

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НОВОСИБИРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» (НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ, НГУ)

Факультет \_\_\_\_\_

Кафедра \_\_\_\_\_

Направление подготовки \_\_\_\_\_

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА БАКАЛАВРА**

\_\_\_\_\_  
(Фамилия, Имя, Отчество автора)

Тема работы \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**«К защите допущена»**

Заведующий кафедрой,

ученая степень, звание

...../.....

(фамилия, И., О.) / (подпись)

«.....».....20...г.

**Научный руководитель**

ученая степень, звание

должность, место работы

...../.....

(фамилия, И., О.) / (подпись)

«.....».....20...г.

Новосибирск, 20\_\_

## Содержание

<b>Список сокращений</b>	<b>3</b>
<b>1 Введение</b>	<b>4</b>
<b>2 Обзор литературы</b>	<b>5</b>
2.1 Нелинейно-оптические хромофоры и их применение	5
2.2 Сопряженные донорно-акцепторные хромофоры	6
2.3 Подходы к синтезу триарилпиразолинов	8
2.3.1 Синтез из халконов и гидразинов	8
2.3.2 Синтез из аналогов халконов	10
2.3.3 Синтез [3 + 2] циклоприсоединением	12
2.4 Синтез других изомеров пиразолина	13
2.4.1 Синтез 3-пиразолинов	13
2.4.2 Синтез 1-пиразолинов	14
2.5 Реакции пиразолинов	16
2.5.1 Реакции окисления	16
2.5.2 Реакции восстановления	17
<b>3 Результаты и обсуждение</b>	<b>18</b>
3.1 Взаимодействие формилированного декафтортриарилпиразолина с бинуклеофилами	18
3.2 Введение разделительного блока	19
<b>4 Экспериментальная часть</b>	<b>25</b>
<b>5 Заключение</b>	<b>30</b>
<b>Приложение А Спектры</b>	<b>31</b>
<b>Список литературы</b>	<b>36</b>

## Список сокращений

**НСМО** Низшая Свободная Молекулярная Орбиталь

*in situ* В реакционной смеси

**ДМФА** N,N-диметилформамид

**DMAP** 4-Диметиламинопиридин

**DIAD** Диизопропилазодикарбоксилат

**DCC** 1,3-Дициклогексилкарбодиимид

**KCCB** Константа спин-спинового взаимодействия

**TAFS** Toluic Acid Fluorinated Sulfide (бис[4-метил-3,5-бис({[2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фенил]тио}метил)бензоил)

**TATBS** Toluic Acid Tert-Butyl Sulfide (3,5-бис({[4-(трет-бутил)фенил]тио}метил)4-метилбензоил)

**MATBS** Mesitylenecarboxylic Acid Tert-Butyl Sulfide (3,5-бис({[4-(трет-бутил)фенил]тио}метил)-2,4,6-триметилбензоил)

# 1 Введение

Увеличивающиеся объемы передаваемой информации ставят задачу создания новых методов ее обработки, в том числе оптических. Большую перспективу имеют электрооптические (ЭО) модуляторы, основанные на композициях хромофор-полимер. Рабочей средой в таких устройствах является органический донорно-акцепторный хромофор, проявляющий нелинейность второго порядка.

Органические нелинейно-оптические (НЛО) материалы обладают важным преимуществом относительно неорганических — большими значениями НЛО восприимчивости второго порядка и, соответственно, меньшими величинами управляющих напряжений, и относительно полупроводниковых — высокой температурной стабильностью спектральных ЭО свойств.

Отличительным свойством органических НЛО материалов является возможность получения хромофоров, поглощающих в заданной области спектра. В настоящее время актуальны разработки материалов, работающих в двух спектральных областях: 1300–1550 нм (область нулевой дисперсии кварцевого оптического волокна) и 830–900 нм (окно прозрачности атмосферы).

Важными являются также пленкообразующие свойства органических хромофоров, так как эффективность работы ЭО модулятора зависит, в том числе, от эффективности ориентации молекул хромофора в полимерной матрице. С этой целью в структуру хромофоров вводятся разветвленные (дендроидные) заместители, препятствующие агрегации молекул хромофора в полимере при больших концентрациях.

Синтез хромофоров для ЭО модуляторов является одним из основных направлений научной тематики в Лаборатории органических светочувствительных материалов НИОХ СО РАН. В качестве таких хромофоров используются полиметиновые красители биполярной структуры с различной длиной полиметиновой цепи. Ранее в лаборатории был синтезирован ряд новых хромофоров для спектральной области 720–760 нм с использованием полифторированных триарилпиразолинов в качестве донорных блоков [1].

Целью данной работы является синтез новых нелинейных хромофоров на основе полифторированных триарилпиразолинов. Таким образом, были сформулированы следующие задачи:

1. Разработать подход к синтезу нелинейных хромофоров на основе полифторированных триарилпиразолинов, замещенных бифункциональными нуклеофилами для области 500–600 нм и для ИК-области.
2. Оптимизировать методику введения в молекулу хромофора дендроидных заместителей.

**Вклад автора.**

## 2 Обзор литературы

### 2.1 Нелинейно-оптические хромофоры и их применение

Нелинейные оптические среды — это такие среды, в которых вектор поляризации  $\mathbf{P}$  зависит от напряженности внешнего электрического поля  $\mathbf{E}$  нелинейно:

$$\mathbf{P} = \mathbf{P}_0 + \chi_{ij}^{(1)} E_i + \chi_{ijk}^{(2)} E_i E_j + \dots, \quad (2.1)$$

Разобраться  
с тензора-  
ми

где  $\chi^{(n)}$  —  $n$ -ый нелинейный коэффициент.

Такое свойство этих сред позволяет проявляться нелинейными оптическим эффектам: генерации кратных гармоник, сложению частот, генерации разностной частоты и другим многофотонным процессам.

Нелинейность второго порядка позволяет управлять нелинейными эффектами с помощью внешнего электрического поля (эффект Поккельса). Она требует отсутствия центра симметрии в молекуле; на практике это достигается использованием асимметричного донорно-акцепторного хромофора. Второй нелинейный коэффициент образца  $\chi_{ijk}^{(2)}$  зависит от молекулярной восприимчивости  $\beta_{ijk}$  следующим образом:

$$\chi^{(2)} \propto N \beta_{ijk} \langle \cos^3 \theta \rangle, \quad (2.2)$$

где  $N$  — плотность образца ( $\text{м}^{-3}$ ), член  $\langle \cos^3 \theta \rangle$  соответствует отклонению формы молекулы от сферы. Тогда основной элемент тензора электрооптического эффекта Поккельса  $r_{33}$  выражается как:

$$r_{33} = \frac{-2\chi^{(2)}}{\eta^4}, \quad (2.3)$$

где  $\eta$  — показатель преломления.

Таким образом, для максимизации нелинейных свойств хромофоров согласно уравнению 2.2 необходимо увеличивать как молекулярную восприимчивость  $\beta$ , которая зависит от структуры хромофора, так и произведение  $N \langle \cos^3 \theta \rangle$ , которое зависит от расположения молекул хромофора в матрице и межмолекулярного взаимодействия [2].

Оно надо  
настолько  
подробно?

Материалы на основе нелинейных донорно-акцепторных хромофоров применяются в электрооптических (ЭО) модуляторах. Электрооптический модулятор — устройство сопряжения между электрическими и оптическими системами связи, позволяющее преобразовывать электрический сигнал в оптический [3].

Большинство современных коммерческих образцов ЭО модуляторов основаны на неорганических нелинейно-оптических материалах, например на ниобате лития. Неорганические НЛО материалы по сравнению с органическими имеют ряд недостатков: низкая нелинейная

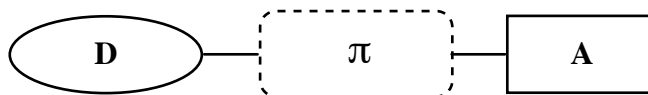
восприимчивость и, как следствие, высокие значения управляющих напряжений, зависимость НЛО свойств от температуры и ограниченность полосы модулируемого излучения.

Таким образом, применение органических материалов полимер-хромофор позволяет создавать более эффективные ЭО модуляторы с использованием методов фотолитографии и микрорепечати [4].

## 2.2 Сопряженные донорно-акцепторные хромофоры

Сопряжённые донорно-акцепторные хромофоры представляют большой интерес из-за их электрооптических свойств: система сопряженных двойных связей позволяет образовать низколежащую НСМО и реализовать внутримолекулярный перенос заряда. Они применяются в таких областях, как органическая электроника, электрооптика, фотовольтаика [5].

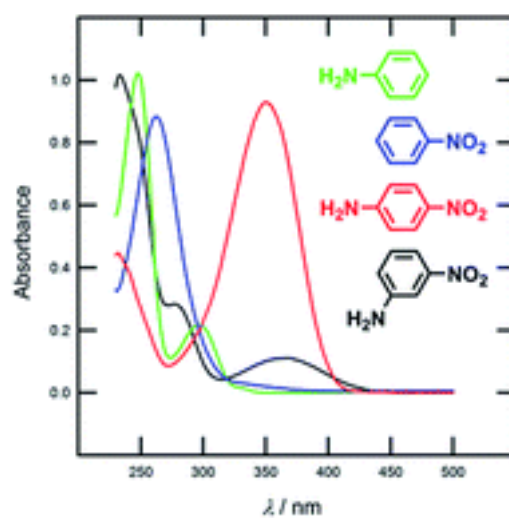
Общая структура донорно-акцепторного хромофора представлена на Рис. 2.1 и включает в себя донорный блок (**D**),  $\pi$ -сопряженный мостик ( $\pi$ ) и акцепторный блок (**A**).



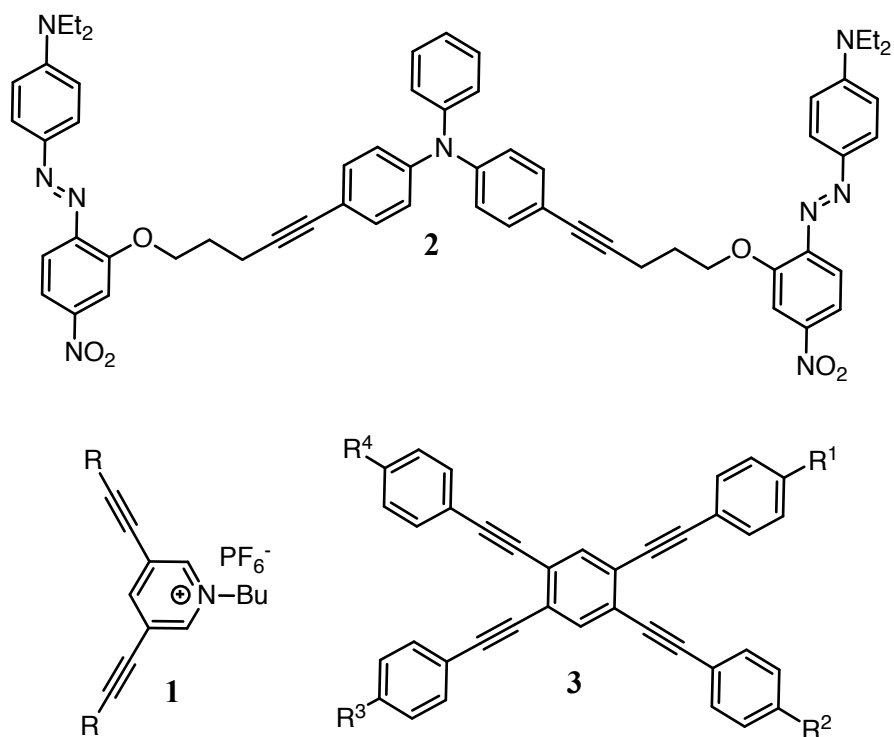
**Рис. 2.1:** Общая структура донорно-акцепторных хромофоров

Внутримолекулярный перенос заряда хорошо заметен при сравнении спектров поглощения анилина, нитробензола, *пара*- и *мета*-нитроанилина (Рис. 2.2). В спектре *пара*-нитроанилина присутствует интенсивная полоса переноса заряда из-за сопряжения, присутствующего в молекуле и возможности образования цвиттерионной резонансной структуры. В спектре *мета*-нитроанилина соответствующая полоса имеет гораздо меньшую интенсивность из-за отсутствия сопряжения между нитрогруппой и аминогруппой [5].

Донорно-акцепторные хромофоры могут иметь различные организации: линейную (дипольную) —  $D-\pi-A$ , квадрупольную —  $D-\pi-A-\pi-D$  или  $A-\pi-D-\pi-A$ , октапольную —  $(D-\pi)_3-A$  или  $(A-\pi)_3-D$ . В литературе описаны хромофоры с более редкими структурами, такие как V-образная **1** [6], Y-образная [7], H-образная **2** [8] и X-образная **3** [9—11].



**Рис. 2.2:** Сравнение спектров поглощения анилина, нитробензола, *para*- и *meta*-нитроанилина [5]



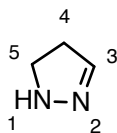
**Рис. 2.3:** Различные структуры нелинейных хромофоров

## 2.3 Подходы к синтезу триарилпиразолинов

2-Пиразолины (Рис. 2.4) были впервые синтезированы в 19 веке Фишером и Кнёвенагелем реакцией  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов и кетонов с фенилгидразином при кипячении в уксусной кислоте.

Химия пиразолинов получила развитие в середине XX века в связи с применением арилпиразолинов в качестве оптических отбеливателей и органических сцинтилляторов. Благодаря их люминисцентным свойствам в настоящее время они используются для создания органических светодиодов (OLED) [12—14].

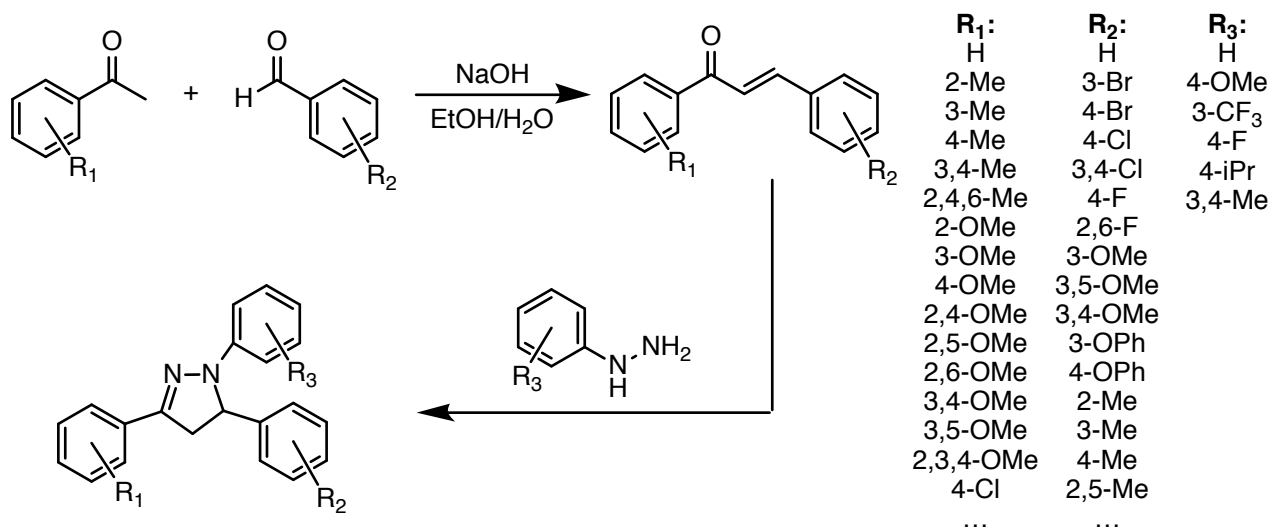
Производные пиразолина проявляют биологическую активность, поэтому их синтез представляет большой интерес [15—17]. Пиразолины проявляют противомикробную [18], противодиабетическую [19], противоэпилептическую [20], антиоксидантную [21], противовоспалительную [22] активность.



**Рис. 2.4:** Структура и нумерация атомов 2-пиразолина

### 2.3.1 Синтез из халконов и гидразинов

Основным способом синтеза 2-пиразолинов является реакция конденсации халконов с гидразинами. Этот подход является достаточно общим, как было показано в работе [23], где таким способом была получена библиотека из 7680 1,3,5-триарилпиразолинов с различными заместителями во всех трех ароматических ядрах.



**Схема 2.1:** Синтез триарилпиразолинов с использованием халконов



Халконы представляют собой соединения с двумя электрофильными центрами — карбонильной группой и сопряженной связью C=C. Однако в реакциях халконов с гидразинами наблюдается высокая региоселективность (в отличие от, например, 1,3-дикетонов), в реакцию с атомом азота первой вовлекается карбонильная группа. Такое поведение обычно объясняют повышенной нуклеофильностью первичного атома азота в замещенных гидразинах по сравнению с вторичным.

Механизм образования пиразолинов (Схема 2.2) включает в себя образование гидразона и атаку вторичного атома азота на сопряженную двойную связь, замыкающую цикл. Стадия замыкания цикла является лимитирующей и ее скорость значительно зависит от пространственного и электронного строения гидразона, а также от кислотности среды.

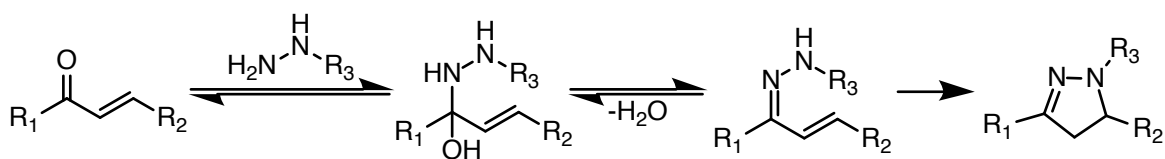


Схема 2.2

В случае фенилгидразина лимитирующей стадией является дегидратация, а стадия циклизации является быстрой и самопроизвольной. На ход реакции в наибольшей мере влияет заместитель при карбонильной группе ( $R_1$ ) и его влияние мало зависит от кислотности среды. Было показано, что реакция фенилгидразина с диарилденацетонами происходит по фрагменту, содержащему донорную группу [24].

Обычно сначала получают халкон конденсацией Кляйзена-Шмидта в основных условиях и вводят его в реакцию с арилгидразином в кислых условиях. Однако описаны как конденсация в кислых условиях [25; 26], так и циклизация в основных [27—31].

Существует *one-pot* модификация этого метода (Схема 2.3), в этом варианте халкон не выделяется в индивидуальном виде, а сразу же реагирует с фенилгидразином, присутствующим в реакционной смеси. При этом реакция проводится целиком в основной среде [32].

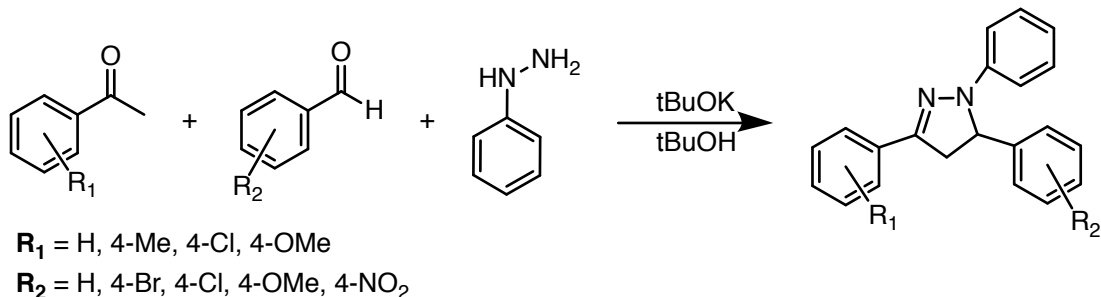
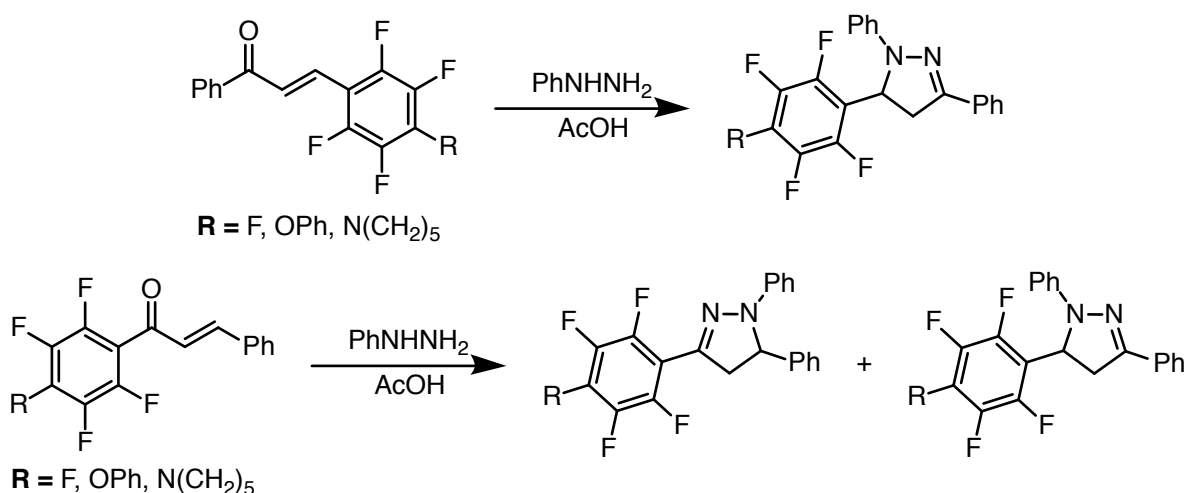


Схема 2.3

В недавнее время были предприняты попытки проводить реакцию в более экологичных условиях, используя в качестве циклизующего агента вольфрамсерную кислоту [33] и целлюлозосульфоновую кислоту [34]. Также в качестве экологически чистых методов исследовались синтез в водных растворах [35], механохимический синтез [36], микроволновый синтез [37] и ультразвуковой синтез [38].

Получение полифторированных триарилпиразолинов несет в себе больше сложностей: в случае разных заместителей халкона часто не удается подобрать условия реакции таким образом, чтобы получать селективно один региоизомер — образуется смесь продуктов с разными заместителями в положениях 3 и 5. Так, в работе [39] изучается взаимодействие фенилгидразина с халконами, с одним полифторированным кольцом (Схема 2.4).



**Схема 2.4:** Образование двух региоизомеров 2-пиразолина

Было обнаружено, что халконы с акцепторным заместителем при двойной связи при кипячении образуют один региоизомер пиразолина, а халконы с акцепторным заместителем при карбонильной группе — два региоизомера в сравнимых количествах. Это можно объяснить большим различием  $\sigma^*$ -констант заместителей при двойной связи ( $C_6F_5CO$  и  $Ph$ ), из-за чего усиливается электрофильный характер  $\beta$ -атома углерода, что дает возможность нуклеофильной атаки фенилгидразина как по карбонильной группе, так и по двойной связи.

### 2.3.2 Синтез из аналогов халконов

Сопряженные енины можно считать аналогами халконов, поскольку при гидратации тройной связи образуется соответствующий кетон. В работе [40] была исследована реакция циклизации арилгидразинов с 1,3-енинами при катализе различными метал-содержащими реагентами (Схема 2.5). Было показано, что при микроволновом облучении смеси сопряженных енинов с арилгидразинами в присутствии  $Zn(OTf)_2$  наблюдается наилучший выход соответствующих пира-

золинов. В ходе реакции происходит двойное гидроаминирование сначала тройной, а потом двойной связи.

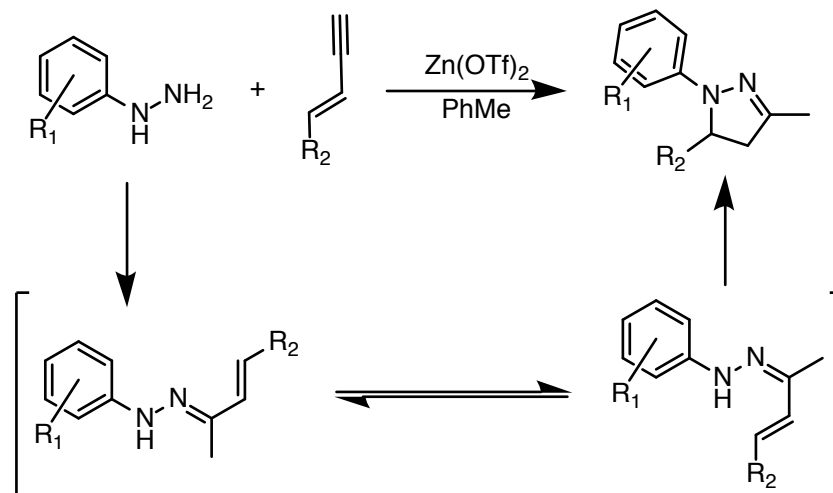


Схема 2.5

Некоторые пропаргиловые спирты способны вступать в перегруппировку с образованием халконов. При исследовании реакции сочетания Соногаширы вторичных пропаргиловых спиртов с арилгалогенидами было обнаружено, что при наличии акцепторных заместителей в арилгалогениде такая перегруппировка может происходить под действием триэтиламина, который присутствует в реакционной смеси (Схема 2.6) [41].

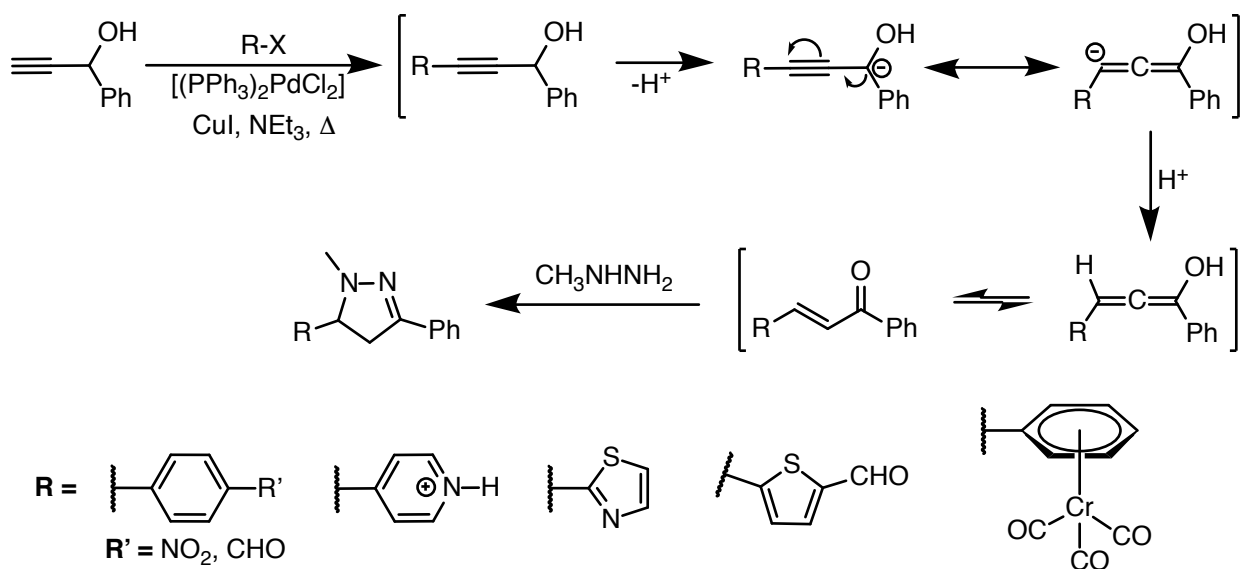


Схема 2.6

Пропаргиловые спирты, не содержащие акцепторных заместителей, также способны вступать в эту перегруппировку, однако в более жестких условиях. В работе [42] была разработана и оптимизирована методика синтеза пиразолинов из пропаргиловых спиртов и арилгидразидов в присутствии  $tBuOK$  (Схема 2.7).

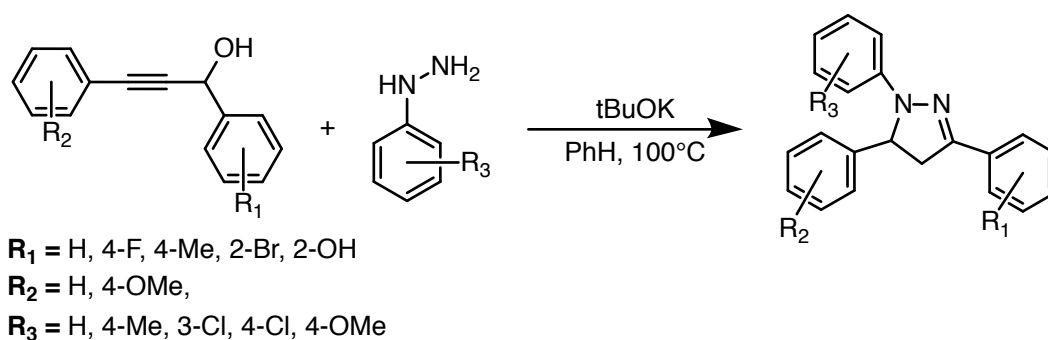


Схема 2.7

### 2.3.3 Синтез [3 + 2] циклоприсоединением

Второй способ синтеза пиразолинов использует [3 + 2] циклоприсоединение илидов азометиновых иминов **4** к алкинам. Циклоприсоединение 1,3-диполей к диполярофилам является удобным способом получения пятичленных циклов. Наиболее известным примером таких реакций является присоединение азидов к алкинам. Считается, что [3 + 2] циклоприсоединение идет по согласованному механизму. Использование комплексов металлов с хиральными лигандами в качестве катализаторов позволяет селективно получать энантиомерно чистые пиразолины. Циклоприсоединение илидов азометиновых иминов к алкенам дает полностью насыщенные аналоги пиразолинов — пиразолидины [43].

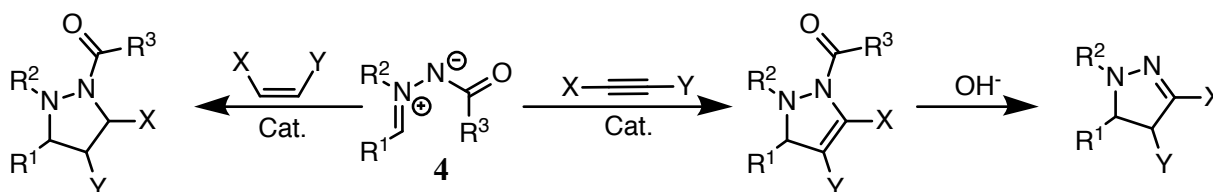


Схема 2.8: Синтез триарилпиразолинов с использованием [3 + 2] циклоприсоединения

Азометиновые ими́ды можно представить в виде четырех резонансных структур (Рис. 2.5) — двух иминных и двух диазониевых. Чаще всего их изображают с зарядами, локализованными на атомах азота, такое распределение зарядов соотносится с квантовомеханическими расчетами [43].

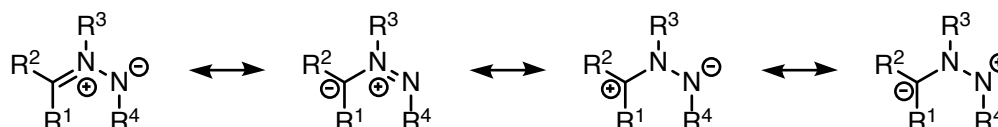
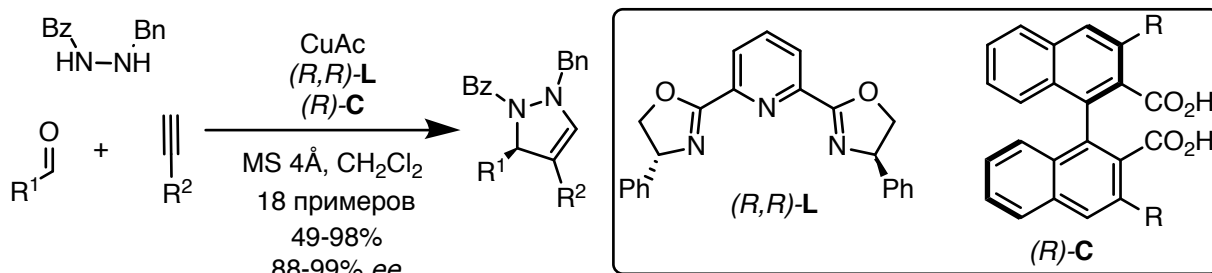


Рис. 2.5: Резонансные структуры илидов азометиновых иминов

Синтез пиразолинов, исходя из ациклических илидов азометиновых иминов, получаемых *in situ*, был подробно изучен в работе [44]. В этой работе было синтезировано более 18

пиразолинов и проведена оптимизация условий реакции: было изучено влияние различных солей Cu(I) и заместителей лигандов и субстратов.

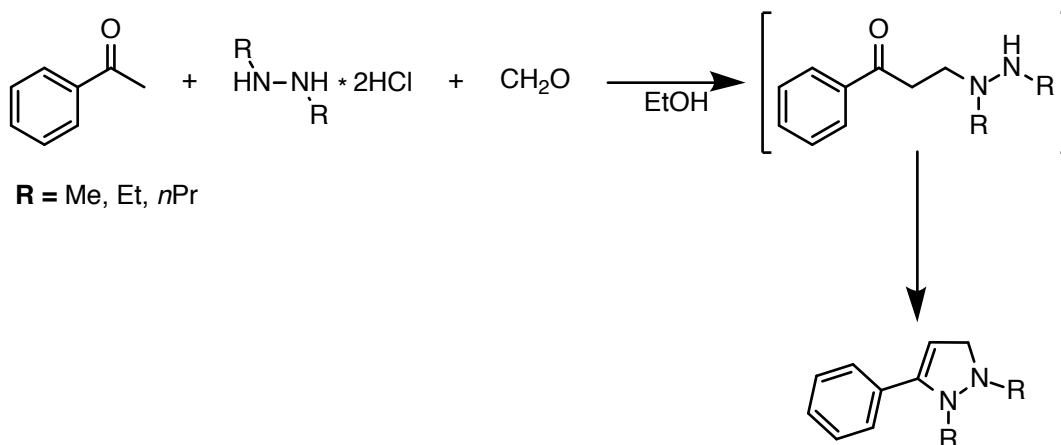


**Схема 2.9:** Энантиоселективный синтез пиразолинов с использованием [3 + 2] циклоприсоединения [44]

## 2.4 Синтез других изомеров пиразолина

### 2.4.1 Синтез 3-пиразолинов

3-Пиразолины существуют только в 1,2-дизамещенном виде за исключением нескольких примеров. Для 3-пиразолинов незамещенных по обоим атомам азота существует лишь один пример описанный в [45], 3-пиразолины, замещенные только по одному атому азота несколько более известны [46—49]. Главным способом синтеза 1,2-замещенных 3-пиразолинов является реакция Манниха симметричных дизамещенных гидразинов с формальдегидом и кетоном. Получающееся основание Манниха вступает во внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующего 3-пиразолина (Схема 2.10). Позиция двойной связи была подтверждена с помощью ИК-спектроскопии, показавшей наличие сопряжения между двойной связью пиразолина и бензольным кольцом.



**Схема 2.10**

Конденсация гидрида фталевой кислоты с коричным альдегидом дает региоизомерные 3-пиразолины (Схема 2.11), которые при гидролизе превращаются в соответствующие 2-

пиразолины. Образование 3-пиразолина было подтверждено с помощью расщепления молекулы и элементного анализа [50].

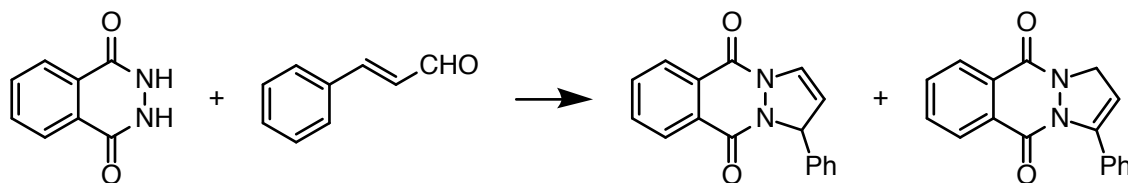


Схема 2.11

#### 2.4.2 Синтез 1-пиразолинов

В работах [51—54] описан синтез 1-пиразолинов из соединений, содержащих двойную связь и производных диазометана. Обычно 1-пиразолины нестабильны и склонны к перегруппировке в соответствующие 2-пиразолины (Схема 2.12), что было показано в [52; 53].

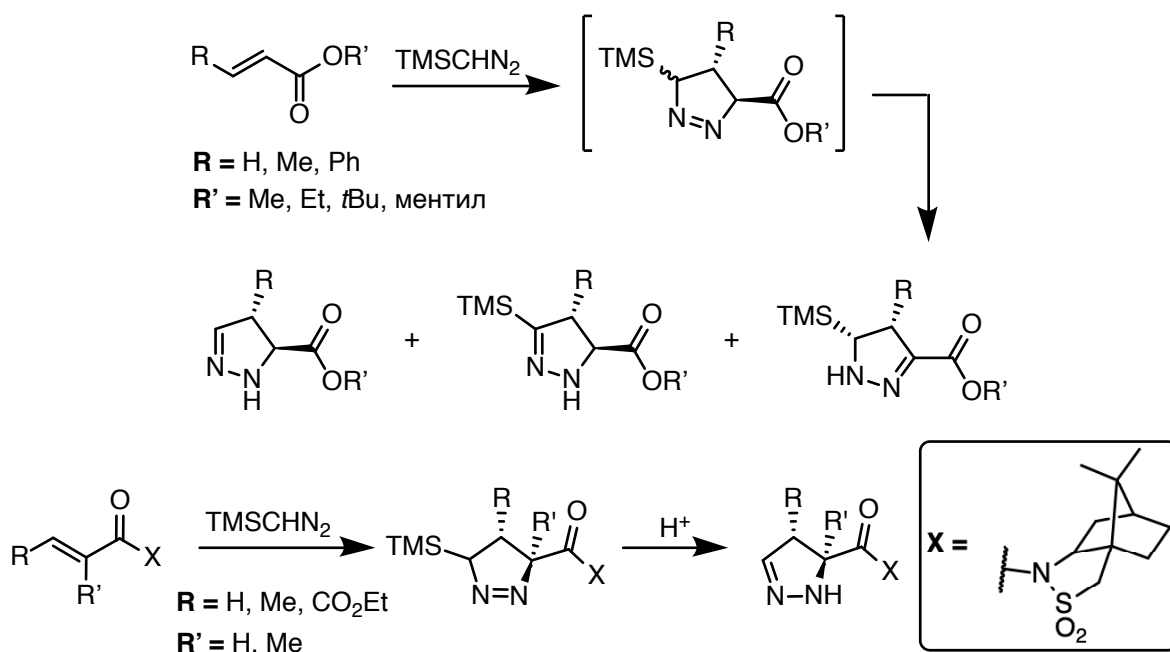


Схема 2.12

В [51] взаимодействием цефалоспорина содержащего экзоциклическую связь и диазометана был получен сравнительно стабильный 1-пиразолин. Полученное соединение не подвергается никакому изменению при кипячении в толуоле в течение 8-ми дней, но в диметилформамиде дает смесь двух продуктов: циклопропана, соответствующего присоединению карбена по исходной двойной связи, и винильного производного (Схема 2.13).

Тетразамещенные 1-пиразолины полученные в работе [54] из защищенных аддуктов Бейлиса-Хиллмана и ацилдиазометанов имеют по два заместителя в положениях 3 и 5, и поэтому не могут перегруппироваться в соответствующие 2-пиразолины.

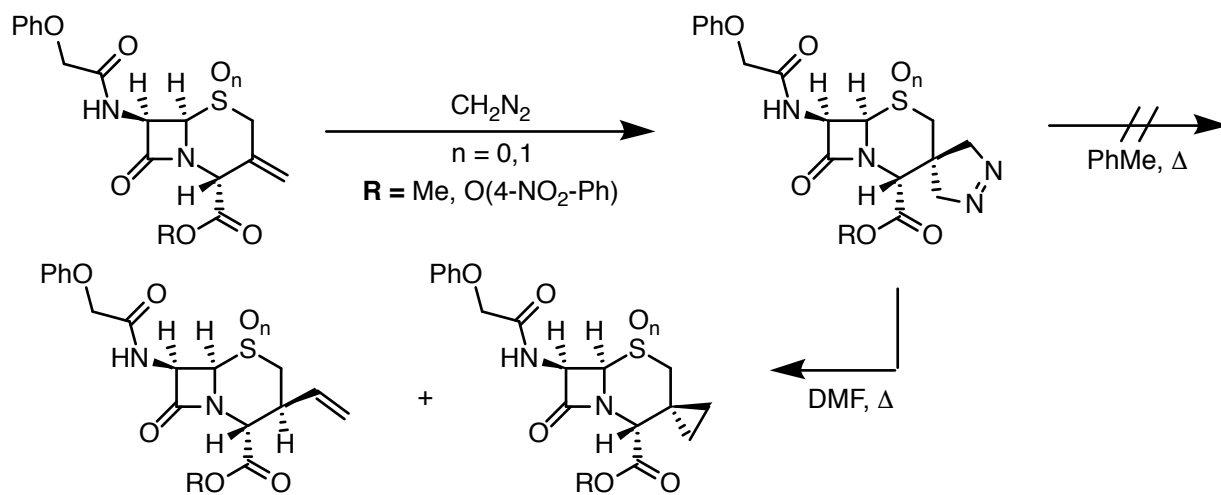
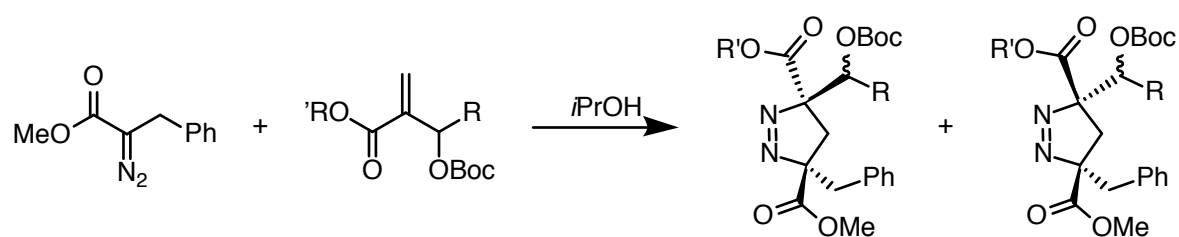


Схема 2.13



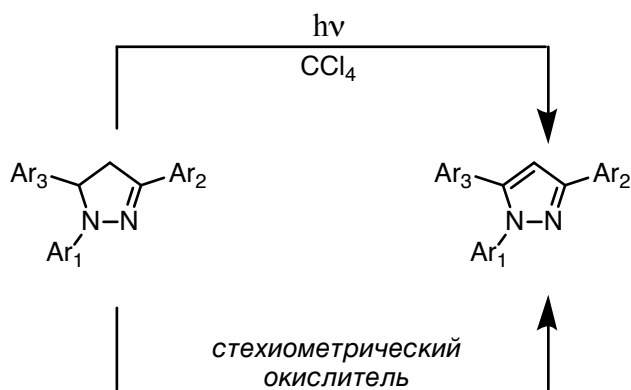
$\mathbf{R} = 4\text{-NO}_2\text{-Ph}, 4\text{-CN-Ph}, 4\text{-F-Ph}, 4\text{-Cl-Ph}, 4\text{-Br-Ph}, \text{Ph}, 4\text{-Me-Ph}, 3\text{-CF}_3\text{-Ph}, 3\text{-Me-Ph}, 2\text{-Br-Ph}, 2\text{-нафтил} \dots$   
 $\mathbf{R}' = \text{Me}, \text{Et}$

Схема 2.14

## 2.5 Реакции пиразолинов

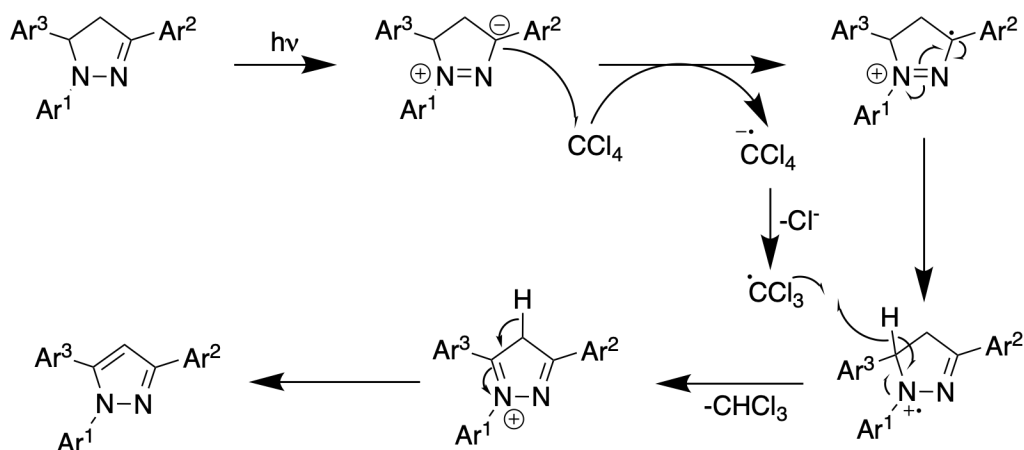
### 2.5.1 Реакции окисления

Пиразолины неустойчивы к окислению — они могут быть переведены в соответствующие пиразолы действием различных окислителей (Схема 2.15). При этом возможно как стехиометрическое окисление [55—60], так и каталитическое [61—63].



**Схема 2.15:** Окисление пиразолинов в пиразолы

Также описано окисление пиразолинов в хлорированных растворителях (1,2-дихлорэтан и  $CCl_4$ ) под действием видимого света. В этом случае в качестве окислителя выступает растворитель. Для этой реакции в работах [64; 65] был предложен механизм (Схема 2.16), включающий фотовозбуждение молекулы пиразолина, перенос электрона на молекулу растворителя и дальнейшие превращения получившегося катион-радикала.



**Схема 2.16:** Предполагаемый механизм окисления пиразолинов под воздействием света

Радикальный характер этой реакции подтверждается тем, что добавление в реакционную смесь радикальных ингибиторов замедляют реакцию. Однако полного ингибирования не наблюдается, поскольку стадия образования пиразолинового радикала не является лимитирующей [65].



### 2.5.2 *Реакции восстановления*

### 3 Результаты и обсуждение

Ранее было показано [1; 66], что формильные производные триарилпиразолинов, содержащих полифторфенильные остатки в положениях 5 или 3 пиразолинового цикла, могут служить эффективными донорами в синтезе сопряженных донорно-акцепторных хромофоров с поглощением при 720–760 нм. В развитие этой тематики была поставлена задача синтеза Д-А хромофоров с использованием декафторзамещенных производных триарилпиразолина. Наличие двух пентафторфенильных групп дает дополнительные возможности для модификации донорного фрагмента.

Альдегид **5** был наработан по литературной методике [39; 67]. Его получение представляет собой многостадийный процесс (Схема 3.1). Альдольно-кратоновой конденсацией пентафторацетофенона **6** с пентафторбензальдегидом **7** получали декафторхалкон **8**, который переводили в пиразолин **9** конденсацией с фенилгидразином. Далее кольцо в положении 1 пиразолина **9** формилировали реакцией Вильсмайера, получая альдегид **5**.

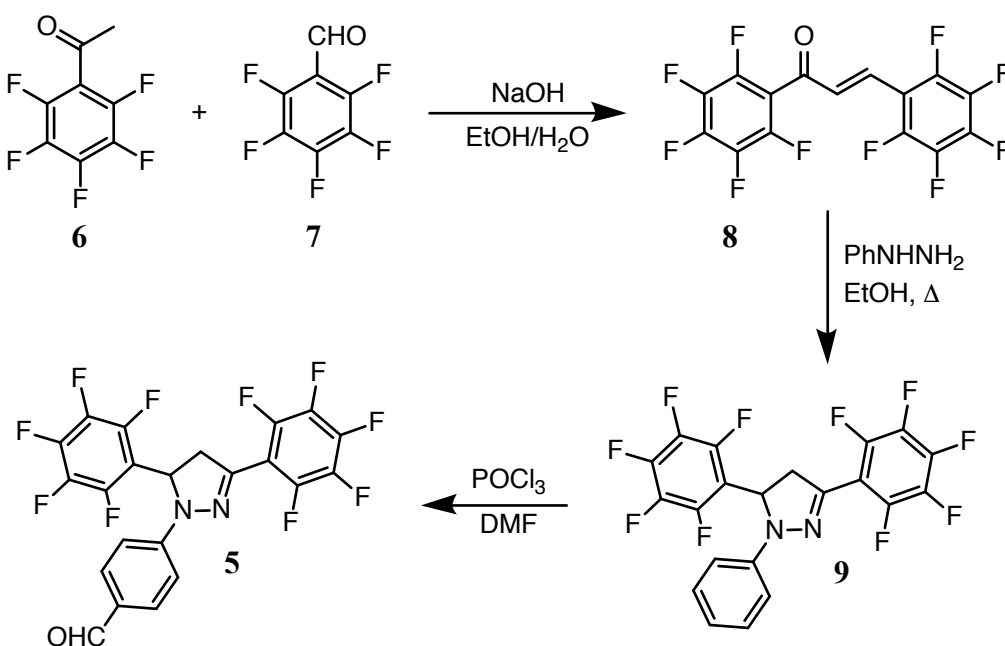


Схема 3.1: Синтез декафторпиразолина

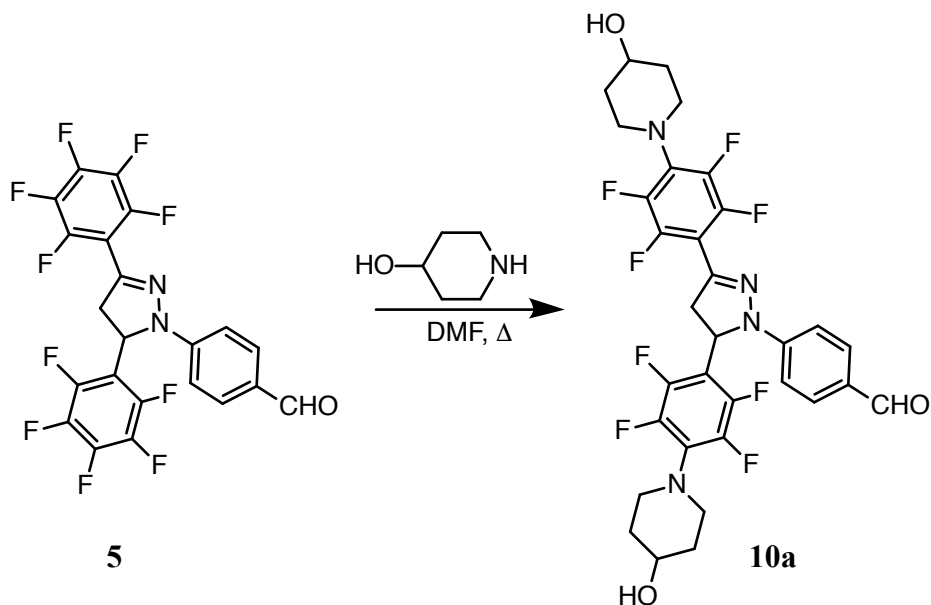
#### 3.1 Взаимодействие формилированного декафтортриарилпиразолина с бинуклеофилами

Далее атом фтора в *пара*-положении обоих колец замещали на бифункциональный нуклеофил: 4-гидроксипиперидин или пиперазин (Схема 3.2). При 60 °С реакция замещения фтора в обеих пентафторфенильных группах на остатки 4-гидроксипиперидина не идет до конца, в смеси присутствует примесь исходного соединения. Поэтому реакционную смесь выдерживали

при 100 °С. Из реакционной смеси были выделены два соединения — целевой альдегид с двумя гидроксипиперидиновыми остатками и альдегид, содержащий в одном из колец диметиламиногруппу. Установить место вступления диметиламиногруппы представляет ближайшую задачу.

Первоначально пиперазин вводили в тех же условиях, что и 4-гидроксипиперидин при этом из реакционной смеси был выделен только продукт олигомеризации (сшивки) по пиперазиновым группам. При проведении реакции при температуре 80 °С и десятикратном избытке пиперазина в реакционной смеси удается выделить продукт замещения обоих атомов фтора на остатки пиперазина в смеси с, предположительно, продуктом замещения одного из атомов фтора на диметиламиногруппу, аналогично реакции с 4-гидроксипиперидином.

Спектры ЯМР продукта **10a** явно отражают его структуру. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются сигнал альдегдного протона; сигналы системы  $AA'BB'$  *para*-фениленового кольца; три дублета дублетов, соответствующие системе АВХ пиразолинового кольца; в сильном поле — мультиплеты, соответствующие протонам пиперидиновых групп, в том числе сложный мультиплет, принадлежащий протону  $\text{CH}-\text{OH}$ . Спектр  $^{19}\text{F}$  также имеет характерный вид и содержит уширенный синглет, который соответствует атомам фтора в *орто*-положении кольца в 5 положении пиразолина. Считается, что это уширение связано с взаимодействием этих атомов фтора с ароматическим кольцом в 1 положении пиразолина.



**Схема 3.2:** Замещение атомов фтора на остатки 4-гидроксипиперидина

### 3.2 Введение разделительного блока

После этого гидроксигруппу альдегида **10a** ацилировали хлористым бензоилом (Схема 3.3). Были испытаны два подхода: бензоилирование большим избытком хлористого бензоила и бен-

зоилирование с катализом DMAP и стехиометрическим количеством хлористого бензоила. В результате было обнаружено, что использование DMAP позволяет сократить время реакции с 6–8 часов до 2 в случае хлористого бензоила и требует гораздо меньшего избытка хлорангидрида (1.25 экв. против 3 экв. при проведении реакции без катализатора).

О полном ацилировании OH-групп можно судить по смещению сигнала протонов CH–OH в слабое поле.

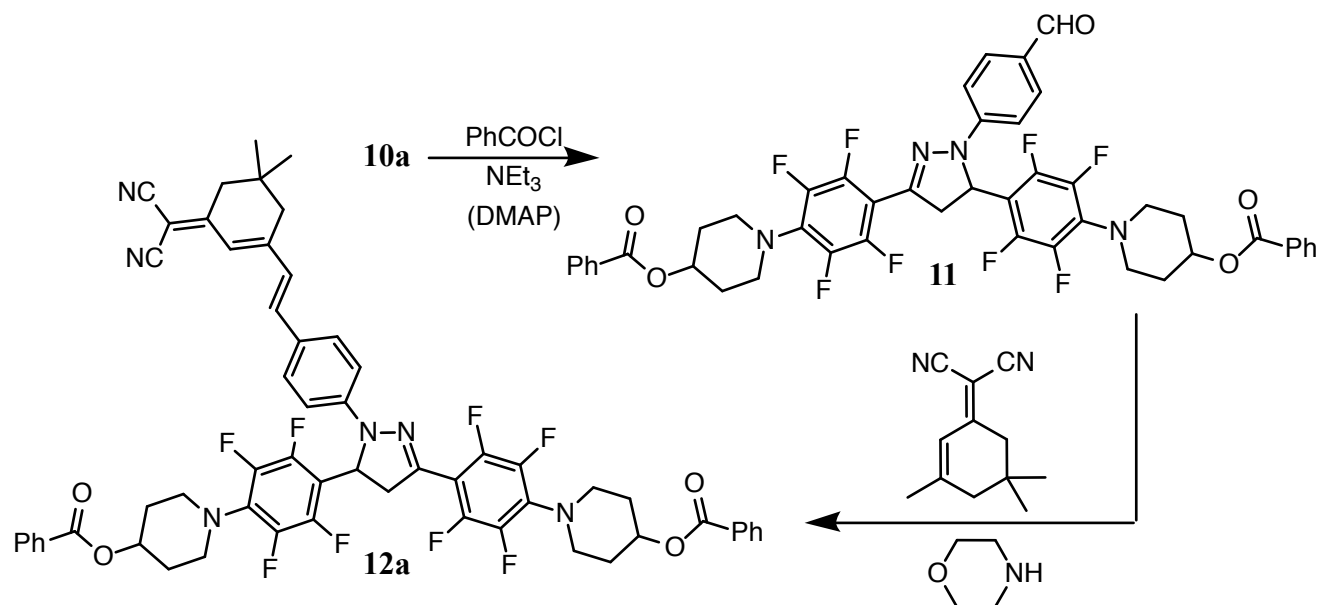


Схема 3.3

Также мы исследовали альтернативную последовательность реакций: конденсацию альдегида **10a** с дицианоизофороном и последующее ацилирование полученного OH-красителя **13a** (Схема 3.4).

При сопоставимых выходах на стадии ацилирования более выгодным является подход с конденсацией и последующим ацилированием, поскольку он позволяет использовать меньшее количество хлорангидрида, получение которого представляется собой значительную сложность. В итоге оптимизированная последовательность реакций и методика ацилирования позволила снизить требуемое количество ацилирующего реагента.

Мы обнаружили, что при длительной выдержке реакционной смеси вместо пиразолина **12a** образуется соответствующий пиразол. На образование пиразола указывает отсутствие в <sup>1</sup>H ЯМР спектре сигналов ABX-системы пиразолина и отсутствие в спектре <sup>19</sup>F уширенного синглета.

Также мы наблюдали окисление пиразолина в пиразол даже при кратковременной выдержке в темноте в хлорированных растворителях (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и CDCl<sub>3</sub>). При этом для предшественника соединения **12a** — альдегида **10a** окисления не наблюдалось даже при длительной выдержке в хлороформе на свету. Это может быть связано с предполагаемым механизмом окис-

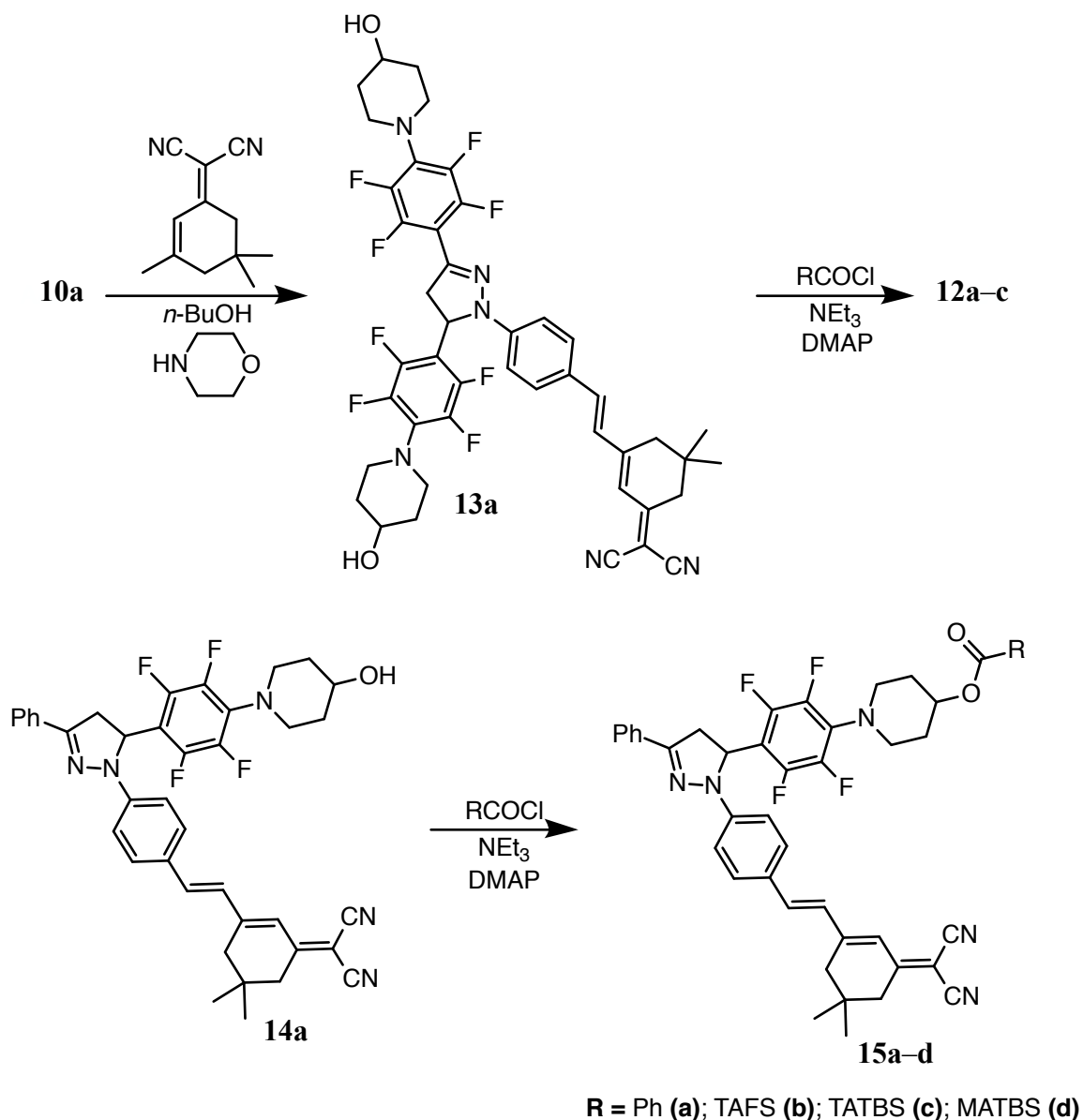
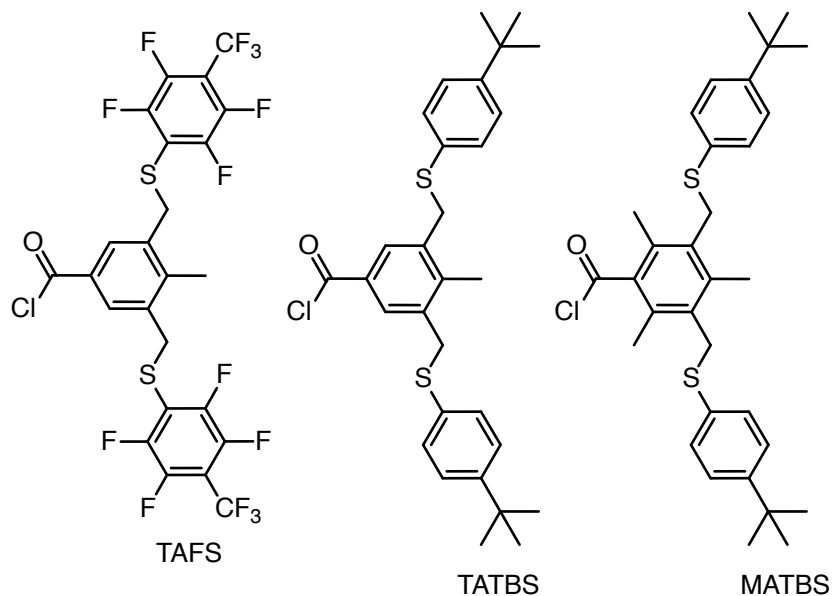


Схема 3.4

ления (Схема 2.16 на стр. 16); введение в молекулу акцептора упрощает образование цвиттер-онной структуры, играющей ключевую роль в процессе окисления. Таким образом, наилучшая стратегия при синтезе и очистке производных альдегида **10a** — избегать хлорсодержащих растворителей.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **13a** характеристическими являются сигналы  $AB$ -системы двойной связи с КССВ около 15 Гц, что указывает на  $E$ -конфигурацию двойной связи, синглет при 6.72 м.д., соответствующий протону при двойной связи дицианоизофорона, два синглета при 2.61 и 2.55 м.д., принадлежащих  $\text{CH}_2$  группам дицианоизофорона и синглет при 1.04 м.д., принадлежащий двум метильными группам дицианоизофорона.

По оптимизированной методике (Схема 3.4) мы синтезировали производные соединений **13a** и **14a**<sup>1</sup> с разделительными блоками (Рис. 3.1)<sup>2</sup> — эфиры **12a–c** и **15a–d**. В целом, реакция ацилирования идет достаточно быстро и с хорошим выходом (Таблица 3.1, Таблица 3.2), однако в случае соединения **15d** выход продукта составляет всего 7.5 %.



**Рис. 3.1:** Структуры использованных разделительных блоков

Это может быть связано с тем, что хлорангидрид является стерически затрудненным, а следовательно, затруднен подход ОН-группы к карбонильной группе. Для получения соединения **15d** мы использовали несколько вариаций общей методики: увеличение времени реакции, замена растворителя с бензола на ацетонитрил, проведение реакции при повышенной температуре с нагревом микроволновым излучением, однако это не привело к повышению выхода.

В качестве альтернативных способов получения целевых эфиров мы также исследовали реакцию Мицунобу и реакцию Штеглиха (взаимодействие спирта с кислотой в присутствии DCC и DMAP).

<sup>1</sup>Соединения предоставлены ...???

<sup>2</sup>Соединения предоставлены ...???

Таблица 3.1

№	Реагент	Субстрат	Экв. реагента	Продукт	Условия	Время реакции, ч	Выход, %
1	PhCOCl	<b>10a</b>	6	<b>11</b>	PhH, NEt <sub>3</sub>	24	74
2	PhCOCl	<b>10a</b>	2.5	<b>11</b>	PhH, NEt <sub>3</sub> , DMAP	6	74
3	PhCOCl	<b>13a</b>	3	<b>12a</b>	PhH, NEt <sub>3</sub> , DMAP	2	25
4	TAFS–Cl	<b>13a</b>	3	<b>12b</b>	PhH, NEt <sub>3</sub> , DMAP	2	30
5	TATBS–Cl	<b>13a</b>	3	<b>12c</b>	PhH, NEt <sub>3</sub> , DMAP	6	55

Таблица 3.2: Результаты ацилирования соединения **14a**

№	Реагент	Экв. реагента	Продукт	Условия	Время реакции, ч	Выход, %
1	PhCOCl	1.5	<b>15a</b>	PhH, NEt <sub>3</sub> , DMAP	4	92
2	TAFS–Cl	1.5	<b>15b</b>	PhH, NEt <sub>3</sub> , DMAP	2.5	97
3	TATBS–Cl	1.5	<b>15c</b>	PhH, NEt <sub>3</sub> , DMAP	3	59
4	TATBS–OH	1	<b>15c</b>	ТГФ, DIAD, PPh <sub>3</sub>	2.5	
5	TATBS–OH	1	<b>15c</b>	PhH, DCC, DMAP	12	22
6	MATBS–Cl	1.5	<b>15d</b>	PhH, NEt <sub>3</sub> , DMAP	12	7.5
7	MATBS–Cl	1.5	<b>15d</b>	MeCN, NEt <sub>3</sub> , DMAP	36	7.5
8 <sup>1</sup>	MATBS–Cl	1.5	<b>15d</b>	PhMe, NEt <sub>3</sub> , DMAP	0.5	2.5

<sup>1</sup> Реакцию проводили в микроволновом реакторе при температуре 150 °C





## 4 Экспериментальная часть

Спектральные данные получены в Исследовательском химическом центре коллективного пользования СО РАН. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AV-300 ( $^1\text{H}$ , 300.13 МГц;  $^{19}\text{F}$ , 282.37 МГц) и Bruker AV-400 ( $^1\text{H}$ , 400.13 МГц) в дейтерохлороформе, ДМСО- $d_6$  и ацетоне- $d_6$ . Значения химических сдвигов протонов приведены относительно сигналов остаточных протонов растворителей. При регистрации спектров ЯМР  $^{19}\text{F}$  в качестве внутреннего стандарта использовали  $\text{C}_6\text{F}_6$  ( $\delta_{\text{F}} = 0$  м.д.). Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  регистрировали в режиме широкополосной развязки (broadband decoupling, BB). Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Hewlett Packard 8453. Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе DFS (Thermo Fisher Scientific) в режиме прямого ввода, энергия ионизации 70 эВ. Масс-спектры методом MALDI-TOF получены на приборе Autoflex Speed MALDI-TOF «Bruker Daltonic» (Германия) в режиме положительного отраженного иона, частота лазера —

уточнить 1000 Гц, ускоряющее напряжение — 19 кВ<sup>3</sup>.

Альдегид **5** синтезировали по [39; 67].

R19 **4-3,5-Бис[2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил]-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-илбензальдегид (10a)**. Раствор 3.00 г (5.9 ммоль) альдегида **5** и 1.80 г (17.8 ммоль) 4-гидроксипиперидина в 50 мл сухого ДМФА нагревали до 100 °С, выдерживали при этой температуре 6 часов и оставляли на ночь. Реакционную смесь выливали в 400 мл воды со льдом, перемешивали до таяния льда и отфильтровывали осадок. Осадок на фильтре промывали водой до нейтральной реакции, затем гексаном и сушили на воздухе. Желто-оранжевый порошок, выход 3.70 г (93 %). Продукт очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , элюент —  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ацетонитрил, градиент 5:1 – 2:3. Собирали желтые фракции, анализировали ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ацетонитрил, 2:1,  $R_f \approx 0.25 - 0.3$ ).  $T_{\text{пл}}$  155–159 °С. МС (DFS) Найдено  $[\text{M}^+]$ : 668.2023.  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_4\text{F}_8$ . Рассчитано: М 668.2028. ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 9.77 (с, 1 H, CHO), 7.76 (д, 2 H, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J=8.8$  Гц), 7.17 (д, 2 H, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J=8.8$  Гц), 5.98, 4.16, 3.90 (все дд, все по 1 H, система ABX пиразолина,  $J=18.2, 13.1, 5.3$  Гц), 3.86–3.69 (м, 3 H), 3.63–3.47 (м, 2 H), 3.47–3.31 (м, 2 H), 3.28–3.17 (м, 2 H), 3.17–3.03 (м, 2 H), 2.00–1.82 (м, 4 H), 1.77–1.50 (м, 4 H). ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ацетон- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 22.27 (дд, 2 F,  $J=18.4, 6.9$  Гц), 18.05 (уш. с., 2 F), 12.62 (дд, 2 F,  $J=20.8, 6.5$  Гц), 11.67 (дд, 2 F,  $J=17.6, 6.0$  Гц). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 190.41, 147.40, 146.52, 146.02, 144.49, 144.05, 142.98, 141.03, 140.61, 131.67, 131.03, 130.93, 128.59, 112.66, 110.35, 110.22, 110.10, 104.00, 77.15, 76.90, 76.64, 67.18, 67.15, 51.57, 48.54, 48.51, 48.48, 48.44, 43.57, 34.85, 34.83.

R20 **[1-(4-Формилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3,5-диил]бис(2,3,5,6-тетрафтор-4,1-фенилен)бис(пиперидин-1,4-диил)дибензоат (16a)**. Способ 1 Суспензию 0.50 г (0.75 ммоль)

<sup>3</sup>Исследование выполнено в центре масс-спектрометрического анализа ИХБФМ СО РАН

Таблица 4.1

Название	Производитель	Чистота	Примечание
DCC	Alfa Aesar	99%	
4-Гидроксипиперидин	Alfa Aesar	97%	
DMAP			
Ацетон	ЭКОС 1	ЧДА	
Ацетонитрил	Реахим	ЧДА	Над P2O5 потом сита
Бензол	Реахим	ЧДА	Над Na
Гексан	Реахим	ЧДА	
DIAD			
Диэтиловый эфир	Кузбассоргхим	ЧДА	
ДМФА	Реахим	ЧДА	Над ситами
Морфолин	Реахим	Ч	
Пентафторацетофенон	P&M Invest	99%	
Пентафторбензальдегид	ОХП НИОХ СО РАН	99%	
Пиперазин	Aldrich	99%	
Силикагель	Macherey-Nagel		0.063-0.2 мм
ТГФ	Реахим	ЧДА	Над Na
Толуол	Реахим	ЧДА	Над Na
Трифенилфосфин	Lancaster	99%	
Триэтиламин	AppliChem	99.5%	
Фенилгидразин	Acros Organics	97%	
Хлористый бензоил	Реахим	Ч	Перегнан
Хлористый метилен	Реахим	ЧДА	
Этанол	Реахим	ЧДА	

альдегида **10a** в 10 мл сухого бензола доводили до кипения и прибавляли к ней 0.62 мл (4.5 ммоль) триэтиламина и 0.35 мл (3.0 ммоль) хлористого бензоила. После двух часов кипячения прибавляли еще столько же триэтиламина и хлористого бензоила и кипятили еще сутки. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды и добавляли бензол до разделения фаз. Органическую фазу отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и удаляли растворитель в вакууме. Твердый остаток очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , элюент — бензол :  $\text{CHCl}_3$ , градиент 1:0 – 0:1. Собирали желтые фракции, элюент удаляли в вакууме и повторно очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , элюент — смесь бензол :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1. Собирали желтые фракции, растворитель удаляли в вакууме. Желтое масло, выход 0.49 г (74 %).

**Способ 2** К суспензии 0.20 г (0.3 ммоль) альдегида **10a** в 5 мл сухого бензола, прибавляли 0.11 мл (0.75 ммоль) хлористого бензоила, 0.13 мл (0.75 ммоль) триэтиламина и 2 мг DMAP. Реакционную смесь кипятили 6 часов, оставляли на ночь и удаляли растворитель в вакууме. Полученное масло очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , элюент — смесь ацетонитрил :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , градиент 1:1 – 8:1, собирали желтую фракцию, элюент удаляли в вакууме, полученное масло промывали смесью гексана с диэтиловым эфиром 1:1. Светло-желтый порошок, выход 0.19 г (74 %).  $T_{\text{пл}}$  180–183 °C. МС (DFS) Найдено  $[\text{M}^+]$ : 876.2548.  $\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{N}_4\text{F}_8$ . Рассчитано: М 876.2553. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 9.77 (с, 1 H, CHO), 8.00 – 8.14 (м, 4  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.73 (д, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.4$  Гц), 7.61 – 7.52 (м, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50 – 7.39 (м, 4  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.13 (д, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.4$  Гц), 5.75, 3.95 (оба дд, оба по 1 H, пиразолин,  $J = 17.8, 13.0, 5.9$  Гц), 5.35 – 5.11 (м, 3 H, 2 CH–OH, пиразолин), 3.65 – 3.41 (м, 4 H), 3.41 – 3.13 (м, 4 H), 2.26 – 2.03 (м, 4 H), 2.03 – 1.87 (м, 4 H). ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 21.14 (д, 2 F,  $J = 12.2$  Гц), 16.72 (уш. с, 2 F), 11.74 (с, 2 F), 11.14 – 9.71 (м, 2 F).

**(E)-{[1-(4-{2-[3-(Дицианометилен)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]винил}фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3,5-диил]бис(2,3,5,6-тетрафтор-4,1-фенилен)}бис(пиперидин-1,4-диил)дibenzoат (12a).** **Способ 1.** К суспензии 0.48 г (0.55 ммоль) альдегида **16a** в 15 мл бутанола прибавляли 0.10 г дицианоизофороны и 5 капель морфолина. Смесь кипятили в атмосфере аргона 7 часов, растворитель удаляли в вакууме. Твердый остаток очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , элюент —  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : гексан, градиент 1:1 – 0:1, затем ацетонитрил. Собирали красные фракции.

**Способ 2.** К суспензии 0.10 г (0.12 ммоль) соединения **13a** в 5 мл сухого бензола прибавляли 0.35 мл (0.30 ммоль) хлористого бензоила, 0.42 мл (0.30 ммоль) триэтиламина и 7 мг DMAP. Реакционную смесь кипятили в атмосфере аргона 10 часов, добавив еще столько же хлористого бензоила. Растворитель удаляли в вакууме. Очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , элюент — смесь ацетонитрил :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , градиент 1:10 – 1:1. Собирали оранжевые фракции, растворитель удаляли в вакууме. Темно-оранжевый порошок, выход  $T_{\text{пл}}$  145–147 °C. МС (MALDI-TOF) Найдено  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 1045.3609.  $\text{C}_{56}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{N}_6\text{F}_8$ . Рассчитано:  $[\text{M} + \text{H}]$  1045.3682.

**(E)-2-[3-(4-{3,5-Бис[2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил]-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил}стирил)-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-илиден]малононит-**

R23

**рил (13a).** К раствору 0.25 г (0.37 ммоль) альдегида **17a** и 0.070 г (0.37 ммоль) дицианоизофорона в 5 мл бутанола прибавляли 5 капель морфолина, кипятили в атмосфере аргона 7 часов и оставляли на ночь. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом и диэтиловым эфиром. Темно-красный порошок, выход 0.13 г (42 %). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.37 (д, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.7$  Гц), 7.05 (д, 2  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8.7$  Гц), 6.96 (д, 1  $\text{H}$ ,  $\text{CH} =$ ,  $J = 15.9$  Гц), 6.80 (д, 1  $\text{H}$ ,  $=\text{CH}$ ,  $J = 15.9$  Гц), 6.73 (с, 1  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{isoph}}$ ), 5.71 (дд, 1  $\text{H}_{\text{pyr}}$ ,  $J = 13.0$ , 5.6 Гц), 3.99 – 3.76 (м, 3  $\text{H}$ , 2  $\text{CH}_{\text{pip}}$ , 1  $\text{H}_{\text{pyr}}$ ), 3.75 – 3.60 (м, 2  $\text{H}$ , 2  $\text{OH}_{\text{pip}}$ ), 3.55 – 3.44 (м, 2  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_{2\text{pip}}$ ), 3.44 – 3.31 (м, 3  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_{2\text{pip}}$ , 1  $\text{H}_{\text{pyr}}$ ), 3.25 – 3.02 (м, 4  $\text{H}$ , 2  $\text{CH}_{2\text{pip}}$ ), 2.55 (с, 2  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_{2\text{isoph}}$ ), 2.41 (с, 2  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_{2\text{isoph}}$ ), 1.97 (м, 4  $\text{H}$ , 2  $\text{CH}_{2\text{pip}}$ ), 1.78 – 1.63 (м, 4  $\text{H}$ , 2  $\text{CH}_{2\text{pip}}$ ), 1.04 (с, 6  $\text{H}$ , 2  $\text{CH}_{3\text{isoph}}$ ). ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 20.65 (дд, 2  $\text{F}$ ,  $J = 19.6$ , 7.9 Гц), 16.69 (уш. с, 2  $\text{F}$ ), 11.44 (с, 2  $\text{F}$ ), 10.11 (д, 2  $\text{F}$ ,  $J = 19.6$ , 8.3 Гц).

**Диэфиры 12b,d (общая методика)** К раствору соединения **13a** в 6 мл сухого бензола добавляли соответствующий хлорангидрида триэтиламин и 1 мг DMAP. Полученную смесь кипятили до окончания реакции. Растворитель удаляли в вакууме, твердый остаток очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ . Элюент удаляли в вакууме, твердый продукт промывали гексаном или смесью гексан-эфир.

**(E)-{[1-(4-{2-[3-(Дицианометилен)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]винил}фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3,5-диил]бис(2,3,5,6-тетрафтор-4,1-фенилен)}бис(пиперидин-1,4-диил) бис[4-метил-3,5-бис({[2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фенил]тио}метил)бен-**

пиперидин  
с двумя  
TAFS R30

**зоат] (12b).** По общей методике из 0.10 г (0.12 ммоль) соединения **13a**, 0.24 г (0.36 ммоль) TAFS-Cl, 0.10 мл (0.72 ммоль, 6 экв.) триэтиламина и 0.001 г DMAP. Время реакции 2 часа. Твердый остаток после удаления растворителя очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , элюент —  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Темно-красный порошок, выход 0.075 г (30 %).  $T_{\text{пл}}$  93–95 °C. МС (MALDI-TOF) Найдено  $[\text{M} - \text{H}]^-$ : 2119.2502.  $\text{C}_{92}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{N}_6\text{F}_{36}\text{S}_4$ . Рассчитано:  $[\text{M} - \text{H}]$  2119.2598.

**(E)-{[1-(4-{2-[3-(Дицианометилен)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]винил}фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3,5-диил]бис(2,3,5,6-тетрафтор-4,1-фенилен)}бис(пиперидин-1,4-диил) бис[3,5-бис({[4-(трет-бутил)фенил]тио}метил)-4-метилбензоат] (12c).** По общей мето-

пиперидин  
с двумя  
TATBS R33

дикой из 0.06 г (0.07 ммоль) соединения **13a**, 0.12 г (0.22 ммоль) TATBS-Cl, 0.14 мл (1.1 ммоль) триэтиламина и 0.001 г DMAP. Время реакции 6 часов. Твердый остаток после удаления растворителя очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , элюент — бензол. Темно-красный порошок, выход 0.070 г (55 %). МС (MALDI-TOF) Найдено  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 1785.7141.  $\text{C}_{104}\text{H}_{108}\text{O}_4\text{N}_6\text{F}_8\text{S}_4$ . Рассчитано:  $[\text{M} + \text{H}]$  1785.7260.

**Моноэфиры 15a–d (общая методика)** К раствору 0.10 г (0.15 ммоль) соединения **14a** в 6 мл сухого бензола добавляли 0.2–0.3 ммоль соответствующего хлорангидрида, 0.2–0.3 ммоль триэтиламина и 1 мг DMAP. Полученную смесь кипятили до окончания реакции. Растворитель

удаляли в вакууме, твердый остаток очищали колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>, элюент — бензол. Элюент удаляли в вакууме, твердый продукт промывали гексаном или смесью гексан-эфир.

**(E)-1-{4-[1-(4-{2-[3-(Дицианометилен)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]винил}фенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-2,3,5,6-тетрафторфенил}пиперидин-4-ил бензоат (15a).** По общей методике из 0.10 г (0.15 ммоль) соединения **14a**, 0.03 мл (0.23 ммоль) хлористого бензоила, 0.04 мл (0.23 ммоль) триэтиламина и 0.001 г DMAP. Время реакции 4 часа. Темно-красный порошок, выход 0.19 г (97 %). T<sub>пл.</sub> 145–147 °С. МС (DFS) Найдено [M<sup>+</sup>]: C<sub>46</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>F<sub>4</sub>. Рассчитано: M.

**(E)-1-{4-[1-(4-{2-[3-(Дицианометилен)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]винил}фенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-2,3,5,6-тетрафторфенил}пиперидин-4-ил 4-метил-3,5-бис([2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фенил]тио)метил)бензоат (15b).** По общей методике из 0.10 г (0.15 ммоль) соединения **14a**, 0.15 г (0.23 ммоль) TAFS–Cl, 0.04 мл (0.23 ммоль) триэтиламина и 0.001 г DMAP. Время реакции 2.5 часа. Темно-красный порошок, выход 0.19 г (97 %). T<sub>пл.</sub> 108–111 °С. МС (MALDI-TOF) Найдено [M + H]<sup>+</sup>: 1308.2568. C<sub>63</sub>H<sub>43</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>F<sub>18</sub>S<sub>2</sub>. Рассчитано: [M + H] 1308.2644.

**(E)-1-{4-[1-(4-{2-[3-(Дицианометилен)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]винил}фенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-2,3,5,6-тетрафторфенил}пиперидин-4-ил 3,5-бис([4-(трет-бутил)фенил]тио)метил)4-метилбензоат (15c).** Способ 1. По общей методике из 0.10 г (0.15 ммоль) соединения **14a**, 0.12 г (0.23 ммоль) TATBS–Cl, 0.06 мл (0.4 ммоль) триэтиламина и 0.001 г DMAP. Время реакции 3 часа. Темно-красный порошок, выход 0.10 г (59 %).

Способ 2.  
Способ 3. T<sub>пл.</sub> 108–110 °С. МС (MALDI-TOF) Найдено [M + H]<sup>+</sup>: 1140.4823. C<sub>69</sub>H<sub>69</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>F<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Рассчитано: [M + H] 1140.4902.

**(E)-1-{4-[1-(4-{2-[3-(Дицианометилен)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]винил}фенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-2,3,5,6-тетрафторфенил}пиперидин-4-ил 3,5-бис([4-(трет-бутил)фенил]тио)метил)-2,4,6-триметилбензоат (15d).** По общей методике из 0.09 г (0.14 ммоль) соединения **14a**, 0.11 г (0.21 ммоль) MATBSCl, 0.06 мл (0.4 ммоль) триэтиламина и 0.001 г (0.05 экв.) DMAP. Время реакции 12 часов. Темно-красный порошок, выход 0.012 г (7.5 %). T<sub>пл.</sub> 147–150 °С. МС (MALDI-TOF) Найдено [M + H]<sup>+</sup>: 1168.5130. C<sub>71</sub>H<sub>73</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub>F<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Рассчитано: [M + H] 1168.5215.

## 5 Заключение

В ходе работы были достигнуты следующие результаты:

1. Начата работа по синтезу донорных блоков, исходя из декафторзамещенного трифенилпиразолина.
2. Синтезированы красители конденсацией бифункционально замещенных октафтортрифенилпиразолинов с трицианоизофороном.
3. Исследованы альтернативные пути бензоилирования хромофоров как модельной реакции для введения дендроидных фрагментов.
4. Осуществлен синтез аналога известного хромофора с новым дендроидным заместителем TAFS, поглощающего в ИК области спектра ( $\lambda_{\text{max}}$  936 нм).

## Приложение А Спектры

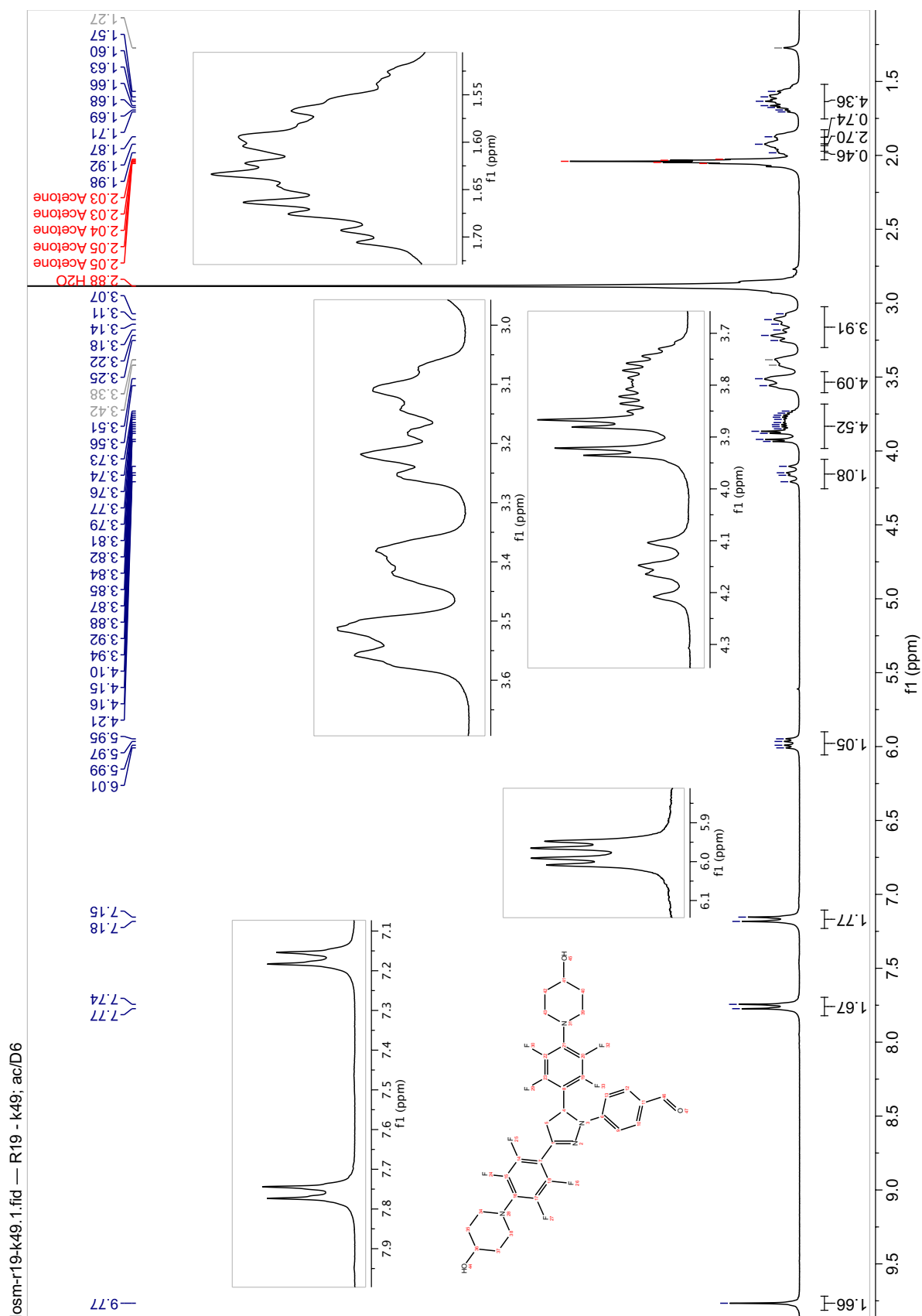


Рис. А.1: Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения 10a

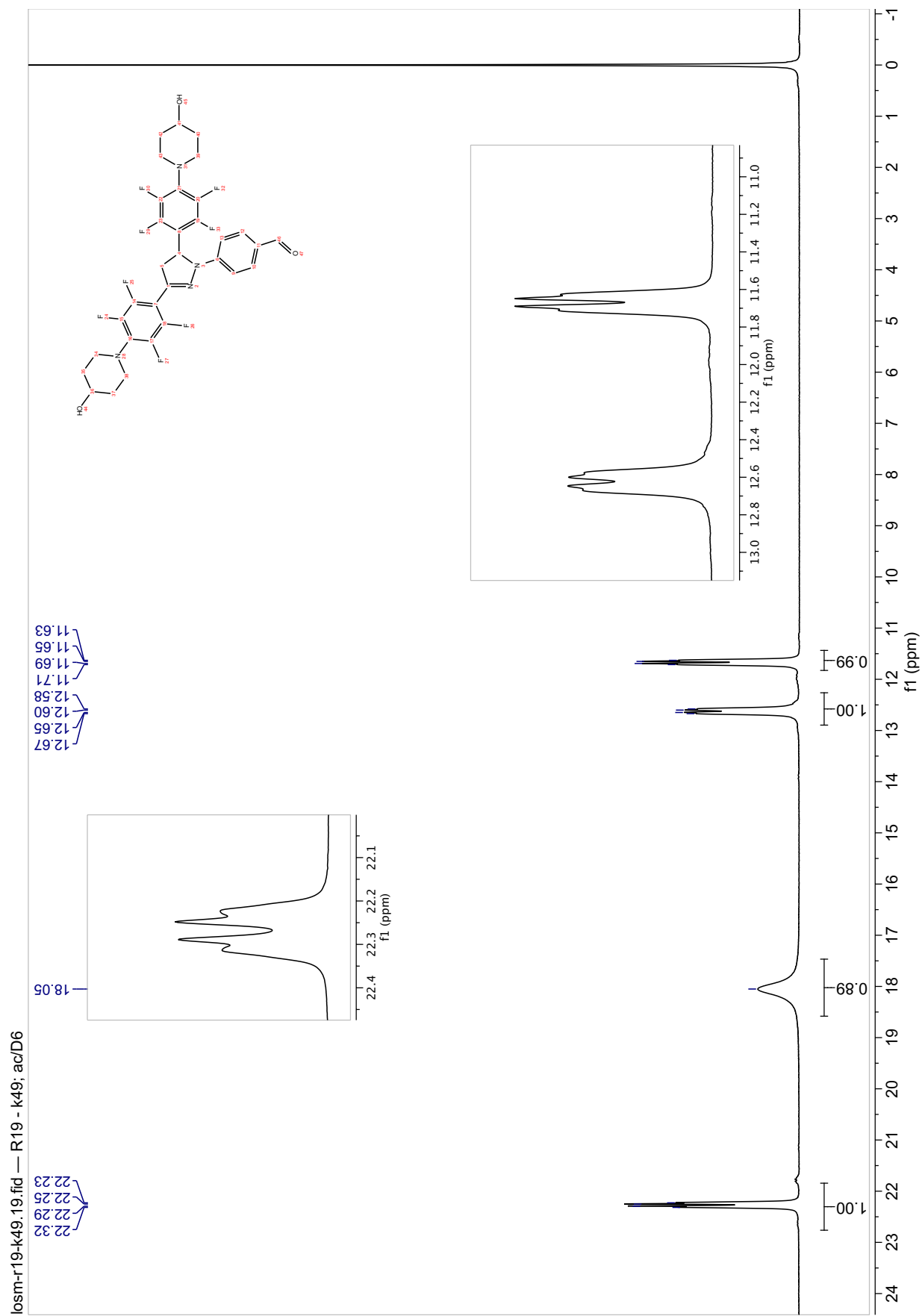


Рис. А.2: Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  соединения 10а



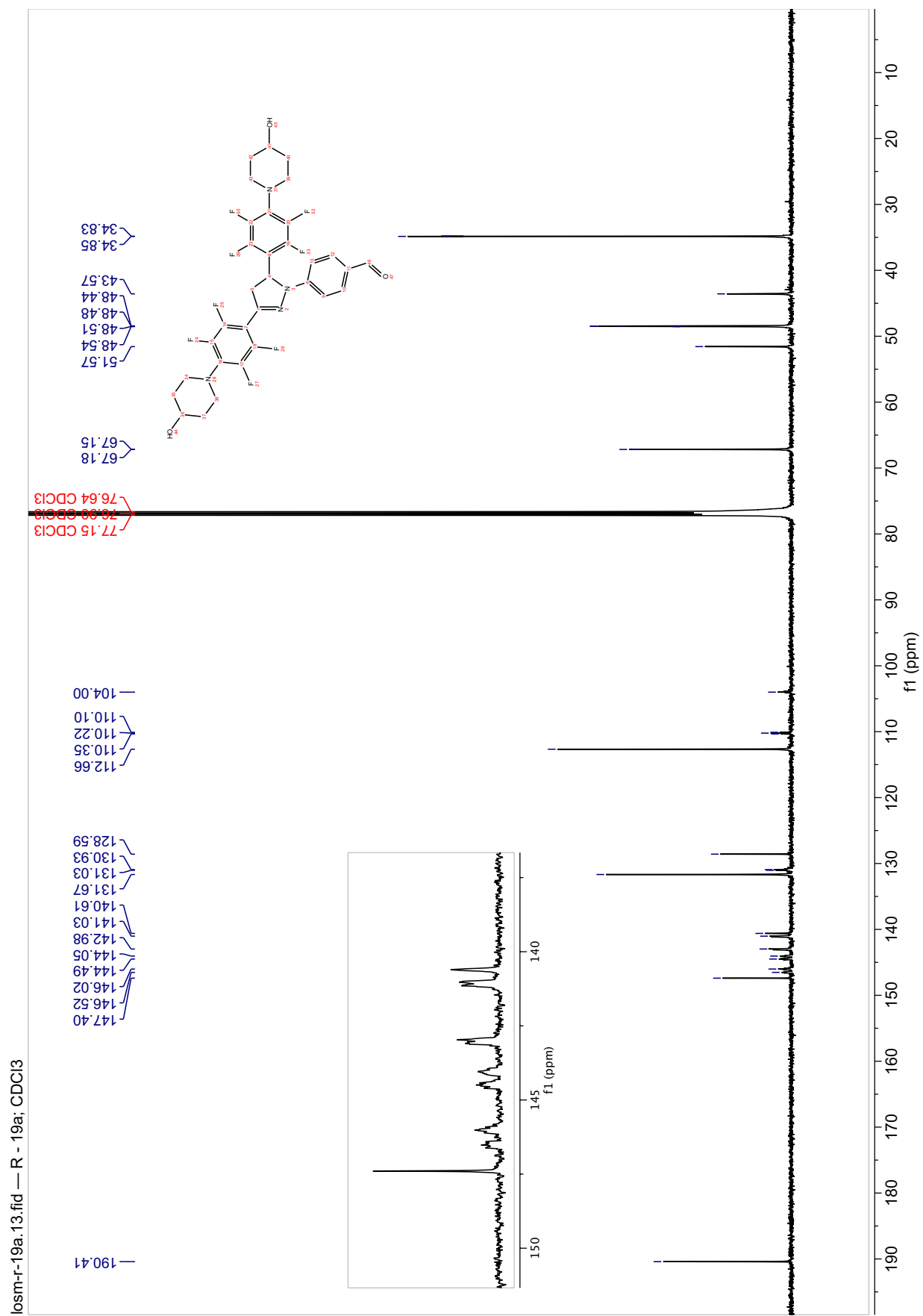


Рис. А.3: Спектр ЯМР <sup>13</sup>С соединения 10а

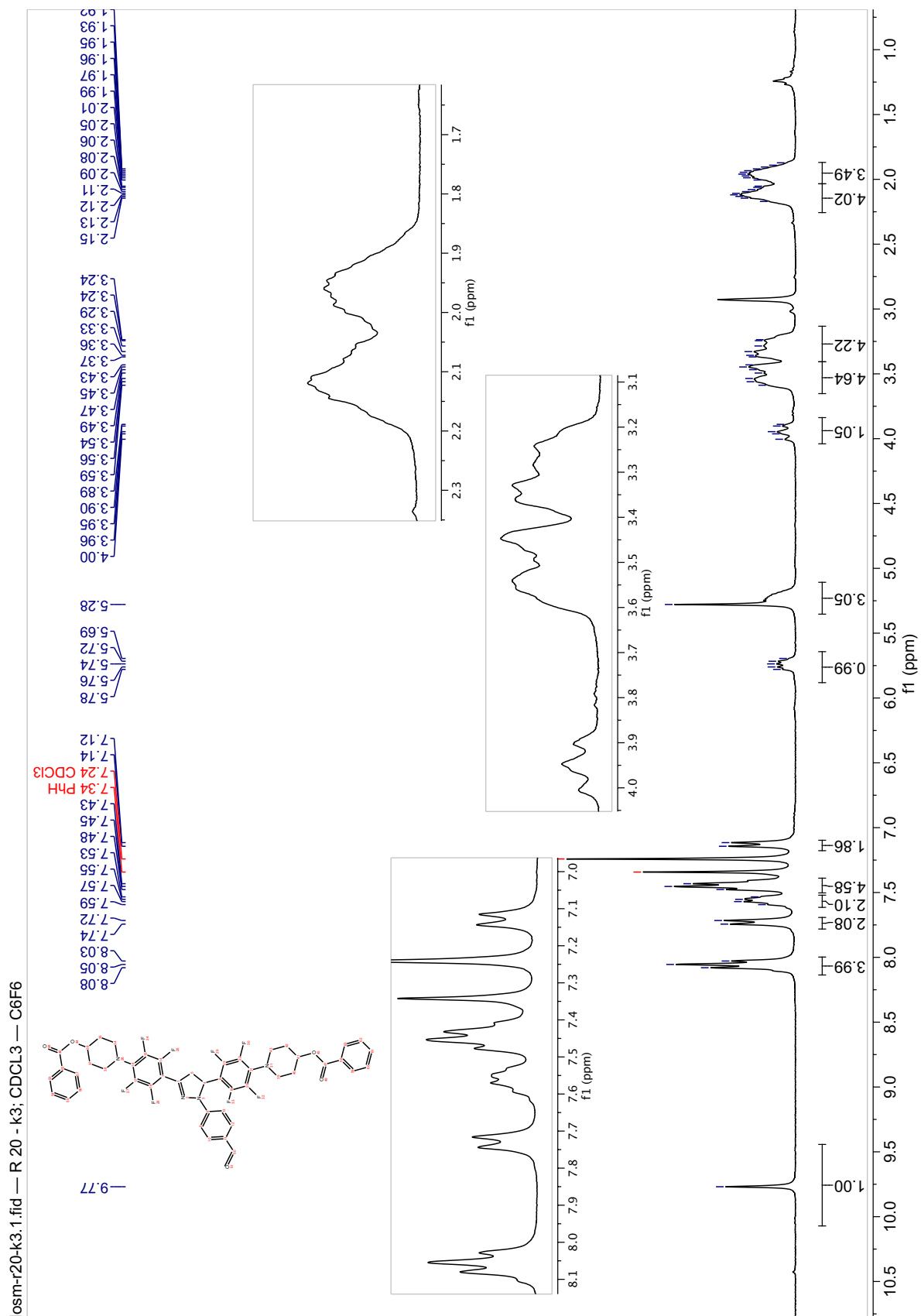


Рис. А.4: Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения 16a

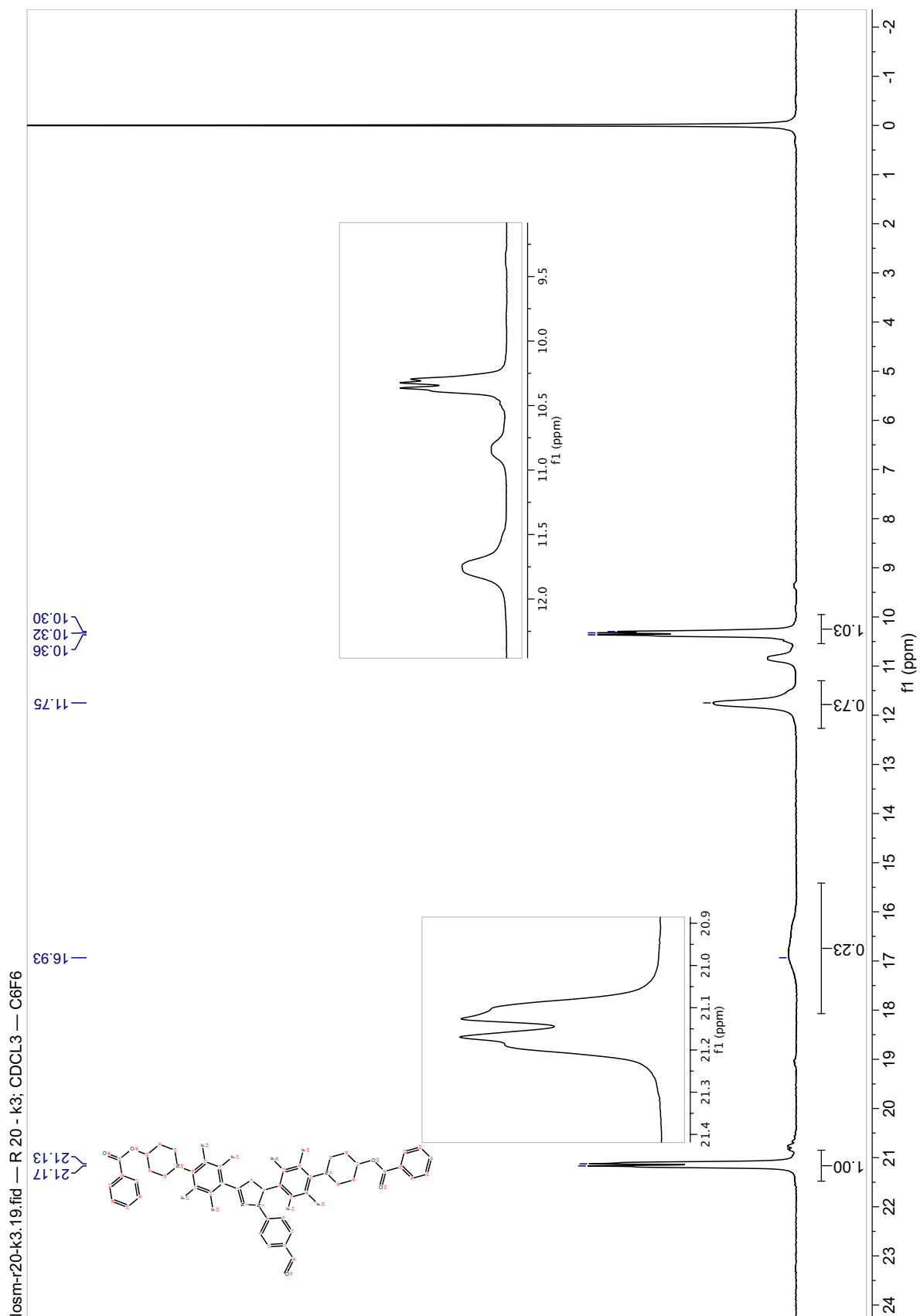


Рис. А.5: Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  соединения 16a

## Список литературы

1. Формильные производные аминзамещенных полифторфенил-4,5-дигидро-1H-пиразолов: синтез и использование в качестве донорных блоков в структурах нелинейно-оптических хромофоров / В. Шелковников [и др.] // Журнал органической химии. — 2019. — Т. 55, № 10. — С. 1551—1566.
2. Dalton L. R., Sullivan P. A., Bale D. H. Electric Field Poled Organic Electro-optic Materials: State of the Art and Future Prospects // Chemical Reviews. — 2010. — Т. 110, № 1. — С. 25—55.
3. Афанасьев В. Электрооптический модулятор по схеме интерферометра Маха-Цендера // Прикладная фотоника. — 2016. — Т. 3, № 4. — С. 341—369.
4. Recent Progress of Imprinted Polymer Photonic Waveguide Devices and Applications / X.-Y. Han [и др.] // Polymers. — 2018. — Т. 10, № 6. — С. 603.
5. Bureš F. Fundamental aspects of property tuning in push–pull molecules // RSC Adv. — 2014. — Т. 4, № 102. — С. 58826—58851.
6. Donor-( $\pi$ -bridge)-azinium as D- $\pi$ -A + one-dimensional and D- $\pi$ -A + $\pi$ -D multidimensional V-shaped chromophores / M. A. Ramírez [и др.] // Organic and Biomolecular Chemistry. — 2012. — Т. 10, № 8. — С. 1659—1669.
7. Benzothiazoles with tunable electron-withdrawing strength and reverse polarity: A route to triphenylamine-based chromophores with enhanced two-photon absorption / P. Hrobárik [и др.] // Journal of Organic Chemistry. — 2011. — Т. 76, № 21. — С. 8726—8736.
8. Changing the shape of chromophores from "h-type" to "star-type": Increasing the macroscopic NLO effects by a large degree / W. Wu [и др.] // Polymer Chemistry. — 2013. — Т. 4, № 2. — С. 378—386.
9. Chase D. T., Young B. S., Haley M. M. Incorporating BODIPY fluorophores into tetrakis(arylethynyl)benzenes // Journal of Organic Chemistry. — 2011. — Т. 76, № 10. — С. 4043—4051.
10. Property tuning in charge-transfer chromophores by systematic modulation of the spacer between donor and acceptor / F. Bureš [и др.] // Chemistry - A European Journal. — 2007. — Т. 13, № 19. — С. 5378—5387.
11. Dicyanopyrazine-derived push-pull chromophores for highly efficient photoredox catalysis / Y. Zhao [и др.] // RSC Advances. — 2014. — Т. 4, № 57. — С. 30062—30067.
12. Blue organic light-emitting diodes based on pyrazoline phenyl derivative / P. Stakhira [и др.] // Synthetic Metals. — 2012. — Т. 162, № 3/4. — С. 352—355.

13. *Ramkumar V., Kannan P.* Highly fluorescent semiconducting pyrazoline materials for optoelectronics // *Optical Materials*. — 2015. — T. 46. — C. 605—613.
14. *Vandana T., Ramkumar V., Kannan P.* Synthesis and fluorescent properties of poly(arylpyrazoline)'s for organic-electronics // *Optical Materials*. — 2016. — T. 58. — C. 514—523.
15. A Comprehensive Review on Recent Developments in the Field of Biological Applications of Potent Pyrazolines Derived from Chalcone Precursors / V. V. Salián [и др.] // *Letters in Drug Design & Discovery*. — 2018. — T. 15, № 5. — C. 516—574.
16. 2-Pyrazolines as Biologically Active and Fluorescent Agents, An Overview / P. Singh [и др.] // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. — 2018. — T. 18, № 10. — C. 1366—1385.
17. Pharmacological Activity of 4,5-Dihydropyrazole Derivatives (Review) / D. D. Korablina [и др.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. — 2016. — T. 50, № 5. — C. 281—295.
18. *Hassan S.* Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Some New Pyrazoline and Pyrazole Derivatives // *Molecules*. — 2013. — T. 18, № 3. — C. 2683—2711.
19. Synthesis and DP-IV inhibition of cyano-pyrazoline derivatives as potent anti-diabetic agents / J. H. Ahn [и др.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2004. — T. 14, № 17. — C. 4461—4465.
20. Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines / Ş. Güniz Küçükgülzel [и др.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2000. — T. 35, № 7/8. — C. 761—771.
21. *Jagadish P. C., Soni N., Verma A.* Design, Synthesis, and In Vitro Antioxidant Activity of 1,3,5-Trisubstituted-2-pyrazolines Derivatives // *Journal of Chemistry*. — 2013. — T. 2013. — C. 1—6.
22. *Barsoum F. F., Hosni H. M., Girgis A. S.* Novel bis(1-acyl-2-pyrazolines) of potential anti-inflammatory and molluscicidal properties // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2006. — T. 14, № 11. — C. 3929—3937.
23. Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries / D. G. Powers [и др.] // *Tetrahedron*. — 1998. — T. 54, № 16. — C. 4085—4096.
24. *Chebanov V. A., Desenko S. M., Gurley T. W.* Azaheterocycles Based on  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyls. — Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
25. *Wang Z.* Claisen-Schmidt Condensation // *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. — Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc., 2010. — C. 660—664.

26. *Nielsen A. T., Houlihan W. J.* The Aldol Condensation // Organic Reactions. — Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc., 2011. — C. 1—438.
27. Synthesis and antimicrobial activity of quinoline-based 2-pyrazolines / M. Munawar [и др.] // Chemical Papers. — 2008. — T. 62, № 3. — C. 288—293.
28. Development of potential selective and reversible pyrazoline based MAO-B inhibitors as MAO-B PET tracer precursors and reference substances for the early detection of Alzheimer's disease / C. Neudorfer [и др.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2014. — T. 24, № 18. — C. 4490—4495.
29. Solution-Phase Parallel Synthesis of a Library of  $\Delta^2$ -Pyrazolines / S. Manyem [и др.] // Journal of Combinatorial Chemistry. — 2007. — T. 9, № 1. — C. 20—28.
30. *Patel V. M., Desai K. R.* Eco-friendly synthesis of pyrazoline derivatives over potassium carbonate // Arkivoc. — 2004. — T. 2004, № 1. — C. 123.
31. Structure-guided discovery of 1,3,5-triazine–pyrazole conjugates as antibacterial and antibiofilm agent against pathogens causing human diseases with favorable metabolic fate / B. Singh [и др.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2014. — T. 24, № 15. — C. 3321—3325.
32. *Farooq S., Ngaini Z.* One-Pot and Two-Pot Synthesis of Chalcone Based Mono and Bis-Pyrazolines // Tetrahedron Letters. — 2020. — T. 61, № 4. — C. 151416.
33. *Rahmatzadeh S. S., Karami B., Khodabakhshi S.* A Modified and Practical Synthetic Route to Indazoles and Pyrazoles Using Tungstate Sulfuric Acid // Journal of the Chinese Chemical Society. — 2015. — T. 62, № 1. — C. 17—20.
34. *Daneshfar Z., Rostami A.* Cellulose sulfonic acid as a green, efficient, and reusable catalyst for Nazarov cyclization of unactivated dienones and pyrazoline synthesis // RSC Advances. — 2015. — T. 5, № 127. — C. 104695—104707.
35. *Marković V., Joksović M. D.* “On water” synthesis of N-unsubstituted pyrazoles: semicarbazide hydrochloride as an alternative to hydrazine for preparation of pyrazole-3-carboxylate derivatives and 3,5-disubstituted pyrazoles // Green Chemistry. — 2015. — T. 17, № 2. — C. 842—847.
36. An atom efficient, green synthesis of 2-pyrazoline derivatives under solvent-free conditions using grinding technique / S. B. Zangade [и др.] // Green Chemistry Letters and Reviews. — 2013. — T. 6, № 2. — C. 123—127.
37. Synthesis, characterization and pharmacological study of 4,5-dihydropyrazolines carrying pyrimidine moiety / A. Adhikari [и др.] // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2012. — T. 55. — C. 467—474.

38. Green synthesis and anti-infective activities of fluorinated pyrazoline derivatives / S. N. Shelke [и др.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2012. — Т. 22, № 17. — С. 5727—5730.
39. Взаимодействие полифторхалконов с гидразингидратом и фенилгидразином / К. Шмуйлович [и др.] // *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2010. — Т. 5, № 7. — С. 1378—1382.
40. *Patil N. T., Singh V.* Synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines via Zn(ii)-catalyzed double hydroamination of enynes with aryl hydrazines // *Chemical Communications*. — 2011. — Т. 47, № 39. — С. 11116.
41. *Müller T. J. J., Ansorge M., Aktah D.* An Unexpected Coupling – Isomerization Sequence as an Entry to Novel Three-Component-Pyrazoline Syntheses // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2000. — Т. 39, № 7. — С. 1253—1256.
42. A novel methodology for synthesis of dihydropyrazole derivatives as potential anticancer agents / X. Wang [и др.] // *Org. Biomol. Chem.* — 2014. — Т. 12, № 13. — С. 2028—2032.
43. Metal-catalyzed [3+2] cycloadditions of azomethine imines / U. Grošelj [и др.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2018. — Т. 54, № 3. — С. 214—240.
44. *Hashimoto T., Takiguchi Y., Maruoka K.* Catalytic Asymmetric Three-Component 1,3-Dipolar Cycloaddition of Aldehydes, Hydrazides, and Alkynes // *Journal of the American Chemical Society*. — 2013. — Т. 135, № 31. — С. 11473—11476.
45. *Misani F., Speers L., Lyon A. M.* Synthetic Studies in the Field of Fluorinated Cyclopropanes // *Journal of the American Chemical Society*. — 1956. — Т. 78, № 12. — С. 2801—2804.
46. *Takamizawa A., Hayashi S.* Syntheses of Pyrazole Derivatives // *YAKUGAKU ZASSHI*. — 1963. — Т. 83, № 4. — С. 373—377.
47. *Takamizawa A., Hayashi S., Sato H.* Syntheses of Pyrazole Derivatives. VIII // *YAKUGAKU ZASSHI*. — 1965. — Т. 85, № 2. — С. 158—165.
48. *Armstrong S. E., Tipping A. E.* Novel 1:1 adducts from the reaction of hexafluoroacetone azine with various olefins and 1,3-dienes; Diels-Alder adducts as intermediates in the formation of criss-cross 2:1 adducts // *Journal of Fluorine Chemistry*. — 1973. — Т. 3, № 1. — С. 119—121.
49. Synthesis of 1H-3-pyrazolines / K. Burger [и др.] // *Tetrahedron*. — 1979. — Т. 35, № 3. — С. 389—395.
50. *Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings / R. H. Wiley [и др.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. Т. 22. — Hoboken : John Wiley & Sons, Inc., 1967.*

51. *Baldwin J. E., Pitlik J.* 1,3-Dipolar cycloadditions of 3-methylenecephams with diazoalkanes // *Tetrahedron Letters*. — 1990. — T. 31, № 17. — C. 2483—2486.
52. *Mish M. R., Guerra F. M., Carreira E. M.* Asymmetric dipolar cycloadditions of Me<sub>3</sub>SiCHN<sub>2</sub>. Synthesis of a novel class of amino acids: Azaproline // *Journal of the American Chemical Society*. — 1997. — T. 119, № 35. — C. 8379—8380.
53. 1,3-Dipolar cycloadditions of trimethylsilyldiazomethane revisited: Steric demand of the dipolarophile and the influence on product distribution / D. Simovic [и др.] // *Journal of Organic Chemistry*. — 2007. — T. 72, № 2. — C. 650—653.
54. Facile synthesis of novel tetrasubstituted 1-pyrazolines from Baylis–Hillman adducts and acyl diazomethanes / H. Sun [и др.] // *Tetrahedron Letters*. — 2013. — T. 54, № 29. — C. 3846—3850.
55. *Zolfigol M. A., Azarifar D., Maleki B.* Trichloroisocyanuric acid as a novel oxidizing agent for the oxidation of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines under both heterogeneous and solvent free conditions // *Tetrahedron Letters*. — 2004. — T. 45, № 10. — C. 2181—2183.
56. *Dodwadmath R. P., Wheeler T. S.* Studies in the chemistry of chalcones and Chalcone-Oxides // *Proceedings of the Indian Academy of Sciences - Section A*. — 1935. — T. 2, № 5. — C. 438—451.
57. *Gladstone W. A., Norman R. O.* Reactions of lead tetra-acetate. Part VII. Some reactions leading to pyrazoles // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. — 1966. — № 1536. — C. 1536—1540.
58. *Auwers K. V., Heimke P.* Über Pyrazoline // *Justus Liebig's Annalen der Chemie*. — 1927. — T. 458, № 1. — C. 186—220.
59. Hypervalent Iodine Oxidation of 1, 3, 5-Trisubstituted Pyrazolines: A Facile Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles / S. P. Singh [и др.] // *Synthetic Communications*. — 1997. — T. 27, № 15. — C. 2683—2689.
60. *Walker D., Hiebert J. D.* 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and Its Reactions // *Chemical Reviews*. — 1967. — T. 67, № 2. — C. 153—195.
61. *Nakamichi N., Kawashita Y., Hayashi M.* Oxidative Aromatization of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines and Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Pd/C in Acetic Acid // *Organic Letters*. — 2002. — T. 4, № 22. — C. 3955—3957.
62. *Kojima M., Kanai M.* Tris(pentafluorophenyl)borane-Catalyzed Acceptorless Dehydrogenation of N-Heterocycles // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2016. — T. 55, № 40. — C. 12224—12227.



63. *Shah J. N., Shah C. K.* Oxidative dehydrogenation of pyrazolines with cobalt(II) and oxygen // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1978. — Т. 43, № 6. — С. 1266—1267.
64. Visible light mediated metal-free oxidative aromatization of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines / S. B. Annes [и др.] // *Tetrahedron Letters*. — 2019. — Т. 60, № 34. — С. 150932.
65. *Traven V. F., Dolotov S. M., Ivanov I. V.* Activation of fluorescence of lactone forms of rhodamine dyes by photodehydrogenation of aryl(hetaryl)pyrazolines // *Russian Chemical Bulletin*. — 2016. — Т. 65, № 3. — С. 735—740.
66. Synthesis and nonlinear optical properties of donor-acceptor dyes based on triphenylpyrazolines as a donor block and dicyanoisophorone as acceptor / V. V. Shelkovnikov [и др.] // *Russian Chemical Bulletin*. — 2019. — Т. 68, № 1. — С. 92—98.
67. Синтез несимметричных тиофлавилиевых красителей на основе производный юлолидина и полифторированных трифенилпиразолинов / И. Каргаполова [и др.] // *Журнал органической химии*. — 2016. — Т. 52. — С. 10—14.