

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: Кислотно-основные свойства соединений с пятичленным
азотосодержащим фрагментом

Студент	Д.В. Корнева	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Руководител	О.Б. Григорьева	
ь	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Консультант	Н.В. Яценко	
ы	_____	_____
	(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)

« _____ » _____ 2017г.

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 процессы и технологии»

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой _____
_____ Г.И. Остапенко
(подпись) (И.О. Фамилия)
« ____ » _____ 20 ____ г.

ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студенту Корневой Дарье Владимировне

1. Тема квалификационной работы
Кислотно-основные свойства соединений с пятичленным азотосодержащим фрагментом
2. Срок сдачи студентом готовой работы: 29 июня 2017 года
3. Исходные данные к работе (литературные источники, программное обеспечение): соединения с пятичленным азотосодержащим фрагментом, иономер лабораторный И-160М, пакет программ ChemBioDrawUltra 12.0, HyperChem, программное обеспечение PassOnline.
4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке вопросов).
 - 4.1. Подготовить литературный обзор по проведению потенциометрического титрования.
 - 4.2. Исследовать пятичленные соединения на предмет их кислотно-основных свойств.
 - 4.3. Определить по экспериментальным данным константы кислотности и основности.

- 4.4. Проанализировать полученные результаты, сделать выводы о влиянии среды на величину константы.
- 4.5. Подготовить аннотацию на английском языке (консультант по разделу к.ф.н. Н.В.Яценко).
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): структурные формулы исследованных соединений, графики зависимости концентрации вещества от объема, а также корреляционные зависимости значений биологической активности, таблицы с экспериментальными и расчетными данными, презентация.

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы 12 октября, 2016 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

Заведующий кафедрой _____
_____ Г.И. Остапенко
(подпись) (И.О. Фамилия)
« ____ » _____ 20 ____ г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

бакалаврской работы

Студента: Корневой Дарьи Владимировны

по теме: Кислотно-основные свойства соединений с пятичленным азотосодержащим фрагментом

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактически й срок выполнения раздела	Отметка о выполнении и	Подпись руководителя
Литературный обзор по кислотно-основным свойствам	13.02.2017 г.			
Исследование кислотно-основных свойств соединений	20.02.2017 г.			
Обработка результатов	05.03.2017 г.			
Написание раздела «Экспериментальная часть»	15.04.2017 г.			

Выполнение графиков и заключение	20.05.2017 г.			
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.			
Верстка и переплетение пояснительной записки	Первая неделя июня 2016 г.			
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР			

Руководитель выпускной

О.Б. Григорьева

квалификационной работы

(подпись)

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Д.В. Корнева

(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Бакалаврская работа изложена на 67 с., содержит 15 рисунков, 14 таблиц, 8 схем. В работе проанализировано 36 литературных источников.

Объектом исследования в работе являются соединения с пятичленным азотосодержащим фрагментом, синтезированные с помощью введения в реакцию азида калия и диметилформамида при комнатной температуре.

Цель работы – исследование кислотно-основных свойств ряда соединений, имеющих в своей структуре азотосодержащий гетероцикл.

В литературном обзоре изложены общие сведения о кислотно-основных свойствах соединений и их возможные способы получения.

Методом потенциометрического титрования определены константы основности и кислотности. Полученные результаты проанализированы

Исследованы корреляционные зависимости вероятностей проявления некоторых видов биологической активности от констант основности и кислотности исследуемых гетероциклов.

ABSTRACT

This diploma paper is about a method of the determination of acid-base properties of five-membered compound with nitrogen-containing fragment through of potentiometric titration.

The aim of this work is to determine the acid-base properties.

The object of the graduation work is some nitrogen, containing heterocycles. The subject of the graduation work is to determin constants of acidity and basicity.

Much attention is given to the fact that a lot of drugs of compounds are bases or acids. They are produced by the synthesized compounds.

We examine how the use of non-aqueous environments expands the possibilities of pharmaceutical analysis. The purity of compounds prior to measurements was confirmed by chromatographic methods.

Next, we describe how the change curves of the potentiometric titration method based on pH changes, with gradual addition of the working solution to a specific quantity of the investigated solution.

The special part of the project gives details about how connection compounds biological properties, for them we derive the graphs of the correlation.

The results show clearly that the method of potentiometric titration successfully adapted in pharmaceutical chemistry. After a series of calculations were derived the constants of acidity and basicity.

We also report the results of studies on the biological activity of the compounds. These compounds containing nitrogen demonstrate the possibility of such activities as anti-swelling, vasodilator, anti-alcohol and anti-inflammatory.

СОДЕРЖАНИЕ

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Основные положения кислот и оснований.....	10
1.1.1 Понятие о константах кислотности и основности.....	10
1.1.2 Сольвентная теория	11
1.1.3 Электронная теория Льюиса.....	13
1.1.4 Влияние растворителей	15
1.1.5 Дифференцирующие растворители	16
1.1.6 Кислотность или основность растворителя	17
1.2. Кислотные и основные свойства гетероциклических соединений.....	19
1.2.1 Синтез, биологическая оценка и фотофизические исследования 1,2,3-триазолов азокрасителей.....	19
1.2.2 Синтез исследуемых соединений.....	22
1.2.3 Фотолитический метод расщепления	24
1.3 Методы определения кислотно-основных свойств.....	24
1.3.1 Потенциометрический метод.....	24
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	26
2.1 Объекты исследования	26
2.2 Реагенты и оборудование	27
2.3 Методика синтеза исследуемых соединений	28
2.4 Методика потенциометрического исследования.....	29
2.5 Вероятность проявления вида биологической активности	31
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ	33
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	56
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	57
ПРИЛОЖЕНИЕ	61

ВВЕДЕНИЕ

Объектами исследования в настоящей работе были гетероциклы с азотосодержащим фрагментом. Данные соединения впервые были синтезированы в Тольяттинском Государственном Университете. Исследование их кислотно-основных свойств до сих пор не проводилось. Эти соединения представляют интерес с точки зрения биологической активности, а также исследование констант основности и кислотности, описывающие протолитические равновесия.

Цель работы - определение кислотно-основных свойств некоторых соединений, содержащих в своей структуре азотосодержащий гетероцикл.

Задачи:

1. Проверить на чистоту исследуемые объекты.
2. Адаптировать метод потенциметрического титрования под исследование кислотно-основных свойств некоторых азотосодержащих гетероциклов.
3. Приготовить и стандартизовать неводные растворы титрантов.
4. Провести потенциметрическое титрование, исследовать азотосодержащие соединения.
5. Вычислить значение констант кислотности и основности.
6. Оценить биологическую активность изученных соединений, исследовать ее корреляцию кислотно-основных свойств.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Основные положения кислот и оснований

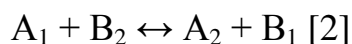
1.1.1 Понятие о константах кислотности и основности

Термины «кислота» и «основание» известны с 17 века. Но, как и многие термины в химической теории, они неоднократно уточнялись и пересматривались. Взаимодействие между кислотами и основаниями происходит как в водных, так и в неводных растворителях. В процессе эволюции этих понятий значимыми явились теории Отсвальда В.Ф и Аррениуса С.А., Хюккеля Э.А. и Дебайя П.Й., Лоури Т.М. и Бренстеда Й.Н., обобщила эти теории теория Усановича М.И. Представления о кислотно-основных равновесиях важны в количественном и в качественном анализах, а также большое внимание уделяется тому, что много лекарственных препаратов состоят из смеси кислот и оснований, а также синтезируются из них.

Равновесие многих процессов может быть смещено путем изменения концентрации протонов или гидроксид-ионов. Для этого очень часто применяют буферные системы. Для выбора индикатора и буферных систем используют расчеты концентраций ионов H^+ и OH^- . В настоящее время известны несколько теорий кислот и оснований [1].

Количественная теория Бренстеда основана на представлениях о том, что кислотно-основное равновесие возможно только как двойное протолитическое равновесие. Взаимодействие между кислотой и основанием приводит к образованию нового основания, соответствующего кислоте, и к образованию новой кислоты, соответствующей основанию. Выбирают среду в качестве стандартной, для определения положения протолитического равновесия и для этой среды определяют константы равновесия.

По Бренстеду это среда с бесконечно большой диэлектрической проницаемостью.



Согласно теории электролитической диссоциации Аррениуса — Оствальда (1887), химическое соединение может рассматриваться как кислота или основание только тогда, когда при диссоциации в водной среде оно образует соответственно ионы водорода или гидроксил-ионы. При этом нейтрализация представляет собой взаимодействие «кислоты» и «основания», приводящее к образованию воды и соли. Из теории Аррениуса следует, что основным признаком взаимодействия Н-кислоты с ОН-основанием служит образование дополнительной молекулы воды и твердой или растворенной в воде соли. Следовательно, при взаимодействии кислоты и основания образуется вода.



Это уравнение лежит в основе понятия нейтральности и служит для построения шкалы значений рН, определяющих кислотность или щелочность среды.

Теория Аррениуса, однако, неприменима к неводным растворителям, и в этом ее основной недостаток. Для неводных растворителей были разработаны другие кислотно-основные теории [3,4].

1.1.2 Сольвентная теория

Ученые в Европе и США обнаружили, что не только вода, но и другие растворители способны к автопротолитическим реакциям. Формально аммиак является в такой же мере родоначальным веществом для некоторых азотсодержащих соединений, как вода для соединений, содержащих кислород. При изучении влияния растворителей это, данное в самом общем виде положение может оказаться в определенных пределах полезным при решении проблемы. Когда вода в незначительной степени ионизирована, образуются ион гидроксония (сольватированный протон) и гидроксил-ион. Жидкий аммиак ионизируется с образованием иона аммония и амид-иона.

Эта теория допускает, что любой содержащий протоны растворитель способен в принципе к автопротолизу с образованием сольватированных протонов — носителей кислотных свойств — и анионов растворителя.

Таблица 1.1

Исходное соединение	Сольватированный протон плюс анион растворителя	Исходное соединение	Сольватированный протон плюс анион растворителя
Вода + Метиловый спирт	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^-$ $\text{CH}_3\text{OH}_2^+ + \text{CH}_3\text{O}^-$	Аммиак + Уксусная кислота	$\text{NH}_4^+ + \text{NH}_2^-$ $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COO}^-$

Изложенные выше кислотно-основные теории могут быть разделены на две группы [5]: одни характеризуют кислоты и основания с точки зрения строения вещества, другие — с точки зрения наличия функциональных групп. Согласно первым теориям, кислотой является соединение, содержащее водород, согласно вторым — в кислоте по крайней мере один H^+ должен быть способен отщепляться. Те же критерии могут быть применены и к основаниям: основание или содержит OH -группу или способно диссоциировать с образованием гидроксил-иона.

Со временем эти два критерия оказались недостаточными. По мере развития теории растворителей стало очевидным, что кислотно-основные взаимодействия возможны также в жидкой двуокиси серы и в жидком фосгене. В этом случае соединение, соответствующее кислоте, не имеет протонов, а соединение, аналогичное основанию, не содержит ионов гидроксила [6].

1.1.3 Электронная теория Льюиса

Согласно электронной теории Льюиса, кислота и основание также обладают противоположными свойствами, хотя и в ином смысле, чем это следует из протонной теории. Льюис провел различие между конституциональным критерием, в основе которого лежало строение молекул, и функциональным критерием, базировавшимся на поведении молекул в химических реакциях. Последний описан Льюисом как феноменологический критерий.

Теория Льюиса объясняет поведение кислот и оснований независимо от природы растворителя, а также в системах, не содержащих протонов. В свете теории Льюиса становятся более понятными взаимодействия «кислых» и «основных» окислов, а также многочисленные процессы органической химии.

При титровании в неводных средах кислоты, имеющие дефицит электронов и не содержащие протона, называются кислотами Льюиса (L-кислоты), например: AlCl_3 , FeCl_3 , BCl_3 , $(\text{CH}_3)_3\text{B}$, AsCl_3 [7,10].

Известно, что при титровании в неводных средах уксусная кислота является «слабой кислотой», в то время как сопряженное основание — ацетат-ион представляет собой «сильное основание». Анилин — слабое основание, но катионная кислота (ион анилиния), полученная из него в результате присоединения протона, представляет собой сильную кислоту.

Согласно Усановичу, органические основания не способны отдавать анионы, потому что они содержат координационно ненасыщенные электроотрицательные атомы (акцептор-основание Эберта — Конопика), подвергающиеся взаимной поляризации, предшествующей образованию соли, например:



Таким образом возникает связь между противоположными зарядами индуцированных диполей пиридина и хлорида мышьяка(III), и после установления координационной связи в продукте присоединения ион хлора диссоциирует под действием сил отталкивания со стороны отрицательно заряженного электронного облака азота [8].

Критерии используемые в кислотно-основной концепции Усановича:

1. Кислотно-основное взаимодействие не всегда является взаимодействием между протонсодержащими веществами. При отсутствии протонов тоже существует кислотно-основное равновесие.

2. Соединения, способные отдавать катионы или присоединять анионы, можно рассматривать как кислоты. Соединения, способные связывать катионы или отдавать анионы, являются основаниями.

3. Кислотно-основные свойства зависят от координационной ненасыщенности атомов или ионов, входящих в состав данного соединения.

4. Кислоты — это соединения, в которых имеются координационно ненасыщенные электроположительные атомы. Отсутствие координационно ненасыщенных электроположительных атомов придает соединению основной характер.

5. Поскольку в большинстве соединений присутствуют координационно ненасыщенные атомы, несущие заряды различные по знаку, амфотерность может рассматриваться как общее свойство полярных соединений, хотя амфотерный характер не исключает преобладания кислотных или основных свойств. Кислотные или основные свойства зависят от природы как реагирующего вещества, так и растворителя.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что вопрос о природе кислот

и оснований нельзя рассматривать как окончательно решенный. Между тем, для титрования в неводных средах развитие кислотно-основных представлений имеет первостепенное значение. Для того чтобы объяснить явления, происходящие со многими соединениями в процессе титрования в неводных средах, необходимы современные кислотно-основные представления [9,11].

1.1.4 Влияние растворителей

Растворитель участвует в прототропных процессах только в тех случаях, когда его молекулы имеют атомы водорода, способные диссоциировать, или если сам растворитель может образовывать водородные связи, например уксусная кислота, пиридин, метиловый спирт. [10]. Существует три группы растворителей, используемых при неводном титровании [12]:

- 1) апротонные инертные растворители;
- 2) дифференцирующие растворители;
- 3) протогенные растворители;

Растворители, способные высвобождать или связывать протоны, в равной степени способны к переносу или акцептированию ионов водорода, т. е. к протонному обмену. За исключением тех случаев, когда эти растворители обладают явно выраженными кислотными или основными свойствами, их называют «амфипротонными растворителями».

Апротонные инертные растворители

В инертных растворителях, подобных гексану, бензолу, четыреххлористому углероду, хлорбензолу, проявляется собственная кислотность или основность соединений.

Некоторые инертные растворители оказывают дифференцирующее действие на кислоты и основания, и при титровании в этих растворителях смеси кислот или оснований не происходит выравнивания силы кислот или

оснований. Тем не менее, соединения с очень низкой основностью или кислотностью нельзя титровать в них, поскольку у апротонных растворителей отсутствует повышающее кислотно-основные характеристики действие сильнокислых или сильноосновных растворителей [13,14].

1.1.5 Дифференцирующие растворители

Изучив превосходные дифференцирующие свойства метилэтилкетона, особенно рекомендуют использовать в качестве титранта растворы хлорной кислоты в метилэтилкетоне.

Показатели степени констант диссоциации кислот и оснований в подходящих дифференцирующих растворителях могут заметно различаться, даже если при измерении в воде они оказываются близкими.

Протонодонорное и протонакцепторное сродство дифференцирующих растворителей является вообще гипотетическим и неизмеримым. Соединение образует водородную связь или взаимодействует с растворителем тем или иным маловыясненным путем и реагирует с титрантом в виде сольватированной молекулы или иона [15-17].

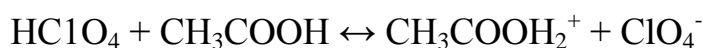
Природа дифференцирующего и выравнивающего эффектов

Растворители значительно отличаются от воды по их специфическому взаимодействию. Однако относительная сила кислот формально одного и того же структурного типа и сходного характера, например HCl , HBr и RCOOH , RCH_2COOH , изменяется при смене растворителя лишь незначительно [18,22].

В результате тех взаимодействий между растворителем и растворенным веществом, при которых образуются анионы или катионы растворителя, возникает выравнивающий эффект, в то время как взаимодействия, ведущие к установлению водородных связей, вызывают появление дифференцирующих эффектов.

Само по себе образование катионов или анионов растворителя недостаточно для появления выравнивающего эффекта, важна также степень, в какой протекает образование таких ионов. В уксусной кислоте слабые и очень слабые основания вызывают образование ацетат-ионов лишь в незначительной степени, а сильные основания почти полностью образуют ацетаты. В первом случае сохраняется различие в силе оснований, а в последнем — основность становится выравненной [19,21].

При определении оснований в качестве растворителя чаще всего применяют уксусную кислоту. Уксусная кислота — хороший растворитель для многих органических и неорганических соединений. При растворении кислот в уксусной кислоте образуются оксониевые ионы в самых различных концентрациях. В случае метандисульфокислоты, хлорной кислоты и хлорметансульфокислоты концентрация оксониевых ионов высока, однако монохлоруксусная кислота в основном растворяется в молекулярной форме и концентрация оксониевых ионов в этом случае незначительна. Ацилониевый ион является более сильной кислотой, чем ион гидроксония [16,20]:



При потенциометрическом титровании оснований добавление уксусного ангидрида увеличивает скачок потенциала в точке эквивалентности. Это может быть скорее приписано увеличению ионной активности хлорной кислоты, чем дегидратирующему действию ангидрида, т. е. в этом случае можно предположить образование более сильной комплексной кислоты.

1.1.6 Кислотность или основность растворителя

Измерения можно производить лишь при условии, что способность катиона растворителя ($s\text{H}_2^+$) отдавать протон меньше, чем у анализируемой кислоты, и что основность аниона растворителя (s^-) остается ниже основности анализируемого основания. При значениях кислотности или

основности выше некоторой величины ППН зависит лишь соответственно от силы s^- и sH_2^+ (эффект выравнивания) и от концентрации растворенного соединения [23,31]. Чем сильнее растворитель связывает протоны растворенной кислоты, тем труднее будет происходить отдача этих протонов, скажем, электроду. Поэтому, хотя в растворе слабой кислоты в сильноосновном растворителе количество сольватированных протонов возрастает, этому противодействует уменьшение протонодонорной способности слабой катионной кислоты, образованной молекулами сильноосновного растворителя. В тех случаях, когда используется растворитель дифференцирующего действия, ППН в первую очередь определяется собственной кислотностью или основностью кислоты или основания [32,17]. Примером могут служить ацетонитрил, ацетон, метилизобутилкетон, пиридин, уксусный ангидрид и т. д. Однако, если в результате нейтрализации образуется очень устойчивая соль (нерастворимая или слабо диссоциирующая), ППН зависит либо от растворимости вещества, либо от его константы ионизации.

Нерегулярность потенциометрических кривых, вызванная ассоциацией.

В инертных растворителях, например толуоле, кислоты и фенолы ассоциированы за счет образования водородных связей.

В слабополярных или основных растворителях эта ассоциация либо совсем не имеет места, либо проявляется незначительно. Во время титрования, однако, образуется сопряженное основание кислоты, т. е. анион, сродство которого к протону значительно выше [33,34].

Потенциал ионизации

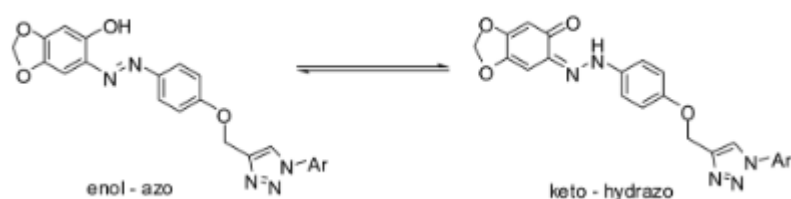
Согласно методам квантовой химии [30] потенциал ионизации – это характеристика энергии отрыва электрона. Для «пиридинового» атома азота – это отрыв электрона с высшей занятой молекулярной орбитали. Эта величина зависит от окружения гетероатома. Величина потенциала ионизации будет увеличиваться из-за электроотрицательности мостиковых

атомов углерода и с увеличением их количества. К уменьшению этой величины приведет наличие взаимодействия между соседними атомами. Так в молекуле хинолина мостиковый атом углерода взаимодействует с неподеленной электронной парой на атоме азота, и это повышает потенциал ионизации, с другой стороны электроотрицательность азота повышает ее. При этом выявить отдельно действие каждого фактора невозможно. Потенциал ионизации увеличивается при возрастании количества атомов азота [32].

1.2. Кислотные и основные свойства гетероциклических соединений

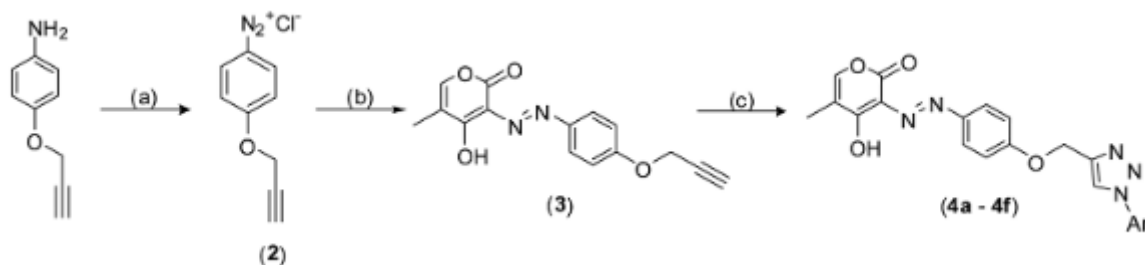
1.2.1 Синтез, биологическая оценка и фотофизические исследования 1,2,3-триазолов азокрасителей

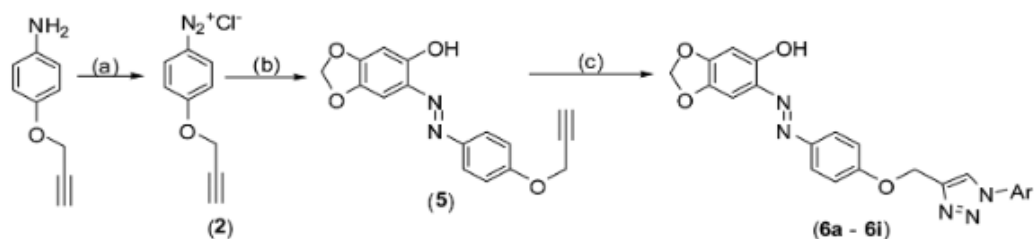
В статье [29] предложен синтез 1,2,3-триазолов, выступающие как азокрасители с использованием 4-гидрокси-5-метил-2*H*-пиран-2-она и сезамола в качестве связующих компонентов. Соединения были исследованы на антибактериальную, противогрибковую, антиоксидантную активность и фотофизические свойства. Антимикробная активность оценивалась по шести штаммам микроорганизмов. Соединение **6a** на схеме 2 было признано наиболее мощным антибактериальным и противогрибковым агентом, в то время как другие соединения показали хорошую или умеренную антимикробную активность. Антиоксидантную активность оценивали с использованием метода свободных радикалов и метода поглощения радикалов оксидом азота. Соединение **6b**, образованное из **5** на схеме 2, обладает более сильным действием, чем стандартный антиоксидант бутилгидрокситолуол (БГТ). Детально были также изучены фотофизические свойства всех соединений.



Азосоединения представляют собой один из наиболее важных химических классов органических соединений ввиду их разнообразного применения в различных областях, таких как текстильных волокон, органического синтеза, лазеров, жидкокристаллических дисплеев и электронно-оптических устройств. Азосоединения помимо антибактериальной активности, проявляют пестицидную активность, антисептические и антипротозойные свойства. Было проведено много исследований по синтезу, спектроскопическим свойствам и применению этих красителей. 1,2,3-Триазолы также обладают рядом полезных функций в медицинской химии и промышленного применения. Они стойки к кислотному/основному гидролизу, восстановительным/окислительным условиям и устойчивы к метаболическому разложению. Несколько представителей 1,2,3-триазолов показали интересные биологические свойства, такие как противоаллергические, анти-ВИЧ-активность, противоопухолевые, цитотоксичность, и как ингибиторы глюкозидазы.

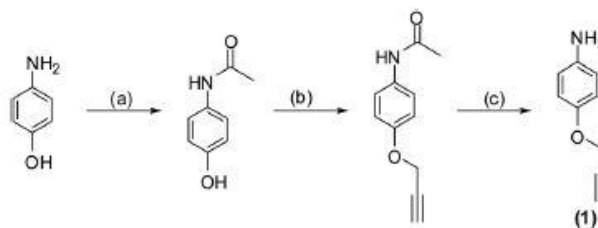
Схема 2. Синтез 1,2,3- триазолов





4-(Проп-2-инилокси)анилин (**1**), который требуется для инициации синтеза желаемых азокрасителей, был получен из *n*-аминофенола трехстадийно как показано на схеме 2. Реакция *n*-аминофенола с уксусным ангидридом в воде при 60 °С приводила к (4-гидроксифенил)ацетамиду, который при взаимодействии с пропаргилбромидом в присутствии K₂CO₃ в ДМФА и после последующей снятия защиты с HCl приводила к 4-(проп-2-инилокси)анилину (**1**) с высоким выходом.

Схема 3. **Реагенты и условия реакции:** (а) уксусный ангидрид (1.1 экв.), вода, 60 °С, 20 мин; (б) пропаргилбромид (1.1 экв.), K₂CO₃ (2.5 экв.), DMF, 80 °С, 4 часа; (с) HCl (36%), этанол, 60 °С, 3 часа.



В статье [33] представлен фотолabile линкер для твердофазного синтеза 4-замещенных NH-1,2,3-триазолов. Функционализированные триазолы показывают ряд желательных химических веществ и биологических свойств. Триазолы обладают высокой ароматической стабильностью они устойчивы к кислотным, щелочным, восстановительным и окислительным реакциям и метаболической деградации. Однако, такие соединения легко ассоциируются с биологическими мишенями через благоприятные водородные связи и диполь-дипольные взаимодействия.

Тазобактам, бактериальный ингибитор β-лактамазы, является примером значимого соединения с медицинской точки зрения 1,2,3-триазола.

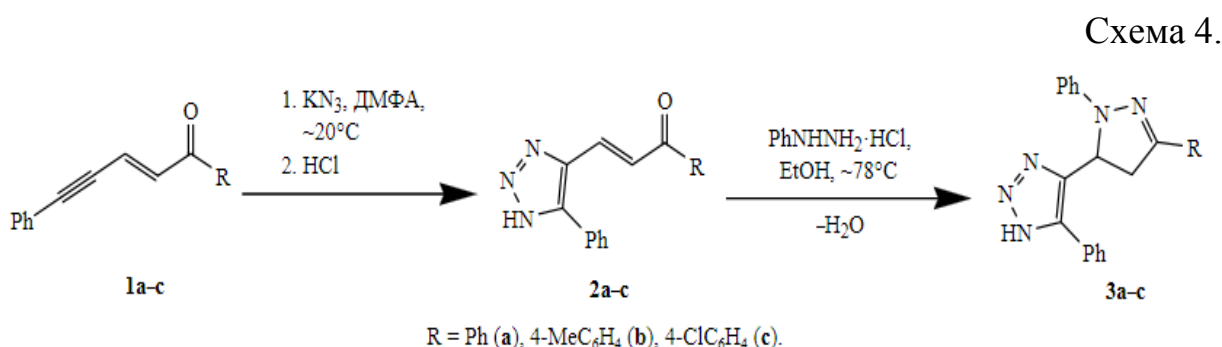
Несколько других членов этого сложного класса действительно показали, что проявляют множество биологических свойств, таких как противоаллергическое, антибактериальное, антидиабетическое, и анти-ВИЧ-активности действия.

В более ранних работах описан твердофазный синтез 1,2,3-триазола диазотрансфером с использованием азидата натрия с последующим путем термического циклоприсоединения с алкинами. Или из кетоамидов с твердой подложкой через образование енамина с замыканием кольца тозилатида [29].

1.2.2 Синтез исследуемых соединений

В статье представлен синтез 4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил замещенных 1,2,3-триазолов. Азолил-1,2,3-триазолы обладают противомикробной активностью [24, 25]. Продолжая исследования в области химии активированных ениновых систем [26, 27], был осуществлен синтез 4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-илзамещенных 1,2,3-триазолов на основе (Е)-1-арил-5-фенилпент-2-ен-4-ин-1-онов **1a–c**.

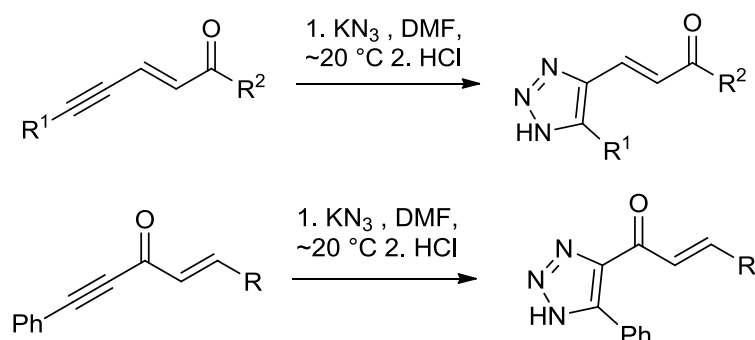
Исходные кетоны **1a–c** на схеме 4, полученные по методу [28], вводили в реакцию с KN_3 в ДМФА при комнатной температуре. Реакция заканчивалась менее чем за 40 мин; после удаления растворителя и подкисления реакционной смеси были получены 1,2,3-триазолы **2a–c** с выходами 95–97%.



Соединения **2a–c** легко вступают в реакцию с гидрохлоридом фенилгидразина при кипячении в этиловом спирте, с хорошими выходами

(83–93%) образуются 4,5-дигидро-1Н-пиразолил- замещенные 1,2,3-триазолы **3a–c**. В спектрах ЯМР ^1H этих соединений присутствуют характерные сигналы двух диастереотопных (4-CH_2 , δ 3.18–3.45 м.д.) и метинового протонов (5-CH , δ 5.71–5.79 м.д.) пиразолинового цикла, а также уширенный синглет группы NH триазольного цикла ($\delta \sim 15.3$ м.д.). Необходимо отметить, что спектр соединения **3a** содержит два сигнала группы NH (14.95 и 15.51 м.д.), что, возможно, свидетельствует о присутствии в растворе таутомеров. Предложенная методика характеризуется высокими выходами и селективностью, не требует хроматографического разделения продуктов реакции. Пропеноны (**2a–c**). Общая методика. Кетон в количестве 2 ммоль растворяли в 10 мл ДМФА и добавляли азид калия в эквивалентном количестве. Раствор перемешивали до тех пор, пока вещества полностью не прореагируют. За протеканием реакции следили при помощи тонкослойной хроматографии. От растворителя избавлялись вакуумной отгонкой. Маслянистый остаток смешивали с 5 мл воды, добавляли по каплям разбавленную соляную кислоту до величины pH 5–6 единиц. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали, промывали 10%-ным раствором этанола и сушили в вакууме при 90–95°C.

В статье [34] представлены Арил(ацетиленилвинил)кетоны **1a–h**, которые так же как и винилацетиленовые кетоны **2a–g**, в качестве активных диполярофилов вступают в реакцию с азидом калия в ДМФА при комнатной температуре. Реакция завершается менее чем за 1 ч; растворитель удаляют, реакционную смесь подкисляют и образуются изомерные халконы **3a–h** и **4a–e** с выходами 89–98%. Соединения **3** и **4** устойчивы при хранении. Они бесцветные или светло-желтые мелкокристаллические вещества с четкими температурами плавления.



1.2.3 Фотолитический метод расщепления

4-замещенные 1,2,3-триазолы, способны высвобождать триазолы при УФ-облучении. Фотолитический метод предлагает мягкий способ расщепления, который является особенно привлекательным для непосредственного применения в биологическом скрининге без загрязнения реагентами.

Фотолитическое расщепление проводили на 5-30 мг смол. Суспендировали в H_2O / MeOH (4 : 1) путем облучения в течение 3 ч при комнатной температуре, светом 365 нм с использованием УФ-лампы Omnilux мощностью 400 Вт. Выделенный материал анализировался через UPLC / MS. Сравнивая с известными продуктами, видно, что произошло чистое фотолитическое высвобождение желаемых триазолов. Таким образом, выделенные триазолы были выделены высокой чистоты (52-98%) и удовлетворительных изолированных выходов (51-76%) .

1.3 Методы определения кислотно-основных свойств

1.3.1 Потенциометрический метод

Данный метод основан на измерении потенциал электрода. От соответствующих ионов в растворе зависит величина потенциала.

Метод потенциометрического титрования является надежным для определения растворимости рН-методом незаряженной ионизирующей вещества препарата. Достоинствами являются скорость метода, по

сравнению с другими измерениями, а также теоретические и практические основы просты в использовании [29].

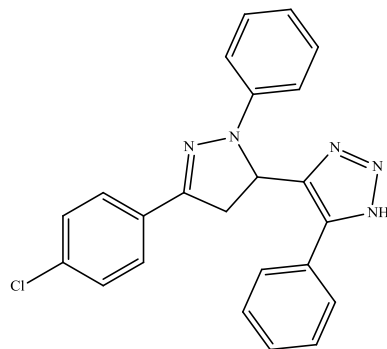
Для проведения потенциометрического титрования, а в частности для исследования кислотно-основных свойств используют [31] рН-метры различной конструкции. Они широко используются в лабораториях различной направленности, в том числе и в портативном виде для работы в полевых условиях.

Один из видов потенциометрического титрования - это кислотно-основное титрование, которое применяют для нахождения концентраций сильных кислот и оснований, слабых кислот и их солей.

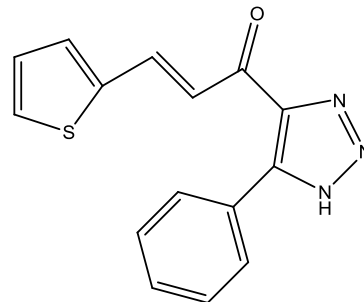
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Объекты исследования

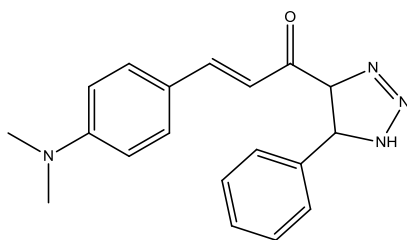
1



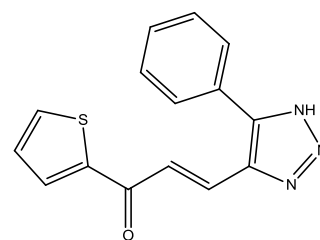
2



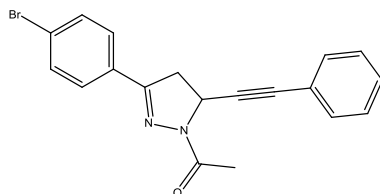
3



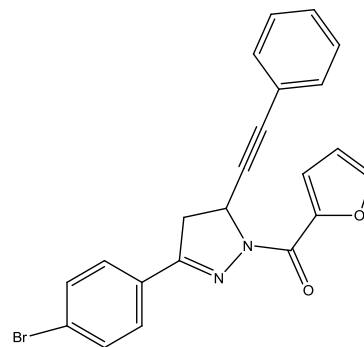
4



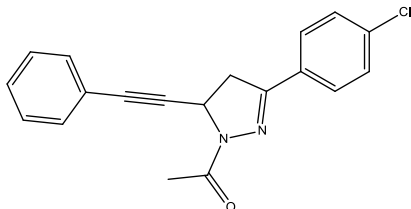
5



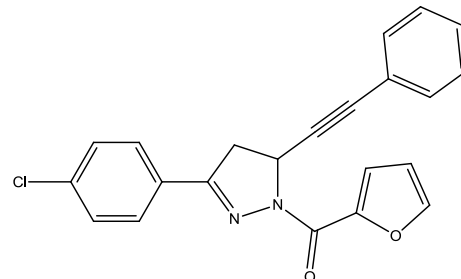
6



7



8



1. 4-(3-(4-хлорфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил)-5фенил-1Н-1,2,3-триазол
2. Е-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он
3. 3-(4-((метиламино)-метил)-фенил)-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-он
4. 3-(5-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он
5. 1-(3-(4-бромфенил)-5-(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-этанон
6. (3-(4-бромфенил)-5(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-(фуран-2-ил)-метанон
7. 1-(3-(4-хорфенил)-5-(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1Н пиразол-1-ил)-этанон
8. (3-(4-хорфенил)-5-(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1Н пиразол-1-ил)(фуран-2-ил)-метанон

2.2 Реагенты и оборудование

1. Ледяная уксусная кислота х.ч
2. Уксусный ангидрид х.ч
3. Хлорная кислота, х.ч
4. Бифталат калия х.ч
5. Щавелевая кислота х.ч
6. Этиловый спирт ректифицированный
7. Гидроксид натрия х.ч
8. Иономер лабораторный И-160М

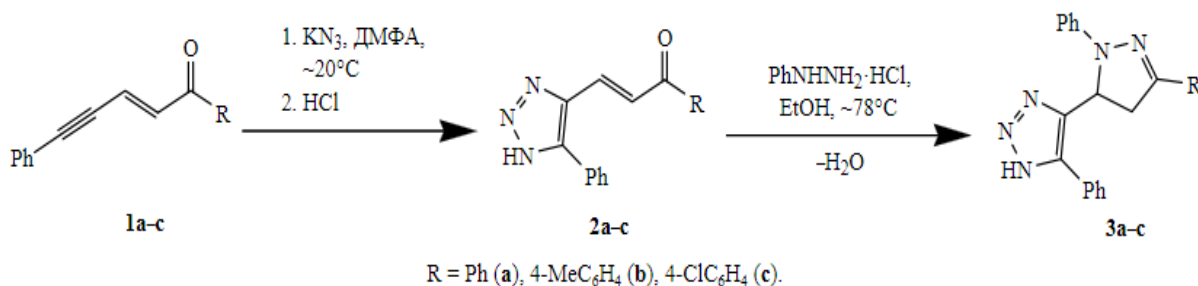
9. Весы аналитические A & D Company GH-200

10. Электроды стеклянный ЭСЛ-15-09 и хлорсеребряный

2.3 Методика синтеза исследуемых соединений

Исследуемые соединения с пятичленным азотосодержащим фрагментом были получены по ранее разработанной методике, описанной в работе [28] и представленной на схеме 6.

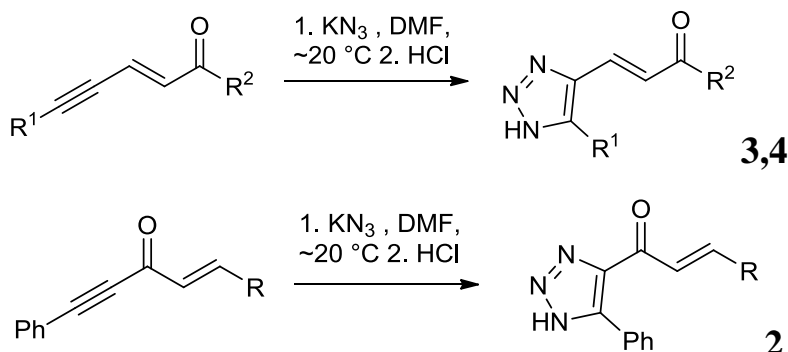
Схема 6.



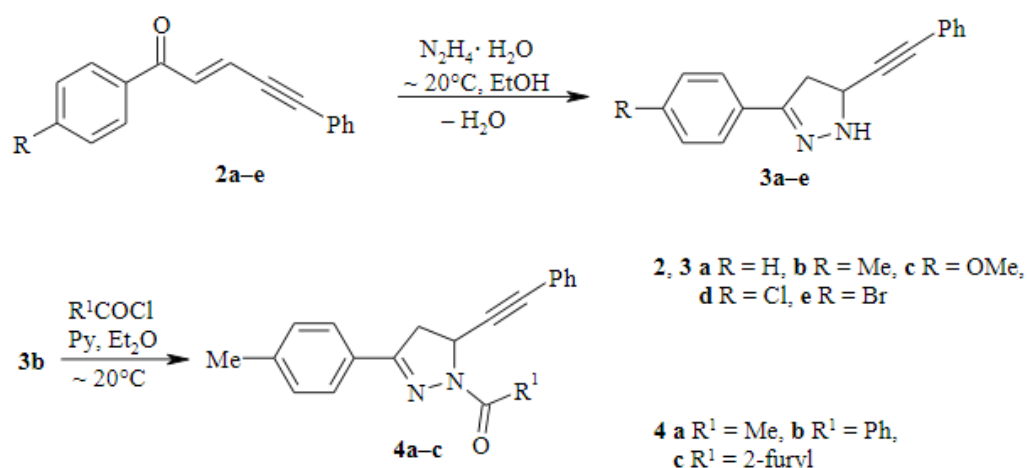
(1)

С целью получения соединений **2-4** использовалась ранее разработанная методика, описанная в статье [34]. Арил(ацетиленилвинил)кетоны в качестве активных диполярофилов вступают в реакцию с KN_3 в ДМФА при комнатной температуре.

Схема 7.



Для получения соединений **5-8** использовалась ранее разработанная методика, описанная в статье [35].



5-8

2.4 Методика потенциометрического исследования

Значения pK_a производных соединений с пятичленным азотосодержащим фрагментом определялись методом потенциометрического титрования. Эксперимент проводили на иономере И160-М121. Для измерений использовали стеклянный электрод, который перед работой выдерживали в соответствующем растворителе, а в качестве электрода сравнения использовали насыщенный хлорсеребряный электрод.

Чистота соединений перед измерением была подтверждена хроматографическим методом.

Исследованные соединения растворяли в 25 мл ледяной уксусной кислоты, отфильтровывали и потенциометрически оттитровывали. Для определения кислотных свойств вещества растворяли в 70% водном растворе этилового спирта. В качестве титранта использовали раствор 0,01н HClO_4 в ледяной уксусной кислоте для определения основных свойств и 0,01н раствор NaOH в 70% этиловом спирте для определения кислотных свойств. Стандартизацию раствора хлорной кислоты проводили по бифталата калия. Стандартизацию раствора щелочи по щавелевой кислоте. Хлорсеребряный электрод заполняли раствором хлорида калия в соответствующих растворителях.

Перед каждым измерением иономер калибровали по буферным растворам (рН-1,65 и рН-6,86)

Величины констант диссоциации при титровании щелочью определяли по уравнению: $pK_a = pH + \frac{\log[HAN]}{[An^-]}$,

где рН - отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов, измеренный на иономере И-160М;

$[HAN]$ -равновесная концентрация кислотной формы совпадающая с равновесной концентацией азотосодержащих гетероциклов;

$[An^-]$ - равновесная концентрация основной формы совпадающая с равновесной концентрацией щёлочи (титранта).

Величины pK_a были рассчитаны как средние значения от pK_a , определенных в диапазоне 30-70% нейтрализации.

Величины констант основности определяли по формуле:

$$pK_a = pH + \frac{\log[BH^+]}{[B^-]}$$

Где рН -отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов, измеренный на иономере И-160М;

$[BH^+]$ -равновесная концентрация кислоты;

$[B^-]$ – равновесная концентрация основной формы совпадающая с концентацией азотосодержащих гетероциклов после добавления титранта.

Величины pK_a были рассчитаны как средние значения от pK_a , определенных в диапозоне 30-70% нейтрализации.

2.5 Вероятность проявления вида биологической активности

Вероятность проявления некоторых видов биологической активности были определены с помощью интернет - ресурса Passonline [35].

Полученные результаты приведены в таблице 2.1

Таблица 2.1. Вероятности проявления некоторых видов биологической активности исследуемых соединений.

№	Антагонист Никоти- новых рецепторов	Противо- ишемия головного мозга	Противо- опухолевая (рак)	Сосудо- расширяющая, ишемия	Противо- алкогольная	Антагонист Интерлейкина	Лечение диабети- ческой нейропатии	Противо- воспали- тельная
1	0.482	-	0.372	-	-	0.451	0.388	0.401
2	0.575	-	-	0.359	-	0.322	-	0.032
3	0.078	-	-	-	-	0.569	0.393	0.518
4	0,064	0.978	0.048	0.271	-	-	-	-
5	0.379	0.892	0.314	-	0,345	-	0.375	-
6	0.391	-	0.174	-	0,270	-	0.411	-
7	0.058	0.960	-	0.293	0,187	-	-	-
8	-	0.856	0.339	-	0,230	-	-	-

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Исследуемые соединения, чьи кислотно-основные свойства определялись в данной работе, были получены на кафедре «Химия, химические процессы и технологии» ТГУ по ранее разработанным методикам.

Исследуемые в работе соединения перед использованием были проверены на чистоту методом ВЭЖХ. Хроматограммы на примере соединений 2 и 6 представлены на рисунках 3.1 и 3.2.



Рисунок 3.1- Хроматограмма (Е)-1-(5-фенил -1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он 1

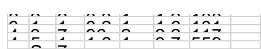


Рисунок 3.2- Хроматограмма (3-(4-бромфенил)-5(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-(фуран-2-ил)-метанон

Кислотно-основные свойства были определены у 8 соединений с азотосодержащим фрагментом. Данные соединения для удобства анализа можно разделить на 2 группы. К первой относятся 1,2,3-триазолы с незамещенным атомом водорода, проявляющие амфотерные свойства, то есть обладают кислотными свойствами благодаря протону при атоме азота и основными свойствами из-за наличия атомов азота, способных к присоединению протона, это соединения **1-4**, и, проявляющие только основные свойства соединения **5-8**.

В таблицах 3.1- 3.5 приведены экспериментальные данные для расчета кислотно-основных свойств исследованных соединений, а на рис. 3.1- 3.7 – кривые потенциометрического титрования

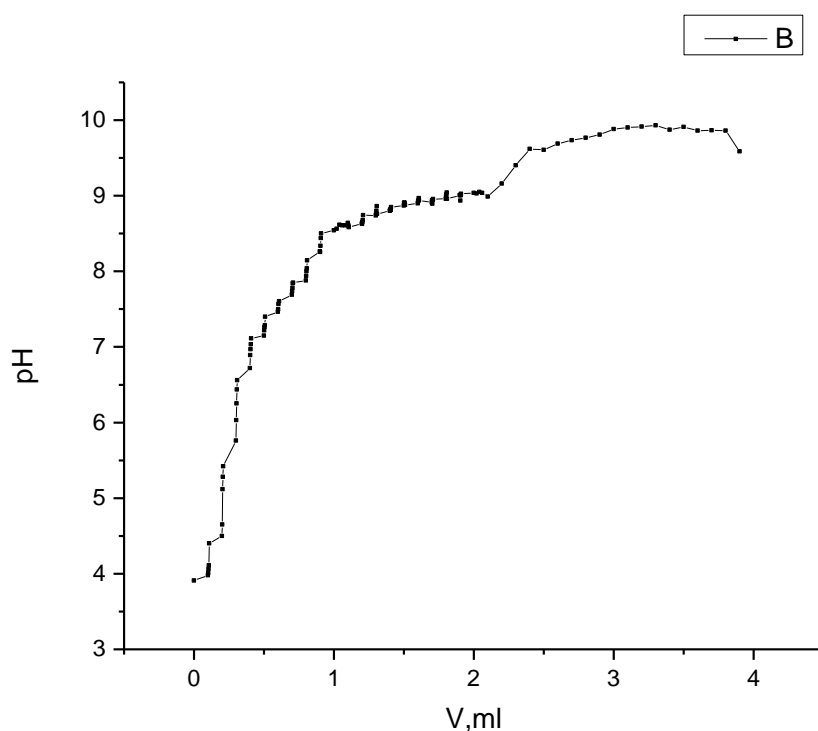


Рисунок 3.3- Кривая потенциометрического титрования 3-(4-((метиламино)-метил)-фенил)-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она раствором гидроксида натрия в этиловом спирте.

Таблица 3.1 - экспериментальные данные для расчета константы кислотности 3-(4-((метиламино)-метил)-фенил)-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-он

Вобщ.	Vтитр	Скисл. 10 ⁻³	pH ₁	pH ₂	%нейтр	pK ₁	pK ₂	pKсред.
8,200	0,200	0,404	4,500	4,108	40,200	4,670	4,279	5,398±0,100
8,202	0,202	0,408	4,562	4,269	40,600	4,816	4,433	
8,204	0,204	0,410	5,116	4,587	40,800	5,277	4,478	
8,206	0,206	0,412	5,280	4,838	40,800	5,372	4,930	
8,208	0,208	0,420	5,420	5,102	41,870	5,562	5,244	
8,300	0,300	0,600	5,761	5,140	60,400	5,576	4,917	
8,302	0,302	0,603	6,032	5,724	60,700	5,841	4,949	
8,304	0,304	0,607	6,253	6,217	61,180	6,887	5,526	

Таблица 3.2 - экспериментальные данные для расчета константы кислотности (E)-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он 1

Вобщ.	Vтитр	Скисл. 10 ⁻³	pH ₁	%нейтр	pK ₁	pK сред.
1	2	3	4	5	6	7
8,9	0,9	1,67	8,982	34,8	9,24	9,39±0,2
8,902	0,902	1,68	9,004	35,0	9,27	

Продолжение таблицы 3.2

1	2	3	4	5	6	7
8,904	0,904	1,68	9,065	35,08	9,332	9,39±0,2
8,906	0,906	1,68	9,076	35,09	9,343	
8,908	0,908	1,69	9,092	35,3	10,923	
9	1	1,84	9,104	38,9	9,3	
9,02	1,02	1,87	9,132	39,6	9,315	
9,04	1,04	1,9	9,120	40,3	9,289	
9,06	1,06	1,94	9,175	41,2	9,328	
9,08	1,08	1,97	9,177	41,9	9,317	
9,1	1,1	2,0	9,182	42,7	9,309	
9,2	1,2	2,16	9,271	46,6	9,329	
9,3	1,3	2,32	9,317	50,6	9,30	
9,4	1,4	2,47	9,382	54,5	9,303	
9,5	1,5	2,62	9,432	58,4	9,283	
9,6	1,6	2,76	9,534	62,1	9,318	
9,7	1,7	2,9	9,522	66,0	9,232	

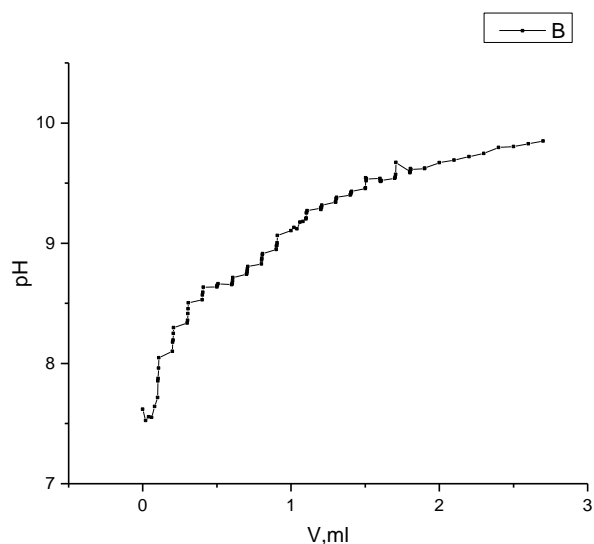


Рисунок 3.2- Кривая потенциометрического титрования (Е)-1-(5-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он 1 раствором гидроксида натрия в этиловом спирте.

Таблица 3.3 - экспериментальные данные для расчета константы кислотности 4-(3-(4-хлорфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил)-5фенил-1Н-1,2,3-триазола

Vобщ.	Vтитр	Скисл. 10 ⁻²	pH ₁	%нейтр	pK ₁	pKсред.
8,02	0,02	0,401	8,139	29,4	8,517	9,20±0,2
8,03	0,03	0,6	7,963	8,06	8,06	
8,05	0,05	1	7,961	73,4	7,518	
10,04	0,04	0,64	9,475	47,02	9,527	
10,05	0,05	0,8	10,425	58,7	10,193	
10,06	0,06	0,96	9,658	70,5	9,278	

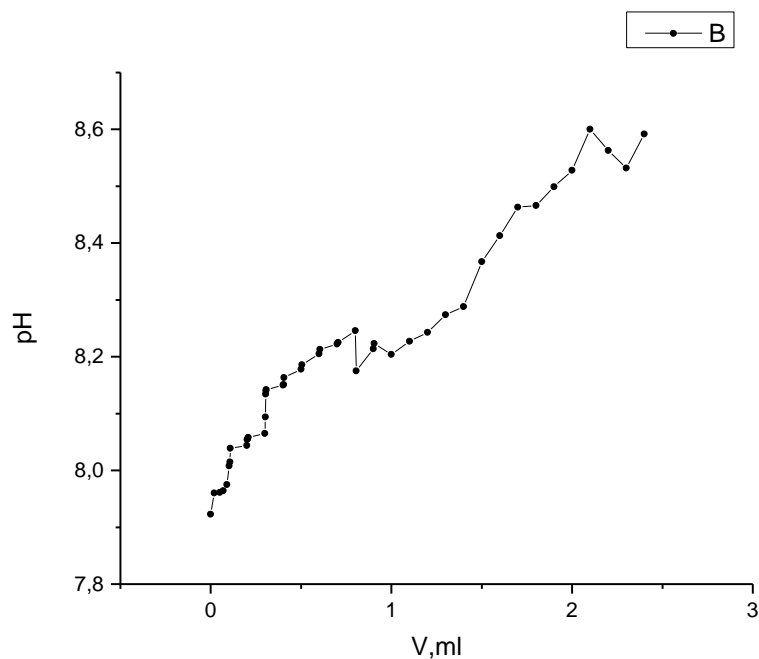


Рисунок 3.4- Кривая потенциметрического титрования 4-(3-(4-хлорфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-5фенил-1H-1,2,3-триазола раствором гидроксида натрия в этиловом спирте.

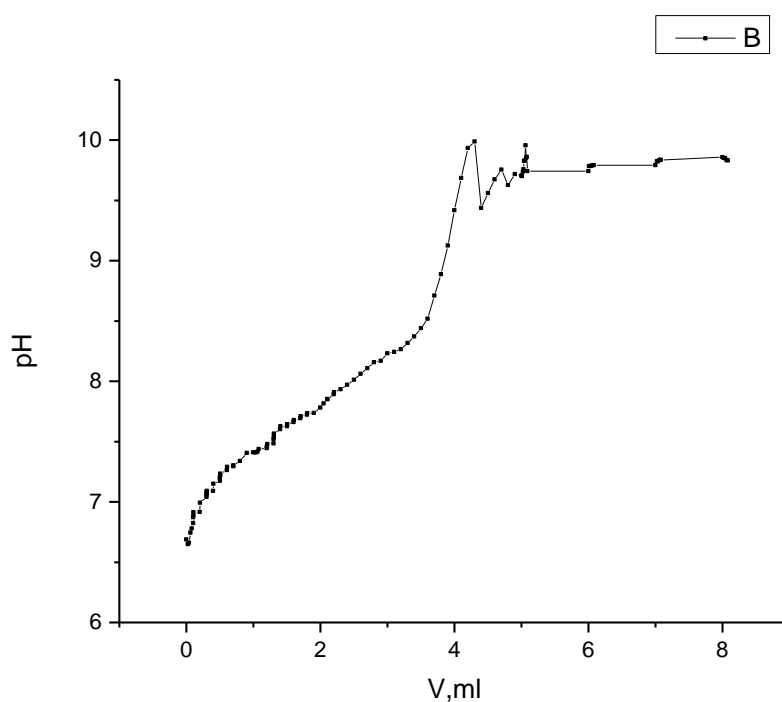


Рисунок 3.5- Кривая потенциметрического титрования 3-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-она раствором гидроксида натрия в этиловом спирте.

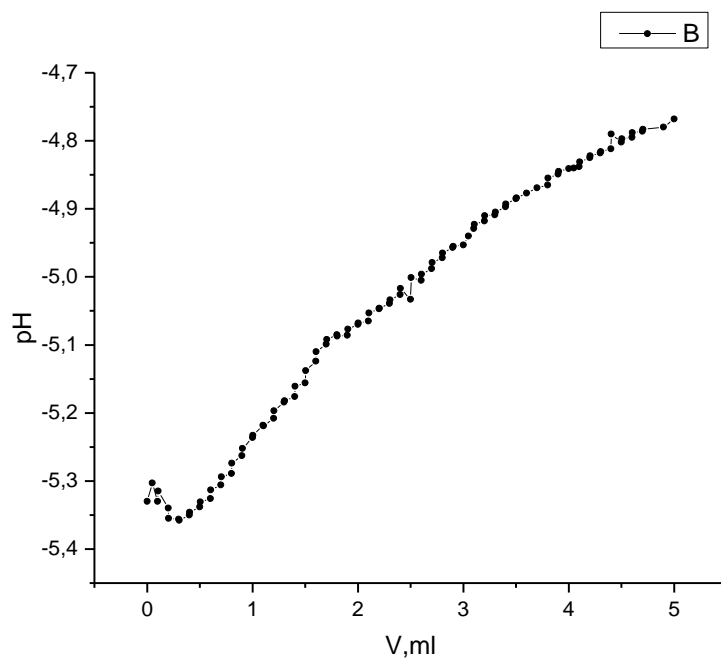


Рисунок 3.6 Кривая потенциметрического титрования 1-(3-(4-бромфенил)-5-(фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-этанона в растворе хлорной кислоты.

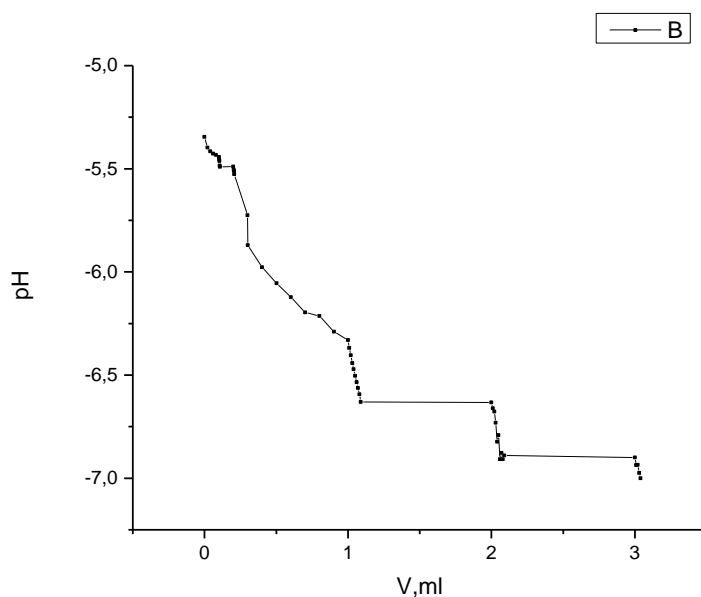


Рисунок 3.7- Кривая потенциметрического титрования 4-(3-(4-хлорфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-5-фенил-1H-1,2,3-триазола раствором хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте

Таблица 3.4 -экспериментальные данные для расчета константы основности 1-(3-(4-бромфенил)-5-(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-этанона

Vобщ.	Vтитр	Скисл. 10 ⁻³		%нейтр.		pH		pK		pKсред.
		1	2	1	2	1	2	1	2	
8,04	0,04	1,37	1,37	34,3	34,3	-5,298	-4,309	-5,016	-4,027	-4,861±0,1
8,05	0,05	1,71	1,71	43,9	42,96	-5,303	-4,215	-5,179	-4,09	
8,06	0,06	2,05	2,05	51,5	51,5	-5,320	-4,218	-5,346	-4,244	
8,07	0,07	2,39	2,39	60,2	51,5	-5,325	-4,220	-5,504	-4,250	
8,08	0,08	2,73	2,73	68,7	68,7	-5,328	-4,213	-5,670	-4,55	

Таблица 3.5 – экспериментальные данные для расчета константы основности 4-(3-(4-хлорфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-5-фенил-1H-1,2,3-триазола

Вобщ.	Vтитр	Скисл. 10 ⁻³	pH ₁	%нейтр	pK ₁	pK _b среднее значение
11,50	1,50	1,57	-6,90	28,70	-6,50	-6,86±0,10
11,505	1,505	1,58	-6,93	28,80	-6,54	
11,60	1,60	1,66	-7,00	30,70	-6,64	
11,605	1,605	1,67	-7,04	30,80	-6,65	
11,70	1,70	1,75	-7,03	32,50	-6,71	
12,00	2,00	2,01	-7,10	38,20	-6,89	
13,00	3,00	2,79	-7,98	57,60	-8,11	

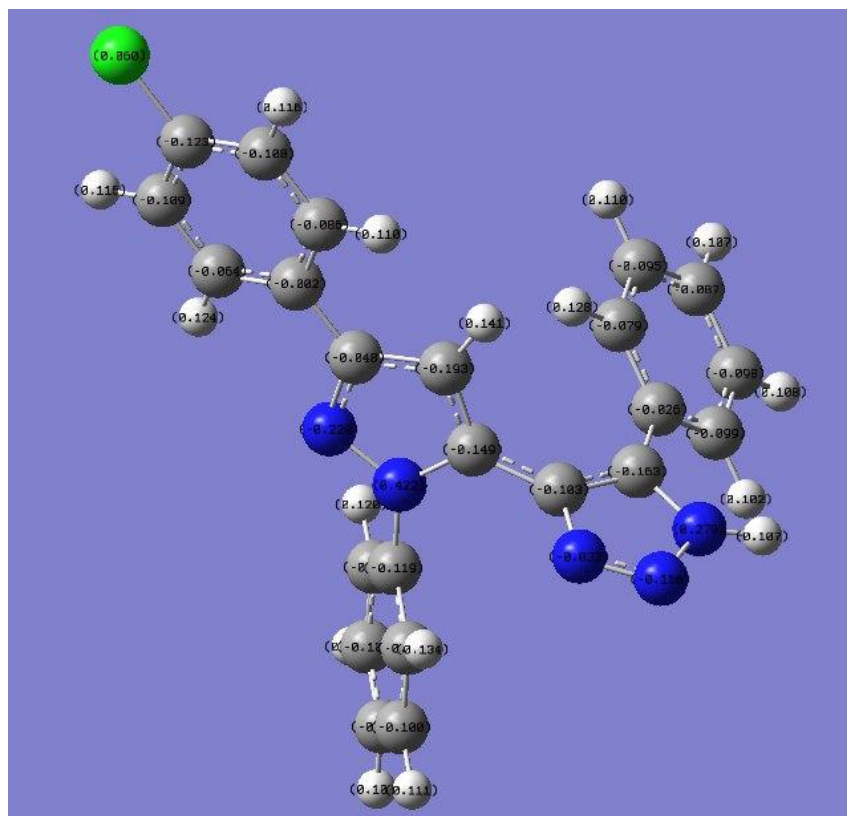


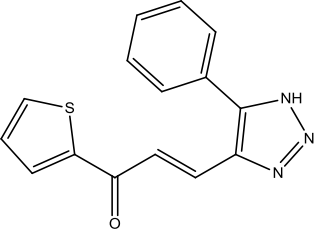
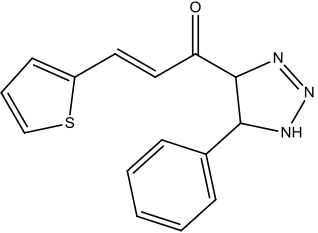
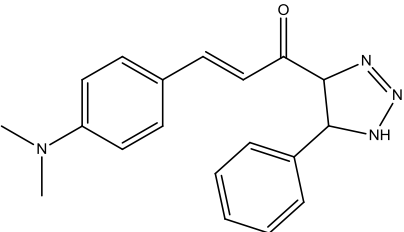
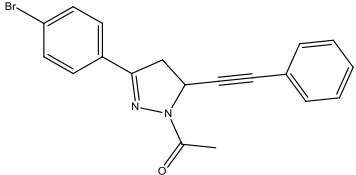
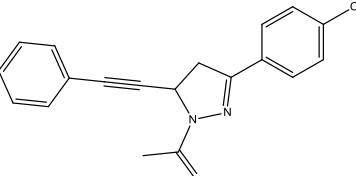
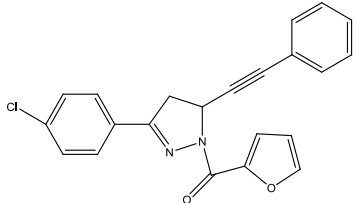
Рисунок 3.8-Молекулярная структура 4-(3-(4-хлорфенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил)-5фенил-1Н-1,2,3-триазола

Экспериментально полученные значения pK_a и K_a , pK_b и K_b для всех соединений приведены в таблице 3.6.

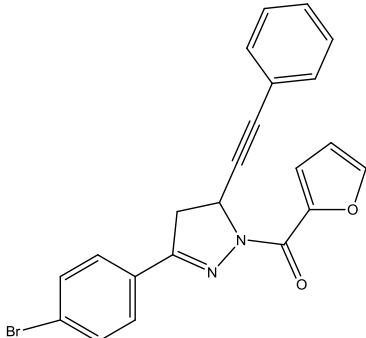
Таблица 3.6 - экспериментальные значения констант кислотности и основности исследованных в работе соединений

№	Соединения	pK_a	K_a	pK_b	K_b
1	2	3	4	5	6
1		9,20	$6,3 \cdot 10^{-10}$	-6,86	$7,24 \cdot 10^6$

Продолжение таблицы 3.6

1	2	3	4	5	6
2		7,88	$1,3 \cdot 10^{-8}$	-4,18	$1,51 \cdot 10^4$
3		9,39	$4,07 \cdot 10^{-10}$	-4,199	$1,58 \cdot 10^4$
4		5,39	$3,99 \cdot 10^{-6}$	-1,741	55,08
5		-	-	-4,861	$7,26 \cdot 10^4$
6		-	-	-1,145	13,96
7		-	-	-1,308	20,32

Продолжение таблицы 3.6

1	2	3	4	5	6
8		-	-	-3,595	$3,935 \cdot 10^3$

Если сравнивать константы кислотности для соединений **1-4**, то наибольшее значение константы проявляется у соединения **4** с заместителем $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, что подтверждает более выраженный скачок на графике этого соединения, по сравнению с соединением **3**, который имеет наименьшую константу, что также подтверждается графиком. Соединения **1** и **2** несущественно отличаются друг от друга.

Если сравнивать константы кислотности, выясняется, что большие значения константы наблюдаются при наличии кетонной группы, метильной группы и заместителя Br, что подтверждается выраженным скачком титрования.

При титровании раствором хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте было отмечено, что соединение **1** титруется трехступенчато, что видно из кривой титрования на рисунке 3.7. Предполагаем, что по первой ступени титрования протонируется атом азота со значением $(-0,040)$, находящийся через связь с NH-группой, по второй и третьей ступени атомы азота со значением $(-0,331)$ и $(-0,461)$ соответственно. Заряды для данного соединения приведены на рисунке 3.8.

Константа основности **3** соединения больше, чем константа основности **2** соединения, возможно, это происходит за счет близко расположенной к 1,2,3-триазолу кетонной группы. В молекулярной структуре **3** соединения, показано, что самый основной атом азота имеет значение (0,008), а это несколько больше по сравнению с молекулярной структурой **2** соединения, у которого значение основного азота (0,005).

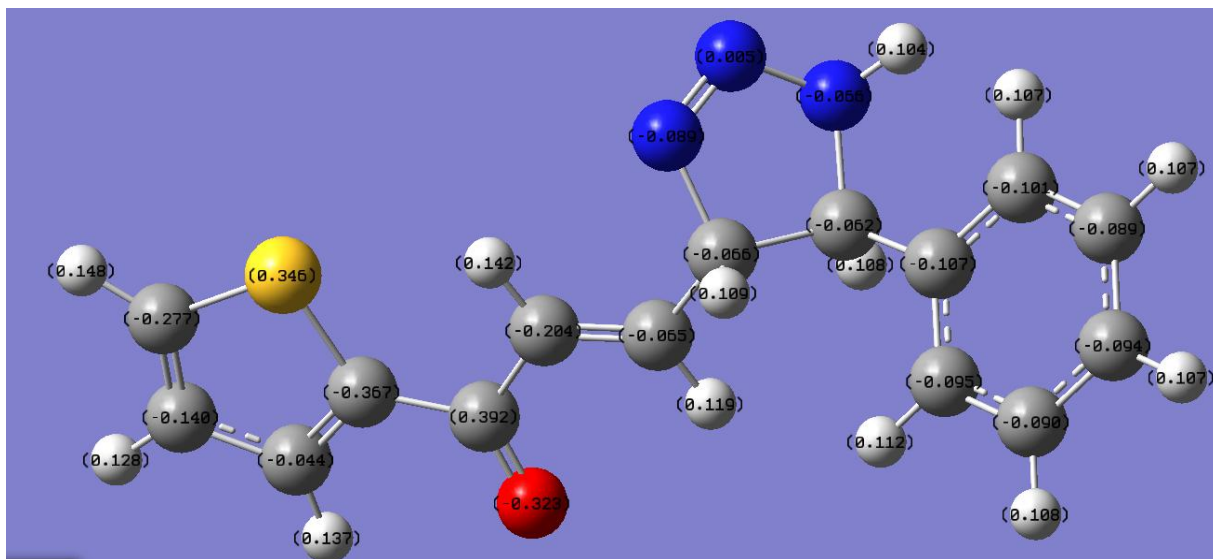


Рисунок 3.9-Молекулярная структура (E)-1-(5-фенил -1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он 1

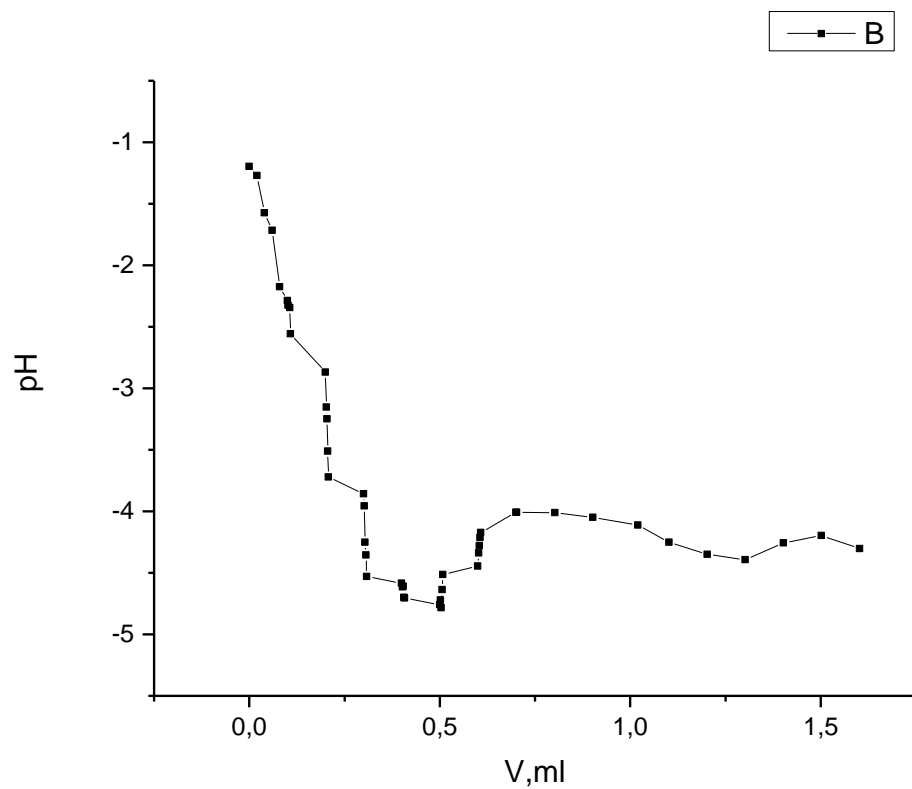


Рисунок 3.10- Кривая потенциметрического титрования(E)-1-(5-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он 1 раствором хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте.

Таблица 3.11 – экспериментальные данные для расчета константы основности (Е)-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-она

1 титрование						2 титрование						
Вобщ.	Vтитр	Скисл. 10 ⁻³	pH ₁	%нейтр	pK ₁	Вобщ.	Vтитр	Скисл. *10 ⁻³	pH ₂	%нейтр	pK ₂	pK _{сред}
11.02	1.02	1.11	-4.112	30	3.745	11.0	1	1.1	-4.252	29.7	-3,87	
11.102	1.102	2.46	-4,252	32	3,94	11.1	11.1	1.2	-4,535	33.3	-4,178	
11.202	1.202	1.29	-4.349	36	4.09	11.2	11.2	1.3	-4,320	36.0	-4,018	
11.302	1.302	1.39	-4,394	38.7	4.19	11.3	11.3	1.4	-4,377	38.6	-4,129	
11.402	1.402	1.48	-4,258	42.5	4,12	11.4	11.4	1.5	-4,656	42.4	-4,479	
11.502	1.502	1.58	-4.197	45	4.11	11.5	11.5	1.6	-4,583	45	-4,45	
11.602	1.602	1.67	-4.302	47.7	3,91	-	-	-	-	-	-	

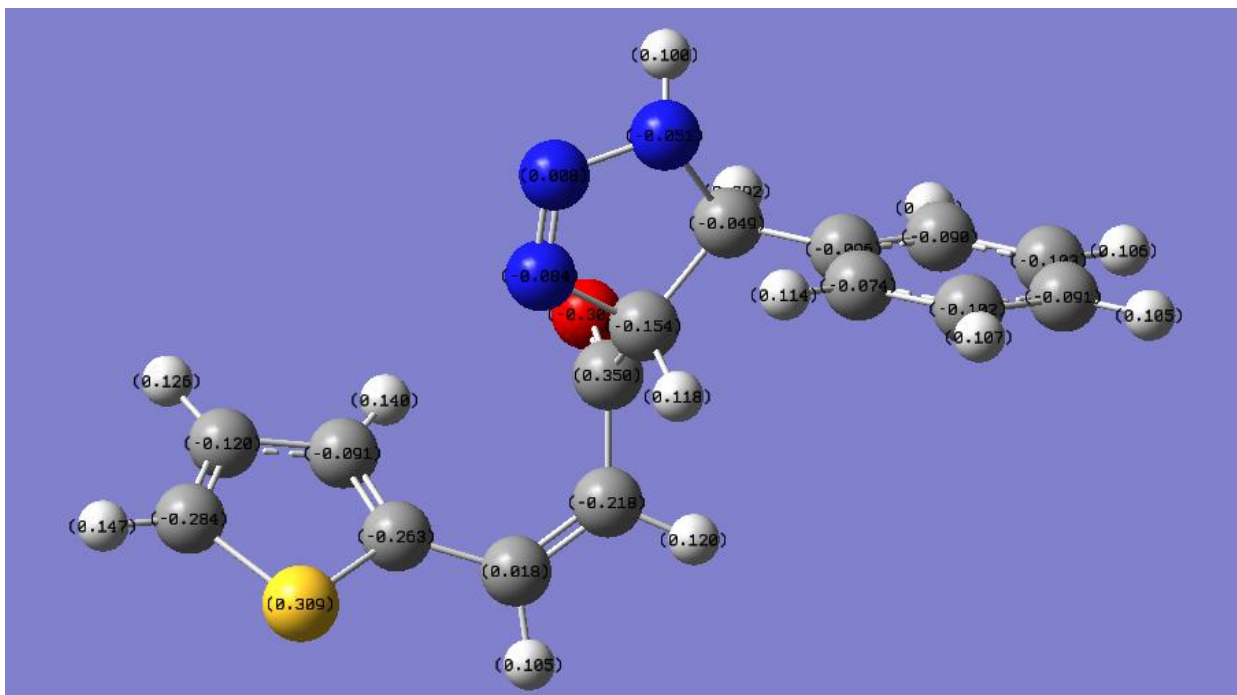


Рисунок 3.11-Молекулярная структура 3-(5-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-она

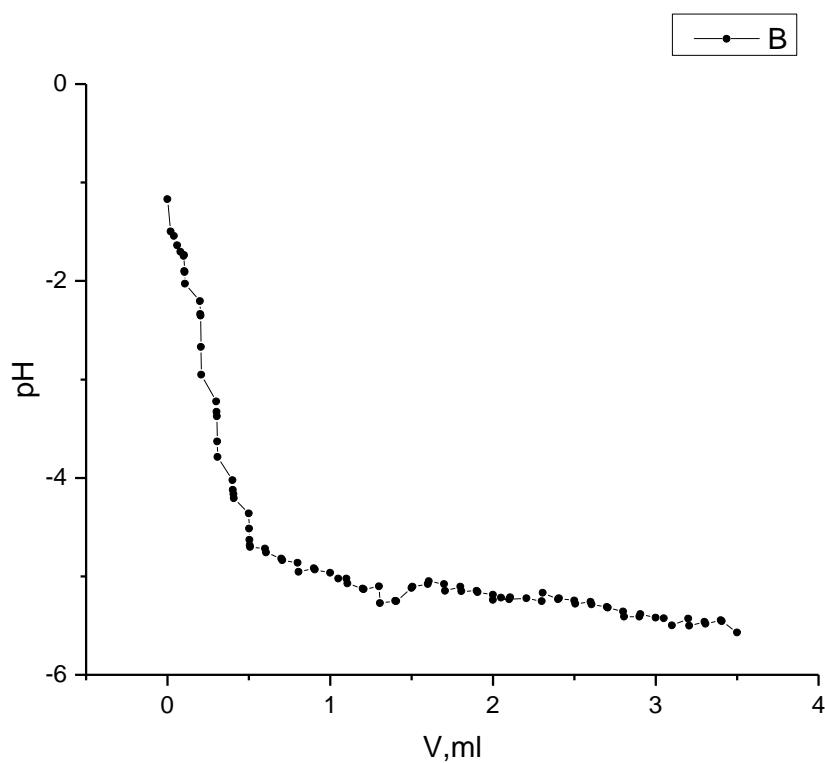


Рисунок 3.12- Кривая потенциометрического титрования 3-(5-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-она раствором хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте.

Таблица 3.10 – экспериментальные данные для расчета константы основности 3-(5-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-она

1 титрование						2 титрование						
Вобщ.	Vтитр	Скисл. 10 ⁻³	pH ₁	%нейтр	pK ₁	Вобщ.	Vтитр	Скисл. 10 ⁻³	pH ₂	%нейтр	pK ₂	pK _{сред}
10,06	0,6	0,72	-4,718	30,1	-4,352	8,05	0,5	0,75	-3,314	31,3	-2,97	-4,18±0,1
10,605	0,605	0,69	-4,758	30,3	-4,398	8,505	0,505	0,71	-3,434	31,4	-3,09	
10,07	0,7	0,84	-4,819	35,1	-4,819	8,06	0,6	0,9	-3,457	37,6	-3,238	
10,705	0,705	0,79	-4,838	35,11	-4,838	8,605	0,605	0,85	-3,468	37,9	-3,254	
10,08	0,8	0,96	-4,864	40,1	-4,864	8,07	0,7	1,04	-3,495	43,6	-3,384	
10,805	0,805	0,9	-4,956	40,3	-4,956	8,705	0,705	0,97	-3,508	43,8	-3,401	
10,09	0,9	1,07	-4,920	44,9	-4,920	8,08	0,8	1,19	-3,568	50	-3,568	
10,905	0,905	1,0	-4,932	45,4	-4,932	9,9	1,09	1,3	-3,932	67	-4,239	

Для остальных соединений K_b приблизительно одинаковое.

Таблица 3.11 – экспериментальные данные для расчета константы основности 3-(4-((метиламино)-метил)-фенил)-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она

1 титрование						2 титрование						
Вобщ.	Vтитр	Скисл. 10^{-4}	pH ₁	%нейтр	pK ₁	Вобщ.	Vтитр	Скисл. 10^{-3}	pH ₂	%нейтр	pK ₂	pKсред
10.02	0.2	2.37	-1.254	38.2	-1,046	8,02	0,2	3,01	-1,413	48,6	-1,396	-1,741±0,04
10.202	0.202	2,39	-1,294	39,2	-1,105	8,202	0,202	2,98	-1,509	49,2	-1,496	
10.204	0.204	2,41	-1,366	39,6	-1,183	8,204	0,204	3,01	-1,590	49,7	-1,585	
10.206	0.206	2,44	-1,430	40	-1,33	8,206	0,206	3,03	-1,657	50	-1,658	
10.208	0.208	2,46	-1,500	40,06	-1,255	8,208	0,208	3,06	-1,784	50,6	-1,794	
10.03	0.3	3,61	-1,567	58	-1,711							
10.302	0.302	3,54	-1,630	58,8	-1,784							
10.304	0.304	3,56	-1,671	59,1	-1,831							
10.306	0,306	3,59	-1,734	59,6	-1,903							

Таблица 3.12 – экспериментальные данные для расчета константы основности 1-(3-(4-бромфенил)-5-(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-этанона

V _{об щ.}	V _{тит р}	Скисл. 10 ⁻³		%нейтр.		pH		pK		pK _{сред.}
		1	2	1	2	1	2	1	2	
8,04	0,04	1,37	1,37	34,3	34,3	-5,298	-4,309	-5,016	-4,02	-4,861±0,1
8,05	0,05	1,71	1,71	43,9	42,9	-5,303	-4,215	-5,179	-4,09	
8,06	0,06	2,05	2,05	51,5	51,5	-5,320	-4,218	-5,346	-4,24	
8,07	0,07	2,39	2,39	60,2	51,5	-5,325	-4,220	-5,504	-4,25	
8,08	0,08	2,73	2,73	68,7	68,7	-5,328	-4,213	-5,670	-4,55	

Таблица 3.13– экспериментальные данные для расчета константы основности 1-(3-(4-хорфенил)-5-(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1Н пиразол-1-ил)-этанон

V _{общ.}	V _{титр}	Скисл. 10 ⁻³	pH ₁	%нейтр	pK ₁	pK _{сред}
1	2	3	4	5	6	7
9	1	0,03	-0,895	28,9	-1,109	-1,145±0,02
9,02	1,02	0,03	-0,904	28,3	-0,500	
9,04	1,04	0,03	-0,930	28,8	-0,526	
9,1	1,1	0,03	-0,980	29,1	-0,576	
9,202	1,202	0,036	-1,055	34,6	-0,888	

Продолжение таблицы 3.13

1	2	3	4	5	6	7
9,204	1,204	0,036	-1,057	34,7	-0,890	-1,145±0,02
9,302	1,302	0,038	-1,063	37,5	-0,829	
9,304	1,304	0,038	-1,041	37,55	-0,807	
9,404	1,404	0,041	-1,113	40,3	-0,940	
9,504	1,504	0,043	-1,195	42,5	-1,065	
9,604	1,604	0,046	-1,246	46,5	-1,184	
9,704	1,704	0,048	-1,311	49,4	-1,29	
9,804	1,804	0,05	-1,355	52,3	-1,38	
9,904	1,904	0,5	-1,427	55,2	-1,463	
10,104	2,104	0,057	-1,450	60,4	-1,626	
10,2	2,2	0,059	-1,534	62,7	-1,760	
10,3	2,3	0,061	-1,616	65,5	-1,833	

Таблица 3.14– экспериментальные данные для расчета константы основности (3-(4-хлорфенил)-5-(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1Н пиразол-1-ил)(фуран-2-ил)-метанон

Vобщ.	Vтитр	Скисл. 10 ⁻³			%нейтр			pH			pK			pKсред.
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
8,2	0,2	6,0	6,0	6,8	43,9	39,21	39,21	-1,088	-0,812	-1,082	-0,782	-3,294	-0,946	-1,308±0,03
8,205	0,205	6,8	6,8	6,8	45	45	45	-1,057	-0,860	-1,215	-0,96	-0,763	-1,871	
8,3	0,3	9,9	9,9	9,9	66,5	62,6	66,5	-0,973	-0,911	-1,259	-1,376	-1,199	-1,547	
8,306	0,306	9,4	10,1	10	67,5	66,5	66,9	-1,126	-0,948	-1,328	-1,44	-1,23	-1,398	
8,308	0,308	-	10,2	10,2	-	68	67,3	-	-0,962	-1,340	-	-1,289	-1,410	

С помощью интернет-ресурса PassOnline были произведены расчёты вероятности проявления различных видов биологической активности гетероциклических соединений с азотосодержащим фрагментом.

Противоалкогольная активность была выявлена для 5-8 соединений, которые имеют заместители Cl, Br и фенильное кольцо. На рисунке 3.13 можно отметить, что биологическая активность уменьшается с уменьшением константы основности.

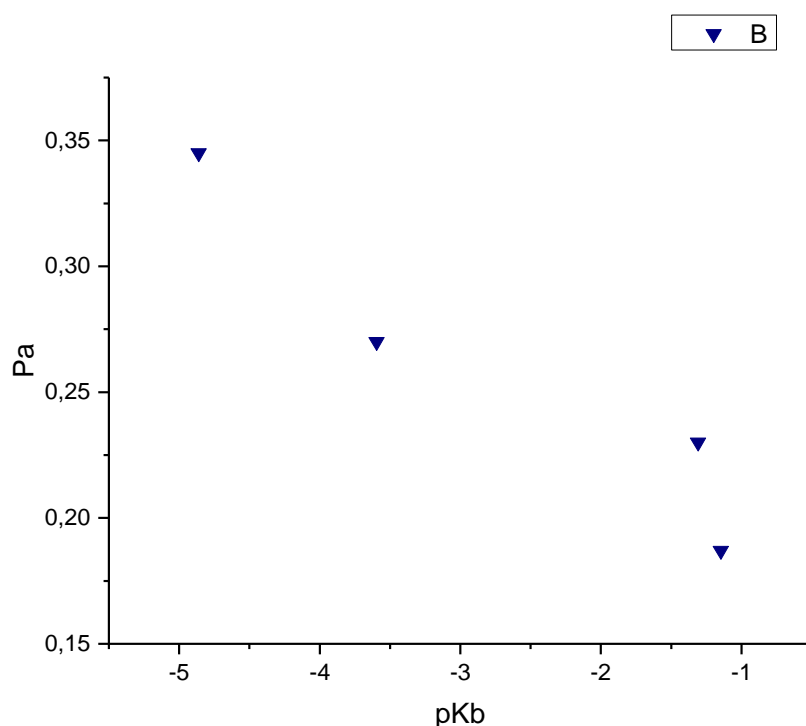


Рисунок 3.13 - Кривая зависимости противоалкогольной биологической активности от констант основности исследуемых соединений

Воспаление — это широко распространенный патологический процесс, который возникает при повреждении тканей. Противовоспалительная активность демонстрируется для соединений 1-3, зачастую характерно для 1,2,3-триазолов. На рисунке 3.14 показано, как с увеличением константы основности увеличивается противовоспалительная активность.

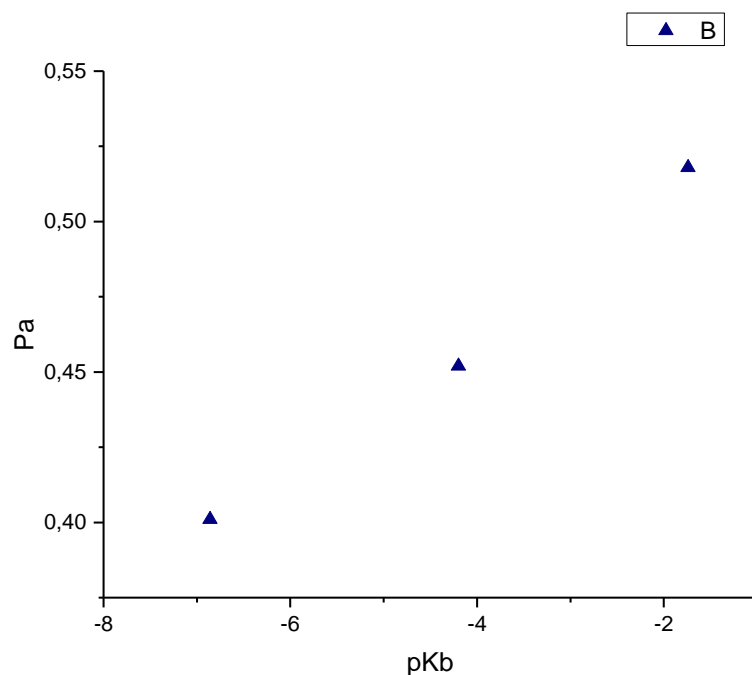


Рисунок 3.14 - Кривая зависимости противовоспалительной биологической активности от констант основности исследуемых соединений

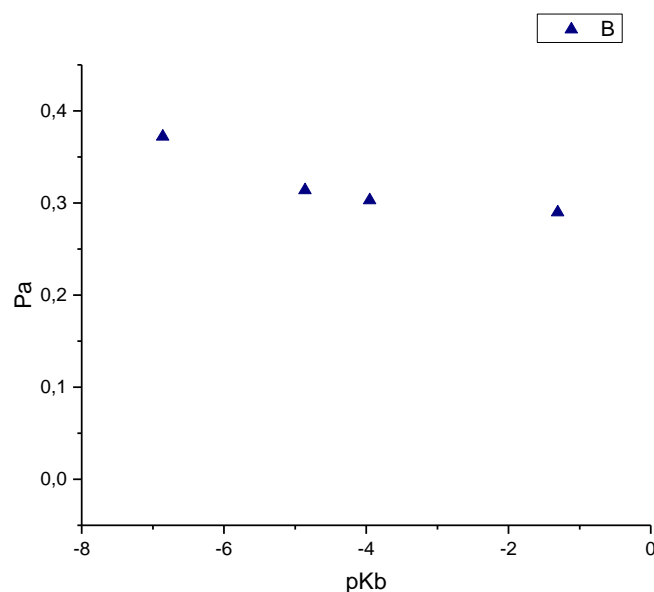


Рисунок 3.15 - Кривая зависимости противоопухолевой (рак) биологической активности от констант основности исследуемых соединений. Для соединений 4,5,6,8 противоопухолевая активность уменьшается с увеличением констант основности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Исследованные объекты были проверены на чистоту.
2. Успешно адаптирован метод потенциометрического титрования под исследованием кислотно-основных свойств некоторых азотосодержащих гетероциклов.
3. Проведено потенциометрическое титрование исследованных азотосодержащих соединений и определены значение констант кислотности и основности.
4. Изученные соединения оценены с точки зрения биологической активности, и исследованы ее корреляции с кислотно-основными свойствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стромберг, А.Г. Физическая химия: учеб. для хим. спец. вузов / А.Г.Стромберг, Д.П. Семченко. - М.: Высшая школа, 2006. – 527 с.
2. Денеш, И. Титрование в неводных средах / И. Денеш. - М.: Мир, 1971. – 413 с.
3. Волохова, Л.Б. Успехи современной науки / Л.Б. Волохова. – 2016. – Том 11. – с. 296.
4. Хенч, К. Изучение взаимосвязи «структура-свойство» в ряду производных 1,2,3,-триазолов // Хим.-фарм. журн. – 1980. – № 10. – с.15-29.
5. Modelling heterocyclic azo dye affinities for cellulose fibres by computational approaches / S. Funar-Timofei, W. M. Fabian, L. Kurunczi , M. Goodarzi // Chem. Biol. Drug Des. – 2012. – Vol. 94, № 2. – pp. 278-289.
6. Пакет Л. Основы современной химии гетероциклических соединений / Л. Пакет. - М.: Мир, 1971. – 352 с.
7. 1,2,3-Triazole-containing uracil derivatives with excellent pharmacokinetics as a novel class of potent human deoxyuridine triphosphatase inhibitors / S. Miyahara, T. Yokogawa, K. Endoh, T. Muto, W. Yano, T. Wakasa // Medical chemistry. – 2012. – Vol. 55, № 14. – pp. 6427-6437.
8. Эльдерфильд Р. Гетероциклические соединения / под ред. Р. Эльдерфильда / пер. с англ. под ред. Н.К.Кочеткова. Т. 5. - М., 1961. – 584 с.
9. Щеглова И.В. Определение констант ионизации методом потенциометрического титрования со стеклянным электродом: методические рекомендации по выполнению лабораторных работ / И.В. Щеглова, С.С. Балабанова, А.Л. Верещагин. - Бийск.: Алтайский гос.тех.университет имени И.И. Ползунова, 2013. – 25 с.
10. Zaporozhchenko V., Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms/ Zaporozhchenko V., Zekonyte J., Faupel F. – 2007. – Vol. 265. – P. 139.

11. Cyclization of 1,3-dialkyl-4,5-bis(1-thiosemicarbazido)imidazolidin-2-ones(thiones) with aromatic aldehydes / Galina A. Gazievaa, Sergei V. Vasilevskii, Pavel A. Belyakova, Yulia V. Nelyubina // *Mendeleev Commun.* – 2010. – Vol. 20, № 5. – pp. 209-211.

12. Stable Switching Characteristics of Organic Nonvolatile Memory on a Bent Flexible Substrate / Kim Tae-Wook, Cho Byungjin, Lee Takhee // *Advanced Materials.* – 2010. – Vol. 22, № 28. – pp. 3071-3075.

13. Денеш И. Титрование в неводных средах/И. Денеш. - М.: Мир, 1971. – 198 с.

14. Джоуль, Дж. Основы химии гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, Г. Смит, пер. с англ. д. х. н. Е. С. Головчинской. - М.: Мир, 1975. – 395 с.

15. Anomalous pseudocapacitive behavior of a nanostructured, mixed-valent manganese oxide film for electrical energy storage / H. Cheng, J. Wan, M.I. Lin, Y. Liu // *Nano Lett.* – 2012. – Vol. 12, № 7. – pp. 3483-3490.

16. Климова В.А., Основные микрометоды анализа органических соединений / В. А. Климова. - М.: Химия, 1975. – 40 с.

17. Островский В.А. Исследование пятичленных азотсодержащих гетероциклов методами квантовой химии. I. Кислотно-основные свойства азолов / В.А. Островский, Г.Б. Ерусалимский, М.Б. Щербинин // *Жури. Орг. Хим.* – 1993. – Т. 29, Вып. 7. – С. 1297-1302.

18. 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions / A. Lauria, R. Delisi, F. Mingoia, A. Terenzi // *Organic Chemistry Eur. J.* – 2014. – Vol. 2014, № 16. – pp. 3289-3306.

19. Funar-Timofei S. Modelling Heterocyclic Azo Dye Affinities for Cellulose Fibres by Computational Approaches / S. Funar-Timofei, W.M. Fabian, L. Kurunczi // *Dyes Pigm.* – 2012. – Vol. 94, № 2. – pp. 278-289.

20. 1,2,3-Triazole-Containing Uracil Derivatives with Excellent Pharmacokinetics as a Novel Class of Potent Human Deoxyuridine Triphosphatase

Inhibitors / Hitoshi Miyakoshi, Seiji Miyahara, Satoshi Shuto et al. // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55, № 14. – pp. 6427-6437.

21. Колдобский Г.И., Островский В.А. Кислотно-основные свойства азолов // Хим. Гетероцикл. Соедин. – 1988. – № 5. – С. 579-592.

22. Reversible and Competitive Cinnamoyl Triazole Inhibitors of Tissue Transglutaminase / Pardin C., Roy I., Lubell W.D., Keillor J.K. // Chem. Biol. Drug Des. – 2008. – Vol. 72, № 3. – pp. 189-196.

23. Cinnamoyl inhibitors of tissue transglutaminase / Pardin C., Pelletier J.N., Lubell W.D., Keillor J.K. // J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 73, № 15. – pp. 5766-5775.

24. 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 / Abdel-Wahab B.F., Abdel-Latif E., Mohamed H.A., Awad G.E.A. // Europ. J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 52. – pp. 263-268.

25. An efficient and facile synthesis of novel 1, 2, 3-triazolyl-N-acylpyrazoline hybrids / Nagarajan S., Shanmugavelan P., Sathishkumar M., Selvi R., Ponnuswamy A. // Chinese Chem. Lett. – 2014. – Vol. 25, № 1. – pp. 146-148.

26. Синтез и ацелирование 3-арил-5-(2-фенилэтинил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов / И.С. Один, А.А. Голованов, В.В. Бекин, В.С. Писарева // Хим. Гетероцикл. Соедин. – 2013. – № 11. – С. 1818-1820.

27. Синтез 5-амино-1,5-диарилпента-2,4-диен-1-онов / А.А. Голованов, И.С. Один, А.В. Вологжанина, В.В. Бекин, А.Е. Небритова // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50, вып. 7. – С. 963-967.

28. Синтез 1,5-дизамещенных (Е)-пент-2-ен-4-ин-1-онов / А.А. Голованов, Д.Р. Латыпова, В.В. Бекин, В.С. Писарева, А.В. Вологжанина, Докичев В.А. // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49, вып. 9. – С. 1282-1286.

29. H. Wamhoff. 1,2,3-Triazoles and their benzo derivatives // Comprehensive Heterocyclic Chemistry. – 1984. – Vol. 5. – pp. 669-732.

30. Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes / J. D. Hughes, J. Blagg, D.A. Price et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 17. – pp. 4872-4875.

31. Черкасов, А.Р. Индуктивный эффект заместителей в корреляционном анализе: проблема количественной оценки / А.Р. Черкасов, В.И. Галкин, Р.А. Черкасов // *Успехи химии.* – 1996. – Т. 65, № 5. – С. 695-711.

32. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола // *Запорожский медицинский журнал.* – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 58-69.

33. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: the Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability / G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah, and J. R. Crison // *Pharm. Res.* – 1995. – Vol. 12, № 3. – pp. 413-420.

34. Азолилзамещенные 1,2,3 триазолы / А.А. Голованов, И.С. Один, В.В. Бекин, А.В. Вологжанина и др. // *Журнал органической химии.* – 2016. – Том 52, № 3. – С. 434-440.

35. Synthesis and Acylation of 3-Aryl-5-(2-phenylethynyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazoles / I. S. Odin, A. A. Golovanov, V. V. Bekin, and V. S. Pisareva // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – Vol. 49, № 11. – pp. 1687-1690.

36. Программа PASSOnline [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php> (дата обращения: 26.05.2015).

ПРИЛОЖЕНИЕ

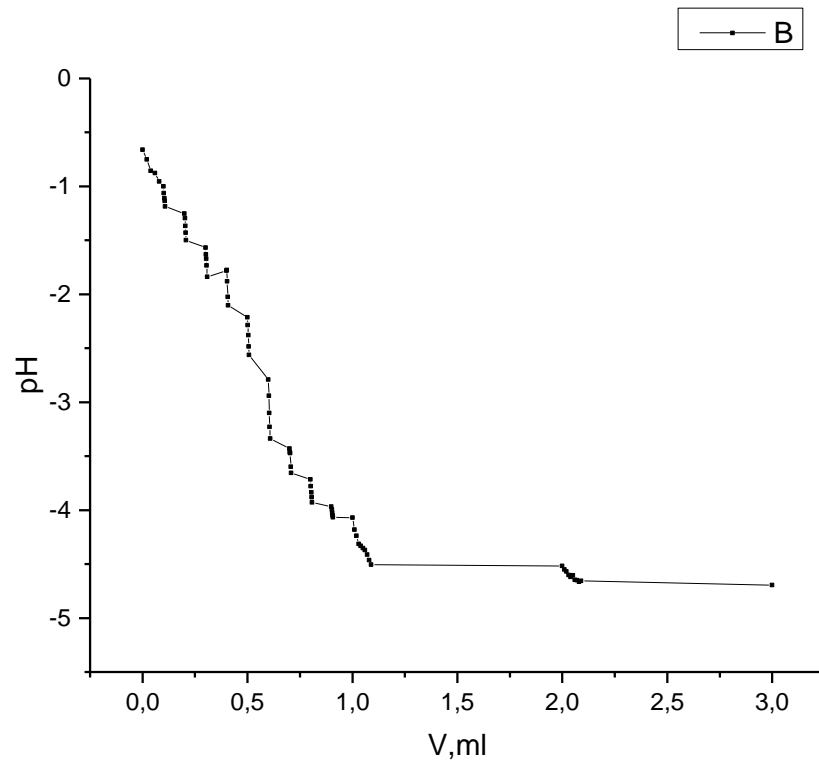


Рисунок 3.16 - Кривая потенциметрического титрования 3-(4-((метиламино)-метил)-фенил)-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-проп-2-ен-1-она раствором хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте

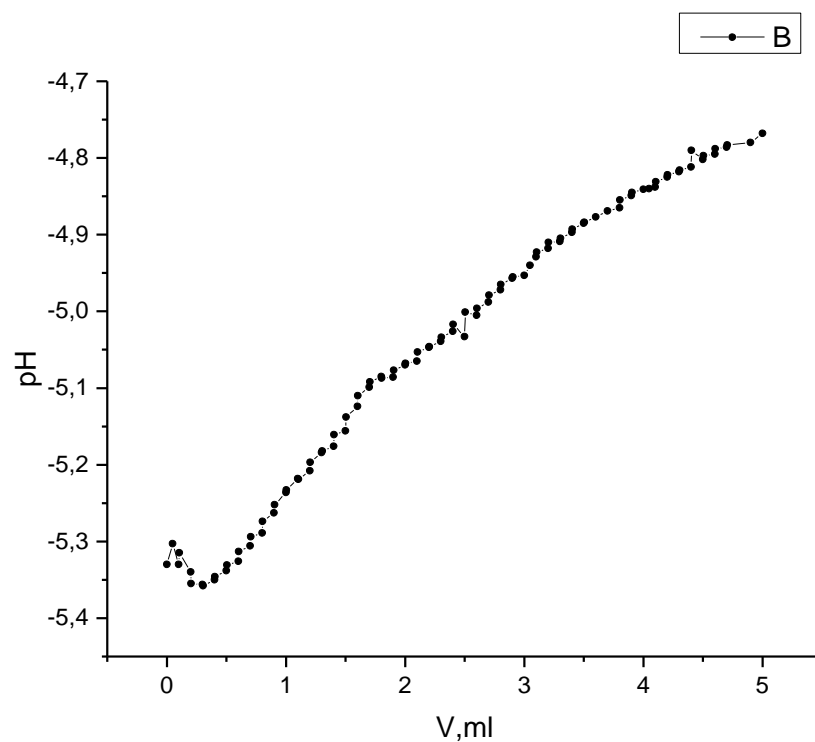


Рисунок 3.17 - Кривая потенциометрического титрования 1-(3-(4-бромфенил)-5-(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-этанона раствором хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте.

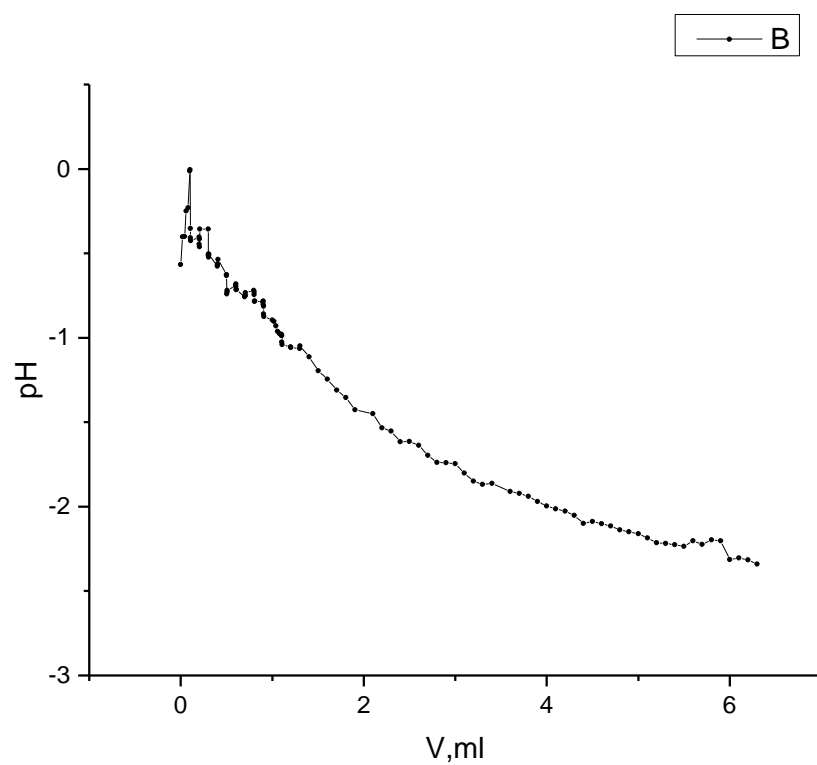


Рисунок 3.18 - Кривая потенциметрического 1-(3-(4-хлорфенил)-5-(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1H пиразол-1-ил)-этанона раствором хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте.

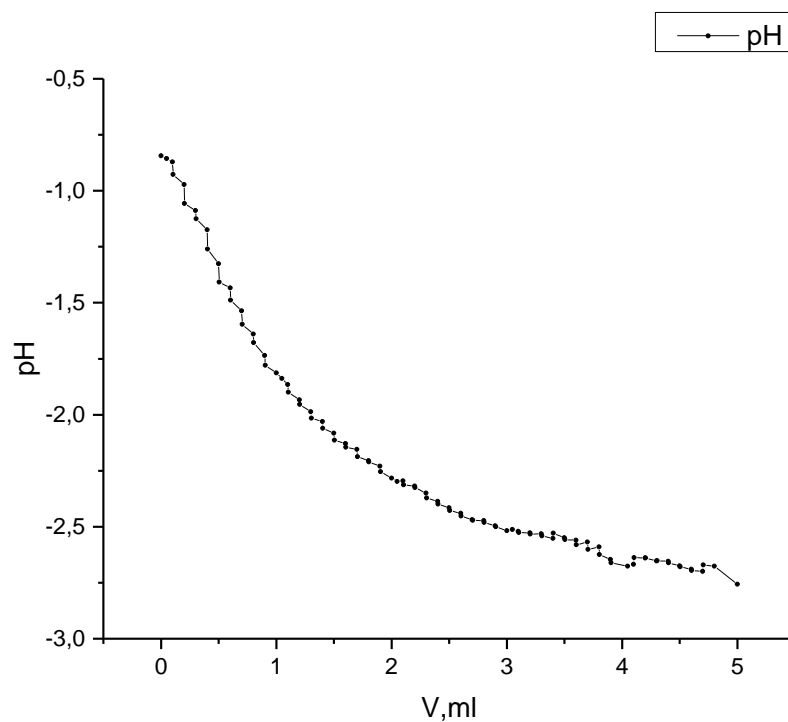


Рисунок 3.19 - Кривая потенциметрического титрования(3-(4-хорфенил)-5-(фенилэтенил)-4,5-дигидро-1H пиразол-1-ил)(фуран-2-ил)-метанола раствором хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте.