

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

Список сокращений	3
1 Введение	4
2 Обзор литературы	6
2.1 Подходы к синтезу 2-пиразолинов	7
2.2 Синтез других изомеров пиразолина	17
2.3 Реакции пиразолинов	19
3 Результаты и обсуждение	22
3.1 Взаимодействие формилированного декафтортриарилпиразолина с бинуклеофилами	22
3.2 Методика введения разделительного блока	24
3.3 Синтез красителей	26
4 Экспериментальная часть	30
5 Выводы	38
Список литературы	39

Список сокращений

НСМО	Низшая Свободная Молекулярная Орбиталь
<i>in situ</i>	В реакционной смеси
Cy	Циклогексил
Bz	Бензоил
Bn	Бензил
ТСХ	Тонкослойная хроматография
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)
IDATBS	Isodurilic Acid Tert-Butyl Sulfide (3,5-бис({[4-(трет-бутил)фенил]тио} метил)-2,4,6-триметилбензоил)
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization, Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация
TOF	Time-of-flight, Времяпролетный масс-анализатор
уш.	Уширенный
с	Синглет
д	Дублет
дд	Дублет дублетов
м	Мультиплет
isoph	Изофорон
pip	4-Гидроксипиперидин
пуг	Пиразолин

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.

Отличительным свойством органических НЛО материалов является возможность получения хромофоров, поглощающих в заданной области спектра. В настоящее время актуальны разработки материалов, работающих в широкой спектральной области — от 500 нм до 1550 нм.

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.

В контексте НЛО свойств также важны 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 и 500–550 нм с использованием полифторированных триарилпиразолинов в качестве донорных блоков [1, 2].

Цель и задачи работы. Исходя из описанного была сформулирована цель данной работы — синтез новых нелинейных хромофоров на основе полифторированных триарилпиразолинов. Были поставлены следующие задачи:

1. Разработать подход к синтезу нелинейных хромофоров с разветвленными заместителями на основе полифторированных триарилпиразолинов, замещенных бифункциональными нуклеофилами
2. Оптимизировать методику введения в молекулу хромофора разветвленных заместителей.

3. Нарботать нелинейные хромофоры на основе полифторированных триарилпиразолинов, замещенных бифункциональными нуклеофилами, в количествах, достаточных для дальнейших исследований.

Вклад автора. Дипломная работа полностью выполнена автором. Подбор и анализ литературы по теме «Синтез и свойства пиразолинов», написание обзора сделаны автором полностью самостоятельно. Планирование и проведение эксперимента, обсуждение и анализ полученных результатов требовали минимального участия руководителя. Экспериментальная часть выполнена полностью автором. Всего в работе получено, выделено и охарактеризовано 11 новых соединений.

2 Обзор литературы

Сопряжённые донорно-акцепторные хромофоры представляют большой интерес из-за их электрооптических свойств: система сопряженных двойных связей позволяет образовывать низколежащую НСМО и реализовать внутримолекулярный перенос заряда. Они применяются в таких областях, как органическая электроника, электрооптика, фотовольтаика [3].

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

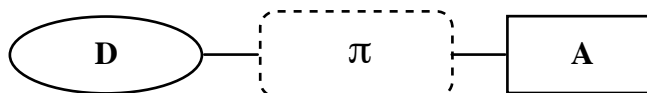


Рис. 2.1: Общая структура донорно-акцепторных хромофоров

Внутримолекулярный перенос заряда хорошо заметен при сравнении спектров поглощения анилина, нитробензола, *пара*- и *мета*-нитроанилина. 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 [3].

Формилированные арилзамещенные пиразолины можно рассматривать как гетероциклические аналоги N,N-диалкилбензальдегидов, которые широко применяются в качестве донорных блоков для донорно-акцепторных красителей. Красители на основе полифторированных арилзамещенных пиразолинов обладают более высокой термической стабильностью, а наличие атомов фтора позволяет функционализировать их далее с помощью ароматического нуклеофильного замещения атомов фтора [1].

В связи с изложенным, весьма полезным будет подробнее рассмотреть пути синтеза пиразолинов (в частности 2-пиразолинов, как наиболее известных) и их производных.

2.1 Подходы к синтезу 2-пиразолинов

2-Пиразолины (Рис. 2.2) были впервые синтезированы в 19 веке Фишером и Кнёвена-гелем реакцией α,β -ненасыщенных альдегидов и кетонов с фенилгидразином при кипячении в уксусной кислоте.

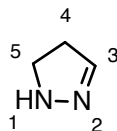


Рис. 2.2: Структура и нумерация атомов 2-пиразолина

Химия пиразолинов получила развитие в середине XX века в связи с применением арилпиразолинов в качестве оптических отбеливателей и органических сцинтиляторов. Благодаря их люминесцентным свойствам в настоящее время они используются для создания органических светодиодов (OLED) [4—6].

Производные пиразолина проявляют биологическую активность, поэтому их синтез представляет большой интерес [7—9]. Пиразолины проявляют противомикробную [10], противодиабетическую [11], противоэпилептическую [12], антиоксидантную [13], противовоспалительную [14] активность.

2.1.1 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 [15], где таким способом была получена библиотека из 7680 1,3,5-триарилпиразолинов с различными заместителями во всех трех ароматических ядрах.

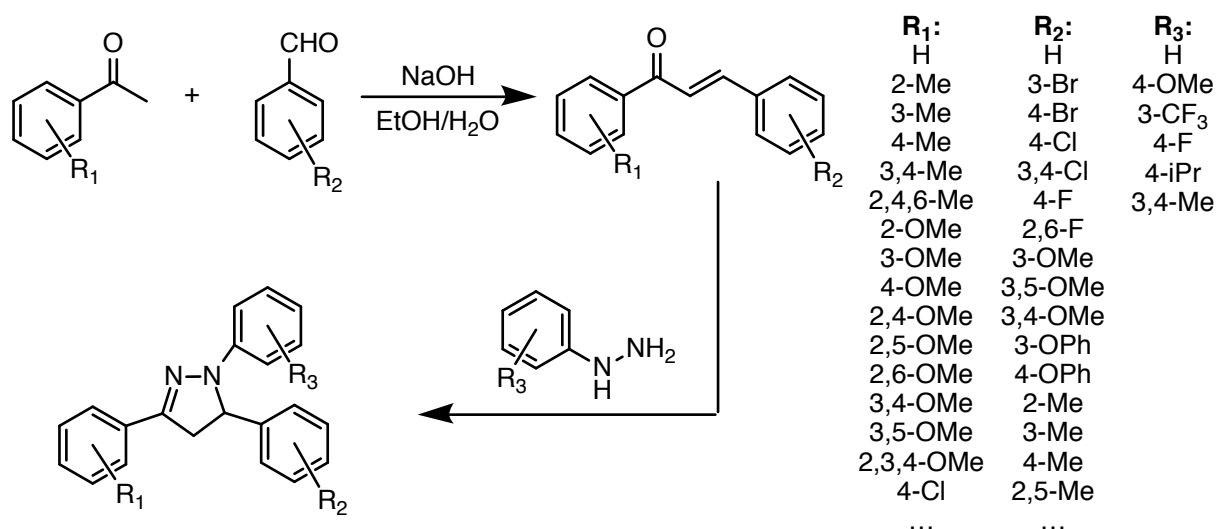


Схема 2.1

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.

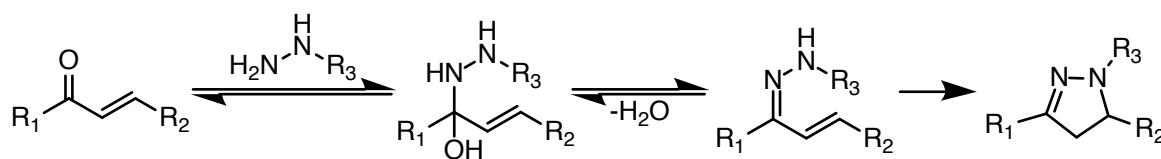


Схема 2.2

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 [16].

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 [17, 18], так и циклизация в основных [19—23].

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 [24].

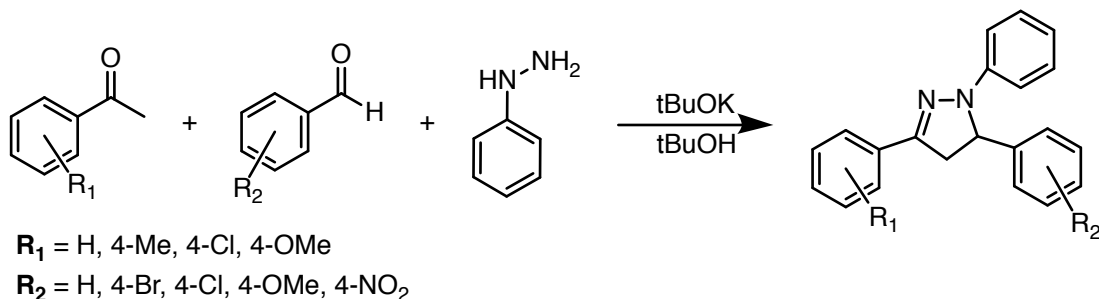


Схема 2.3

В недавнее время были предприняты попытки проводить реакцию в более экологических условиях, используя в качестве циклизующего агента вольфрамсерную кислоту [25] и целлюлозосульфоновую кислоту [26]. Также в качестве экологически чистых методов исследовались синтез в водных растворах [27], механохимический синтез [28], микроволновый синтез [29] и ультразвуковой синтез [30].

Получение полифторированных триарилпиразолинов несет в себе больше сложностей: в случае разных заместителей в молекуле 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 (Схема 2.4) [31].

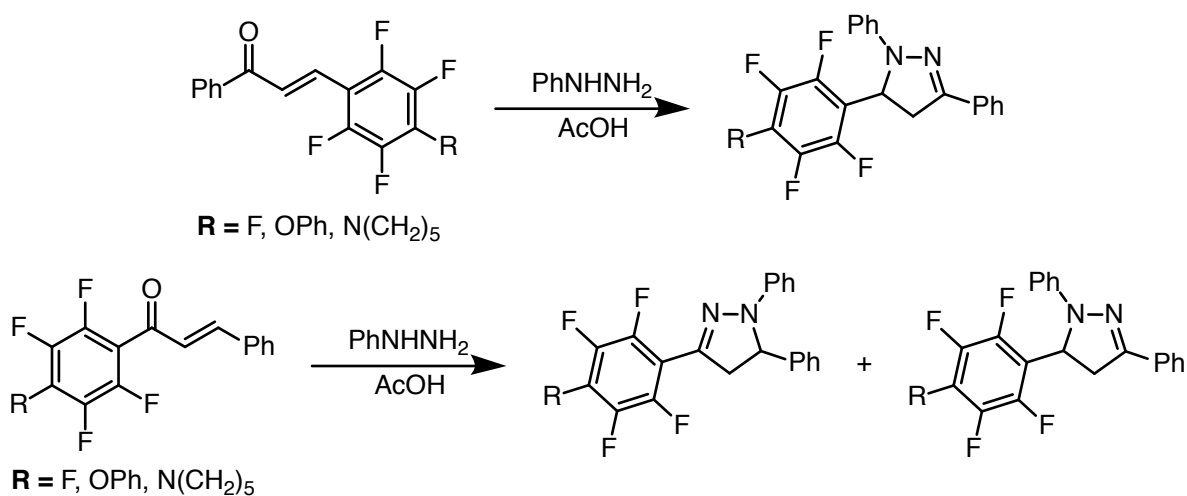


Схема 2.4

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 σ^* -констант заместителей при двойной связи (C_6F_5CO и Ph), из-за чего усиливается электрофильный характер β -атома углерода, что дает возможность нуклеофильной атаки фенилгидразина как по карбонильной группе, так и по двойной связи.

2.1.2 Синтез из аналогов халконов

Сопряженные енины можно считать аналогами халконов, поскольку при гидратации тройной связи образуется соответствующий кетон. В работе [32] была исследована реакция циклизации арилгидразинов с 1,3-енинами при катализе различными металлсодержащими реагентами (Схема 2.5). Было показано, что при микроволновом облучении смеси сопряженных енинов с арилгидразинами в присутствии $Zn(OTf)_2$ наблюдается наилучший выход соответствующих пиразолинов. В ходе реакции происходит двойное гидроаминирование сначала тройной, а потом двойной связи.

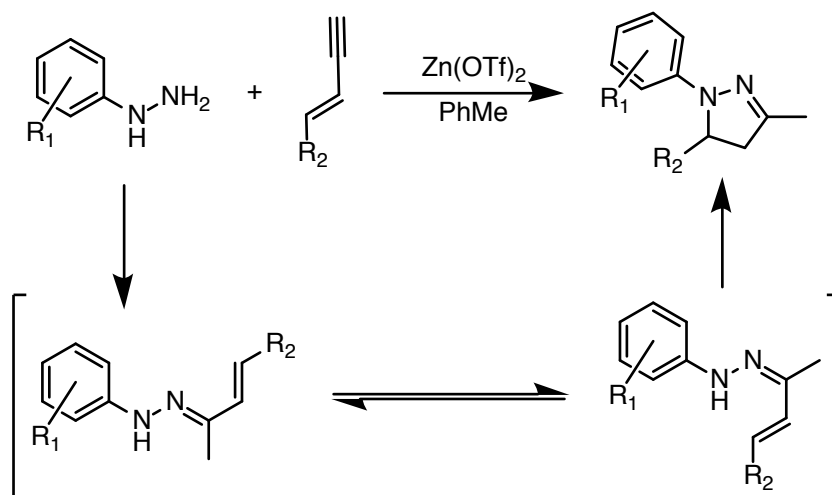


Схема 2.5

Некоторые пропаргиловые спирты способны вступать в перегруппировку с образованием халконов. Эта реакция в кислых условиях известна под названием перегруппировки Мейера-Шустера; перегруппировка в основных условиях не имеет индивидуального названия, но аналогичное превращение может протекать в ходе реакции Фаворского.

При исследовании реакции сочетания Соногаширы вторичных пропаргиловых спиртов с арилгалогенидами было обнаружено, что при наличии акцепторных заместителей в арилгалогениде такая же перегруппировка может происходить под действием триэтиламина, который присутствует в реакционной смеси (Схема 2.6) [33].

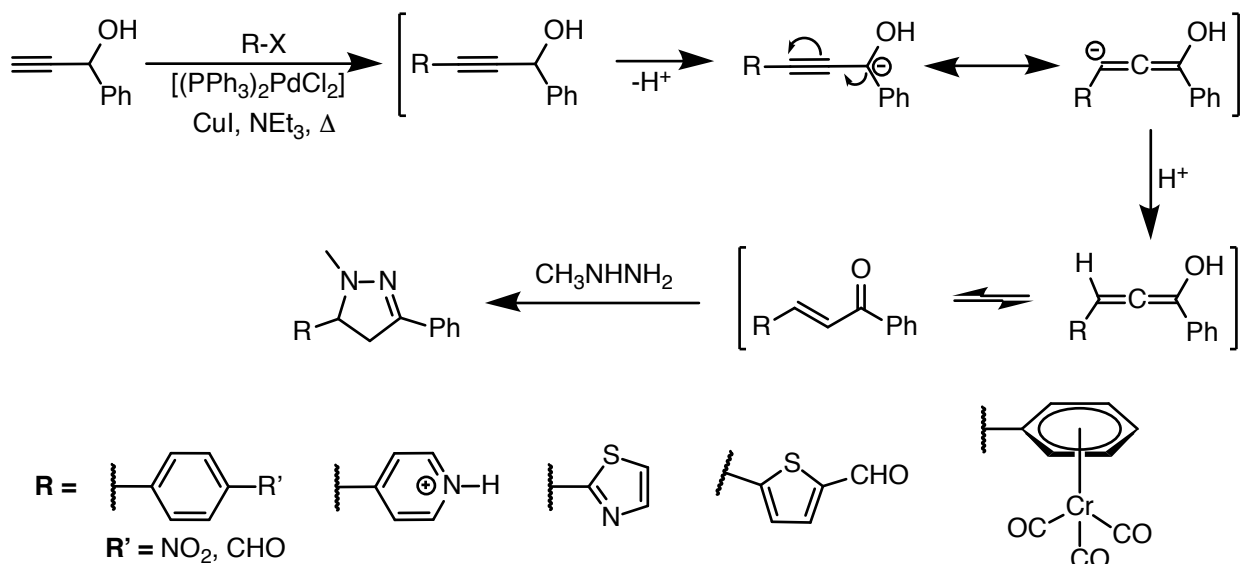


Схема 2.6

Пропаргиловые спирты, не содержащие акцепторных заместителей, также способны вступать в такую перегруппировку. Так, в работе [34] была разработана и оптимизиро-

вана методика синтеза пиразолинов из пропаргиловых спиртов и арилгидразинов в присутствии $t\text{BuOK}$ (Схема 2.7).

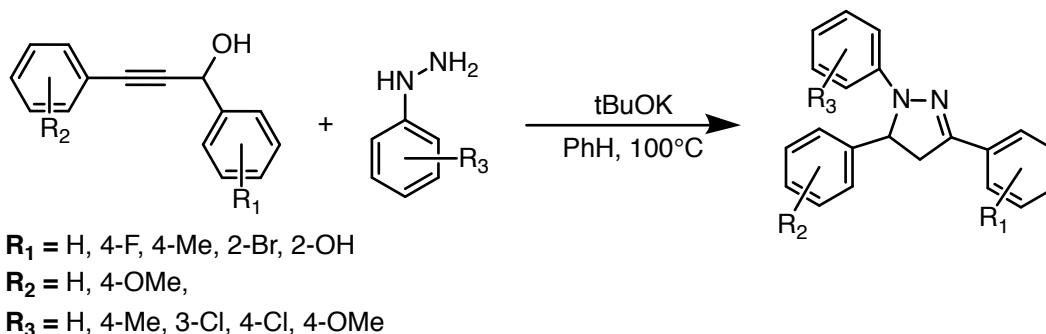


Схема 2.7

2.1.3 Синтез с помощью цвиттерионов Хьюсгена

Взаимодействие азидадикарбоксилатов с трифенилфосфином дает соединения, получившие название цвиттерионов Хьюсгена. Они являются основным интермедиатом в реакции Мицунобу и также способны реагировать с карбонильными соединениями [35].

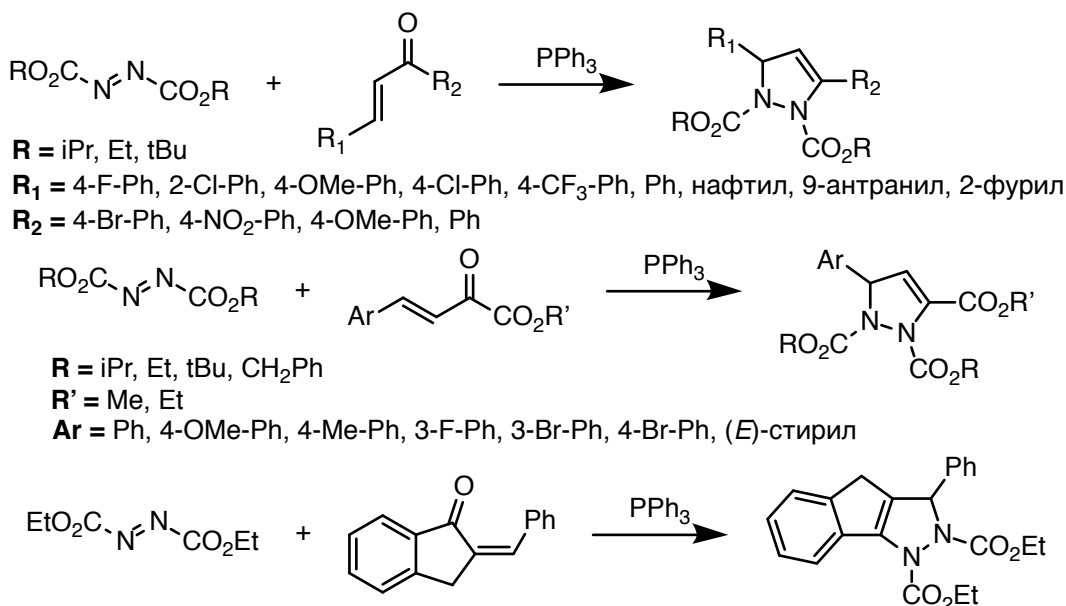


Схема 2.8

Обычно взаимодействие халконов с цвиттерионом Хьюсгена дает 3-пиразолины, однако при наличии двух карбонильных групп, сопряженных с двойной связью (как в случае с производными 1,3-индандиона), приводит к 2-пиразолину (Схема 2.9) [36]. Контрольный опыт с производным 1-инданона в таких же условиях дает 3-пиразолин. Так, в работе [37] взаимодействием халконов с азидадикарбоксилатами в присутствии трифенилфосфина был по-

лучен ряд 3-пиразолинов, замещенных по положениям 3 и 5. Аналогично [38] можно получить 3-пиразолины из сопряженных эфиров (Схема 2.8).

Реакцией цвиттерионов Хьюсгена с сопряженными эфирами, дополнительно замещенными акцепторными группами по двойной связи, могут быть получены 2-пиразолины, замещенные по атомам азота (Схема 2.9) [39]. Взаимодействие азиридинов с этими цвиттерионами дает аминозамещенные 2-пиразолины [40].

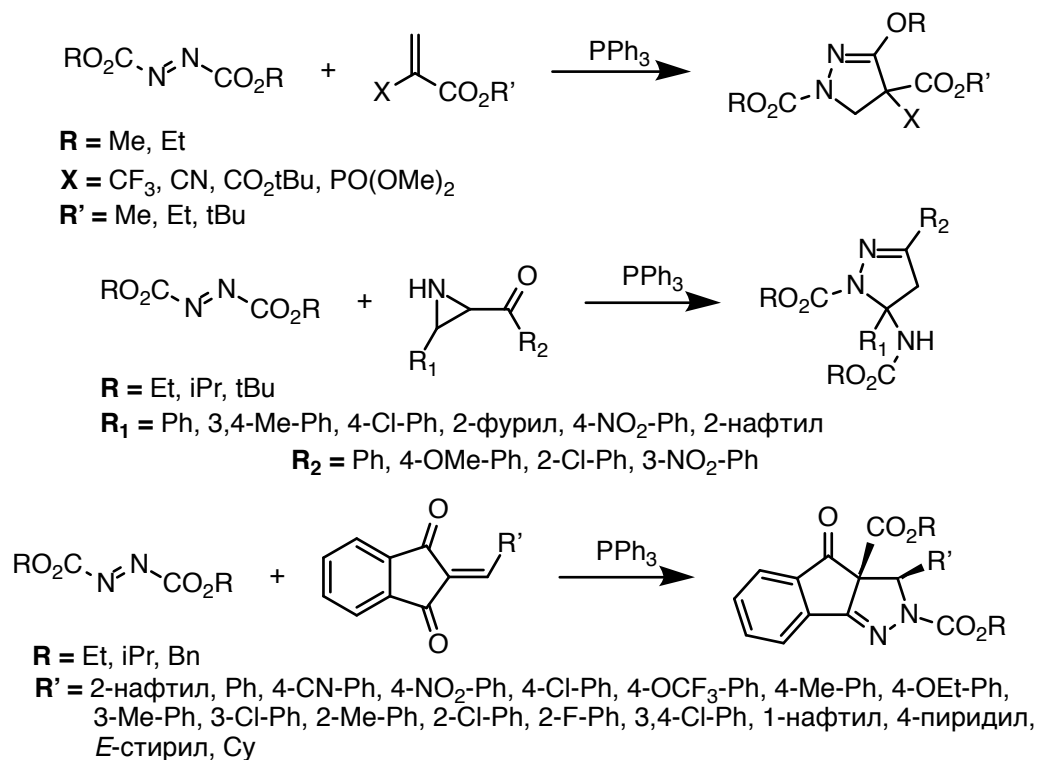


Схема 2.9

Образование того или иного региоизомера пиразолина обусловлено начальной атакой цвиттериона. При атаке атома азота на карбонильную группу образуется 3-пиразолин. Если двойная связь имеет несколько акцепторных заместителей, это повышает ее электрофильность и направляет атаку азота на двойную связь, что дает 2-пиразолин (Схема 2.10).

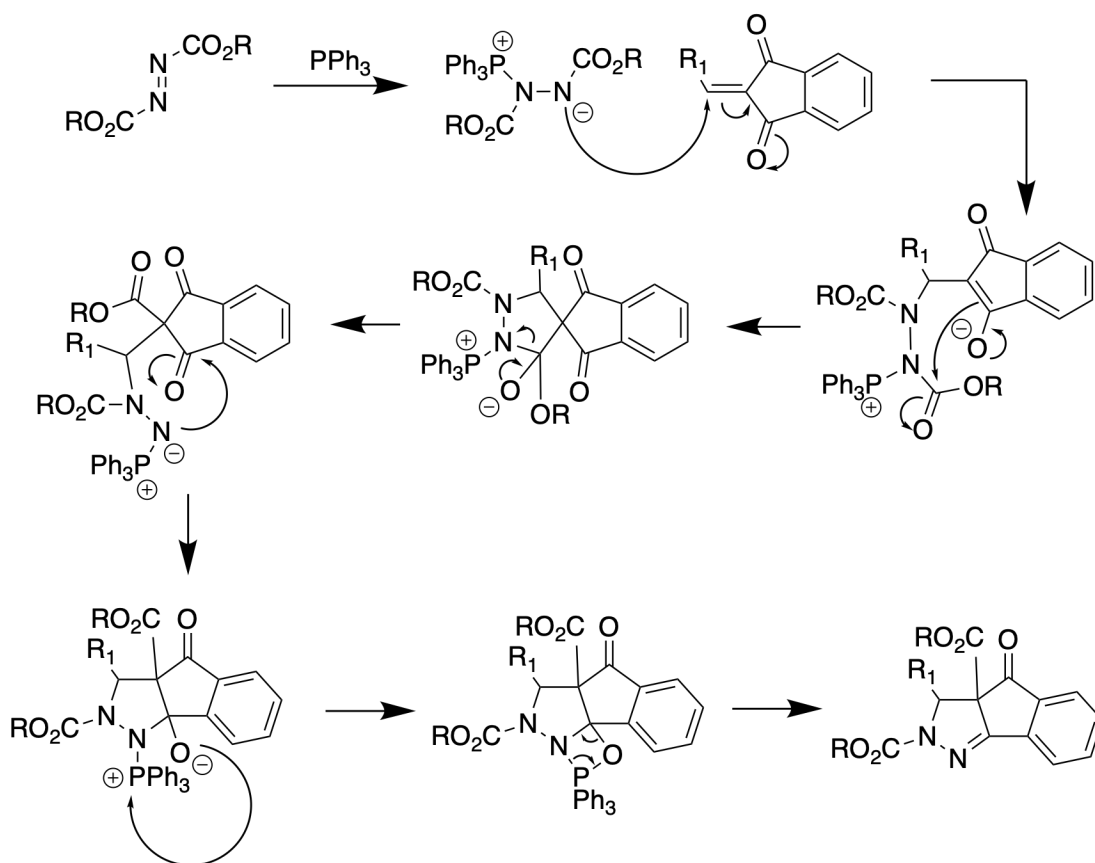


Схема 2.10

2.1.4 Синтез [3 + 2] циклоприсоединением

Другой способ синтеза пиразолинов использует [3 + 2] циклоприсоединение илидов азометиновых иминов **1** 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 [41].

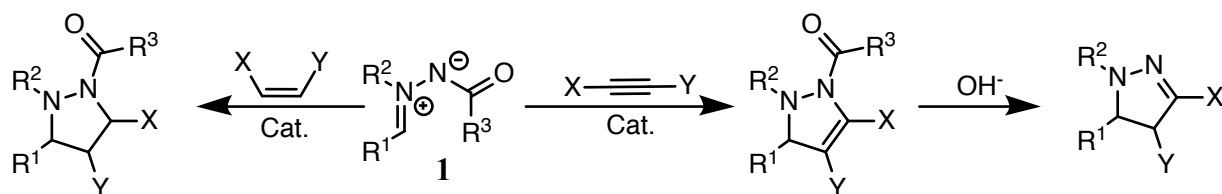


Схема 2.11

Азометиновые илиды можно представить в виде четырех резонансных структур (Рис. 2.3) — двух иминных и двух диазониевых. Чаще всего их изображают с зарядами,

локализованными на атомах азота, такое распределение зарядов соотносится с квантовомеханическими расчетами [41].

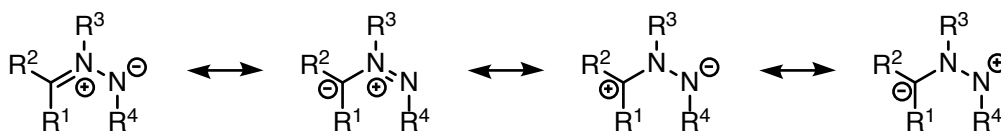


Рис. 2.3: Резонансные структуры илидов азометиновых иминов

Синтез пиразолинов, исходя из ациклических илидов азометиновых иминов, получаемых *in situ*, был подробно изучен в работе [42]. 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.

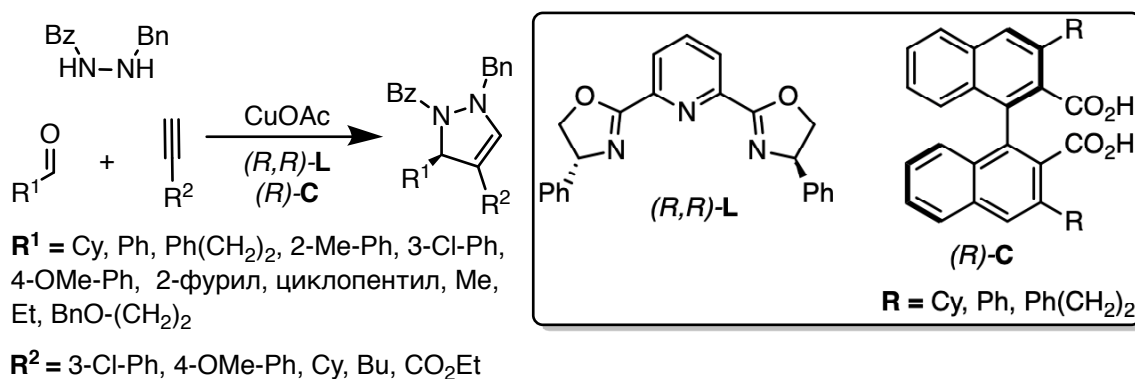


Схема 2.12

В [21] библиотека 2-пиразолинов с различными заместителями в положениях 3 и 4 была получена с помощью [3 + 2] циклоприсоединения нитрилиминов к сопряженным оксазолидинонам под действием триэтиламина (Схема 2.13). Реакция является энантиоселективной. Наряду с целевым региоизомером (C), образовывался другой региоизомер (N). Попытки контролировать образование региоизомеров с помощью активации различными кислотами Льюиса (Mg(ClO₄)₂, Mg(NTf₂)₂, TiCl₄, SnCl₄, Yb(OTf)₃) привели к снижению региоселективности. Охлаждение реакционной смеси до −78 °C улучшает региоселективность реакции.

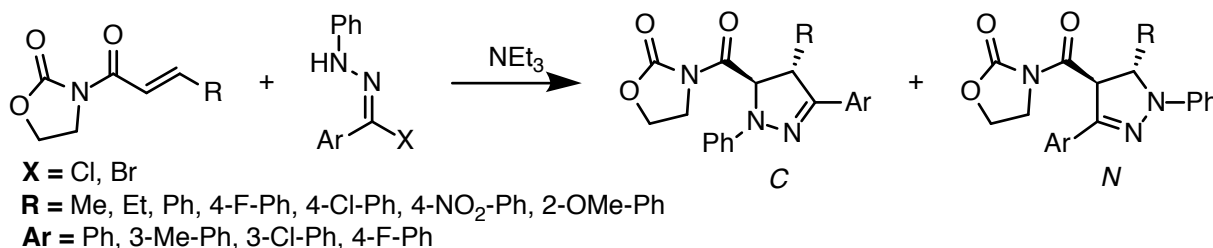


Схема 2.13

2.1.5 Синтез с образованием связи N–N

Все, рассмотренные выше, способы синтеза пиразолинов основаны на соединениях, содержащих в своем составе связь между атомами азота. Способы синтеза гетероциклов со связью N–N, основанные на образовании этой связи малоизвестны [43]. Однако существуют различные подходы к пиразолинам на этой основе.

Так, в статье [44] авторы исходят из предположения, что DCC, как эффективный водоотнимающий агент, успешно используемый для получения лактонов и лактамов, сможет способствовать образованию связи N–N в β-аминооксимах. Упомянутые β-аминооксимы легко получают из кетонов с помощью реакции Манниха, а затем образования оксима. Таким образом удалось получить пиразолин, сконденсированный с циклогексаном, из производного циклогексанона (Схема 2.14). Такой же результат наблюдается при взаимодействии с PCl_5 .

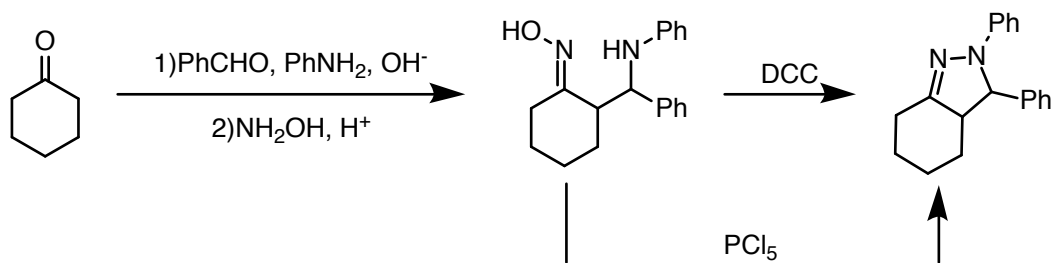


Схема 2.14

При этом геометрическое строение оксима играет большую роль в реакции; из-за механизма реакции циклизация возможна только при расположении OH-группы в (*E*)-положении к аминогруппе. Также метод неприменим к оксимами альдегидов, поскольку они подвергаются дегидратации с образованием нитрилов.

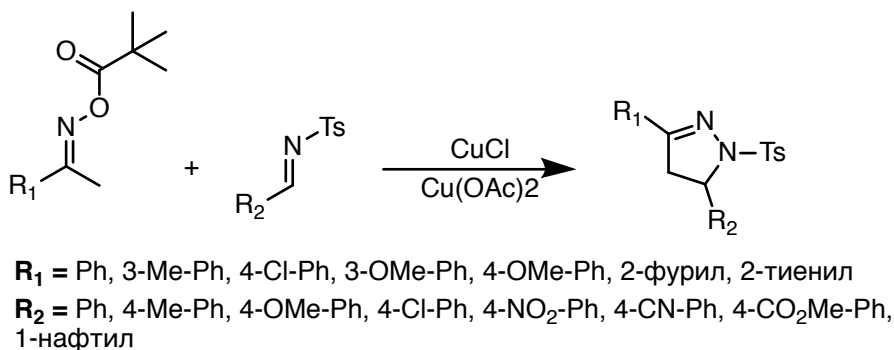


Схема 2.15

В [45] используется схожий подход на основе эфиров оксимов с использованием солей меди в качестве катализатора (Схема 2.15), которые давно используются в синтезе гетероциклов. В этом подходе эфир оксима используется в качестве предшественника енамина,

который вступает в реакцию с N-сульфанилимином, при этом реакция малочувствительна к природе заместителей субстратов.

Принципально иной способ образования связи N–N был обнаружен авторами [46] при попытке получить спироциклический алкалоид аматаспирамид с помощью реакции Нефа в восстановительных условиях с низковалентным титаном в качестве модификации методики, описанной в [47]. Но вместо целевого продукта неожиданно был получен бициклический пиразолин. Эту реакцию позднее использовали для получения другого алкалоида — ньюбулдина (Схема 2.16).

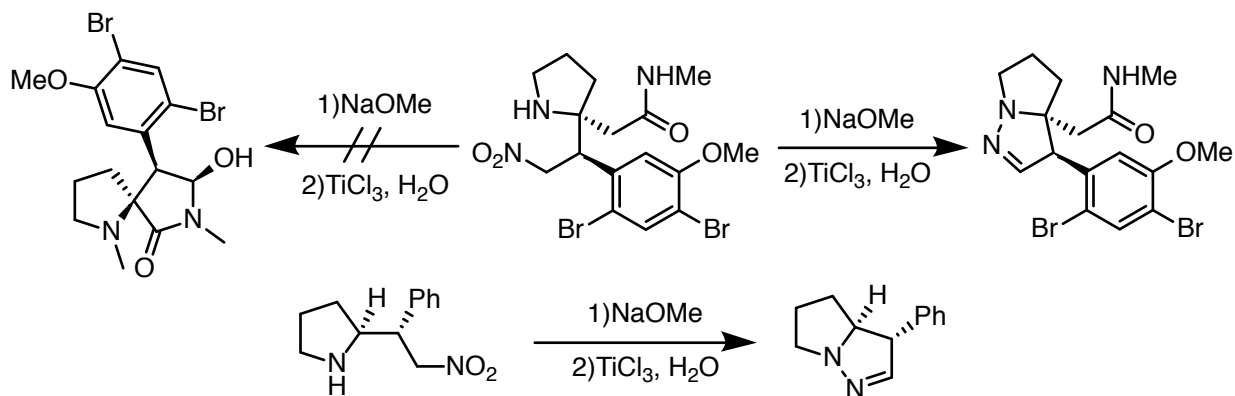


Схема 2.16

Механизм реакции (Схема 2.17) включает в себя восстановление нитрогруппы до нитрозогруппы с помощью Ti(III) и последующее присоединение вторичного атома азота по связи N=O, активированной донорно-акцепторным взаимодействием титана и атома кислорода. Элиминирование $\text{TiCl}_2(\text{OH})_2$ завершает образование пиразолина.

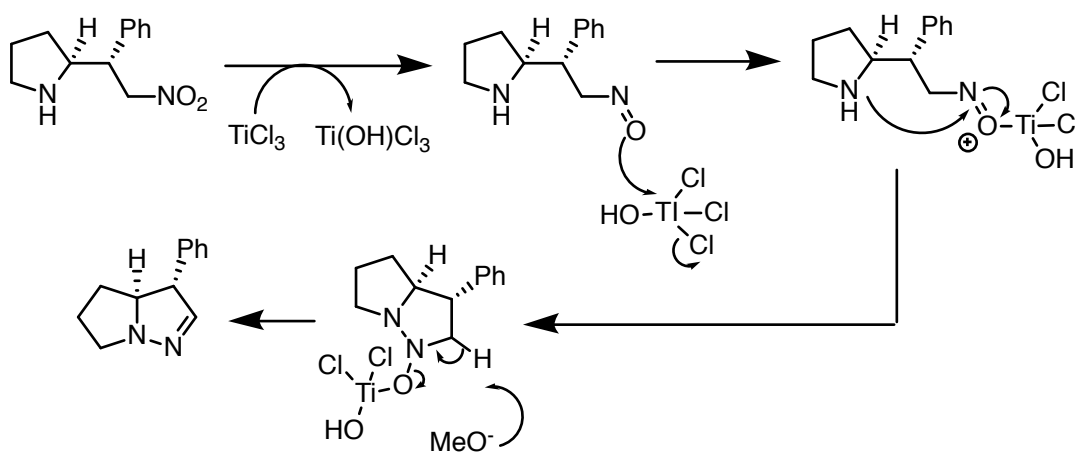


Схема 2.17

2.2 Синтез других изомеров пиразолина

2.2.1 Синтез 1-пиразолинов

В работах [48—51] 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 2.18), что было показано в [49, 50].

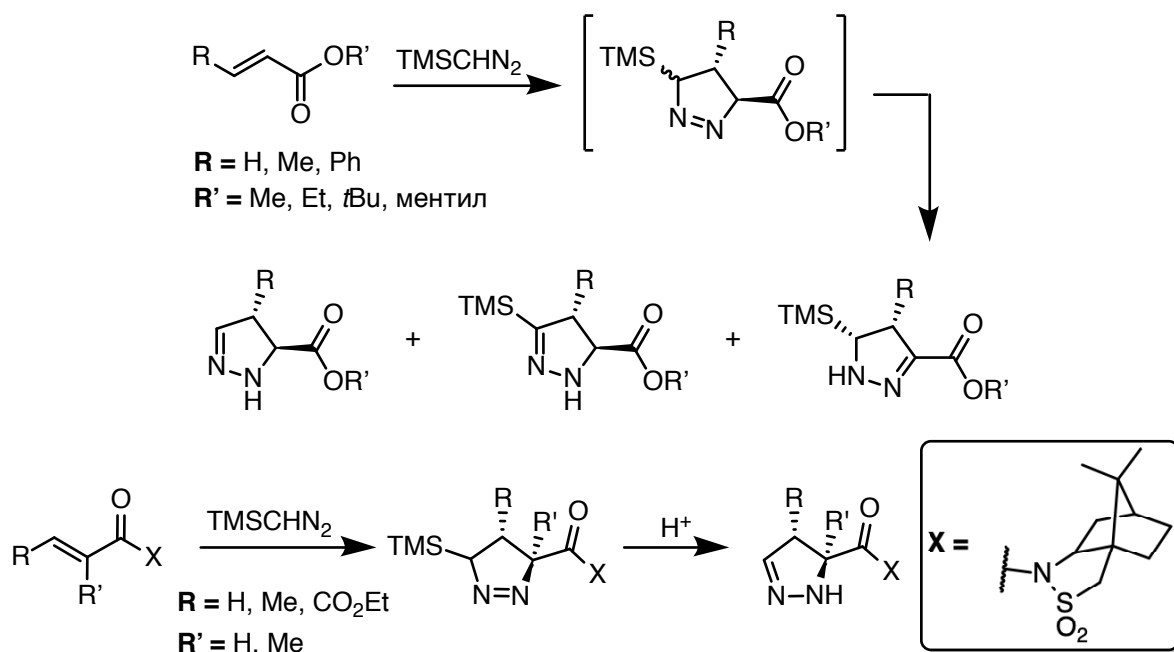


Схема 2.18

Тетразамещенные 1-пиразолины, полученные в работе [51] 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 2.19).

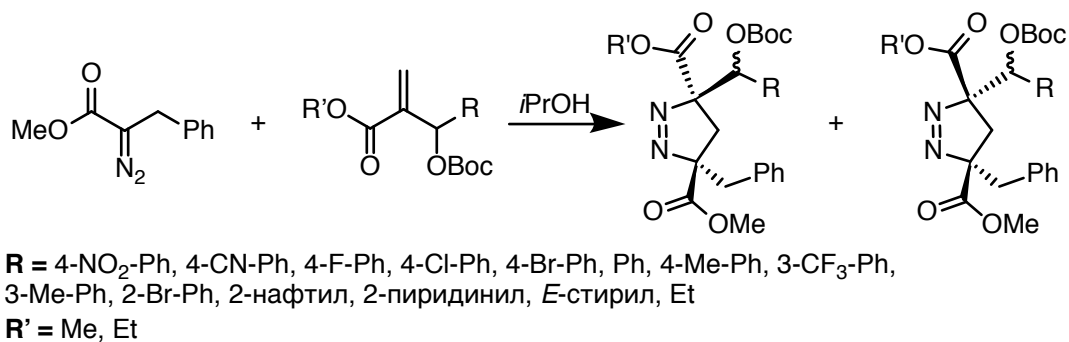


Схема 2.19

В [48] 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 восьми дней, но в диметилформамиде дает смесь двух продуктов: циклопропана, соответствующего присоединению карбена по исходной двойной связи, и винильного производного (Схема 2.20).

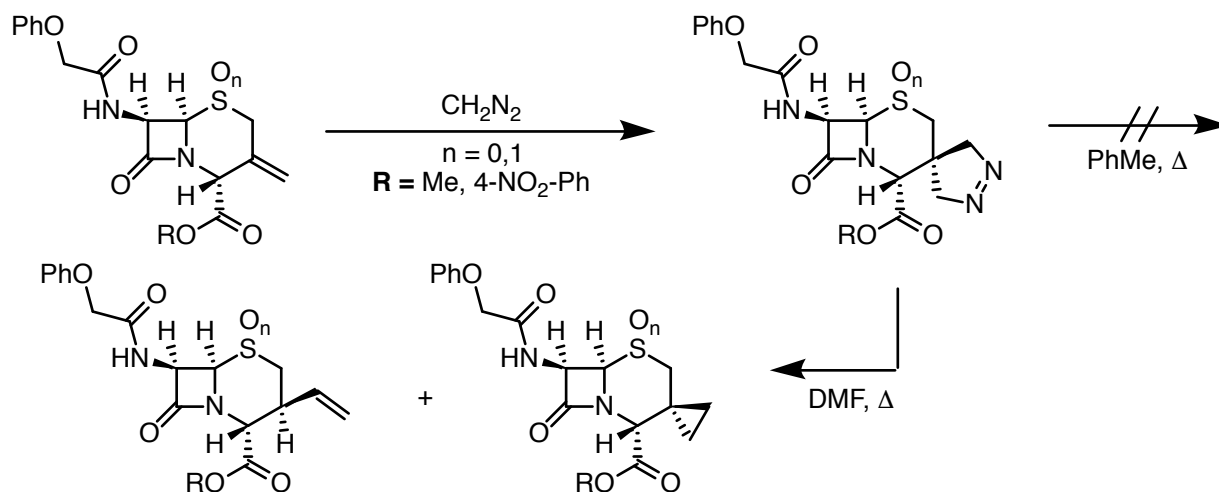


Схема 2.20

2.2.2 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 [52]; 3-пиразолины, замещенные только по одному атому азота несколько более известны [53—56].

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 2.21). Позиция двойной связи была подтверждена с помощью ИК-спектроскопии, показавшей наличие сопряжения между двойной связью пиразолина и бензольным кольцом.

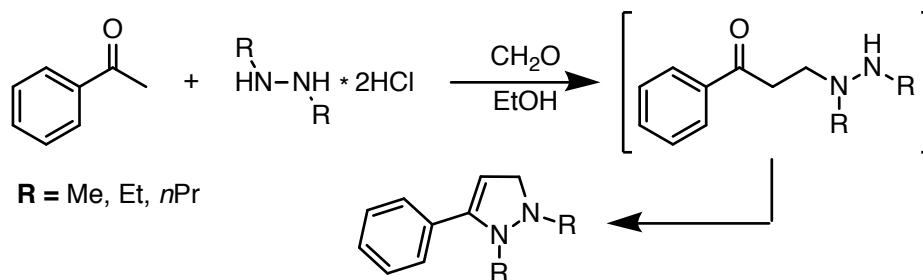


Схема 2.21

Конденсация гидразида фталевой кислоты с коричным альдегидом дает региоизомерные 3-пиразолины (Схема 2.22), которые при гидролизе превращаются в соответствующие 2-пиразолины. Образование 3-пиразолина было подтверждено с помощью расщепления молекулы и элементного анализа [57].

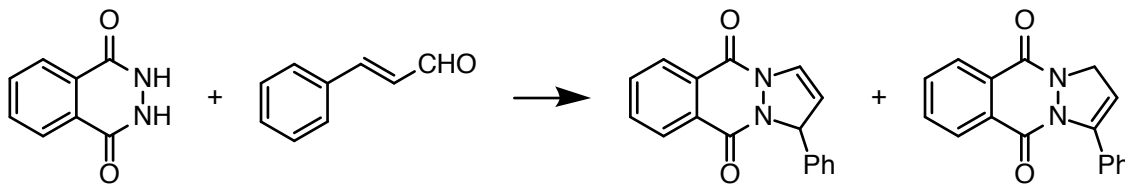


Схема 2.22

Взаимодействие халконов с азидадикарбоксилатами в присутствии трифенилфосфина позволяет получать 3-пиразолины, замещенные по положениям 3 и 5 и по обоим атомам азота (Схема 2.8 на стр. 11).

Циклоприсоединение илидов азометиновых иминов, полученных из 1,2-дизамещенных гидразинов, к алкинам дает 3-пиразолины, которые, при снятии защитной группы с одного из атомов азота, перегруппируются в 2-пиразолины (Схема 2.12 на стр. 14).

2.3 Реакции пиразолинов

2.3.1 Реакции окисления

Пиразолины неустойчивы к окислению — они могут быть переведены в соответствующие пиразолы действием различных окислителей (Схема 2.23). При этом возможно как стехиометрическое окисление [58—63], так и каталитическое [64—66].

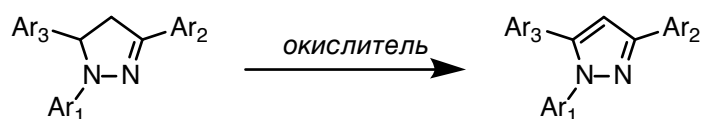


Схема 2.23

Также описано окисление пиразолинов в хлорированных растворителях (1,2-дихлорэтан и CCl₄) под действием видимого света. В этом случае в качестве окислителя выступает растворитель. Для этой реакции в работах [67, 68] был предложен механизм (Схема 2.24), включающий фотовозбуждение молекулы приразолина, перенос электрона на молекулу растворителя и дальнейшие превращения получившегося катион-радикала.

Радикальный характер этой реакции подтверждается тем, что добавление в реакционную смесь радикальных ингибиторов замедляет реакцию. Однако полного ингибирования не наблюдается, поскольку стадия образования пиразолининового радикала не является лимитирующей [68].

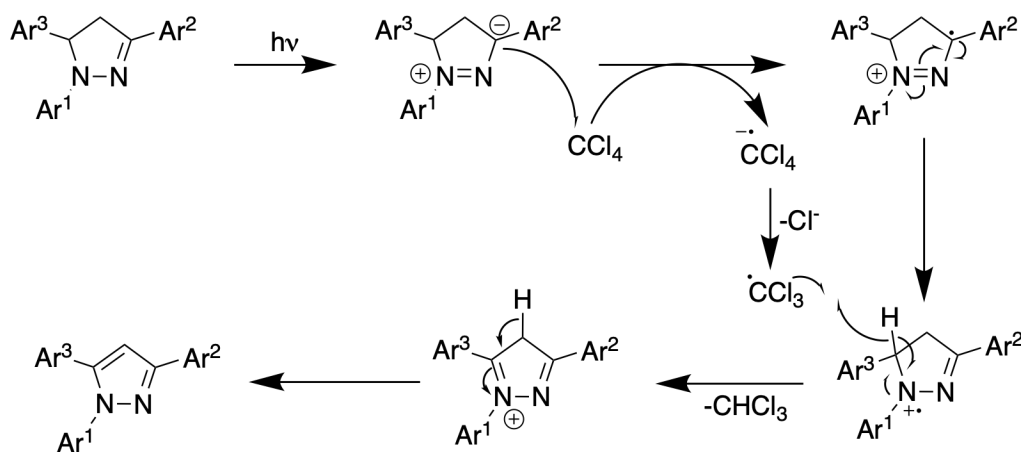


Схема 2.24: Предполагаемый механизм окисления пиразолинов под воздействием света

2.3.2 Реакции восстановления

Двойная связь C=N в пиразолинах может быть восстановлена типичными реагентами — комплексными гидридами. В работах [69, 70] авторы использовали триэтилборгидрид лития в тетрагидрофуране, а в [71] — цианоборгидрид натрия в уксусной кислоте (Схема 2.25). В каждом случае было испробовано несколько восстановителей и выбор конкретного — баланс между выходом целевого продукта и образованием побочных продуктов (например, деацилирования).

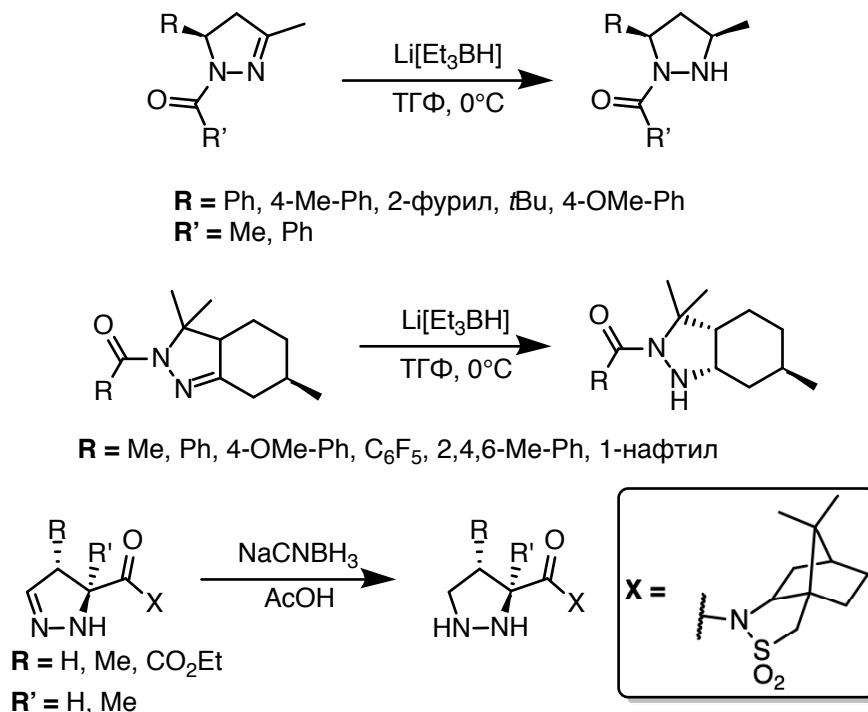


Схема 2.25

В других условиях пиразолины можно восстановить с расщеплением связи N—N. Восстановление пиразолинов натрием в этаноле можно использовать для получения 1,3-

диаминозамещенных пропанов [57]. Для получения 1,3-диаминокарбоновых кислот в работе [72] использовали восстановление водородом под давлением на никеле Ренея (Схема 2.26).

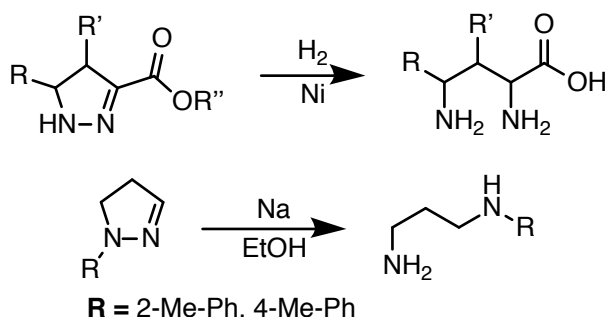


Схема 2.26

Стадии восстановления и расщепления связи N–N могут проводиться отдельно. В [42] пиразолины восстанавливали водородом на палладиевом катализаторе и расщепляли связь N–N под действием SmI_2 , энантиоселективно получая 1,3-аминозамещенные соединения (Схема 2.27).

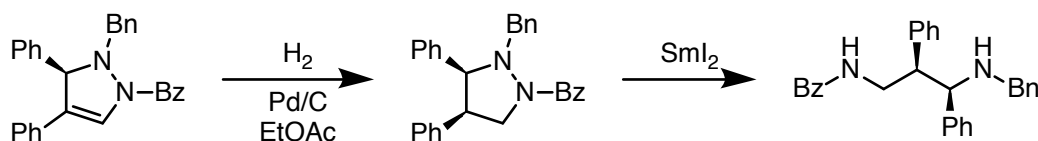


Схема 2.27

Подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод, что пиразолины — весьма широкоиспользуемые гетероциклы, которые могут быть получены различными способами в зависимости от требуемой структуры, регио- или стереоселективности. В основном они исследуются как потенциальные биологически активные вещества и как составляющие части донорно-акцепторных флуоро- и хромофоров. Для получения рацемических 1,3,5-арилзамещенных 2-пиразолинов основным методом синтеза остается конденсация халконов с фенилгидразинами. Описанный метод, как было отмечено выше, является крайне универсальным и региоселективным.

3 Результаты и обсуждение

Ранее было показано [1, 2], 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 **1** был наработан по литературной методике [31, 73]. Его получение представляет собой многостадийный процесс (Схема 3.1). Альдольно-кратоновой конденсацией пентафторацетофенона **2** с пентафторбензальдегидом **3** получали декафторхалкон **4**, который переводили в пиразолин **5** конденсацией с фенилгидразином. Далее кольцо в положении 1 пиразолина **5** формилировали реакцией Вильсмайера, получая альдегид **1**.

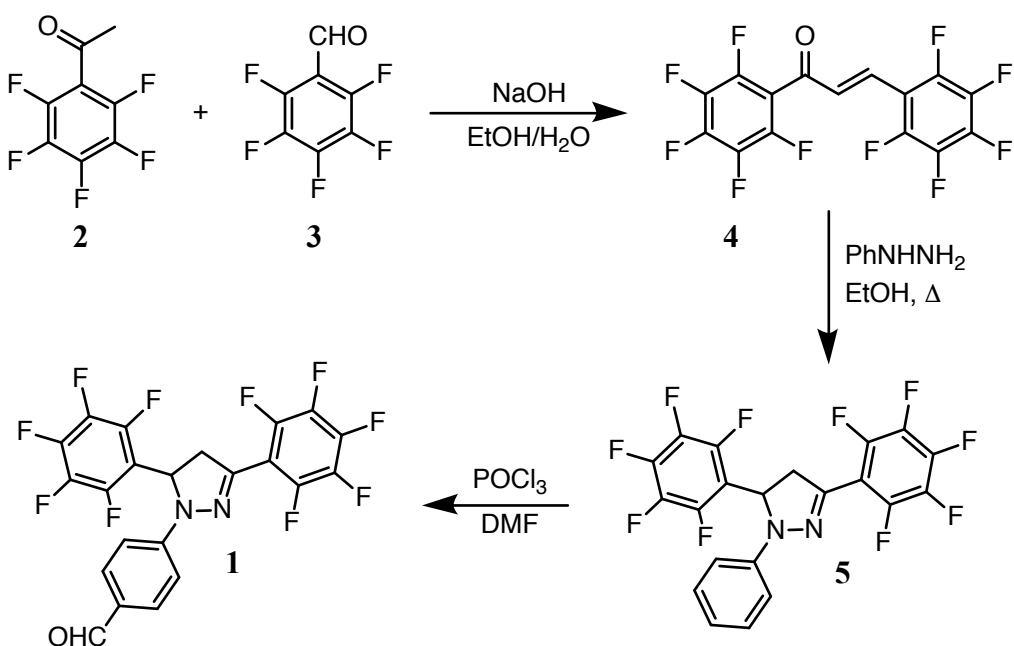


Схема 3.1

3.1 Взаимодействие формилированного декафтортриарилпиразолина с бинуклеофилами

Далее атом фтора в *пара*-положении обоих колец замещали на бифункциональный нуклеофил — 4-гидроксипиперидин (Схема 3.2). При 60 °С реакция замещения фтора в обеих пентафторфенильных группах на остатки 4-гидроксипиперидина не идет до конца, в сме-

си присутствует примесь исходного соединения наряду с продуктом замещения фтора в одном из колец. Поэтому реакционную смесь выдерживали при 100 °С.

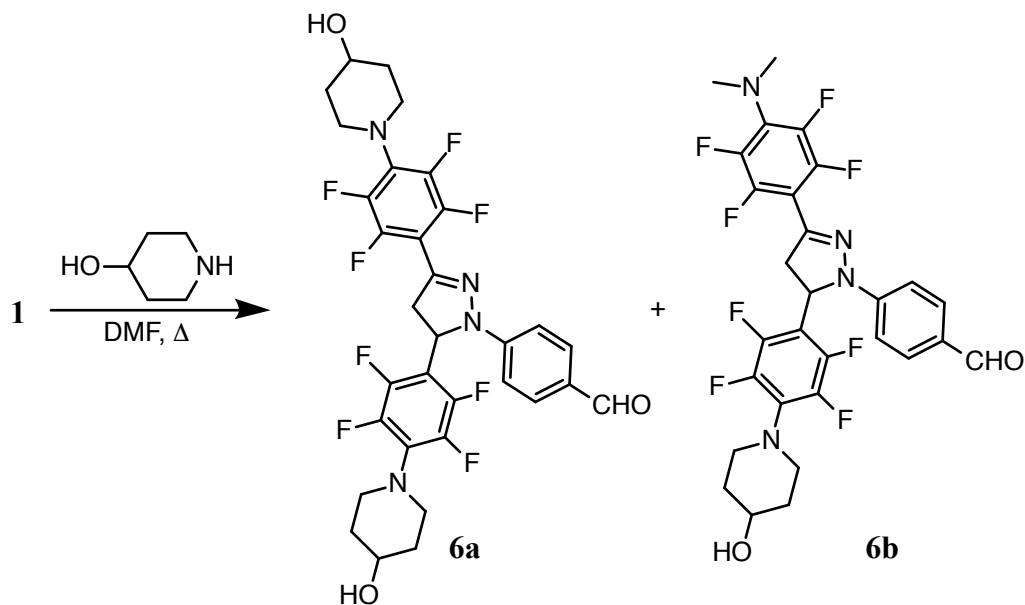


Схема 3.2

Из реакционной смеси были выделены два соединения — целевой альдегид **6a** с двумя гидроксипиперидиновыми остатками и альдегид **6b**, содержащий в одном из колец диметиламиногруппу. Положение диметиламиногруппы было установлено реакцией альдегида **1** с недостатком 4-гидроксипиперидина, при которой незамещенным и, следовательно, менее реакционноспособным оказалось перфторфенильное кольцо в положении 3 (Схема 3.3).

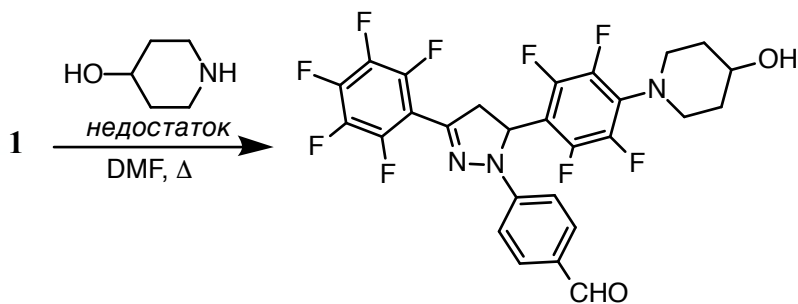


Схема 3.3

Спектры ЯМР продукта **6a** соответствуют его структуре (Схема 3.2). В спектре ЯМР ^1H наблюдаются сигнал альдегидного протона; сигналы системы $AA'BB'$ парафениленового кольца; три дублета дублетов, соответствующие системе ABX пиразолинового кольца; в сильном поле — мультиплеты, соответствующие протонам пиперидиногруппы, в том числе сложный мультиплет, принадлежащий протону $\text{CH}-\text{OH}$. Спектр ^{19}F также имеет характерный вид и содержит уширенный синглет, который соответствует атомам фтора в

орто-положении кольца в 5 положении пипазолина. Считается, что это уширение связано с взаимодействием этих атомов фтора с атомом водорода в 5 положении пипазолина.

Изначально пиперазин пытались вводить в тех же условиях, что и 4-гидроксипиперидин. В этих условиях образуется неразделимая смесь, содержащая в основном продукты олигомеризации (сшивки по остаткам пиперазина). Это происходит из-за наличия в молекуле пиперазина двух атомов азота, каждый из которых в этих условиях может замещать фтор в ароматическом кольце. Мы предположили, что большее количество пиперазина в реакционной смеси и меньшая температура могут снизить долю продукта олигомеризации. По данными ^1H ЯМР спектра смеси продуктов наблюдается образование некоторого количества целевого продукта, который, к сожалению, не удалось выделить в индивидуальном виде, и, предположительно, побочный продукт реакции с диметиламином. Основным продуктом реакции является также продукт олигомеризации.

3.2 Методика введения разделительного блока

Разделительные блоки (Рис. 3.1) доступны в виде кислот и хлорангидридов, следовательно, требуется найти оптимальные условия ацилирования гидроксигруппы 4-гидроксипиперидина. В качестве модельной реакции мы выбрали реакцию ацилирования хлористым бензоилом.

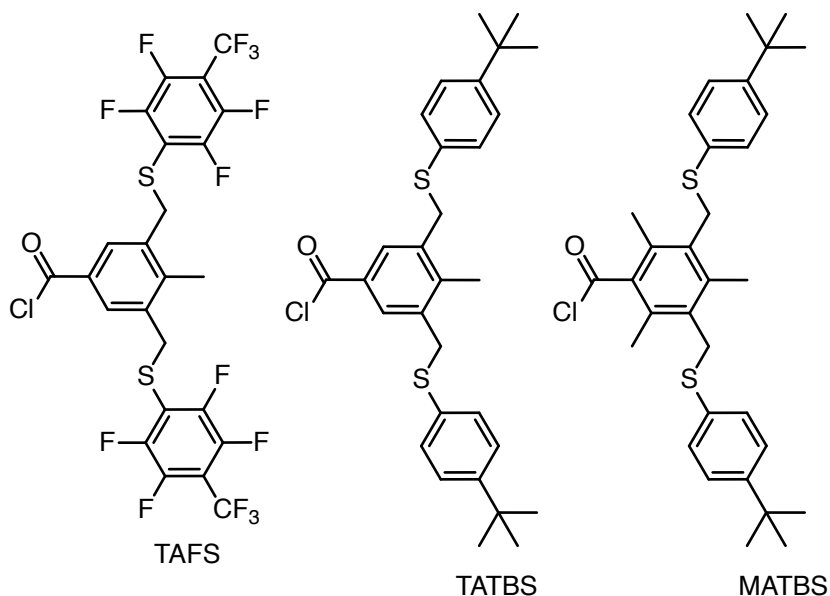


Рис. 3.1: Структуры использованных разделительных блоков

Были испытаны два подхода: бензоилирование большим избытком хлористого бензоила (ранее предложенный в [1]) и бензоилирование с катализом DMAP и небольшим избытком хлористого бензоила. В результате было обнаружено, что использование DMAP поз-

воляет 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.

Наряду с вышеописанным подходом, мы исследовали альтернативную последовательность реакций: конденсацию альдегида **6a** с дицианоизофороном и последующее ацилирование полученного OH-красителя **7a** (Схема 3.5).

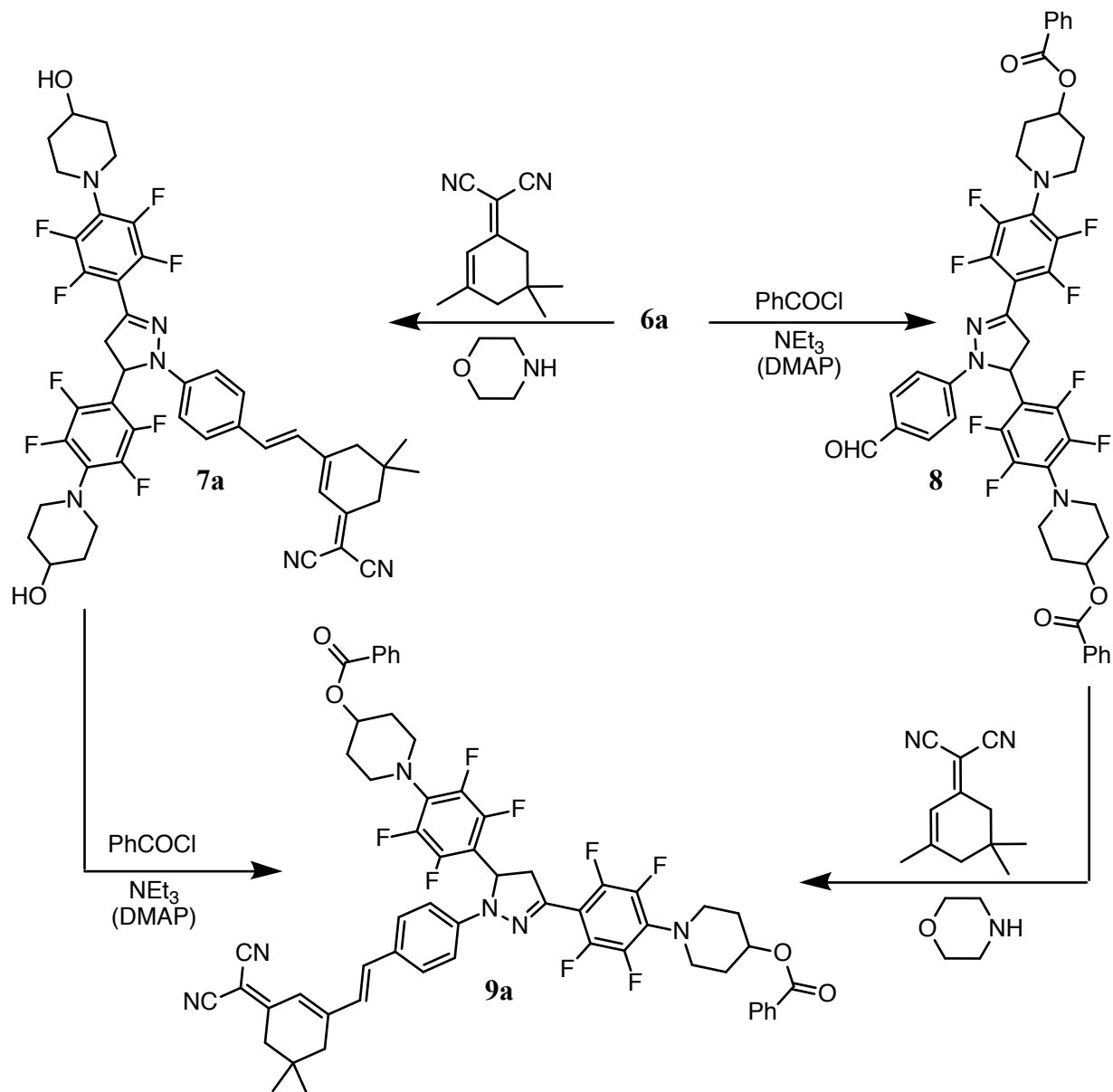


Схема 3.4

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 значитель-

ную сложность. В итоге оптимизированная последовательность реакций и методика ацилирования позволила снизить требуемое количество ацилирующего реагента и повысить выход.

В спектре ЯМР ^1H соединения **7a** 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 дицианоизофрона, два синглета при 2.61 и 2.55 м.д., принадлежащих CH_2 группам дицианоизофрона и синглет при 1.04 м.д., принадлежащий двум метильными группам дицианоизофрона.

Мы обнаружили, что в реакции бензоилирования **7a** при длительной выдержке реакционной смеси вместо пиразолина **9a** образуется соответствующий пиразол. На образование пиразола указывает отсутствие в ^1H ЯМР спектре сигналов *ABX*-системы пиразолина и отсутствие в спектре ^{19}F уширенного синглета.

Также мы наблюдали окисление пиразолина **9a** в пиразол даже при кратковременной выдержке в темноте в хлорированных растворителях (CH_2Cl_2 и CDCl_3). При этом для предшественника соединения **9a** — альдегида **6a** окисления не наблюдалось даже при длительной выдержке в хлороформе на свету. Это может быть связано с предполагаемым механизмом окисления (Схема 2.24 на стр. 20); введение в молекулу акцептора упрощает образование цвиттерионной структуры, играющей ключевую роль в процессе окисления. Таким образом, наилучшая стратегия при синтезе и очистке производных альдегида **6a** — избегать хлорсодержащих растворителей.

3.3 Синтез красителей

Найденные оптимальные условия ацилирования были применены для введения разветвленных заместителей¹ в структуру красителей. Кроме синтезированного в работе красителя **7a**, был использован полученный ранее в лаборатории краситель **10a**², содержащий одно 4-гидроксипиперидинозамещенное тетрафторфенильное кольцо.

В целом, реакция ацилирования идет достаточно быстро и с хорошим выходом (Таблица 3.1), однако в случае соединения **11d** выход продукта составляет всего 7.5 %. Это может быть связано с тем, что хлорангидрид IDATBS–Cl является стерически затрудненным, а следовательно, затруднен подход ОН-группы к карбонильной группе. Для получения соединения **11d** мы использовали несколько вариаций общей методики: увеличение времени реакции, замена растворителя с бензола на ацетонитрил, проведение реакции при повышенной

¹ Реагенты в виде кислот и хлорангидридов предоставлены сотрудниками НИОХ Максимовым А.М., Бережной В.Н. и Рязановым Н.Д.

² Соединение предоставлено сотрудником НИОХ Каргаполовой И.Ю.

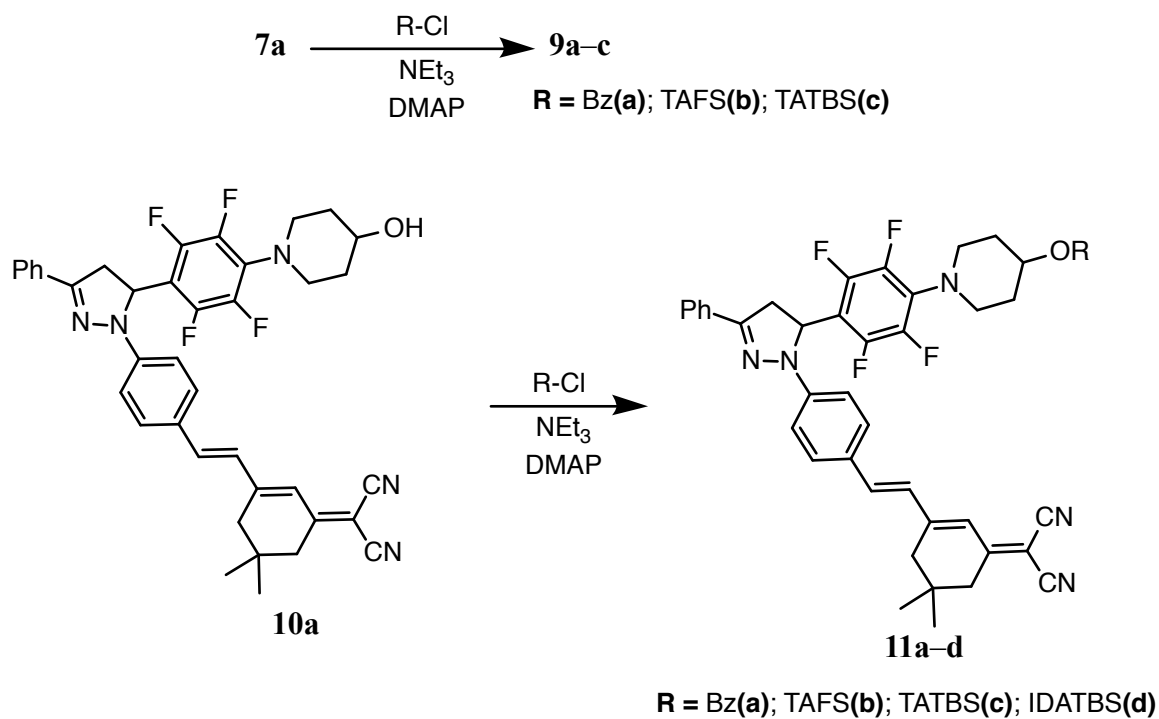


Схема 3.5

Таблица 3.1: Условия ацилирования соединений **6a**, **7a** и **10a** и выходы продуктов

Субстрат	Реагент	Экв. реагента	Условия реакции	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
6a	PhCOCl	6	PhH, Et ₃ N	24	8	74
6a	PhCOCl	2.5	PhH, Et ₃ N, DMAP	6	8	74
7a	PhCOCl	3	PhH, Et ₃ N, DMAP	1	9a	25
7a	TAFS–Cl	3	PhH, Et ₃ N, DMAP	2	9b	30
7a	TATBS–Cl	3	PhH, Et ₃ N, DMAP	6	9c	55
10a	PhCOCl	1.5	PhH, Et ₃ N, DMAP	4	11a	92
10a	TAFS–Cl	1.5	PhH, Et ₃ N, DMAP	2.5	11b	97
10a	TATBS–Cl	1.5	PhH, Et ₃ N, DMAP	3	11c	59
10a	TATBS–OH	1	ТГФ, DIAD, PPh ₃	3	11c	70
10a	TATBS–OH	1	PhH, DCC, DMAP	3	11c	22
10a	IDATBS–Cl	1.5	PhH, Et ₃ N, DMAP	12	11d	7.5
10a	IDATBS–Cl	1.5	MeCN, Et ₃ N, DMAP	36	11d	7.5
10a	IDATBS–Cl	1.5	PhMe, Et ₃ N, DMAP	0.5 ¹	11d	2.5

¹ Реакцию проводили в микроволновом реакторе при температуре 150 °С

температуре с нагревом микроволновым излучением, однако это не привело к повышению выхода.

Также на то, что реакция проходит не до конца, указывает получение при очистке реакционной смеси желтой фракции, содержащей по данным ЯМР- и ИК-спектроскопии смесь исходного хлорангидрида и соответствующий кислоты.

В качестве альтернативных способов получения целевых эфиров мы также исследовали реакцию Мицунобу и реакцию Штеглица (взаимодействие спирта с кислотой в присутствии DCC и DMAP). Реакция Мицунобу позволяет получать эфиры из спиртов и карбоновых кислот в присутствии диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) и трифенилфосфина. Применение этой реакции для получения соединения **11c** позволило еще больше снизить требуемое количество ацилирующего реагента (в реакции Мицунобу он берется эквимольно) и получить целевое соединение с даже большим выходом, чем при ацилировании с помощью хлорангидрида.

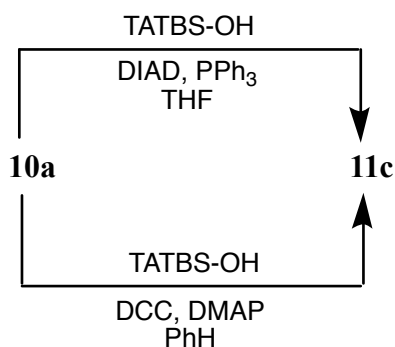


Схема 3.6

В спектрах ЯМР ^1H соединений **11b–d** наблюдается сигнал около 4.2 м.д., соответствующий S–CH₂ фрагменту разделительного блока и сигналы около 2.5 м.д., принадлежащие метильным группам в ароматическом кольце. В спектрах соединений **11c,d** присутствует сигнал *трет*-бутильной группы при 1.2 м.д.. Ароматические протоны основного кольца в соединениях **11b,c** проявляются в виде синглета при 7.7–7.8 м.д.. В спектрах соединений **9a–c** описанные сигналы выглядят как дублеты из-за неэквивалентности двух заместителей. Спектры ^{19}F соединений **9b** и **11b** соответствуют структуре TAFS-фрагмента.

Соединения имеют длинноволновый максимум поглощения на длине волны 490–500 нм в ацетоне, который не зависит от структуры введенного разделительного блока, поскольку тот не включен в цепь сопряжения (Рис. 3.2).

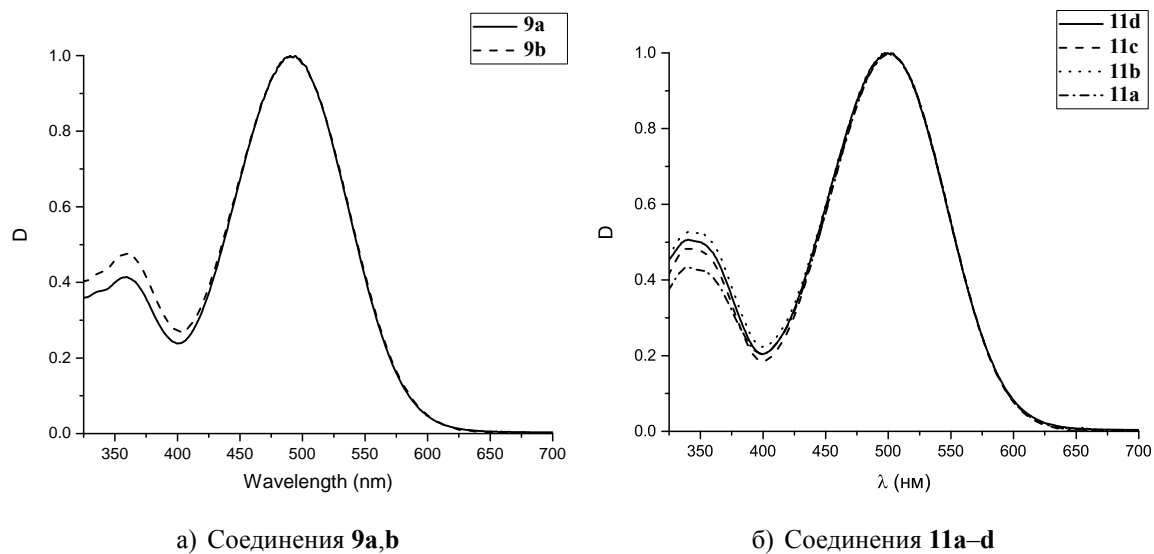


Рис. 3.2: Нормированные электронные спектры поглощения полученных красителей

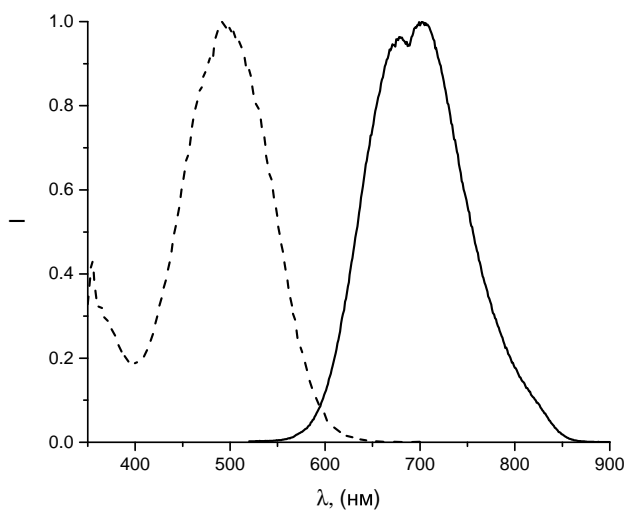


Рис. 3.3: Спектры флуоресценции (сплошная линия) и возбуждения флуоресценции (пунктирная линия) соединения **9b**

4 Экспериментальная часть

В работе использовались следующие коммерчески доступные реактивы и растворители, которые дополнительно не очищали, если не указано иное.

Таблица 4.1: Использованные коммерчески доступные реактивы и растворители и методы их очистки

Название	Производитель	Чистота	Примечание
DCC	Alfa Aesar	99%	
4-Гидроксипиперидин	Alfa Aesar	97%	
DMAP			
DIAD	Sigma Aldrich?	98%	
Морфолин	Реахим	Ч	
Пентафторацетофенон	P&M Invest	99%	
Пентафторбензальдегид	ОХП НИОХ СО РАН	99%	
Пиперазин	Aldrich	99%	
Трифенилфосфин	Lancaster	99%	
Триэтиламин	AppliChem	99.5%	
Фенилгидразин	Acros Organics	97%	
Хлористый бензоил	Реахим	Ч	Предварительно перегоняли
Ацетон	ЭКОС 1	ЧДА	
Ацетонитрил	Реахим	ЧДА	Перегоняли над P_2O_5 , хранили над молекулярными ситами 4 Å
Бензол	Реахим	ЧДА	Хранили над Na
Бутанол			
Гексан	Реахим	ЧДА	
Диэтиловый эфир	Кузбассоргхим	ЧДА	
ДМФА	Реахим	ЧДА	Хранили над молекулярными ситами 4 Å и 13 Å
ТГФ	Реахим	ЧДА	Хранили над Na
Толуол	Реахим	ЧДА	Хранили над Na
Хлористый метилен	Реахим	ЧДА	
Этанол	Реахим	ЧДА	Перегоняли над CaO, хранили над молекулярными ситами 4 Å

Спектральные данные получены в Исследовательском химическом центре коллективного пользования СО РАН. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AV-300 (^1H , 300.13 МГц; ^{19}F , 282.37 МГц) и Bruker AV-400 (^1H , 400.13 МГц) в дейтерохлороформе, ацетонитриле- d_3 и ацетоне- d_6 . Значения химических сдвигов протонов приведены относительно сигналов остаточных протонов растворителей ($\delta_{\text{H}} = 7.26, 1.94, 2.05$ м.д.соответственно). При регистрации спектров ЯМР ^{19}F в качестве внутреннего стандарта использовали C_6F_6 ($\delta_{\text{F}} = 0$ м.д.).

Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Hewlett Packard 8453, спектры флуоресценции — на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Varian).

Масс-спектры для соединений с молекулярными массами до 800 Да получены на масс-спектрометре высокого разрешения Thermo Electron DFS GC-MS (США) в условиях прямого ввода с ионизирующим напряжением 70 эВ. Масс-спектры высокого разрешения соединений с массой более 1000 Да получены на приборе Q Exactive HF Thermo Fisher Scientific (США) в режиме прямого анализа без хроматографического разделения³. Анализ проведен в режиме изократического элюирования 50 % метанолом, содержащим 0.1 % муравьиной кислоты. Масс-спектр получен в режиме полного сканирования с разрешением 120 000, диапазон сканирования варьировался в зависимости от массы соединения, AGS target-10⁶.

Альдегид **1** синтезировали по [31, 73].

4-{3,5-Бис[2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил]-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил}бензальдегид (6a). Раствор 3.00 г (5.9 ммоль) альдегида **1** 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 — смесь **6a** и **6b**. Продукт очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , элюент — CH_2Cl_2 : ацетонитрил, градиент 5:1 – 2:3. Собирали желтые фракции, анализировали ТСХ (CH_2Cl_2 : ацетонитрил, 2:1, $R_f \approx 0.25 - 0.3$). Желтый порошок, выход **6a** 2.00 г (52 %) $T_{\text{пл.}}$ 155–159 °С. ЯМР ^1H (ацетон- d_6) δ , м.д.: 9.77 (с, 1 H, CHO), 7.76 (д, 2 H_{Ar} , $J = 8.8$ Гц), 7.17 (д, 2 H_{Ar} , $J = 8.8$ Гц), 5.98 (дд, 1 H_{pyr} , $J = 13.0, 5.3$ Гц), 4.16 (дд, 1 H_{pyr} , $J = 18.2, 13.0$ Гц), 3.93 (д, 1 H, OH, $J = 4.3$ Гц), 3.83 (д, 1 H, OH, $J = 4.3$ Гц), 3.86–3.69 (м, 2 H, 2 CH_{pir}), 3.63–3.47 (м, 3 H, $\text{CH}_{2\text{pir}}$, 1 H_{pyr}), 3.47–3.31 (м, 2 H, $\text{CH}_{2\text{pir}}$), 3.28–3.17 (м, 2 H, $\text{CH}_{2\text{pir}}$), 3.17–3.03 (м, 2 H, $\text{CH}_{2\text{pir}}$). ЯМР ^{19}F (ацетон- d_6) δ , м.д.: 22.27,

³Исследование выполнено в центре масс-спектрометрического анализа ИХБФМ СО РАН

18.05, 12.62, 11.67 (1:1:1:1). МС Найдено $[M^+]$: 668.2023. $C_{32}H_{28}F_8N_4O_3$. Рассчитано: М 668.2028.

4-{3-(4-Диметиламино-2,3,5,6-тетрафторфенил)-5-[4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил}бензальдегид (6b). Желтый порошок, выход 0.41 г (11 %) $T_{пл}$ 180 °С. ЯМР 1H (ацетон- d_6) δ , м.д.: 9.77 (с, 1 H, CHO), 7.76 (д, 2 H_{Ar} , $J=8.6$ Гц), 7.17 (д, 2 H_{Ar} , $J=8.6$ Гц), 5.97 (дд, 1 H_{pyr} , $J=13.1$, 5.1 Гц), 4.15 (дд, 1 H_{pyr} , $J=18.2$, 5.1 Гц), 3.93 (д, 1 H, OH, $J=4.0$ Гц), 3.88–3.77 (м, 1 H, CH_{pir}), 3.59–3.46 (м, 3 H, CH_{2pir} , 1 H_{pyr}), 3.29–3.15 (м, 2 H, CH_{2pir}), 2.92 (с 6 H, NMe_2), 1.96–1.8 (м, 2 H, CH_{2pir}), 1.72–1.57 (м, 2 H, CH_{2pir}). ЯМР ^{19}F (ацетон- d_6) δ , м.д.: 22.24, 17.86, 11.95, 11.68 (1:1:1:1). МС Найдено $[M^+]$: 612.1758. $C_{29}H_{24}F_8N_4O_2$. Рассчитано: М 612.1766.

{[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)дibenzoат (8). **Способ 1** Суспензию 0.50 г (0.75 ммоль) альдегида **6a** 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 Na_2SO_4 и удаляли растворитель в вакууме. Твердый остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , элюент — бензол : $CHCl_3$, градиент 1:0–0:1. Собирали желтые фракции, элюент удаляли в вакууме и повторно очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , элюент — смесь бензол : CH_2Cl_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 **6a** 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 SiO_2 , элюент — смесь ацетонитрил : CH_2Cl_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 %). $T_{пл}$ 180–183 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 9.77 (с, 1 H, CHO), 8.00 – 8.14 (м, 4 H_{Ar}), 7.73 (д, 2 H_{Ar} , $J=8.4$ Гц), 7.61 – 7.52 (м, 2 H_{Ar}), 7.50 – 7.39 (м, 4 H_{Ar}), 7.13 (д, 2 H_{Ar} , $J=8.4$ Гц), 5.75 (дд, 1 H_{pyr} , $J=13.0$, 5.9 Гц), 3.95 (дд, 1 H_{pyr} , $J=17.8$, 5.9 Гц), 5.35 – 5.11 (м, 3 H, 2 CH_{pir} , 1 H_{pyr}), 3.65 – 3.41 (м, 4 H, 2 CH_{2pir}), 3.41 – 3.13 (м, 4 H, 2 CH_{2pir}), 2.26 – 2.03 (м, 4 H, 2 CH_{2pir}), 2.03 – 1.87 (м, 4 H, 2 CH_{2pir}). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$) δ , м.д.: 21.14, 16.72, 11.74, 10.43 (1:1:1:1). МС Найдено $[M^+]$: 876.2548. $C_{46}H_{36}F_8N_4O_5$. Рассчитано: М 876.2553.

(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]малононитрил (7a). К раствору 0.25 г (0.37 ммоль) альдегида **6a** 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 %). $T_{пл}$ 239–241 °C. ЭСП (ацетон) λ_{max} (lg ϵ): 501 нм (4.47). ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 7.37 (д, 2 H_{Ar} , $J = 8.7$ Гц), 7.05 (д, 2 H_{Ar} , $J = 8.7$ Гц), 6.96 (д, 1 H, $CH=$, $J = 15.9$ Гц), 6.80 (д, 1 H, $=CH$, $J = 15.9$ Гц), 6.73 (с, 1 H, CH_{isoph}), 5.71 (дд, 1 H_{pyr} , $J = 13.0, 5.6$ Гц), 3.99–3.76 (м, 3 H, 2 CH_{pip} , 1 H_{pyr}), 3.75–3.60 (м, 2 H, 2 OH_{pip}), 3.55–3.44 (м, 2 H, CH_{2pip}), 3.44–3.31 (м, 3 H, CH_{2pip} , 1 H_{pyr}), 3.25–3.02 (м, 4 H, 2 CH_{2pip}), 2.55 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 2.41 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 1.97 (м, 4 H, 2 CH_{2pip}), 1.78–1.63 (м, 4 H, 2 CH_{2pip}), 1.04 (с, 6 H, 2 CH_{3isoph}). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$) δ , м.д.: 20.65, 16.69, 11.44, 10.11 (1:1:1:1). МС Найдено $[M^+]$: 836.3075. $C_{44}H_{40}F_8N_6O_2$. Рассчитано: М 836.3080.

(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)дибензоат (9a).

Способ 1. К суспензии 0.48 г (0.55 ммоль) альдегида **8** в 15 мл бутанола прибавляли 0.10 г дицианоизофорона и 5 капель морфолина. Смесь кипятили в атмосфере аргона 7 часов, растворитель удаляли в вакууме. Твердый остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , элюент — CH_2Cl_2 : гексан, градиент 1:1–0:1, затем ацетонитрил. Собирали красные фракции. По данным ЯМР произошло окисление в пиразол. Оранжевый порошок, выход 0.05 г (52 %)

Способ 2. К суспензии 0.15 г (0.18 ммоль) соединения **7a** в 5 мл сухого бензола прибавляли 0.07 мл (0.56 ммоль) хлористого бензоила, 0.08 мл (0.56 ммоль) триэтиламина и 1.5 мг DMAP. Реакционную смесь кипятили 1 час, растворитель удаляли в вакууме. Очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , элюент — смесь ацетонитрил : CH_2Cl_2 , градиент 0:1–1:10. Собирали красные фракции, растворитель удаляли в вакууме. Темно-красный порошок, выход 0.05 г (25 %). $T_{пл}$ 116–118 °C. ЭСП (ацетон) λ_{max} (lg ϵ): 490 нм (4.73). ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 8.12–7.99 (м, 4 H_{Ph}), 7.61–7.51 (м, 2 H_{Ar}), 7.49–7.30 (м, 5 H, 2 H_{Ar} , 3 H_{Ph}), 7.21–7.03 (м, 3 H_{Ph}), 6.97 (д, 1 H, $CH=$, $J = 16.0$ Гц), 6.81 (д, 1 H, $=CH$, $J = 16.0$ Гц), 6.74 (с, 1 H, CH_{isoph}), 5.72 (дд, 1 H_{pyr} , $J = 12.4, 5.8$ Гц), 5.30–5.10 (м, 2 H, CH_{pip}), 4.04–3.80 (м, 1 H_{pyr}), 3.61–3.16 (м, 9 H, 4 CH_{2pip} , 1 H_{pyr}), 2.56 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 2.42 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 2.20–1.86 (м, 8 H, 4 CH_{2pip}), 1.24 (с, 6 H, 2 CH_{3isoph}). ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$) δ , м.д.: 20.84, 16.76, 11.60, 10.19 (1:1:1:1).. МС Найдено $[M + H]^+$: 1045.3609. $C_{58}H_{48}F_8N_6O_4$. Рассчитано: $[M + H]$ 1045.3682.

Диэфиры 9b,d (общая методика) К раствору соединения **7a** в 6 мл сухого бензола добавляли соответствующий хлорангидрид, триэтиламин и 1 мг DMAP. Полученную смесь

кипятили до окончания реакции. Растворитель удаляли в вакууме, твердый остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂. 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-1*H*-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)бензоат] (9b). По общей методике из 0.10 г (0.12 ммоль) соединения **7a**, 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 SiO₂, элюент — CH₂Cl₂. Темно-красный порошок, выход 0.08 г (30 %). Т_{пл.} 93–95 °С. ЭСП (ацетон) λ_{max} (lg ε): 491 нм (4.73). ЯМР ¹H (CD₃CN) δ, м.д.: 7.68–7.61 (м, 4 H_{TAFS}), 7.57 (д, 2 H_{Ar}, *J* = 8.6 Гц), 7.22 (д, 1 H, CH=, *J* = 16.2 Гц), 7.15 (д, 2 H_{Ar}, *J* = 8.6 Гц), 7.09 (д, 1 H, =CH, *J* = 16.2 Гц), 6.87 (с, 1 H, CH_{isoph}), 5.95 (дд, 1 H_{pyr}, *J* = 11.3, 3.4 Гц), 5.28–5.09 (м, 2 H, 2 CH_{pip}), 4.49–4.37 (м, 8 H, 4 CH_{2TAFS}), 4.24–3.99 (м, 1 H_{pyr}), 3.73–3.23 (м, 9 H, 1 H_{pyr}, 4 CH_{2pip}), 2.60 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 2.21 (с, 6 H, 2 CH_{3TAFS}), 2.18–2.11 (м, 4 H, 2 CH_{2pip}), 2.00–1.80 (м, 4 H, 2 CH_{2pip}), 1.45–1.34 (м, 2 H, CH_{2isoph}), 1.14 (с, 6 H, 2 CH_{3isoph}). ЯМР ¹⁹F (CD₃CN) δ, м.д.: 109.21–105.32 (м, 12 F, 4 CF₃), 32.41–31.58 (м, 8 F), 21.82, 17.84, 12.52 (м, 2 F), 11.83–10.84 (м, 2 F). (6:4:5:1:1) МС Найдено [M – H][–]: 2119.2502. C₉₂H₅₆F₃₆N₆O₄S₄. Рассчитано: [M – H] 2119.2598.

(E)-{[1-(4-{2-[3-(Дицианометилен)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]винил}фенил)-4,5-дигидро-1*H*-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] (9c). По общей методике из 0.06 г (0.07 ммоль) соединения **7a**, 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 SiO₂, элюент — бензол. Темно-красный порошок, выход 0.07 г (55 %). ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ, м.д.: 7.78 (с, 2 H_{TATBS}), 7.75 (с, 2 H_{TATBS}), 7.60 (д, 2 H_{Ar}, *J* = 8.7 Гц), 7.37–7.25 (м, 16 H_{TATBS}), 7.20 (д, 2 H_{Ar}, *J* = 7.3 Гц), 7.13–7.05 (м, 2 H, CH=CH), 6.78 (с, 1 H, CH_{isoph}), 5.98 (дд, 1 H_{pyr}, *J* = 13.0, 5.6 Гц), 5.21–5.04 (м, 2 H, 2 CH_{pip}), 4.27 (с, 4 H, 2 CH_{2TATBS}), 4.25 (с, 4 H, 2 CH_{2TATBS}), 4.14 (дд, 1 H_{pyr}, *J* = 18.0, 13.0 Гц), 3.65–3.21 (м, 9 H, 4 CH_{2pip}, 1 H_{pyr}), 2.62 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 2.59–2.56 (м, 2 H, CH_{2isoph}), 2.50 (с, 3 H, CH_{3TATBS}), 2.48 (с, 3 H, CH_{3TATBS}), 2.14–2.07 (м, 4 H, 2 CH_{2pip}), 1.99–1.75 (м, 4 H, 2 CH_{2pip}), 1.27 (с, 18 H, tBu_{TATBS}), 1.25 (с, 18 H, tBu_{TATBS}), 1.07 (с, 6 H, 2 CH_{3isoph}). ЯМР ¹⁹F (ацетон-d₆) δ, м.д.: 22.23, 18.47, 12.75, 11.83 (1:1:1:1). МС Найдено [M + H]⁺: 1785.7141. C₁₀₄H₁₀₈F₈N₆O₄S₄. Рассчитано: [M + H] 1785.7260.

Моноэфиры 11a–d (общая методика) К раствору 0.10 г (0.15 ммоль) соединения **10a** 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 SiO₂, 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-1H-пиразол-5-ил]-2,3,5,6-тетрафторфенил}пиперидин-4-илбензоат (11a). По общей методике из 0.10 г (0.15 ммоль) соединения **10a**, 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 0.11 г (92 %). $T_{пл}$ 145–147 °С. ЭСП (ацетон) λ_{max} (lg ϵ): 499 нм (4.68). ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 8.03 (д, 2 H_{Ar}, J = 7.6 Гц), 7.82 (д, 2 H_{Ar}, J = 7.6 Гц), 7.67–7.54 (м, 3 H_{Ph}), 7.54–7.36 (м, 5 H_{Ph}), 7.22 (д, 1 H, CH=, J = 15.3 Гц), 7.18–7.04 (м, 3 H, =CH, 2 H_{Ph}), 6.76 (с, 1 H, CH_{isoph}), 5.94 (дд, 1 H_{pyr}, J = 13.0, 5.6 Гц), 5.28–5.06 (м, 1 H, CH_{pip}), 4.08 (дд, 1 H_{pyr}, J = 18.0, 13.0 Гц), 3.65–3.40 (м, 3 H, 1 H_{pyr}, CH_{2pip}), 3.28 (с, 2 H, CH_{2pip}), 2.61 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 2.56 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 1.94–1.75 (м, 4 H, 2 CH_{2pip}), 1.06 (с, 6 H, 2 CH_{3isoph}). ЯМР ¹⁹F (ацетон-d₆) δ , м.д.: 18.23, 12.70 (1:1). МС Найдено [M⁺]: C₄₆H₃₉F₄N₅O₂. Рассчитано: М.

(E)-1-{4-[1-(4-{2-[3-(Дицианометилен)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]-винил}фенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-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 (11b). По общей методике из 0.10 г (0.15 ммоль) соединения **10a**, 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 %). $T_{пл}$ 108–111 °С. ЭСП (ацетон) λ_{max} (lg ϵ): 499 нм (4.61). ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 7.84 (д, 2 H_{Ar}, J = 8.8 Гц), 7.65 (с, 2 H_{TAFS}), 7.58 (д, 2 H_{Ar}, J = 8.8 Гц), 7.50–7.38 (м, 3 H_{Ph}), 7.34 (с, 1 H_{Ph}), 7.28–7.04 (м, 3 H, 1 H_{Ph}, CH=CH), 6.77 (с, 1 H, CH_{isoph}), 5.95 (дд, 1 H_{pyr}, J = 12.9, 5.7 Гц), 5.17–5.00 (м, 1 H, CH_{pip}), 4.47 (с, 4 H, 2 CH_{2TAFS}), 4.09 (дд, 1 H_{pyr}, J = 17.8, 12.9 Гц), 3.64–3.18 (м, 5 H, 1 H_{pyr}, 2 CH_{2pip}), 2.66 (с, 3 H, CH_{3TAFS}), 2.61 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 2.56 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 1.83 (с, 2 H, CH_{2pip}), 1.30–1.22 (м, 2 H, CH_{2pip}), 1.07 (с, 6 H, 2 CH_{3isoph}). ЯМР ¹⁹F (ацетон-d₆) δ , м.д.: 107.51, 32.06, 21.84, 18.23, 12.65 (3:2:2:1:1). МС Найдено [M + H]⁺: 1308.2568. C₆₃H₄₃F₁₈N₅O₂S₂. 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-1H-пиразол-5-ил]-2,3,5,6-тетрафторфенил}пиперидин-4-ил-3,5-бис({[4-(трет-бутил)фенил]тио}метил)4-метилбензоат (11c).
Способ 1. По общей методике из 0.10 г (0.15 ммоль) соединения **10a**, 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. К раствору 0.05 г (0.75 ммоль) соединения **10a**, 0.04 г (0.75 ммоль) TATBS–ОН и 0.03 г (0.11 ммоль) трифенилфосфина в 6 мл сухого ТГФ при перемешивании в атмосфере аргона по каплям прибавляли раствор 0.02 мл DIAD в 4 мл сухого ТГФ. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 2.5 часа, растворитель удаляли в вакууме. Твердый остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, элюент — бензол. Собирали красные фракции, элюент удаляли в вакууме. Темно-красный порошок, выход 0.06 г (70 %).

Способ 3. Раствор 0.05 г (0.75 ммоль) соединения **10a**, 0.04 г (0.75 ммоль) TATBS–ОН, 0.02 г (0.83 ммоль) DCC и 0.001 г DMAP в 6 мл сухого бензола выдерживали 5 часов, после кипятили 7 часов. Растворитель удаляли в вакууме, Твердый остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, элюент — бензол. Собирали красные фракции, элюент удаляли в вакууме. Темно-красный порошок, выход 0.02 г (22 %). $T_{пл}$ 108–110 °С. ЭСП (ацетон) λ_{max} (lg ϵ): 499 нм (4.67). ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 7.82 (д, 2 H_{Ar}, J = 8.5 Гц), 7.72 (с, 2 H_{TATBS}), 7.57 (д, 2 H_{Ar}, J = 8.5 Гц), 7.48–7.37 (м, 3 H_{Ph}), 7.32 (с, 2 H_{Ph}), 7.30–7.21 (м, 8 H_{TATBS}), 7.20–7.00 (м, 2 H, CH=CH), 6.75 (с, 1 H, CH_{isoph}), 5.94 (дд, 1 H_{pyr}, J = 12.9, 5.6 Гц), 5.06 (м, 1 H, CH_{pip}), 4.23 (с, 4 H, 2 CH_{2TATBS}), 4.07 (дд, 1 H_{pyr}, J = 17.8, 12.9 Гц), 3.62–3.38 (м, 3 H, 1 H_{pyr}, CH_{2pip}), 3.34–3.16 (м, 2 H, CH_{2pip}), 2.60 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 2.55 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 2.47 (с, 3 H, CH_{3TATBS}), 1.90–1.73 (м, 2 H, CH_{2pip}), 1.38–1.18 (м, 20 H, 2 tBu_{TATBS}, CH_{2pip}), 1.05 (с, 6 H, 2 CH_{3isoph}). ЯМР ¹⁹F (ацетон-d₆) δ , м.д.: 18.29, 12.74 (1:1). МС Найдено [M + H]⁺: 1140.4823. C₆₉H₆₉F₄N₅O₂S₂. 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-1H-пиразол-5-ил]-2,3,5,6-тетрафторфенил}пиперидин-4-ил-3,5-бис({[4-(трет-бутил)фенил]тио}метил)-2,4,6-триметилбензоат (11d). По общей методике из 0.09 г (0.14 ммоль) соединения **10a**, 0.11 г (0.21 ммоль) IDATBS–Cl, 0.06 мл (0.4 ммоль) триэтиламина и 0.001 г (0.05 экв.) DMAP. Время реакции 12 часов. Темно-красный порошок, выход 0.01 г (7.5 %). $T_{пл}$ 147–150 °С. ЭСП (ацетон) λ_{max} (lg ϵ): 497 нм (4.64). ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 7.74 (д, 2 H_{Ar}, J = 7.3 Гц), 7.47–7.34 (м, 5 H_{Ph}), 7.33–7.24 (м, 8 H_{IDATBS}), 7.08 (д, 2 H_{Ar}, J = 7.3 Гц), 6.97 (д, 1 H, CH=, J = 16.1 Гц), 6.81 (д, 1 H, =CH, J = 16.1 Гц), 6.74 (с, 1 H, CH_{isoph}), 5.74 (дд, 1 H_{pyr}, J = 13.0, 6.0 Гц), 5.28 (с, 6 H, 2 CH_{3IDATBS}), 5.17–5.03 (м, 1 H, CH_{pip}), 4.10 (с, 4 H, 2 CH_{2IDATBS}), 3.87 (дд, 1 H_{pyr}, J = 17.4, 13.0 Гц), 3.47–3.33 (м, 3 H, 1 H_{pyr}, CH_{2pip}), 3.25–3.13 (м, 2 H, CH_{2pip}), 2.56 (с, 2 H, CH_{2isoph}), 2.47–2.36 (м, 5 H, CH_{3IDATBS}, CH_{2isoph}), 2.10–1.96 (м, 2 H, CH_{2pip}), 1.94–1.79 (м, 2 H, CH_{2pip}), 1.27 (с, 18 H, 2 tBu_{IDATBS}), 1.04 (с, 6 H, 2 CH_{3isoph}). ЯМР ¹⁹F

(CDCl₃) δ , м.д.: 16.86, 11.57:(1:1). МС Найдено [M + H]⁺: 1168.5130. C₇₁H₇₃F₄N₅O₂S₂.
Рассчитано: [M + H] 1168.5215.

5 Выводы

В ходе работы были достигнуты следующие результаты:

1. Синтезированы донорные блоки для донорно-акцепторных красителей, исходя из декафторзамещенного трифенилпиразолина.
2. Получены новые красители конденсацией формильных производных октафтортрифенилпиразолинов с дицианоизофороном.
3. Исследованы альтернативные пути модификации синтезированных красителей дендроидными фрагментами на примере реакции бензоилирования, проведена оптимизация условий ацилирования.

Список литературы

1. Формильные производные аминозамещенных полифторфенил-4,5-дигидро-1Н-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. Синтез и нелинейно-оптические свойства донорно-акцепторных красителей на основе трифенилпиразолинов в качестве донорного блока и дицианоизофороны в качестве акцептора / В. Шелковников [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2019. — Т. 1. — С. 92—98.
3. *Bureš F.* Fundamental aspects of property tuning in push–pull molecules // RSC Adv. — 2014. — Т. 4, № 102. — С. 58826—58851.
4. Blue organic light-emitting diodes based on pyrazoline phenyl derivative / P. Stakhira [и др.] // Synthetic Metals. — 2012. — Т. 162, № 3/4. — С. 352—355.
5. *Ramkumar V., Kannan P.* Highly fluorescent semiconducting pyrazoline materials for optoelectronics // Optical Materials. — 2015. — Т. 46. — С. 605—613.
6. *Vandana T., Ramkumar V., Kannan P.* Synthesis and fluorescent properties of poly(arylpyrazoline)'s for organic-electronics // Optical Materials. — 2016. — Т. 58. — С. 514—523.
7. A Comprehensive Review on Recent Developments in the Field of Biological Applications of Potent Pyrazolines Derived from Chalcone Precursors / V. V. Salian [и др.] // Letters in Drug Design & Discovery. — 2018. — Т. 15, № 5. — С. 516—574.
8. 2-Pyrazolines as Biologically Active and Fluorescent Agents, An Overview / P. Singh [и др.] // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. — 2018. — Т. 18, № 10. — С. 1366—1385.
9. Pharmacological Activity of 4,5-Dihydropyrazole Derivatives (Review) / D. D. Korablina [и др.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. — 2016. — Т. 50, № 5. — С. 281—295.
10. *Hassan S.* Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Some New Pyrazoline and Pyrazole Derivatives // Molecules. — 2013. — Т. 18, № 3. — С. 2683—2711.
11. Synthesis and DP-IV inhibition of cyano-pyrazoline derivatives as potent anti-diabetic agents / J. H. Ahn [и др.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2004. — Т. 14, № 17. — С. 4461—4465.

12. Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines / Ş. Güniz Küçükgül [и др.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2000. — T. 35, № 7/8. — С. 761—771.
13. 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. — С. 1—6.
14. 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. — С. 3929—3937.
15. Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries / D. G. Powers [и др.] // *Tetrahedron*. — 1998. — T. 54, № 16. — С. 4085—4096.
16. Chebanov V. A., Desenko S. M., Gurley T. W. Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls. — Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
17. Wang Z. Claisen-Schmidt Condensation // *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. — Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc., 2010. — С. 660—664.
18. Nielsen A. T., Houlihan W. J. The Aldol Condensation // *Organic Reactions*. — Hoboken, NJ, USA : John Wiley & Sons, Inc., 2011. — С. 1—438.
19. Synthesis and antimicrobial activity of quinoline-based 2-pyrazolines / M. Munawar [и др.] // *Chemical Papers*. — 2008. — T. 62, № 3. — С. 288—293.
20. 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. — С. 4490—4495.
21. Solution-Phase Parallel Synthesis of a Library of Δ^2 -Pyrazolines / S. Manyem [и др.] // *Journal of Combinatorial Chemistry*. — 2007. — T. 9, № 1. — С. 20—28.
22. Patel V. M., Desai K. R. Eco-friendly synthesis of pyrazoline derivatives over potassium carbonate // *Arkivoc*. — 2004. — T. 2004, № 1. — С. 123.
23. 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. — С. 3321—3325.
24. Farooq S., Ngaini Z. One-Pot and Two-Pot Synthesis of Chalcone Based Mono and Bis-Pyrazolines // *Tetrahedron Letters*. — 2020. — T. 61, № 4. — С. 151416.

25. *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. — С. 17—20.
26. *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. — С. 104695—104707.
27. *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. — С. 842—847.
28. 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. — С. 123—127.
29. Synthesis, characterization and pharmacological study of 4,5-dihydropyrazolines carrying pyrimidine moiety / A. Adhikari [и др.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2012. — T. 55. — С. 467—474.
30. Green synthesis and anti-infective activities of fluorinated pyrazoline derivatives / S. N. Shelke [и др.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2012. — T. 22, № 17. — С. 5727—5730.
31. Взаимодействие полифторхалконов с гидразингидратом и фенилгидразином / К. Шмуйлович [и др.] // *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2010. — T. 5, № 7. — С. 1378—1382.
32. *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. — T. 47, № 39. — С. 11116.
33. *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. — T. 39, № 7. — С. 1253—1256.
34. A novel methodology for synthesis of dihydropyrazole derivatives as potential anticancer agents / X. Wang [и др.] // *Org. Biomol. Chem*. — 2014. — T. 12, № 13. — С. 2028—2032.
35. Reactivity of Mitsunobu reagent toward carbonyl compounds / R. D. Otte [и др.] // *Organic Letters*. — 2005. — T. 7, № 3. — С. 495—498.

36. Chemo- and Diastereoselective Construction of Indenopyrazolines via a Cascade aza-Michael/Aldol Annulation of Huisgen Zwitterions with 2-Arylideneindane-1,3-diones / Y. Li [и др.] // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2017. — T. 359, № 23. — С. 4158—4164.
37. A Novel Reaction of the “Huisgen Zwitterion” with Chalcones and Dienones: An Efficient Strategy for the Synthesis of Pyrazoline and Pyrazolopyridazine Derivatives / V. Nair [и др.] // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2007. — T. 46, № 12. — С. 2070—2073.
38. Zhang J.-F., Pan H., Liu T. Facile strategy for the preparation of pyrazoline derivatives through phosphine-promoted [2 + 3] cycloaddition of dialkyl azodicarboxylates with β , γ -unsaturated α -keto esters // *Synthetic Communications*. — 2018. — T. 48, № 9. — С. 1085—1091.
39. Triphenylphosphine-mediated reaction of dialkyl azodicarboxylate with activated alkenes leading to pyrazolines / S. Yamazaki [и др.] // *RSC Advances*. — 2012. — T. 2, № 21. — С. 8095—8103.
40. Cui S. L., Wang J., Wang Y. G. Facile access to pyrazolines via domino reaction of the Huisgen zwitterions with aziridines // *Organic Letters*. — 2008. — T. 10, № 1. — С. 13—16.
41. Metal-catalyzed [3+2] cycloadditions of azomethine imines / U. Grošelj [и др.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2018. — T. 54, № 3. — С. 214—240.
42. 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. — T. 135, № 31. — С. 11473—11476.
43. Guo Q., Lu Z. Recent Advances in Nitrogen–Nitrogen Bond Formation // *Synthesis*. — 2017. — T. 49, № 17. — С. 3835—3847.
44. Hassner A., Michelson M. J. The Formation of the N—N Bond in Pyrazolines // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1962. — T. 27, № 1. — С. 298—301.
45. Wu Q., Zhang Y., Cui S. Divergent syntheses of 2-aminonicotinonitriles and pyrazolines by copper-catalyzed cyclization of oxime ester // *Organic Letters*. — 2014. — T. 16, № 5. — С. 1350—1353.
46. Pangerl M., Hughes C. C., Trauner D. Total synthesis of newbouldine via reductive N-N bond formation // *Tetrahedron*. — 2010. — T. 66, № 33. — С. 6626—6631.
47. Hughes C. C., Trauner D. The Total Synthesis of (–)-Amathaspiramide F // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2002. — T. 41, № 23. — С. 4556—4559.
48. Baldwin J. E., Pitlik J. 1,3-Dipolar cycloadditions of 3-methylenecephams with diazoalkanes // *Tetrahedron Letters*. — 1990. — T. 31, № 17. — С. 2483—2486.

49. *Mish M. R., Guerra F. M., Carreira E. M.* Asymmetric dipolar cycloadditions of $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$. Synthesis of a novel class of amino acids: Azaprolines // *Journal of the American Chemical Society*. — 1997. — T. 119, № 35. — C. 8379—8380.
50. 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.
51. 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.
52. *Misani F., Speers L., Lyon A. M.* Synthetic Studies in the Field of Fluorinated Cyclopropanes // *Journal of the American Chemical Society*. — 1956. — T. 78, № 12. — C. 2801—2804.
53. *Takamizawa A., Hayashi S.* Syntheses of Pyrazole Derivatives // *YAKUGAKU ZASSHI*. — 1963. — T. 83, № 4. — C. 373—377.
54. *Takamizawa A., Hayashi S., Sato H.* Syntheses of Pyrazole Derivatives. VIII // *YAKUGAKU ZASSHI*. — 1965. — T. 85, № 2. — C. 158—165.
55. *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. — T. 3, № 1. — C. 119—121.
56. Synthesis of 1H-3-pyrazolines / K. Burger [и др.] // *Tetrahedron*. — 1979. — T. 35, № 3. — C. 389—395.
57. *Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings / R. H. Wiley [и др.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. T. 22. — Hoboken : John Wiley & Sons, Inc., 1967.*
58. *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.
59. *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.
60. *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.
61. *Auwers K. V., Heimke P.* Über Pyrazoline // *Justus Liebig's Annalen der Chemie*. — 1927. — T. 458, № 1. — C. 186—220.

62. 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. — Т. 27, № 15. — С. 2683—2689.
63. *Walker D., Hiebert J. D.* 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and Its Reactions // *Chemical Reviews*. — 1967. — Т. 67, № 2. — С. 153—195.
64. *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. — Т. 4, № 22. — С. 3955—3957.
65. *Kojima M., Kanai M.* Tris(pentafluorophenyl)borane-Catalyzed Acceptorless Dehydrogenation of N-Heterocycles // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2016. — Т. 55, № 40. — С. 12224—12227.
66. *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.
67. 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.
68. *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.
69. *Jakob F., Herdtweck E., Bach T.* Synthesis and Properties of Chiral Pyrazolidines Derived from (+)-Pulegone // *Chemistry - A European Journal*. — 2010. — Т. 16, № 25. — С. 7537—7546.
70. A convenient synthesis of substituted pyrazolidines and azaproline derivatives through highly regio- and diastereoselective reduction of 2-pyrazolines / J. M. De Los Santos [и др.] // *Journal of Organic Chemistry*. — 2008. — Т. 73, № 2. — С. 550—557.
71. *Mish M. R., Guerra F. M., Carreira E. M.* Asymmetric Dipolar Cycloadditions of Me₃SiCHN₂. Synthesis of a Novel Class of Amino Acids: Azaproline // *Journal of the American Chemical Society*. — 1997. — Т. 119, № 35. — С. 8379—8380.
72. *Carter H. E., Abeele F. R. V., Rothrock J. W.* A general method for the synthesis of α,γ -diamino acids // *Journal of Biological Chemistry*. — 1949. — Т. 178. — С. 325—334.
73. Синтез несимметричных тиофлавилиевых красителей на основе производный юлолидина и полифторированных трифенилпиразолинов / И. Каргаполова [и др.] // *Журнал органической химии*. — 2016. — Т. 52. — С. 10—14.