности)

«Медицинская и фармацевтическая химия»

(наименование(профиль)/специализации)

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

на тему: Синтез и изучение физико-химических свойств 4,5-дигидро-1H-  
пиразолилзамещенных 1,2,3-триазолов

Студент

Ю.С. Большакова

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

Руководитель

О.Б. Григорьева

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

Консультанты

Н.В. Яценко

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

**Допустить к защите**

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Тольятти 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПРОЦЕССЫ»

Утверждаю: \_\_\_\_\_  
(подпись)

Зав. кафедрой Г.И. Остапенко

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студенту Большаковой Юлии Сергеевне

1. Тема квалификационной работы

Синтез и изучение физико-химических свойств 4,5-дигидро-1H-пиразолилзамещенных 1,2,3-триазолов

2. Срок сдачи студентом готовой работы: 30 июня 2017 года

3. Исходные данные к работе (литературные источники, программное обеспечение): пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолы, ЖХ Agilent 1220, рефрактометр Пульфриха, УФ-спектрофотометр Unico 2800, ИК фурье-спектрометр ФСМ-1201, пакет программ ChemBioDrawUltra 12.0, HyperChem, программное обеспечение PassOnline

4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке вопросов)

4.1. Изучить литературный обзор по особенностям электронного строения азотсодержащих гетероциклов, методам экспериментального и расчетного определения поляризуемости и молекулярной рефракции, возможностям метода ВЭЖХ в оценке поляризуемости молекул;

- 4.2. Экспериментальным рефрактометрическим методом определить поляризуемость исследуемых соединений;
  - 4.3. Рассчитать квантово-химическими методами поляризуемость и некоторые другие физико-химические параметры соединений;
  - 4.4. Проанализировать полученные экспериментальные данные, исследовать корреляции «структура-удерживание»;
  - 4.5. Подготовить аннотацию на английском языке (консультант по разделу к.ф.н., Н.В. Ященко.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): структурные формулы исследованных соединений, таблицы с экспериментальными и расчетными данными, графики зависимости удерживания от физико-химических параметров, презентация.

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы  
12 октября 2017 года

Руководитель \_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

Задание принял к исполнению  
\_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ  
КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

УТВЕРЖДАЮ: \_\_\_\_\_  
(подпись)

Зав. кафедрой Г.И. Остапенко

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН  
бакалаврской работы

Студента: Большаковой Юлии Сергеевны

по теме: Синтез и изучение физико-химических свойств 4,5-дигидро-1H-пиразолилзамещенных 1,2,3-триазолов

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	18.04.2017 г.	28.03.2017 г.	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	20.04.2017 г.	17.03.2017 г.	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	05.05.2017 г.	27.04.2017 г.	Выполнено	
Написание остальных разделов	10.05.2017 г.	01.05.2017 г.	Выполнено	
Верстка работы, проверка научным руководителем	20.05.2017 г.	20.05.2017 г.	Выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.	Выполнено	
Верстка и переплетение пояснительной записки	Первая неделя июня 2017 г.	Первая неделя июня 2017 г.	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР	За пять дней до защиты ВКР	Выполнено	

Руководитель выпускной  
квалификационной работы

\_\_\_\_\_  
(подпись)

О.Б. Григорьева  
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_  
(подпись)

Ю.С. Большакова  
(И.О. Фамилия)

## АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 56 страницах, включает в себя 11 таблиц, 13 рисунков, 7 схем. Список литературы включает в себя 59 источников.

Объектами исследования в данной работе являются 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолы.

Целью данной работы являются синтез и экспериментальное определение значений поляризуемости синтезированных соединений, а также изучение зависимостей типа «структура – свойство».

В литературном обзоре изложены особенности структуры и свойств пиразолилзамещенных 1,2,3-триазолов, рассмотрены различные методики получения подобных соединений, проанализированы экспериментальные методы определения поляризуемости.

В экспериментальной части приведены объекты исследования, методики экспериментов и теоретического расчета физико-химических параметров.

В обсуждении проанализированы полученные результаты, рассмотрена взаимосвязь химического строения и поляризуемости, рассчитаны некоторые квантово-химические параметры. В программе PASSOnline определены вероятности проявления некоторых видов биологической активности.

## ABSTRACT

This graduation work deals with synthesis and study of the physico-chemical properties of 4,5-dihydro-1H-pyrazolyl-substituted 1,2,3-triazoles.

The aim of the work is the synthesis and experimental determination of values of the polarizability of the synthesized compounds, as well as the study of dependencies of the type "structure-property".

The object of the diploma paper is 4,5-dihydro-1H-pyrazolyl substituted 1,2,3-triazoles.

The subject of the graduation work is the study of the polarizability of the synthesized compounds, as well as the study of dependencies of the type "structure-property".

We start with the statement of the problem and then logically pass over to its possible solutions.

The diploma paper describes the features of the structure and properties of pyrazolyl substituted 1,2,3-triazoles in details, various methods for the preparation of such compounds are considered, experimental methods for determining the polarizability are analyzed.

We also examine the interrelation between the chemical structure and polarizability is considered, and certain quantum-chemical parameters are calculated. In the PASSOnline program probabilities of manifestation of some types of biological activity are defined. These results show additivity of the contribution of substituents, which makes it possible to create prognostic models by isolating the increments of the logarithm of the retention factor of pyrazolines under RP HPLC conditions.

Nevertheless, more experimental data are required.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	10
1.1. Синтез азолов на основе $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов.....	10
1.2. Молекулярная рефракция и поляризуемость.....	18
1.3. Экспериментальные методы определения поляризуемости.....	26
1.4. Расчет поляризуемости квантово-химическими методами.....	27
1.5. Количественное соотношение «структура-свойство».....	30
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	32
2.1. Объекты исследования.....	32
2.2. Реагенты и оборудование.....	33
2.3. Методика получения производных 4,5-дигидро-1 <i>H</i> - пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолов.....	34
2.4. Условия проведения ИК – исследования.....	34
2.5. Методика рефрактометрического исследования.....	34
2.6. Расчет параметров QSAR – анализа.....	36
2.7. Методика проведения ВЭЖХ.....	36
2.8. Расчет биологической активности.....	37
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	38
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	49
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	50

## ВВЕДЕНИЕ

Азотсодержащие гетероциклы представляют собой важный объект теоретического и экспериментального исследования в связи с большой практической значимостью. Азолы являются важным классом биологически активных гетероциклов. Они обладают многочисленными видами биологической активности, в том числе противодиабетическим, противовирусным, противоопухолевым, противовоспалительным, антибактериальным и противогрибковым действиями. Исследование физико-химических параметров и особенностей строения данных соединений остается на сегодняшний день актуальной и практически значимой задачей.

Объектами исследования в настоящей работе являлись 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолы.

Целью данной работы являются синтез и экспериментальное определение значений поляризуемости синтезированных соединений, а также изучение зависимостей типа «структура – свойство».

Научная новизна обусловлена тем, что поляризуемость для производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенных 1,2,3-триазолов рассчитывается и экспериментально определяется впервые.

Поляризуемость является фундаментальной характеристикой вещества и зависит от его атомной и электронной структур. Поэтому с помощью рефрактометрических измерений можно решать такие задачи, как определение координации и размеров атомов, изучение природы химического взаимодействия и т.д. Поляризуемость часто используется в исследованиях количественной зависимости «структура-активность» (QSAR).

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- подобрать и проанализировать литературные источники по методам экспериментального и расчетного определения поляризуемости и молекулярной рефракции;
- синтезировать исследуемые соединения;

- определить значения поляризуемости и молекулярной рефракции синтезированных соединений;
- рассчитать квантово-химические параметры в программе HyperChem;
- проанализировать корреляционные зависимости удерживания от величин физико-химических параметров исследуемых соединений с целью выявления взаимосвязи между строением веществ и их физико-химическими свойствами;
- определить вероятности проявления видов биологической активности в программе PASSOnline.

## 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1. Синтез азолов на основе $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов

Азолы являются важным классом биологически активных гетероциклов, которые приобретают все большее внимание в сфере лекарственной химии. Среди азолов, пиразолы редко встречаются в природе. Однако, они обладают многочисленными видами биологической активности, в том числе противодиабетическим, противовирусным, противоопухолевым, противовоспалительным, антибактериальным и противогрибковым действиями [1-4].

Введение второго атома азота в пиррол сильно стабилизирует молекулу, понижая электронную плотность в цикле, поэтому пиразол менее реакционноспособен. Пиразол представляет собой  $\pi$ -избыточный ароматический гетероцикл, содержащий два атома азота в пятичленном 1,2-диазольном кольце [5].

Азолы могут присоединять и отдавать протон, проявляя свойства как основания, так и кислоты. Пиразол проявляет более выраженные кислотные свойства вследствие его NH-кислотного центра ( $pK_a = 14.2$ ) [6]. Кислотные свойства проявляются из-за делокализации отрицательного заряда, при рассмотрении сопряжённого основания, в котором участвуют оба атома азота [7].

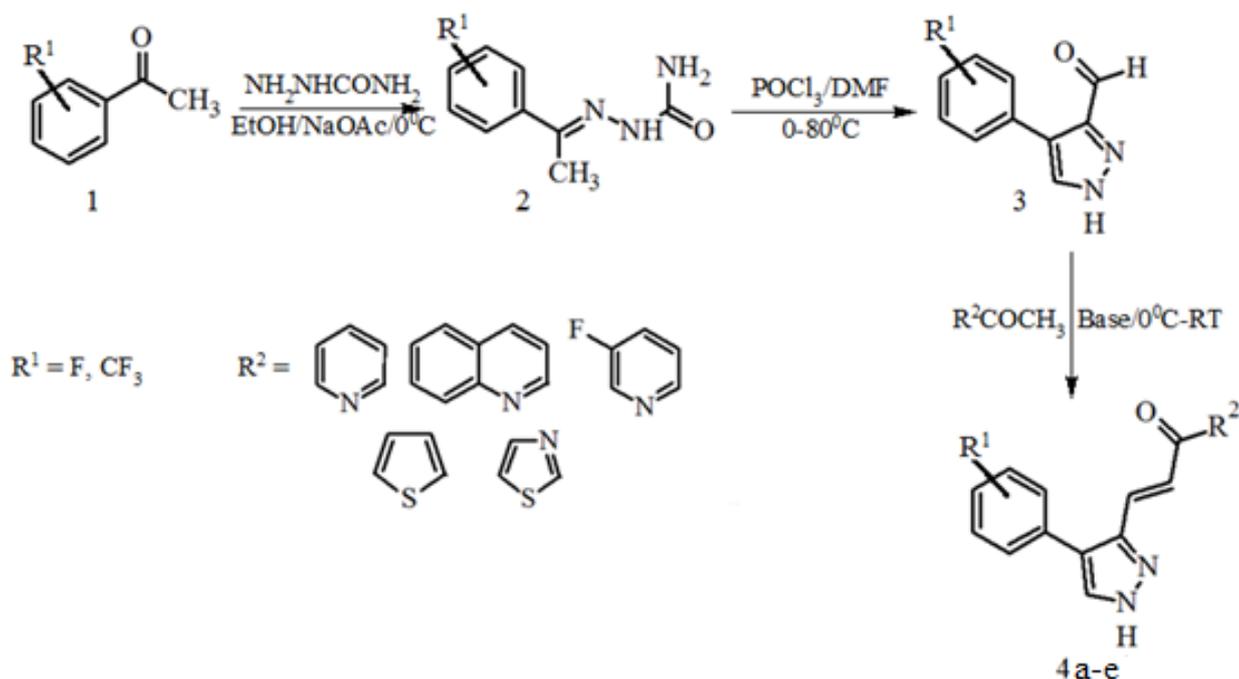
Расположенные рядом два атома азота в силу своей электроотрицательности являются источником сильного отрицательного индуктивного эффекта. Соседние с атомами азота углеродные атомы вследствие этого несут некоторый избыток положительного заряда [8].

Рак, различные группы заболеваний, характеризующиеся неконтролируемым ростом аномальных клеток, является крупнейшей в мире для здоровья проблемой. Это смертельное заболевание, стоящее рядом с сердечно-сосудистыми заболеваниями с точки зрения заболеваемости и смертности. Хотя исследования рака привели к возникновению ряда новых и эффективных лекарств, к сожалению, рак прогнозируется в качестве

основной причины смерти человека в будущем [9, 10]. В настоящее время есть огромный научный и коммерческий интерес в открытии мощных, безопасных и селективных противоопухолевых препаратов. Выявленные противоопухолевые агенты, халконы, представляют собой важный класс соединений [11]. Халконы обладают терапевтическим потенциалом. Легкость подготовки, потенциал администрирования в наномолярных концентрациях.

Стратегия синтеза для приготовления халконов изображена на схеме 1. Пиразольный альдегид **3** получали из соответствующих ацетофенонов и семикарбазидов с циклизацией промежуточного полукарбазона с использованием оксихлорид фосфора и ДМФА. Серия производных халконов **4a-f** была синтезирована с приемлемыми выходами вследствие конденсации соответствующих ацетофенонов:

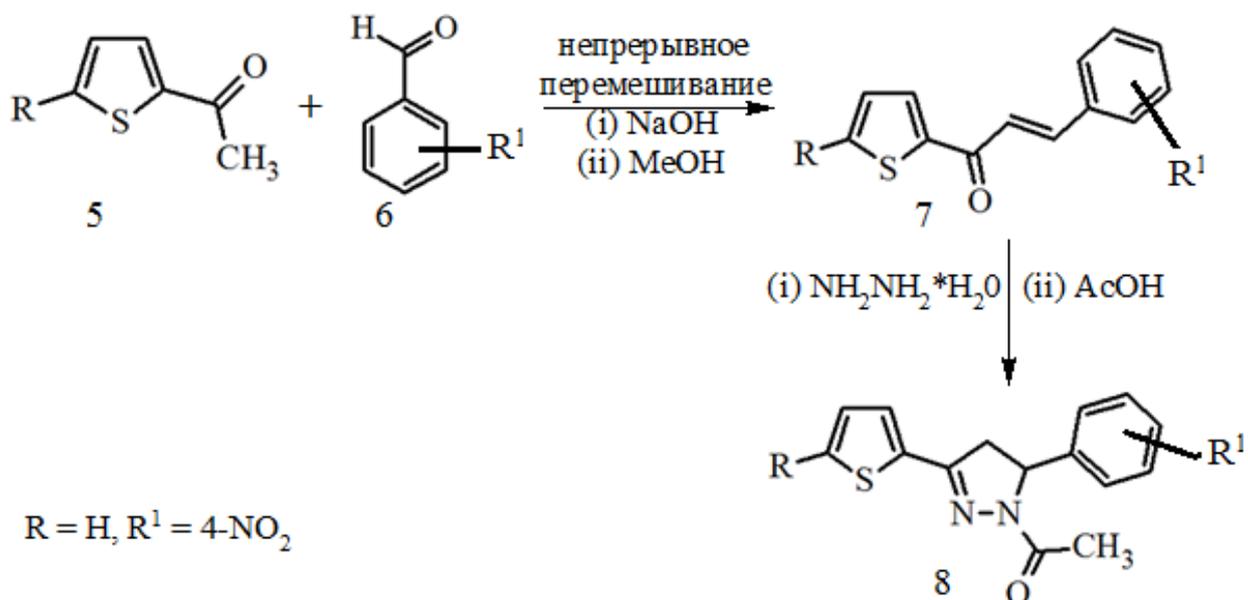
Схема 1.



Все вновь синтезированные соединения подвергали скринингу на их цитотоксическое действие на клеточные линии MCF-7 и HeLa с использованием МТТ [12]. Среди скринированных образцов, соединение **4c** показал наибольшую активность со сравнимыми величинами к стандартному доксорубину [13].

Классический синтез пиразолинов включает катализируемую конденсацию ароматических кетонов и альдегидов с получением  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов (халконов), которые подвергают последующей реакции циклизации с гидразинами, дающими 2-пиразолины (схема 2).

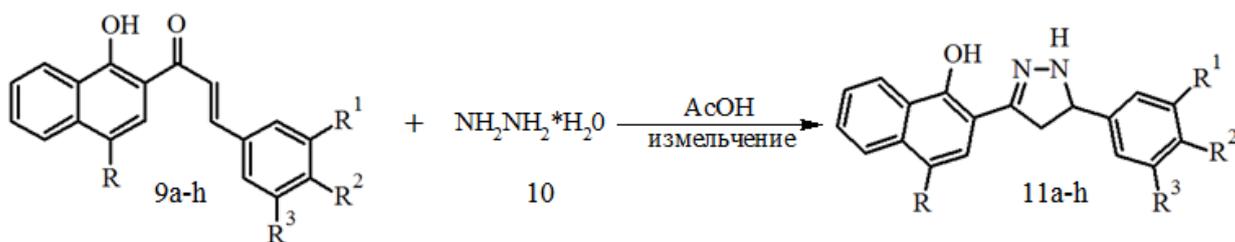
Схема 2.



Несколько пиразолинов показали многообещающие результаты в качестве химиотерапевтического агента. Данное исследование направлено на синтез некоторых новых производных 2-пиразолина для изучения дальнейшего эффекта тиенильной, пиридиновой и фенильной групп по их биологической активности [14].

Простой, быстрый, эффективный и экологически безопасный синтез производных 2-пиразолина был достигнут путем взаимодействия 2-гидроксихалконов с гидразингидратом без растворителя с использованием технологии измельчения (схема 3).

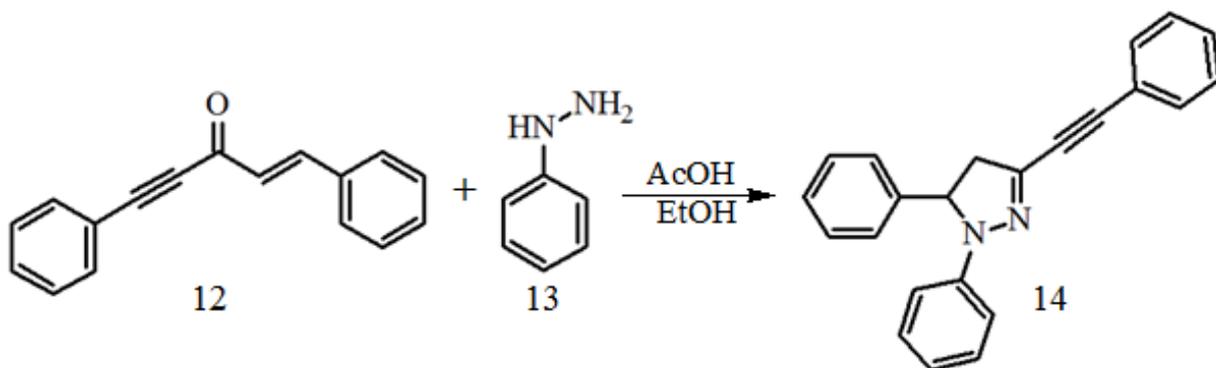
Схема 3.



Короткое время реакции, более экологически чистая реакция, легкая обработка, более высокие выходы и мягкие условия реакции делают этот синтез практически и экономически привлекательным по сравнению с классической реакцией.

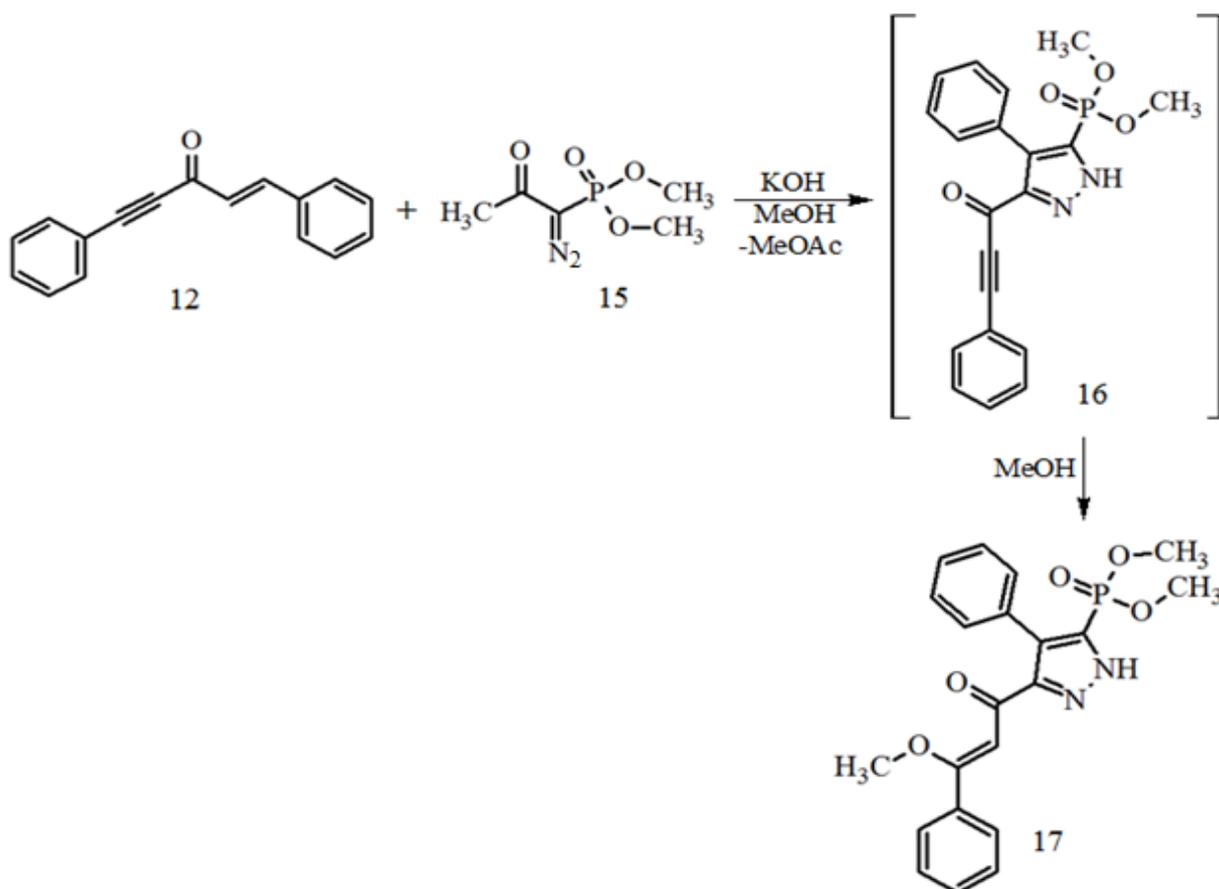
Интересно, что при использовании *l*-нитрофенилгидразина были получены более высокие выходы пиразолов, чем в случае *l*-метоксифенилгидразина, несмотря на то, что последний является лучшим нуклеофилом. Позднее было установлено, что введение в аналогичную реакцию 1,5-дизамещённого енинона **12** приводит к образованию 3-алкинил-2-пиразолина **14** (схема 4) [15].

Схема 4.



Тризамещённые пиразолы **17** были получены в реакциях диполярного циклоприсоединения реактива Бестмана-Охиры (**15**) к алкенинону **12** в щелочном спиртовом растворе (схема 5) [16].

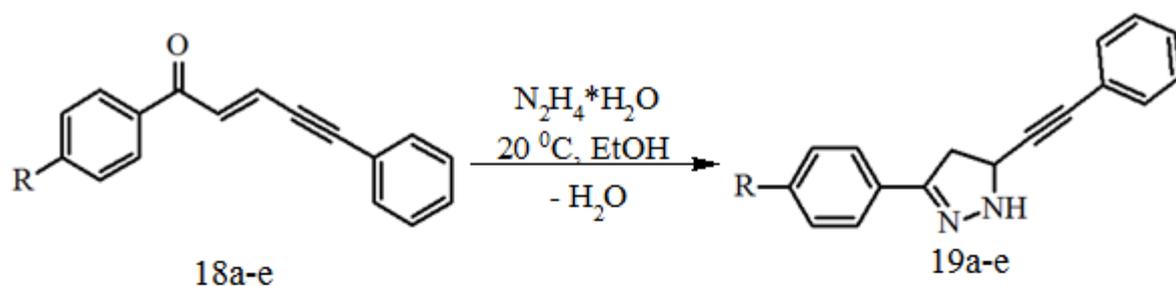
Схема 5.



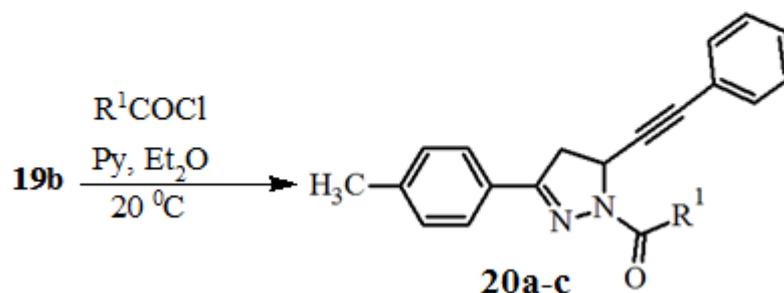
Полицентровый характер винилацетиленилкетонов существенно сказывается на протекании их реакций с гидразинами. Так, (*E*)-1,5-дифенил-пент-1-ен-4-ин-3-он реагирует с ацетилгидразином по тройной связи, образуя 1-(5-гидрокси-5-стирил-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон [17], а с фенилгидразином – по двойной с образованием 1,5-дифенил-3-фенил-этинил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола [18]. Реакция с гидразингидратом проходит по обоим кратным связям кетона, что приводит к смеси 3-(1-гидразинил-2-фенилэтил)-5-фенил-1*H*-пиразола и 3-(2-гидразинил-2-фенилэтил)-5-фенил-1*H*-пиразола [19].

Кетоны **18a–e** реагируют с гидразингидратом в этаноле при комнатной температуре с образованием 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **19a–e** с выходами до 84% (схема 6). Продуктов присоединения гидразингидрата по тройной связи в реакционных смесях не обнаружено [20].

Схема 6.



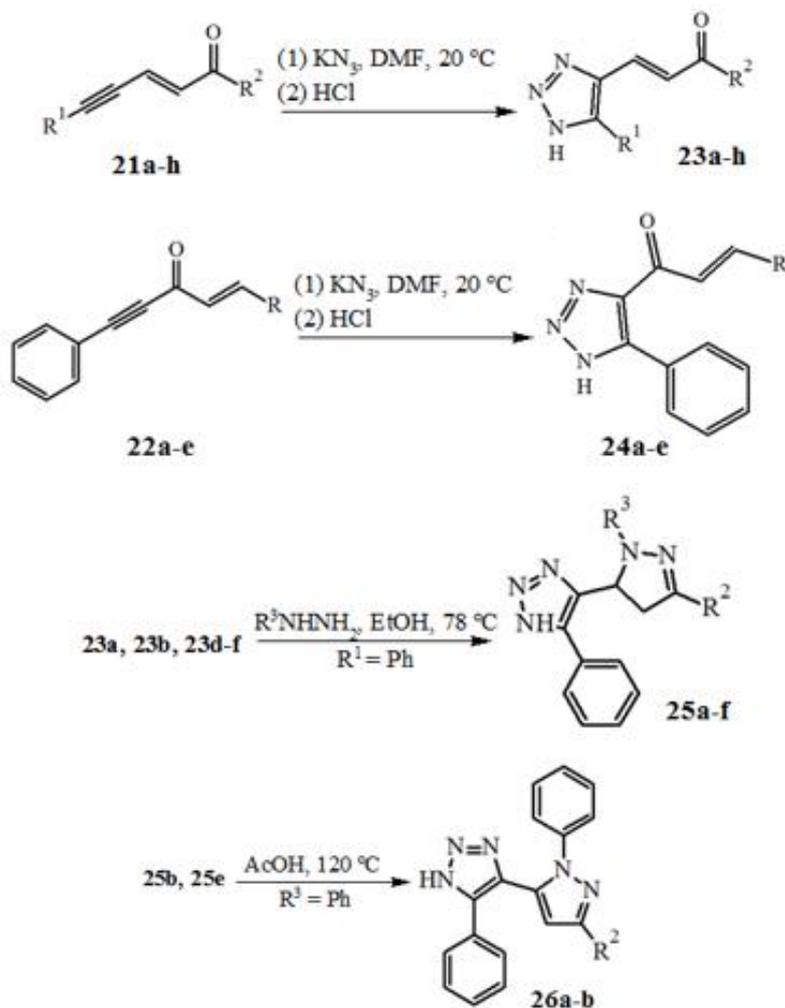
**18, 19 a** R = H. **b** R = Me. **c** R = OMe. **d** R = Cl. **e** R = Br



**20 a** R<sup>1</sup> = Me, **b** R<sup>1</sup> = Ph, **c** R<sup>1</sup> = 2-фурил

Азолилзамещенные 1,2,3-триазолы проявляют противомикробную активность [21, 22]. Арилацетиленилвинилкетоны **21a-h**, а также винилацетиленовые кетоны **22a-g** являются реакционноспособными диполярфилами, которые реагируют с  $\text{KN}_3$  в ДМФА при комнатной температуре. Реакции завершались менее чем за 1 час. После удаления растворителя и подкисления были получены 89-98% изомерных халконов **23a-h** и **24a-e** (схема 7). Соединения **23** и **24** представляют собой бесцветные или светло-желтые кристаллические мелкокристаллические вещества с острыми точками плавления, которые стабильны при хранении. Циклоприсоединение было региоселективным; согласно данным ТСХ и  $^1\text{H-NMR}$ , соединения **23** и **24** были получены в виде одного изомера. Аналогичная региоселективность наблюдалась ранее в реакциях некоторых активированных ацетиленов с азидами [23, 24].

Схема 7.



**21, 23 a**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ ; **21 b**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ , **21 c**  $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , **21 d**  $\text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , **21 e**  $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **21 f** тиофен-2-ил; **21 g**  $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ; **21 h**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ; **22, 24 a**  $\text{R} = \text{Ph}$ , **22 b**  $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **22 c**  $\text{R} = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ , **22 d**  $\text{R} = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ , **22 e** тиофен-2-ил; **25 a**  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Ph}$ , **25 b**  $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , **25 c**  $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **25 d**  $\text{R}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ , **25 e** тиофен-2-ил; **26 a**  $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , **26 b**  $\text{R}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ .

Соединения **23** довольно легко вступают в реакцию с гидразингидратом и фенилгидразингидрохлоридом при нагревании в кипящем этаноле с получением 72-93% 4-(4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазола **25a-f**.

Нагревание соединений **25b** и **25e** в кипящей уксусной кислоте под воздействием воздуха приводило к их дегидрированию с образованием пиразолилзамещенных 1,2,3-триазолов **26a** и **26b** (выход 82-89%).

Молекулярная структура 4-[3-(4-метилфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазола **25b** показан на рис. 1.

Молекула **25b** обладает асимметричным атомом углерода, и это соединение кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе (Fdd2), что указывает на присутствие обоих энантиомеров (рацемическое соединение). Дигидропиразольное кольцо характеризуется чередованием связей, а углы связи типичны для  $sp^3$ - ( $N^1$ ,  $C^4$ ,  $C^5$ ) и  $sp^2$ -гибридизированных атомов ( $N^2$ ,  $C^3$ ). Длины связей в триазольном кольце и связи в них указывают на делокализацию электронной плотности. Связь  $C^2$ - $C^5$  между гетероциклами близка к стандартной углерод-углеродной связи, тогда как связи между арильными заместителями и гетероциклами несколько укорочены. 1,2,3-триазольное кольцо является плоским в пределах 0.003 (3) Å. Кольцо дигидропиразола принимает конформацию оболочки, где атом  $N^1$  отклоняется на 0.087 (6) Å от плоскости, образованной другими атомами (среднее отклонение атомов составляет 0.005 (3) Å). Дигидропиразол и триазольные кольцевые плоскости образуют двугранный угол 75.3 (2) Å. Арильные заместители в кольце дигидропиразола почти копланарны (двугранные углы составляют 7.9 (2) Å для 4-метилфенильного кольца и 15.1 (2) Å для фенильного кольца. Фенильное кольцо на  $C^1$  повернуто на угол 34.1 (2) Å относительно плоскости кольца 1,2,3-триазола.

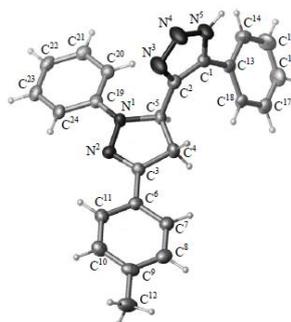


Рисунок 1 - молекулярная структура 4-[3-(4-метилфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазола **25b**

Токсичность соединений **23b** и **25b-d** изучали на *Daphnia magna*, которая обычно используется для количественного анализа токсического действия многих органических соединений [25]. Были определены летальные концентрации ( $LC_{50}$ ), минимальные летальные концентрации ( $LC_{Lo}$ ) и

минимальные концентрации, ингибирующие и полностью подавляющие размножение *Daphnia magna*. Соединения **23b** и **25b-d** характеризовались близкими значениями  $LC_{50}$ . Их летальный эффект наблюдался начиная с концентрации 0.01 мг/л и общей смертности от концентрации 0.5-1.0 мг/л. Все соединения отрицательно влияли на репродукцию *Daphnia magna* и увеличивали период внутриутробного развития плода.

Описанная методика синтеза пиразолилзамещенных 1,2,3-триазолов характеризуется высокими выходами, селективностью и легкой обработкой (не требует хроматографического разделения) [26, 27].

## 1.2. Молекулярная рефракция и поляризуемость

Общие физические свойства вещества (сыпучие свойства) как вес, плотность, показатель преломления, вязкость, морфология кристаллов и растворимость могут быть использованы для выявления подделок лекарственных веществ. Оборудование, необходимое для измерения этих свойств (например, рефрактометр, ареометр, лупа или микроскоп) относительно недорогое, портативное и прочное. Например, было показано, что простой рефрактометр может быть использован для мониторинга искажения контролируемых веществ путем измерения показателя преломления раствора препарата [28, 29].

Термодинамические методы, основанные на плотности и показателе преломления, используются для исследования межмолекулярных взаимодействий в растворе. Имеются теоретические и эмпирические уравнения, отражающие показатель преломления растворов с другими термодинамическими или электронными свойствами. Показатель преломления наряду с плотностью раствора полезен для расчета важных свойств, таких как молекулярная рефракция и поляризуемость. Изучение плотности и показателя преломления лекарственных растворов имеет большое значение для химических и фармацевтических наук.

Распространению рефрактометрии в качестве одного из важнейших физических методов анализа способствовало исключительно ценное совмещение высокой точности, технической простоты и доступности [30].

Измерение показателя преломления дает возможность установить концентрацию двухкомпонентных растворов, является важным критерием чистоты вещества. Показатель преломления среды определяет не только фазовую скорость света, но и преломление, отражение и дифракцию, происходящие на границе среды. Показатель преломления зависит от температуры  $T$  и длины волны  $\lambda$  источника света [31, 32].

Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственного средства регулируются различными взаимодействиями в растворе, такими как взаимодействие с лекарственными средствами, лекарственными препаратами и лекарственными солевыми растворами. Большая часть биохимического процесса происходит в водных средах, поэтому молекулярная рефракция и поляризуемость водных растворов лекарственного средства дают значительную информацию, которая полезна в фармацевтической химии.

Как два фундаментальных свойства материала, показатель преломления (или диэлектрическая постоянная) и плотность массы были широко исследованы исследователями в различных дисциплинах для различных целей с начала 20-го века. Было накоплено большое количество данных о чистых материалах, включая органические вещества, неорганические вещества и минералы.

Чтобы проиллюстрировать общую взаимосвязь между показателем преломления и массовой плотностью, собран полный набор данных для более чем 4000 чистых материалов, опубликованных в литературе, включая органические и неорганические вещества, минералы, которые показаны на рис. 2. Полное увеличение показателя преломления с увеличением плотности массы видно из рисунка. Показатель преломления линейно растет с массовым удельным весом, когда плотность массы значительно меньше  $1 \text{ г/см}^{-3}$ , но линейность исчезает для плотных материалов, таких как жидкости

и твердые тела. Плотные материалы имеют тенденцию демонстрировать относительно большой разброс, указывая тем самым, что, хотя массовая плотность является первичным фактором, определяющим показатель преломления, другие факторы также влияют на соотношение индекс-плотность.

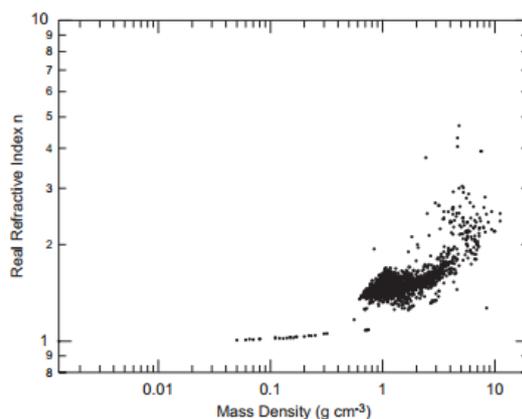


Рисунок 2 - зависимость показателя преломления от плотности массы для чистых материалов, собранных из различных источников, в том числе органических соединений, неорганических соединений и минералов

В последнее время большое внимание уделяется полимерам с высокими показателями преломления (HRIP), вследствие их потенциального применения в современных оптоэлектронных производствах, таких как оптические клеи или инкапсулянта для органического освещения диодные устройств (OLED) [33], фоторезисты для иммерсионной литографии с 193 нм [34], микролинзы для устройств с зарядовой связью (CCD) или дополнительных датчиков изображения оксида металла [35].

С микроскопической точки зрения, когда кусок диэлектрика помещен в приложенное электрическое поле, электрическая поляризация  $P$  (средний электрический дипольный момент на единицу объема) определяется выражением:

$$P = \rho \alpha \epsilon_0 E_{loc}, \quad (1)$$

где  $\rho$  - плотность молекул вещества,  $\alpha$  - средняя молекулярная поляризуемость,  $\epsilon_0$  - диэлектрическая проницаемость вакуума,  $E_{loc}$  - локальное электрическое поле, испытываемое отдельной молекулой.

С макроскопической точки зрения электрическая поляризация связана с приложенным электрическим полем  $E$ :

$$P = (\varepsilon - 1)\varepsilon_0 E, \quad (2)$$

где  $\varepsilon$  - диэлектрическая постоянная (также называемая относительной диэлектрической проницаемостью) материала.

Равенство уравнений (1) и (2) дает:

$$\varepsilon = 1 + \alpha \rho \frac{E_{loc}}{E}. \quad (3)$$

Поляризуемость является фундаментальной характеристикой вещества и зависит от его атомной и электронной структур. Поэтому с помощью рефрактометрических измерений можно решать такие задачи, как определение координации и размеров атомов, изучение природы химического взаимодействия и т.д. [36].

Устранение  $E_{loc}$  и  $E$  с использованием выражения Лоренца для локального электрического поля:

$$E_{loc} = E + \frac{P}{3\varepsilon_0} = \frac{1}{3}(\varepsilon + 2)E. \quad (4)$$

Дает так называемое соотношение Клаузиуса-Моссотти:

$$\frac{(\varepsilon - 1)}{(\varepsilon + 2)} = \frac{\rho \alpha}{3}. \quad (5)$$

В области оптических частот для прозрачных диэлектриков применяют соотношения Максвелла:

$$\varepsilon = n^2. \quad (6)$$

С другой стороны, число молекул в единице объёма ( $n_1$ ) пропорционально плотности вещества ( $d$ ):

$$n_1 = \frac{N_A}{M} d, \quad (7)$$

где  $N_A$  - число Авогадро,  $M$  – молекулярная масса.

Следовательно, можно преобразовать уравнение Клаузиуса - Моссотти в уравнение Лорентц - Лоренца:

$$\frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \frac{1}{d} = \frac{4\pi N_A}{3 M} \alpha = sR, \quad (8a)$$

где  $sR$  – удельная рефракция.

Исходное уравнение Клаузиуса-Моссотти было развито для статической или бесконечно низкой частоты, а соотношение Лорентца и Лоренца было для электромагнитных волн любой частоты. Тем не менее, ученые в работе [37] обобщили оригинальное соотношение Клаузиуса-Моссотти для любой частоты. Поэтому отношение Лоренца-Лоренца в принципе эквивалентно соотношению Клаузиуса-Моссотти.

Уравнение (8a) показывает, что функциональная связь между показателем преломления и массовой плотностью лучше представлена с уменьшенным показателем преломления в левой части в качестве зависимой переменной вместо самого показателя преломления. Этот пониженный показатель преломления часто называют удельным преломлением. Этот момент иллюстрирует рис. 3, который отображает те же данные, что и на рис. 2, но в виде удельной рефракции против массовой плотности. По сравнению с рис. 2, рис. 3 ясно демонстрирует лучшую линейность.

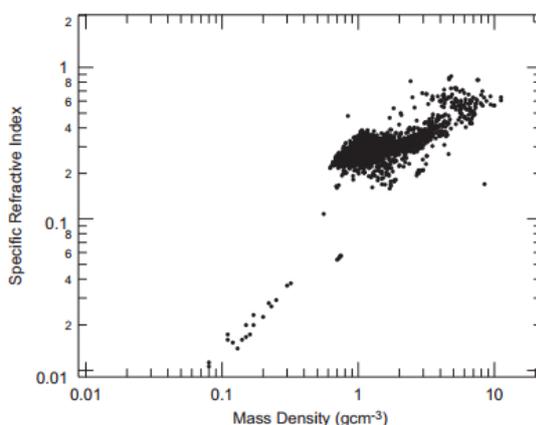


Рисунок 3 - то же, что на рис. 2, за исключением того, что он показывает зависимость удельного показателя преломления вместо самого показателя преломления от массовой плотности

Уравнение (8a) также показывает, что, помимо плотности массы, показатель преломления также зависит от молекулярной поляризуемости и молекулярной массы. Эта дополнительная зависимость, вероятно, ответственна за разброс точек данных, показанных на предыдущих двух рисунках, поскольку разные химические виды имеют тенденцию иметь разные значения молекулярной поляризуемости и молекулярной массы. В

результате отношение Лорентца-Лоренца использовалось в других формах. Одной из форм соотношения Лорентца - Лоренца является переписывание (8а) в виде:

$$\frac{(n^2-1)}{(n^2+2)\rho_m} = \frac{N_A\alpha}{3M}, \quad (8b)$$

где  $\rho_m$  – плотность массы.

Очевидно, что эта форма соотношения Лорентца - Лоренца полезна, когда правая часть не меняется.

Кроме удельной рефракции, вводится понятие молекулярной рефракции [см<sup>3</sup>/моль], которая равна произведению удельной рефракции на молекулярный вес:

$$MR = \frac{(n^2-1)M}{(n^2+2)d} = \frac{4\pi}{3} N_A \cdot \alpha = 2,52 \cdot 10^{24} \alpha. \quad (8c)$$

Как показано на рис. 2, линейная зависимость между показателем преломления и массовой плотностью приближенно имеет место, когда плотность массы  $\ll 1$ . Для материалов с малыми плотностями массы молекулы находятся далеко друг от друга, молекулярные взаимодействия слабы, а показатель преломления близок к 1. При этом условии разложение Тейлора удельной рефракции при  $n = 1$  дает:

$$\frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \approx \frac{2}{3} (n - 1). \quad (9)$$

Используя это приближение, уравнение (8а) может быть затем аппроксимировано формулой:

$$n = 1 + \frac{N_A\alpha}{2M} \rho. \quad (10)$$

Уравнение (10) доказывает линейную зависимость показателя преломления от плотности массы при плотности массы  $\ll 1$ . С физической точки зрения уравнение (10) обусловлено тем, что диполи в разбавленных системах с массовой плотностью  $\ll 1$  слишком далеки друг от друга, чтобы оказывать заметное влияние на локальное электрическое поле, т. е. локальное электрическое поле  $E_{loc}$  равно приложенному полю  $E$  (формула (3)).

Очевидно, что три различные формы соотношения Лоренц-Лоренца теоретически эквивалентны при описании отношения показателя преломления, плотности массы, поляризуемости молекул и молекулярной массы и должны быть одинаково способны вывести одну неизвестную величину (например, показатель преломления) из остальных трех величин (например, массы, плотности, молекулярной поляризуемости и молекулярного веса). Их отличие заключается, главным образом, в практической, когда не все три необходимых количества находятся в распоряжении. Отношение Лоренца-Лоренца в его различных эквивалентных формах является более общим, чем линейное отношение, охватывающее газы, жидкости и твердые тела. Линейное соотношение приближенно справедливо для разбавленных систем, где молекулы находятся далеко друг от друга [38].

При использовании формулы Лоренц - Лоренца следует иметь в виду, что она является лишь первым приближением, поскольку основана на упрощающих предположениях относительно внутреннего поля. Более детальное и строгое рассмотрение вопроса о связи диэлектрической постоянной и показателя преломления с поляризуемостью молекул было проведено Онзагером (1936 г.) и Бетгером (1938-1946 гг.). Так, для чистого вещества (состоящего из одного типа молекул) Бетгер получил:

$$\frac{(n^2-1)(2n^2+1)}{12\pi n^2} \frac{1}{d} = \frac{N_A}{M} \frac{\alpha}{1 + \frac{\alpha}{r^3} \frac{2n^2-2}{2n^2+1}} \quad (11)$$

Таким образом, по Бетгеру функция  $f(n)$  в выражении (11) не универсальна и содержит зависящий от свойств частиц параметр  $\frac{\alpha}{r^3}$ . Связано это с тем, что в отличие от представлений Лоренца внутреннее поле, действующее на данную частицу, зависит от ее природы (радиуса, поляризуемости) и для разных частиц различно.

В электромагнитном поле видимого света поляризуемость молекул практически полностью определяется смещением электронов и равна сумме эффектов смещений отдельных электронов. Последнее условие придает

молекулярной рефракции химических соединений характер аддитивной константы. Она может быть определена теоретически как сумма рефракций отдельных атомов, входящих в состав молекулы с учетом добавок (инкрементов), которые учитывают наличие и количество кратных связей.

Таблица 1 - структурные и атомные инкременты молекулярной рефракции.

Группа	Составляющая
Водород	1.100
Углерод	2.418
Кислород:	
эфирный	1.643
гидроксильный	1.525
карбонильный	2.211
Хлор	5.967
Иод	13.900
Бром	8.865
Азот:	
Аминный:	
первичный	2.328
вторичный	2.502
третичный	2.840
Нитрильный	3.118
Инкремент двойной связи	1.733
Инкремент тройной связи	2.336
Нитрогруппа в бензольном ядре	7.700

Эти результаты показывают, что, с физической точки зрения для смеси Лорентца-Лоренца, не только массы, объемы, моли и молекулярные поляризуемости молекул являются аддитивными или сохраняются в процессе

образования смеси, но также они удовлетворяют соотношению Лоренца-Лоренца. Поскольку аддитивные свойства часто связаны с идеальными смесями, а соотношение Лоренца-Лоренца требует локального электрического поля Лоренца, смесь Лоренца-Лоренца можно рассматривать как идеальную смесь с локальным полем Лоренца [38].

Количественный рефрактометрический анализ растворов предполагает, что известна зависимость между их составом и показателем преломления. Для ряда объектов промышленного значения, таких как спирты, сахара, важнейшие кислоты, основания и соли, зависимость показателей преломления от состава изучалась многократно. Для многих двойных систем имеются также эмпирические формулы, связывающие показатель преломления и концентрацию. Если для анализируемой системы в литературе нет данных, то обычно пользуются кривыми показателей преломления, построенными по результатам измерения специально приготовленных растворов точно известного состава.

### 1.3. Экспериментальные методы определения поляризуемости

Для определения поляризуемости используют рефрактометрический метод, основанный на измерении показателя преломления, с помощью рефрактометра. Показатель преломления вещества связан с его плотностью. На химических предприятиях чаще всего определяют плотность жидкостей с помощью пикнометра или ареометра.

Пикнометрический метод определения плотности жидкости основан на взвешивании жидкости, занимающей в пикнометре определенный объем, который был найден весовым способом.

В работе [39] пикнометрическим методом определили, что поляризуемость молекул *n*-алкилэтаната в растворах линейно возрастает при увеличении молярной массы эфира в гомологическом ряду. Это согласуется с литературными данными о возрастании дипольных моментов молекул *n*-алкилэтанатов [40]. Полученные уравнения с точностью  $\pm 0.01 \text{ см}^3/\text{моль}$  описывают молярные объемы и рефракции растворов систем

этилэтанойт - н-алкилэтанойт и могут быть использованы для прогнозирования свойств растворов других систем, а также для оперативного контроля в производстве сложных эфиров уксусной кислоты.

Основные достоинства метода:

- Высокая точность измерения плотности при взвешивании на аналитических весах при постоянной температуре.

- Небольшая площадь свободной поверхности жидкости в приборе практически полностью исключает испарение жидкости или поглощение влаги из воздуха в ходе измерений.

- Возможность раздельного проведения операций термостатирования жидкости в пикнометре и ее последующего взвешивания.

#### 1.4. Расчет поляризуемости квантово-химическими методами

При расчете поляризуемости широко распространены квантово-химические методы. Для вычисления физико-химических параметров используют компьютерные программы: HyperChem, Gamess, Gaussian.

Молекулярную поляризуемость можно определить, используя связанные с ней возмущенные уравнения Хартри-Фока (СРНФ). Для таких методов, как теория связанных кластеров, где этот метод недоступен, поляризуемость может быть вычислена с использованием приближения линейной аппроксимации [41 - 44].

Поляризуемости нанотрубок имеют решающее значение для понимания их физических свойств и представления новых идей таких, как электрооптические устройства [45-47]. Теоретическое исследование физико-химических свойств углеродных трубок с точки зрения различных полуэмпирических [48], неэмпирических и DFT [49] подходов является важным вопросом. Структуры соединений были полностью оптимизированы с помощью силового поля MM+ с помощью HyperChem V8. Статические и динамические поляризуемости были оценены полуэмпирическим квантово-химическим методом (PM6) [50].

Показано, что сила групп Донора / Акцептора влияет на значения статической и динамической поляризуемостей. Полуэмпирический метод PM6 дал превосходное качество линейной корреляции для поляризуемостей в соответствии с эмпирическими моделями, основанными на молекулярных объемах, поляризуемости Миллера, QSAR и числом электронов, коэффициент корреляции был выше 0.97. Исследование показало, что замещенные углеродные нанотрубки (NO<sub>2</sub>-CNTs-D) имеют большое значение поляризуемости и, следовательно, могут иметь потенциальные применения в разработке нелинейных оптических материалов (NLO).

В работе [51] молекулярные структуры оптимизировали неэмпирическим методом в базе STO 6-31G. Была использована компьютерная программа Gamess [52] для этой цели. Далее проводился поляризуемый континуум-сольватационный анализ производных пиразола, содержащих C, H, N, Cl и Br. По сравнению с результатами, полученными в результате моделирования *ab initio* HF / STO 6-31G, было показано, что самосогласованное поле в модели поляризуемого континуума, такое как свободная энергия и ее компоненты, дает точное представление взаимодействий растворенного вещества и растворителя.

Вследствие использования программы Gaussian были представлены расширенные гауссовы базисные множества тройного и четверного дзета-валентного качества и поляризационные функции для атомов K, от Sc до Kr, Rb и от Y до Xe. Они были построены из полностью электронных неударенных множеств путем добавления диффузных функций (s, p, d, f, g и h симметрии), которые были оптимизированы для основных состояний анионов. Из этих наборов рассчитаны Хартри-Фок, теория возмущений Мюллера-Плессета второго порядка, электрический дипольный момент функционала плотности и поляризуемости для выборки молекул, а также кластеров C<sub>n</sub> и Ag<sub>n</sub> (n ≤ 4), которые были сопоставлены с теоретическими и экспериментальные значения, имеющиеся в литературе [53].

Значительный интерес представляют квантово-химические расчеты структуры, дипольного момента и поляризуемости фосфорильных соединений (ФС) в газовой фазе. Этот интерес вызван широким применением ФС в научной и практической деятельности, а также ограниченными возможностями экспериментальных методов для определения указанных параметров, особенно для многоатомных ФС.

Как известно, поляризуемость молекул хорошо коррелирует с их объемом и, соответственно, точность расчета поляризуемости зависит от точности расчета геометрических параметров молекул. Улучшение точности вычисления геометрических параметров ФС с расширением базисных множеств и переход от метода DFT (B3LYP) к методу MP2full сопровождается характерным уменьшением длин связей и уменьшением объема молекул. Например, объем молекулы  $\text{POF}_3$ , рассчитанный для геометрических параметров, полученных методом MP2full с базисными наборами Даннинга, составлял: Å<sup>3</sup>: 48.2 (aug-cc-pVDZ), 47.2 (aug-cc-pVTZ), 47.0 (Aug-cc-pVQZ, сравнительный метод). Видно, что с расширением базисного множества и увеличением точности вычисления геометрических параметров объем молекулы уменьшается.

Таким образом, результаты исследования показывают, что применение выбранных квантово-химических методов и базисных множеств позволяют вычислять структуру, дипольный момент и поляризуемость относительно простых малоатомных молекул ФС с высокой точностью и низкими вычислительными затратами [54].

#### 1.5. Количественное соотношение «структура – свойство».

В новых правилах в отношении химических веществ Европейской комиссией указано, что на уровне регистрации химических веществ регистрант должен включать информацию из альтернативных источников (например, из количественного соотношения структура-активность (QSAR)), которые могут помочь в идентификации наличия или отсутствия опасных свойств вещества и которые могут в некоторых случаях заменять результаты

испытаний на животных. Очевидно, что для данных целей важно использовать модели QSAR, которые дают надежные оценки, то есть проверенные модели QSAR.

Двумя хорошо известными прогностическими методами, основанными на знании химических структур и их соотношением с химическими свойствами, являются QSAR (количественное соотношение структура-активность) и QSPR (количественное соотношение структура-свойство). Данные методы – это дороги к науке о химико-биологических взаимодействиях, с помощью которой можно сделать оценки биологической активности соединений, еще не прошедших испытания. Метод количественного соотношения структура-свойство широко используется в процессе разработки лекарств, где детальная структурная информация о взаимодействиях лиганд-рецептор не доступна экспериментально.

На протяжении многих лет подходы QSAR интенсивно и успешно используются для анализа и прогнозирования различных видов деятельности и свойств (например, противовирусной и противораковой активности, токсичности и т. д. [55, 56]) отдельных соединений. Все подходы QSAR основаны на простом постулате, согласно которому любое свойство химического соединения является функцией его структуры, и его следствие, что соединения с подобными структурами, как ожидается, будут иметь сходные биологические активности. Эти принципы должны применяться не только к отдельным соединениям, но и к их смесям. Это означает, что QSAR можно с успехом использовать для прогнозирования свойств смеси из состава смеси и ее составных структур.

QSAR отошел от первоначальных простых и интерпретируемых линейных моделей, разработанных с использованием лишь нескольких дескрипторов, к сложным многопараметрическим и, нередко, нелинейным подходам. Однако в работе [57] (т. е. относительно небольших наборов данных) линейные подходы и неаддитивные химические параметры будут

по-прежнему полезными и даже предпочтительными из-за возможности интерпретации полученных результатов с последующим целевым исследованием новых смесей с улучшенными свойствами.

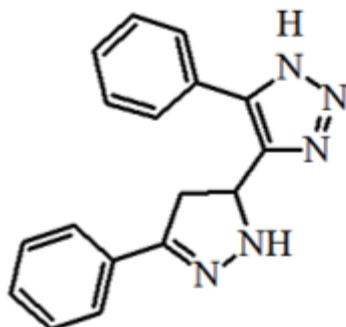
Многие структурные данные о биологических мишенях и их взаимодействии с наркотиками (и их смесями) будут выявлены и собраны в ближайшем будущем. Это решит проблему нехватки данных, которая имеет решающее значение для QSAR смесей в настоящее время. Наличие структурных данных и постоянно растущая вычислительная мощность позволяют сделать вывод о том, что теоретические методы в будущей лекарственной химии не будут ограничиваться только методами QSAR, но все более и более востребованными будут такие структурные подходы, как расчеты стыковки и молекулярной динамики.

## 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1. Объекты исследования

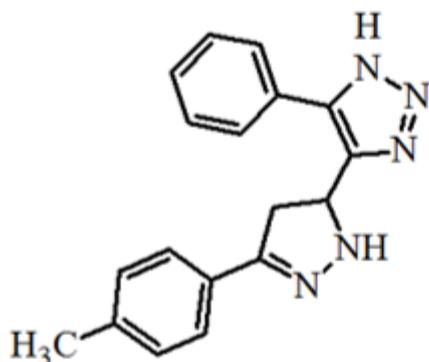
Объектами исследования являются 6 производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолов.

#### 1. 5-фенил-4-[3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-1*H*-1,2,3-триазол



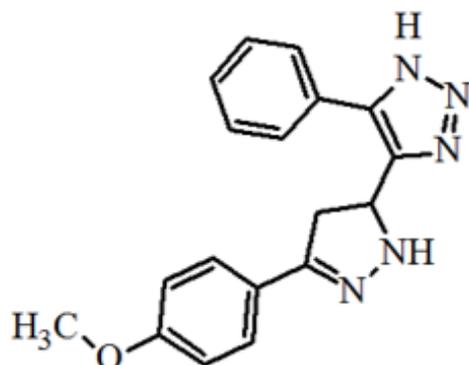
$M = 277.305$  г/моль

#### 2. 4-[3-(4-метилфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол



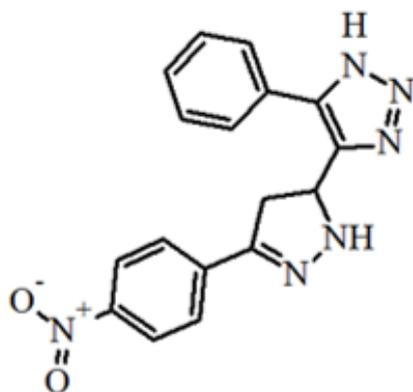
$M = 291.331$  г/моль

#### 3. 4-[3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол



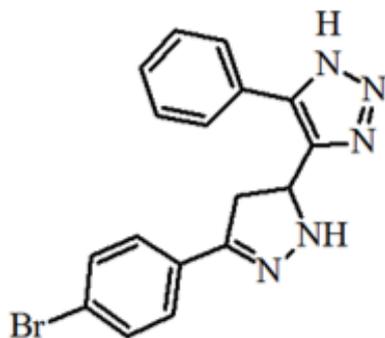
$M = 307.332$  г/моль

4. 4-[3-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил]-5-фенил-1Н-1,2,3-триазол



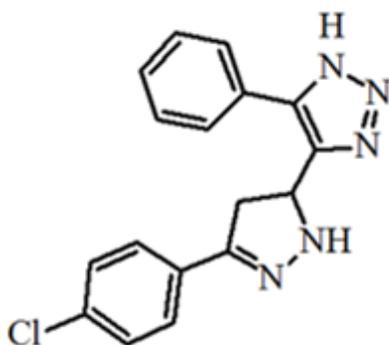
$M = 322.302$  г/моль

5. 4-[3-(4-бромфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил]-5-фенил-1Н-1,2,3-триазол



$M = 356.201$  г/моль

6. 4-[3-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил]-5-фенил-1Н-1,2,3-триазол



$M = 311.549$  г/моль

## 2.2. Реагенты и оборудование

- 1) Лабораторные весы HCB 123 ADAM;
- 2) Аналитические весы;

- 3) УФ-спектрофотометр UNICO 2800;
- 4) Ультразвуковая ванна «Сапфир»;
- 5) Хроматограф жидкостный высокоэффективный 1220 Infinity LC, производства Agilent Technologies с программным обеспечением Open Lab;
- 6) Колонка хроматографическая ZORBAX Eclipse Plus C 18 (100x4.6 мм), с размером частиц 5 мкм;
- 7) Шприц для хроматографии Agilent;
- 8) Лабораторный ИК фурье-спектрометр ФСМ-1201;
- 9) Рефрактометр Пульфриха;
- 10) Набор пикнометров на 1 мл;
- 11) Термометр;
- 12) Гидразин гидрат  $N_2H_4 \times H_2O$ ;
- 13) Спирт этиловый ректификованный технический;
- 14) Ацетонитрил для хроматографии  $CH_3CN$ ;
- 15) Вода дистиллированная;
- 16) Коммерчески доступные органические соединения.

### 2.3. Методика получения производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолов

К навеске 0.001 моль триазольного халкона добавили 2 мл водного гидразина. Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20-30 минут до полного превращения исходного реагента (проверка на ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе.

### 2.4. Условия проведения ИК-исследования

ИК спектры регистрировались на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr, использовали кюветы из KBr и  $CaF_2$ , толщина поглощающего слоя 0.2 мм. Растворители перед использованием очищали. Спектры записывали в диапазоне  $4000-400\text{ см}^{-1}$ .

### 2.5. Методика рефрактометрического исследования.

Экспериментальное определение рефракции исследуемых соединений проводили, измеряя плотность раствора и показатель преломления. Плотности растворов определялись пикнометрическим методом. Показатель преломления полученных растворов, растворителя и дистиллированной воды измеряли на рефрактометре Пульфриха.

Расчет плотности ( $\text{г/см}^3$ ) проводили по формуле:

$$\rho = \frac{\rho_{\text{H}_2\text{O}} \cdot (m_2 - m_0)}{m_1 - m_0} \quad (12)$$

где  $m_0$  – масса пустого высушенного пикнометра, г;  $m_1$  – масса пикнометра, заполненного водой, г;  $m_2$  – масса пикнометра с исследуемым раствором, г;  $\rho_{\text{H}_2\text{O}}$  – плотность воды при  $25.5^\circ\text{C}$ ,  $\text{г/см}^3$ .

Мольная доля вещества:

$$\chi_{\text{в-ва}} = \frac{n_{\text{в-ва}}}{n_{\text{общ}}} = \frac{\frac{m_{\text{в-ва}}}{Mr_{\text{в-ва}}}}{\frac{m_{\text{в-ва}}}{Mr_{\text{в-ва}}} + \frac{m_{\text{р-ля}}}{Mr_{\text{р-ля}}}} \quad (13)$$

Мольная доля растворителя:

$$\chi_{\text{р-ля}} = \frac{n_{\text{р-ля}}}{n_{\text{общ}}} = \frac{\frac{m_{\text{р-ля}}}{Mr_{\text{р-ля}}}}{\frac{m_{\text{в-ва}}}{Mr_{\text{в-ва}}} + \frac{m_{\text{р-ля}}}{Mr_{\text{р-ля}}}} \quad (14)$$

Молярная масса раствора:

$$M = \chi_{\text{р-ля}} \times Mr_{\text{р-ля}} + \chi_{\text{в-ва}} \times Mr_{\text{в-ва}} \quad (15)$$

По формуле Лоренца-Лорентца рассчитали молекулярную рефракцию:

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \cdot \frac{M}{\rho} \quad (16)$$

где  $MR$  – молекулярная рефракция ( $\text{см}^3/\text{моль}$ );  $n$  – показатель преломления,  $M$  – молярная масса,  $\text{г/моль}$ ;  $\rho$  – плотность,  $\text{г/см}^3$ .

Молекулярную рефракцию растворенного вещества рассчитывали по формуле:

$$MR_{\text{эксп}} = \frac{(MR_{\text{р-ра}} - \chi_{\text{р-ля}} \cdot MR_{\text{р-ля}})}{\chi_{\text{в-ва}}} \quad (17)$$

Из экспериментальных значений молекулярной рефракции определены значения поляризуемости исследованных соединений из формулы:

$$MR = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot N_A \cdot \alpha, \quad (18)$$

где  $\alpha$  – поляризуемость.

## 2.6. Расчет параметров QSAR-анализа

С помощью программы «HyperChem» полуэмпирическим квантово-химическим методом с полной оптимизацией геометрии рассчитали дипольный момент,  $D$ , площади поверхностей,  $\text{Å}^2$ , объем,  $\text{Å}^3$ , поляризуемость,  $\text{Å}^3$ , параметр гидрофобности, молекулярную рефракцию,  $\text{см}^3/\text{моль}$ .

Таблица 2 - квантово-химические параметры соединений **1-6**

Соединение	$\mu, D$	$S, \text{Å}^2$	$V, \text{Å}^3$	$\alpha_{\text{адл}}, \text{Å}^3$	$\lg P$	$MR_{\text{адл}}, \text{см}^3/\text{моль}$
<b>1</b>	2.129	381.01	835.98	33.22	2.73	90.84
<b>2</b>	2.132	415.27	876.50	35.06	3.19	95.88
<b>3</b>	2.131	442.30	914.83	35.70	2.47	97.30
<b>4</b>	2.134	438.03	901.21	34.94	2.68	98.16
<b>5</b>	2.121	425.19	898.95	35.85	3.52	98.46
<b>6</b>	2.120	416.38	880.11	35.15	3.24	95.64

## 2.7. Методика проведения ВЭЖХ

В качестве сорбатов были использованы 6 производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенных 1,2,3-триазолов, растворенных в ацетонитриле.

Хроматографическое исследование проводили в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ). Эксперимент выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1220 с изократическим насосом, с УФ-спектрофотометрическим детектором. Использовали хроматографическую колонку ZORBAX Eclipse Plus C18 (100x4.6 мм), с размером частиц 5 мкм.

В качестве подвижной фазы применяли водно-ацетонитрильный элюент ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ) в объемном соотношении 80:20. Скорость подачи подвижной фазы 0.600 мл/мин. Перед экспериментом подвижную фазу

дегазировали в ультразвуковой ванне «Сапфир». Детектирование проводили при длине волны УФ-детектора в диапазоне 239-245 нм.

По данным эксперимента рассчитали значения фактора удерживания  $k$ . Для определения фактора удерживания  $k$  в качестве несорбирующегося вещества в ОФ-варианте ВЭЖХ был использован нитрит натрия.

Для расчета фактора удерживания использовали формулу:

$$k = \frac{t_R - t_0}{t_0}, \quad (19)$$

где  $t_R$  – время удерживания исследуемого вещества, с;  $t_0$  – время удерживания несорбирующегося вещества, с.

## 2.8. Расчет биологической активности.

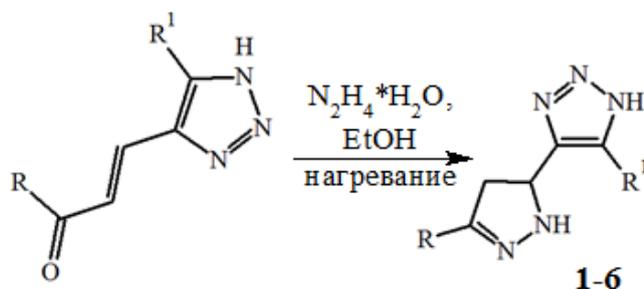
Вероятность проявления некоторых видов биологической активности были определены с помощью интернет - ресурса PASSOnline.

Использовали свободно доступный веб-ресурс PASSOnline для прогноза спектров биологической активности органических соединений по их структурным формулам, обеспечивающий предсказание более 4 тысяч видов биологической активности со средней точностью свыше 95%. Прогноз осуществляется на основе анализа связей структура–активность в обучающей выборке, содержащей информацию о структуре и биологической активности более 300 тысяч органических соединений.

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе нами были получены 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолы **1-6** (схема 7), которые легко вступают в реакцию циклоконденсации с  $N_2H_4 \times H_2O$ . Взаимодействие кетонов с гидразингидратом протекает при 20-30 минутном нагревании исходных соединений в отсутствие растворителя с образованием аддуктов **1-6**. Введение в молекулу электроноакцепторных заместителей сокращает время проведения реакции. Были получены устойчивые соединения с выходами 75 – 87% (таблица 3).

Схема 7.



$R^1 = Ph$ , **1**:  $R = Ph$ , **2**:  $R = 4-CH_3-C_6H_4$ , **3**:  $R = 4-CH_3O-C_6H_4$ , **4**:  $R = 4-NO_2-C_6H_4$ ,  
**5**:  $R = 4-Br-C_6H_4$ , **6**:  $R = 4-Cl-C_6H_4$ .

Таблица 3 – характеристики соединений **1-6**

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., °С	$\lambda$ , нм	Цвет соединения	Выход, %
<b>1</b>	$C_{17}H_{15}N_5$	134–135	240	светло-желтый	82
<b>2</b>	$C_{18}H_{17}N_5$	129–131	245	светло-розовый	83
<b>3</b>	$C_{18}H_{17}N_5O$	130-132	244	серый	84
<b>4</b>	$C_{17}H_{14}N_6O_2$	146-148	241	желтый	75
<b>5</b>	$C_{17}H_{14}BrN_5$	133-135	244	светло-серый	85

6	$C_{17}H_{14}ClN_5$	134-135	239	темно-желтый	87
---	---------------------	---------	-----	--------------	----

Строение продуктов **1-6** подтверждается ИК спектрами.

Наличие углеродных атомов группы C=N пиразолинового ядра соединений **1-6** подтверждается полосой в области  $1607\text{--}1587\text{ см}^{-1}$ , полоса валентных колебаний NH группы пиразолинового цикла лежит в области  $3436\text{--}3354\text{ см}^{-1}$ , а полоса валентных колебаний группы NH триазольного цикла при  $3290\text{--}3263\text{ см}^{-1}$  (рис. 4-5) [58].

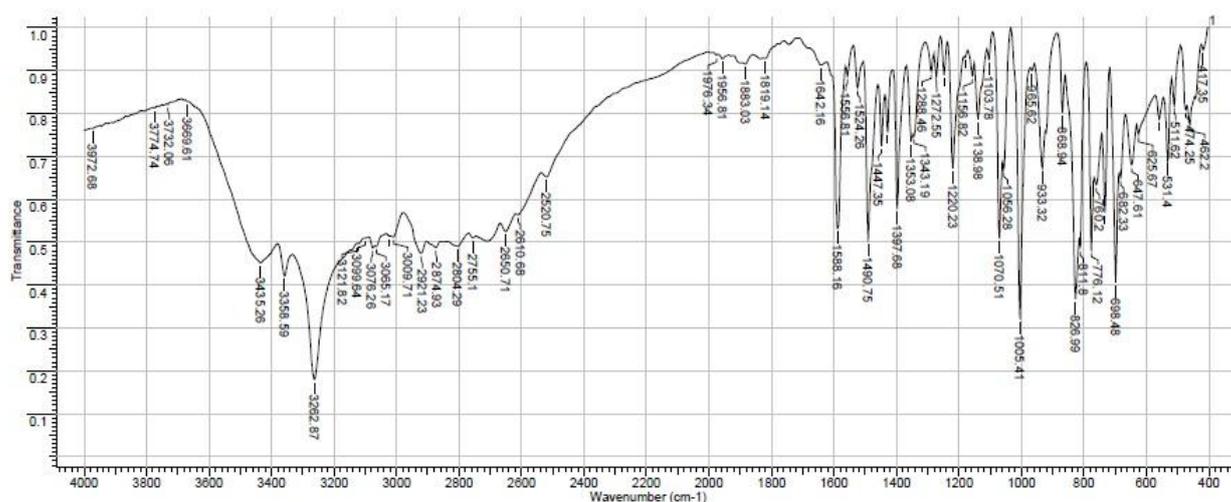


Рисунок 4 – ИК-спектр 4-[3-(4-бромфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил]-5-фенил-1H-1,2,3-триазола **5** таблетка KVg

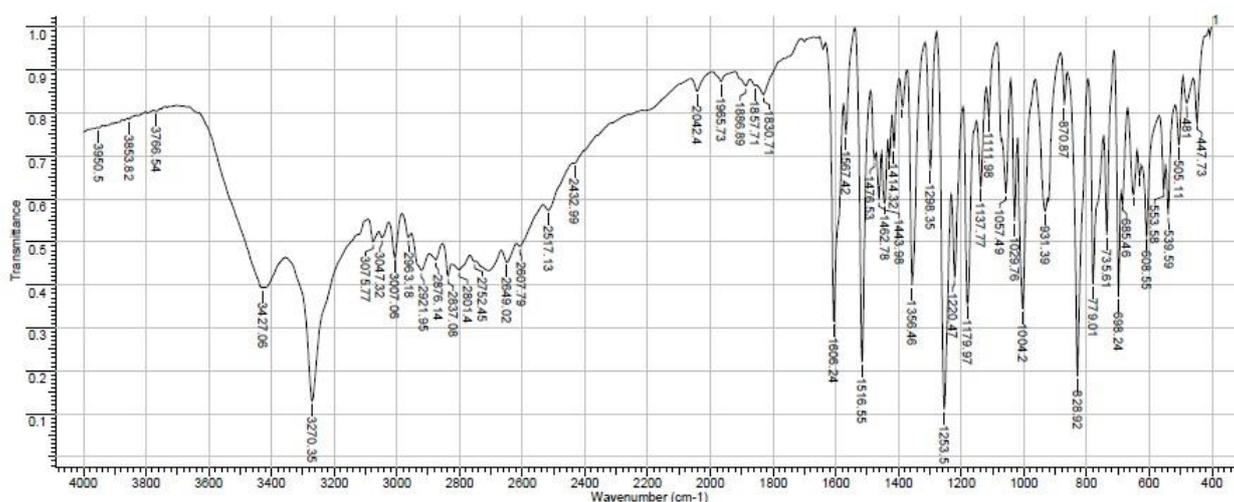


Рисунок 5 – ИК-спектр 4-[3-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил]-5-фенил-1H-1,2,3-триазола **3** таблетка KVg

Работа по рефрактометрическому определению поляризуемости синтезированных веществ проводилась в этаноле при температуре 24.5 °С (таблица 4).

Таблица 4 - результаты экспериментальных расчетов молекулярной рефракции и поляризуемости соединений **1-6** (растворитель – этанол)

№ соединения	$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	$n_D^{20}$	$\alpha_{\text{эксп}}$ , Å <sup>3</sup>	MR <sub>эксп</sub> , см <sup>3</sup> /моль	dMR, см <sup>3</sup> /моль
1	0.681	1.3553	41.62	116.17	25.33
2	0.683	1.3550	47.97	120.89	25.01
3	0.682	1.3555	50.66	127.67	30.37
4	0.684	1.3569	54.23	135.93	37.77
5	0.683	1.3567	58.26	146.82	48.36
6	0.680	1.3565	51.79	130.52	34.88

Влияние заместителей имеет большое значение на величину поляризуемости. Это подтверждается данными из таблиц 2 и 4.

Как и следовало ожидать, влияние заместителей имеет большое значение на величину поляризуемости. Соединения, имеющие в своем фенильном кольце заместители, обладают наибольшей величиной поляризуемости в своих рядах. Это говорит о том, что каждый заместитель вносит свой вклад.

Так, например, соединение 5, содержащее бром в фенильном кольце, имеет большую поляризуемость, чем соединение 1, содержащее незамещенный фенил. Или, соединение 2, содержащее метильный заместитель в фенильном кольце, так же имеет большую поляризуемость, по сравнению с соединением 1.

Из данных видно, что для исследованных соединений наблюдаются большие величины экзальтации молекулярной рефракции. Причиной этого, возможно, является комплекс межмолекулярных водородных связей в кристаллических структурах этих соединений. Это предположение подтверждало и рентгеноструктурное исследование производных триазолов

[27]. Возможно, при растворении в полярном растворителе, эти связи не разрушаются, кроме того, можно предположить и образование водородных связей с растворителем.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что бром вносит наибольший вклад, который равен 7.62. Наименьший вклад вносит хлор – 4.8.

Для определения фактора удерживания  $k$  в качестве несорбирующегося вещества в ОФ ВЭЖХ измерили время удерживания  $\text{NaNO}_2$ :

$$t_0 = 0.820 \text{ мин}$$

По формуле (19), приведенной в экспериментальной части, рассчитали коэффициент удерживания  $k$  (таблица 5).

Таблица 5 - хроматографические параметры удерживания соед. **1-6**

Соединение	$t_R$ , мин	$k$	$\lg k$
<b>1</b>	1.261	0.538	-0.269
<b>2</b>	1.283	0.565	-0.248
<b>3</b>	1.267	0.545	-0.264
<b>4</b>	1.354	0.651	-0.186
<b>5</b>	1.350	0.646	-0.190
<b>6</b>	1.315	0.604	-0.219

Используя параметры, рассчитанные по экспериментальным данным и в программе «HyperChem», исследовали корреляционные зависимости «удерживание – свойство». Корреляции типа «структура-свойство» анализируются с целью нахождения прогностических зависимостей, которые позволят вести целенаправленный синтез веществ с определенными свойствами.

На рисунках 6-10 показаны зависимости фактора удерживания от молекулярной рефракции и поляризуемости, рассчитанные по экспериментальным данным и в программе «HyperChem», липофильности. Данные графики имеют одинаковую прямопропорциональную зависимость.

Соединение **5**, содержащее бром в фенильном кольце, в отличие от соединения **6**, содержащего хлор в фенильном кольце, обладает высоким удерживанием, которое не согласуется с изменением поляризуемости. Этот факт отмечался и в ранее проведенных исследованиях [59].

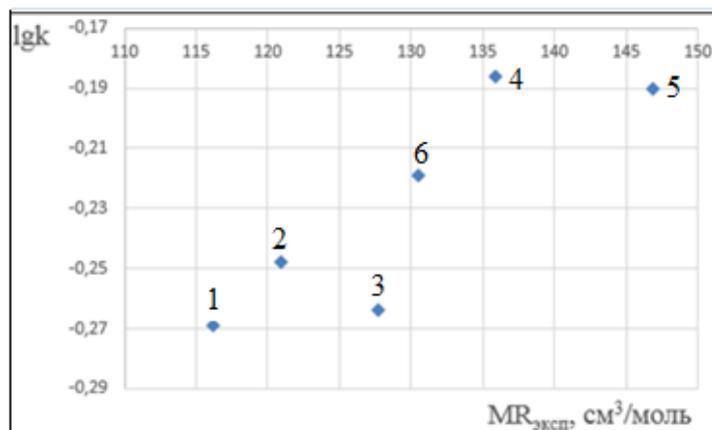


Рисунок 6 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1-6** от молекулярной рефракции, рассчитанной по экспериментальным данным

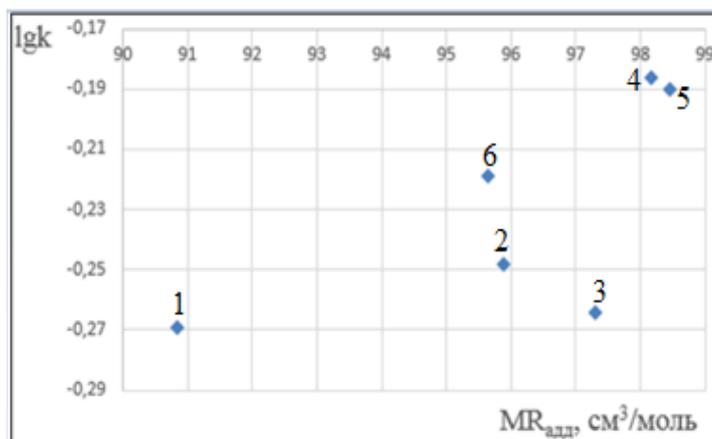


Рисунок 7 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1-6** от молекулярной рефракции, рассчитанной в программе «HyperChem»

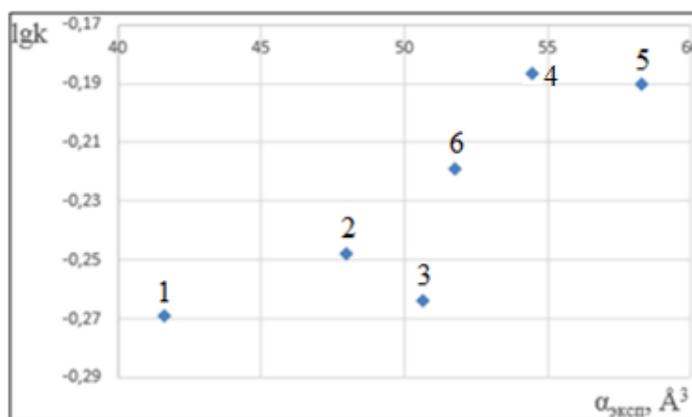


Рисунок 8 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1-6** от поляризуемости молекул, рассчитанной по экспериментальным данным

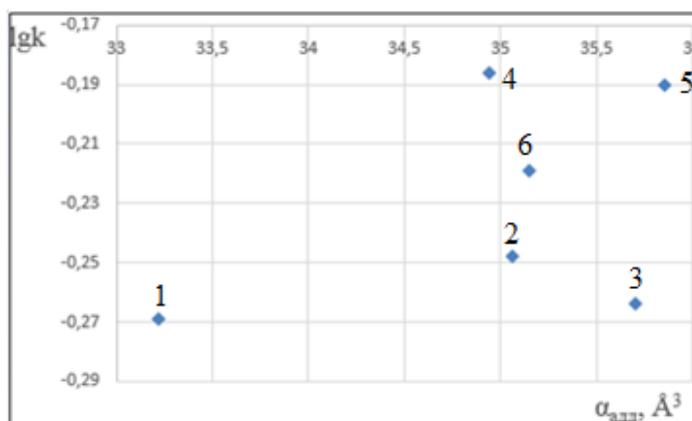


Рисунок 9 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1-6** от поляризуемости молекул, рассчитанной в программе «HyperChem»

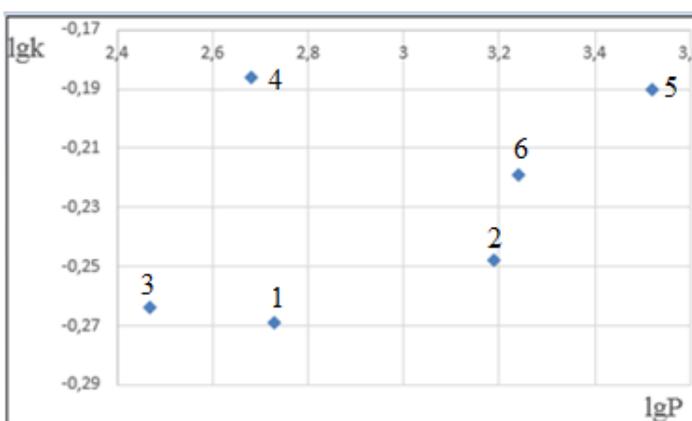


Рисунок 10 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1-6** от липофильности молекул, рассчитанной в программе «HyperChem»

Исходя из ранее рассмотренных зависимостей (рис. 6-10), были выделены группы структурных аналогов, рассмотренные в дальнейшем отдельно (рис. 11-13).

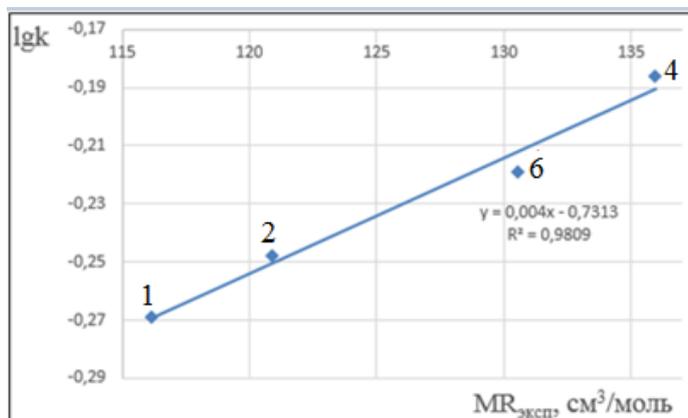


Рисунок 11 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений 1, 2, 4 и 6 от молекулярной рефракции, экспериментально рассчитанной

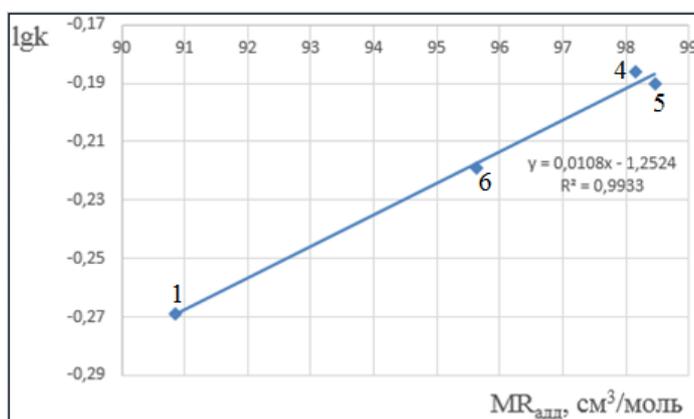


Рисунок 12 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений 1, 4, 5 и 6 от молекулярной рефракции, рассчитанной в программе «HyperChem»

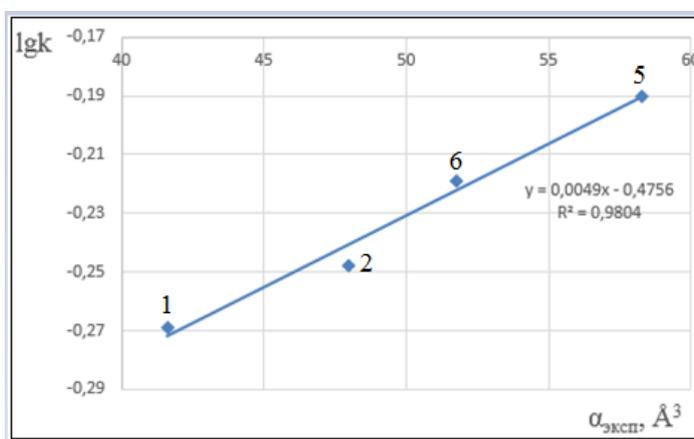


Рисунок 13 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1, 2, 5, 6** от поляризуемости молекул, экспериментально рассчитанной

Наличие прямопропорциональной зависимости позволяет оценивать хроматографическое поведение веществ без проведения эксперимента.

Расчет биологической активности проводился с помощью Интернет-ресурса PASSOnline. Ниже приведены данные о вероятности проявления некоторых видов биологической активности соединений **1-6** (таблицы 6–11).

Таблица 6 - вероятность проявления видов биологической активности соединения **1**

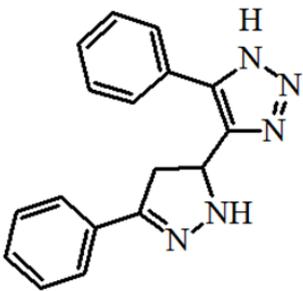
№	Структура соединения	Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект
<b>1</b>		0.730	0.009	Ингибитор птериндезаминазы
		0.408	0.103	Противовирусный (Пикорнавирус)
		0.495	0.007	Противоопухолевый (рак яичников)
		0.627	0.004	Лечение болезни почек
		0.535	0.005	Противоопухолевый (немелкоклеточный рак легкого)

Таблица 7 - вероятность проявления видов биологической активности соединения **2**

№	Структура соединения	Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект
		0.660	0.017	Ингибитор

2				птериндезаминазы
		0.327	0.187	Противовирусный (Пикорнавирус)
		0.431	0.010	Противоопухолевый (рак яичников)
		0.555	0.004	Лечение болезни почек
		0.442	0.009	Противоопухолевый (немелкоклеточный рак легкого)

Таблица 8 - вероятность проявления видов биологической активности соединения 3

№	Структура соединения	Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект
3		0.321	0.195	Противовирусный (Пикорнавирус)
		0.390	0.056	Противоаллергический
		0.431	0.010	Противоопухолевый (рак яичников)
		0.488	0.005	Лечение болезни почек
		0.508	0.005	Противоопухолевый (немелкоклеточный рак легкого)

Таблица 9 - вероятность проявления видов биологической активности соединения 4

№	Структура соединения	Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект

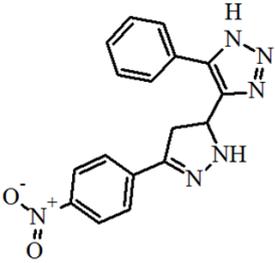
4		0.687	0.048	Ингибитор химозин
		0.452	0.036	Сосудорасширяющий, ишемический
		0.461	0.009	Противоопухолевый (рак яичников)
		0.423	0.056	Лечение болезни почек
		0.456	0.008	Противоопухолевый (немелкоклеточный рак легкого)

Таблица 10 - вероятность проявления видов биологической активности соединения 5

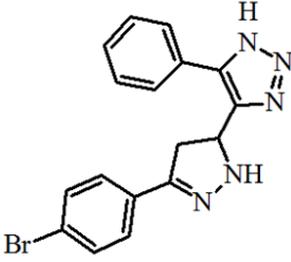
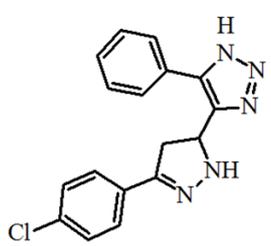
№	Структура соединения	Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект
5		0.539	0.039	Ингибитор птериндезаминазы
		0.341	0.005	Противоопухолевый (глиомы)
		0.415	0.011	Противоопухолевый (рак яичников)
		0.565	0.004	Лечение болезни почек
		0.469	0.007	Противоопухолевый (немелкоклеточный рак легкого)

Таблица 11 - вероятность проявления видов биологической активности соединения 6

	Структура	Вероятность	Вероятность	Возможный
--	-----------	-------------	-------------	-----------

№	соединения	проявления	непроявления	биологический эффект
6		0.690	0.081	Лечение фобических расстройств
		0.539	0.039	Ингибитор птериндезаминазы
		0.382	0.012	Противоопухолевый (рак яичников)
		0.589	0.004	Лечение болезни почек
		0.396	0.011	Противоопухолевый (немелкоклеточный рак легкого)

При анализе данных таблиц 6-11 выявлено, что все соединения проявляют противоопухолевый эффект при лечении рака яичников и немелкоклеточного рака легкого, в разной степени:

Противоопухолевый (рак яичников):  $1 > 4 > 2 > 3 > 5 > 6$ ;

Противоопухолевый (немелкоклеточный рак легкого):  $1 > 3 > 5 > 4 > 2 > 6$ .

Так же все 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолы могут, возможно, применяться для лечения болезни почек:  $1 > 6 > 5 > 2 > 3 > 4$ .

Соединения **1**, **2**, **5** и **6** могут использоваться в качестве ингибиторов птериндезаминазы в зависимости:  $1 > 2 > 5 > 6$ .

Как видно, для производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенных 1,2,3-триазолов природа заместителей в фенильном кольце не является определяющей в проявление активности. Введение рассмотренных заместителей понижает возможность проявления эффекта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе были синтезированы 6 производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенных 1,2,3-триазолов.

Рефрактометрическим методом определены величины поляризуемости для синтезированных производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолов.

Были рассчитаны квантово-химические параметры в программе HyperChem, а также определены вероятности проявления видов биологической активности в программе PASSOnline для исследованных соединений.

Исследовано влияние структуры и природы заместителей производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолов на их удерживание в высокоэффективной жидкостной хроматографии, показано, что удерживание в ОФ-варианте закономерно растет с ростом поляризуемости и объема заместителя.

Построены и проанализированы корреляции типа «удерживание-структура» от величин физико-химических параметров производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолилзамещенные 1,2,3-триазолов.

Продемонстрирована аддитивность вклада заместителей, что позволяет создавать прогностические модели, выделив инкременты логарифма фактора удерживания исследованных соединений в условиях ОФ ВЭЖХ. Однако для разработки аддитивной схемы необходимо расширить выборку соединений.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar, V. Pyrazole Containing Natural Products: Synthetic Preview and Biological Significance / V. Kumar, K. Kaur, G. K. Gupta, A. K. Sharma // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 69, №11. – P. 735–753.
2. Tewari, A. K. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of pyrazole derivatives as selective COX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents / A. K. Tewari, V. P. Singh, P. Yadav et al. // *Bioorganic Chemistry*. – 2014. – Vol. 56, №10. – P. 8–15.
3. Ningaiah, S. Accepted Manuscript Novel pyrazole integrated 1,3,4-oxadiazoles: Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation / S. Ningaiah, U. K. Bhadraiah, S. D. Doddaramappa et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – Vol. 24, №1. – P. 245–248.
4. Ansari, A. Review: Biologically active pyrazole derivatives / A. Ansari, A. Ali, M. Asif, Shamsuzzaman // *New Journal of Chemistry*. – 2017. – Vol. 41, №1. – P. 16-41.
5. Orth, R. E. Biologically active pyrazoles / R. E. Orth // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1968. – Vol. 57, №4. – P. 537.
6. Колдобский, Г. И. Кислотно-основные свойства пятичленных азотсодержащих гетероциклов / Г. И. Колдобский, В. А. Островский // *Химия гетероциклических соединений*. — 1988. - № 5. - С. 579-592.
7. Антонова, М. И. Биоорганическая химия, часть VI: учеб. пособие / М. И. Антонова, А. С. Берлянд. – М.: МГМСУ, 2010 – С. 43-45.
8. Гузиков, А. Я. Химия гетероциклических соединений: метод. указание / А. Я. Гузиков. – Могилев: МГУП, 2004. – 25 с.
9. Gibbs, J. B. Mechanism-Based Target Identification and Drug Discovery in Cancer Research / J. B. Gibbs // *Science*. – 2000. - Vol. 287, №5460. - P. 1969-1973.

10. Varmus, H. The New Era in Cancer Research / H. Varmus // Science. – 2006. - Vol. 312, №5777. - P. 1162-1165.
11. Modzelewska, A. Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives / A. Modzelewska, C. Pettit, G. Achanta et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2006. – Vol. 14. – P. 3491–3495.
12. Manjula, S. N. Antitumor and antioxidant activity of Polyalthia longifolia stem bark ethanol extract / S. N. Manjula, M. Kenganora, V. K. Parihar et al. // Journal Pharmaceutical Biology. – 2010. - Vol. 48, № 6. – P. 690-696.
13. Rai, U. S. Synthesis and in vitro biological evaluation of new pyrazole chalcones and heterocyclic diamides as potential anticancer agents / U. S. Rai, A. M. Isloor, P. Shetty et al. // Arabian Journal of Chemistry. – 2015. – Vol. 8, №3. – P. 317–321.
14. Ahuja, M. Synthesis and characterization of some novel 2-pyrazoline derivatives and study of their antibacterial activity / M. Ahuja, R. Sethi // Sci. Revs. Chem. Commun. – 2015. – Vol. 5, №1. – P. 7-12.
15. Ботвинник, Е.В. Реакции 1,5-дифенил-1,4-пентадиен-3-она и 1,5-дифенил-1-пентен-4-ин-3-она с монозамещёнными гидразинами / Е. В. Ботвинник, А. Н. Бландов, М. А. Кузнецов // ЖОрХ. – 2001. – Т. 37. – Стр. 421-425.
16. Pramanik, M. M. D. Synthesis of 3-carbonyl pyrazoles-5-phosphonates via 1,3-dipolar cycloaddition of Bestmann-Ohira reagent with ynones / M. M. D. Pramanik, R. Kant, N. Rastogi // Tetrahedron. – 2014. – Vol. 70. – P. 5214-5220.
17. Waldo, J. P. Room temperature ICl-Induced dehydration/iodination of 1-acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles. A selective route to substituted 1-acyl-4-iodo-1*H*-pyrazoles / J. P. Waldo, S. Mehta, R. C. Larock // J. Org. Chem. – 2008. - Vol. 73, №17. – P. 6666–6670.
18. Botvinnik, E. V. Reaction of 1,5-diphenyl-1,4-pentadien-3-one and 1,5-diphenyl- 1-penten-4-yn-3-one with monosubstituted hydrazines / E. V. Botvinnik,

A. N. Blandov, M. A. Kuznetsov // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2001. – Vol. 37, №3. – P. 421–425.

19. Reimlinger, H. Synthesen ungesättigter pyrazol-derivate, reaktionen von 1,5-diphenyl-pentadiin-on-(3) und 1,5-diphenylpentenin-on-(3) mit hydrazin bzw. hydroxylamin / H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle // View issue TOC. - 1968. – Vol. 720, №1. – P. 117–123.

20. Один, И. С. Синтез и ацилирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов / И. С. Один, А. А. Голованов, В. В. Бекин, В. С. Писарева // Химия гетероциклических соединений. - 2013. - № 11. - С. 1818-1820.

21. Abdel-Wahab, B. F. Design and synthesis of new 4-pyrazolin-3-yl-1,2,3-triazoles and 1,2,3-triazol-4-yl-pyrazolin-1-ylthiazoles as potential antimicrobial agents / B. F. Abdel-Wahab, E. Abdel-Latif, H. A. Mohamed, G. E. A. Awad // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 52, №6. – P. 263–268.

22. Nagarajan, S. An efficient and facile synthesis of novel 1,2,3-triazolyl-N-acylpyrazoline hybrids / S. Nagarajan, P. Shanmugavelan, M. Sathishkumar et al. // Chinese Chemical Letters. – 2014. – Vol. 25, №1. – P. 146–148.

23. Кривопапов, В. П. 1,2,3-Триазол и его производные. Развитие методов формирования триазольного кольца / В. П. Кривопапов, О. П. Шкурко // Успехи химии. – 2005. – Т. 74, №4. – С. 369-410.

24. Journet, M. Highly efficient and mild synthesis of variously 5-substituted-4-carbaldehyde-1,2,3-triazole derivatives / M. Journet, D. Cai, J.J. Kowal, R. D. Larsen // Tetrahedron Letters. – 2001. – Vol. 42, №52. – P. 9117–9118.

25. Grigor'ev, V. Yu. QSAR Classification Models of Acute Toxicity of Organic Compounds with Respect to *Daphnia magna* / V. Yu. Grigor'ev, V. Yu. Razdol'skii, A. O. Zagrebin et al. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2014. – Vol. 48, №4. – P. 242–245.

26. Golovanov, A. A. Synthesis of 4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl-substituted 1,2,3-triazoles / A. A. Golovanov, I. S. Odin // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2015. - Vol. 51, №3. – P. 447–448.
27. Golovanov, A. A. Azolyl-substituted 1,2,3-triazoles / A. A. Golovanov, I. S. Odin, V. V. Bekin et al. // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2016. - Vol. 52, №3. - P. 414–420.
28. Cheung, J. Use of refractometers to detect controlled-substance tampering / J. Cheung, S. Chong, J. Kitrenos, H. Fung // American Journal of Health-System Pharmacy. – 1991. – Vol. 48, №7. – P. 1488-1492.
29. Eagle, C. Use of refractometry to identify opioid-containing solutions // C. Eagle, J. Maltby, S. Kryski, D. Hardy // Canadian Journal of Anaesthesia. – 1994. – Vol. 41, №3. – P. 248–252.
30. Иоффе, Б. В. Рефрактометрические методы химии / Б. В. Иоффе. – Л.: Госхимиздат, 1960. – С. 5-14.
31. Бацанов, С. С. Структурная рефрактометрия / С. С. Бацанов. - М.: Высшая школа, 1976. - 304 с.
32. Иоффе, Б. В. Руководство по рефрактометрии для химиков / Б. В. Иоффе. - Л.: ЛГУ, 1956. - 210 с.
33. Mosley, D. W. High Performance Encapsulants for Ultra High-Brightness LEDs / D. W. Mosley, K. Auld, D. Conner et al. // Proc. of SPIE. – 2008. – Vol. 6910, №1. – P. 171-178.
34. Allen, R. D. Photoresists for 193-nm lithography / R. D. Allen, G. M. Wallraff, D. C. Hofer, R. R. Kunz // IBM Res. Develop. – 1997. – Vol. 41. – P. 95-104.
35. Regolini, J. L. Passivation issues in active pixel CMOS image sensors / J. L. Regolini, D. Benoit, P. Morin // Microelectronics Reliability. – 2007. – Vol. 47, №5. – P. 739–742.

36. Курильчик, Е. В. Определение ионных радиусов из рефрактометрических измерений: практикум / Е. В. Курильчик, В. В. Сдобняков. – Нижний Новгород: НГУ, 2017. – 9 с.
37. Oughstun, K. E. On the Lorentz–Lorenz formula and the Lorentz model of dielectric dispersion / K. E. Oughstun, N. A. Cartwright // *Optical Express*. – 2003. – Vol. 11. – P. 1541–1546.
38. Liu, Y. Relationship of refractive index to mass density and self-consistency of mixing rules for multicomponent mixtures like ambient aerosols / Y. Liu, P. H. Daum // *Aerosol Science*. – 2008. – Vol. 39. – P. 974–986.
39. Магомедов, М. М. Объемный и рефрактометрический контроль состава бинарных растворов n-алкилэтаноатов / М. М. Магомедов, Ю. К. Сунцов, А. М. Чуйков // *Современные технологии обеспечения гражданской обороны и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций*. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 376–379.
40. Осипов, О. А. Справочник по дипольным моментам / О. А. Осипов, В. И. Минкин, А. Д. Гарновский. - М.: Высшая школа, 1971. - 415 с.
41. Cohen, H. D. Electric dipole polarizability of atoms by the Hartree–Fock method. I. Theory for closed-shell systems / H. D. Cohen, C. C. J. Roothaan // *J. Chem. Phys.* – 1965. – Vol. 43. – P. 34–39.
42. Monkhorst, H. J. Calculation of properties with the coupled-cluster method / H. J. Monkhorst // *Int. J. Quantum Chem.* – 1977. – Vol. 12. – P. 421–432.
43. Dalgaard, E. Some aspects of the time-dependent coupled-cluster approach to dynamic response functions / E. Dalgaard, H. J. Monkhorst // *Phys. Rev.* – 1983. – Vol. 28, №10. – P. 1217–1222.
44. Koch, H. Coupled cluster response functions / H. Koch, P. Jørgensen // *J. Chem. Phys.* – 1990. – Vol. 93. – P. 3333–3344.

45. Baughman, R. H. Carbon nanotubes the route toward applications / R. H. Baughman, A. A. Zakhidov, W. A. De Heer // *Science*. - 2002. – Vol. 297, №9. - P. 787-792.
46. Zhang, M. Strong, transparent, multifunctional, carbon nanotube sheets / M. Zhang, S. Fang, A. A. Zakhidov et al. // *Science*. - 2005. – Vol. 309, №9. - P.1215 -1219.
47. Arab, M. Molecular selectivity due to adsorption properties in nanotubes / M. Arab, F. Picaud, M. Devel et al. // *Phys. Rev. B*. – 2004. – Vol. 69. - P. 1-11.
48. Liang, W. Z. Electronic structures and optical properties of open and capped carbon nanotubes / W. Z. Liang, J. W Xiu, S. Yokojima, G. Chen // *J. Am. Chem. Soc.* - 2000. – Vol. 122. - P. 1129-1137.
49. Mohajeri, A. Density functional theory study on the static dipole polarizability of boron nitride nanotubes: single wall and coaxial systems / A. Mohajeri, A. Omidvar // *J. Phys. Chem. C*. - 2014. – Vol. 118, №3. - P. 1739–1745.
50. Labidi, N. S. Polarizabilities of Push-Pull Carbon Nanotubes: Semi-Empirical PM6 Study / N. S. Labidi, Z. Kabier // *World Journal of Innovative Research*. – 2016. – Vol. 1, №1. – P. 9-12.
51. Venkatachalam, S. Polarizable continuum model solvation analysis of halogenated pyrazole derivatives. / S. Venkatachalam, K. Venu, S. Karuppanan // *Journal of Molecular Liquids*. – 2012. – Vol. 169, №5. – P. 43–47.
52. Schmidt, M. W. Computer programme GAMESS / M. W. Schmidt, K. K. Bakdrige, J. A. Boaty et al. // *Journal of Computational Chemistry*. - 1993. – Vol. 14. – P. 121–129.
53. Augmented Gaussian basis sets for the elements K, Sc-Kr, Rb, and Y-Xe: Application in HF, MP2, and DFT calculations of molecular electric properties / L. S. C. Martins, F. A. L. de Souza, G. A. Ceolin et al. // *Computational and Theoretical Chemistry*. – 2013. – Vol. 1013, №6. – P. 62–69.

54. Lebedev, A. V. Choice of quantum chemical methods and the calculation of the structure, dipole moment and polarizability of phosphoryl compounds in the gas phase / A. V. Lebedev // Journal of Structural Chemistry. – 2015. - Vol. 56, №1. - P. 10-16.

55. Hulzebos, E. M. (Q)SARS: gatekeepers against risk on chemicals? / E. M. Hulzebos, E. Posthumus // SAR QSAR Environ. Res. – 2003. – Vol. 14, №4. – P. 285–316.

56. Eriksson, L. Methods for reliability and uncertainty assessment and for applicability evaluations of classification- and regression-based QSARs / L. Eriksson, J. Jaworska, A. P. Worth et al. // Environ. Health Perspect. – 2003. – Vol. 111, №11. – P. 1361–1375.

57. Muratov, E. N. Existing and Developing Approaches for QSAR Analysis of Mixtures / E. N. Muratov, E. V. Varlamova, A. G. Artemenko et al. // Molecular Informatics. – 2012. – Vol. 31, №3. – P. 202–221.

58. Тарасевич, Б. Н. ИК-спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы / Б. Н. Тарасевич. – М., 2012. - 55 с.

59. Григорьева, О. Б. Использование системного подхода при исследовании веществ с потенциальной биологической активностью / О. Б. Григорьева, А. А. Голованов, В. В. Бекин, М. Н. Земцова // Башкирский химический журнал. – 2012. – Т. 19, №5. – С. 37-42.