

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

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра

«Химическая технология и ресурсосбережение»

(наименование)

18.04.01 «Химическая технология»

(код и наименование направления подготовки)

Рациональное использование энергетических и сырьевых ресурсов в химической технологии

(направленность (профиль))

## ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

на тему Кинетика циклизации  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных арилгидразонов с образованием люминесцентных производных стирилпиразола

Обучающийся

Д. А. Школьников

(Инициалы Фамилия)

(личная подпись)

Научный

руководитель

доктор. хим. наук, А.А. Голованов

(ученая степень (при наличии), ученое звание (при наличии), Инициалы Фамилия)

Тольятти 2024

## Содержание

1 Литературный обзор .....	6
1.1 Электронное строение сопряженных ениновых кетонов и реакции на их основе.....	6
1.2 Общие сведения пиразолов.....	8
1.3 Кинетика получения пиразолинов из халконов .....	21
1.4 Кинетика реакции между $\alpha$ , $\beta$ – непредельными кетонами и фенилгидразином.....	25
2 Результаты и их обсуждение.....	34
2.1 Синтез исходных веществ и продуктов реакции.....	34
2.2 Изучаемая реакция.....	35
2.3 Особенности кинетики гетероциклизации .....	38
2.4 Термодинамические параметры реакции .....	46
2.5 Кинетический изотопный эффект .....	48
2.6 Исследование зависимости константы скорости реакции циклизации фенилгидразона от концентрации DBU. ....	53
2.7 Кинетика реакции циклизации фенилгидразона в протонных и апротонных растворителях. ....	58
3 Расчетно-технологическая часть .....	64
3.1 Характеристика сырья .....	64
3.2 Расчет материального баланса.....	66
4 Экспериментальная часть.....	74
Заключение .....	77
Список используемой литературы и используемых источников.....	78

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DSDP – (*E*)-1,5-дифенил-3-стирил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс;

ИК – инфракрасная;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

DMF – диметилформамид;

ДМСО – диметилсульфооксид;

УФ – ультрафиолетовый;

DBU – диазабициклоундецен.

## Введение

Современная проблема «органического синтеза – разработка методов, позволяющих быстро и с высоко селективно получать сложные молекулы с заданными физико-химическими и биологическими свойствами. Один из классических способов получения связей углерод-углерод или углерод-гетероатом основан на реакциях сопряжённого нуклеофильного присоединения к электронодефицитным алкенам и алкинам, среди которых наибольший интерес вызывают реакции с участием N-нуклеофилов.

Благодаря уникальной электронной структуре пиразолов и пиразолинов, их функциональные производные привлекли большое внимание исследователей. Известно, что пиразолы и их частично гидрированные аналоги считаются наиболее удобными базовыми структурами для создания соединений с широким спектром биологической активности и практическими фотофизическими свойствами» [25].

«Высокая реакционная способность гетероциклов, позволила осуществить прямой синтез большого числа функциональных производных пиразолов и пиразолинов» [29]. Среди них есть определенные отличительные вещества, содержащие 2-арилвинил (стирил) группы в различных положениях гетероцикла, а также их аналоги [27]. «Стирилпиразол, стирилпиразолин и вещества аналогичной структуры обладают противоопухолевым» [12], антиоксидантным [30], антибактериальным [24], противомаларийным [21], противогрибковым [18] и противовоспалительным свойствами [23]. Кроме того, стирилпиразолы обладают ценными фотофизическими свойствами. Это формирует основу для разработки флуоресцентных зондов, необходимых для обнаружения ионов металлов и биологических исследований [26].

Например, «флуоресцентный (*E*)-1,5-дифенил-3-стирил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (DSDP) в сочетании с сывороточными альбуминами образует прочные комплексы зонд–альбумин, которые демонстрируют определенные перспективы для фармакокинетических исследований соответствующих

лекарственных средств» [17]. Таким образом, существует необходимость в разработке новых методов синтеза замещенных пиразолов и пиразолинов, содержащих 2-арилвинильную группу. Благодаря доступности реагентов, высоким выходам и простоте процесса синтеза мы можем рассматривать циклоконденсацию полифункциональных карбонильных субстратов с гидразинами как один из наиболее перспективных подходов для синтеза стирилпиразолов и родственных структур [20].

Опираясь на результаты [28], где получен ряд новых пиразолов, появляется необходимость в изучении кинетики и механизма реакции данных продуктов. «Полученные особенности протекания реакций помогут определить механизмы реакций и рассчитать термодинамические параметры. Данные экспериментов могут быть использованы в проектировании малотоннажных технологических установок синтеза гетероциклических систем» [17].

Цель работы – определение кинетических закономерностей реакции гетероциклизации арилгидразонов, получение общих представлений о механизме данной реакции.

Для достижения цели необходимо решить следующие задачи:

- синтезировать исходные арилгидразоны в лабораторных условиях, используя лабораторное оборудование и доступные реактивы;
- провести серию экспериментов, направленных на изучение кинетических свойств реакции получаемых пиразолов в различных растворителях, при различной температуре, с добавлением катализатора и без него;
- рассчитать кинетические параметры реакции;
- предложить механизм реакции образования пиразолов.

# 1 Литературный обзор

## 1.1 Электронное строение сопряженных ениновых кетонов и реакции на их основе

В качестве исходных соединений для получения целевого продукта – пиразолов в современной химии используют высокореакционный класс соединений таких как сопряженные енионы. «Сопряженные енионные кетоны – соединения, содержащие три реакционных центра: кето- группу, двойную и тройную связи. Расположение реакционных центров может варьироваться друг относительно друга, обуславливая их реакционную способность и свойства. Возможно три варианта расположения кето-группы 1,5-диариалпент-2-ен-4-ин-1-он 1, 1,5-диариалпент-1-ен-4-ин-3-он 2 и 1,5-диариалпент-1-ен-3-ин-5-он 3 соответственно» [2]. Сопряженные ениновые кетоны ароматического ряда в зависимости от внешних условий могут проявлять различные электронодонорные и электроакцепторные свойства (рисунок 1).

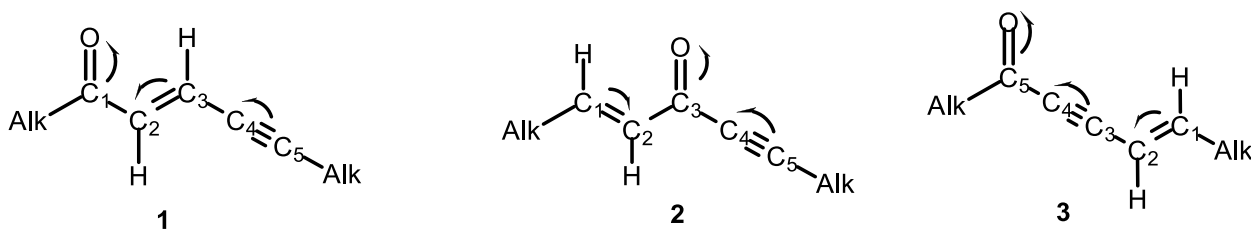


Рисунок 1 – Проявление различных электронодонорных и электроакцепторных свойств сопряженных ениновых кетонов

«Комбинация фрагментов позволяет определить реакционную способностьданного ряда соединений.

Рассмотрим взаимное влияние тройной, двойной связи и карбонильнойгруппы на реакционную способность ениновых кетонов.

Длина тройной связи (например, 1,21 Å ацетилене) значительно

меньше двойной (1,33 Å в этилене)» [7].

Эффект сопряжения проявляется в тех случаях, когда заместитель имеет  $\pi$  – связи, заполненные, вакантные или полувакантные p-орбитали и находятся при атоме углерода в состоянии  $sp^2$ - или  $sp$ - гибридизации.

«Такие свойства тройной связи обуславливают повышенную реакционную способность ацетиленовых соединений по отношению к нуклеофильным реагентам по сравнению с аналогичными этиленовыми производными. Для ацетилена и его гомологов известны реакции присоединения спиртов, аминов и тиолов и других нуклеофильных реагентов» [3].

Молекула ацетилена имеет один реакционный центр и относится к мягким кислотам [8]. Следовательно, ацетиленовые соединения будут предпочтительно реагировать с мягкими основаниями.

«Присутствие электроноакцепторных заместителей (например, карбонильной, карбоксильной, амидной, нитро – группы и др.) по соседству с тройной связью увеличивает ее электрофильность. В результате реакционная способность соответствующего ацетиленового соединения возрастает. Поэтому активированные ацетилены присоединяют нуклеофилы значительно легче и быстрее» [13].

С другой стороны, в молекуле сопряженного енинового кетона присутствует сопряженная ениновая система.

Для системы такого вида характерно то, что атомы углерода находятся в  $sp^2$  – гибридизации, соответственно данная структура плоская [5]. Происходит «выравнивание» длин углерод-углеродных связей [2]. «Возникает эффект сопряжения. При этом происходит снижение энергии молекулы и повышение ее устойчивости, поэтому молекула, содержащая сопряженные двойные связи, ведет себя значительно активнее при реакциях присоединения реагентов, по сравнению с алкенами» [6].

«Молекула этилена имеет один реакционный центр и относится к мягким кислотам [8]. Следовательно, этиленовые соединения будут предпочтительно взаимодействовать с мягкими основаниями. Поэтому

предпочтительнее электрофильное присоединение к этиленовой связи ениновых кетонов» [8].

«Присоединение к соединениям, содержащим активированные кратные связи, является одними из наиболее распространенных методов создания органических молекул. Этим методом получают промежуточные соединения, которые в дальнейшем используют для получения гетероциклических систем, обладающих биологической активностью, природных соединений, красителей и других соединений» [9].

## 1.2 Общие сведения пиразолов

В качестве продукта синтеза в данной работе рассматриваются пиразолы. Пиразолы представляют собой важный класс пятичленных гетероциклических соединений. Они широко используются в качестве основной структуры в большом разнообразии соединений, обладающих важной агрохимической и фармацевтической активностью. В последнее время пиразолы стали объектом многочисленных исследований, в основном из-за их распространенности в качестве основы для синтеза биологически активных соединений и проведения реакций в различных средах.

Пиразолы 4a (рисунок 2) являются важными элементами гетероциклических соединений с двумя соседними азотистыми молекулами в пятичленной кольцевой системе. Они состоят из двух атомов азота, один из которых является основным, а другой нейтральным по своей природе. Эти молекулы являются ароматическими из-за их планарных сопряженных кольцевых структур с шестью делокализованными  $\pi$  – электронами. Ароматическая природа обусловлена четырьмя  $\pi$  – электронами и неразделенной парой электронов на NH-азоте. Частично восстановленные формы пиразола называются пиразолинами 4b или 4c, в то время как полностью восстановленная форма называется пиразолидином 4d.





биологическом применении хорошо задокументирована, поскольку они являются одним из наиболее изученных соединений семейства азолов, хотя примеров натуральных продуктов, содержащих пиразольный фрагмент очень мало.

В целом, биологическая и фармакологическая активность этих соединений, содержащих пиразольное ядро, слитое с пяти- и шестичленными гетероциклами в частности, пиразоло[1,5-а]пиримидины **7** и пиразоло[3,4-*b*]пиримидины **8** (рисунок 4) представляют интерес для создания лекарственных препаратов из-за их аналогии с пуринами, и в настоящее время они приобретают все большее значение благодаря широкому спектру их применения в медицинской химии, а также в материаловедении из-за их интересных фотофизических свойств.

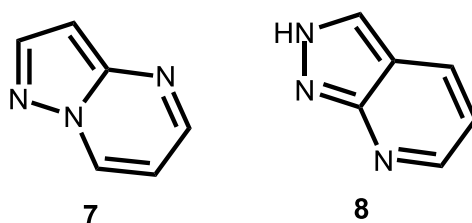
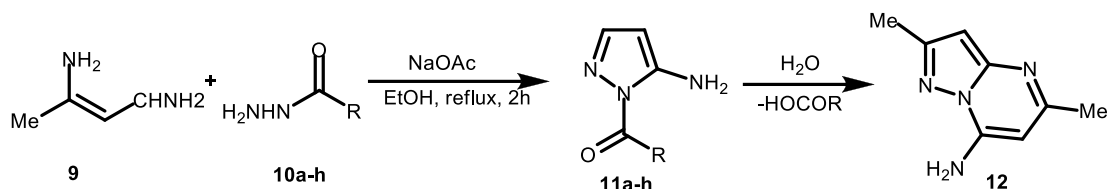


Рисунок 4 – Примеры распространенных соединений слитых с с пяти- и шестичленными гетероциклами

Важность пиразолов привела к разработке различных методов их синтеза, и большинство из них были обобщены в нескольких подробных обзорах [31-33]. Эти методы в основном включают классические реакции циклоконденсации между 1,3-бис-электрофильными реагентами с соединениями, содержащими гидразиновую часть для получения пиразолов.

Кирога, Портилья и их коллеги [34] сообщили об эффективном, прямом синтезе 5-амино-1-ароилпиразолов путем взаимодействия  $\beta$ -аминокротононитрила **9** с соответствующими гидразинами **10a-h** путем кипячения этанола в присутствии ацетата натрия (рисунок 5).



10a,11a: R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 10b,11b: R=2O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 10c,11c: R=4O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 10d,11d: R=2FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 10e,11e: R=2ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 10f,11f: R=4ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 10g,11g: R=4MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

Рисунок 5 – Получение 5-амино-1-арилпиразолов из β-аминокрононитрила и гидразинов

Синтез был проведен с высокими выходами (85-98% веществ 11a-h), но в результате реакции был получен неожиданный 7-аминопиразоло[1,5-a]пиримидин 12, поскольку предварительно полученный пиразол, вероятно, подвергается гидролизу и последующей циклоконденсации со второй молекулой. Этот синтетический подход отличался простотой в эксплуатации по сравнению с другими методами, поскольку, например, ацилирование NH-3-аминопиразолов дает смесь продуктов.

Аналогичным образом, Портилла и другие сообщили о исследовании [35], основанном на монокристаллической рентгеновской дифракции трех 4-(5-аминопиразол-1-ил) бензоатов 14 с хорошими выходами, которые были получены из арилгидразина 13 в присутствии концентрированной соляной кислоты (рисунок 6).

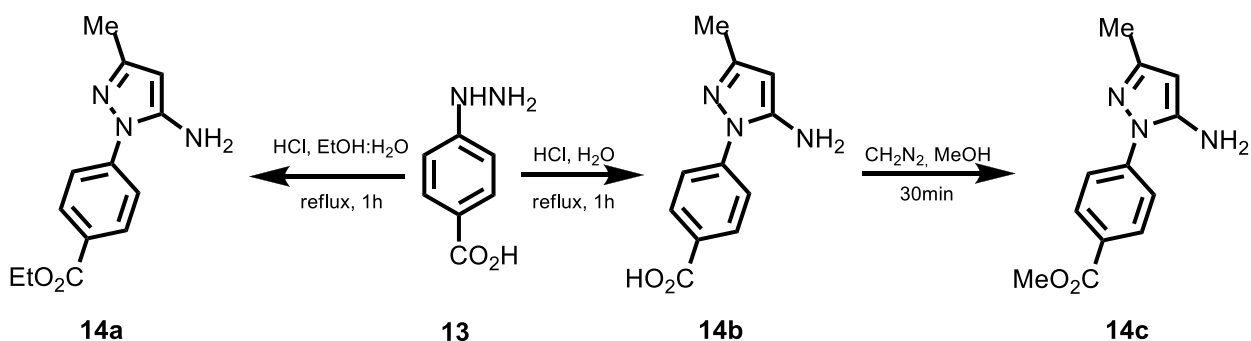


Рисунок 6 – Получение 4-(5-аминопиразол-1-ил) бензоатов из арилгидразина и концентрированной соляной кислоты

Продуктом данной реакции ожидаемо получили аминокислоту 14a (основной продукт) в смеси с аминоэфиром 14b (второстепенный продукт). В то время как пиразол 14a получали в виде монопродукта только в воде, хемоселективная этерификация 14b диазометаном позволяет получить соответствующий метиловый эфир 14c с хорошим выходом, что может быть важно для облегчения использования его в качестве 5-аминопиразольного реагента в последующих реакциях. Получение бензойной кислоты 14a может быть использовано в качестве прекурсора в новых методах твердофазного синтеза, основанных на химии 5-аминопиразолов, путем его соединения со смолой Ванга.

Другое исследование [38], в результате которого получили пиразол с помощью тандемных реакций (двух реакций), протекающих последовательно в одном и том же реакционном сосуде. Была описана эффективная и общая процедура синтеза пиразолов в одном реакторе из хлоридов, концевых алкинов и гидразинов с использованием последовательности соединения и циклоконденсации. Хлориды кислот соединяются с концевыми алкинами, образуя  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные ионы, которые на месте превращаются в пиразолы путем циклоприсоединения гидразина (рисунок 7, таблица 1). Желаемые пиразолы были получены с выходом 15-85%. Этот метод отличается простотой выделения и обработки.

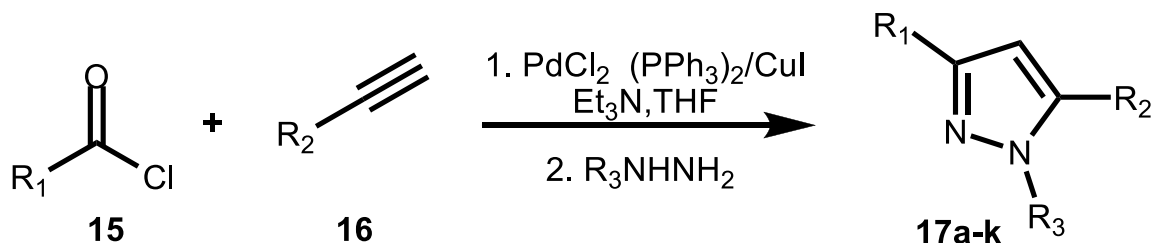


Рисунок 7 – Получение пиразола методом тандемных реакций

Таблица 1 – Заместители реакции получения пиразола тандемными реакциями и соответствующие выходы реакции

<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>Выход, %</b>
Фуран-2-ил	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	73
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	76
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	nHexyl	H	15
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Метилфенил	H	63
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Нафталинил	H	41
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ph	33
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	68
4-Метилфенил	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	68
4-Нитрофенил	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	52
Тиофен-2-ил	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	85
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	51

В работе [39] тетразамещенные производные пиразола 19a-j были синтезированы региоселективно с хорошими выходами в результате реакции аддуктов Бейлиса–Хиллмана 18a-j и гидрохлоридов гидразина в 1,2-дихлорэтане (рисунок 8, таблица 2).

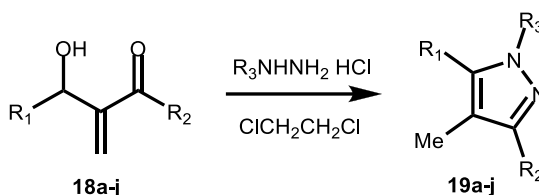


Рисунок 8 – Получение пиразола результате реакции аддуктов Бейлиса–Хиллмана

Таблица 2 – Заместители реакции получения пиразола и соответствующие выходы реакции

<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>Выход, %</b>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	89
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	86
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2,4-Динитрофенил	59
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ph	91
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	61
4-Хлорфенил	CH <sub>3</sub>	Ph	93
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	87
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Циклогекс (-5ен-он-) 6-ил	Ph	51
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Циклогекс (-5ен-он-) 6-ил	2,4-Дифторфенил	48
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Циклопент (-4ен-он-) 5-ил	Ph	57

Первоначально исследовали реакцию 18а и свободного фенилгидразина в 1,2-дихлорэтаноле или метаноле. Однако оказалось, что реакция является очень сложной, и получить какие-либо производные пиразола с заметными выходами не представляется возможным. Вместо этого при ТСХ наблюдались сложные смеси. После многих испытаний, наконец, были найдены эффективные условия для синтеза 3,4-диметил-1,5-дифенилпиразола 19а с хорошим выходом. Реакция спирта Бейлиса–Хиллмана 1а и фенилгидразина гидрохлорида в дихлорэтаноле позволила получить желаемое соединение 19а. При проведении реакции фенилгидразина с гидрохлоридом в другом растворителе, таком как метанол или водный этанол, также наблюдались сложные смеси [39].

В статье [40] смогли синтезировать ряд пиразолов (рисунок 9, таблица 3).

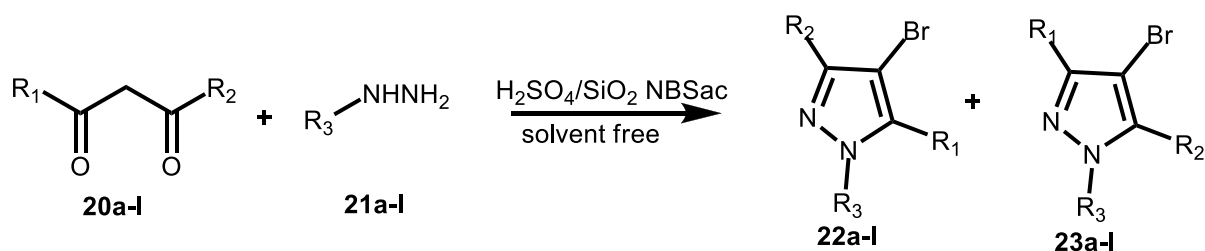


Рисунок 9 – Получение 4-бром-1,3,5-тризамещенных пиразолов с помощью N-бромсахарина.

Таблица 3 – Получение 4-бром-1,3,5-тризамещенных пиразолов с помощью N-бромсахарина

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	T°С	Время, мин	Выход, %
Me	Me	Ph	RT	7	98
Me	Me	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	RT	10	96
Me	Me	<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	RT	8	95
Me	Me	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	RT	<1	96
Ph	Me	Ph	RT	15	90
Ph	Me	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	RT	40	90
Ph	Me	<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	RT	20	91
Ph	Me	<i>p</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	RT	10	94
CF <sub>3</sub>	Me	Ph	50 – 60	<1	15:80

Продолжение таблицы 3

CF <sub>3</sub>	Me	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50 – 60	<1	10:78
CF <sub>3</sub>	Me	<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50 – 60	<1	15:80
CF <sub>3</sub>	Me	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50 – 60	<1	10:82

Структуру всех продуктов характеризовали с помощью спектральных данных (<sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР, <sup>19</sup>F ЯМР и ИК) и элементного анализа (СНН). 1,3-дикетоны 20а-1, арилгидразины 21а-1 и N-бромсахарин (NBSac) вступали в реакцию с образованием пиразолов 22а-1 и 23а-1. При необходимости продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

В другой работе [41] проводят реакцию алкина 24 с PhCOCl в оптимальных условиях в течение длительного периода времени в 24 часа (для достижения более высокой конверсии алкина 24) с последующим добавлением N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> в MeOH (рисунок 10). Данный способ позволил получить пиразол 26 и 27 с выходом 46%. Анализ молекулярной и надмолекулярной структуры соединения 26 и 27 может быть затруднен, поскольку NH-пиразолы подвергаются таутомеризации, и могут образовывать различные межмолекулярные Н-связи, на которые влияют многие факторы, включая растворители, фазовые состояния и температура.

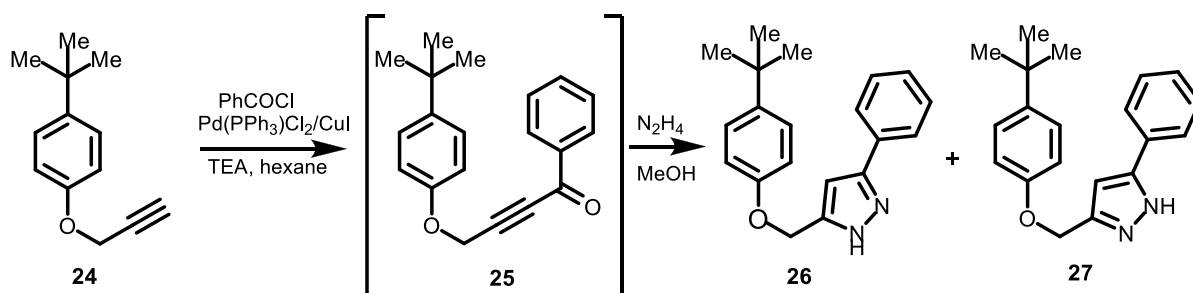


Рисунок 10 – Реакция алкина с бензолхлоридом с получением пиразола

Чтобы оценить кинетическую благоприятность таутомеризации из 1*H*-пиразола в 2*H*-пиразол, были проведены квантово-химические расчеты

активационного барьера. «Такая таутомерия возможна как при внутримолекулярной миграции протонов, так и при миграции протонов с помощью растворителя, что требует предположения о наличии молекул растворителя, таких как метанол, который присутствовал в реакционной смеси в качестве растворителя. Расчеты показали следующие результаты. Во-первых, 1H-таутомер соединения 26 был термодинамически более благоприятным, чем 2H-таутомер 27, на 1,4 ккал/моль в пересчете на свободную энергию Гиббса  $\Delta G$ . Соотношение между разностью полной электронной энергии таутомеров  $\Delta E$  и константой термодинамического равновесия с помощью уравнения Аррениуса дало значение константы термодинамического равновесия, равное 3,87, что является оценкой соотношения таутомеров в реакционной смеси. Во-вторых, расчеты показали, что свободная энергия Гиббса активации для внутримолекулярного превращения  $2H-27 \rightarrow 1H-26$  ( $\Delta G^\ddagger = 47,5$  ккал/моль) была намного больше, чем для молекул растворителя  $2H-27 + MeOH \rightarrow 1H-26 + MeOH$  ( $\Delta G^\ddagger = 23,5$  ккал/моль). Более того, включение в переходное состояние другой молекулы метанола снизило энергию Гиббса до 9,4 ккал/моль, что указывает на возможность установления таутомерного равновесия в растворе MeOH при комнатной температуре. Таким образом, учитывая низкий активационный барьер таутомерии  $2H-27 \rightarrow 1H-26$  с участием растворителя в метаноле, можно ожидать образования обоих пиразольных таутомеров; с другой стороны, достаточно высокий активационный барьер для внутримолекулярного перехода в газовой фазе или в гексан-этилацетатном элюенте или дейтерированном хлороформе это могло бы рационализировать выделение отдельных фракций обоих таутомеров после хроматографии и отсутствие таутомеризации» [41].

В работе [42] смогли разработать простой синтез пиразолов из сопряженных енинонных кетонов с достаточно высокими выходами (рисунок 11, таблица 4). Спирты, как предполагается, являются наиболее предпочтительными растворителями для циклоконденсации перекрестно



конъюгированных енинонов с арилгидразинами, поэтому первый эксперимент был проведен путем кипячения реагентов с обратным кипячением этанола. В этом случае оптимизация не потребовалась, поскольку продукт был выделен с выходом до 90%.

В соответствии со спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также данными элементного анализа, продукт был получен и идентифицирован как (*E*)-2-(5-(2-(5-бромфуран-2-ил)винил)-3-фенил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин.

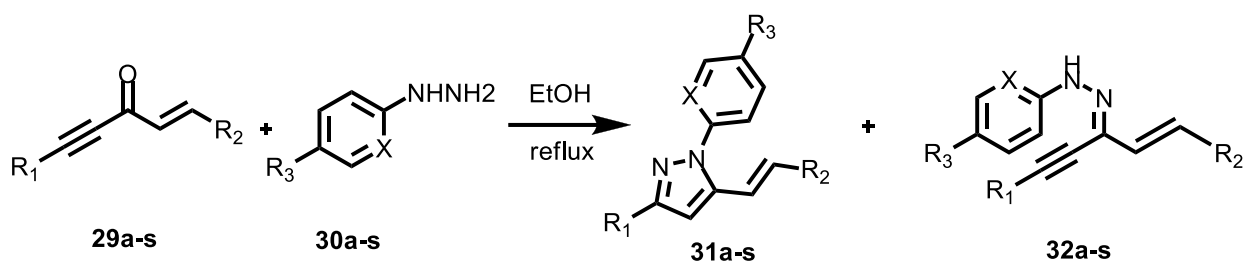


Рисунок 11 – Получение пиразолов с помощью енинонов.

Таблица 4 – Получение пиразолов с помощью енинонов

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	T°С	Время, ч	Выход, %
Ph	Фуран-2-ил	H	CH	RT	4	59
Ph	Фуран-2-ил	NO <sub>2</sub>	CH	RT	2	81
Ph	Фуран-2-ил	H	N	RT	4	88
Ph	5-Метилфуран-2-ил	H	CH	RT	4	65
Ph	5-Метилфуран-2-ил	H	N	RT	2	62
Ph	5-Метилфуран-2-ил	H	CH	RT	2	73
Ph	5-Метилфуран-2-ил	Br	CH	RT	2	81
Ph	5-Метилфуран-2-ил	H	N	RT	2	90
Ph	5-Йодофуран-2-ил	H	CH	RT	1	78
Ph	5-Нитрофуран-2-ил	H	CH	RT	5	60
Ph	Бензофуран-2-ил	H	CH	RT	2	88
Ph	Бензофуран-2-ил	H	N	RT	1.5	91
Ph	Пиррол-2-ил	H	CH	RT	4	61
Ph	Тиофен-2-ил	H	CH	RT	4	76
Ph	Тиофен-2-ил	H	N	RT	3	83
Ph	Тиофен-3-ил	H	CH	RT	3	66
Ph	Тиофен-3-ил	H	N	RT	3	61
4-МеС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub>	5-Бромфуран-2-ил	H	CH	RT	2	78
5-Бромфуран-2-ил	5-Бромфуран-2-ил	H	CH	RT	1	80

В соответствии со спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также данными элементного анализа, продукт был получен и идентифицирован как (*E*)-2-(5-(2-(5-бромфуран-2-ил)винил)-3-фенил-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин.

Направление  $\beta$ -азотной нуклеофильной атаки гидразина на углерод  $\text{C}_5$  енинона (т.е. образование именно изомера в качестве конечного продукта) была подтверждена корреляциями NOESY и рентгеновским анализом. Реакции протекали региоселективно, и ожидаемые пиразолы были выделены с выходом 59 – 90%. Все пиразолы являются кристаллическими продуктами, их легко получить обычной фильтрацией после охлаждения реакционной смеси. Кроме того, они не нуждаются в хроматографии для очистки.

Однако, чуть позже авторы [28] смогли выделить другие пиразолы путем двустадийного синтеза из енинонов. Были получены соответствующие арилгидразоны на основе реакции между енинонами и арилгидразидами (рисунок 12, таблица 5) [28].

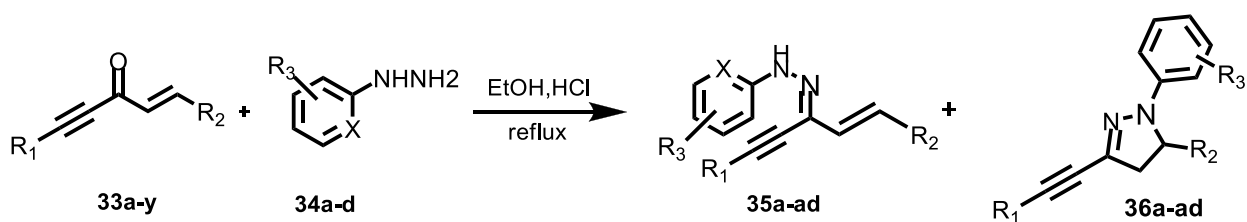


Рисунок 12 – Получение промежуточного продукта гидразона.

Таблица 5 – Получение промежуточного продукта гидразона и его заместителей

<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>T°C</b>	<b>Выход, %</b>
Ph	Ph	H	RT	73
Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	RT	71
Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	RT	86
Ph	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	RT	80
Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	RT	80
Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	RT	83
Ph	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	RT	70
Ph	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	RT	77
Ph	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	RT	66

Продолжение таблицы 5

Ph	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	RT	62
Ph	(E)-Ph CH=CH	H	RT	78
Ph	Thiofen-2-yl	H	RT	73
Ph	Thiofen-3-yl	H	RT	85
Ph	Bromofuran-2-yl	H	RT	82
Ph	Ph	2-Me	RT	91
Ph	Ph	4-Me	RT	79
Ph	Ph	4-O <sub>2</sub> N	RT	70
Ph	Ph	H	RT	87
Me <sub>3</sub> Si	Ph	H	RT	90
t-BuMe <sub>2</sub> Si	Ph	H	RT	61
H	Ph	4-Me	RT	78
H	Ph	4-O <sub>2</sub> N	RT	93
H	Ph	H	RT	81
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	RT	68
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	RT	66
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	RT	83
4-BrOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	H	RT	67
Me	Me	H	RT	68
Me	Me	4-O <sub>2</sub> N	RT	77
<i>n</i> -Pr	Me	4-O <sub>2</sub> N	RT	70
<i>n</i> -Bu	Me	4-O <sub>2</sub> N	RT	76

Реакция между этими веществами протекает при кратковременном кипячении в подкисленном спирте и приводит к получению продуктов 35a–ad в виде оранжевых игл без необходимости какой-либо дополнительной очистки (перекристаллизация необходима только в особых случаях). Этот метод применим для получения широкого спектра производных 35a–ad. Реакция кремнийсодержащих енинонов протекает аналогичным образом с сохранением силильной группы. Полученные вещества были подтверждены спектрами ЯМР.

После перекристаллизации была проведена вторая стадия. Циклизация арилгидразонов происходит только в довольно жестких условиях, с образованием желаемых продуктов по тройной связи, стирилпиразолов (рисунок 13, таблица 5).

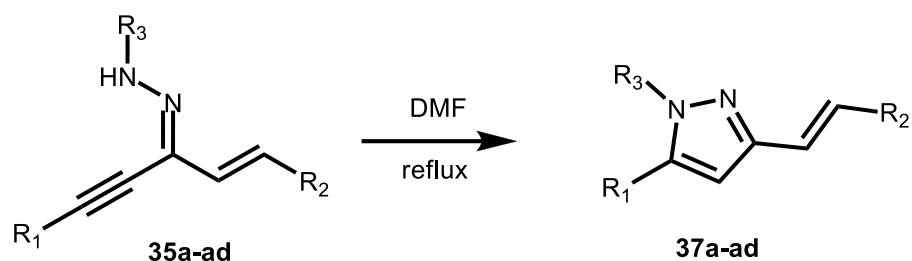


Рисунок 13 – Получение пиразола из гидразона.

Реакцию проводят в полярном растворителе и при высокой температуре. Считается, что этот эффект не должен влиять на селективность процесса и выход продуктов, которые наблюдаются экспериментально. Далее в работе [28] определяют условия циклизации с помощью экспериментов, используя арилгидразон в качестве исходного вещества. Реакция не протекала при кипячении соединения с обратным холодильником в этаноле, уксусной кислоте и ацетонитриле (таблица 6).

Таблица 6 – Условия получения пиразолов в двустадийном синтезе

Растворитель	Температура кипения растворителя, °С	T°С	Время, ч	Выход, %
EtOH	78	Reflux	8	Traces
AcOH	118	Reflux	8	Traces
MeCN	82	Reflux	8	Traces
MePh	111	Reflux	8	18
Py	116	Reflux	8	48
1,4-Dioxane	101	Reflux	8	34
2-Ethoxyethanol	136	Reflux	8	24
Ac <sub>2</sub> O	140	Reflux	8	44
DMF	153	Reflux	4.5	99
DMF	153	RT	4.5	Traces
Ethyleneglycol	197	Reflux	4.5	99

При кипячении толуола продукт реакции наблюдался через 8 ч.

Скорость реакции значительно возросла. Наилучшие результаты были достигнуты при кипячении арилгидразона 35a в DMF и этиленгликоле. В этих условиях удалось предварительно выделить продукт циклизации с выходом 79%. Было бы уместно признать, что либо после растворителя при удалении в вакууме (DMF) или после добавления воды (этиленгликоля) кристаллический продукт может быть получен в чистом виде путем обычной промывки остатка холодной водой MeOH и сушки. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, рентгеноструктурный анализ и элементный микроанализ подтвердили структуру стирилпиразола 37a-ad.

### 1.3 Кинетика получения пиразолинов из халконов

На данный момент кинетика получения пиразолов практически не изучалась. Однако, так как уже было сказано ранее пиразолины – частично восстановленная форма пиразолов, есть необходимость привести литературные данные по кинетике пиразолинов. В источнике [22] проводят синтез (*E*)-7-бензилиден-3-фенил-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-индазол-2-карботиоамид 39 и его производных. Тиосемикарбазид растворяли в абсолютном этаноле. Затем его добавляли к перемешиваемому раствору 2,6-дибензилиденциклогексанона (халкона) или его производных, растворенного ДМСО. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и охлаждали с обратным холодильником еще 24 ч. Продукт осаждали, дважды промывали холодной водой для получения сырого продукта, его очищали перекристаллизацией из этанола для получения чистого продукта (А, В и С), (67%, 63% и 77% выход), соответственно (рисунок 14).

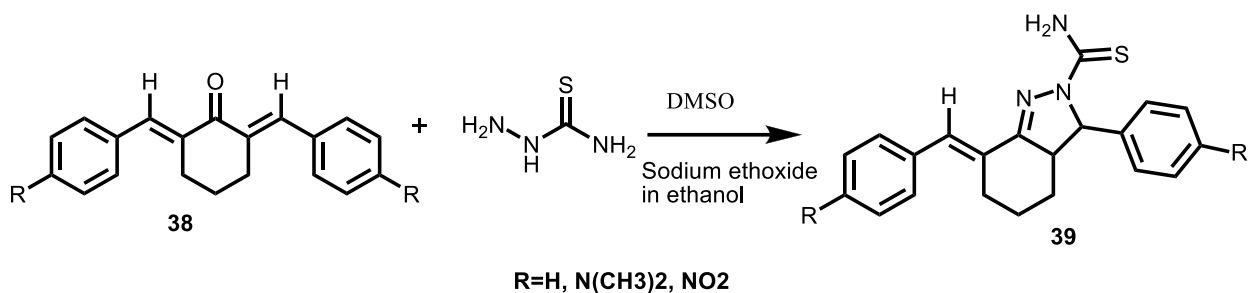


Рисунок 14 – Синтез (*E*)-7-бензилиден-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-индазол-2 карботиоамида.

Для кинетического исследования использовался УФ-видимый спектрофотометр для сравнения длины волны с поглощением, чтобы проследить изменение поглощения реакций при фиксированной длине волны. Спектрофотометр был снабжен кварцевой кюветой, используемая для удержания образца при постоянной температуре. Температуру реакции контролировали с помощью автоматического термостата, подключенного к встроенному циркуляционному насосу для обеспечения постоянной температуры. Отклонение температуры внутри реакционной кюветы варьировалось в пределах  $\pm 0,01^\circ\text{C}$  [22].

Скорость реакции определяли по реакции между тиосемикарбазидом и халконом 38 в ДМСО с использованием абсолютного этанола в качестве растворителя. С целью обнуления при  $\lambda_{\text{max}} = 259,00$  нм, халкон, этоксид натрия смешивали каждого из растворителей ДМСО и этанола в кварцевой ячейке как для реакции, так и для холостых показаний. Для изучения кинетики реакции в реакционную ячейку добавляли тиосемикарбазид, а в пустую ячейку добавляли этанол для достижения полного объема. Поглощение контролировали при различной температуре. Уменьшение поглощения тиосемикарбазида в ДМСО наблюдалось при различных температурах. Цвет постепенно менялся с бледно-желтого на бесцветный из-за постепенного потребления тиосемикарбазида и превращения его в продукт.

Структура синтезированных соединений была подтверждена с помощью комбинации различных спектроскопических методов, включая ИК-, УФ-

видимый спектрофотометр, спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР и  $^{13}\text{C}$  ЯМР.

Кинетическое исследование образования новых соединений пиразолина было проведено с использованием УФ-видимой спектроскопии путем отслеживания уменьшения поглощения тиосемикарбазида. Полоса использованного тиосемикарбазида не мешала другим спектральным полосам халкона и продукта (рисунок 15).

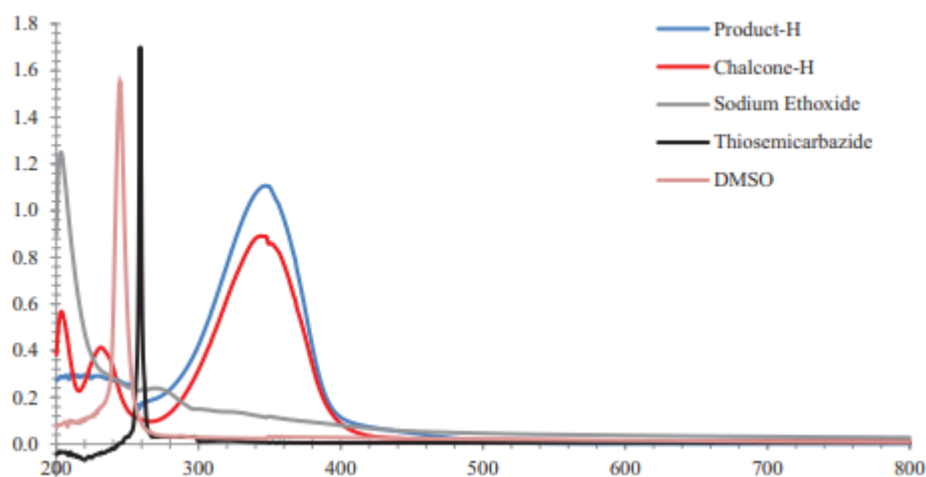


Рисунок 15 – Длина спектральных волн для соединений, принимающих участие в реакции

Уменьшение поглощающей способности тиосемикарбазида в точности эквивалентно остаточной концентрации реагента. Было установлено, что этанол и ДМСО являются подходящими растворителями для всех кинетических измерений. Соотношение концентраций (1:20) тиосемикарбазида: халкона (или его производных) было признано адекватным и использовалось во всех наших измерениях. В результате реакции формировалась соответствующая полоса поглощения пиразолина и его производных в области. Установлено, что скорость исчезновения тиосемикарбазида чувствительна к изменению температуры в диапазоне между 298,15 К и 318,15 К. Следовательно, испытания проводились в этом диапазоне температур. Чтобы упростить кинетические исследования и математическую обработку данных, была проведена псевдореакция первого

порядка с использованием большого избытка халконов (в 20 раз) по сравнению с концентрацией тиосемикарбазида. Измерения всегда проводились до завершения реакции. Наблюдаемая константа скорости была рассчитана по наклону прямой (рисунок 16).

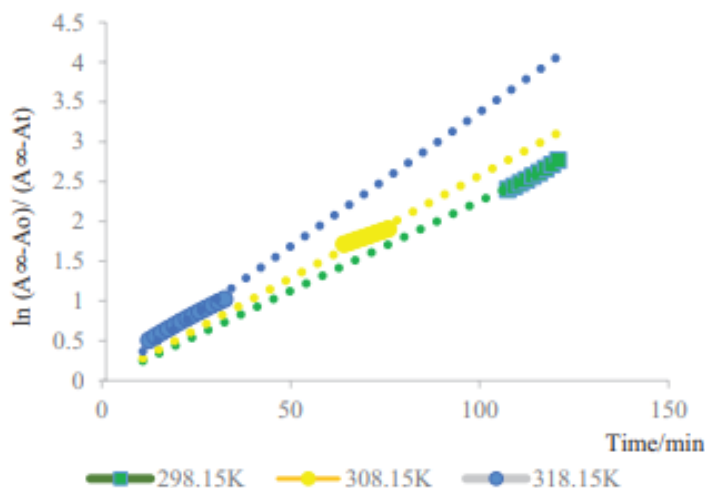


Рисунок 16 – Анамарфоза для эксперимента в координатах первого порядка для незамещенного халкона

Стандартное отклонение наклона представляло собой значение расчетной константы скорости реакции. Для нахождения энергий активации были построены графики зависимости логарифма константы скорости от единицы деленной на температуру реакции (рисунок 17).

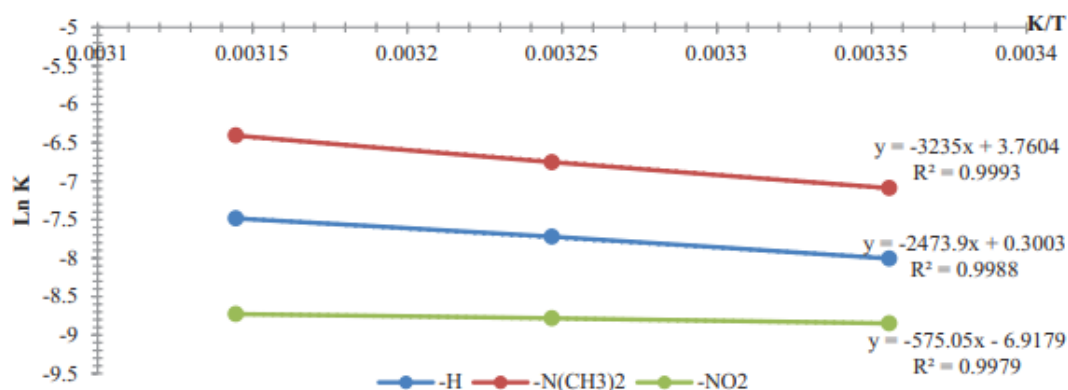


Рисунок 17 – График зависимости логарифма константы скорости от 1/T



Полученные расчетные данные (константа скорости и энергия активации) были объединены и сведены в таблицу 7.

Таблица 7 – Наблюдаемые константы скорости реакции Халконов с тиосемикарбазидом, полученные по кинетическим графикам при различных температурах.

R=H			R=N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			R=NO <sub>2</sub>		
T	k/10 <sup>4</sup>	E <sub>a</sub> , кДж/мол ь	T	k/10 <sup>4</sup>	E <sub>a</sub> , кДж/мол ь	T	k/10 <sup>4</sup>	E <sub>a</sub> , кДж/мол ь
298.15	1.435	4.781	298.15	3.333	20.568	298.15	8.330	26.897
308.15	1.535		308.15	4.433		308.15	5.940	
318.15	1.620		318.15	5.622		318.15	4.200	

Метод наименьших квадратов был использован для построения уравнений Аррениуса и обработки констант средних скоростей при каждой температуре как единой точки.

#### 1.4 Кинетика реакции между $\alpha$ , $\beta$ – непредельными кетонами и фенилгидразином.

Другая работа, изучающая кинетику пиразолинов является [36]. Изучена кинетика реакции  $\alpha$ ,  $\beta$  – непредельных альдегидов и кетонов с гидразином и его монозамещенными. Эта реакция протекает через стадию образования гидразонов, которые затем циклизуются в производные пиразолина (рисунок 18).

Указанное направление реакции доказывается тем, что циклизация гидразонов в зависимости от их строения идет с различной скоростью и в некоторых случаях замедляется настолько, что гидразоны могут быть выделены и идентифицированы. Авторы считают, что наличие в молекуле гидразона электроноакцепторных заместителей замедляет реакцию замыкания цикла, а электронодонорные группы, как правило, ускоряют ее. Также

предполагают, что наиболее благоприятным условием для указанной реакции считается кипячение в уксусной кислоте или слабо подкисленном спирте, хотя есть сведения, что она успешно проходит в нейтральной и щелочной средах.

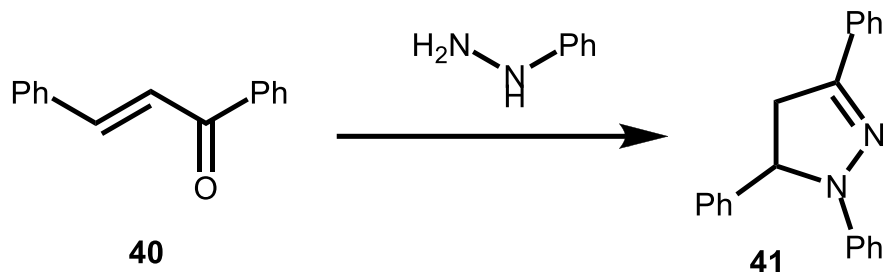


Рисунок 18 – Реакции между 1,3 – дифенилпропеноном и фенилгидразином

Указанное направление реакции доказывается тем, что циклизация гидразонов в зависимости от их строения идет с различной скоростью и в некоторых случаях замедляется настолько, что гидразоны могут быть выделены и идентифицированы. Авторы считают, что наличие в молекуле гидразона электроноакцепторных заместителей замедляет реакцию замыкания цикла, а электронодонорные группы, как правило, ускоряют ее. Также предполагают, что наиболее благоприятным условием для указанной реакции считается кипячение в уксусной кислоте или слабо подкисленном спирте, хотя есть сведения, что она успешно проходит в нейтральной и щелочной средах.

Поскольку производные 1,3,5 – трифенилпиразолина являются весьма перспективными люминесцирующими добавками для изготовления жидких и пластмассовых сцинтилляторов, ученые исследовали зависимость скорости образования 1,3,5 – трифенилпиразолина в реакции 1,3 – дифенилпропенона с фенилгидразином при различных условиях. Для наблюдения за ходом реакции был выбран полярографический метод, позволяющий следить за течением реакции не только по изменениям концентрации исходного и конечного веществ, но и наблюдать образование и превращение промежуточного продукта – гидразона.

Реакция 1,3-дифенилпропенона с фенилгидразином проводилась в термостатированной колбе, снабженной обратным холодильником, в атмосфере азота. Навеска 1,3-дифенилпропенона растворялась в изопропиловом спирте; раствор в течение 15 минут выдерживался в термостате, затем в реакционную смесь прибавляли рассчитанное количество фенилгидразина - основания, после чего через каждые 15 минут отбирались пробы и сразу же подвергались полярографированию. Реакция тормозилась замораживанием. Концентрации 1,3-дифенилпропенона и 1,3,5-трифенилпиразолина определяли по калибровочным прямым.

1,3,5-Трифенилпиразолин образует волну, пригодную для аналитических определений, на фоне  $5 \cdot 10^{-2}$  М. раствора  $(C_2H_5)_4NJ$  в 92% метаноле ( $E_{1/2} = -2.00$  V). Высота волны линейно зависит от концентрации 1,3,5-трифенилпиразолина (рисунок 19) и от корня квадратного из высоты ртутного столба. Микрокулонометрические определения числа электронов, участвующих в восстановлении одной молекулы, дали значения, близкие к 2.

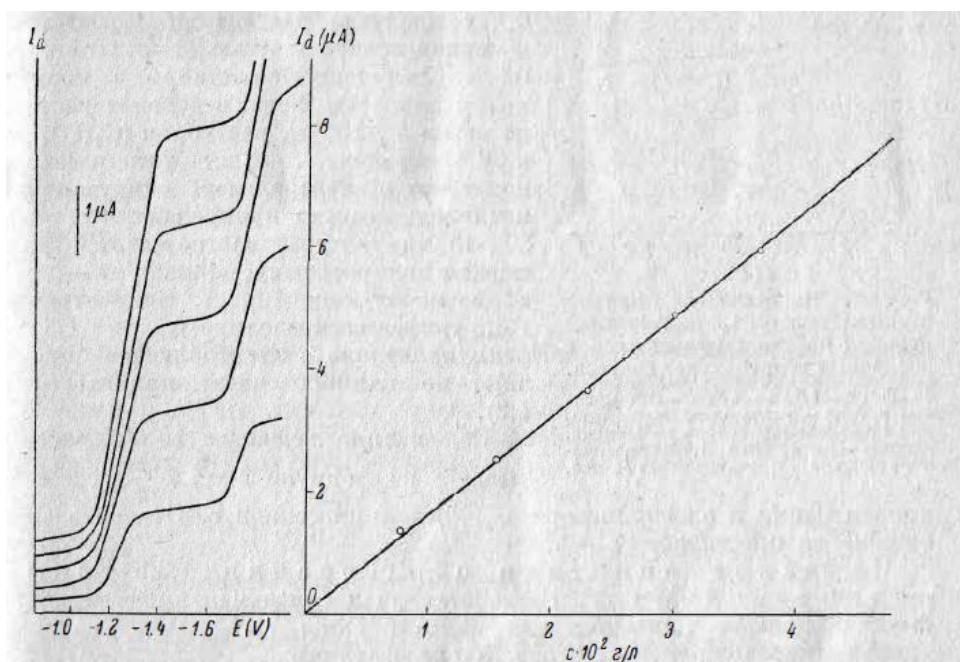


Рисунок 19 – Калибровочная прямая, построенная по первой волне 1,3-дифенилпропенона, образуемой на фоне  $5 \cdot 10^{-2}$  М раствора  $(C_2H_5)_4NJ$  в 92% метаноле.



и 1,3-ди- фенилпропенона в электролизере определяют по калибровочным прямым.

Содержание вещества (в %) рассчитывают по формуле (1)

$$x = 125 \frac{c}{g} \quad (1)$$

где  $c$  – концентрация в электролизере в г / л,  $g$  –навеска в г.

В ходе эксперимента были выведены кинетические кривые температурной зависимости для эквимолекулярных количеств реагентов (рисунок 22).

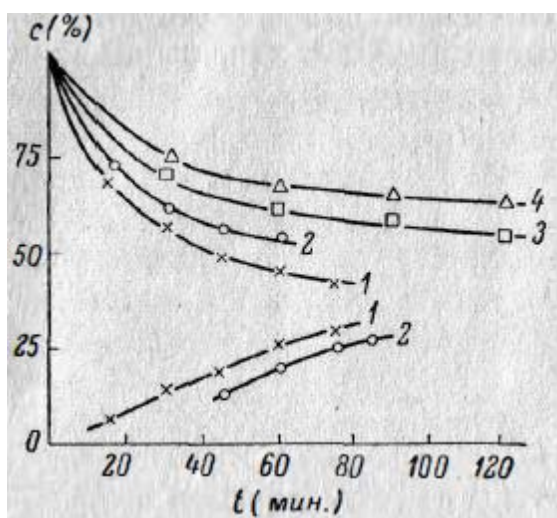


Рисунок 22 – Кинетические кривые при различных температурах.

Как видно из приведенных данных, концентрация 1,3 – дифенилпропенона убывает быстрее, чем появляется волна 1,3,5 – трифенилпиразолина.

С другой стороны, синтез 1,3,5-трифенилпиразолина резко тормозится при снижении температуры, в то время как падение концентрации 1,3-дифенилпропенона происходит почти с такой же скоростью, как и при более высокой температуре.

Авторы [36] выяснили, что реакция между 1,3-дифенилпропеноном и фенилгидразином является реакцией второго порядка, а реакция образования 1,3,5-трифенилпиразолина отвечает реакции первого порядка. Изменение

скорости реакции в случае большого избытка фенилгидразина протекает по уравнению первого порядка для обоих указанных выше стадий.

На основании полученных данных были рассчитаны константы скорости изучаемой реакции (таблица 8).

Таблица 8 – Константы скорости двухстадийной реакции.

Время, мин	80°C		60°C		40°C		20°C	
	$k_1 \cdot 10^3$	$k_2 \cdot 10^3$	$k_1 \cdot 10^4$	$k_2 \cdot 10^5$	$k_1 \cdot 10^4$	$k_2$	$k_1 \cdot 10^4$	$k_2$
5	1.08	0.250	6.67	1.90	-	-	-	-
10	1.05	0.230	6.35	1.85	3.17	-	1.84	-
15	1.03	0.240	6.75	1.92	3.17	-	2.04	-
20	1.02	0.245	6.75	1.87	3.17	-	1.78	-
25	1.02	0.232	6.67	1.80	3.17	-	1.84	-
Среднее значение	1.04	0.24	6.70	1.87	3.17	-	1.84	-

Построена зависимость  $\lg K$  от  $1/T$ , которая представляет собой прямую с тангенсом угла наклона равным  $1,28 \cdot 10^3$ , откуда энергия активации (по Аррениусу) реакции по первой стадии равна 5,85 ккал/моль, энергия активации реакции по второй стадии равна 22 ккал/моль.

Таким образом, концентрация исходного вещества падает быстрее, чем появляется конечный продукт синтеза, и энергии активации реакции, рассчитанные по изменению концентрации исходного и конечного продуктов синтеза во времени, между собой не совпадают.

На основании экспериментальных данных предполагается механизм реакции, представленный на рисунке 23.

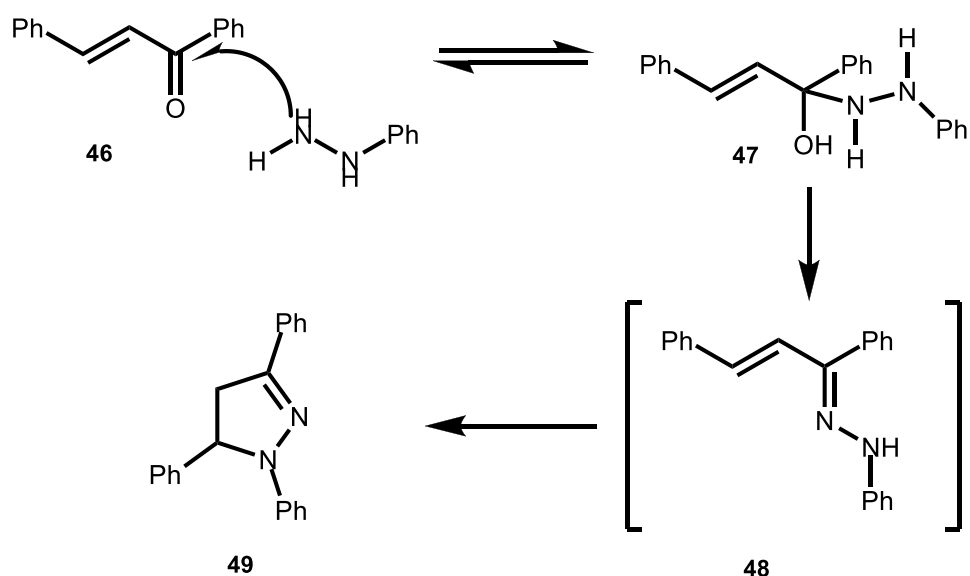


Рисунок 23 – Механизм реакции между 1,3 – дифенилпропеноном и фенилгидразином.

В другой работе авторами [37] была изучена кинетика реакции ряда ненасыщенных кетонов в смеси с фенилгидразином. Реакцию изучали в щелочной и кислой средах в метиловом спирте. Полярнографические измерения проводили в термостатированной ячейке с внутренним анодом. При проведении синтеза особое внимание уделяли очистке фенилгидразина ввиду его чрезвычайно высокой способности к окислению. Измерению кинетических характеристик предшествовало изучение полярнографического поведения халконов.

В результате экспериментов были получены следующие данные (таблица 9).

Таблица 9 – Константы скорости реакции взаимодействия ненасыщенных кетонов с фенилгидразином в щелочной среде и потенциалы полуволн кетонов.

Название кетона	$k \cdot 10^3, \text{сек}^{-1}(\text{г/л})^{-1}$	$k_2/k_1$	$E_{1/2}, \text{в}$
Бензальацетофенон	4.10	2.44	1.12
Дибензаль -1,4-диацетилбензол	10.00		0.88
Бензальацетилдифенил	6.00	1.12	1.03

Продолжение таблицы 9

Дибензальдиацетилдифенил	6.70	1.12	0.93
Бензальацетилдифенилоксид	2.70	2.18	1.15
Дибензальдиацетилдифенилоксид	5.90		1.08
Бензальацетилдифенилметан	4.30	0.97	1.12
Бензальдиацетилдифенилметан	4.17		1.09

Изучены константы скорости реакции взаимодействия с фенилгидразином для ненасыщенных ароматических кетонов. Показано, что между константами скорости реакции и потенциалами полуволн халконов существует определенная взаимосвязь. В щелочной среде, как правило, понижение потенциала полуволны соответствует повышению константы скорости (рисунок 24) .

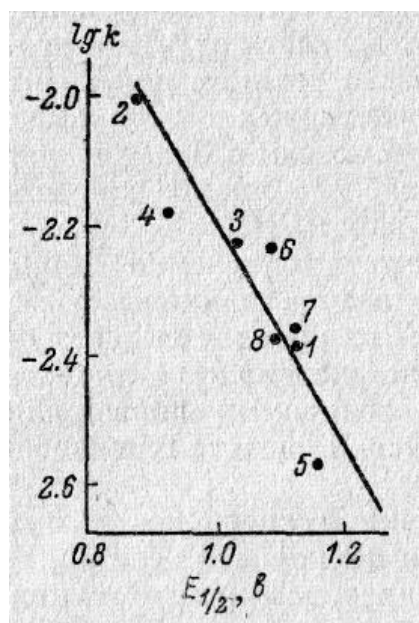


Рисунок 24 – График зависимости логарифма константы скорости от потенциала полуволны в щелочной среде.

В кислой среде, как правило, повышению потенциала полуволны соответствует повышение константы скорости (рисунок 25) .



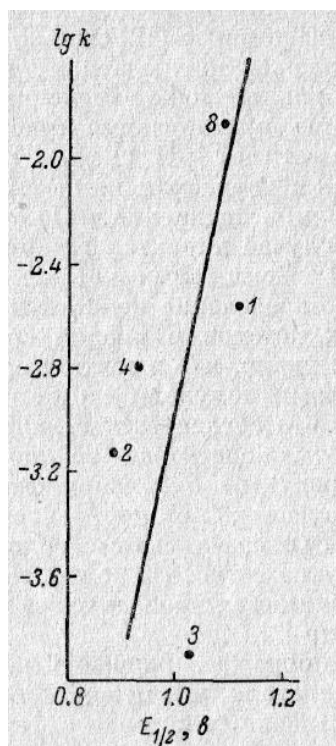


Рисунок 25 – График зависимости логарифма константы скорости от потенциала полуволны в кислой среде.

Из литературного обзора можно сделать вывод о том, что стирилпиразолы достаточно перспективны для их изучения. Эта тема достаточно новая, так как мало изучена.

## 2 Результаты и их обсуждение

Как видно из литературного обзора, в настоящее время пиразолы и их производные подвергаются исследованию. Однако, досконального изучения кинетики получения этого класса соединений не производилось. В таком случае, изучение кинетических закономерностей становится приоритетной задачей в связи с высокой ценностью и актуальностью продуктов. Для изучения кинетических закономерностей выбран метод УФ спектроскопии [4].

### 2.1 Синтез исходных веществ и продуктов реакции

«Объектами исследования в настоящей работе были 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-он 51, фенилгидразон и 1,5-дифенил-3-стирилпиразол» [16].

Из описанных в литературе [14] методов синтеза соединения 51, наиболее удобным и приемлемым является реакция конденсации Кляйзена-Шмидта между 4-фенилбут-3-ин-2-оном 49 и бензальдегидом 50 (рисунок 26).

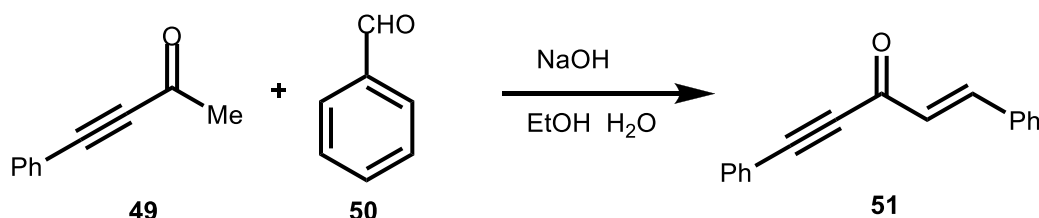


Рисунок 26 – Схема реакции получения 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она

«Енинон 51 является бесцветным кристаллом. Данное соединение устойчиво при хранении» [10].

Выход реакции составляет 94 % 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она 51 [10].

«Наличие тройной углерод-углерод связи в молекуле енинона 51 подтверждено в ИК спектре полосой валентных колебаний 2220 см<sup>-1</sup>, а также полосой валентных колебаний С=О группы на длине полосы 1645 см<sup>-1</sup>»[28].

Из описанных в литературе [15] методов синтеза соединения 52, наиболее удобным и приемлемым является реакция между 1,5-дифенилзамещённым 1,4,3-ениноном 51 и фенилгидразином (рисунок 27).

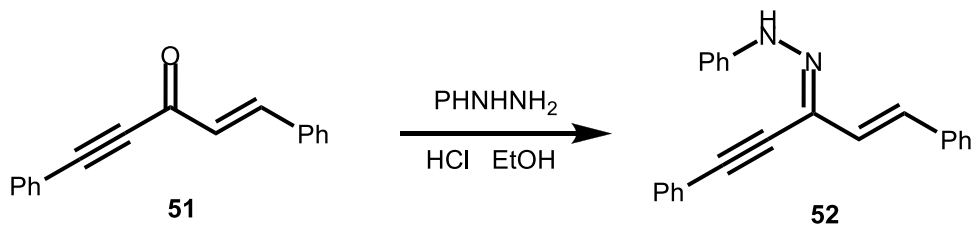


Рисунок 27 – Схема реакции получения фенилгидразона 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она

Выход реакции составляет 80% фенилгидразона 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она 52 [28].

«Наличие тройной углерод-углерод связи в молекуле фенилгидразона 3 подтверждено в ИК спектре полосой валентных колебаний  $2220\text{ см}^{-1}$ , а также полосами валентных колебаний C=N и N–H групп на длинах волн  $2050\text{ см}^{-1}$  и  $3250\text{ см}^{-1}$  соответственно» [1].

## 2.2 Изучаемая реакция

Для получения пиразола 54 была проведена реакция фенилгидразона 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она 53 в этиленгликоле по методике из литературы [19] (рисунок 28).

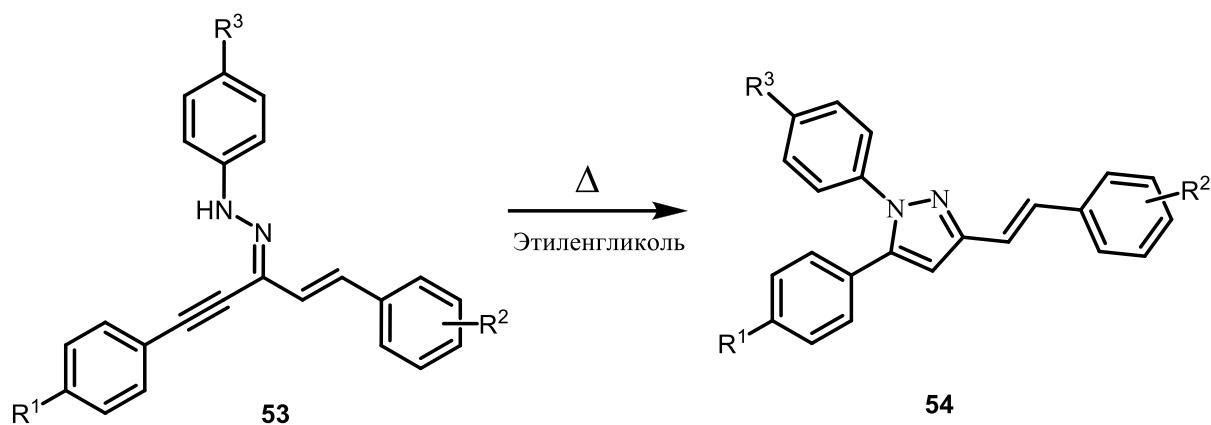


Рисунок 28 – Схема реакции получения 1,5-дифенил-3-стирилпиразола **54**

Выход стирилпиразола **54** 62%.

«Наличие C=N и C–N связей в молекуле стирилпиразола **54** подтверждено в ИК спектре полосами валентных колебаний 2050 см<sup>-1</sup> и 1100 см<sup>-1</sup> соответственно, а также полосой валентных колебаний C–N группы на длине волны 1250 см<sup>-1</sup>»[28].

В спектре ЯМР <sup>13</sup>C представлен стирилпиразол **54** (рисунок 29). Растворителем CDCl<sub>3</sub> является сигнал в диапазоне 75-80 м.д. В диапазоне 125 – 130 м.д. находятся группа сигналов, принадлежащих углеродам в фенильных фрагментах. При 105 м.д. сигнал от одного из углеродов в гетероцикле. Углерод в гетероцикле, связанный с двойной связью дает сигнал при 152 м.д. Третий углерод в пиразольном фрагменте, соединенный с фенилом, проявляется при 144 м.д.

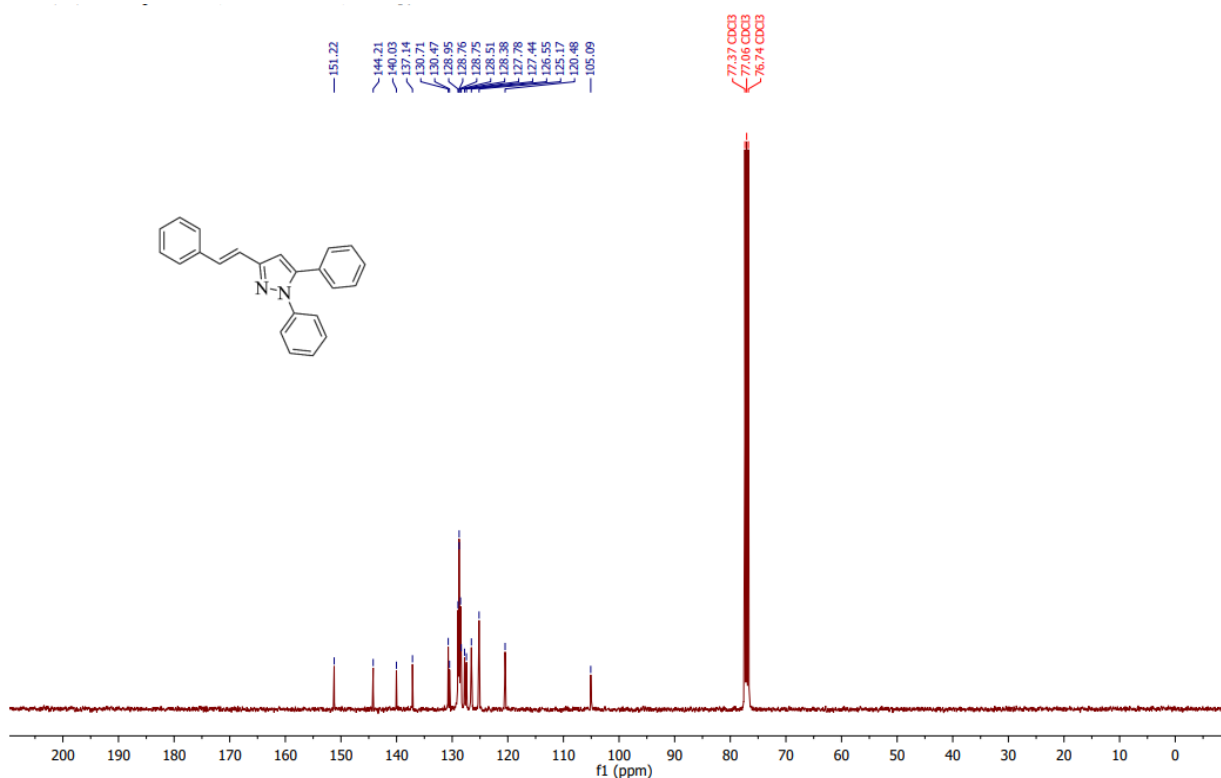


Рисунок 29 – ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр 1,5-дифенил-3-стирилпиразола

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  представлен стирилпиразол 54 (рисунок 30). Группы сигналов в диапазоне 7.2-7.5 м.д. соответствуют протонам бензольных колец. Водород, принадлежащий азотному гетероциклу, фиксируется сигналом при 6.7 – 6.8 м.д. Дуплет при 7.5 – 7.6 м.д. можно интерпретировать как два протона у двойной связи [28].

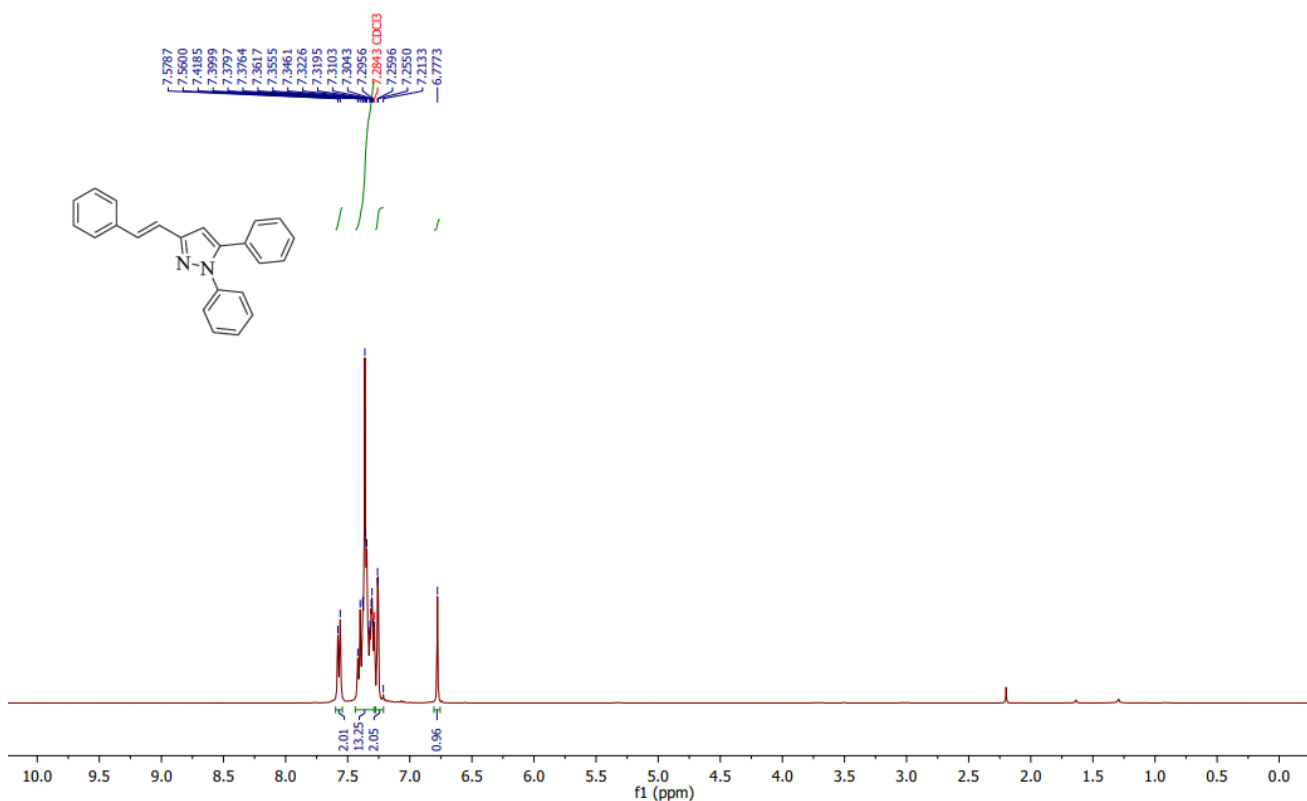


Рисунок 30 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 1,5-дифенил-3-стирилпиразола

Таким образом, доказано, что в результате изучаемой реакции образуются именно стирилпиразолы 54.

### 2.3 Особенности кинетики гетероциклизации

«Применение УФ спектроскопии в качестве метода для количественного определения продукта реакции в растворе делается возможным (в отличие от газовой хроматографии) благодаря тому, что максимумы продукта и исходного вещества хорошо разделимы» [10].

Скорость реакции определяли по уменьшению концентрации исходного компонента, при его максимуме поглощения. Заместители, длины волн и соответствующие им коэффициенты экстинкции представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристики УФ спектров замещенных гидразонов в этиловом спирте.

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	$\lambda_{\max}$ , нм	$\varepsilon \cdot 10^3$
a	H	H	H	380	30.0
b	H	H	Me	388	35.6
c	H	H	NO <sub>2</sub>	425	38.9
d	H	4-OMe	H	384	38.5
e	H	4-Br	H	386	39.1
f	H	4-Me	H	381	35.2
g	Me	H	H	377	32.4
h	Cl	H	H	383	34.8
i	Br	H	H	386	35.7
j	OMe	H	H	381	40.8
k	F	H	H	382	36.1
l	H	4-Cl	H	385	40.8
m	H	3-Br	H	385	37.4
n	H	H	OMe	394	34.4
o	H	H	Br	384	39.7
p	H	4-NMe <sub>2</sub>	H	402	36.5
q	H	4-NO <sub>2</sub>	H	424	20.4
r	H	H	C≡N	388	60.5

Кинетические эксперименты проводились на лабораторной установке, состоящей из реактора (сосуд Шленка), к которому подведена камера с инертным газом (аргоном для исключения воздействия окружающей среды на ход реакции). Сосуд погружен в трехгорлую колбу, через которую проходит высококипящий теплоноситель. Температура теплоносителя задается термостатом (рисунок 31).



Рисунок 31 – Лабораторная установка для проведения кинетических экспериментов

Были поставлены серии экспериментов с целью изучения кинетических свойств фенилгидразона. «Экспериментами являлись проведение реакции полученного гидразона с этиленгликолем, с получением стирилпиразола. За определённое время отбирались 9 – 11 проб. Пробы отбирались дозатором, взвешивались, разбавлялись этиловым спиртом до 25мл, а затем анализировались в спектрофотометре для слежения за ходом реакции по изменению концентрации. Из полученных данных проводились расчёты и результаты эксперимента выводились в виде коэффициента сходимости/корреляции и константы скорости реакции» [10].

В результате эксперимента для фенилгидразона при 387.15 К были получены следующие результаты таблица 11.



Таблица 11 – результат эксперимента реакции фенилгидразона в этиленгликоле при 387.15 К

№ пробы	Время отбора, с	Масса пробы, г	Оптическая плотность, ед. шк.
1	0	0.5775	0.5126
2	720	0.5855	0.4812
3	1440	0.5836	0.4409
4	2160	0.5836	0.4111
5	2880	0.5728	0.3690
6	3780	0.5819	0.3370
7	4680	0.5772	0.2992
8	5580	0.5777	0.2656
9	6600	0.5781	0.2503
10	7800	0.6295	0.2353

Найдем концентрацию исходного компонента по формуле Бугера-Ламберта-Бера:

$$C = A/(\epsilon l), \quad (1)$$

где  $C$  – концентрация вещества в растворе, М;  $A$  – оптическая плотность;  $\epsilon$  – коэффициент экстинкции;  $l$  – толщина светопоглощающего пути, см.

С учетом массы пробы и объема колбы:

$$C \cdot 10^{-3} = \frac{A \cdot V}{\epsilon l \cdot m \cdot \rho}, \quad (2)$$

где  $V$  – объем колбы с пробой и растворителем, мл;  $m$  – масса пробы, г;  $\rho$  – плотность растворителя, г/см<sup>3</sup>

Пусть  $x$  будут постоянные значения, тогда

$$x = \frac{V}{\epsilon l \cdot \rho} = \frac{25}{30 \cdot 1 \cdot 1,1161} = 0.7466$$

Подставляя  $x$  в уравнение (2), получим

$$C \cdot 10^{-3} = \frac{A \cdot x}{m} \quad (3)$$

Найдем концентрацию исходного компонента в каждый момент времени по уравнению (3):

$$C_1 \cdot 10^{-3} = \frac{0.5124 \cdot 0.7466}{0.5775} = 0.663 \cdot 10^{-3}$$

$$C_2 \cdot 10^{-3} = 0.613 \cdot 10^{-3}$$

$$C_3 \cdot 10^{-3} = 0.564 \cdot 10^{-3}$$

$$C_4 \cdot 10^{-3} = 0.526 \cdot 10^{-3}$$

$$C_5 \cdot 10^{-3} = 0.481 \cdot 10^{-3}$$

$$C_6 \cdot 10^{-3} = 0.432 \cdot 10^{-3}$$

$$C_7 \cdot 10^{-3} = 0.387 \cdot 10^{-3}$$

$$C_8 \cdot 10^{-3} = 0.343 \cdot 10^{-3}$$

$$C_9 \cdot 10^{-3} = 0.323 \cdot 10^{-3}$$

$$C_{10} \cdot 10^{-3} = 0.279 \cdot 10^{-3}$$

Начертим кинетическую кривую, график зависимости концентрации от времени (рисунок 32)

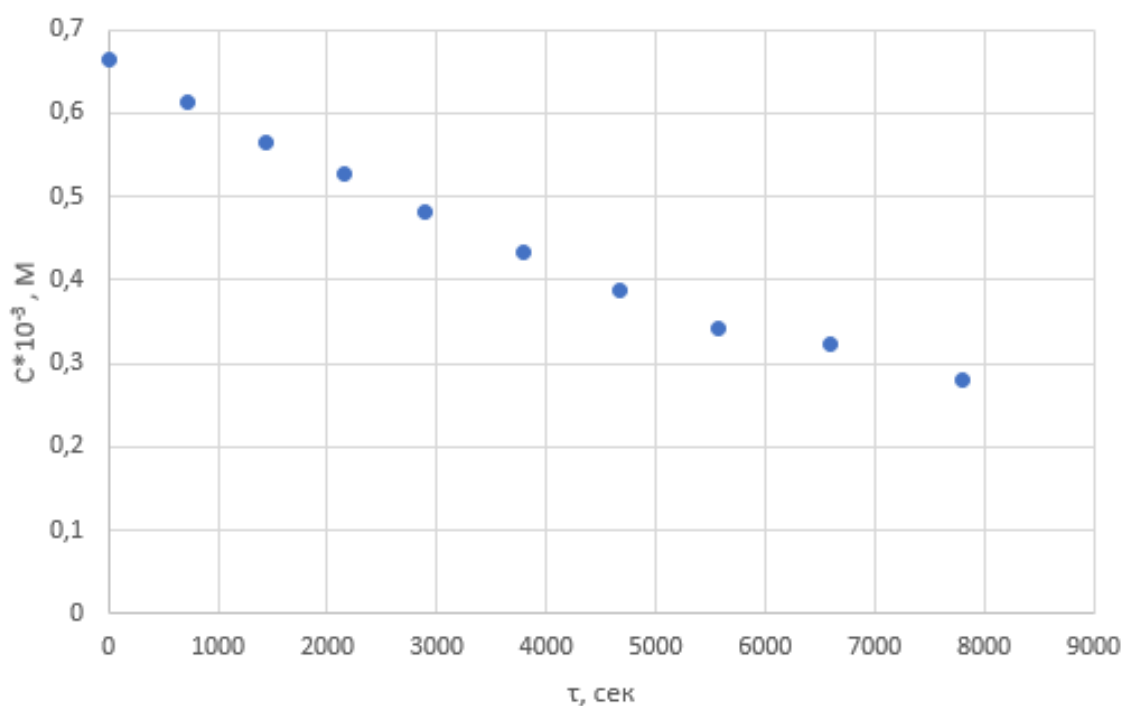


Рисунок 32 – Зависимость концентрации от времени

Для подтверждения первого порядка реакции линеаризуем полученный график в координатах  $\ln \frac{C_0}{C} - \tau$  (рисунок 33)

Найдем значения  $\ln \frac{C_0}{C}$ :

$$1) \ln \frac{C_0}{C} = \ln \frac{0.663}{0.663} \cdot 10^{-3} = 0$$

$$2) \ln \frac{c_0}{c} = \ln \frac{0.663}{0.613} \cdot 10^{-3} = 0,078 \cdot 10^{-3}$$

$$3) \ln \frac{c_0}{c} = 0.162 \cdot 10^{-3}$$

$$4) \ln \frac{c_0}{c} = 0.231 \cdot 10^{-3}$$

$$5) \ln \frac{c_0}{c} = 0.321 \cdot 10^{-3}$$

$$6) \ln \frac{c_0}{c} = 0.428 \cdot 10^{-3}$$

$$7) \ln \frac{c_0}{c} = 0.538 \cdot 10^{-3}$$

$$8) \ln \frac{c_0}{c} = 0.659 \cdot 10^{-3}$$

$$9) \ln \frac{c_0}{c} = 0.719 \cdot 10^{-3}$$

$$10) \ln \frac{c_0}{c} = 0.866 \cdot 10^{-3}$$

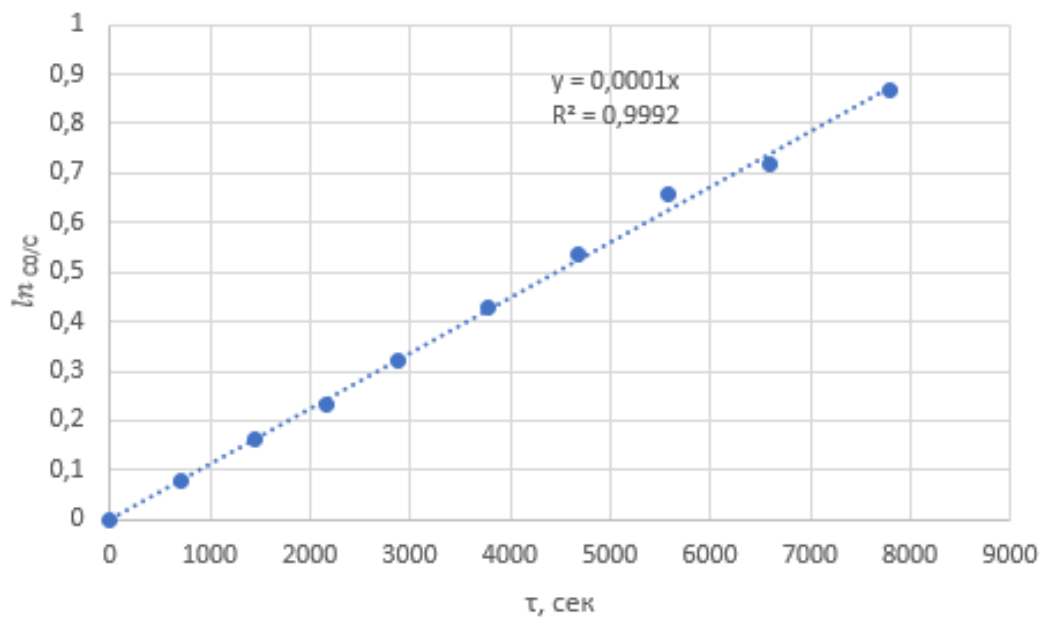


Рисунок 33 – Анаморфоза в координатах первого порядка

Построим анаморфозу в координатах второго порядка  $\frac{1}{c_0} - \frac{1}{c} - \tau$

(рисунок 34).

Найдем  $\frac{1}{c_0} - \frac{1}{c}$ :

$$1) \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = \left( \frac{1}{0.663} - \frac{1}{0.663} \right) \cdot 10^{-3} = 0$$

$$2) \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = \left( \frac{1}{0.663} - \frac{1}{0.613} \right) \cdot 10^{-3} = 0.123 \cdot 10^{-3}$$

$$3) \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = 0.265 \cdot 10^{-3}$$

$$4) \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = 0.393 \cdot 10^{-3}$$

$$5) \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = 0.571 \cdot 10^{-3}$$

$$6) \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = 0.807 \cdot 10^{-3}$$

$$7) \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = 1.076 \cdot 10^{-3}$$

$$8) \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = 1.407 \cdot 10^{-3}$$

$$9) \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = 1.588 \cdot 10^{-3}$$

$$10) \frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = 2.076 \cdot 10^{-3}$$

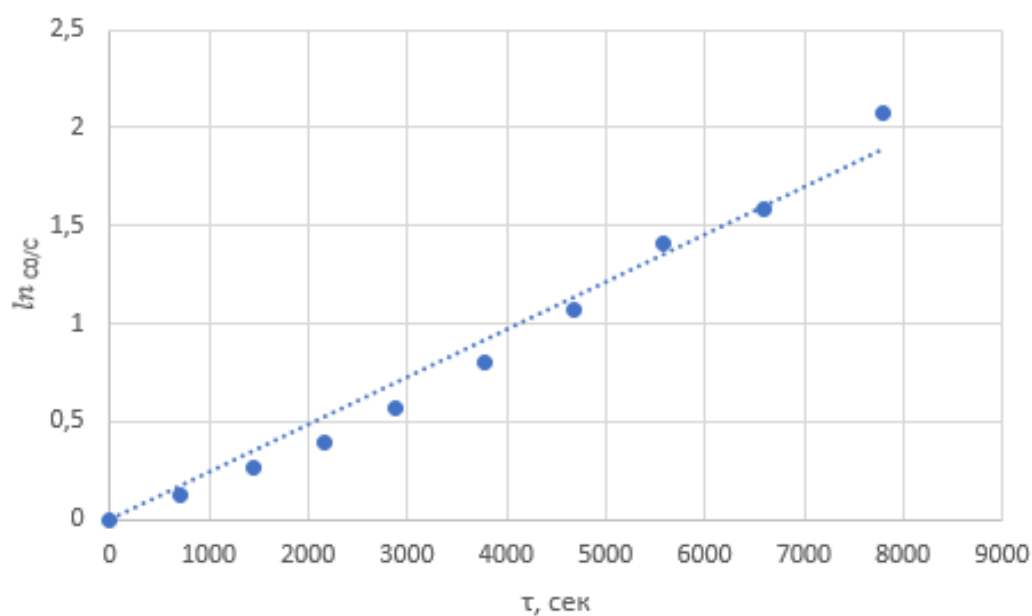


Рисунок 34 – Анаморфоза в координатах второго порядка

Доказательством того, что данная реакция относится к первому порядку, а не второму, является спрямление анаморфозы в координатах уравнения

первого порядка. При подставлении координат второго порядка получается кривая зависимость [11].

Определение констант скорости производилось аналитическим методом, согласно уравнению (4)

$$k = \frac{1}{\tau} \times \ln \frac{C_0}{C}, \quad (4)$$

где  $C_0$  – начальная концентрация исходного вещества, моль/л;  $C$  – количество прореагировавшего исходного вещества, моль/л;  $\tau$  – время отбора проб, сек.

- 1)  $k = \frac{1}{0} \cdot \ln 0 = -$
- 2)  $k = \frac{1}{720} \cdot \ln 0.078 = 1.08 \cdot 10^{-4}$
- 3)  $k = 1.13 \cdot 10^{-4}$
- 4)  $k = 1.07 \cdot 10^{-4}$
- 5)  $k = 1.11 \cdot 10^{-4}$
- 6)  $k = 1.13 \cdot 10^{-4}$
- 7)  $k = 1.15 \cdot 10^{-4}$
- 8)  $k = 1.18 \cdot 10^{-4}$
- 9)  $k = 1.09 \cdot 10^{-4}$
- 10)  $k = 1.11 \cdot 10^{-4}$

Найдем среднее значение константы скорости:

$$k = \frac{(1.08 + 1.13 + 1.07 + 1.11 + 1.13 + 1.15 + 1.18 + 1.09 + 1.11) \cdot 10^{-4}}{9} = 1.12 \cdot 10^{-4}$$

Подобная цепочка расчетов велась для каждого отдельного эксперимента. Обобщив данные, были выведены результаты (таблица 12).

Таблица 12 – Константы скорости реакции гетероциклизации

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	k · 10 <sup>4</sup> , с <sup>-1</sup> при температуре, К			
				372.15	387.15	398.15	407.15
a	H	H	H	0.34±0.03	1.13±0.03	2.47±0.27	4.04±0.12
b	H	H	Me	0.61±0.01	2.18±0.06	4.47±0.18	8.94±0.17

Продолжение таблицы 12

c	H	H	NO <sub>2</sub>	3.07±0.25	9.34±0.17	19.10±0.20	30.60±1.30
d	H	4-OMe	H	0.59±0.03	2.24±0.12	4.90±0.05	8.70±0.22
e	H	4-Br	H	0.30±0.01	1.20±0.11	2.59±0.01	4.82±0.21
f	H	4-Me	H	0.43±0.03	1.70±0.01	3.90±0.09	6.62±0.01
g	Me	H	H	0.33±0.01	1.30±0.02	2.73±0.26	5.05±0.45
h	Cl	H	H	-	-	2.48±0.15*	5.82±0.27*
i	Br	H	H	-	-	2.52±0.06*	4.92±0.13*
j	OMe	H	H	-	-	2.86±0.15*	5.62±0.36*
k	F	H	H	-	-	2.59±0.12*	4.53±0.23*
l	H	4-Cl	H	-	-	1.95±0.21*	4.16±0.28*
m	H	3-Br	H	-	-	1.54±0.09*	2.35±0.14*
n	H	H	OMe	-	-	4.93±0.14*	10.51±0.48*
o	H	H	Br	-	-	1.11±0.01	2.40±0.21*
p	H	4-NMe <sub>2</sub>	H	-	-	13.25±1.20*	15.10±0.21*
q	H	4-NO <sub>2</sub>	H	-	-	1.01±0.07*	2.06±0.20*
r	H	H	C≡N	-	-	0.57±0.06*	1.08±0.11*

## 2.4 Термодинамические параметры реакции

Исследование температурной зависимости констант скорости, показало, что в изучаемом интервале температур удовлетворительно соблюдается уравнение Аррениуса (5):

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (5)$$

Это подтверждается высокими корреляционными показателями линейной зависимости  $\ln k - 1000/T$  рассчитанной методом наименьших квадратов. На рисунке 35 показана температурная зависимость констант скорости реакции гетероциклизации незамещенного фенилгидразона. [30]

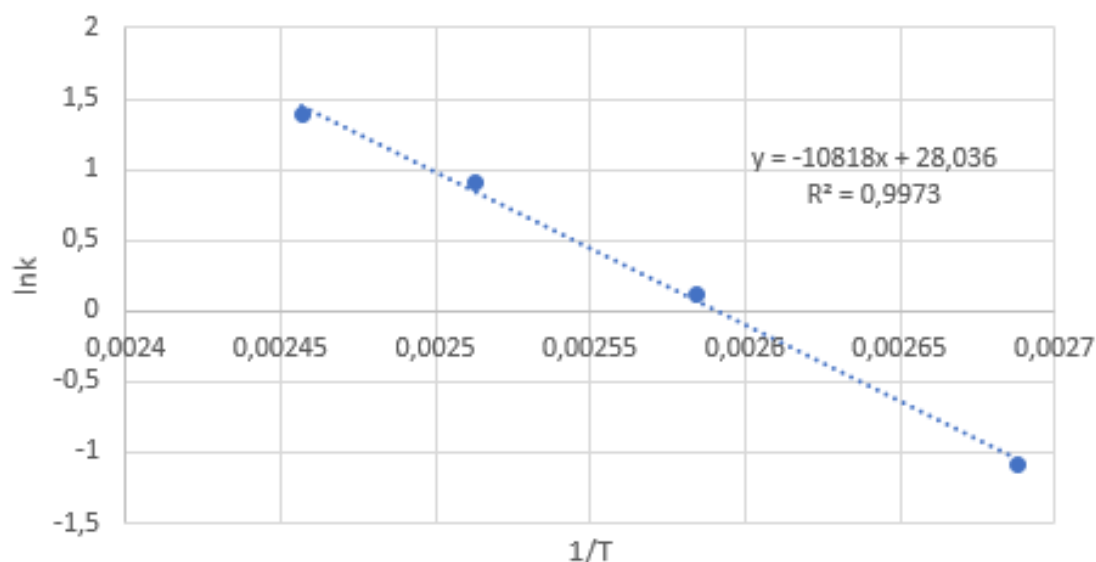


Рисунок 35 – Температурная зависимость констант скорости реакции гетероциклизации незамещенного фенилгидразона (а).

Подставляем коэффициенты, полученные по графику, изображенному на рисунке 13 в уравнение 5, получаем уравнение (6):

$$\ln k = -10818 \frac{1}{T} + 28.036 \quad (6)$$

Найдем энергию активации исходя из уравнения (5):

$$E_a = -\ln A \cdot R = 10818 \cdot 8.314 = 90 \frac{\text{кДж}}{\text{моль}} = 22 \frac{\text{ккал}}{\text{моль}}$$

Полученные энергии активации представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Энергии активации для арилгидразонов

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	E <sub>a</sub> , ккал/моль
a	H	H	H	22
b	H	H	Me	23
c	H	H	NO <sub>2</sub>	21
d	H	4-OMe	H	24
e	H	4-Br	H	24
f	H	4-Me	H	24
g	Me	H	H	24

Таким образом, были найдены энергии активации для некоторых арилгидразонов.

## 2.5 Кинетический изотопный эффект

Кинетический изотопный эффект – отношение константы скорости реакции протиевого соединения к константе скорости дейтерированного. С целью изучения данного эффекта были проведены кинетические эксперименты с фенилгидразоном в растворителях – уксусной кислоте и дейтерированной уксусной кислоте (рисунок 36) при 99 °С.

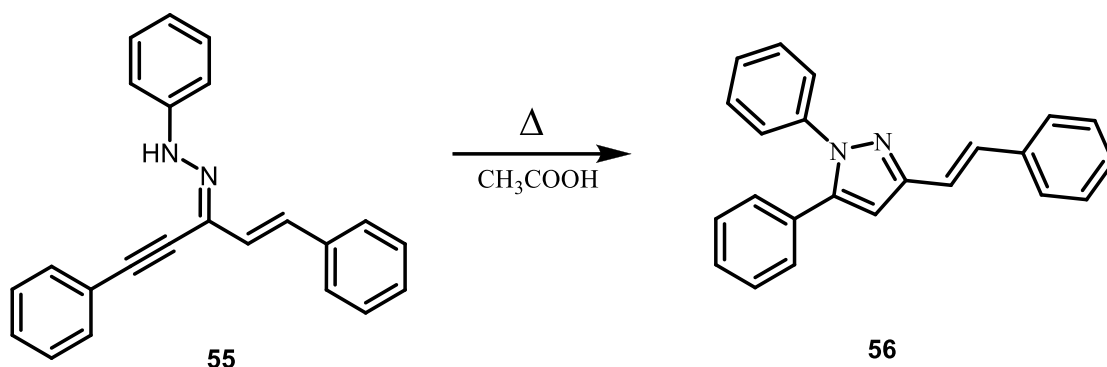


Рисунок 36 – Реакция гетероциклизации гидразона в уксусной кислоте и дейтерированной уксусной кислоте

Были поставлены серии экспериментов в растворителях – уксусной кислоте и дейтерированной уксусной кислоте с целью изучения кинетических свойств фенилгидразона. Ход эксперимента оставался похожим. За определённое время отбирались 10 проб. Пробы отбирались дозатором, взвешивались, разбавлялись этиловым спиртом до 25мл, а затем анализировались в спектрофотометре для слежения за ходом реакции по изменению концентрации. Из полученных данных проводились расчёты и результаты эксперимента выводились в виде коэффициента сходимости/корреляции и константы скорости реакции.

В результате одного из экспериментов были получены следующие результаты таблица 14.



Таблица 14 – результат эксперимента реакции фенилгидразона в уксусной кислоте при 372 К

№ пробы	Время отбора, с	Масса пробы, г	Оптическая плотность, ед. шк.
1	0	0.3381	0.3025
2	120	0.4733	0.3944
3	240	0.4659	0.3600
4	420	0.4608	0.3231
5	600	0.4352	0.2776
6	780	0.4732	0.2690
7	1020	0.4735	0.2290
8	1260	0.4654	0.1925
9	1560	0.4726	0.1515
10	1860	0.4605	0.1124

Найдем концентрацию исходного компонента по формуле Бугера-Ламберта-Бера:

$$C = A/(\varepsilon l), \quad (7)$$

где  $C$  – концентрация вещества в растворе, М;  $A$  – оптическая плотность;  $\varepsilon$  – коэффициент экстинкции;  $l$  – толщина светопоглощающего пути, см.

С учетом массы пробы и объёма колбы:

$$C \cdot 10^{-3} = \frac{A \cdot V}{\varepsilon l \cdot m \cdot \rho}, \quad (8)$$

где  $V$  – объем колбы с пробой и растворителем, мл;  $m$  – масса пробы, г;  $\rho$  – плотность растворителя, г/см<sup>3</sup>

Пусть  $x$  будут постоянные значения, тогда

$$x = \frac{V}{\varepsilon l \cdot \rho} = \frac{25}{30 \cdot 1 \cdot 1.048} = 0.7952$$

Подставляя  $x$  в уравнение (9), получим

$$C \cdot 10^{-3} = \frac{A \cdot x}{m} \quad (9)$$

Найдем концентрацию исходного компонента в каждый момент времени по уравнению (9):

$$C_1 \cdot 10^{-3} = \frac{0.3025 \cdot 0.7952}{0.3381} = 0.711 \cdot 10^{-3}$$

$$C_2 \cdot 10^{-3} = 0.662 \cdot 10^{-3}$$

$$C_3 \cdot 10^{-3} = 0.614 \cdot 10^{-3}$$

$$C_4 \cdot 10^{-3} = 0.557 \cdot 10^{-3}$$

$$C_5 \cdot 10^{-3} = 0.507 \cdot 10^{-3}$$

$$C_6 \cdot 10^{-3} = 0.452 \cdot 10^{-3}$$

$$C_7 \cdot 10^{-3} = 0.384 \cdot 10^{-3}$$

$$C_8 \cdot 10^{-3} = 0.329 \cdot 10^{-3}$$

$$C_9 \cdot 10^{-3} = 0.255 \cdot 10^{-3}$$

$$C_{10} \cdot 10^{-3} = 0.194 \cdot 10^{-3}$$

Начертим кинетическую кривую, график зависимости концентрации от времени (рисунок 37)

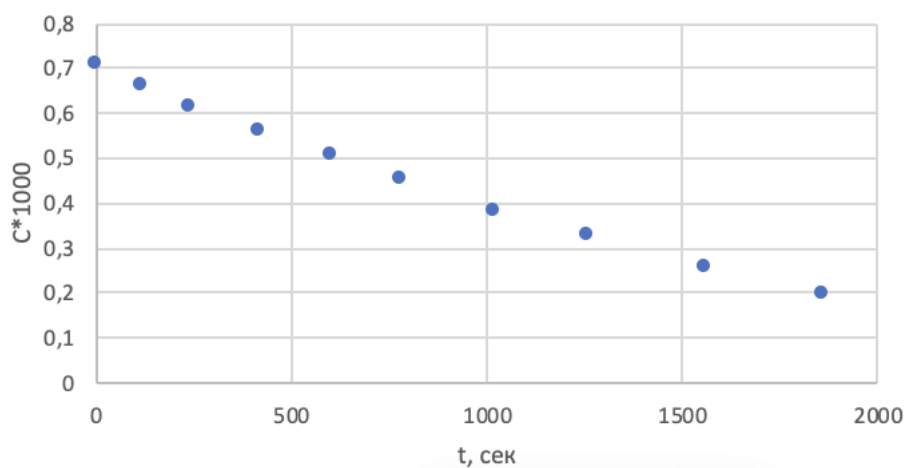


Рисунок 37 – График зависимость концентрации от времени

Для подтверждения первого порядка реакции линеаризуем полученный график в координатах  $\ln \frac{C_0}{C} - \tau$  (рисунок 38)

Найдем значения  $\ln \frac{C_0}{C}$ :

$$1) \ln \frac{C_0}{C} = \ln \frac{0.711}{0.711} \cdot 10^{-3} = 0$$

$$2) \ln \frac{C_0}{C} = \ln \frac{0.711}{0.662} \cdot 10^{-3} = 0.071 \cdot 10^{-3}$$

$$3) \ln \frac{C_0}{C} = 0.147 \cdot 10^{-3}$$

$$4) \ln \frac{C_0}{C} = 0.244 \cdot 10^{-3}$$

$$5) \ln \frac{C_0}{C} = 0.338 \cdot 10^{-3}$$

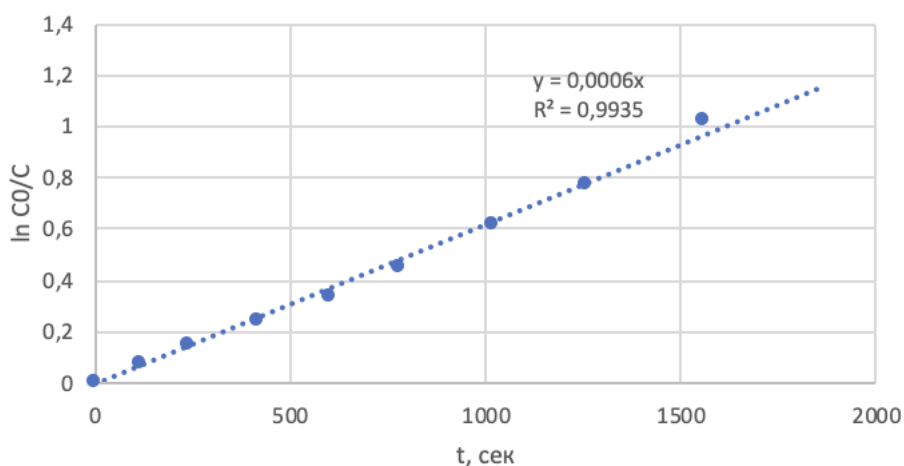
$$6) \ln \frac{C_0}{C} = 0.453 \cdot 10^{-3}$$

$$7) \ln \frac{C_0}{C} = 0.616 \cdot 10^{-3}$$

$$8) \ln \frac{C_0}{C} = 0.771 \cdot 10^{-3}$$

$$9) \ln \frac{C_0}{C} = 1.025 \cdot 10^{-3}$$

$$10) \ln \frac{C_0}{C} = 1.299 \cdot 10^{-3}$$



Риунок 38 – Анамарфоза в координатах первого порядка

Определение констант скорости производилось аналитическим методом, согласно уравнению (10)

$$k = \frac{1}{\tau} \cdot \ln \frac{C_0}{C}, \quad (10)$$

где  $C_0$  – начальная концентрация исходного вещества, моль/л;  $C$  – количество прореагировавшего исходного вещества, моль/л;  $\tau$  – время отбора проб, сек.

$$1) k = \frac{1}{0} \cdot \ln 0 = -$$

$$2) k = \frac{1}{120} \cdot \ln 0.071 = 5.95 \cdot 10^{-4}$$

$$3) k = 6.11 \cdot 10^{-4}$$

$$4) k = 5.81 \cdot 10^{-4}$$

$$5) k = 5.64 \cdot 10^{-4}$$

$$6) k = 5.81 \cdot 10^{-4}$$

$$7) k = 6.04 \cdot 10^{-4}$$

$$8) k = 6.12 \cdot 10^{-4}$$

$$9) k = 6.57 \cdot 10^{-4}$$

$$10) k = -$$

Найдем среднее значение константы скорости:

$$k = \frac{(5.95 + 6.11 + 5.81 + 5.64 + 5.81 + 6.04 + 6.12 + 6.57) \cdot 10^{-4}}{8}$$

$$= 6.01 \cdot 10^{-4}$$

Подобная цепочка расчетов велась для каждого отдельного эксперимента.

В ходе экспериментов были найдены средние константы скорости реакции в уксусной кислоте при 353.15 К, 362.15 К, 372.15 К и 382.15 К и дейтерированной уксусной кислоте при 372.15 К (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты экспериментов в уксусной кислоте

Растворитель	k · 10 <sup>4</sup> , с <sup>-1</sup> при температуре, К				E <sub>a</sub> , ккал/моль
	353.15	362.15	372.15	382.15	
Уксусная кислота	1.39±0.11	3.20±0.15	5.67±0.28	12.48±1.67	19
Дейтерированная уксусная кислота	-	-	5.11±0.22	-	-

Экспериментальным путём было выяснено, что при замене атома водорода молекулы фенилгидразона на дейтерий изменения скорости химической реакции не происходит. Это означает, что в реакции гетероциклизации фенилгидразона кинетический изотопный эффект отсутствует.

## 2.6 Исследование зависимости константы скорости реакции циклизации фенилгидразона от концентрации DBU.

В ходе работы было необходимо изучить влияние на ход реакции введения сильного основания. В качестве основания выбран диазабициклоундецен, который обладает не только основностью, но и одновременно с этим свойствами слабого нуклеофила (рисунок 37). За ходом реакции следили при температуре 398.15 К.

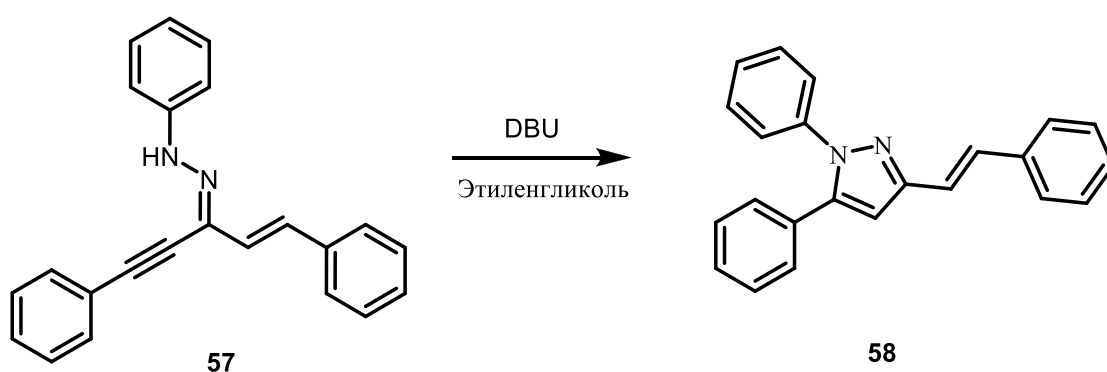


Рисунок 37 – Реакция гетероциклизации гидразона в этиленгликоле в присутствии DBU.

Для получения точных результатов были приготовлены растворы DBU с известной концентрацией. Далее основание добавляли в растворитель и термостатировали 30 минут. Были сделаны серии экспериментов с различной концентрацией DBU с целью уточнения кинетических свойств фенилгидразона. Ход эксперимента оставался похожим. За определённое время отбирались 10 проб. Пробы отбирались дозатором, взвешивались, разбавлялись этиловым спиртом до 25мл, а затем фотометрировались в спектрофотометре для слежения за ходом реакции по изменению концентрации. Из полученных данных проводились расчёты и результаты эксперимента выводились в виде коэффициента сходимости/корреляции и константы скорости реакции.

В результате одного из экспериментов были получены следующие результаты таблица 15.

Таблица 15 – результат эксперимента реакции фенилгидразона в этиленгликоле с  $C_{(DBU)} = 0.3583 \cdot 10^{-3}$

№ пробы	Время отбора, с	Масса пробы, г	Оптическая плотность, ед. шк.
1	0	0.3462	0.4239
2	90	0.3488	0.3959
3	180	0.3541	0.3662
4	300	0.3523	0.3237
5	420	0.3578	0.2954
6	540	0.3641	0.2657
7	660	0.3649	0.2370
8	840	0.3702	0.2008
9	1020	0.3835	0.1790
10	1260	0.3873	0.1448

Найдем концентрацию исходного компонента по формуле Бугера-Ламберта-Бера:

$$C = A/(\epsilon l), \quad (11)$$

где  $C$  – концентрация вещества в растворе,  $M$ ;  $A$  – оптическая плотность;  $\epsilon$  – коэффициент экстинкции;  $l$  – толщина светопоглощающего пути, см.

С учетом массы пробы и объёма колбы:

$$C \cdot 10^{-3} = \frac{A \cdot V}{\epsilon l \cdot m \cdot \rho}, \quad (12)$$

где  $V$  – объем колбы с пробой и растворителем, мл;  $m$  – масса пробы, г;  $\rho$  – плотность растворителя, г/см<sup>3</sup>

Пусть  $x$  будут постоянные значения, тогда

$$x = \frac{V}{\epsilon l \cdot \rho} = \frac{25}{30 \cdot 1 \cdot 1.1161} = 0.7466$$

Подставляя  $x$  в уравнение (13), получим

$$C \cdot 10^{-3} = \frac{A \cdot x}{m} \quad (13)$$

Найдем концентрацию исходного компонента в каждый момент времени по уравнению (13):

$$C_1 \cdot 10^{-3} = \frac{0.4239 \cdot 0.7466}{0.3462} = 0.914 \cdot 10^{-3}$$

$$C_2 \cdot 10^{-3} = 0.847 \cdot 10^{-3}$$

$$C_3 \cdot 10^{-3} = 0.772 \cdot 10^{-3}$$

$$C_4 \cdot 10^{-3} = 0.686 \cdot 10^{-3}$$

$$C_5 \cdot 10^{-3} = 0.616 \cdot 10^{-3}$$

$$C_6 \cdot 10^{-3} = 0.545 \cdot 10^{-3}$$

$$C_7 \cdot 10^{-3} = 0.485 \cdot 10^{-3}$$

$$C_8 \cdot 10^{-3} = 0.405 \cdot 10^{-3}$$

$$C_9 \cdot 10^{-3} = 0.349 \cdot 10^{-3}$$

$$C_{10} \cdot 10^{-3} = 0.279 \cdot 10^{-3}$$

Начертим кинетическую кривую, график зависимости концентрации от времени (рисунок 38)

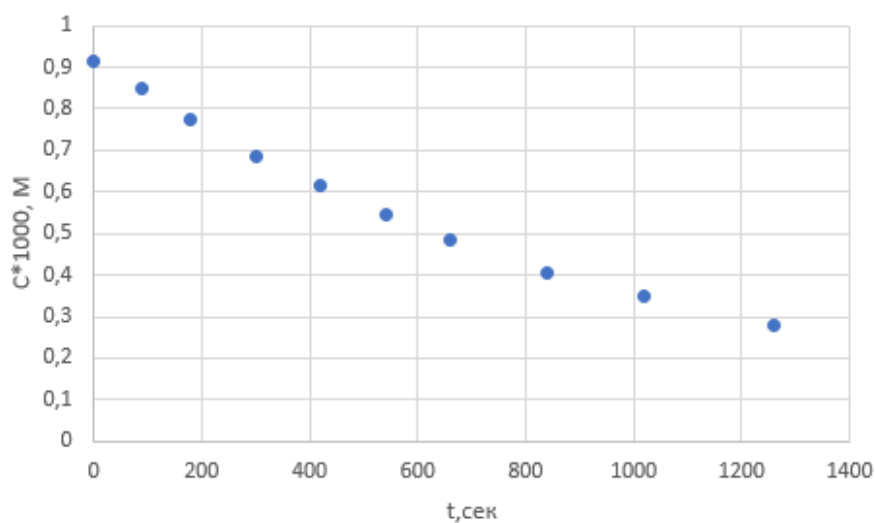


Рисунок 38 – График зависимости концентрации от времени

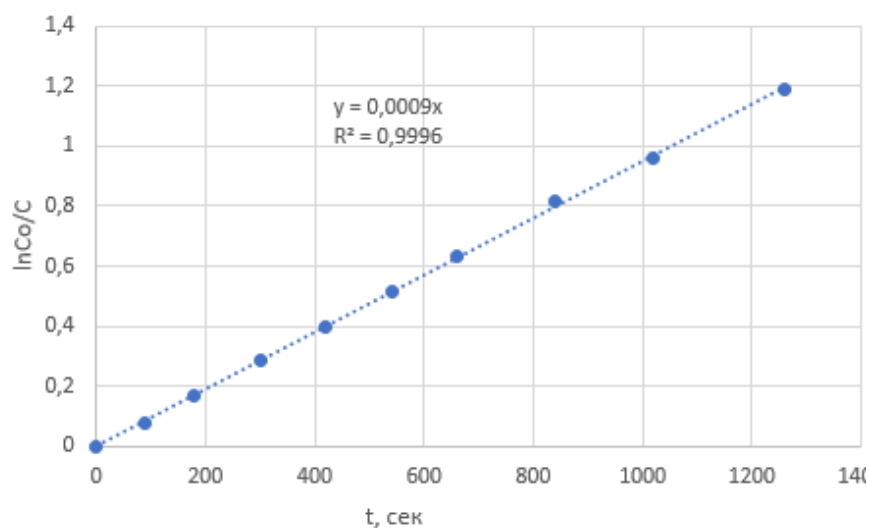
Линеризуем полученный график в координатах  $\ln \frac{C_0}{C} - \tau$  (рисунок 39)

Найдем значения  $\ln \frac{C_0}{C}$ :

$$1) \ln \frac{C_0}{C} = \ln \frac{0.914}{0.914} \cdot 10^{-3} = 0$$

$$2) \ln \frac{C_0}{C} = \ln \frac{0.914}{0.847} \cdot 10^{-3} = 0.076 \cdot 10^{-3}$$

- 3)  $\ln \frac{C_0}{C} = 0.169 \cdot 10^{-3}$
- 4)  $\ln \frac{C_0}{C} = 0.287 \cdot 10^{-3}$
- 5)  $\ln \frac{C_0}{C} = 0.395 \cdot 10^{-3}$
- 6)  $\ln \frac{C_0}{C} = 0.517 \cdot 10^{-3}$
- 7)  $\ln \frac{C_0}{C} = 0.634 \cdot 10^{-3}$
- 8)  $\ln \frac{C_0}{C} = 0.814 \cdot 10^{-3}$
- 9)  $\ln \frac{C_0}{C} = 0.963 \cdot 10^{-3}$
- 10)  $\ln \frac{C_0}{C} = 1.186 \cdot 10^{-3}$



Риунок 39 – Анамарфоза в координатах первого порядка

Определение констант скорости производилось аналитическим методом, согласно уравнению (10)

$$k = \frac{1}{\tau} \cdot \ln \frac{C_0}{C}, \quad (10)$$

где  $C_0$  – начальная концентрация исходного вещества, моль/л;  $C$  – количество прореагировавшего исходного вещества, моль/л;  $\tau$  – время отбора проб, сек.



$$1) k = \frac{1}{0} \cdot \ln 0 = -$$

$$2) k = \frac{1}{90} \cdot \ln 0.076 = 8.46 \cdot 10^{-4}$$

$$3) k = 9.38 \cdot 10^{-4}$$

$$4) k = 9.57 \cdot 10^{-4}$$

$$5) k = 9.39 \cdot 10^{-4}$$

$$6) k = 9.58 \cdot 10^{-4}$$

$$7) k = 9.60 \cdot 10^{-4}$$

$$8) k = 9.69 \cdot 10^{-4}$$

$$9) k = 9.44 \cdot 10^{-4}$$

$$10) k = 9.42 \cdot 10^{-4}$$

Найдем среднее значение константы скорости:

$$k = \frac{(8.46 + 9.38 + 9.57 + 9.39 + 9.58 + 9.60 + 9.69 + 9.44 + 9.42) \cdot 10^{-4}}{8} \\ = 9.51 \cdot 10^{-4}$$

Подобная цепочка расчетов велась для каждого отдельного эксперимента.

В ходе экспериментов были найдены средние константы скорости реакции с участием катализатора диазобициклоундецена при 398,15 К (Таблица 16).

Итогом являются данные, представленные в таблице 16.

Таблица 16 – Реакция гетероциклизации гидразона этиленгликоле в присутствии DBU

<b>C(DBU) · 10<sup>4</sup> М</b>	0	0.0398	0.1990	0.2388	0.3583	0.4777	0.5971	0.7165
<b>k · 10<sup>4</sup>, с<sup>-1</sup> при температуре 398.15 К</b>	2.42±0.16	2.72±0.15	6.04±0.38	6.87±0.07	9.51±0.10	12.11±0.67	14.60±1.13	16.93±0.26

Данную зависимость можно представить в линейном виде (рисунок 40).

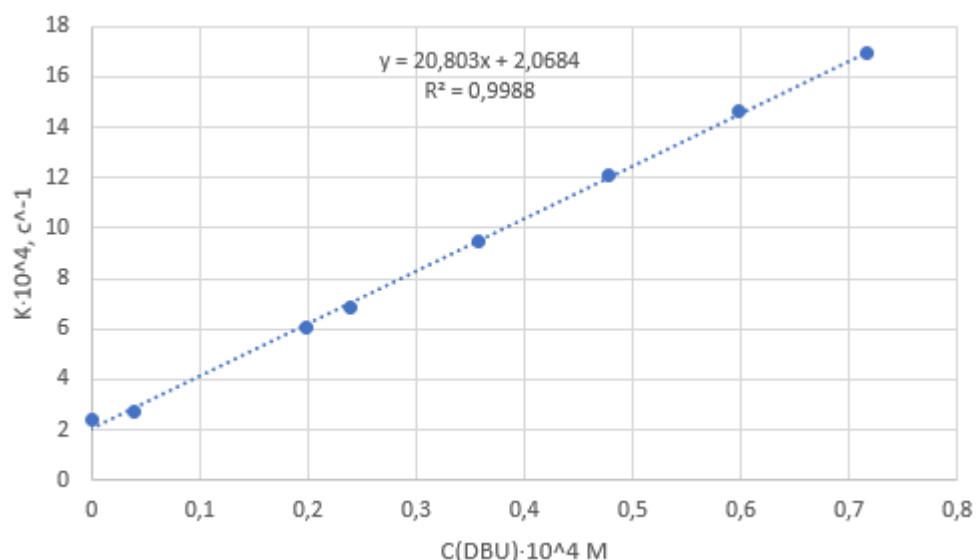


Рисунок 40 – Зависимость скорости реакции гидразона от концентрации DBU.

Следовательно, с увеличением концентрации DBU увеличивается скорость реакции образования стирилпиразола.

## 2.7 Кинетика реакции циклизации фенилгидразона в протонных и апротонных растворителях.

В ходе работе становится необходимо понять влияние протонных и апротонных растворителей на скорость реакции. За ходом реакции следили при температуре 398,15 К. В качестве протонного растворителя был взят октанол, в качестве апротонного растворителя взят о – ксилол (рисунок 41).

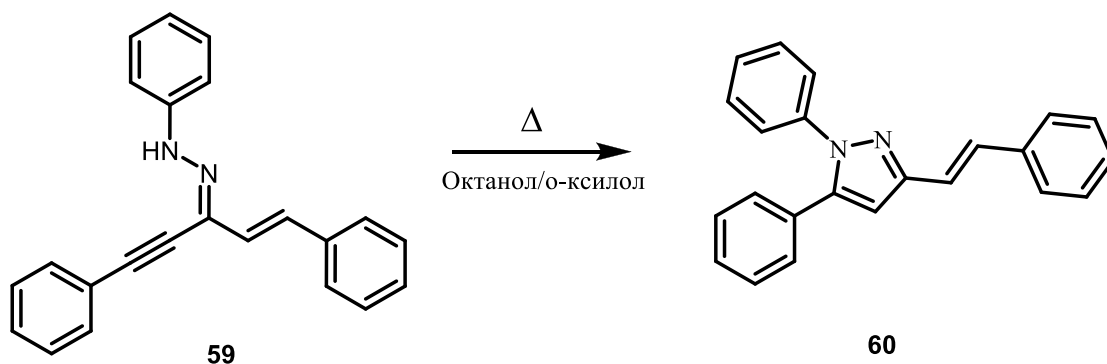


Рисунок 41 – Реакция гетероциклизации гидразона в протонных и апротонных растворителях.

Были поставлены серии экспериментов в растворителях – октанол и о – ксилол в разном соотношении с целью изучения кинетических свойств фенилгидразона. Ход эксперимента оставался похожим. За определённое время отбирались 10 проб. Пробы отбирались дозатором, взвешивались, разбавлялись этиловым спиртом до 25 мл, а затем анализировались в спектрофотометре для слежения за ходом реакции по изменению концентрации. Из полученных данных проводились расчёты и результаты эксперимента выводились в виде коэффициента сходимости/корреляции и константы скорости реакции.

В результате одного из экспериментов были получены следующие результаты таблица 17.

Таблица 17 – результат эксперимента реакции фенилгидразона в чистом октаноле при 398 К

№ пробы	Время отбора, с	Масса пробы, г	Оптическая плотность, ед. шк.
1	0	0.3102	0.4641
2	180	0.3077	0.4510
3	480	0.3048	0.4415
4	840	0.3127	0.4291
5	1200	0.3123	0.4188
6	2100	0.3074	0.3863
7	3000	0.3098	0.3494
8	3900	0.3194	0.3224
9	4800	0.2752	0.2653
10	5700	0.3095	0.2762
11	6600	0.3092	0.2504

Найдем концентрацию исходного компонента по формуле Бугера-Ламберта-Бера:

$$C = A/(\epsilon l), \quad (11)$$

где  $C$  – концентрация вещества в растворе, М;  $A$  – оптическая плотность;  $\epsilon$  – коэффициент экстинкции;  $l$  – толщина светопоглощающего пути, см.

С учетом массы пробы и объёма колбы:

$$C \cdot 10^{-3} = \frac{A \cdot V}{\epsilon l \cdot m \cdot p}, \quad (12)$$

где  $V$  – объем колбы с пробой и растворителем, мл;  $m$  – масса пробы, г;  
 $\rho$  – плотность растворителя, г/см<sup>3</sup>

Пусть  $x$  будут постоянные значения, тогда

$$x = \frac{V}{\varepsilon \cdot \rho} = \frac{25}{30 \cdot 1 \cdot 0.824} = 1.011$$

Подставляя  $x$  в уравнение (13), получим

$$C \cdot 10^{-3} = \frac{A \cdot x}{m} \quad (13)$$

Найдем концентрацию исходного компонента в каждый момент времени по уравнению (13):

$$C_1 \cdot 10^{-3} = \frac{0.4641 \cdot 1.011}{0.3102} = 1.513 \cdot 10^{-3}$$

$$C_2 \cdot 10^{-3} = 1.482 \cdot 10^{-3}$$

$$C_3 \cdot 10^{-3} = 1.464 \cdot 10^{-3}$$

$$C_4 \cdot 10^{-3} = 1.387 \cdot 10^{-3}$$

$$C_5 \cdot 10^{-3} = 1.356 \cdot 10^{-3}$$

$$C_6 \cdot 10^{-3} = 1.27 \cdot 10^{-3}$$

$$C_7 \cdot 10^{-3} = 1.14 \cdot 10^{-3}$$

$$C_8 \cdot 10^{-3} = 1.02 \cdot 10^{-3}$$

$$C_9 \cdot 10^{-3} = 0.975 \cdot 10^{-3}$$

$$C_{10} \cdot 10^{-3} = 0.902 \cdot 10^{-3}$$

$$C_{11} \cdot 10^{-3} = 0.819 \cdot 10^{-3}$$

Начертим кинетическую кривую, график зависимости концентрации от времени (рисунок 42)

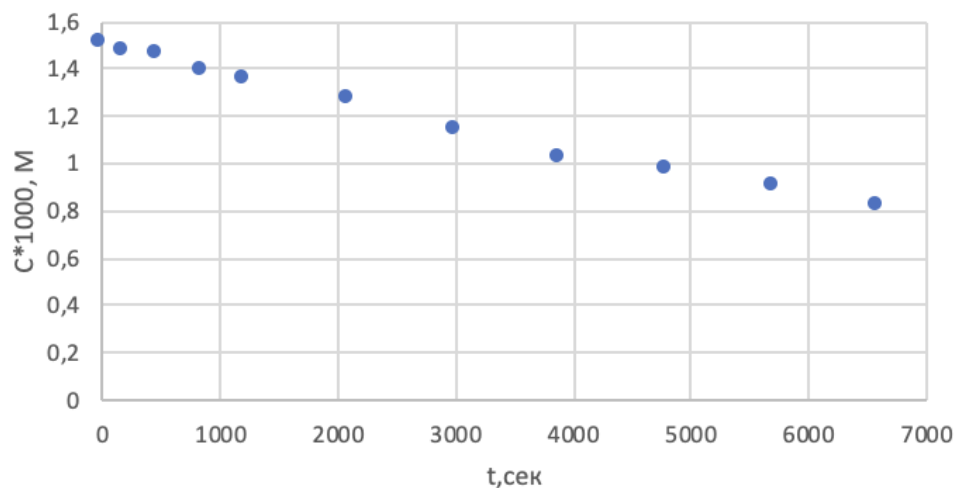


Рисунок 42 – График зависимости концентрации от времени

Для подтверждения первого порядка реакции линеаризуем полученный график в координатах  $\ln \frac{C_0}{C} - \tau$  (рисунок 43)

Найдем значения  $\ln \frac{C_0}{C}$ :

$$1) \ln \frac{C_0}{C} = \ln \frac{1.513}{1.513} \cdot 10^{-3} = 0$$

$$2) \ln \frac{C_0}{C} = \ln \frac{1.513}{1.482} \cdot 10^{-3} = 0.021 \cdot 10^{-3}$$

$$3) \ln \frac{C_0}{C} = 0.033 \cdot 10^{-3}$$

$$4) \ln \frac{C_0}{C} = 0.087 \cdot 10^{-3}$$

$$5) \ln \frac{C_0}{C} = 0.11 \cdot 10^{-3}$$

$$6) \ln \frac{C_0}{C} = 0.175 \cdot 10^{-3}$$

$$7) \ln \frac{C_0}{C} = 0.283 \cdot 10^{-3}$$

$$8) \ln \frac{C_0}{C} = 0.394 \cdot 10^{-3}$$

$$9) \ln \frac{C_0}{C} = 0.439 \cdot 10^{-3}$$

$$10) \ln \frac{C_0}{C} = 0.517 \cdot 10^{-3}$$

$$11) \ln \frac{C_0}{C} = 0.614 \cdot 10^{-3}$$

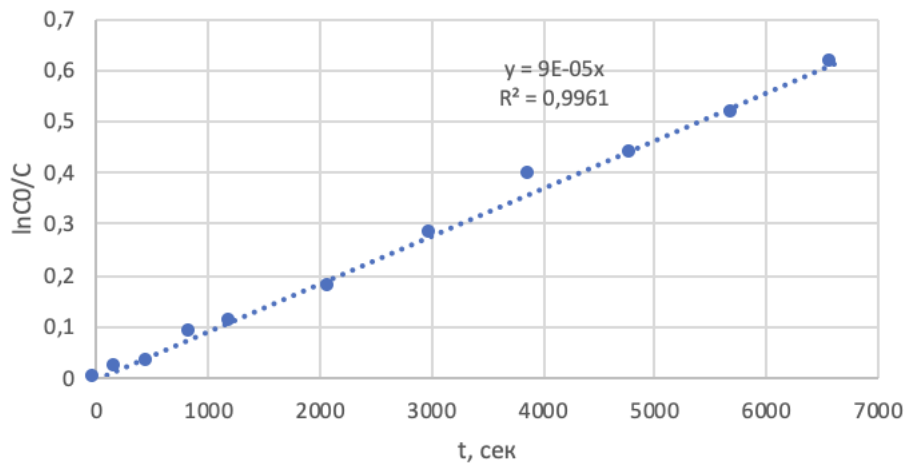


Рисунок 43 – Анамарфоза в координатах первого порядка

Определение констант скорости производилось аналитическим методом, согласно уравнению (14)

$$k = \frac{1}{\tau} \cdot \ln \frac{C_0}{C}, \quad (14)$$

где  $C_0$  – начальная концентрация исходного вещества, моль/л;  $C$  – количество прореагировавшего исходного вещества, моль/л;  $\tau$  – время отбора проб, сек.

$$1) k = \frac{1}{0} \cdot \ln 0 = -$$

$$2) k = \frac{1}{180} \cdot \ln 0.021 = 1.17 \cdot 10^{-4}$$

$$3) k = 0.69 \cdot 10^{-4}$$

$$4) k = 1.04 \cdot 10^{-4}$$

$$5) k = 0.92 \cdot 10^{-4}$$

$$6) k = 0.83 \cdot 10^{-4}$$

$$7) k = 0.94 \cdot 10^{-4}$$

$$8) k = 1.01 \cdot 10^{-4}$$

$$9) k = 0.9210^{-4}$$

$$10) k = 0.91 \cdot 10^{-4}$$

$$11) k = 0.93 \cdot 10^{-4}$$

Найдем среднее значение константы скорости:

k

$$= \frac{(1.17 + 0.69 + 1.04 + 0.92 + 0.83 + 0.94 + 1.01 + 0.92 + 0.91 + 0.93) \cdot 10^{-4}}{10}$$
$$= 9.63 \cdot 10^{-5}$$

Подобная цепочка расчетов велась для каждого отдельного эксперимента.

В ходе экспериментов были найдены средние константы скорости реакции в смеси октанол – о-ксилол при 398.15 К в различных соотношениях (Таблица 18).

Таблица 18 – Результаты экспериментов в уксусной кислоте

<b>Соотношение Октанол – о- килол</b>	15:0	13.5:1.5	12:3	11:4	9:6
<b>k · 10<sup>5</sup>, с<sup>-1</sup> при температуре 398.15 К</b>	9.63±0.06	5.35±0.12	3.23±0.27	1.91±0.23	0.83±0.15

Экспериментальным путём было выяснено, что скорость реакции замедляется при увеличении концентрации апротонного растворителя. При увеличении концентрации протонного растворителя над апротонным скорость реакции становится выше.

### 3 Расчетно-технологическая часть

#### 3.1 Характеристика сырья

Для работы с соединениями, участвующими в синтезе необходимо знать физико – химические свойства этих веществ. В таблице 19 указаны все характеристики сырья.

Таблица 19 – Физико-химические характеристики сырья

Наименование сырья, материалов	Показатели по стандарту	Регламентируемые показатели с допустимыми отклонениями
Этиленгликоль( $C_2H_4(OH)_2$ )	Внешний вид	Бесцветная жидкость без запаха, со сладковатым вкусом
	Молярная масса	62.068 г/моль
	Токсичность	Обладает общетоксическим действием
	Предельная концентрация	5 мг/м <sup>3</sup>
	Температура плавления	-12.9°C
	Плотность	1.113 г/см <sup>3</sup>
	Температура кипения	197.3°C
	Давление пара	7900 МПа
	Константа диссоциации кислоты	15.1 ± 0.1
Воспламеняемость	Низкая	
(Z)-1-(E-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3илидин)-2-фенилгидразина	Внешний вид	Кристаллы желтого цвета
	Молекулярная масса	322.41 г/моль
	Запах	Без запаха
(E)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она	Внешний вид	Кристаллы светло-желтого цвета
	Молекулярная масса	232.28 г/моль
	Запах	Без запаха
Фенилгидразин $C_6H_8N_2$	Внешний вид	Жидкость желтого цвета
	Молекулярная масса	108.14 г/моль
	Плотность	1.099 г/см <sup>3</sup>



	Температура кипения	243°C
	Температура плавления	19.8 °C
	Токсичность	Токсичен
	Предельная концентрация	22 мг/м <sup>3</sup>
	Растворимость	Растворим в воде, этаноле, бензоле, диэтиловом эфире, хлороформе
Этиловый спирт C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	Внешний вид	Жидкость бесцветная
	Молекулярная масса	46.069 г/моль
	Плотность	0.789 г/см <sup>3</sup>
	Температура кипения	78.39 °C
	Температура плавления	114.3 °C
	Токсичность	Малотоксичен
	Константа диссоциации кислоты	16 ± 0.01
	Воспламеняемость	Средняя
	Растворимость	Растворим в воде, бензоле, , диэтиловом эфире, ацетоне, метаноле, уксусной кислоте, хлороформе
Соляная кислота HCl	Внешний вид	Жидкость бесцветная
	Молекулярная масса	34.46 г/моль
	Плотность	1.19 г/см <sup>3</sup>
	Температура кипения	48°C
	Температура плавления	-30 °C
	Токсичность	Малотоксичен
	Константа диссоциации кислоты	-5.9
	Воспламеняемость	Низкая
	Растворимость	Растворим в воде

Исходя из данных синтез стирилпиразолов является не опасным синтезом, однако имеет среднюю токсичность.

### 3.2 Расчет материального баланса

Произведем расчет материального баланса процесса получения (*E*)-1,5-дифенил-3-стирил-1*H*-пиразола из (*E*)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она. Для этого используем экспериментально полученные данные лабораторного исследования (рисунок 44).

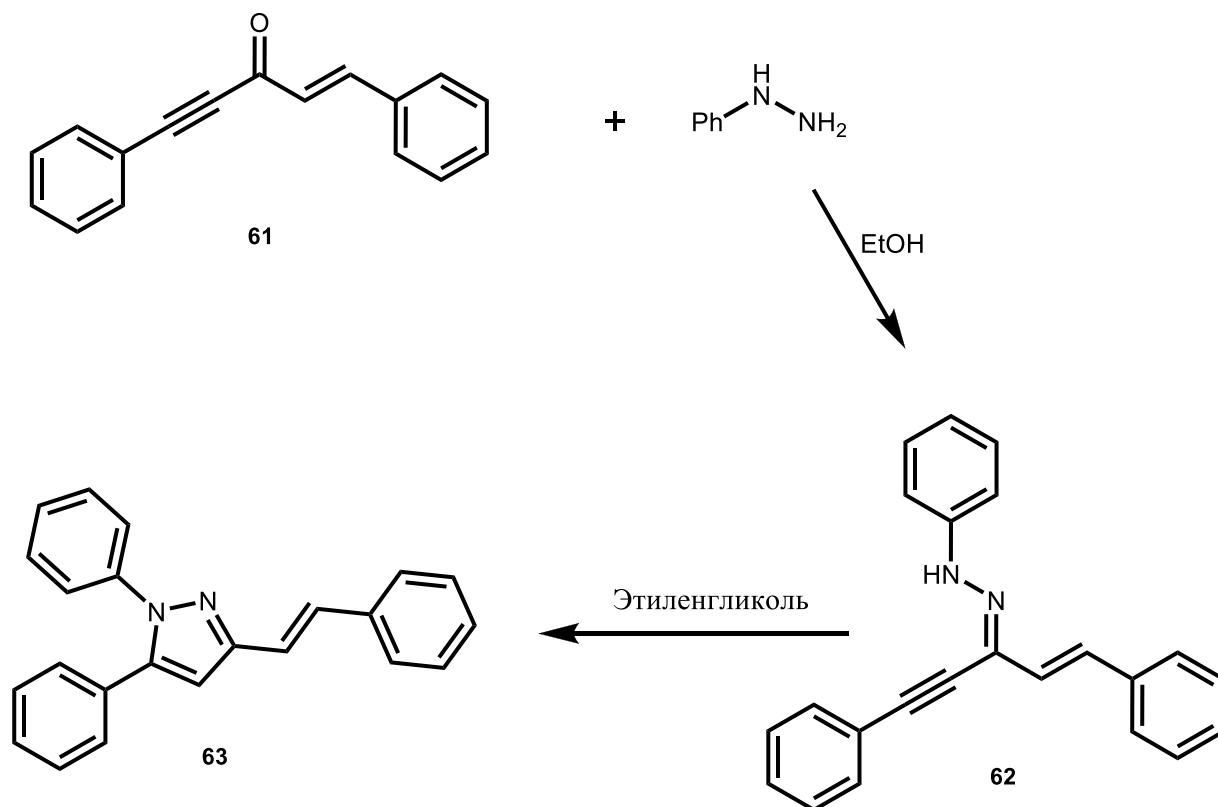


Рисунок 44 – Двухстадийное получение (*E*)-1,5-дифенил-3-стирил-1*H*-пиразола из (*E*)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она

Рассчитаем материальный баланс первой стадии синтеза (*E*)-1,5-дифенил-3-стирил-1*H*-пиразола. Для этого сведем известные данные в таблицу 20.

Таблица 20 – Исходные данные для расчета материального баланса синтеза (*Z*)-1-(*E*-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-илидин)-2-фенилгидразина

Состав сырья, г	Вещество	Масса, г
	( <i>E</i> )-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она	0.4646

Продолжение таблицы 20

<b>Состав сырья, г</b>	EtOH	15.78
	Фенилгидразин	0.2163
	HCl	0.04
	Итого:	16.5009

Рассчитаем долю каждого компонента реакционной смеси. Общую массу смеси примем за 100%. Далее рассчитываем содержание каждого исходного компонента отдельно в смеси по следующей формуле 15:

$$W_{\text{компонента}} = \frac{m_{\text{комп}}}{m_{\text{смеси}}} \cdot 100\% \quad (15)$$

Поставляем в формулу 15 наши значения:

$$W_{(E)-1,5\text{-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-он}} = \frac{0.4646 \cdot 100}{16.5009} = 2.82\%$$

$$W_{EtOH} = \frac{15.78 \cdot 100}{16.5009} = 95.63\%$$

$$W_{HCl} = \frac{0.04 \cdot 100}{16.5009} = 0.24\%$$

$$W_{\text{Фенилгидразин}} = \frac{0.2163 \cdot 100}{16.5009} = 1.31\%$$

По данным тонкослойной хроматографии, реакция протекает в течение 1 часа, исходный (*E*)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-он реагирует полностью с фенилгидразином при достаточно высокой конверсии.

Далее рассчитываем количество (*Z*)-1-(*E*-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-он)-2-фенилгидразина, которое образовалось в результате реакции. По уравнению реакции все исходные компоненты берутся в отношение 1:1.

Определяем количество моль компонентов по (*E*)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-он по формуле 16:

$$n = m/M \quad (16)$$

Подставим в формулу 16 наши значения:

$$n = 0.4646/232.28 = 0.002 \text{ г/моль}$$

Рассчитываем теоретическую массу (Z)-1-(E-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3илидин)-2-фенилгидразина по формуле 7:

$$m = n \cdot M \quad (17)$$

Подставляем в формулу 17 наши значения:

$$m = 0.002 \cdot 322.41 = 0,6448 \text{ г}$$

Однако на практике удалось получить 0.5891 г (Z)-1-(E-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3илидин)-2-фенилгидразина, значит потери рассчитываются по формуле 18:

$$m_{\text{потерь}} = m - m_{\text{на практике}} \quad (18)$$

Подставляем в формулу 18 наши значения:

$$m_{\text{потерь}} = 0.6448 - 0.5891 = 0.0557 \text{ г}$$

Определим количество образовавшейся в результате реакции воды по формуле 19:

$$m = n \cdot M \quad (19)$$

Подставляем в формулу 19 наши значения:

$$m = 0.002 \cdot 18 = 0.036 \text{ г}$$

Определим содержание каждого компонента в статье расхода по формуле 20:

$$W_{\text{компонента}} = \frac{m_{\text{комп}}}{m_{\text{смеси}}} \cdot 100\% \quad (20)$$

Подставим в формулу 20 наши значения:

$$W_{(Z)-1-(E)-1,5\text{-дифенилпент-1-ен-4-ин-Зилидин)-2-фенилгидразин} = \frac{0.5891 \cdot 100}{16.5009} = 3.57\%$$

$$W_{\text{потери}} = \frac{0.0557 \cdot 100}{16.5009} = 0.34\%$$

$$W_{\text{EtOH}} = \frac{15.78 \cdot 100}{16.5009} = 95.63\%$$

$$W_{\text{HCl}} = \frac{0.04 \cdot 100}{16.5009} = 0.24\%$$

$$W_{\text{H}_2\text{O}} = \frac{0.036 \cdot 100}{16.5009} = 0.22\%$$

Первая стадия получения (E)-1,5-дифенил-3-стирил-1H-пиразола просчитана. Все получившиеся результаты сводим в таблицу.

Таблица 21 – Материальный баланс первая стадия получения (Z)-1-(E)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-Зилидин)-2-фенилгидразина.

Приход			Расход		
Вещество	м, г	ω, %	Веществ о	м, г	ω, %
(E)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она	0.4646	2.82	(Z)-1-(E)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-Зилидин)-2-фенилгидразин	0.5891	3.57
EtOH	15.78	95.63	EtOH	15.78	95.63
Фенилгидразин	0.2163	1.31	Потери	0.0557	0.34
HCl	0.04	0.24	HCl	0.04	0.24
-	-	-	H <sub>2</sub> O	0.036	0.22
Итого:	16.5009	100	Итого:	16.5009	100

Рассчитаем материальный баланс второй стадии синтеза (E)-1,5-

дифенил-3-стирил-1*H*-пиразола. Для этого сведем известные данные в таблицу 22.

Таблица 22 – Исходные данные для расчета материального баланса синтеза (Z)-1-(*E*-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3илидин)-2-фенилгидразина

	<b>Вещество</b>	<b>Масса, г</b>
<b>Состав сырья, г</b>	(Z)-1-( <i>E</i> -1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3илидин)-2-фенилгидразин	0.5891
	Этиленгликоль	33.3
	Итого:	33.8891

Рассчитаем долю каждого компонента реакционной смеси. Общую массу смеси примем за 100%. Далее рассчитываем содержание каждого исходного компонента отдельно в смеси по следующей формуле 21:

$$W_{\text{компонента}} = \frac{m_{\text{комп}}}{m_{\text{смеси}}} \cdot 100\% \quad (21)$$

Поставляем в формулу 21 наши значения:

$$W_{(Z)-1-(E-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3илидин)-2-фенилгидразин} = \frac{0.5891 \cdot 100}{33.8891} = 1.74\%$$

$$W_{\text{Этиленгликоль}} = \frac{33.3 \cdot 100}{33.8891} = 98.26\%$$

По данным тонкослойной хроматографии, реакция протекает в течение 1 часа, исходный (Z)-1-(*E*-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3илидин)-2-фенилгидразин реагирует полностью при достаточно высокой конверсии.

Далее рассчитываем количество (*E*)-1,5-дифенил-3-стирил-1*H*-пиразола, которое образовалось в результате реакции.

Определяем количество моль компонентов по (Z)-1-(*E*-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3илидин)-2-фенилгидразину по формуле 22:

$$n = m/M \quad (22)$$

Подставим в формулу 22 наши значения:

$$n = 0.5891/322.41 = 0.0018 \text{ г/моль}$$

Рассчитываем теоретическую массу (*E*)-1,5-дифенил-3-стирил-1*H*-пиразола по формуле 23:

$$m = n \cdot M \quad (23)$$

Подставляем в формулу 14 наши значения:

$$m = 0.0018 \cdot 322.41 = 0.5891 \text{ г}$$

Однако на практике удалось получить 0.5101 г (*E*)-1,5-дифенил-3-стирил-1*H*-пиразола, значит потери рассчитываются по формуле 24:

$$m_{\text{потерь}} = m - m_{\text{на практике}} \quad (24)$$

Подставляем в формулу 24 наши значения:

$$m_{\text{потерь}} = 0.5891 - 0.5101 = 0.0790 \text{ г}$$

Определим содержание каждого компонента в статье расхода по формуле 25:

$$W_{\text{компонента}} = \frac{m_{\text{комп}}}{m_{\text{смеси}}} \cdot 100\% \quad (25)$$

Подставим в формулу 25 наши значения:

$$W_{E-1,5-дифенил-3-стирил-1H-пиразол} = \frac{0.5101 \cdot 100}{33.8891} = 1.51\%$$

$$W_{\text{потери}} = \frac{0.0790 \cdot 100}{33.8891} = 0.23\%$$

$$W_{\text{этиленгликоль}} = \frac{33.3 \cdot 100}{33.8891} = 98.26\%$$

Все получившиеся результаты второй стадии сводим в таблицу 23.

Таблица 23 – Материальный баланс вторая стадия получения (E)-1,5-дифенил-3-стирил-1H-пиразола

Приход			Расход		
Вещество	m, мг	ω, %	Вещество	m, мг	ω, %
(Z)-1-(E)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3илидин)-2-фенилгидразин	0.5891	1.74	(E)-1,5-дифенил-3-стирил-1H-пиразол	0.5101	1.51
Этиленгликоль	33.3	98.26	Этиленгликоль	33.3	98.26
-	-	-	Потери	0.0790	0.26
Итого:	33.8891	100	Итого:	33.8891	100

Посчитаем потери на первой и второй стадиях процесса синтеза по формуле (26):

$$m_{\text{потерь}} = m_{\text{на первой стадии}} + m_{\text{на второй стадии}} \quad (26)$$

Подставляем в формулу 26 наши значения:

$$m_{\text{потерь}} = 0.0557 + 0.0790 = 0.1347 \text{ г}$$

Сведем материальный баланс двустадийного синтеза (E)-1,5-дифенил-3-стирил-1H-пиразола в единую таблицу 24 материального баланса.



Таблица 24 – Материальный баланс получения (E)-1,5-дифенил-3-стирил-1H-пиразола

Приход		Расход	
Вещество	m, мг	Вещество	m, мг
(E)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-он	0.4646	(E)-1,5-дифенил-3-стирил-1H-пиразол	0.5101
EtOH	15.78	EtOH	15.78
Фенилгидразин	0.2163	Потери	0.1347
HCl	0.04	HCl	0.04
Этиленгликоль	33.3	Этиленгликоль	333
-	-	H <sub>2</sub> O	0.036
Итого:	49.8009	Итого:	49.8009

В результате расчетов был найден материальный баланс синтеза стирилпиразола.

#### 4 Экспериментальная часть

Спектры ЯМР растворов соединений записывались в растворителях  $\text{CDCl}_3$  или ДМСО –  $d^6$  были записаны на Bruker AVANCE III, Jeol ECX-400A 400 (на частотах 400.00, 101.00 и 376.00 МГц для  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) и Bruker AVANCE III AM-500 (на частотах 500.00 и 125.00 МГц для спектров  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  соответственно) спектрометры сняты при  $25^\circ\text{C}$ .

ИК спектры соединений в таблетке KBr: зарегистрировано на фурье – спектрометре Shimadzu IRTracer –100 в диапазон  $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ .

Протекание реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil, элюент – этилацетатгексан 1:10, а также спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ – 2000 при длинах волн  $200 - 800 \text{ нм}$ .

Термостат «BT-20-1» использовали для поддержания постоянной реакционной температуры.

Масса навесок и отобранных проб была определена с помощью весов Explorer EX225D.

Этиленгликоль перегоняли при атмосферном давлении с дальнейшей осушкой над цеолитом. Осушка продолжалась 72 часа. Полученный этиленгликоль перегонли в вакууме с отбросом первой и последней фракций.

Этиловый спирт 95%-ный по ГОСТ 18300 использовали без дополнительной очистки.

Все растворители и некоторые реагенты приобретены у Acros Organics и Sigma Aldrich, использовали без дополнительной очистки.

Общая методика проведения кинетических экспериментов. Скорость реакции определяли по уменьшению концентрации исходного компонента, при его максимуме поглощения. Для определения концентрации отбираемых проб по закону Бугера – Ламберта – Бера был экспериментально найдена длина волны поглощения и определён коэффициент экстинкции для фенилгидразона 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она и его замещенных путём

приготовления растворов с известной концентрацией.

Эксперимент проводился в интервале температур 99-136 °С. Для получения достоверных кинетических данных проводили 2-3 независимых эксперимента с различными навесками реагентов, в каждом опыте анализировали 8 – 11 проб.

Кинетические эксперименты проводились на лабораторной установке, состоящей из реактора (сосуд Шленка), к которому подведена камера с инертным газом (аргоном для исключения воздействия окружающей среды на ход реакции). Сосуд погружен в трехгорлую колбу, через которую проходит высококипящий теплоноситель. Температура теплоносителя задается термостатом.

В сосуд Шленка налили 15 мл этиленгликоля и закрепили внутри термостата, наполненного высококипящей жидкостью (силиконовое масло). Сосуд продувался аргоном и закрывался пробкой. Растворитель термостатировался 30 мин. Взвешанное количество арилгидразона (3-6 мг) с помощью стеклянного шпателя погружалось в растворитель и перемешивалось до полного растворения. С помощью дозатора отбиралась проба массой 0,3-0,7 г в мерную колбу 25 мл. Точная масса отобранной пробы взвешивалась на аналитических весах. Сосуд Шленка повторно продувался аргоном и закрывался пробкой. Мерная колба с пробой доводилась до метки этиловым спиртом, перемешивалась. Полученный раствор налили в стеклянную кювету 10 мм и сравнили на спектрофотометре с раствором сравнения – этиловым спиртом. Таким способом отбирали 8 – 11 проб и анализировали на спектрофотометре. Из полученных данных проводили расчёты и результаты эксперимента выводили в виде коэффициента сходимости/корреляции и константы скорости реакции.

(*E*)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-он-3. К смеси 0,060 моль 4-фенилбут-3-ин-2-она и 0,060 моль ароматического альдегида в 30 мл этанола при перемешивании и охлаждении льдом при близкой к нулю температуре добавляли по каплям 3 мл 20% NaOH. После выпадения кристаллов 85

добавили еще 2 мл раствора щелочи и перемешивали реакционную смесь еще 20 мин. Полученные кристаллы фильтровали, промывали водой и перекристаллизовывали из водного этанола.

(*Z*)-1-(*E*-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3илидин)-2-фенилгидразин. К эмульсии 0,003 моль (*E*)-1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-он-3 и 0,0036 моль фенилгидразина, растворенных в 15 мл этанола добавляют 5 капель соляной кислоты. Смесь кипятят с нагревом и перемешиванием 1 – 2 часа. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Для выпадения кристаллов добавили 10 мл воды. Полученные кристаллы фильтровали, промывали холодным метанолом и перекристаллизовывали из водного этанола.

(*E*)-1,5-дифенил-3-стирил-1Н-пиразол. Получали по общей методике проведения кинетических экспериментов. Полученные кристаллы фильтровали, промывали холодным метанолом и перекристаллизовывали из водного этанола. Спектры <sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ м.д.: 6.78 (с, 1H), 7.21–7.26 (м, 2H), 7.30–7.42 (м, 13H), 7.57 (д, 2H, J = 7.5 Гц). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ м.д.: 105,1, 120,5, 125,2, 126,6, 127,4, 127,8, 128,4, 128,5, 128,8, 128,8, 129,0, 130,5, 130,71, 137,1, 140,0, 144,2, 151,2. УФ – видимое (MeOH): λ<sub>max</sub>, нм (ε × 10<sup>-3</sup>) 297

## Заключение

В рамках данной работы были проведены лабораторные синтезы с целью получения арилгидразонов. Были подтверждены строения полученных веществ методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии.

Проведены серии экспериментов, направленные на изучение кинетических свойств реакции гетероциклизации арилгидразонов в этиленгликоле. Определено, что реакция гетероциклизации описывается уравнением первого порядка. Найдены константы скорости различных замещенных фенилгидразона, а также установлена температурная зависимость констант скорости уравнением Аррениуса. Определены термодинамические параметры изученной реакции (энергия активации).

Исследования кинетического эффекта в уксусной и дейтерированной уксусной кислоте дали похожие результаты. На их основании можно сказать об отсутствии изотопного эффекта.

Скорость реакции замедляется при увеличении концентрации апротонного растворителя. При увеличении концентрации протонного растворителя над апротонным скорость реакции становится выше.

На ход реакции влияет присутствие основания, которое в данной реакции выступает в роли катализатора. DBU, обладая основностью ускоряет реакцию в линейной прогрессии в зависимости от собственной концентрации.

## Список используемой литературы и используемых источников

1. Александр А. Голованов, Дмитрий М. Гусев, Иван С. Один, Семен С. Злотский. Сопряженные 2,4,1- и 1,4,3-ениноны как полицентровые электрофилы в синтезе гетероциклических соединений. Журнал «Химия гетероциклических соединений» 2019, 55(4/5), 333–348.
2. Артеменко А. И. Органическая химия. М. : " Высш. шк.". 2000. 535
3. Большедворская Р.Л., Верещагин Л.И. Успехи химии. 1973, 3, 513.
4. Голованов А.А., Один И.С., Злотский С.С. Сопряженные ениноны: свойства, получение и применение в органическом синтезе. DOI: <http://dx.doi.org/10.1070/RCR4808?locatt=label:RUSSIAN>
5. Губин С. П., Голоунин А.В. Диены и их  $\pi$ -комплексы. Новосиб.1983.
6. Марч Дж. Органическая химия, пер. с англ., т. 1, М.: Мир. 1988. 53.
7. Никольский Б.П.Справочник химика. М. : Химия. 1964, 1169.
8. Пирсон Р. Дж. Успехи химии. 1971, 7, 40.
9. Смит В., Бочков А., Кейпл Р. Органический синтез. Наука и искусство. М.: Мир. 2001.
10. [Электронный ресурс] URL: <http://hdl.handle.net/123456789/26861> (дата обращения: 24.02.2023).
11. [Электронный ресурс] URL: <http://hdl.handle.net/123456789/3322> (дата обращения: 28.03.2023).
12. A. Balbi, M. Anzaldi, C. Macció, C. Aiello, M. Mazzei, R. Gangemi, P. Castagnola, M. Miele, C. Rosano and M. Viale, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, 46, 5293–5309; (b) D. Matiadis and M. Sagnou, *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21, 5507; (c) D. L. Flynn, T. R. Belliotti, A. M. Boctor, D. T. Connor, C. R. Kostlan, D. E. Nies, D. F. Ortwine, D. J. Schrier and J. C. Sircar, *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 518– 525; (d) V. W. Y. Liao, A. Kumari, R. Narlawar, S. Vignarajan, D. E. Hibbs, D. Panda and P. W. Groundwater, *Mol. Pharmacol.*, 2020, 97, 409–422; (e) A. Kamal, A. B. Shaik, N. Jain, C. Kishor, A. Nagabhushana, B. Supriya, G. B. Kumar, S. S.

Chourasiya, Y. Suresh, R. K. Mishara and A. Addlagatta, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 92, 501–513; (f) S. Rai, A. M. Isloor, P. Shetty, K. S. R. Pai and H. K. Fun, *Arabian J. Chem.*, 2015, 8, 317–321; (g) D. Toman, J. Radek, A. Haresh, V. Kryštof and P. Cankař, *Med. Chem.*, 2022, 18, 484–496; (h) A. R. F. Carreira, D. M. Pereira, P. B. Andrade, P. Valentaõ, A. M. S. Silva, S. Santos Braga and V. L. M. Silva, *New J. Chem.*, 2019, 43, 8299–8310; (i) J. M. Han, Y. J. Kim and H. J. Jung, *Cancer*, 2022, 14, 1315; (j) F. C. Rodrigues, N. V. Anil Kumar, G. Hari, K. S. R. Pai and G. Thakur, *Chem. Pap.*, 2021, 75, 5995–6008; (k) P. Kumboonma, T. Senawong, S. Saenglee, G. Senawong, L. Somsakeesit, C. Yenjai and C. Phaosiri, *Med. Chem. Res.*, 2019, 28, 1773–1782; (l) P. K. Sahu, P. K. Sahub, P. L. Sahu and D. D. Agarwal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26, 1342–1347; (m) K. K. Laali, W. J. Greves, S. J. Correa-Smits, A. T. Zwarzycz, S. D. Bunge, G. L. Borosky, A. Manna, A. Paulus and A. Chanan-Khan, *J. Fluor. Chem.*, 2018, 206, 82–98; (n) B. C. Jordan, B. Kumar, R. Thilagavathi, A. Yadhav, P. Kumar and C. Selvam, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2018, 91, 332–337; (o) M. C. Lozada-García, R. G. Enríquez, T. O. RamírezApán, A. Nieto-Camacho, J. F. Palacios-Espinosa, Z. Custodio-Galván, O. Soria-Arteche and J. PérezVillanueva, *Molecules*, 2017, 22, 633.

13. B. Varghese, S. N. Al-Busafi, F. O. Suliman and S. M. Z. Al-Kindy, *RSC Adv.*, 2017, 7, 46999–47016; (b) B. Dash and S. Karim, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2021, 12, 2570–2588.

14. Golovanov, A. A.; Bekin, V. V.; Zlotskii, S. S.; Kunavin, Yu. A.; Vologzhanina, A. S.; Gusev, D. M.; Bunev, A. S. A new example of cyclization of (*E*)-1,5-diarylpent-2-en-4-yn-1-ones to functionalized furan derivatives. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1799-x>

15. Golovanov, A. A.; Odin, I. S.; Vologzhanina, A. V.; Bekin, V. V.; Nebritova, A. E. Russ. Synthesis of 5-amino-1,5-diarylpenta-2,4-dien-1-ones. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070428014070045>

16. G. P. Moss, P. A. S. Smith and D. Tavernier. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). DOI: <http://dx.doi.org/10.1351/pac199567081307>

17. Hermann Stetter, Artur Reischl. Zur Kenntnis der Dehydratisierung von 1.5-Diphenyl-penten-(1)-ol-(3). DOI: <https://doi.org/10.1002/cber.19600930407>
18. H.-H. Dong, Y.-H. Wang, X.-M. Peng, H.-Y. Zhou, F. Zhao, Y.-Y. Jiang, D.-Z. Zhang and Y.-S. Jin, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2021, 97, 1079–1088.
19. Ivan S. Odin, Anton Yu. Chertov, Olga B. Grigor'eva, and Alexander A. Golovanov. Ketone Derivatives of Propargylamines as Synthetic Equivalents of Conjugated 2,4,1-Enynones in the Synthesis of Acetylenic 2-Pyrazolines and Pyrazoles. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00198>
20. (a) J. Rokka, A. Snellman, C. Zona, B. La Ferla, F. Nicotra, M. Salmona, G. Forloni, M. Haaparanta-Solin, J. O. Rinne and O. Solin, *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, 22, 2753–2762; (b) G. Orteca, J. P. Sinnes, S. Rubagotti, M. Iori, P. C. Capponi, M. Piel, F. Rösch, E. Ferrari and M. Asti, *J. Inorg. Biochem.*, 2020, 204, 110954; (c) M. Qneibi, O. Hamed, N. Jaradat, M. Hawash, R. Al-Kerm, R. Al-Kerm, S. Sobuh and S. Tarazi, *Bioorg. Chem.*, 2021, 116, 105406; (d) J. L. Díaz, M. García, A. Torrens, A. M. Caamaño, J. Enjo, C. Sicre, A. Lorente, A. Port, A. Montero, S. Yeste, I. Álvarez, M. Martín, R. Maldonado, B. de la Puente, A. Vidal-Torres, C. M. Cendán, J. M. Vela and C. Almansa, *J. Med. Chem.*, 2020, 63, 14979–14988; (e) S. M. M. Faudzi, S. W. Leong, F. A. Auwal, F. Abas, L. K. Wai, S. Ahmad, C. L. Tham, K. Shaari, N. H. Lajis and B. M. Yamin, *Arch. Pharm.*, 2021, 354, 2000161.
21. K. Lhouvum, S. N. Balaji, M. J. Ahsan and V. Trivedi, *Acta Trop.*, 2019, 191, 116–127.
22. Kosrat N. Kaka, Salam G. Taher, Wali M. Hamad and Aram H. Ibrahim. Synthesis of Novel Series of Pyrazoline, and Study their Kinetics and Reaction Mechanism. doi: 10.14500/aro.10508
23. M. Ahmed, M. A. Qadir, A. Hameed, M. Imran and M. Muddassar, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2018, 91, 338–343.
24. M.-X. Song, C.-J. Zheng, X.-Q. Deng, L.-P. Sun, Y. Wu, L. Hong, Y.-J. Li, Y. Liu, Z.-Y. Wei, M.-J. Jin and H. R. Piao, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, 60, 376–485.



25. (a) P. K. Mykhailiuk, *Chem. Rev.*, 2021, 121, 1670–1715; (b) A. Ansari, A. Ali, M. Asif and M. Shamsuzzaman, *New J. Chem.*, 2017, 41, 16–41; (c) J. Dwivedi, S. Sharma, S. Jain and A. Singh, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2018, 18, 918–947; (d) W. F. Rodhan, S. S. Kadhium, Z. Z. M. Ali, A. G. Eleiwi, R. F. Abbas, I. R. Mohamed and Z. A. Hussein, *J. Phys.: Conf. Ser.*, 2021, 1853, 012059; (e) J. V. Faira, P. F. Vegi, A. G. C. Miguita, M. S. Dos Santos, N. Boechat and A. M. R. Bernardino, *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, 25, 5891–5903; (f) A. Tiwari, A. Bendi and A. S. Bhathiwal, *ChemistrySelect*, 2021, 6, 12757–12795.

26. (a) P. Kundu and N. Chattopadhyay, *J. Photochem. Photobiol., B*, 2017, 173, 485–492; (b) P. Kundu and N. Chattopadhyay, *Biophys. Chem.*, 2018, 240, 70–81; (c) J. Orrego-Hernández, J. Cobo and J. Portilla, *ACS Omega, Organic & Biomolecular Chemistry Paper* This journal is © The Royal Society of Chemistry 2022 *Org. Biomol. Chem.*, 2022, 20, 8693–8713 | 8711 2019, 4, 16689–16700; (d) Q. Huang, T. Liu, D. Ma, J. Liu, T. Ren, W. Wu and J. Zhang, *Dyes Pigm.*, 2022, 198, 110014.

27. P. M. O. Gomes, P. M. S. Ouro, A. M. S. Silva and M. L. M. Silva, *Molecules*, 2020, 25, 5886.

28. Radik N. Itakhunov,<sup>a</sup> Ivan S. Odin,<sup>a</sup> Dmitry M. Gusev,<sup>a</sup> Stanislav A. Grabovskiy,<sup>a,b</sup> Kareem V. Gordon, <sup>a</sup> Anna V. Vologzhanina, <sup>c</sup> Sergey A. Sokov,<sup>a</sup> Ilya M. Sosnina and Alexander A. Golovanov Cyclization of arylhydrazones of cross-conjugated enynones: synthesis of luminescent styryl-1Hpyrazoles and propenyl-1H-pyrazoles, *Org. Biomol. Chem.*, 2022, 20, 8693–8713, DOI: 10.1039/d2ob01427k

29. S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio and A. SimónFuentes, *Chem. Rev.*, 2011, 111, 6984–7034.

30. (a) V. L. M. Silva, J. Elguero and M. S. Silva, *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, 156, 394–429; (b) V. Gressler, S. Moura, A. F. C. Flores, D. C. Flores, P. Colepicolo and E. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2010, 21, 1477–1483; (c) L. Liao, J. Shi, C. Jiang, L. Zhang, L. Feng, J. Liu and J. Zhang, *Neurochem. Int.*, 2019, 125, 82–90.

31. (a) Fustero, S.; Simón-Fuentes A.; Sanz-Cervera, J. F. *Org. Prep. Proced. Int.* 2009, 41, 253-290; (b) Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-aizari, F. A.; Ansar, M. *Molecules* 2018, 23, 134; (c) Utecht, G.; Fruziński, A.; Jasiński, M. *Org. Biomol. Chem.* 2018, 16, 1252-1257.

32. (a) Kumar, K. J.; Jayaroopa, P. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 2013, 5, 1473-1486; (b) Shamsuzzaman, Dar A. M. *Nucl. Med. Radiat. Ther.* 2015, 6, 250. doi:10.4172/2155-9619.1000250.

33. (a) Remennikov, G. Y. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2017, 53(2), 101-115; (b) Labroli, M. A.; Dwyer, M. P.; Poker, C.; Keertikar, K. M.; Rossman, R.; Guzi, T. J. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 2601-2603 (c) Xu, L.; Wang, J.; Xiao, B.; Yang, J.; Liu, Y.; Huang, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 963-968; (d) Thompson, S.-A.; Wingrove, P. B.; Connelly, L.; Whiting, P. J.; Wafford, K. A. *Mol. Pharmacol.* 2002, 61, 861-869; (e) Sayed, A. Z.; Aboul-Fetouh, M. S.; Nassar, H. S. *J. Mol. Struct.* 2012, 1010, 146-151 (f) Manickam, S.; Balijapallia, U.; Sathiyarayanan, K. I. *New J. Chem.* 2018,42, 860-871.

34. Portilla, J.; Quiroga J.; Cobo, J.; Low, J.; Glidewell, C. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Commun.* 2008, 64, 76-79.; (b) Quiroga, J.; Portilla, J.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5943-5945.

35. Portilla, J.; Mata, E.; Nogueras, M.; Cobo, J.; Low, J.; Glidewell, C. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Commun.* 2007, 63, 21-25.

36. В. Ф. Лаврушин, В. Д. Безуглый, Г. Г. Белоус, В. Г. Тищенко, *Журнал общей химии*, т.34, выпуск 1, стр. 7-13.

37. В. Д. Безуглый, Л.А. Коток, Н.П. Шиманская, В.Е. Бондаренко, *Журнал общей химии*, т.39, выпуск 10, стр. 2167-2171.

38. Hai-Ling Liu, Huan-Feng Jiang, Min Zhang, Wen-Juan Yao, Qiu-Hua Zhu, Zhou Tang. One-pot threecomponent synthesis of pyrazoles through a tandem coupling-cyclocondensation sequence. *Tetrahedron Lett* 49 (2008) 3805-3809.

39. Lee KY, Kim JM, Kim JN. Regioselective synthesis of 1,3,4,5-tetrasubstituted pyrazoles from BaylisHillman adducts. *Tetrahedron Lett* 44 (2000) 6737-6740.
40. Alinezhad H, Tajbakhsh M, Zare M. One-Pot Regioselective synthesis of 4-bromopyrazole derivatives under solvent free conditions. *J Mex Chem Soc* 55(4) (2011) 238-241.
41. Anton A. Muravev, Alexander S. Ovsyannikov, Gennady V. Konorov, Daut R. Islamov, Konstantin S. Usachev, Alexander S. Novikov, Svetlana E. Solovieva, Igor S. Antipin. Thermodynamic vs. Kinetic Control in Synthesis of O-Donor 2,5-Substituted Furan and 3,5-Substituted Pyrazole from Heteropropargyl Precursor, *Molecules* 2022, 27(16), 5178.
42. A. A. Golovanov, I. S. Odin, D. M. Gusev, A. V. Vologzhanina, I. M. Sosnin and S. A. Grabovskiy, *J. Org. Chem.*, 2021, 86, 7229–7241.