

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 исследование корреляций «структура-свойство» 1,2,3-
триазольных аналогов халкона

Студент

А.П. Мишутина

(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 Мишутиной Анастасии Павловне

1. Тема квалификационной работы

Синтез и исследование корреляций «структура-свойство» 1,2,3-триазольных аналогов халкона

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

3. Исходные данные к работе (литературные источники, программное обеспечение): 1,2,3-триазольные аналоги халкона, рефрактометр Пульфриха, ЖХ Agilent 1220, лабораторный ИК-фурье-спектрометр ФСМ-1201, УФ-спектрофотометр Unico 2800, пакет программ ACD/Labs, HyperChem, программное обеспечение PassOnline.

4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке вопросов)

4.1. Изучить литературный обзор по методам синтеза 1,2,3-триазольных аналогов халкона, экспериментального и расчетного определения молекулярной рефракции и поляризуемости

4.2. Рефрактометрическим методом вычислить молекулярную рефракцию

и поляризуемость исследуемых соединений

- 4.3. Определить физико-химические параметры квантово-химическими методами, сравнить расчётные и экспериментально полученные данные
- 4.4. Проанализировать корреляционные зависимости удерживания от величин физико-химических параметров данных соединений
- 4.5. Составить 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, таблицы с квантово-химическими параметрами, рефрактометрическим и хроматографическим экспериментами, графики корреляционных зависимостей «структура-удерживание», презентация.

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

Руководитель _____ О.Б. Григорьева
(подпись, дата)

Задание принял к исполнению _____ А.П. Мишутина
(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: Мишутиной Анастасии Павловны
по теме: Синтез и исследование корреляций «структура-свойство» 1,2,3-триазольных аналогов халкона

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководи теля
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	15.03.2017 г.	1.03.2017 г.	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	29.03.2017 г.	15.03.2017 г.	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	7.05.2017 г.	26.04.2017 г.	Выполнено	
Написание остальных разделов	2.05.2017 г.	1.05.2017 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)

А.П. Мишутина

(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Бакалаврская работа изложена на 54 страницах, содержит 10 рисунков, 11 таблиц, 13 схем. Список литературы включает в себя 49 литературных источника.

Объектом исследования в работе являются замещенные 1,2,3-триазольные халконы.

Целью работы является синтез и экспериментальное определение молекулярной рефракции и поляризуемости замещенных 1,2,3-триазолов, а также изучение зависимости «структура – свойство» данных соединений.

В литературном обзоре изложены сведения о строении и свойствах 1,2,3-триазолов, методах их синтеза, реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, экспериментальное определение молекулярной рефракции и поляризуемости.

В экспериментальной части приводятся объекты, методики проводимых синтезов и рефрактометрического исследования.

Определены рефрактометрическим способом молекулярная рефракция и поляризуемость синтезированных соединений, рассмотрена их биологическая активность, рассчитаны факторы удерживания.

В обсуждении результатов также анализируются полученные зависимости «структура-свойство».

ABSTRACT

This graduation work deals with the synthesis and study of the physico-chemical properties of substituted 1,2,3-triazole chalcones.

The aim of this work is to synthesize and experimentally determine the values of the molecular refraction and polarizability of some previously unexplored 1,2,3-triazole chalcones, as well as the correlation study "structure-property" of these compounds.

The object of the graduation work is substituted 1,2,3-triazole chalcones.

The subject of the graduation work is the determination of the molecular refraction and polarizability of substituted 1,2,3-triazoles.

The diploma paper may be divided into several logically connected parts which are literary review, experimental part and results and their discussion.

The first part of the work contains sources on the structure and properties of 1,2,3-triazoles, their synthesis methods, the reactions of 1,3-dipolar cycloaddition, experimental calculation of molecular refraction and polarizability.

The second part of the project gives detailed information about reagents and materials, objects, methods of syntheses and experiments. Molecular refraction and polarizability of synthesized compounds were calculated by refractometric method and using the HiperChem program. The biological activity of substances was calculated in the Internet resource PassOnline.

In the third part, data on the compounds obtained, their IR spectra and chromatographic retention parameters are presented. The details of the comparison of the experimentally obtained and calculated values of molecular refraction and polarizability are also analyzed, and the graphs of dependences of the logarithm of the retention factor of the compounds according to different parameters are built

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1. Молекулярная рефракция и поляризуемость.....	10
1.2. Экспериментальное вычисление молекулярной рефракции.....	14
1.3. Свойства и строение 1,2,3-триазолов.....	17
1.4. Синтез замещенных 1,2,3-триазолов.....	19
1.5. Биологическая активность соединений.....	26
1.6. Количественное соотношение «структура – свойство».....	28
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	30
2.1. Реагенты и материалы.....	30
2.2. Объекты исследования.....	30
2.3. Методика синтеза замещенных 1-фенил-3-(5-фенил-1 <i>H</i> -1,2,3- триазол-4-ил)проп-2-ен-1-онов.....	32
2.4. Условия проведения ИК – исследования.....	33
2.5. Методики экспериментов.....	33
2.5.1. Методика рефрактометрического исследования.....	33
2.5.2. Методика проведения ВЭЖХ.....	34
2.5.3. Методика квантово-химических расчетов.....	35
2.6. Расчет биологической активности.....	35
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	36
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	48
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	49

ВВЕДЕНИЕ

Триазолы являются привлекательными структурными фрагментами, которые из-за их уникальных химических свойств и структуры должны найти широкое применение в органической, металлоорганической, и медицинской химии, а также в химии материалов. Не существуя в натуральных продуктах, они удивительно стабильны к метаболическим преобразованиям, таким как окисление, восстановление, и как основной, так и кислотный гидролиз.

Они содержат в своем составе различные заместители. Интерес к таким соединениям в настоящее время значительно возрастает.

Данные соединения могут проявлять биологическую активность, и в литературе имеются многочисленные примеры, включающие активность против ВИЧ, антимикробную активность против грамположительных бактерий.

Целью данной работы является синтез и экспериментальное определение значений молекулярной рефракции и поляризуемости некоторых ранее не исследованных 1,2,3-триазольных халконов, а также исследование корреляции «структура-свойство» данных соединений.

Молекулярная рефракция широко применяется в химии органических соединений для доказательства строения веществ и определения наличия сопряжения в изучаемых соединениях.

Поляризуемость – это важный физико-химический параметр соединений, отражающий особенности распределения электронной плотности в системе и их реакционной способности. Данная величина определяет биологическое действие соединений. С поляризацией молекул коррелируют такие величины как биологическая и химическая активности, токсичность, лечебные свойства препаратов и т.п.

В соответствии с целью выделены следующие задачи работы:

1. Изучить информацию о строении, свойствах и методах синтеза 1,2,3-триазольных халконов

2. Проанализировать литературные источники по методам определения молекулярной рефракции и поляризуемости
3. Синтезировать замещенные 1,2,3-триазольные халконы
4. Вычислить рефрактометрическим методом величины молекулярной рефракции и поляризуемости данных соединений
5. Проанализировать корреляционные зависимости удерживания от физико-химических параметров исследуемых соединений
6. Определить вероятность проявления видов биологической активности в программе PASSOnline.

1.ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Молекулярная рефракция и поляризуемость

Понятие «рефракция» впервые было введено Ньютоном более трех столетий назад. Рефракцией называют явление преломления лучей на границе раздела двух различных по своей природе оптических сред.

Для целей исследования состава жидкостей рефрактометрия была применена в середине XVIII века великим русским ученым М.В. Ломоносовым [1]. Основная задача данного метода анализа заключается в определении показателя преломления света при переходе его из одной среды в другую, и последующее вычисление производных величин [2].

Первая попытка применить молекулярную рефракцию с точки зрения уравнения Лоренца-Лоренца к биологическим процессам была сделана Полингом и Пресманом [3]. Они рассматривали поляризуемость во взаимодействиях гаптен-антитела. Позднее было показано, что в их примере участвовали только стерические факторы [4].

Молекулярная рефракция широко применяется в химии органических соединений для доказательства строения веществ и определения наличия сопряжения в изучаемых соединениях [5].

Молярную рефракцию (MR) определяют, используя уравнение Лоренца-Лоренца на основании молекулярных масс и показателя преломления соединений, определяемых при одинаковой температуре [6]. Постоянство температуры играет очень важную роль.

Показатель преломления является одним из наиболее важных свойств жидкости. Измерение показателя преломления жидкостей является важной работой в области техники и науки. Обнаружение передачи отражения вблизи критических углов, связанных с общими внутренними отражениями, являются общепринятыми методиками в измерении показателя преломления.

Когда луч света проходит из одной среды в другую, он испытывает преломление, т.е. изменение направления. Если луч переходит из менее плотного к более плотной среде, он преломляется в направлении нормали

так, что угол преломления (r) меньше, чем угол падения (I). Показатель преломления (n) среды является отношением скорости света в вакууме (c) к скорости света в среде (v)

$$n = \frac{c}{v} \quad (1)$$

Показатель преломления - важное аддитивное свойство структурного расположения атома в молекуле. Он может быть достаточно легко измерен с высокой точностью. Значения показателя преломления зависят от длины волны света и от температуры.

Ученые [6] реализовали два различных метода измерения параметров среды по определенному показателю преломления жидкости на коммерческой системе спектроскопического эллипсометра. В первом способе они используют шероховатое стекло, к которому применяется жидкость. А во втором они используют метод отклонения минимума призмы в полый клетке призмы.

Молекулярная рефракция является одним из методов доказательства наличия сопряжения в изучаемых соединениях.

Экспериментально вычисленное значение MR сравнивают с величиной молекулярной рефракции, которую рассчитывают по аддитивной схеме для предполагаемой формулы. Разница между найденным и рассчитанным значением MR – это молекулярная экзальтация. Она говорит о наличие в исследуемом соединении сопряжённых двойных связей или арильного ядра [7].

Каждая молекула состоит из положительных и отрицательных зарядов. При действии электрического поля происходит смещение зарядов, тем самым создается дипольный момент μ [8].

Поляризуемость – это способность к деформации электронных оболочек молекул и ионов во внешнем электрическом поле. Она представляет собой коэффициент преобразования между приложенным электрическим полем и индуцированным дипольным моментом [9].

Данная величина определяет биологическое действие соединений, например, возможность проникновения через клеточную мембрану [10]. С поляризацией молекул коррелируют такие величины как биологическая и химическая активности, токсичность, лечебные свойства препаратов и т.п.

На данный момент для исследования поляризации чаще всего используется два различных способа: рефрактометрические измерения и диэлькометрические [10].

При первом способе используют зависимости между поляризацией (α), молекулярной рефракцией (MR), диэлектрической проницаемостью (ϵ) и показателем преломления (n).

Второй способ подразумевает под собой измерение диэлектрической проницаемости.

Показатель преломления вместе с поляризуемостью и молекулярной рефракцией меняется при введении различных фрагментов в структуру молекулы или при работе с различными растворителями.

Так, например, в исследовании [6] происходит уменьшение поляризуемости, а также молекулярной рефракции с уменьшением процентного содержания бинарной смеси относительно более полярного растворителя.

Это может произойти из-за силы дисперсии. Это молекулярная сила, которая является результатом временного дипольного момента. Накопленное диполь-дипольное взаимодействие может создать слабую силу дисперсии, приводящую к уменьшению молекулярной рефракции и поляризуемости.

В работе [11] высокие показатели преломления были достигнуты либо за счет введения заместителей с высокими преломлениями, либо путем объединения наночастиц с полимерными матрицами для получения нанокомпозитов данных полимеров.

Для ароматических колец часто используют различные серосодержащие группы, галогены, за исключением фтора и металлоорганических фрагментов, чтобы увеличить их показатель

преломления. Однако их верхнее ограничение, как правило, получается ниже 1.80. Включение наночастиц в полимеры оказалось более перспективной стратегией для достижения показателя преломления выше 1.80. Но полученные соединения при хранении имеют низкую стабильность.

Введение заместителей с высокими показателями преломлениями и низкими молярными объемами может эффективно увеличить показатель преломления соединений. В таблице 1 приведены молярные рефракции обычных атомов или групп [11].

Таблица 1 - молярные преломления (MR) атомов или органических групп

Группы	Молекулярная рефракция (MR)
H	1.100
C	2.418
C=C	1.733
C≡C	2.398
C=O	2.211
O-H	1.525
-C-O-	1.643
F	0.950
C ₆ H ₅	25.463
C ₁₀ H ₅	43.00
Cl	5.967
Br	8.865
I	13.900
C=S	7.970
-SH	7.690

1.2. Экспериментальное вычисление молекулярной рефракции

Экспериментальное определение рефракции включает в себя определение плотности раствора и показателя преломления.

Формула Лоренца – Лорентца, связывает показатель преломления вещества с числом молекул в единице объема и поляризуемостью α :

$$\frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} = \frac{1}{3} N\alpha \quad (2)$$

Тем самым, получается, что для химического соединения и для света с определенной длиной волны выполняется равенство:

$$refr = \frac{1}{\rho} \frac{(n^2-1)}{(n^2+1)} = const \quad (3)$$

Где $refr$ – удельная рефракция, которая при изменении агрегатного состояния соединений остается постоянной.

Чтобы найти зависимость показателя преломления от состава вещества, нужно применить такую величину, которая зависит только от природы вещества. Это молекулярная рефракция [12]. Атомная рефракция - произведение удельной рефракции элемента на его атомную массу. Молекулярная рефракция вводится аналогично, используя молекулярную массу.

$$MR = \frac{(n^2-1)}{(n^2+2)} \times \frac{M}{\rho}, \quad (4)$$

где MR - молекулярная рефракция;

n - показатель преломления раствора;

M - молекулярная масса вещества.

ρ - плотность раствора.

Показатель преломления является мерой взаимодействия света с электронами в молекуле. Это очень чувствительная мера их поляризуемости, а отношение молекулярной массы к плотности характеризует объем [13].

Молекулярная рефракция – величина аддитивная. Т.е она является суммой отдельных величин. Аддитивность рефракции объясняется тем, что

смещение электронов и электронных группировок атомов в молекуле почти не зависит от того, в какие молекулы эти атомы входят [14].

$$R_{AB} = R_A + R_B \quad (5)$$

Данное свойство использовали авторы работ [10].

Под действием внешнего электрического поля происходят атомная и электронная поляризация, но электронная поляризация происходит в большей степени. Атомная поляризация представляет собой изменение положения ядер атомов по отношению друг к другу. Она составляет 5—9% общей поляризации [13].

Электронная поляризуемость неполярных или малополярных соединений связана с показателем преломления для бесконечно большой длины волны n_∞ соотношением:

$$\alpha = \frac{3}{4\pi N_A} * \frac{n_\infty^2 - 1}{n_\infty^2 + 2} * \frac{M}{\rho} = \frac{3}{4\pi N_A} * MR_\infty \quad (6)$$

Данная величина является приближенно аддитивной, что позволяет проводить расчет методом суммирования долей поляризуемости групп и атомов, которые образуют молекулу:

$$\alpha = \sum_i g_i \Delta\alpha_i, \quad (7)$$

где g_i – это доля атома группы в молекуле; $\Delta\alpha_i$ – значение доли поляризуемости для i -ого атома [15].

Так как MR пропорциональна поляризуемости для качественной оценки можно использовать значения MR для D-линии натрия, так как MR_D только на несколько процентов больше, чем MR_∞ . Данная величина (α) зависит от природы вещества.

Константу поляризуемости (α) рассчитывают по следующему уравнению:

$$R = \frac{4\pi}{3} \times N_A \times \alpha, \quad (8)$$

где N_A – число Авогадро, равное 6.022×10^{23} моль⁻¹.

Выражение $\frac{4\pi}{3} N_A \alpha$ – это деформационная поляризация. Данная величина характеризует суммарный эффект смещения электронов и атомных

ядер в постоянном электрическом поле низкой частоты, который применяется для измерения дипольного момента.

В работе [16] авторами была выявлена зависимость средней поляризуемости фуллеренов от числа атомов углерода в молекулах. С увеличением размера соединения, средняя поляризуемость (α) возрастает.

Молекулярная рефракция определяется только интенсивностью поляризации молекул вещества и зависит, следовательно, от его поляризуемости (α), что определяется только природой вещества и не зависит от внешних условий, температуры, давления, а значит, и от агрегатного состояния веществ. Поэтому молекулярную рефракцию можно рассматривать как среднюю меру поляризуемости молекул [17].

Корреляции рефракции с другими физико-химическими свойствами применяют для расчета важных параметров, оптических и электрических свойств веществ [2].

При проведении эксперимента по вычислению молекулярной рефракции и поляризуемости необходимо использовать максимально возможные концентрации исследуемых соединений [8].

Кроме экспериментального вычисления данных величин, также используют расчеты с помощью компьютерных программ, таких как, например, HyperChem, Gaussian и др.

Авторы работы [18] рассчитывали молекулярную поляризуемость с помощью программы Gaussian методом B3LYP/6-311G. Был сделан вывод, что квантово-химические расчеты достаточно хорошо воспроизводят тенденцию изменения поляризуемости, т.к. расчетные данные устойчиво коррелируют с экспериментальными.

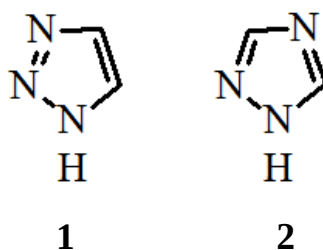
Так, в работе [19], для расчетов поляризуемости авторы предположили два обменно-корреляционных функционала B3LYP и PBE0, два базисных набора Aug-CC-pVDZ из Даннинга и базиса Садлея.

Незначительная разница между поляризуемостями, вычисленными с помощью базиса Aug-CC-pVDZ и базиса Садлея, предполагает, что любой из них подходит для вычислений.

1.3. Свойства и строение 1,2,3-триазолов

N-Гетероциклические соединения широко распространены в природе, включая аминокислоты, пурины, пиримидины и многие другие натуральные продукты.

Триазол, также известный как пирродиазол, является одним из классов органических гетероциклических соединений, содержащих пятичленную диненасыщенную кольцевую структуру, состоящую из трех атомов азота и двух атомов углерода в несмежных положениях. Триазол представляет собой кристаллическое твердое вещество от белого до бледно-желтого цвета со слабым характерным запахом; Он растворим в воде и спирте, плавится при 120°C и кипит при 260°C. Он представляет собой пару изомерных химических соединений 1,2,3-триазол **1** и 1,2,4-триазол **2** с молекулярной формулой $C_2H_3N_3$ и молекулярную массу 69.06 [20].



В природных биологически активных веществах триазольный фрагмент, как правило, отсутствует, однако, синтетические молекулы представляют широкий класс физиологически активных веществ [21].

Данные соединения могут проявлять биологическую активность, и в литературе имеются многочисленные примеры, включающие активность против ВИЧ, антимикробную, антиаллергическую, гербицидную, фунгицидную и активность против грамположительных бактерий [22, 23].

1,2,3-триазолы являются привлекательными конструкциями, которые из-за их уникальных химических свойств и структуры должны найти широкое применение в органической, металлоорганической, и медицинской

химии, а также в химии материалов. Не существуя в натуральных продуктах, они удивительно стабильны к метаболическим преобразованиям, таким как окисление, восстановление, и как основной и кислотный гидролиз.

Кроме того, 1,2,3-триазольные фрагменты являются сами по себе сильными фармакофорами [24]. Тем не менее, вероятно, из-за отсутствия удобных прямых методов их синтеза, эти ароматические гетероциклы не получили столько внимания, сколько они заслуживают. Триазолы занимают важное место в химии энергоёмких соединений [25].

1,2,3-триазолы чувствительны по отношению к восстановителям. Они являются очень слабыми основаниями. Атом водорода, который находится у одного из атомов азота можно заменить металлами. Тем самым, можно сделать вывод, что данные гетероциклические основания имеют ароматический характер [26].

Реакционная способность всех соединения определяется распределением электронной плотности в молекулах соединений. Распределение электронной плотности зависит от наличия в молекуле функциональных групп и от строения молекул.

Если молекула содержит только σ -связи, то смещение электронной плотности происходит из-за различия в электроотрицательности атомов, плотность будет смещаться к более электроотрицательному атому. Из-за этого электронное облако будет смещаться вдоль линии σ -связи. Данное смещение имеет название индуктивного эффекта. Более электроотрицательный атом будет иметь заряд δ^- , а менее электроотрицательный – δ^+ .

Если же в молекуле атомы углерода имеют sp^2 -гибридизацию, то будет иметь место уже мезомерный эффект. В этих соединениях электронная плотность концентрируется больше на двойной связи, чем на одинарной связи. Поэтому при наличии в молекуле какого-либо заместителя, электронная плотность будет смещаться по всей π -сопряженной системе. Отсюда следует, что если в молекуле триазола будет присутствовать

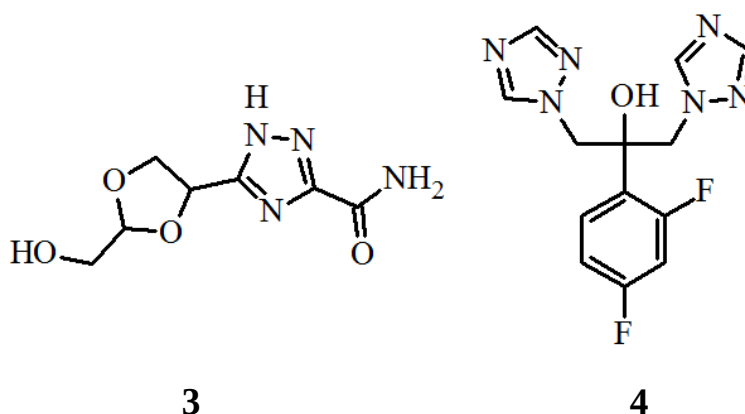
заместитель, то электронная плотность будет иная, относительно незамещенного соединения.

1.4. Синтез замещенных 1,2,3-триазолов

На сегодняшний день производные азотсодержащих гетероциклических соединений известны своей биологической активностью. Они содержат в своем составе различные функциональные заместители. Это относится, в том числе к триазолам.

Интерес к соединениям, которые содержат в своем составе триазольный фрагмент, в настоящее время значительно возрастает.

Так, например, изомеры С-нуклеозида **3** проявляют противоопухолевое действие, а соединение **4** (флюконазол) обладает противогрибковым эффектом [27].



Одним из наиболее привлекательных подходов к синтезу 1,2,3-триазолов является 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов и алкинов, получившее название реакции Хьюсгена [24].

Данная реакция появилась в качестве одной из наиболее эффективных синтетических реакций, поскольку она может быть проведена в мягких условиях в различных растворителях, как правило, с высокими выходами и независимо от стерических препятствий и электронных свойств реагентов (как с электроно-обогащенными, так и с электроно-дефицитными субстратами) [28].

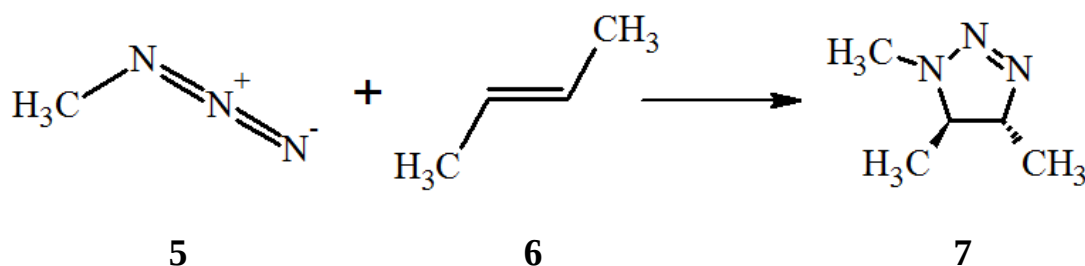
Но, как правило, реакция требует повышенной температуры и, в случае несимметричных ацетиленов, приводит к образованию смеси 1,4- и 1,5-дизамещенных изомеров [29].

Реакции 1,3-ДС используются для получения молекул, имеющих фундаментальное значение, как для научных кругов, так и для промышленности. История 1,3-диполей восходит к Курциусу, который в 1883 году открыл диазоуксусный эфир [30].

В отличие от очень большого числа специальных методов, применимых к синтезу в гетероциклическом ряду, 1,3-диполярное присоединение предлагает удивительно широкий диапазон пользования в синтезе пятичленных гетероциклов. Хотя известны многочисленные отдельные примеры этой реакции даже в девятнадцатом веке, плодотворное развитие этого синтетического принципа было достигнуто только в последние годы [31].

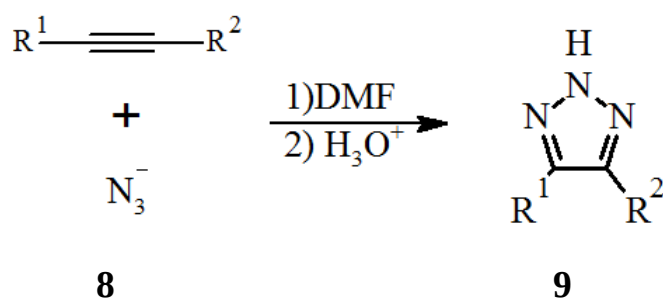
Так, например, в работе [30] приведена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азида **5** с алкеном **6**, что приводит к образованию триазилинов **7** (схема 1).

Схема 1.



В 1964 г. был представлен простой и удобный синтез Н-1,2,3-триазолов. Эта методика предоставила доступ к большому разнообразию новых синтезов триазолов и дала возможность тщательному исследованию многих аспектов их химии (схема 2) [32].

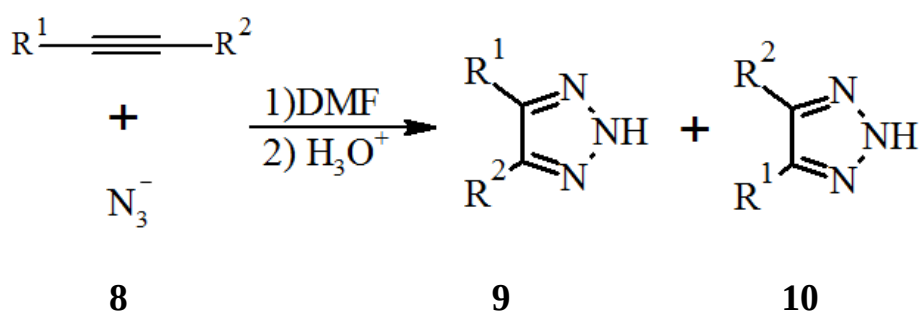
Схема 2.



Но широкого распространения данная методика не получила из-за низкой селективности. Проблема этого метода синтеза заключается в том, что несимметричные ацетилены **8** могут, как правило, давать два изомерных триазола **9** и **10** (схема 3).

Стерически менее затрудненный изомер является далеко не всегда основным продуктом. Немногие несимметричные ацетилены дают исключительно один изомер [33].

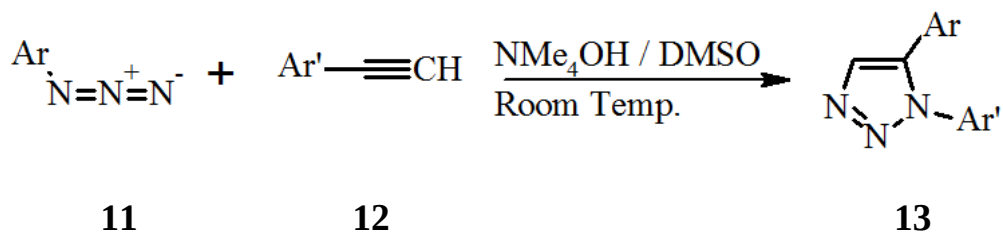
Схема 3.



Методом достижения региоселективности является использование катализатора меди (I). Было обнаружено, что соединения меди позволяют получать 1,4-замещенные 1,2,3 –триазолы [22]. Использование катализатора пентаметилциклопентадиенил хлорида рутения - Cp^*RuCl вместо соединений меди приводит к региоселективному циклоприсоединению азидов к алкинам, ведущее к образованию 1,5-замещенных 1,2,3-триазолов [34].

1,5-диарилзамещенные **13** 1,2,3-триазолы образуются также при взаимодействии арилазида **11** с алкинами **12** в диметилсульфоксиде в присутствии каталитического гидроксида тетраалкиламмония (схема 4). Реакция простая, не требует металлического катализатора:

Схема 4.

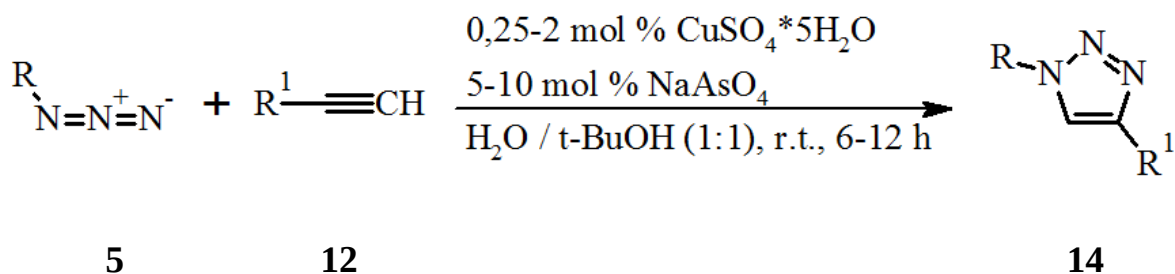


Металлы, такие как олово, германий, или кремний, прикрепленные к ацетиленовому атому углерода, было показано, дают в основном 4-металлированные 1,5-замещенные триазолы [24].

Катализируемые солями меди (I) реакции 1,3-DC органических азидов и алкинов **11** (ацетиленов) с получением производных 1,2,3-триазолов **12** называют клик-реакцией.

Данная реакция проводится в водной среде в интервале pH 4 -12 с использованием каталитических количеств солей меди. Полученные в процессе реакции продукты могут быть выделены экстракцией или фильтрацией из реакционной смеси (схема 5) [34].

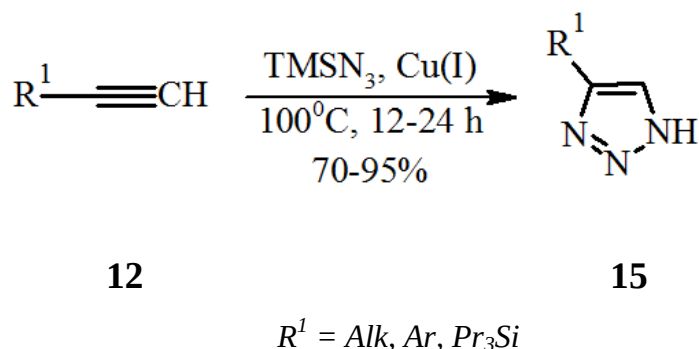
Схема 5.



Особенность этой реакции заключается в *in situ* формировании активной одновалентной соли меди - катализатором данной реакции, которая образуется из двухвалентной соли меди, восстанавливаясь под действием избытка аскорбата натрия.

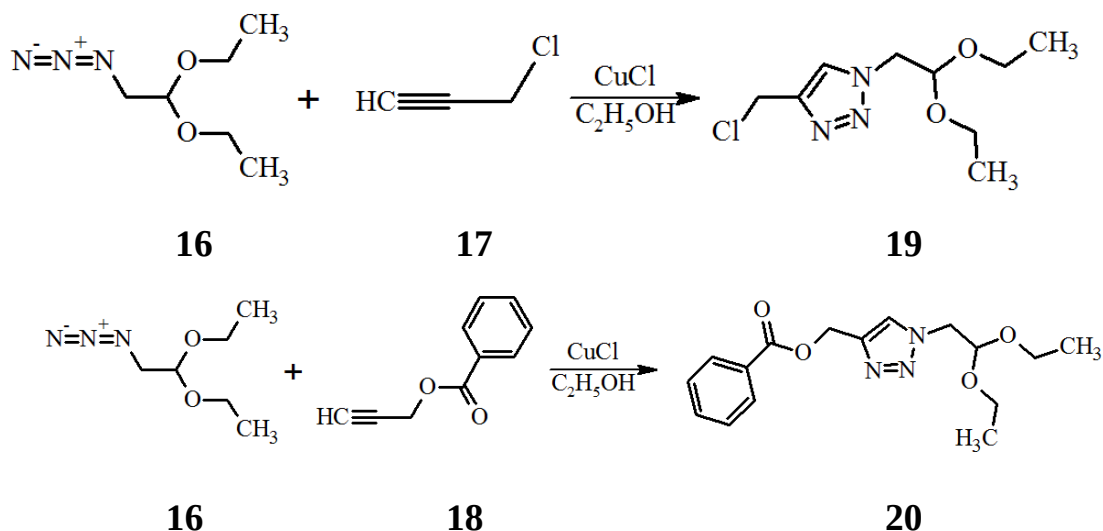
Ямамото [35] ввел в синтетическую практику эффективный и препаративно удобный метод синтеза NH-1,2,3-триазолов **15** реакцией триметилсилилазида с терминальными алкинами **12** в присутствии солей одновалентной меди (схема 6).

Схема 6.



Так, например, авторами работы [27] была проведена реакция азидацеталя **16** с пропаргилхлоридом **17** и пропаргилловым эфиром бензойной кислоты **18** в присутствии хлорида меди (I) в этаноле (схема 7):

Схема 7.



В плоскодонную одnogорлую колбу поместили 2.5 ммоль диэтилацеталь азидацетальдегида **16**, 8 мл этанола, 0.02 г хлорида меди (I) (5% мольных) и 2.5 ммоль алкина. Смесь перемешивали в течение 2 часов на магнитной мешалке, при температуре масляной бани 75°C. По окончании реакции растворитель упаривали в испарителе.

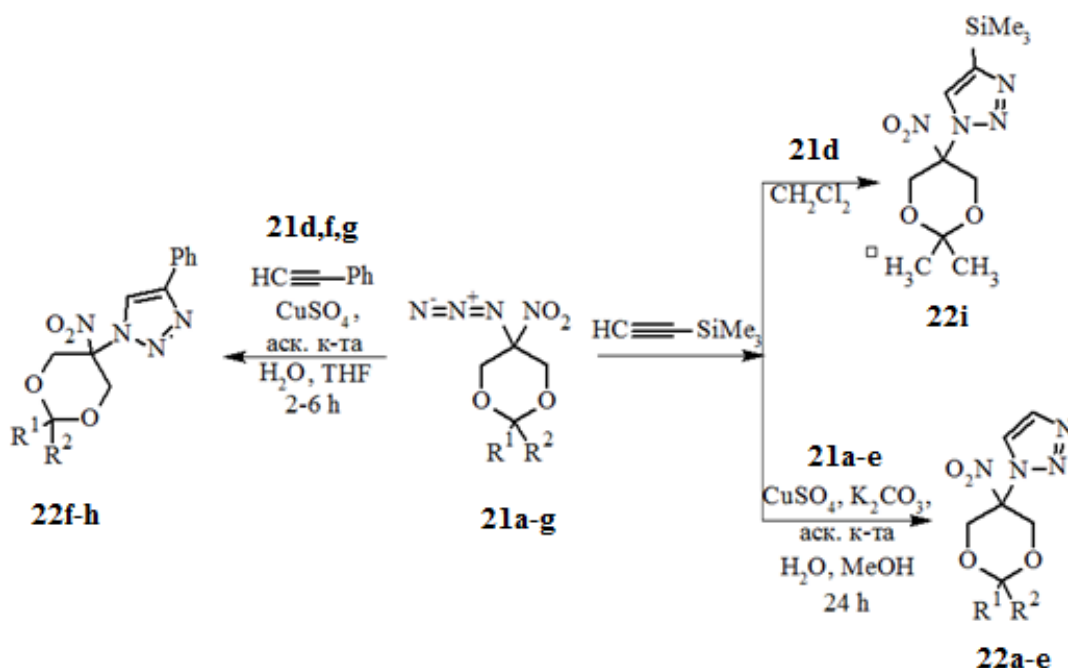
В результате данных реакций авторами были получены индивидуальные изомеры 1,4-циклоприсоединения, характерные для региоселективных реакций, катализируемых медью: 4-(хлорметил)-1-(2,2-диэтоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол **19** и [1-(2,2-диэтоксиэтил)-1H-1,2,3-

триазол-4-ил]метилбензоат **20**. Хроматографические методы показали индивидуальность полученных изомеров.

Другой вариант получения замещенных 1,2,3-триазолов был предложен авторами работы [36]. Монозамещенные триазолы **22a–e** были синтезированы из соответствующих нитроазидов **21a–e** и триметилсилилацетилена (ТМСА). Реакцию проводили при комнатной температуре в водно–метанольной среде в присутствии сульфата меди, аскорбиновой кислоты и карбоната калия [36].

1,4-Дизамещенные триазолы **22f–h** были получены присоединением азидов **21d,f,g** к фенилацетилену в присутствии аскорбиновой кислоты и сульфата меди (II), а 1-(2,2-диметил-5-нитро-1,3-диоксан-5-ил)-4-триметилсилил-1H-1,2,3-триазол **22i** синтезирован из азида **21d** и ТМСА в отсутствие катализатора (схема 8) [36].

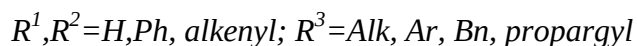
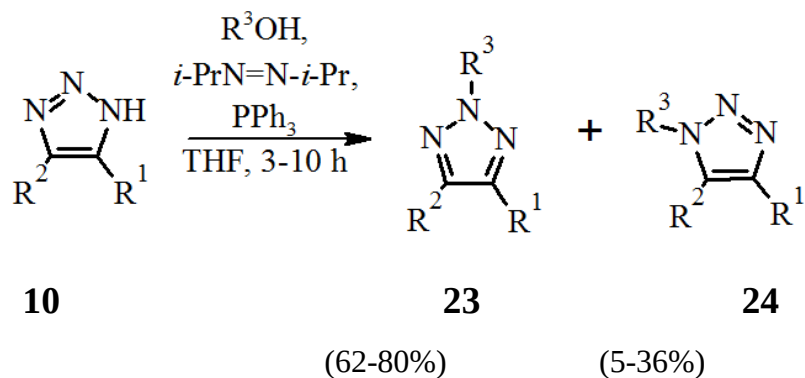
Схема 8.



3, 4 a: $R^1 = R^2 = \text{H}$, **b:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$, **c:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$, **d:** $R^1 = R^2 = \text{Me}$, **e:** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Et}$, **f:** $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_4$, **g** $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_5$.

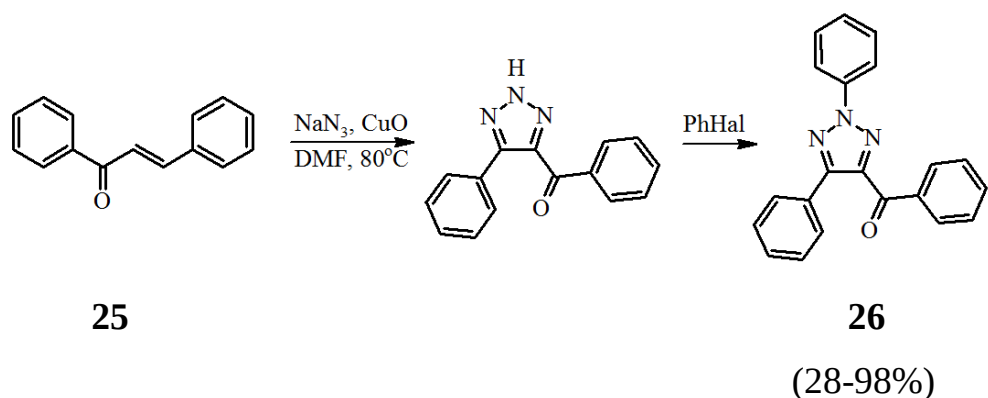
Взаимодействие разнообразных триазолов **10** со спиртами в условиях реакции Мицунобу приводит к преимущественному образованию продукта присоединения по атому N-2 цикла **23** что обуславливает применение этой реакции для синтеза 2-замещенных триазолов (схема 9) [35].

Схема 9.



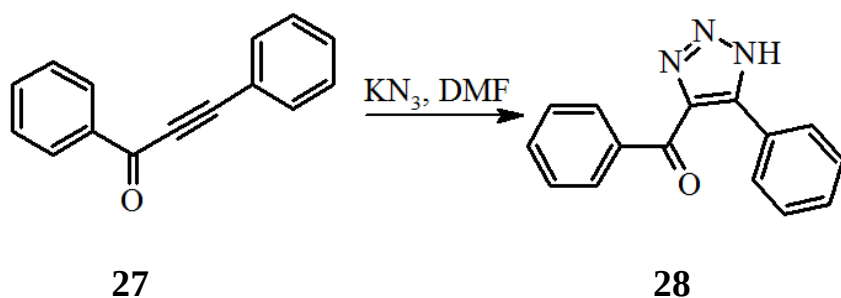
Жанг с соавторами [21] продемонстрировали возможность получения 2-арил- 1,2,3-триазолов **26** с высокими выходами из халконов **25**, азид натрия и арилгалогенидов в присутствии CuO (схема 10).

Схема 10.



Ацетиленовые кетоны **27** взаимодействуют с азидом калия без катализаторов уже при комнатной температуре. Реакция протекает в растворе диметилформамида, и завершается менее чем за 2 часа с хорошим выходом. Так на схеме показан синтез фенил(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанона **28** (схема 11) [37].

Схема 11.

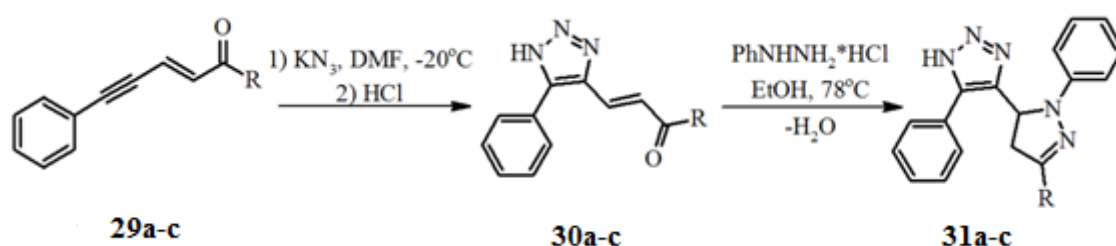


Наличие в молекуле винилацетиленовых кетонов несколько реакционных центров обуславливает их реакционную способность и открывает широкие возможности получения различных гетероциклических соединений, которые обладают биологической активностью [38].

Так, например, исходные винилацетиленовые кетоны **29a-c** реагируют с азидом калия в DMF при комнатной температуре. После удаления растворителя и подкисления получают 1,2,3-триазолы **30a-c**.

Соединения **30a-c** легко взаимодействуют с фенилгидразингидрохлоридом при нагревании в кипящем этаноле, получая 4-(4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,3-триазолы **31a-c** с хорошим выходом (83-93%) (схема 12) [39].

Схема 12.



a: R=Ph, b: R=4-ClC₆H₄, c: R=4-MeC₆H₄.

1.5. Биологическая активность соединений

На данный момент известно несколько тысяч видов биологической активности. Набор всех видов деятельности, которые вещество может проявлять в соответствующих условиях, называется спектром биологической активности. Традиционные методы исследований учитывают только небольшое количество видов деятельности одновременно.

Для прогнозирования спектров активности применяют информационные технологии. Компьютерная система PASS предсказывает около 2000 видов биологической активности со средней прогнозной точностью около 88%.

Для предсказания спектра биологической активности в программе PASS Online используется структурная формула органического соединения

[40]. Результаты запроса выдаются пользователю в виде таблицы с названиями вероятных видов активности с расчетными оценками вероятностей присутствия (P_a) или отсутствия активностей (P_i), которые принимают значения от 0 до 1 [41].

Спектр биологической активности органического соединения представляет собой совокупность различных видов биологической активности, которые отражают результаты взаимодействия соединения с различными биологическими объектами. Он представляет собой «внутреннее» свойство вещества, зависящее только от его структуры. В PASS Online предполагается, что соединение не имеет биологических активностей, которые не перечислены в его спектре. Хотя не стоит исключать ситуацию, когда информация о какой-либо активности органического соединения не была обнаружена в доступных источниках или обладает какой-либо биологической активностью, но активность этого соединения еще не проверена.

Если соответствующие классы действительно определяются их структурными особенностями, предсказание принадлежности к этим классам может быть весьма успешным. Например, диапазон определенного количественного значения можно рассматривать в PASS как «активность»: если он принадлежит к этому диапазону, то он «активен», а в других случаях «неактивен» [42].

Триазол является универсальным соединением в ряде клинически употребляемых препаратов. Наиболее актуальные и недавние исследования показали, что производные триазола обладают широким спектром фармакологической активности, которые можно разделить на следующие категории: антимикробная активность, противовоспалительная, антираковая, анальгетическая, противосудорожная, гипогликемическая, антигельминтная, противовирусная, противомаларийная, противогрибковая активности и другие [20].

Авторами работы [43], среди исследуемых производных 1,2,3-триазолов, были обнаружены вещества, обладающие фунгицидным и фунгистатическим действием. Противовирусные испытания проводились на вирусе табачной мозаики. Тем самым, авторами было выяснено, что исследуемые соединения проявляют умеренную и хорошую противовирусную активность.

1.6. Количественное соотношение «структура – свойство»

Использование компьютерных технологий, позволяющих отсеивать заведомо неактивные соединения, а также миновать некоторые стадии исследований и значительно сократить время разработки физиологически активных препаратов, имеет первостепенное значение для фармацевтической промышленности и др. Для целенаправленного синтеза биологически активных соединений (БАС) важно установить взаимосвязи строения химических соединений с их действием [44].

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) [45]. Данные методы – это дороги к науке о химико-биологических взаимодействиях, с помощью которой можно сделать оценки биологической активности соединений, еще не прошедших испытания [46]. Метод количественного соотношения структура-свойство широко используется в процессе разработки лекарств, где детальная структурная информация о взаимодействиях лиганд-рецептор не доступна экспериментально.

Этот метод нашел разнообразное применение для прогнозирования свойств соединений, включая прогнозирования биологической активности, физических свойств, токсичности и противовирусной активности [47].

Математический аппарат QSAR включает главным образом методы многомерного статистического анализа: линейный и нелинейный

регрессионный анализ, дисперсионный анализ, различные методы классификации и распознавания [49].

Модели количественного соотношения структура-активность / свойства (QSAR / QSPR), математические уравнения, связывающие химическую структуру с их биологической активностью, дают информацию, которая полезна для разработки лекарств и лекарственной химии [48].

Первым компонентом в определении модели QSAR является вычисление структурных дескрипторов из трехмерной структуры молекулы. Вторым компонентом модели QSAR является явное математическое уравнение структуры деятельности и создания статистической зависимости между зависимой переменной (биологической активности) и набором независимых переменных (дескрипторов) [49]. Важным этапом в построении моделей QSAR является поиск одного или нескольких молекулярных дескрипторов, которые представляют собой изменение структурного свойства от числа молекул. В настоящее время в анализе QSAR используется большое разнообразие дескрипторов [48].

Полученные соотношения между молекулярными дескрипторами и активностью используются для оценки свойств различных молекул и / или нахождения параметров, влияющих на биологическую активность.

Так, в работе [46], с помощью метода количественного соотношения структура – свойство авторы показали различия в гидрофобности производных 3-селенпентан-диона-1,5, что помогло им выявить изменение активности в зависимости от структуры селенсодержащего компонента.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Реагенты и материалы

Оборудование:

- Лабораторные весы HCB 123 ADAM;
- УФ-спектрофотометр UNICO 2800;
- Лабораторный ИК фурье-спектрометр ФСМ-1201;
- Ультразвуковая ванна «Сапфир»;
- Хроматограф жидкостный высокоэффективный 1220 Infinity LC, производства Agilent Technologies с программным обеспечением Open Lab;
- Колонка ZORBAX Eclipse Plus C 18 (100x4.6 мм), с размером частиц 5 мкм;
- Спектрофотометрический детектор;
- Аналитические весы;
- Рефрактометр Пульфриха;
- Пикнометры на 1 мл.

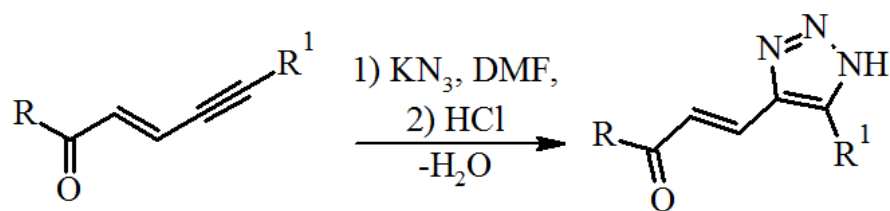
Реактивы и материалы:

Ацетонитрил CH_3CN для ВЭЖХ; вода дистиллированная; этиловый спирт-ректификат $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 96%; ДМФА; циклопентан; диэтиловый эфир, бензол; мерные цилиндры вместимостью 50 мл; фильтры обеззоленные диаметром 15 см; термометр; коммерчески доступные органические соединения.

2.2. Объекты исследования

Объектами исследования в настоящей работе являются продукты реакции винилацетиленовых кетонов с азидом калия – замещенные 1-фенил-3-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-оны (схема 1).

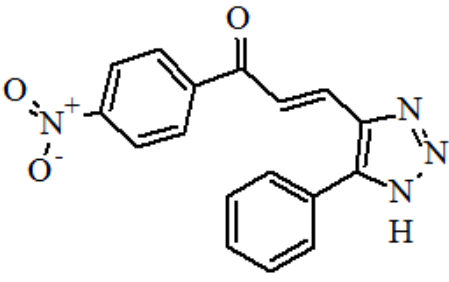
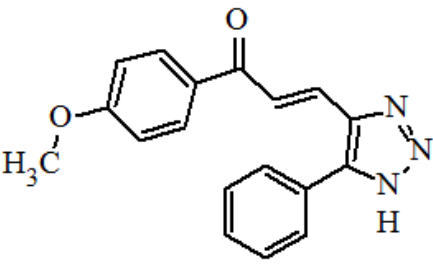
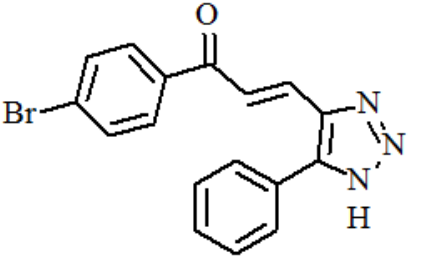
Схема 1.



a. $R=R_1=Ph$; **b.** $R=4-Cl-C_6H_4$, $R_1=Ph$; **c.** $R=4-CH_3-C_6H_4$, $R_1=Ph$; **d.** $R=4-NO_2-C_6H_4$, $R_1=Ph$; **e.** $R=4-CH_3O-C_6H_4$, $R_1=Ph$; **f.** $R=4-Br-C_6H_4$, $R_1=Ph$.

Таблица 1. Исследованные в работе вещества

№	Химическая структура	Название	Молекулярная масса, г/моль
1		1-фенил-3-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он	275.305
2		1-(4-хлорофенил)-3-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он	309.750
3		1-(4-метилфенил)-3-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он	289.331

4		1-(4-нитрофенил)-3-(5-фенил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он	320.302
5		1-(4-метоксифенил)-3-(5-фенил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он	305.331
6		1-(4-бромфенил)-3-(5-фенил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он	354.201

Синтезированные вещества **1-6** представляют собой устойчивые при хранении кристаллические вещества, от светло-желтого до коричневого цвета.

2.3. Методика синтеза замещенных 1-фенил-3-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-онов

К стехиометрическому количеству 0.001 моль кетона и азиды калия KN_3 приливали 12 мл диметилформамида ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2-2,5 часа до полного исчерпания исходных реагентов (проверка на ТСХ). Растворитель отгоняли в вакууме. К маслянистому остатку добавляли 6 мл H_2O и 5 мл $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$. Затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Полученный водный слой при

перемешивании подкисляли 20% раствором HCl до pH 4-4.5. Выделившийся осадок отфильтровывали и высушивали.

2.4. Условия проведения ИК-исследования

Строение продуктов подтверждается ИК спектрами. ИК спектры регистрировались на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr, использовали кюветы из KBr и CaF₂, толщина поглощающего слоя 0.2 мм. Растворители перед использованием очищали. Спектры записывали в диапазоне 4000–400 см⁻¹.

2.5. Методики экспериментов

2.5.1. Методика рефрактометрического исследования

Экспериментальное определение рефракции исследуемых соединений проводили, измеряя плотность раствора и показатель преломления. Плотность растворов определяли пикнометрическим методом. Расчет плотности (г/см³) проводили по формуле:

$$\rho = \frac{\rho_{H_2O} \cdot (m_2 - m_0)}{m_1 - m_0}$$

где m_0 – масса пустого высушенного пикнометра, г; m_1 – масса пикнометра, заполненного водой, г; m_2 – масса пикнометра с исследуемым раствором, г; ρ_{H_2O} – плотность воды при 25.5°C, г/см³.

Показатель преломления измеряли на рефрактометре Пульфриха. По формуле Лоренца-Лорентца рассчитывали молекулярную рефракцию:

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

где MR – молекулярная рефракция (см³/моль); n – показатель преломления, M – молярная масса, г/моль; ρ – плотность, г/см³.

Молекулярную рефракцию растворенного вещества рассчитывали по формуле:

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

где $x_{p-ля}$ и $x_{в-ва}$ – мольные доли растворителя и растворенного вещества.

Для исследуемых соединений величины MR были также рассчитаны в программе HyperChem.

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

$$MR = \frac{4\pi}{3} \cdot N_A \cdot \alpha$$

2.5.2. Методика проведения ВЭЖХ

В качестве сорбатов были использованы замещенные 1,2,3-триазольные аналоги халконов, растворенные в ацетонитриле.

Хроматографическое исследование веществ 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 8/2. 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 241-245 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:

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

Где, t_0 - время удерживания несорбирующегося вещества, с; t_R – время удерживания исследуемого вещества, с.

2.5.3. Методика квантово-химических расчетов

В программе HyperChem методом PM3 с полной оптимизацией геометрии молекул были рассчитаны квантово-химические параметры исследуемых соединений, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2 – физико-химические параметры исследуемых веществ

Соединение	μ , D	S, Å ²	V, Å ³	α , Å ³	Lg P	MR, см ³ /моль
1	4.349	413.96	797.48	31.61	2.94	88.58
2	4.35	449.78	841.72	33.54	3.46	93.38
3	4.351	458.45	849.03	33.44	3.40	93.62
4	4.347	471.30	862.22	33.32	2.89	95.90
5	4.348	475.76	876.49	34.08	2.68	95.04
6	5.241	445.32	834.47	34.23	3.73	96.20

2.6. Расчет биологической активности

Расчет биологической активности проводился с помощью Интернет-ресурса PASSOnline. Компьютерная система PASS предсказывает около 2000 видов биологической активности со средней прогнозной точностью около 88%.

Для предсказания спектра биологической активности в программе PASS Online используется структурная формула органического соединения [19]. Спектр биологической активности органического соединения представляет собой совокупность различных видов биологической активности, которые отражают результаты взаимодействия соединения с различными биологическими объектами.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе данной работы были синтезированы 6 замещенных 1,2,3-триазолов. Из описанных в литературе методов синтеза полученных соединений, наиболее удобным и приемлемым является азид – алкиновое циклоприсоединение, которую также называют реакцией Хьюсена.

Замещенные 1,2,3-триазольные халконы **1-6** синтезировались из кетонов и азидка калия в среде ДМФА при нагревании. Растворитель отгоняли в вакууме. В ходе данных реакций были получены устойчивые при хранении кристаллические вещества, от светло-желтого до коричневого цвета с выходами 80-95%.

Полученные соединения:

1-фенил-3-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (1). Выход 88%, бледно-желтые мелкие кристаллы, т.пл. 133-135 °C, $\lambda = 241$ нм.

1-(4-хлорофенил)-3-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (2). Выход 94%, бледно-желтые мелкие кристаллы, т.пл. 134-135 °C, $\lambda = 244$ нм.

1-(4-метилфенил)-3-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (3). Выход 93%, светло-желтые мелкие кристаллы, т.пл. 135-136 °C, $\lambda = 242$ нм.

1-(4-нитрофенил)-3-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (4). Выход 80%, ярко-желтые мелкие кристаллы, т.пл. 133-135 °C, $\lambda = 241$ нм.

1-(4-метоксифенил)-3-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (5). Выход 90%, бледно-желтые мелкие кристаллы, т.пл. 132-134 °C, $\lambda = 243$ нм.

1-(4-бромфенил)-3-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-он (6). Выход 95%, бледно-желтые мелкие кристаллы, т.пл. 133-135 °C, $\lambda = 245$ нм.

Температуры плавления синтезированных соединений находятся в интервалах, представленных в литературе, значит, можно сделать вывод о соответствии полученных соединений заявленным [35].

Строение синтезированных соединений следует из их спектральных характеристик.

Wavenumber (cm⁻¹)

Transmittance

Key peaks (Wavenumber, cm⁻¹):

- 3896.49
- 3877.93
- 3847.31
- 3740.28
- 3719.28
- 3706.42
- 3690.21
- 3660.21
- 3559.67
- 3467.57
- 3434.78
- 3210.07
- 3028.03
- 2924.6
- 2861.31
- 2698.6
- 1800.04
- 1803.95
- 1741.74
- 1691.45
- 1661.39
- 1589.36
- 1488.82
- 1442.29
- 1400.1
- 1331.14
- 1296.83
- 1277.13
- 1219.75
- 1094.13
- 1072.16
- 1034.1
- 992.39
- 976.89
- 917.4
- 883.41
- 830.85
- 768.64
- 745.74
- 697.38
- 654.14
- 626.32
- 578.85
- 520.71
- 476.18
- 448.94

IR spectrum of 2,3,4-trichlorobenzonitrile. The x-axis represents Wavenumber (cm⁻¹) from 4000 to 400, and the y-axis represents Transmittance from 0.1 to 1.0. The spectrum shows characteristic absorption bands for the compound, including a strong nitrile stretch around 2200 cm⁻¹ and aromatic C-H stretches above 3000 cm⁻¹.

Wavenumber (cm ⁻¹)
3395.07
3380.47
3376.89
3366.76
3303.67
3267.46
3206.33
3027.07
2852.03
2824.35
2367.41
2061.50
1996.88
1661.45
1585.26
1560.91
1484
1443.25
1397.93
1327.42
1297.63
1277.13
1220.47
1180.69
1108.6
1072.19
1023.97
1008.79
992.15
918.37
882.2
828.92
788.16
745.25
695.35
659.04
577.93
557.58
510.42
462.92
435.92
406.02

Вычисленные по экспериментальным данным значения молекулярной рефракции и поляризуемости представлены в таблице 3.

Таблица 3 – данные рефрактометрического исследования

№ соединения	n_D^{20}	ρ , г/см ³	MR _{эксп} , см ³ /моль	dMR, см ³ /моль	$\alpha_{\text{эксп}}$, Å ³
1	1.3560	0.684	115.04	26.46	45.65
2	1.3553	0.685	129.42	36.04	55.03
3	1.3550	0.680	118.73	25.11	54.97
4	1.3565	0.683	133.21	37.21	52.86
5	1.3556	0.683	125.69	30.65	54.91
6	1.3555	0.686	144.31	48.11	57.27

В данной работе влияние заместителей оказывает определяющее значение на физическую величину поляризуемости.

Как и ожидалось, соединения, имеющие в своем фенильном кольце заместители, обладают наибольшей величиной поляризуемости в своих рядах. Это говорит о том, что каждый заместитель вносит свой вклад. К примеру, соединение **2**, которое содержит хлор в фенильном кольце, имеет поляризуемость больше, чем соединение **1**, содержащее незамещенный фенил, а соединение **6**, содержащее бром в кольце, имеет наибольшее значение поляризуемости.

Молекулярная рефракция, рассчитанная в программе HyperChem, и экспериментальная различаются. Так, например, для соединения **3** величина экзальтации равна 25.11. Возможно, причиной большой экзальтации, является комплекс межмолекулярных водородных связей в кристаллических структурах этих веществ. Также, можно предположить и образование водородных связей с растворителем.

Исходя из проанализированных данных, мы наблюдаем, что бром вносит наибольший вклад, который равен 7.62. Наименьший вклад вносит хлор – 4.8.

Для определения фактора удерживания k в качестве несорбирующегося вещества измерили время удерживания NaNO_2 :

$t_0 = 0.820$ мин.

По формуле (3) рассчитали коэффициент удерживания k .

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

Где t_0 - время пребывания несорбируемого вещества в хроматографе;

t_R – время пребывания исследуемого вещества в хроматографе.

Таблица 4 - хроматографические параметры удерживания.

Соединение	t_R , мин	k	$\lg k$
1	1.211	0.477	-0.322
2	1.378	0.681	-0.167
3	1.496	0.824	-0.193
4	1.484	0.810	-0.211
5	1.364	0.663	-0.178
6	1.446	0.763	-0.117

Используя данные фактора удерживания, молекулярной рефракции и поляризуемости, исследовали корреляционные зависимости «удерживание – свойство».

На рисунках 3 и 4 заметна тенденция к закономерному увеличению значений логарифма фактора удерживания от увеличения поляризуемости.

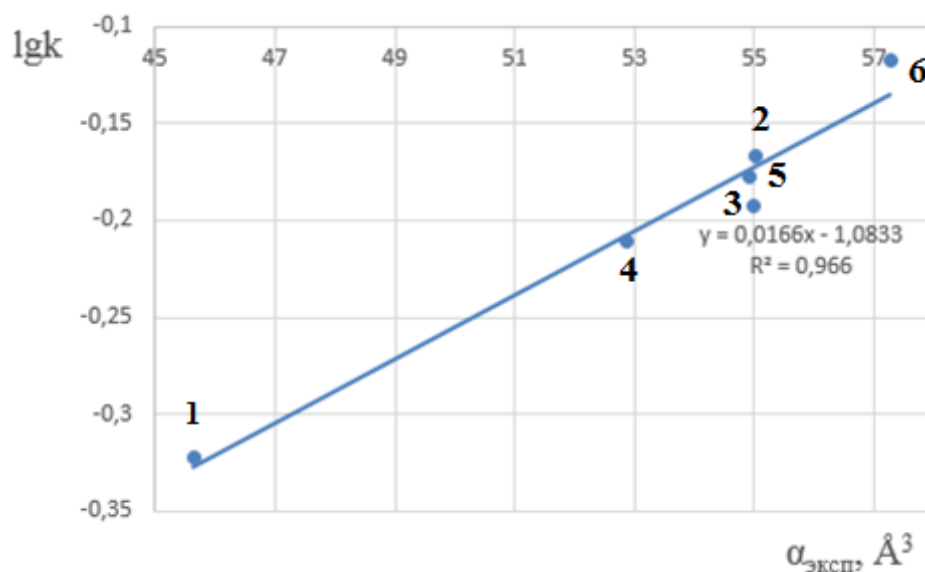


Рисунок 3 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1-6** от поляризуемости молекул, рассчитанной в программе HyperChem

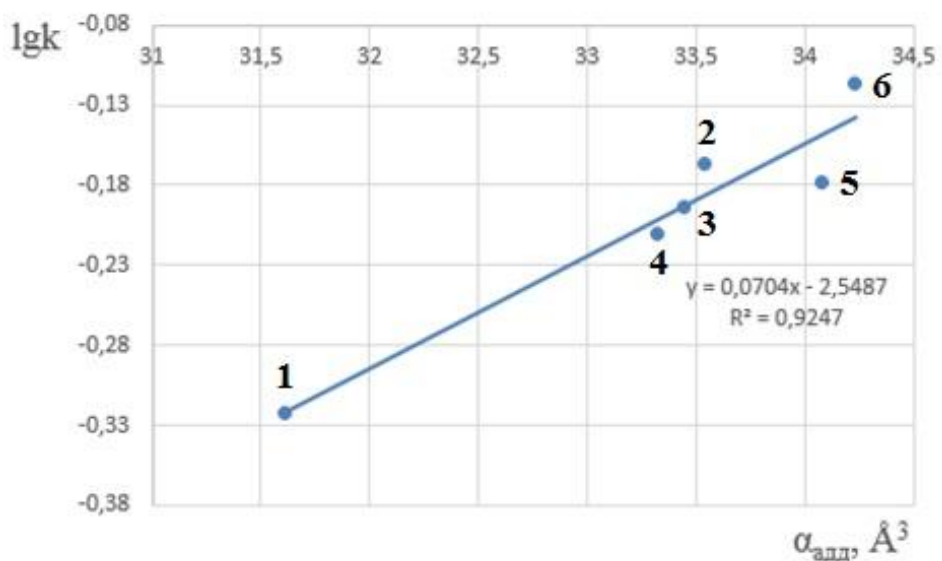


Рисунок 4 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1-6** от поляризуемости молекул, рассчитанной по экспериментальным данным.

Так, например, соединение **1**, содержащее незамещенное фенильное кольцо имеет самое маленькое значение поляризуемости, и как следствие самое низкое значение удерживания. При переходе от незамещенного соединения **1** к соединениям, содержащих заместители в фенильном кольце, поляризуемость увеличивается, и увеличивается удерживание в ОФ-варианте ВЭЖХ.

На рисунках 5-8 представлены зависимости фактора удерживания от молекулярной рефракции, рассчитанной в программе «HyperChem» и экспериментальным данным.

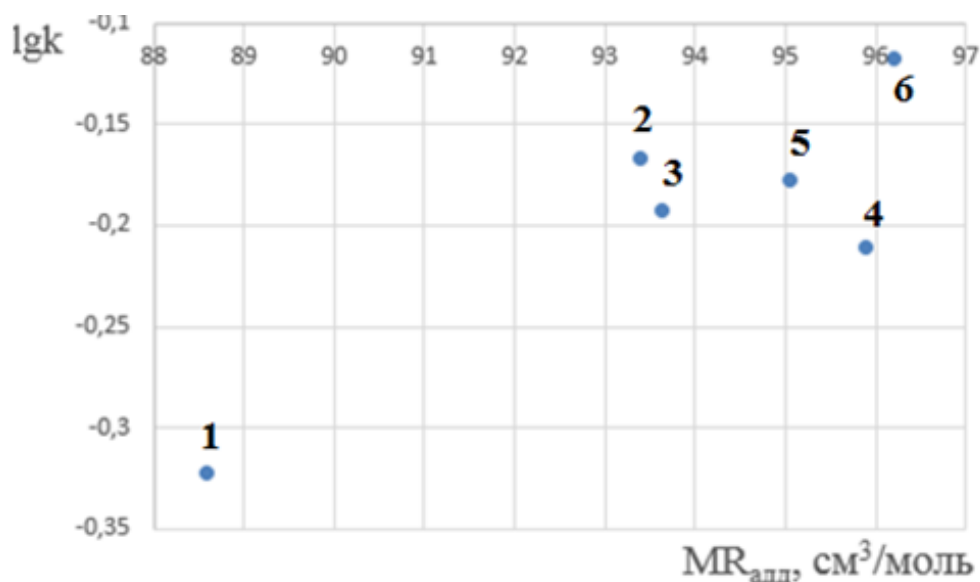


Рисунок 5 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1-6** от молекулярной рефракции, рассчитанной в программе HyperChem

Исходя из данной зависимости была выделена группа структурных аналогов, образующих прямопропорциональную зависимость (рисунок 6).

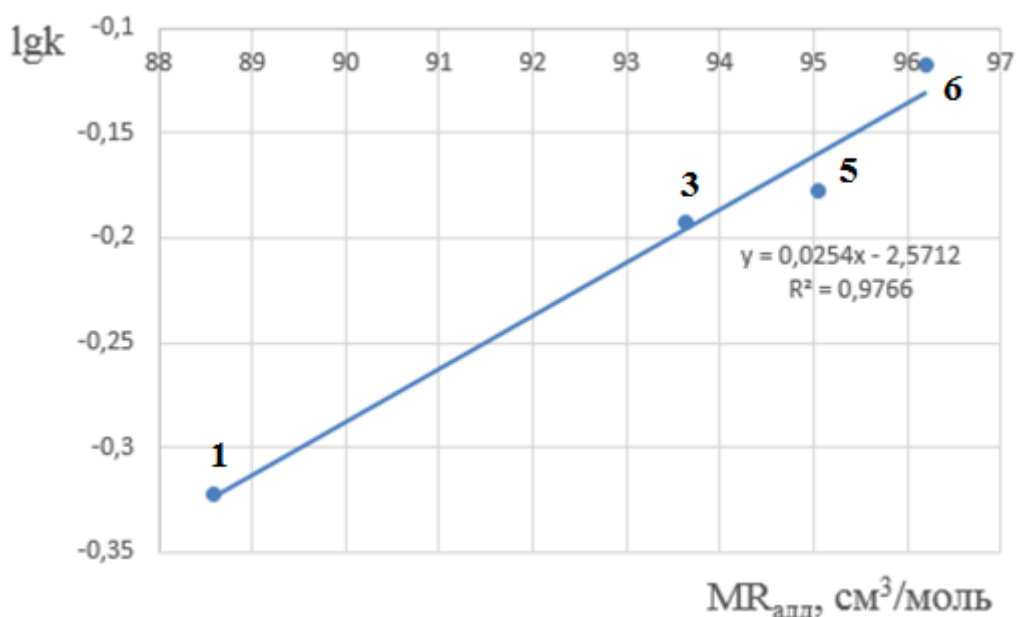


Рисунок 6 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1, 3, 5, 6** от молекулярной рефракции, рассчитанной в программе HyperChem

На графике видна отдельная корреляционная зависимость логарифма фактора удерживания от рассчитанной в программе молекулярной рефракции для соединений **1, 3, 5, 6**, которые отличаются заместителями в фенильном кольце: незамещенный, CH_3 -, CH_3O - и Br -. Соединение **1**, содержащее

незамещенное фенильное кольцо имеет самое маленькое значение молекулярной рефракции. При переходе от незамещенного соединения **1** к соединениям **3**, **5** и **6**, содержащие CH_3 -, CH_3O и Br - замещенные фенильные кольца, MR увеличивается.

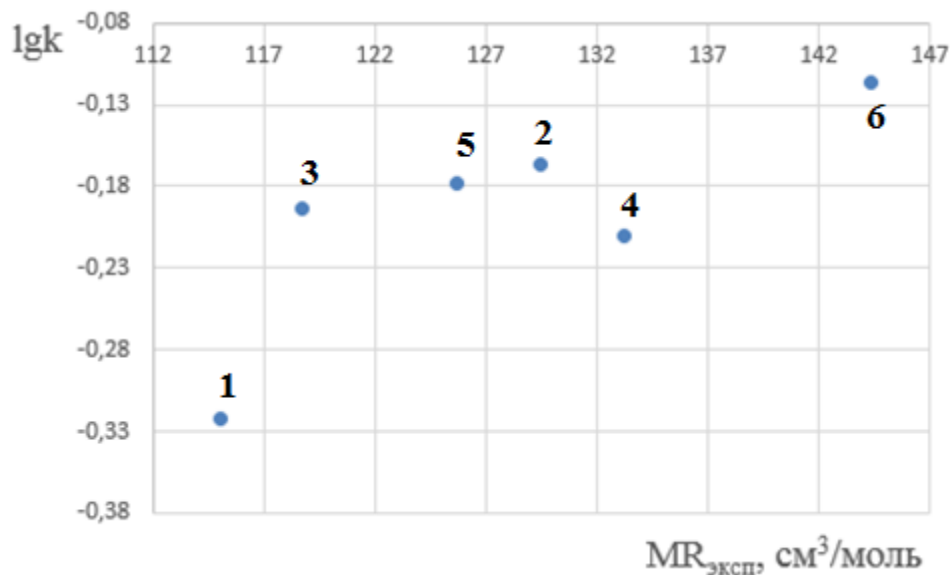


Рисунок 7 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1-6** от молекулярной рефракции, рассчитанной по экспериментальным данным

Исходя из зависимости, приведенной на рисунке 7, также была выделена группа веществ, образующих прямопропорциональную зависимость (рисунок 8).

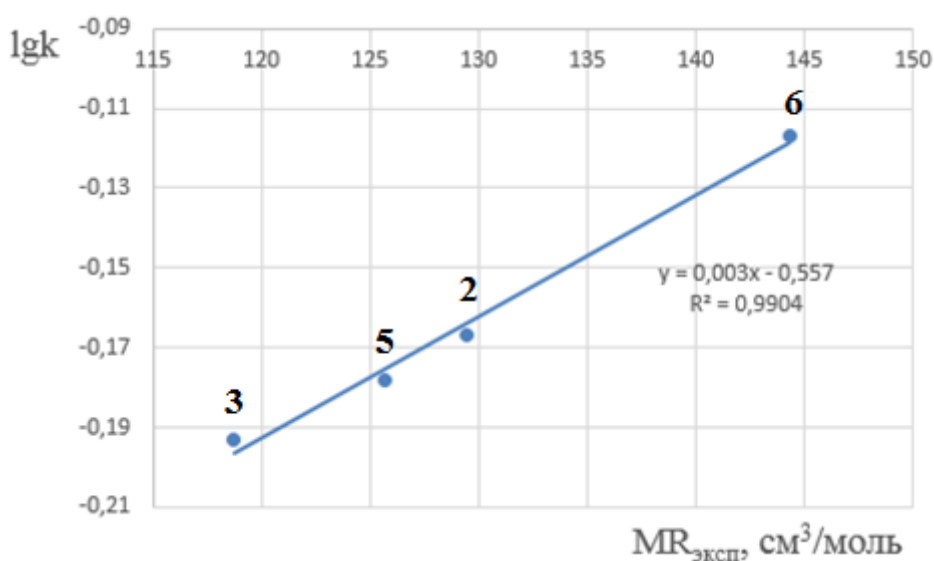


Рисунок 8 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **2, 3, 5, 6** от рассчитанной по экспериментальным данным молекулярной рефракции.

Соединения содержат в бензольном кольце заместители: CH_3 -, CH_3O -, Cl - и Br - соответственно. Соединение **3**, содержащее в бензольном кольце метильную группу имеет самое маленькое значение поляризуемости.

Тенденция схожа с рисунком 4, где представлена зависимость логарифма фактора удерживания от молекулярной рефракции, рассчитанной в программе.

На рисунках 9 и 10, представленных ниже, представлены зависимости фактора удерживания от молекулярного объема соединений.

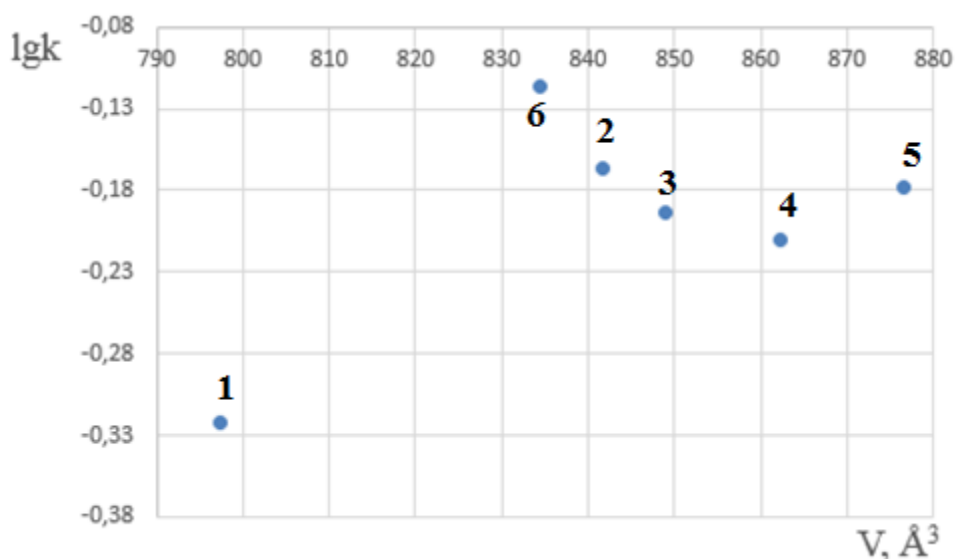


Рисунок 9 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1-6** от молекулярного объема молекул

Исходя из зависимости, приведенной на данном рисунке, выделена группа веществ, образующих прямопропорциональную зависимость (рисунок 10). С увеличением значений логарифма фактора удерживания, молекулярный объем соединений возрастает.

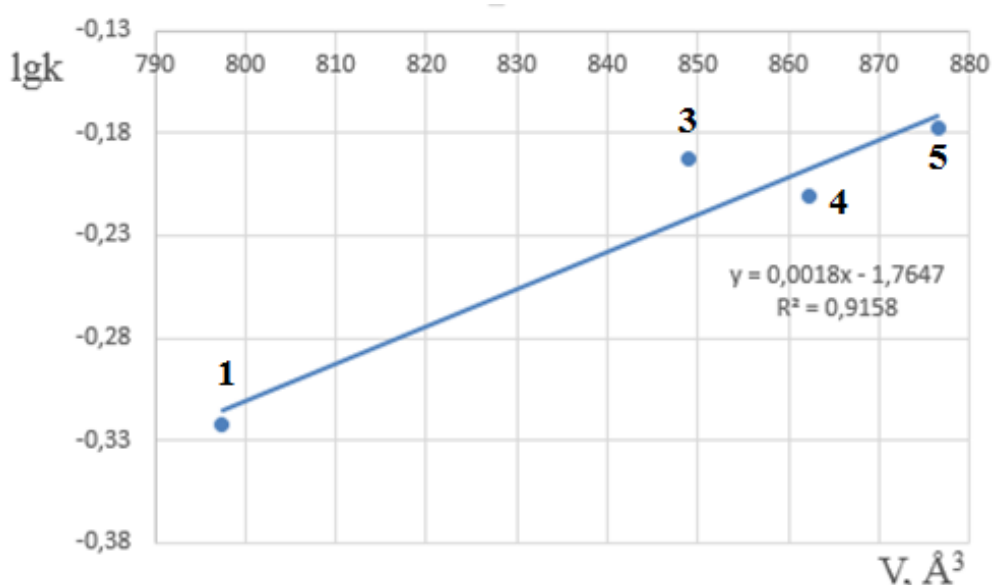


Рисунок 10 – зависимость логарифма фактора удерживания соединений **1,3,4,5** от молекулярного объема молекул

Как видно из графика, соединение **1**, содержащее незамещенное бензольное кольцо имеет самый маленький молекулярный объем. При переходе от незамещенного соединения **1** к соединениям **4** и **5**, содержащие NO_2 -замещенное и CH_3O -замещенное бензольные кольца, объем увеличивается. Соединение **3**, содержащее в бензольном кольце метильный заместитель выбивается из прямой зависимости.

Наличие подобных зависимостей, представленных в рисунках 3-10, позволит предсказывать физико-химические параметры структурных аналогов.

Для повышения достоверности и универсальности данной зависимости стоит расширить выборку соединений ряда 1,2,3-триазольных халконов.

Корреляции типа «структура-свойство» анализируются с целью получения прогностических зависимостей, которые позволяют проводить целенаправленный синтез соединений с заданными свойствами.

Для предсказания спектра биологической активности в программе PASSOnline использовали структурные формулы исследуемых соединений. Результаты биологических активностей представлены в таблицах.

Таблица 5 – вероятность проявления видов биологической активности соединения **1**

Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект
0.814	0.033	Агонист целостности мембраны
0.689	0.013	Ингибитор птериндезаминазы
0.643	0.023	Противоартритный
0.485	0.031	Противоаллергический
0.459	0.070	Противовоспалительный

Таблица 6 – вероятность проявления видов биологической активности соединения **2**

Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект
0.840	0.027	Агонист целостности мембраны
0.485	0.052	Ингибитор птериндезаминазы
0.605	0.028	Противоартритный
0.469	0.035	Противоаллергический
0.443	0.075	Противовоспалительный

Таблица 7 – вероятность проявления видов биологической активности соединения **3**

Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект
0.768	0.043	Агонист целостности мембраны
0.609	0.025	Ингибитор птериндезаминазы

0.594	0.030	Противоартритный
0.445	0.041	Противоаллергический
0.462	0.068	Противовоспалительный

Таблица 8 – вероятность проявления видов биологической активности соединения **4**

Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект
0.321	0.083	Противоаллергический
0.442	0.065	Ингибитор птериндезаминазы
0.445	0.122	Агонист целостности мембраны
0.374	0.046	Сосудорасширяющий
0.522	0.065	Противоопухолевый

Таблица 9 – вероятность проявления видов биологической активности соединения **5**

Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект
0.592	0.030	Противоартритный
0.598	0.046	Противоопухолевый
0.795	0.037	Агонист целостности мембраны
0.509	0.026	Противоаллергический
0.436	0.078	Противовоспалительный

Таблица 10 – вероятность проявления видов биологической активности соединения **6**

Вероятность проявления	Вероятность не проявления	Возможный биологический эффект
0.511	0.045	Противоартритный
0.260	0.108	Противовоспалительный
0.485	0.052	Ингибитор птериндезаминазы
0.272	0.112	Противоаллергический
0.470	0.113	Агонист целостности мембраны

По данным таблиц выявлен ряд закономерностей:

Вероятность проявления агонистской активности уменьшается в ряду: Cl>H>CH₃O> CH₃>Br.

Вероятность проявления противоартритного эффекта уменьшается в ряду: H>Cl> CH₃>CH₃O> Br.

Вероятность проявления противовоспалительного эффекта уменьшается в ряду: CH₃>H>Cl> CH₃O> Br.

Вероятность проявления противоаллергического эффекта уменьшается в ряду: CH₃O> H>Cl>CH₃>NO₂>Br.

Возможность использования соединений в качестве ингибитора птериндезаминазы уменьшается в ряду: H> CH₃> Cl=Br> NO₂.

Из данных закономерностей видно, что из представленных соединений, только 1,2,3-триазольный халкон, содержащий в своем составе бромзамещенное фенильное кольцо, характеризуется меньшими значениями вероятностей биологической активности какого-либо рода.

На данном этапе исследования не выявлено общих закономерностей однозначно связывающих природу заместителя с видом биологической активности молекулы в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе были синтезированы 6 производных 1-фенил-3-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-онов, выход которых достигает 95%.

Рефрактометрическим методом определены молекулярная рефракция и поляризуемость данных соединений.

Рассмотрено влияние структуры и природы заместителей производных аналогов халкона на их удерживание в ВЭЖХ, и показано, что удерживание закономерно увеличивается с ростом молекулярной рефракции, поляризуемости и объема заместителя.

Построены и проанализированы корреляционные зависимости удерживания исследуемых производных 1-фенил-3-(5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-онов от физико-химических параметров, которые были рассчитаны в программе и по экспериментальным данным.

С помощью программы PASSOnline, для полученных соединений произведен расчет вероятности проявления биологической активности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ляликов, Ю.С. Физико-химические методы анализа / Ю.С. Ляликов. – 2-е изд., испр. И доп. – М. : «Высшая школа», 1951. – 307 с.
2. О влиянии металлической компоненты химической связи в полимерных веществах на их рефракцию / О.С. Сироткин, А.Е. Бунтин, П.Б. Шибает, Р.О. Сироткин // Вестник Казанского технологического университета. - 2011. - №20ю – С. 177-182.
3. Pauling, L. The Serological Properties of Simple Substances. IX. Hapten Inhibition of Precipitation of Antisera Homologous to the O-, M-, and P-Azophenylarsonic Acid Groups / L. Pauling, D. Pressman // J. Am. Chem. Soc. – 1945. – Vol. 67. – P. 1003-1012.
4. Kutter, E. The Use of Substituent Constants in the Quantitative Treatment of Hapten-Antibody Interaction / E. Kutter, C. Hansch // Arch. Biochem. Biophys. – 1969. – Vol. 135. – P. 126-135.
5. Молекулярная рефракция смешанных алкил- β,β -дихлорвиниловых эфиров арилфосфоновых кислот / П.А. Гуревич П, Ф. М. Харрасова, Д. Б. Багаутдинова, Г. В. Андреева // Вестник Казанского технологического университета. – 2015. - №6. – С 17-19.
6. Burghate, A.S. Study of Molar Refraction and Polarizability Constant of Substituted Thiazolyl Schiff's Bases from Refractive Index Measurement in Different Media / A.S. Burghate, Rupali Talegaonkar, S.A. Wadal // Oriental Journal of chemistry.-2011.- Vol. 27.- P.1285-1288.
7. Рефракции связи $C_{арил}-P_{IV}$ в арилсодержащих производных фосфоновых кислот / П. А. Гуревич, Ф. М. Харрасова и др. // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. - № 3. – С. 41-44.
8. Верещагин, А.Н. Поляризуемость молекул / А. Н. Верещагин. - М.: Наука, 1980. – 177с.
9. On the Role of Polarizability in Chemical-Biological Interactions / C. Hansch, E.Wayne, J. Leo et al. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2003. – Vol. 43. – P. 120-125

10. Шершунов, З.Л. Определение собственного дипольного момента и поляризуемости молекул / З.Л. Шершунов, Д.В. Пивоваров, П.П. Исаев // Вестник ТГПИ.-2012. - № 17.- С. 231-233.
11. Liub Jin-gang. High refractive index polymers: fundamental research and practical applications / Jin-gang Liub, Mitsuru Ueda // The Royal Society of Chemistry.- 2009. - № 19.- P. 8907–8919.
12. Пушкарева, А.Е. Методы математического моделирования в оптике биоткани: учебное пособие / А.Е. Пушкарева. - СПб: СПбГУ ИТМО, 2008. – 103 с.
13. Шуршунов, З.Л. Определение собственного дипольного момента и поляризуемости молекул / З.Л. Шуршунов, Д.В. Пивоваров, П.П. Исаев // Вестник Таганрогского института имени А.П. Чехова.-2010.-№ 1.-С. 231-233.
14. Рыбалкина Н. А. Рефрактометрический метод установления строения молекул и определение количественного состава смеси / Н.А. Рыбалкина, В.А. Хрисониди // Современные наукоемкие технологии. – 2014. - № 7. – С.111-112.
15. Бретшнайдер, С. Свойства газов и жидкостей. Инженерные методы расчета / С. Бретшнайдер. – М.-Л.: Химия, 1966. – 536 с.
16. Сабиров, Д.Ш. Корреляционная зависимость между размером фуллерена и величиной его средней поляризуемости / Д.Ш. Сабиров, С.Л. хурсан, Р.Г. Булгаков // Башкирский химический журнал.-2010.- №1.-С. 46-48.
17. Барковский, В.Ф. Физико-химические методы анализа : учебник для техникумов / В.Ф. Барковский, С.М. Горелик, Т.Б. Городенцева. – М. : «Высшая школа», 1972. – 343 с.
18. Журко, Г.А. Структура и молекулярная поляризуемость мезогенных оснований Шиффа по данным квантово-химических расчетов / Г.А. Журко, В.В. Александрийский, М.К. Исляйкин, В.А. Бурмистров // Журнал структурной химии.-2007.-№3.-С 485-491.

19. Calculation of dipole polarizability derivatives of 51алотоннаж and their use in electron scattering computations / P.A. Stephan, I. Paidarova², P. Carsky, R. Curik // The 51алотонн physical journal D.- 2016. – Vol.70. – P.105-111.
20. Triazole as Pharmaceuticals Potentials / R. Kumar, M. S. Yar, S. Chaturvedi, A. Srivastava // PharmTech. – 2013. – Vol.5, No.4. – P. 1844-1869.
21. Соколова, Н.В. Синтез пептидных конъюгатов местранола посредством click-реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения / Н. В. Соколова, В. Г. Ненайденко // Химия Гетероциклических соединений.-2012.- № 6.- С. 972—976.
22. Christian W. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides / W. Christian, Tornadoe, Caspar Christensen, Morten Meldal // J. Org. Chem.-2002.-№67.-P. 3057-3064.
23. Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidine chalcones / R. Kumar, J.Arora, A. K. Prasad et al. // Med Chem Res. – 2013. – Vol. 30. – P. 320-328.
24. Krasinski, A. Direct Synthesis of 1,5-Disubstituted-4-magnesio-1,2,3-triazoles, Revisited / V. Valery, K. Fokin, Barry Sharpless // Organic Letters. – 2004.- Vol. 6. – P. 1237-1240.
25. Рогов, Н.Г. Энергоёмкие полимеры на основе органических азидов и непредельных соединений / Н.Г.Рогов, Е.П.Кабанова, И.Г.Груздева // Рос. Хим. Ж. – 1997. – №2. – С. 115-119.
26. Каррер, П. Курс органической химии / П. Каррер. – Л.: Химическая литература, 1960. – 1241с.
27. Крюкова Е.В. Синтез предшественников 1Н-1,2,3-триазолзамещенных аналогов тетроз / Е.В. Крюкова, Ю.В. Мороженко // Ползуновский вестник.-2009.- № 3.-С. 36-38.
28. Synthesis of new azido porphyrins and their reactivity in copper(I)-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition reaction with alkynes / S. Marjorie, L. Pleux, A. Scarpaci et al. // Tetrahedron Letters. – 2007. – Vol. 48. – P. 6518-6522.

29. Синтез 1,2,3-триазолов на основе гетероциклических α -нитроазидов / Д.В. Каторов, Г.Ф. Рудаков, И.Н. Каторова, А.В. Якушков и др. // Известия Академии наук.-2012.-№11.- С. 2098-2106.
30. Kurt, V.G. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions / V.G. Kurt, K.A. Jorgensen // Chem. Rev. – 1998. – Vol. 98. – P. 863–909.
31. Huisgen, R. K. 1,3-Dipolar Cycloadditions Past and Future / R. K. Huisgen // *Angew. Chern. Interntrf. Edit.* – 1963. – Vol. 2., №10. – P.565-598.
32. Tanaka Y. Syntheses and properties of H-1,2,3-triazoles / Y. Tanaka, S. R. Velen, S. I. Miller // Tetrahedron. – 1973.- №29.- P.3271-3283.
33. Gilchrist T. L. 1,2,3-Triazoles / T. L. Gilchrist, B. E. Gymer.- E., 2001.- p.85.
34. Джонс, Д. Ю. Синтез Азотсодержащих гетероциклических соединений при фотоинициированной циклизации производных 2-азидобензойной кислоты : дис.канд. хим. Наук : 17.06.2016 / Дарья Юрьевна Джонс ; науч. Руководитель А.В. Будруев. – Н. Новгород, 2016. – 162с.
35. Бакулев, В.А. NH-1,2,3-триазолы: синтез и реакции с электрофильными реагентами / В.А. Бакулев, Т.В. Березкина // Химия гетероциклических соединений.-2016.-№52.-С.4-6.
36. Синтез замещенных 6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)- 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепинов / Г. Ф. Рудаков, М. В. Дубовис, А. С. Кулагин, К. В. Царькова, А. С. Головешкин, В. Ф. Жилин // Химия гетероциклических соединений.- 2014.- № 11.- С. 1777—1790.
37. Один, И.С. Разработка принципиальной технологической схемы 52алотоннажного производства азолилзамещенных 1,2,3-триазолов, обладающих биологической активностью : магистр хим.наук / Иван Сергеевич Один ; науч. руководитель А.А. Голованов. – Тольятти, 2017. – 90 с.
38. Бекин, В.В. Оценка электрофильности 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов квантово-химическим методом / В.В. Бекин, В.С. Писарева ,А.А. Голованов // Башкирский химический журнал.-2012.- №1.-С. 130-134.

39. Голованов, А.А. Синтез 4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил-замещенного 1,2,3-триазола / А. А.Голованов, И. С. Один // Российский журнал органической химии.-2015.-№ 51.- С. 447–448.
40. Филимонов, Д.А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Филимонов Д.А., Поройков В.В. // Российский химический журнал.-2006.- №2.-С. 66-75.
41. Поройков, В.В., Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств / В.В. поройков, Д.А. Филимонов. – М. : Иридиум-пресс, 2001. – С.123-129.
42. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the Pass Online web resource / D. A. Filimonov, A. A. Lagunin, T. A. Glorizova et al. // Chemistry of Heterocyclic Compounds.- 2014. – Vol. 50.- P.325-329.
43. Изучение биологической активности производных 1,2,3-Триазола / И. С. Хажиева, С. Д.Чуприков, Т. В. Глухарева, А. А. Минин и др. // Российский журнал органической химии. – 2015. - №48. – С.142.
44. Зацепин, В.М. Система компьютерного предсказания физико-химических и биологических свойств веществ / В.М. Зацепин, А.Л. Осипов, Р.Д. Семенов. – М. : «Высшая школа»,1995. – 91с.
45. Prediction of rate constants for radical degradation of aromatic pollutants in water matrix: A QSAR study / H.Kusic, B. Rasulev, D. Leszczynska et al. // Chemosphere. – 2009. – Vol. 75. – P. 1128–1134.
46. QSAR Study of 2-(1-Propylpiperidin-4-yl)-1H-Benzimidazole-4-Carboxamide as PARP Inhibitors for Treatment of Cancer / S. Riahi, E. Pourbasheer, R. Dinarvand et al. // Chem Biol Drug Des. – 2008. – Vol. 72. – P. 575–584.
47. Azizi K. DFT-based QSAR study of alkanols and alkanthiols using the conductor-like polarizable continuum model (CPCM) / K. Azizi, M. Ali Safarpour, M. Keykhaee, A. Reza Mehdipour // J Mol Model.-2009.- № 15.-P. 1509-1515.

48. Docking and QSAR studies of new 1,4-dihydropyridines containing 4(5)-chloro-2-methyl-5(4)-imidazolyl substituent / D. Asghar, M. Iman, A. Nematollahi, A.Shafiee // Med Chem Res. – 2012. – Vol. 21. – P. 325-332.

49. Квантовохимическое исследование и QSAR-свойства ароматических производных 3-селенпентан-диона-1,5: предпосылки взаимодействия с углеводсвязывающими белками / А.Н. Панкратов, О.М. Цивилева, Б.И.Древко, В.Е. Никитина // Известия Саратовского университета.- 2010.- №10.- С. 7-12. 7-12 стр.