

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Хімічний факультет

Кафедра хімії високомолекулярних сполук



Кваліфікаційна робота

Оцалюка Олександра Миколайовича

**Синтез нових метакрилових мономерів
на основі похідних піразолу
та піразоловмісних азометинів**

на здобуття освітнього ступеня «магістр»

спеціальність 102 «Хімія»

спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук»

галузь знань 10 «Природничі науки»

Наукові керівники:

професор, д.х.н. Колендо О.Ю.

к.х.н., доц. Юхименко Н.М.

Допустити до захисту:

завідувач кафедри, д.х.н., професор

І.О Савченко

“ _____ ” _____ 2020 р.

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Оцалюк О.М. Синтез нових метакрилових мономерів на основі похідних піразолу та піразоловмісних азометинів – Магістерська робота на здобуття освітнього ступеня магістра за спеціальністю 102 «Хімія» (спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук») – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м.Київ, 2020.

Дипломну роботу викладено на 38 сторінках, вона містить 13 ілюстрацій, 13 схем, 5 таблиць та 25 літературних посилань.

Магістерська робота присвячена синтезу та дослідженню властивостей метакрилових мономерів на основі похідних піразолу та заміщених піразоловмісних азометинів, їх гомополімерів та кополімерів зі стиролом.

В роботі синтезовано 28 піразоловмісних метакрилових мономерів.

Будову всіх продуктів доведено спектральними методами і показано, що при кополімеризації нові синтезовані мономері на основі похідних піразолу проявляють більшу активність під час полімеризації ніж стирол.

Термостабілізацію досліджували за допомогою термогравіметричного аналізу.

Ключові слова: метакрилати, мономері, кополімери, піразол, азометини, термостабілізація, термогравіметричний аналіз.

Список умовних скорочень

Alk	алкіл
aq.	водний
base	основа
Bn	бензил
BuLi	бутиллітій
DCM	дихлорметан
DMF, ДМФА	диметилформамід
DMSO, ДМСО	диметилсульфоксид
LC-MS	хромато-мас-спектрометрія
Me	метил
Ph	феніл
r.t.	кімнатна температура
TEA	триетиламін
Ts	тозил
eq.	Еквівалент
MTBE	трет-бутилметиловий ефір
ПС	полістирол
ТГА	термогравіметричний аналіз
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
Δ	нагрівання при температурі кипіння
δ	хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)

Зміст

1. Вступ.....	5
2. Літературний огляд.....	6-12
2.1 Піразол-g-полігліцидилметакрилат.....	6
2.2 Похідні піразолу як стабілізатори термоокиснювальної деструкції поліетилену.....	6
2.3 Синтез азометинів на основі похідних піразолу.....	7
2.4 Метакрилові мономери на основі 2,5-біс (піразол-1-іл)-1,4- дигідроксибензену (ВРНВ).....	8
2.5 Термічна стабільність гомополімерів, та кополімерів із стиролом, що містять піразольний цикл.....	9
2.6 Поліпіразолохіназолін.....	10
2.7 Фармакологічна активність похідних піразолу.....	11
3. Обговорення експериментальної частини.....	13-29
3.1 Синтез заміщених піразолкарбальдегідів.....	13
3.1.1 Синтез заміщених піразол-5-карбальдегідів.....	14
3.1.2 Синтез заміщених піразол-4-карбальдегідів.....	15
3.2 Синтез азометинів на основі заміщених піразолів.....	16
3.3 Синтез метакрилових мономерів на основі піразоловміснихазометинів.....	19
3.4 Синтез піразолів з активною гідроксильною групою.....	21
3.5 Синтез метакрилових мономерів на основі піразолів з активною гідроксильною групою.....	22
3.6 Синтез ПС і його модифікованих зразків.....	23
3.7 Термогравіметричні дослідження.....	24
3.8 Полімеризаційна здатність піразолметакрилатів в радикальній гомополімеризації.....	27
4. Експериментальна частина.....	29
5. Висновки.....	35
6. Список використаної літератури.....	36

1. ВСТУП

Полімерні матеріали широко застосовуються в різних галузях людської діяльності, задовольняючи потреби промисловості, сільського господарства, медицини, культури і побуту. На сьогоднішній день чимала увага приділяється розробці нових полімерних матеріалів в біології та медицині. Створення полімерів з біологічною активністю – одне з найважливіших завдань цього напрямку. Розробка і використання нових синтетичних біологічно активних полімерів посприяє підвищенню ефективності і розширенню сучасної медицини.

Похідні піразолу є потенційними біоактивними молекулами у фармацевтичній промисловості [1]. Завдяки їх структурам, похідні піразолу володіють широким спектром біологічної активності, такими як антимікробна [2], протипухлинна [2], протизапальна [2], антидепресантна [2], протисудомна [2], антигіпертензивна [2], протиепілептична [2], та знеболююча [2]. Крім того, піразольне кільце, яке складається з подвійно ненасичених зв'язків та двох атомів азоту, може виступати в ролі жорсткого донорського сайту. Універсальність піразольних похідних дозволяє синтезувати нові органічні інтермедіати та відіграє життєво важливу роль у фармацевтичній, пестицидній та координаційній хімії.[3]

Основи Шиффа, які несуть азометиновий функціонал привернули багато уваги, оскільки їм характерні не лише антимікробні, протитуберкульозні, протиракові, протизапальні, протигрибкові та антибактеріальні дії, але й вони можуть використовуватись як носії каталізатора, барвники та пігменти, термостійкі матеріали та інгібітори корозії [4,5].

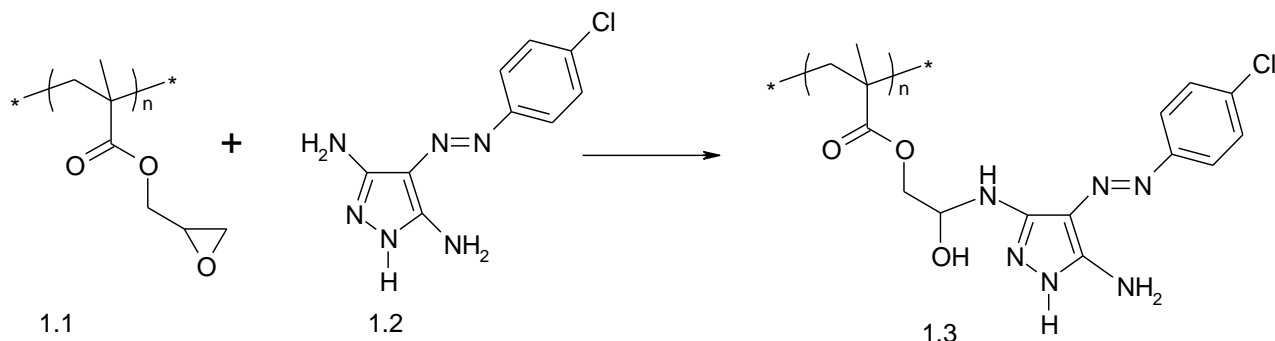
Не зважаючи на надзвичайну увагу до питання створення нових полімерних матеріалів з біологічною активністю, прикладів полімерів, у складі яких міститься піразоловмісніазометинові фрагменти, надзвичайно мало. Отже, синтез і дослідження властивостей таких сполук є важливим завданням на шляху до створення нових полімерів з різною біологічною дією на живі організми.

2. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

2.1 Піразол-g-полігліцидилметакрилат

Полімери на основі pyrazole-g-polyglycidylmethacrylate проявляють антибактеріальні властивості та показують цікаві показники термічної стабільності, не дивлячись на особливості своєї будови. [6]

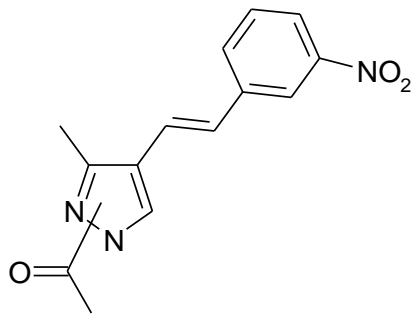
Полімери синтезують в ході наступної хімічної реакції:



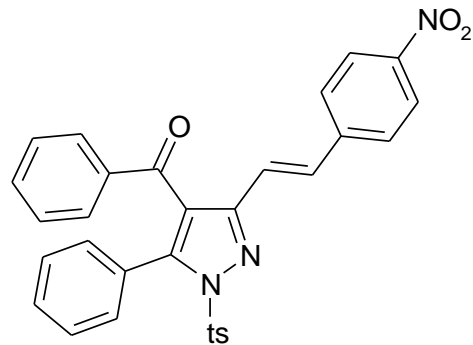
Термогравіметричне дослідження показало початок деструкції полімеру при 320°C і кінець при 470°C

2.2 Похідні піразолу як стабілізатори термоокиснювальної деструкції поліетилену

Тепловий вплив на полімери, зокрема на поліетилен високого тиску (ПЕВТ), сприяє їх прискореному розкладанню, що, в свою чергу, негативно позначається на фізико-механічних властивостях полімерних матеріалів і значно знижує терміни експлуатації виробів з них. Процеси старіння полімерів можна загальмувати введенням необхідної кількості спеціальних хімічних речовин - стабілізаторів. Ці добавки помітно підвищують стабільність матеріалів, їх стійкість до зовнішніх впливів, розширюють області застосування полімерних виробів і збільшують терміни їх експлуатації. Як добавки використовували 1-ацетил-4 метил-3 (5) - (2- (3-нітрофеніл) вініл) -1H-піразол і 4-бензоїл-3- (2- (4-нітрофеніл) вініл) -1-тозил-5-феніл-1H-піразол. [7]



1.4



1.5

Встановлено, що введення в ПЕВТ добавок (1-ацетил-4-метил-3 (5) - (2-(3-нітрофеніл)вініл) -1Н-піразолу) або (4-бензоїл-3-(2-(4-нітрофеніл)вініл)-1-тозил-5-феніл-1Н-піразолу) в кількості 0,05-0,10 мас. % збільшує такі фізико-механічні показники зразків, як міцність при розриві в 1,2-1,5 рази і відносне подовження в 2,3-3,0 рази, порівняно з нестабілізованими зразками. Синтезовані речовини більш ефективні, ніж застосовуваний у промисловості термостабілізатор Тіоалкофен МБП. [7]

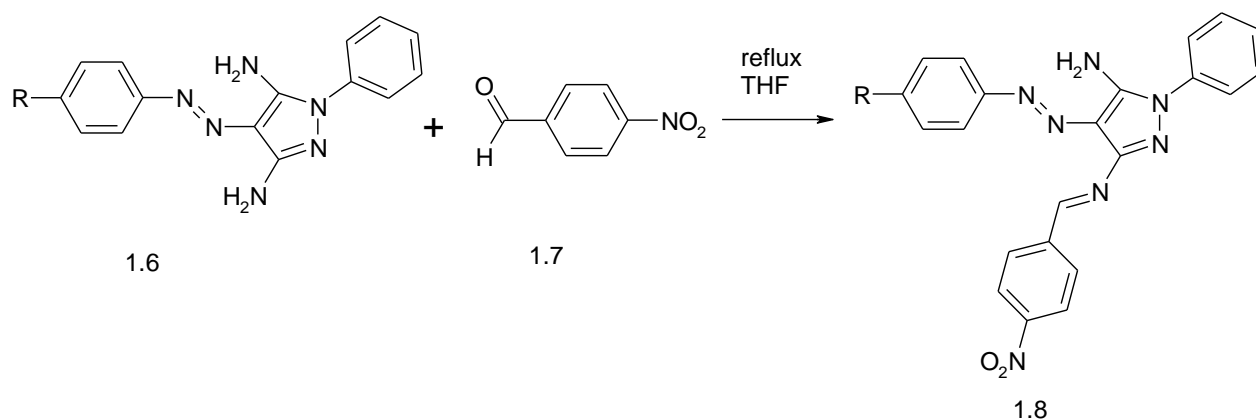
Збереження міцності і еластичності стабілізованих зразків ПЕВТ забезпечується придушенням процесів термоокиснювальної деструкції за участю молекул добавок 1 і 2 і їх сприянням в зшивці макромолекул. Не слід випускати з виду також передбачуване можливе поглинання теплової енергії сполученими системами кратних зв'язків, присутніми в молекулах добавок 1 і 2, завдяки чому дезактивуються реакційні центри полімерних макромолекул.[7]

2.3 Синтез азометинів на основі похідних піразолу

Піразол - одна з найцікавіших п'ятичленних гетероароматичних сполук, а його структурне ядро міститься в різних природних продуктах, таких як 3-н-нонілпіразол, який отримують з рослини "piperaceae" з тропічної Азії та лево-в-(1-піразоїл) аланін, який отримують з насіння кавуна (*CitrullusVulgaris*).[8]

Піразольне кільце, яке складається з подвійно ненасичених зв'язків та двох атомів азоту, може виступати в ролі жорсткого донорського сайту. Через наявність основних та кислих NH груп може утворюватися велика кількість водневих зв'язків, що призводить до надмолекулярних архітектур.

Азометини на основі похідних піразолу отримували реакцією конденсації між заміщеними амінопіразолами і 4-нітробензальдегідом. [8]



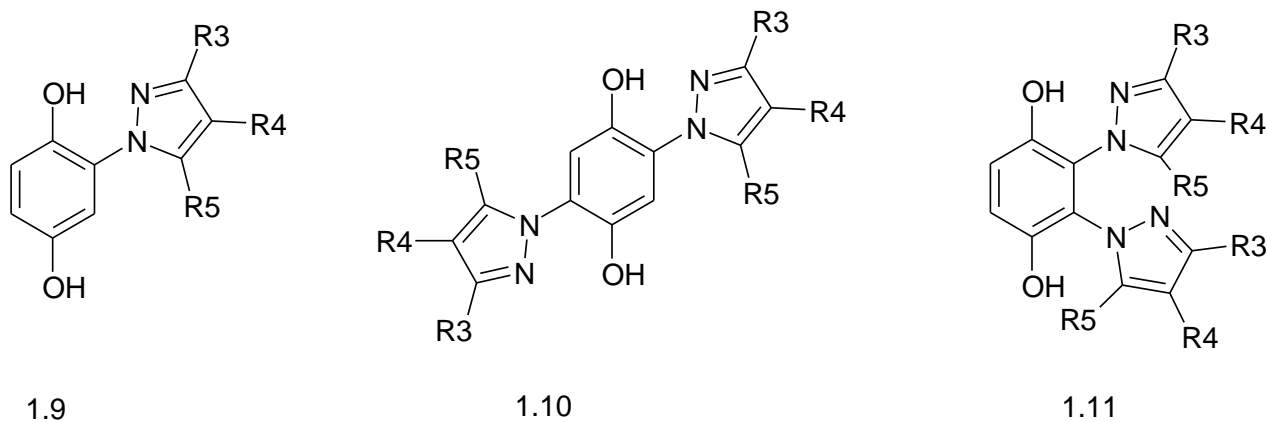
R = -H, -OCH₃, -NO₂, -CH₃, -Cl

Реагенти брали в еквімолярних співвідношеннях, розчиняли в сухому THF, додавали декілька крапель оцтової кислоти. Реакційна суміш перемішувалась протягом 24 годин, після чого розчинник випаровували, а отриманий продукт перекристалізували з етанолу. [8]

2.4 Метакрилові мономери на основі 2,5-біс (піразол-1-іл)-1,4-дигідроксибензену(ВРНВ)

Мономери на основі 2,5-bis-(pyrazol-1-yl)-1,4-dihydroxybenzene використовуються як фотостабілізатори промислових зразків полістиролу. [9]

Як вихідні речовини слугують наступні діюли:



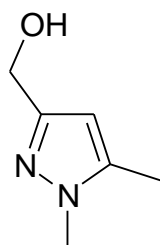
R ₃	R ₄	R ₅
H	H	H
Me	H	Me
H	NO ₂	H
Me	NO ₂	Me
H	Cl	H
Me	Cl	Me
H	Br	H
Me	Br	Me

В основі синтезу мономерів лежить реакція Шотенна-Баумана – ацилювання спиртів або амінів хлорангідрідами карбонових кислот, в присутності лугу.

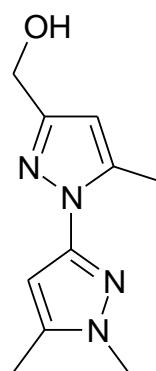
В залежності від замісників R₃, R₄, R₅ для синтезу мономерів використовуються різні реагенти та підбираються відповідні умови. У деяких випадках використовуються навіть кислоти Льюїса. Дослідження показали позитивні результати у фотостабілізації полістиролу. [9]

2.5 Термічна стабільність гомополімерів та кополімерів із стиролом, що містять піразольний цикл

Для дослідження було синтезовано метакрилові мономери, що мають піразольний і біпіразольний цикли в бічному ланцюзі із відповідних вихідних спиртів. [10]



1.11



1.12

Метакрилові мономери було синтезовано реакцією піразольних спиртів з хлорангідрідом метакрилової кислоти у ТГФФ з Et₃N.

Гомополімеризація дала гомополімери з відносно малими молекулярними масами. Спостерігалась низька реакційна здатність, пов'язана із стеричними утрудненнями. Гомополімер на основі біпіразолу — аморфна речовина; температура розм'якшення 165°C; розчиняється в бензолі, ДМФА, сульфатній кислоті; не розкладається на повітрі.

Кополімеризація із стиролом дала позитивні результати, було отримано кополімери великої молекулярної маси.

Гомополімери проявили нижчу температуру склування ніж відповідні кополімери із стиролом.

Для оцінки термічної стійкості було проведено термогравіметричні дослідження. Термогравіметричні дослідження показали, що гомополімери починають розкладатись при температурах близьких до 200-250°C. Деструкція кополімерів починалась при 300°C і закінчилась при 550°C[10].

2.6 Поліпіразолохіназолін

Поліпіразолохіназолін термостійкий полімер, який отримують реакцією взаємодії ароматичних діамінів, що містять в ортоположенні до аміногрупи піразольні цикли, з галогенангідрідами ароматичних карбонових кислот за низьких температур поліконденсацією в середовищі амідних розчинників з подальшою твердофазною поліциклодегідратацією утворених полімерних продуктів при 350-370°C.

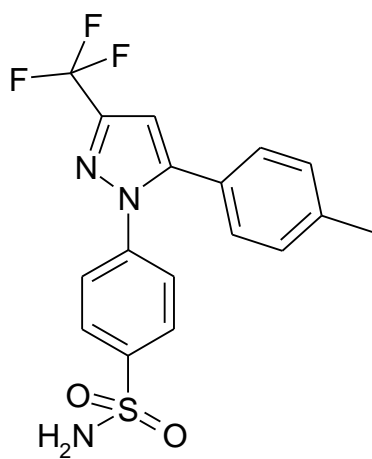
Недоліками даного способу є те, що ароматичні діаміни мають мати низьку нуклеофілну реакційну здатність в наслідок наявності піразольних ортозамісників в аміногрупі, що обмежує можливість отримання поліпіразолохіназоліну з високою молекулярною масою. Крім того, здійснення процесу твердофазної поліциклодегідратації проміжних полімерних продуктів при дуже великих температурах (370°C) викликає виникнення побічних процесів – зшивки, деструкції, що призводить до утворення поліпіразолохіназоліну, розчинного тільки в сильних розчинниках.[11]

2.7 Фармакологічна активність похідних піразолу

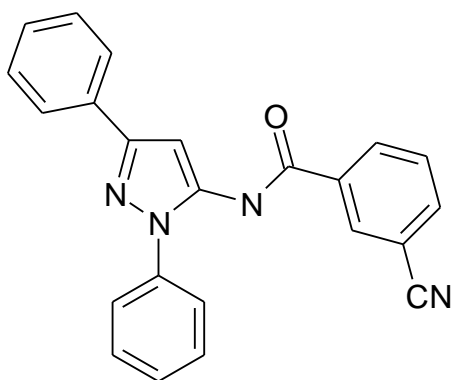
Піразоли - це п'ятичленні гетероцикли, які складають клас особливо корисних сполук в органічному синтезі. Вони є однією з найбільш вивчених груп сполук серед родини азолів. Дійсно, протягом багатьох років повідомлялося про величезну різноманітність методів синтезу та синтетичних аналогів.

Наявність ядра піразолу в різних структурах призводить до різноманітного застосування в різних областях, таких як технології, медицина та сільське господарство. Зокрема, вони описані як інгібітори глікозації білків, антибактеріальні, протигрибкові, протиракові, антидепресанти, протизапальні, протитуберкульозні, антиоксидантні, а також противірусні засоби [12,13].

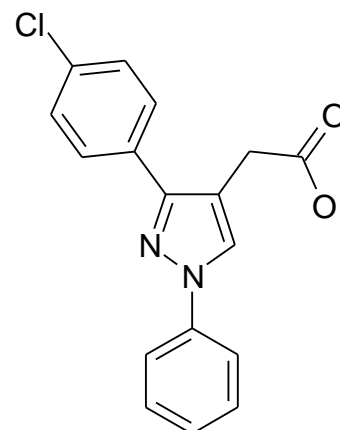
У наш час піразольні системи, як біомолекули, привертати більше уваги завдяки своїм цікавим фармакологічним властивостям. Цей гетероцикл можна простежити у ряді добре встановлених препаратів, що належать до різних категорій із різноманітною терапевтичною дією [14,15,16,17,18,19,20,21].



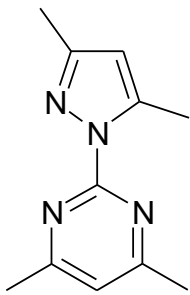
1.12



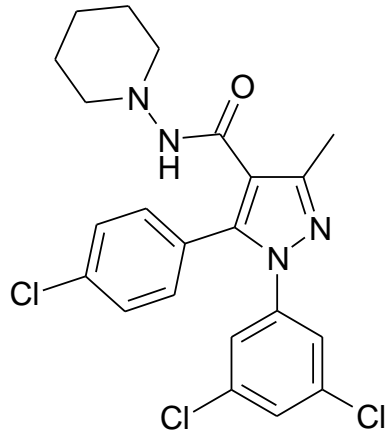
1.13



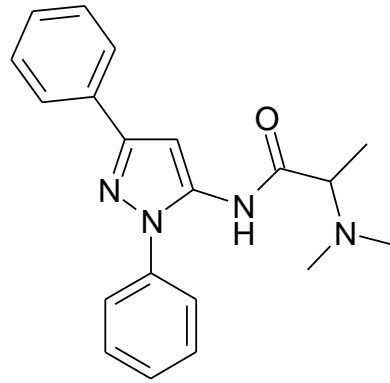
1.14



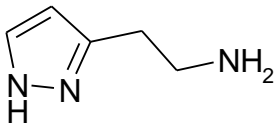
1.15



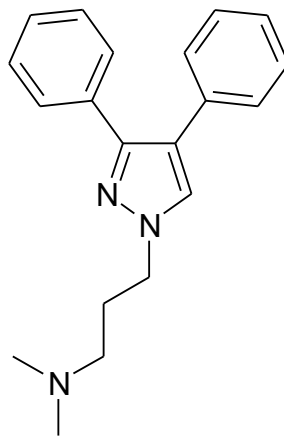
1.16



1.17



1.18



1.19

- 1.12 – Celecoxib, протизапальна дія;
1.13 – CDPPB, антипсихотична дія;
1.14 – Lonazolac, протизапальна дія;
1.15 – Мепірізоле, протизапальна дія;
1.16 – Рімонабант, проти ожиріння;
1.17 – Діфенамізоле, анальгетик;
1.18 – Бетазоле, H_2 -рецепторогоніст;
1.19 – Фезоламіне, антидепресант

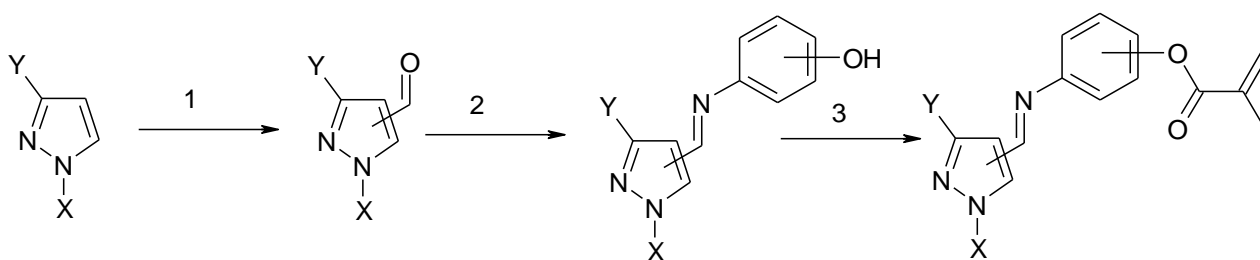
3.ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧАСТИНИ

На сьогоднішній день велика увага приділяється розробці нових полімерних матеріалів, які знаходять своє застосування в медицині та біотехнології. Створення полімерів з біологічною активністю – одне з найважливіших завдань цього напрямку.

Не зважаючи на надзвичайну увагу до питання створення нових полімерних матеріалів з біологічною активністю, прикладів полімерів з піразоловмісними азометиновими фрагментами надзвичайно мало. Отже, синтез і дослідження властивостей таких сполук є важливим завданням на шляху до створення нових полімерів з різною біологічною дією на живі організми.

Шлях синтезу метакрилових мономерів на основі піразоловмісних азометинів із комерційно доступних вихідних речовин складається з трьох стадій:

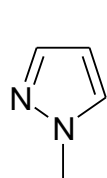
- 1) Синтез піразолкарбальдегідів
- 2) Синтез азометинів із відповідних карбальдегідів та амінофенолів
- 3) Ацилювання піразоловмісних азометинів хлорангідридом метакрилової кислоти.



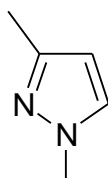
3.1 Синтез заміщених піразолкарбальдегідів.

Перше завдання синтетичної частини – отримати карбальдегіди на заміщених піразолах, оскільки більшість із них не є комерційно доступними, на відміну від вихідних піразолів.

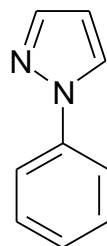
Вихідні піразоли:



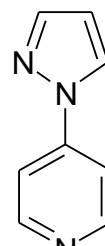
3.1



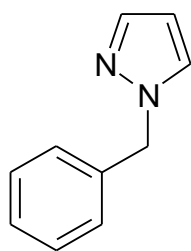
3.2



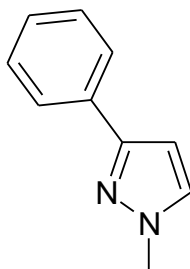
3.3



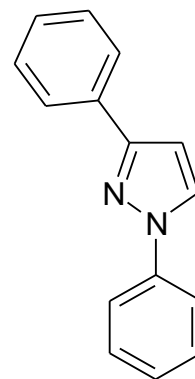
3.4



3.5



3.6



3.7

3.1.1 Синтез заміщених піразол-5-карбальдегідів

Заміщені піразол-5-карбальдегіди отримували реакцією прямого літіювання. Як електрофільний агент використовували ДМФА.

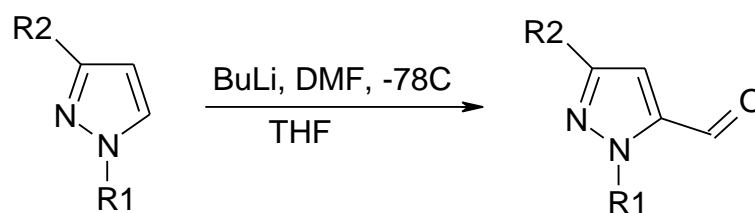
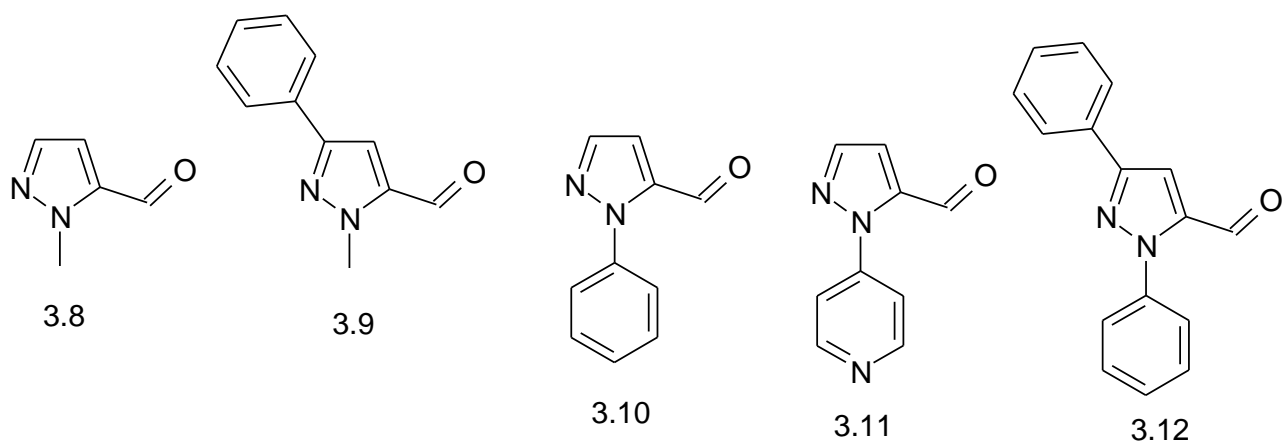


Схема 3.1

В результаті отримали наступні сполуки:



Вихід реакції:

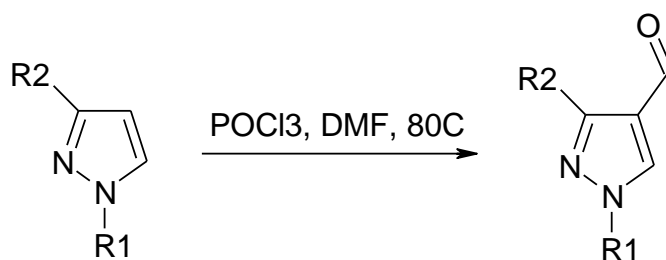
Таблиця 3.1

3.8	3.9	3.10	3.11	3.12
88%	73%	78%	63%	87%

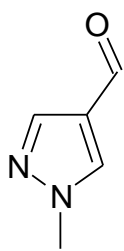
3.1.2 Синтез заміщених піразол-4-карбальдегідів

Заміщені піразол-4-карбальдегіди отримували формілюванням за реакцією Вільсмер-Хаака.

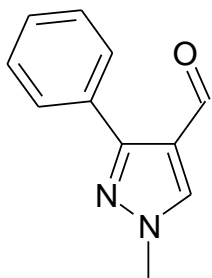
Схема 3.2



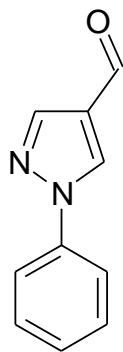
В результаті отримали наступні сполуки:



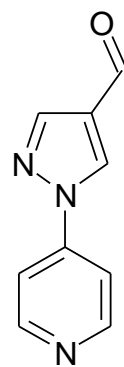
3.13



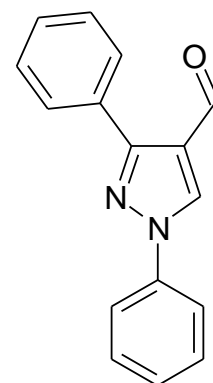
3.14



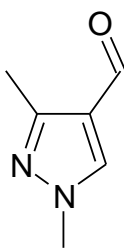
3.15



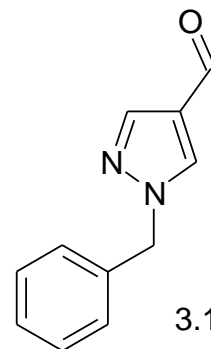
3.16



3.17



3.18



3.19

Вихід реакції:

Таблиця 3.2

3.13	3.14	3.15	3.16	3.17	3.18	3.19
91%	84%	92%	56%	91%	88%	90%

3.2 Синтез азометинів на основі заміщених піразолів.

Азометини на основі заміщених піразолів синтезували реакцією конденсації піразолкарбальдегідів мета- і пара-амінофенолів.

Схема 3.3

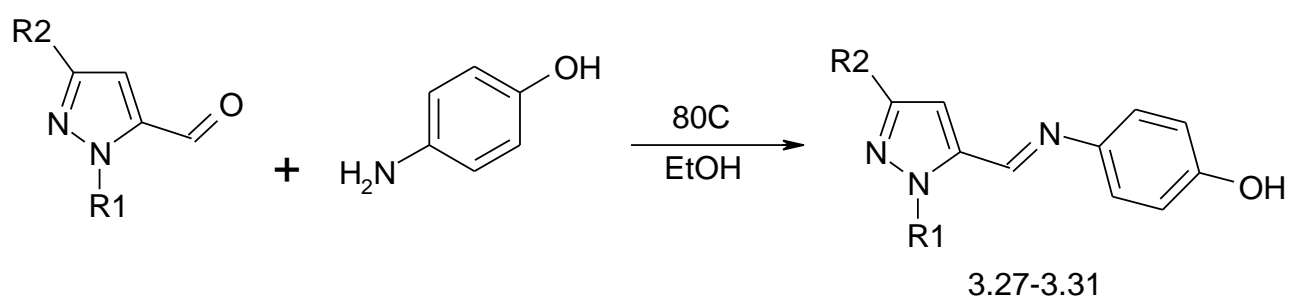
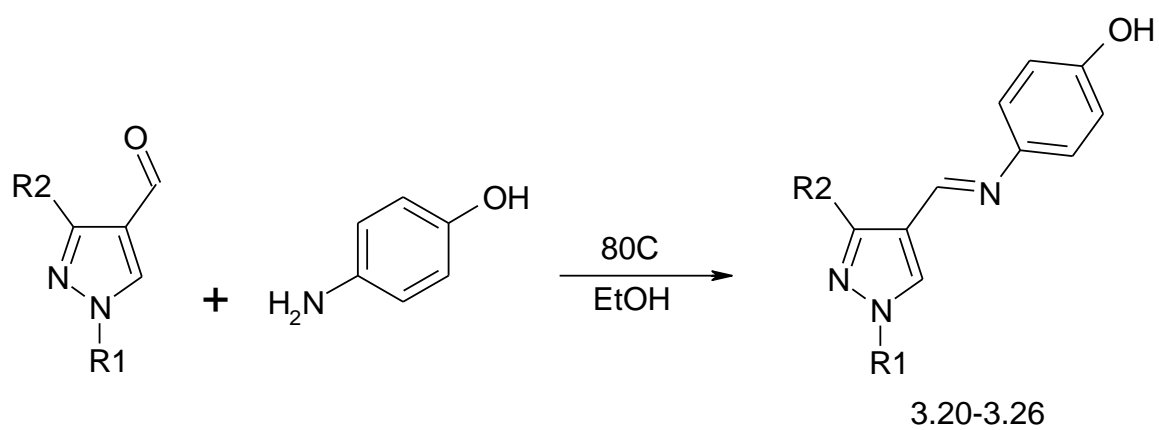
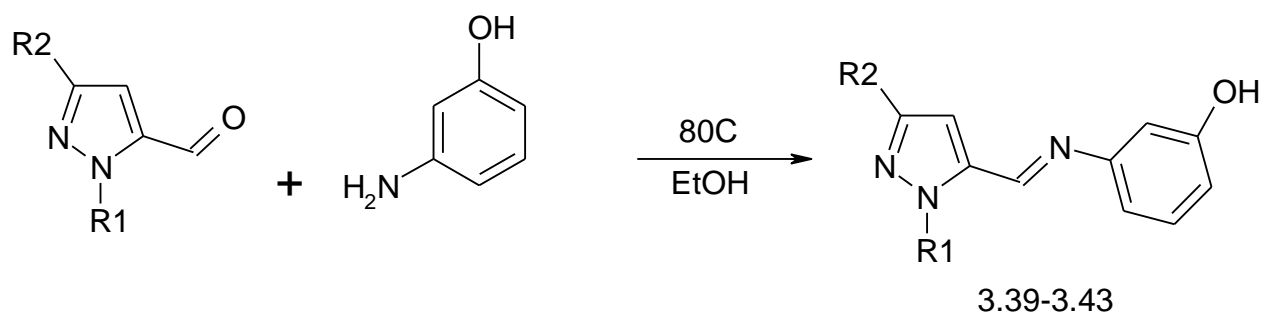
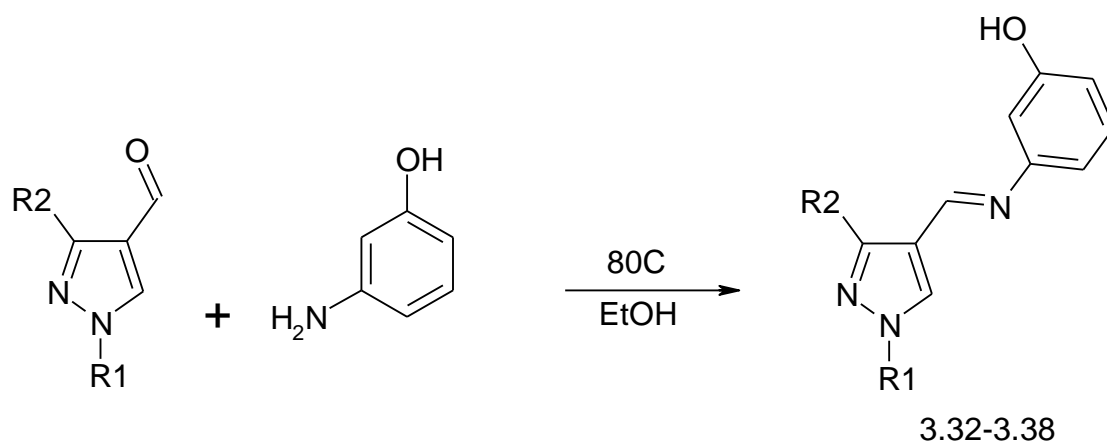


Схема 3.4



В результаті отримали наступні сполуки:

Таблиця 3.3

Сполука	R1	R2	Вихід, %
3.20	-Me	-H	92
3.21	-Me	-Ph	89
3.22	-Ph	-H	91
3.23	-Py	-H	90
3.24	-Ph	-Ph	91
3.25	-Me	-Me	94
3.26	-Bn	-H	93
3.27	-Me	-H	90
3.28	-Me	-Ph	92
3.29	-Ph	-H	92
3.30	-Py	-H	93
3.31	-Ph	-Ph	92
3.32	-Me	-H	90
3.33	-Me	-Ph	88
3.34	-Ph	-H	82
3.35	-Py	-H	80
3.36	-Ph	-Ph	89
3.37	-Me	-Me	91
3.38	-Bn	-H	92
3.39	-Me	-H	86
3.40	-Me	-Ph	89
3.41	-Ph	-H	78
3.42	-Py	-H	80
3.43	-Ph	-Ph	90

3.3 Синтезметакрилових мономерів на основі піразоловмісних

азометинів

Синтез метакрилових мономерів на основі піразоловмісних азометинів проводився реакцією ацилювання хлорангідридом метакрилової кислоти вихідних сполук 3.20-3.43.

Схема 3.5

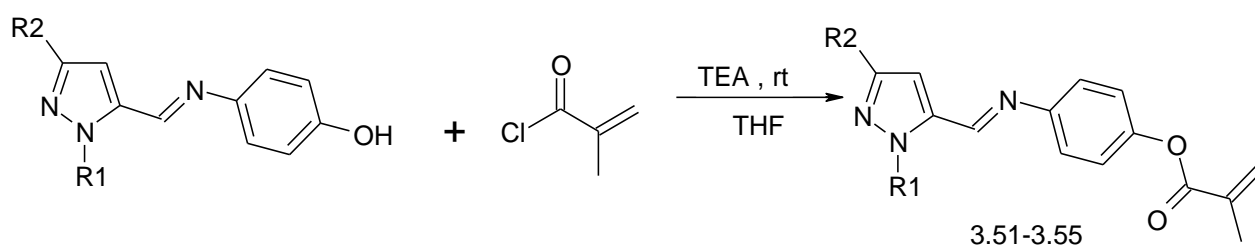
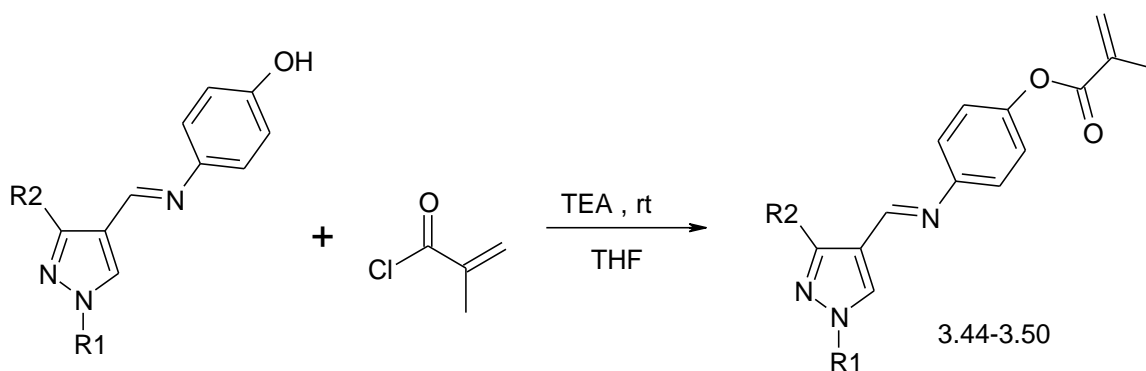
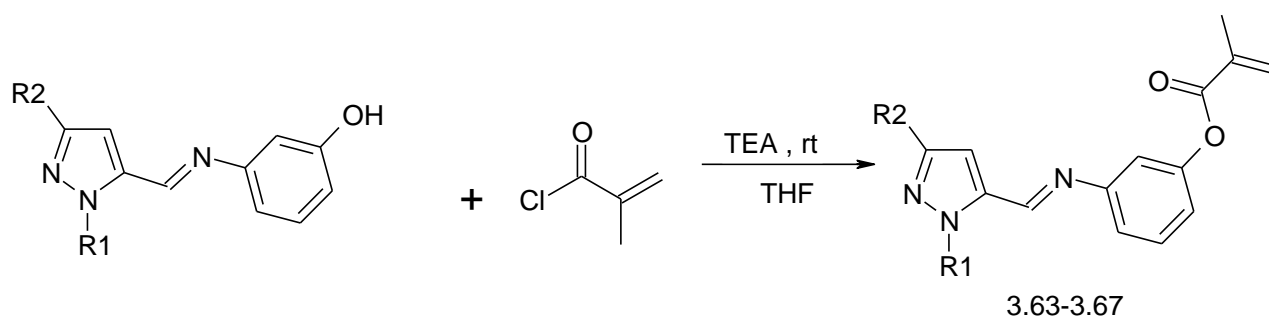
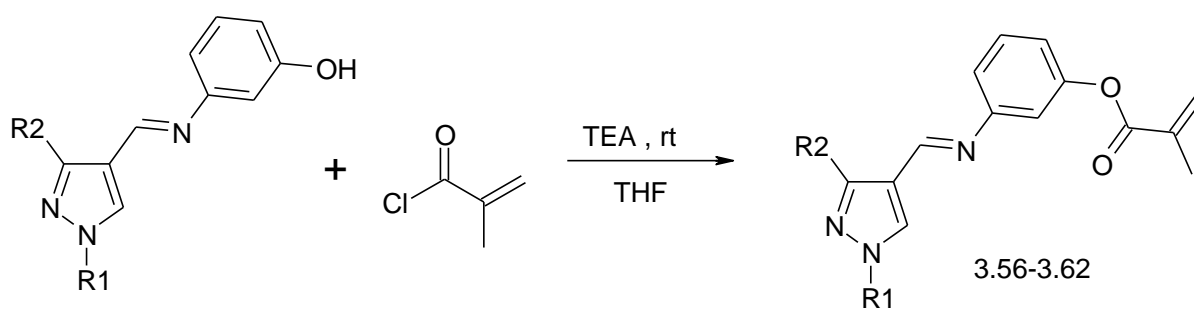


Схема 3.6



В результаті отримали наступні сполуки:

Таблиця 3.4

Сполука	R1	R2	Вихід, %
3.44	-Me	-H	67
3.45	-Me	-Ph	53
3.46	-Ph	-H	57
3.47	-Py	-H	52
3.48	-Ph	-Ph	71
3.49	-Me	-Me	71
3.50	-Bn	-H	65
3.51	-Me	-H	78
3.52	-Me	-Ph	60
3.53	-Ph	-H	49
3.54	-Py	-H	55
3.55	-Ph	-Ph	68
3.56	-Me	-H	70
3.57	-Me	-Ph	61
3.58	-Ph	-H	60
3.59	-Py	-H	50
3.60	-Ph	-Ph	68
3.61	-Me	-Me	67
3.62	-Bn	-H	66
3.63	-Me	-H	68
3.64	-Me	-Ph	60
3.65	-Ph	-H	49
3.66	-Py	-H	54
3.67	-Ph	-Ph	68

3.4 Синтез піразолів з активною гідроксильною групою

Синтези піразолів з активною гідроксильною групою проводили за наступними схемами:

Схема 3.7

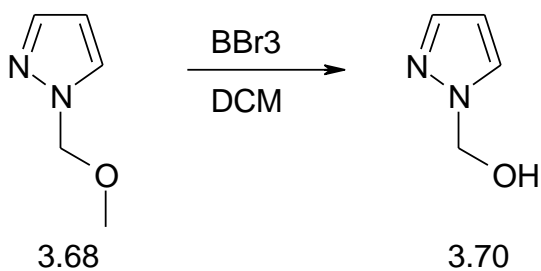
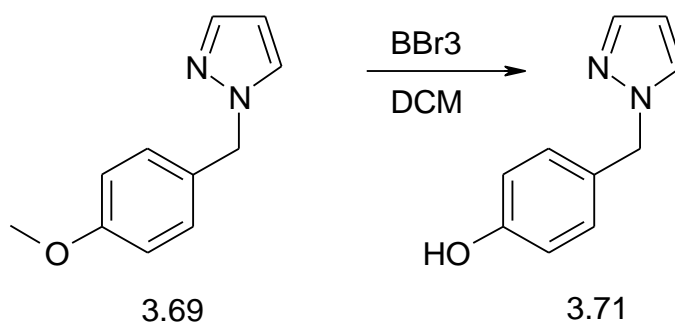


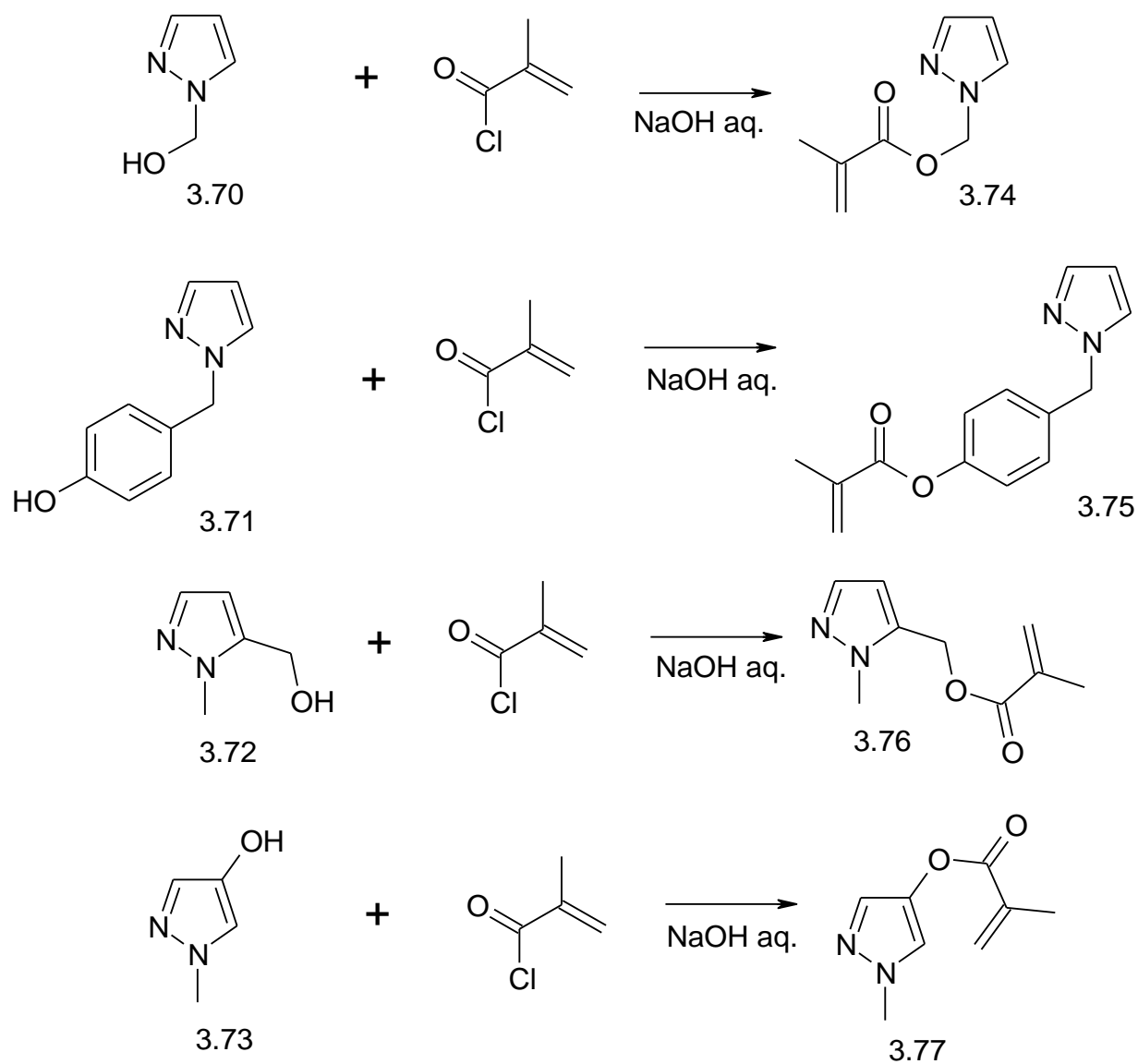
Схема 3.8



3.5 Синтез метакрилових мономерів на основі піразолів з активною гідроксильною групою

Синтези проводили за наступними схемами:

Схема 3.9



Сполуки 3.72, 3.73 – комерційно доступні, а сполуки 3.70, 3.71 – були у вигляді метокси похідних, тому потребували додаткового стадії деметилування.

Реакції деметилування для отримання сполук 3.70, 3.71 проводились за однаковою методикою – реакцією з трибромідом бору в дихлорметані.

Вихідні речовини розчиняли в дихлорметані, продували аргоном. Реакційну суміш охолоджували до температури 0-5 °C і обережно прикапували 1 мольний еквівалент триброміду бору. Температуру витримували протягом 30 хвилин, а тоді давали відігрітись до кімнатної температури і вимішували ще 14 годин.

Для синтезу мономерів проводили ацилювання сполук 1-5 хлорангідридом метакрилової кислоти за реакцією Шоттен-Баумана. В 10% розчині лугу розчиняли вихідні сполуки, охолоджували, і по краплі додавали хлорангідрид метакрилової кислоти та сліdkували за проходженням реакції за інтенсивністю виділенням газу. Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 1 години при температурі 0°C. Осад, що утворився в ході реакції фільтрували. На фільтрі декілька разів промивали водою до нейтральної реакції. Висушували на повітрі. Продукт, що утворився, перекристалізовували із гексану. Таким чином було синтезовано мономери 3.74-3.77

3.6 Синтез ПС і його модифікованих зразків

ПС та його модифіковані зразки одержували радикальною термоініційованою полімеризацією. Для цього в колбу ($V=100$ мл) з активним зворотнім холодильником поміщали 50 мл етилацетату і 3 мл (0,0262 моль) свіжоперегнаного стиролу. Далі до розчину додавали 1%, від загальної маси мономерів, ініціатор (азо-біс-ізобутиронітрилу – АІБН). У випадку модифікованих зразків, додавали 3% моль додатку (метакрилатів). Після повного розчинення компонентів вміст колби кип'ятили протягом 18 год. Реакційну суміш підупарювали до 25 мл загального об'єму, охолоджували до кімнатної температури і висаджували в 50 мл ізопропанолу. Полімерні зразки відфільтровували та очищали подвійним переосадженням з етилацетату в

ізопропанол та висушували до постійної маси у вакуумі. Вихід в усіх випадках складав $30\pm 2\%$.

Схема 3.10

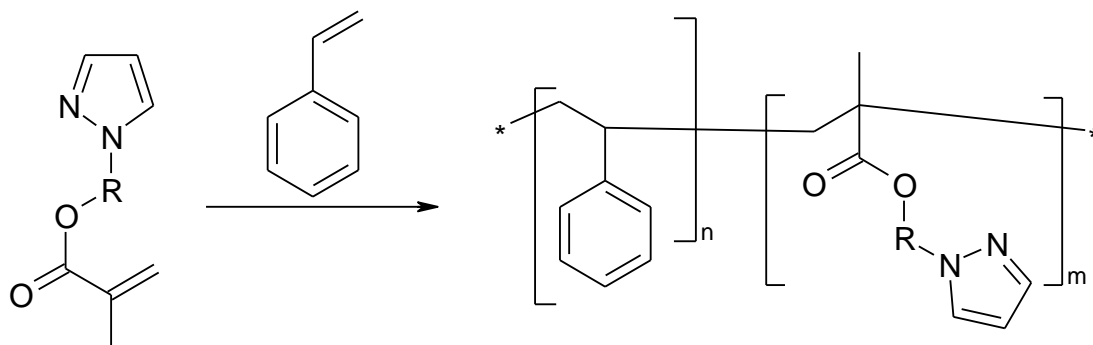
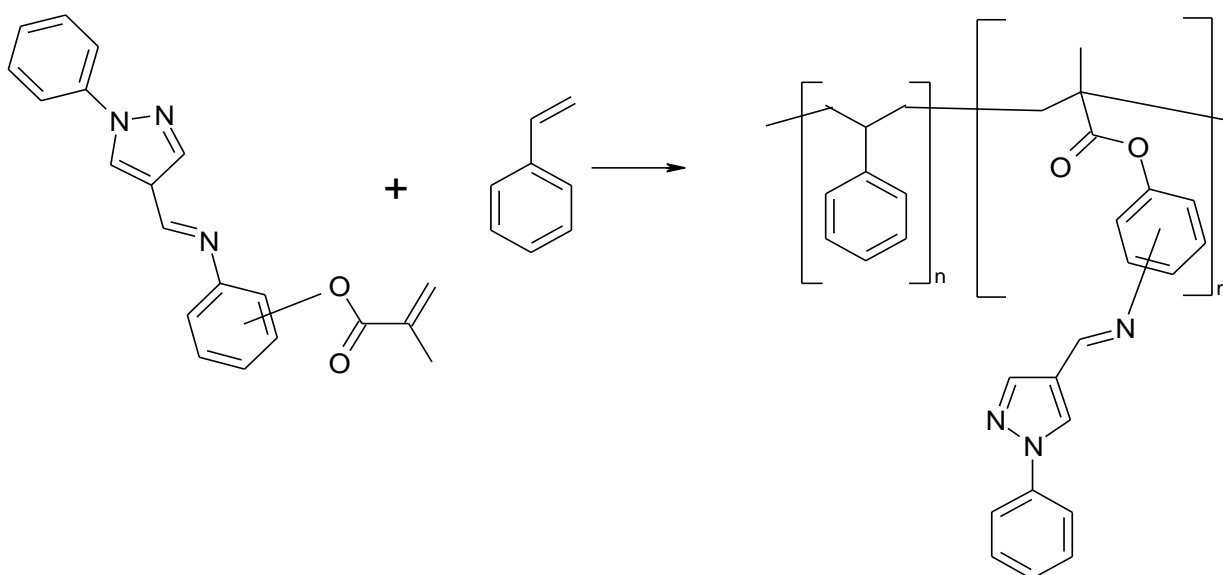


Схема 3.11

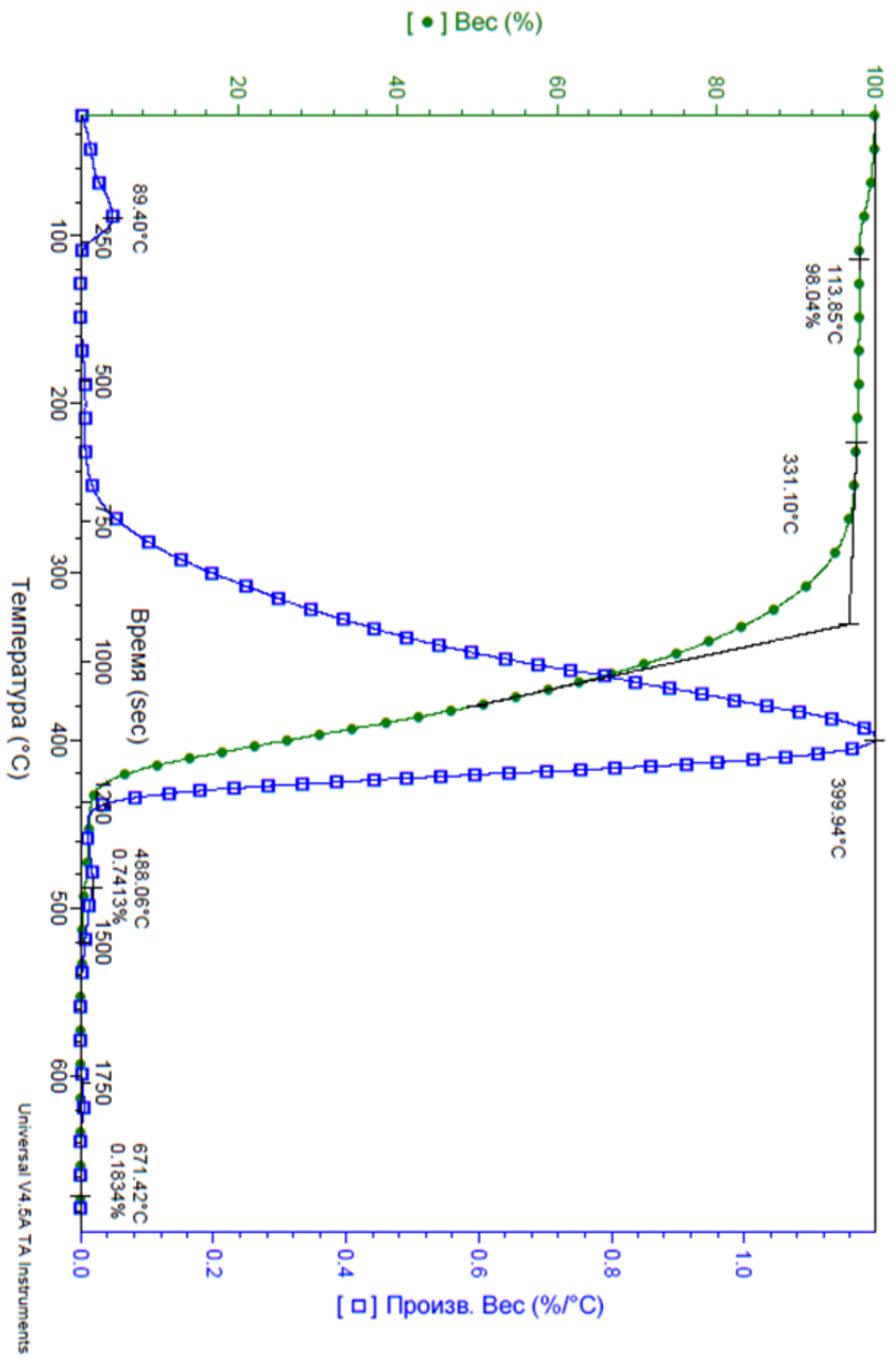


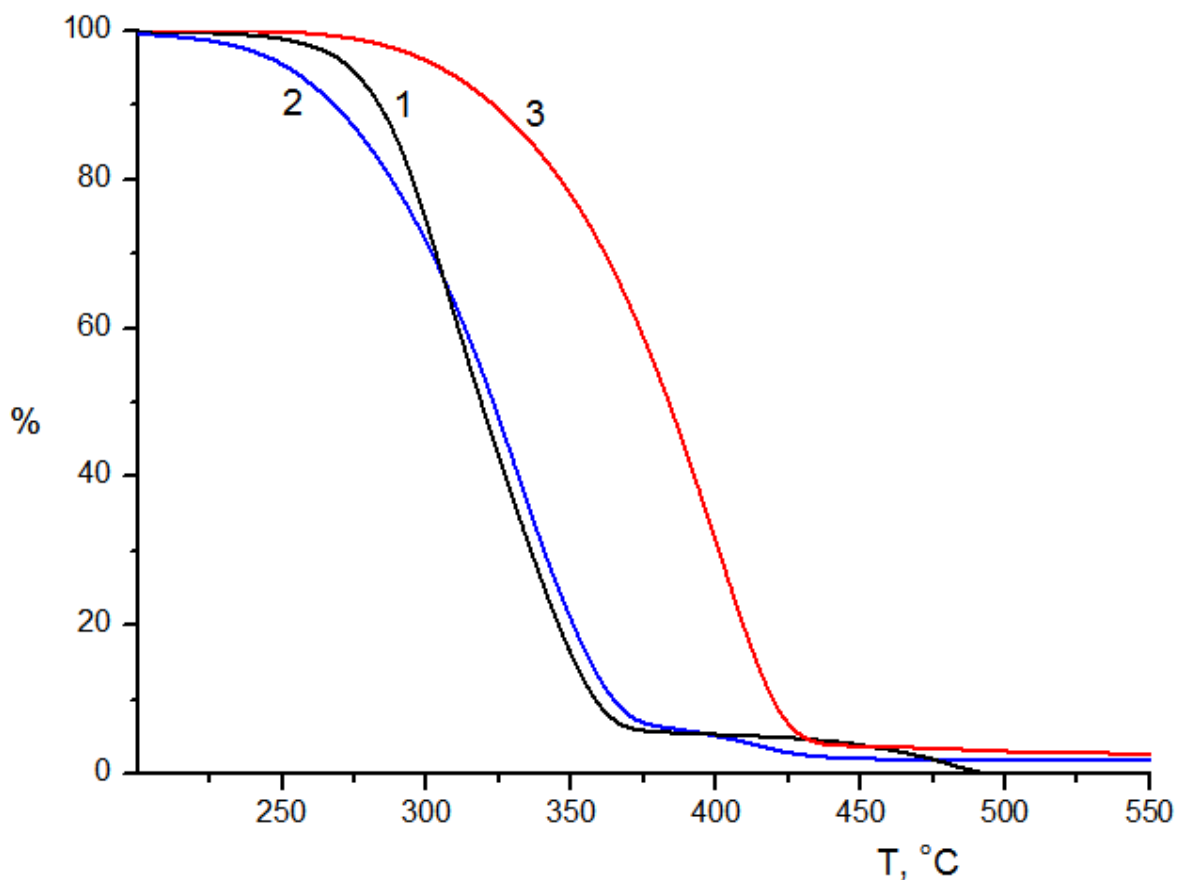
R = $-\text{CH}_2-$, $-\text{Bn}-$.

3.7 Термогравіметричні дослідження

Синтезовані полімери віддали на диференційний термогравіметричний аналіз для визначення впливу введених ланок метакрилових мономерів на основі похідних піразолу на процес термостабілізації полістиролу.

Термогравіметричні дослідження зразків проведено за допомогою синхронного ТГ/ДТА аналізатора Shimadzu DTG-60H. Як стандарт для порівняння використовувався $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Наважки полімерів становили 2-5 мг.





Фрагменти ТГ кривих деструкції в атмосфері повітря:

1- промисловий полістирол Швейцарського виробництва (Styron);

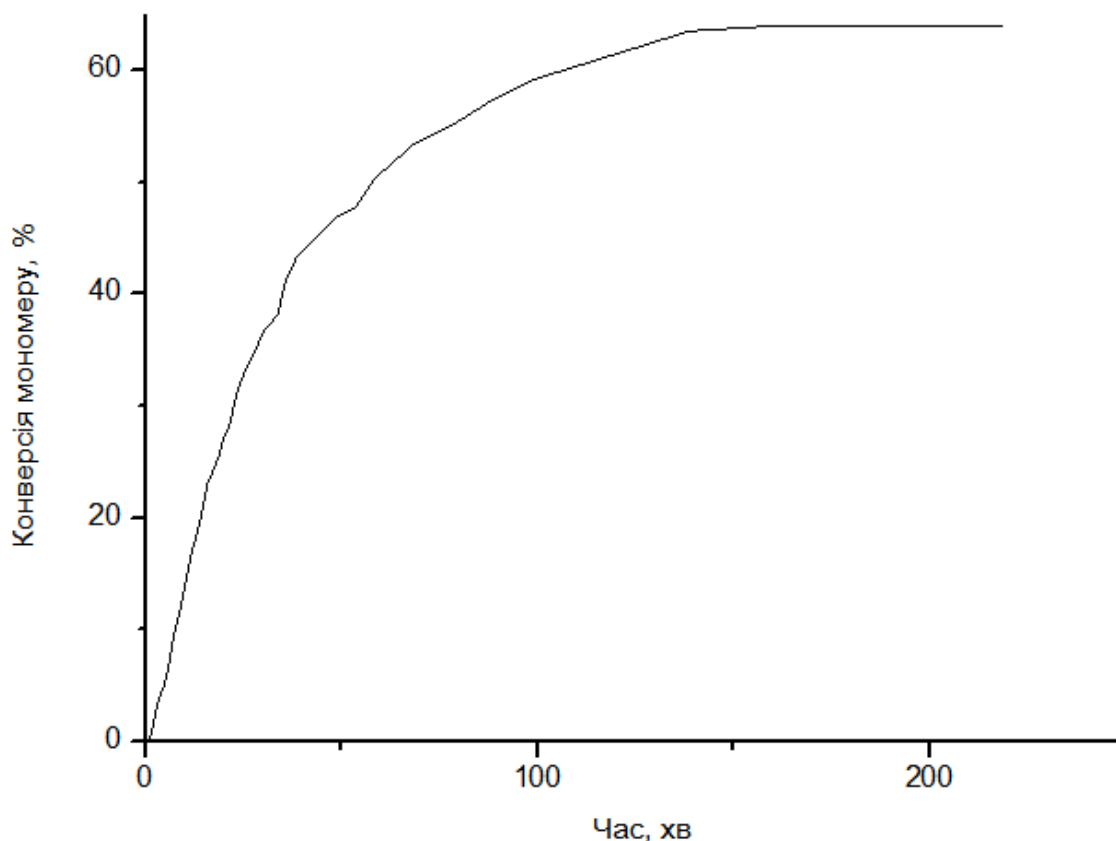
2 – полістирол синтезований нами в лабораторних умовах;

3 – кополімер стиролу + 3% (1Н-піразол-1-іл)метил метакрилату

Аналізуючі криві термодеструкції можна константувати, що додаток (1Н-піразол-1-іл)метил метакрилату уповільнює початкову стадію деструкції та значно інгібує процес деструкції полістиролу в цілому ($T_{20\%}$ деструкції на 48° вища ніж для Стирону), але останній починає розкладатися на 20° нижче ніж нестабілізований.

3.8 Полімеризаційна здатність піразолметакрилатів в радикальній гомополімеризації

Для вивчення полімеризаційної здатності отриманих метакрилатів у радикальній полімеризації вивчали кінетику їх термоініційованої гомополімеризації ділатометричним методом у розчині диметилформаміду у присутності азоізобутиронітрилу (АІБН), як ініціатора, у атмосфері аргону. Вимірювання проводили за допомогою катетометра КМ-6, а конверсію визначали гравіметричним методом.



Кінетичні криві радикальної гомополімеризації 10% розчину (1-метил-1H-піразол-5-іл)метил метакрилату у ДМФА при 80 °C

За кінетичною кривою розраховано швидкість росту, приведену швидкість і сумарну константу полімеризації.

Кінетичні параметри термоініційованої радикальної гомополімеризації

Мономер	М.М	Вихід за 250 хв, %	$V_{пр} \cdot 10^4, \text{с}^{-1}$	$V_p \cdot 10^4,$ моль*л¹*с⁻¹	$K_{\Sigma} \cdot 10^3,$ моль*л⁻¹*с⁻¹
3.76	180	63	4,91	2,7	6,0

4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Реагенти та речовини, що використано в роботі та методи їх очистки

Диметилформахід

Для очистки розчинник кип'ятили із зворотнім холодильником (~ 8 годин) над гідридом кальцію (10 г/л) і потім відганяли на колонці довжиною 30 см у вакуумі водоструйного насосу. Характеристики продукту: прозора рідина. $T_{\text{кип}} = 54-55^{\circ}\text{C}/20$ мм рт. ст., $\rho=1,4269\text{г/см}^3$.

Дихлорметан

Розчинник висушували кип'ятінням із зворотнім холодильником протягом декількох годин над поташом і очищали перегонкою при нормальному тиску: Характеристики продукту: прозора легколетучая рідина з характерним для галогенпохідних запахом. $T_{\text{кип}} = 40^{\circ}\text{C}/760$ мм рт. ст., $\rho=1,4242\text{г/см}^3$.

Гексан

Розчинник висушували кип'ятінням із зворотнім холодильником протягом декількох годин над натрієвим дротом і очищали перегонкою при нормальному тиску. Характеристики продукту: безбарвна рідина зі слабким запахом (нагадує дихлоретан). $T_{\text{кип}} = 67-68^{\circ}\text{C}/760$ мм рт. ст., $\rho=0,6548\text{г/см}^3$.

Етилацетат

Етилацетат зазвичай містить воду, спирт і оцтову кислоту. Для видалення цих домішок його промивали рівним об'ємом 5%-го карбонату натрію, сушили хлоридом кальцію і переганяли. При більш високих вимогах, до змісту води кілька разів (порціями) додавали фосфорний ангідрид, фільтрували і переганяли, захищали від вологи. Характеристики продукту: безбарвна летюча рідина з різким запахом. $T_{\text{кип}} = 77^{\circ}\text{C}$, $\rho=0,902\text{г/см}^3$.

Хлорангідрид метакрилової кислоти

Отримували нагріванням метакрилової кислоти з надлишком хлористого бензоїлу при безприривному видаленні метакрилоїлхлориду зі сфери реакції. Характеристики продукту: безбарвна масляниста рідина з неприємним запахом, $T_{\text{плавл}} = 15-16^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип}} = 160,5^{\circ}\text{C}$, $\rho = 1,0971 \text{ г/см}^3$.

Азо-біс-ізобутиронітрил

Азо-біс-ізобутиронітрил розчиняли при нагріванні на водяній бані до 40-60°C в етиловому спирті до одержання насиченого розчину. Гарячий розчин фільтрували. Кристали, які випадали з розчину, відфільтрували і сушили в вакуумі при кімнатній температурі. Характеристики продукту: безбарвні кристали, які добре розчиняються у воді, погано в – ефірі, спирті. $T_{\text{плавл}} = 103^{\circ}\text{C}$.

Стирол

Для очистки від домішок альдегідів стирол промивали 2-3 рази 5% розчином NaHSO_3 , для очистки від інгібіторів - 10% розчином NaOH (на 4 частини стиrolу застосовували 1 частину розчину лугу). Потім мономер промивали дистильованою водою до нейтральної реакції за фенолфталеїном. Промитий стирол сушили безводним сульфатом магнію. Висушений стирол переганяли в вакуумі при температурі 60°C. Під час перегонки колбу-приймач охолоджували льодяною водою. Характеристики продукту: безбарвна масляниста речовина з характерним запахом, яка практично не розчинна у воді, але добре – в органічних розчинниках. $T_{\text{кип}} = 44,6^{\circ}\text{C}$, $\rho = 0,909 \text{ г/см}^3$

Реагенти, які використовувалися без додаткової очистки

(виробник – AldrichChemicalCompany, Inc.):

ПІС – 98% , $T_{\text{кип}} = 73^{\circ}\text{C} / 760 \text{ мм рт. ст.}$

Етанол – 99% , $T_{\text{кип}} = 78,37^{\circ}\text{C} / 760 \text{ мм рт. ст.}$

ТНФ – 99,7% , $T_{\text{кип}} = 66^{\circ}\text{C} / 760 \text{ мм рт. ст.}$

BuLi – 1.6 М розчин в гексані

POCl_3 - 99,9%, $T_{\text{кип}} = 106^\circ\text{C} / 760$ мм рт. ст.

Загальна методика синтезу піразол-5-карбальдегідів

В трьохгорлому реакторі з термометром розчиняли вихідний піразол (3.1-3.7), продували аргоном і заохолоджували до -78°C , додавали 1,05eq BuLi і вимішували 45 хвилин. Контролюючи температуру прикапували 1,5eq DMF в THF і вимішували при температурі -55°C 1 годину. Реакційну суміш відігрівали до кімнатної температури і гасили водним розчином амоній хлориду (1,5eq), випаровували розчинник, додавали воду і тричі екстрагували МТБЕ, сушили безводним Na_2SO_4 та випаровували. Отриманий продукт переганяли (3.8, 3.10) або перекристалізовували в системі МТБЕ-гексан 1:2 (3.9, 3.11, 3.12). Структуру досліджували за допомогою ^1H -ЯМР-спектроскопії. (Додаток)

Загальна методика синтезу піразол-4-карбальдегіду

В атмосфері аргону оксихлорид фосфору (POCl_3) по краплях додавали до ДМФА при 0°C протягом 20 хвилин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім до реакційної суміші по краплях додавали розчин піразолу в ДМФА і перемішували при 90°C 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали на лід. Суміш ділили між 1М розчином NaOH і дихлоретаном, органічний шар сушили безводним Na_2SO_4 і випаровували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі в системі дихлорметан-метанол, отримуючи тим самим кінцевий продукт реакції (3.13-3.19). Структуру досліджували за допомогою ^1H -ЯМР-спектроскопії. (Додаток)

Загальна методика синтезу азометинів на основі піразолкарбальдегідів

Вихідний піразолкарбальдегід (3.8-3.19) і амінофенол розчиняють в 99% етиловому спирті в еквімолярних співвідношеннях. Реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 18 годин, потім охолоджують до кімнатної

температури. Осад, що випав фільтрують, промивають холодним етанолом і висушують при пониженому тиску. Структуру досліджували за допомогою ^1H -ЯМР-спектроскопії. (Додаток)

Загальна методика синтезу метакрилових мономерів на основі піразоловміснихазометинів.

Вихідну сполуку (3.20-3.43) суспензювали в THF, додавали 1,05eq TEA і при активному перемішуванні прикапували 2eq хлорангідриду метакрилової кислоти. Реакційну суміш перемішували при 40°C 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливали у воду, осад фільтрували і перекристалізовували з етанолу. Отриманий продукт висушували при пониженому тиску. Структуру досліджували за допомогою ^1H -ЯМР-спектроскопії. (Додаток)

Загальна методика деметилювання сполук 3.68, 3.69

Вихідні речовини розчиняли в дихлорметані, продували аргоном. Реакційну суміш охолоджували до температури 0-5 °C і обережно прикапували 1 мольний еквівалент триброміду бору. Температуру витримували протягом 30 хвилин, а тоді давали відігрітись до кімнатної температури і вимішували ще 14 годин. По закінченню реакції, реакційну суміш виливали на лід, обробляли поташем, відділяли органічний шар, а водний додатково ще екстрагували дихлорметаном. Органічні шари об'єднували, сушили сульфатом натрію та випаровували у вакуумі. Отримували білі кристалічні речовини — цільові продукти. Структуру досліджували за допомогою ^1H -ЯМР-спектроскопії (Додаток). Вихід реакції – 68-70%.

Загальна методика синтезу метакрилових мономерів на основі піразолів з активною гідроксильною групою

При температурі 0°C до 1 моля вихідної речовин, розчиної в 10% розчині лугу, по краплях додавали 2,5 моля хлорангідриду метакрилової кислоти. При температурі реакційної суміші 5°C і вище спостерігався гідроліз продукту

реакції, тому обов'язково потрібно контролювати температуру. Синтез проводиться присутності фенотіазину, як інгібітору полімеризації. Реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 1 години при температурі 0°C. Осад, що утворився в ході реакції фільтрували. На фільтрі декілька разів промивали водою до нейтральної реакції. Висушували на повітрі. Продукт, що утворився, перекристалізовували із гексану. Структуру досліджували за допомогою ¹H-ЯМР-спектроскопії (Додаток). Вихід 62-78%.

Методика синтезу ПС і його модифікованих зразків

ПС та його модифіковані зразки одержували радикальною термоініційованою полімеризацією. Для цього в колбу (V=100 мл) з активним зворотнім холодильником поміщали 50 мл етилацетату і 3 мл (0,0262 моль) свіжоперегнаного стиролу. Далі до розчину додавали ініціатор АІБН - 1%, від загальної маси мономерів. У випадку модифікованих зразків, додавали 3% моль додатку (метакрилатів). Після повного розчинення компонентів вміст колби кип'ятили протягом 18 год. Реакційну суміш підупарювали до 25 мл загального об'єму, охолоджували до кімнатної температури і висаджували в 50 мл ізопропанолу. Полімерні зразки відфільтровували та очищали подвійним переосадженням з етилацетату в ізопропанол та висушували до постійної маси у вакуумі. Вихід в усіх випадках складав 30±2%.

Методика дослідження кінетики термоініційованої гомополімеризації дилатометричним методом

Для вивчення полімеризаційної здатності отриманих метакрилатів у радикальній полімеризації вивчали кінетику їх термоініційованої гомополімеризації дилатометричним методом у розчині диметилформаміду у присутності АІБН, як ініціатора, у атмосфері аргону. Вимірювання проводили за допомогою катетометра КМ-6, а конверсію визначали гравіметричним методом. Полімери висаджували в ізопропанол.

0,148 г мономеру розчинили у 1,5 мл диметилформаміду і додали 0,0014 г (1% від маси мономера) АІБН. Приготовлений таким чином і повністю гомогенізований розчин за допомогою довгої воронки залили у дилатометр до однієї з нижніх рисок. Вживши необхідних заходів, що виключають забруднення стінок капіляра, виймали воронку, вміщували дилатометр у термостатовану при 80°C комірку і перевіряли за допомогою катетометра відліки за меніском і найближчою поділкою. Після цього дилатометр запаювали.

Запаяний дилатометр закріпили у термостатуючій сорочці (термостат попередньо розігріваємо до робочої температури 80 °C).

За допомогою катетометра спостерігали за розширенням розчину у дилатометрі. Час полімеризації фіксували за секундоміром, що вмикали у момент зупинки стовпчика рідини у капілярі.

Потім значення знімали через кожні 1-10 хвилин (залежно від швидкості зміни показів катетометра). Покази секундоміра фіксували з точністю до 0,1 секунди. Експеримент закінчували, коли спостерігали очевидне зниження швидкості полімеризації. Після закінчення експерименту, якомога швидше виймали дилатометр із комірки і занурювали його у льодяну воду.

Охолоджений дилатометр відкривали і його вміст кількісно переносили у склянку з десятикратним надлишком осаджувача – у даному випадку ізопропанол. Дилатометр промивали ізопропанолом, який також виливали у склянку з осаджувачем. Осад відстоювали, зливали осаджувач, промивали свіжою порцією осаджувача, після чого фільтрували через зважений фільтр. Промитий осад висушували під вакуумом при 50-60 °C до постійної маси.

5. ВИСНОВКИ

1. Синтезовано нові метакрилові мономери на основі похідних піразолу і піразоловмісних азометинів та спектральними методами доведено їх будову.

2. Нові синтезовані мономери проявляють більшу активність під час кополімеризації ніж стирол і молекула кополімеру збагачується ланками метакрилатів на основі похідних піразолу.

3. Показано, що нові метакрилати на основі похідних піразолу є активними у радикальній термоініційованій гомо- та кополімеризації з вініловими мономерами, що робить їх перспективними при створенні полімерів із заданими властивостями і структурою.

5. Показано, що нові синтезовані мономери при їх ковалентному введенні є ефективними термостабілізаторами полістиролу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- 1.H.E.Salama, G.R.Saad, M.W.Sabaa, Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases based on chitosan and arylpyrazole moiety, *Int.J.Biol.Macromol.* 79 (Aug.2015) 996-1003
2. S.Malladi, A.M.Isloor, S.Isloor, D.S.Akhila.Sintesis, characterization and antibacterial activity of some new pirazole based Schiff bases, *Arabian Journal of Chemistry* 6(3) (Jul.2013) 335-340.
- 3.X.-H. Lv, et al., Discovery of novel double pyrazole Schiff base derivatives asanti-tobacco mosaic virus (TMV) agents, *Chin. Chem. Lett.* 28 (2)(Feb. 2017) 377e382.
- 4.M. Rocha, et al., Supramolecular self-assembly of a new multi-conformational Schiff base through hydrogen bonds: crystal structure, spectroscopic andtheoretical investigation, *J. Mol. Struct.* 1133(Apr. 2017) 24e36.
- 5.F. Purtaş, K. Sayin, G. Ceyhan, M. Kose, M. Kurtoglu, New fluorescent azo-Schiff BaseCu (II) and Zn (II) metal chelates; spectral, structural, electrochemical,photoluminescence and computational studies, *J. Mol. Struct.* 1137 (Jun. 2017) 461e475.
- 6.Development of Novel AmphiphilicPyrazole-g-PolyGlycidyl methacrylate-Based Polymers with Potential Antimicrobial Activity, MOHAMED SAMIR MOHY ELDIN, AHMED MOHAMED AZZAZY, 2016
- 7.Баулин И.С., Яценко В.В., Михаленок С.Г..Производныепиразолакакстабилизаторытермоокиснительнойдеструкцииполиэтилена*Химия, технологияорганическихвеществ и биотехнология.* (2012)Труді БГТУ №4
- 8.Ozknal, S., Gur, M., Sener, N., Alk?n, S., &Cavus, M. S. Synthesis of new azoschiff bases of pyrazole derivatives and their spectroscopic and theoretical investigations. *J.Mol. Struct.*(2018).

9. Photostabilization of Polystyrene Film by Dihydroxyphenyl-Pirazoles R. SASTRE,* F. CATALINA, and J. L. MATEO., **1990**
10. Synthesis and characterization of styrenic polymers with pendant pyrazole groups. II Bruno Ameduri Bernard Boutevin Fouad Malek, **1994**
11. М. К. Кереселидзе, А. Д. С. Тугуши, Г. Г. Андроникашвили, Способ получения полипиразолхиназолина, **1977**.
12. Fustero S., Sanchez-Rosello M., Barrio P., Simon-Fuentes A. From 2000 to Mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. *Chem. Rev.* **2011**;111:6984–7034.
13. Ansari A., Ali A., Asif M. biologically active pyrazole derivatives. *New J. Chem.* **2017**;41:16–41.
14. Steinbach G., Lynch P.M., Robin K.S.P., Wallace M.H., Hawk E., Gordon G.B., Wakabayashi N., Saunders B., Shen Y., Fujimura T., Su L.-K., Levin A.B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.* **2000**;342:1946–1952.
15. Uslaner J.M., Parmentier-Batteur S., Flick R.B., Surles N.O., Lam J.S., McNaughton C.H. Dose-dependent effect of CDPPB, the mGluR5 positive allosteric modulator, on recognition memory is associated with GluR1 and CREB phosphorylation in the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuropharmacology.* **2009**;57:531–538.
16. Friedrich G., Rose T., Rissler K. Determination of lonazolac and its hydroxy and O-sulfated metabolites by on-line sample preparation liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B.* **2002**;766:295–305.
17. Hampp C., Hartzema A.G., Kauf T.L. Cost-utility analysis of rimonabant in the treatment of obesity. *Value Health.* **2008**;11:389–399.
18. Spitz I., Novis B., Ebert R., Trestian S., LeRoith D., Creutzfeld W. Betazole-induced GIP secretion is not mediated by gastric HCl. *Metabolism.* **1982**;31:380–382.
19. Luttinger D., Hlasta D.J. Antidepressant Agents. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1987**;22:21–30.

20. Tsutomu K., Toshitaka N. Effects of 1,3-diphenyl-5-(2-dimethylaminopropionamide)-pyrazole [difenamizole] on a conditioned avoidance response. *Neuropharmacology*. **1978**;17:249–256.
21. Garcia-Lozano J., Server-Carrio J., Escriva E., Folgado J.-V., Molla C., Lezama L. X-ray crystal structure and electronic properties of chlorobis (mepirizole) copper (II) tetrafluoroborate (mepirizole = 4-methoxy-2-(5-methoxy-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-6-methylpyrimidine) *Polyhedron*. **1997**;16:939–944.
22. Вигодський Я.С., Тепло- і термостійкі полімери, пров. знім., М., **1984**.
23. Коршак В.В., Термостійкі полімери, М., **1969**
24. Ю.А. Михайлин Термоустойчивые полимеры и полимерные материалы, **2006**.
25. Gol'dberg V.M., Vidovskaya L.A., Zaikov G.E. Kinetic model of the mechanism of high- temperature inhibited oxidation of polymers *Polym. Degrad. Stab.* – **1988**. - №20. - P93-121.