

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ  
ԿԵՆՏՐՈՆ

**ՄԱՀԱԿՑԱՆ ԱՐՄԵՆ ԱՐԾՐՈՒՆԻ**

**ՄԱՏՁԵԼԻ ՖՈՐՄԻԼՊԻՐԱԶՈԼՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՊԵՍ  
ՄՈՂԵԼԱՎՈՐՎՈՂ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՄԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ  
ՆՅՈՒԹԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԻ ՆՊԱՏԱԿՈՎ**

Բ.00.03 – «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ  
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման  
ատենախոսության

**Մ Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր**

ԵՐԵՎԱՆ – 2013

---

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ  
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**ՏԱԱԿՅԱՆ ԱՐՏՐՈՆՈՎԻՉ**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИ МОДЕЛИРУЕМЫХ РЕАКЦИЙ  
НА ОСНОВЕ ДОСТУПНЫХ ФОРМИЛПИРАЗОЛОВ С ЦЕЛЬЮ  
СИНТЕЗА НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**Ա Վ Տ Ր Ե Փ Ե Ր Ա Տ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – “Органическая химия”

ԵՐԵՎԱՆ – 2013

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի Օրգանական քիմիայի ինստիտուտում

**Գիտական ղեկավար՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր

**Գ. Վ. Հասրաթյան**

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր

**Մ.Ժ. Հովակիմյան**

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

**Ա.Փ. Ենգոյան**

**Առաջատար կազմակերպություն՝**

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2013 թ. հունիսի 7-ին, ժամը 15<sup>00</sup>-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Մեղմագիրն առաքված է 2013 թ. մայիսի 7-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական

քարտուղար, ք.գ.թ.

**Գ.Մ. Մակարյան**

---

Тема диссертации утверждена в Институте органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА

**Научный руководитель:**

доктор хим. наук

**Г. В. Асратян**

**Официальные оппоненты:**

доктор хим. наук

**Մ.Ջ. Օвакимյան**

доктор хим. наук, профессор

**Ա.Ս. Ենգոյան**

**Ведущая организация:**

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 7 июня 2013 г, в 15<sup>00</sup> часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в НТЦ ОФХ НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 7 мая 2013 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.х.н

**Գ.Մ. Մակարյան**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Стабильный интерес к химии пиразола обусловлен многими особенностями этого бесспорно многообещающего для научных исследований термически стойкого азотсодержащего гетероцикла из-за широких возможностей для химических превращений, обусловленных электронной конструкцией ядра.

Если к этому прибавить большой спектр биологически активных соединений на базе пиразола (анальгетики, транквилизаторы, антибактериальные, противодиабетические и пр.) и высокую удельную емкость пиразолсодержащих полимерных экстрагентов, пригодных для выделения благородных металлов из кислых растворов, становится очевидной актуальность исследований в обозначенной области.

Диссертационная работа посвящена расширению наших знаний, посвященных актуальным, с нашей точки зрения, исследованиям в области изучения синтетических возможностей конструирования новых материалов и веществ с заданными свойствами на основе пиразола.

**Цель работы.** Синтез новых функционально замещенных 1-винилпиразолов на базе 1-(2-хлорэтил)-4-формилпиразолов; синтез, изучение структурных особенностей и свойств пиразольных альдоксимов; выявление влияния метильных заместителей в 1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метил-4-функциональнозамещенных пиразолах на процесс радикальной полимеризации; изучение реакции этерификации 4-пиразолкарбоновых кислот; исследование противовоспалительной активности солей хитозана с 1-винил-4-пиразолкарбоновыми кислотами; изучение комплексообразующих свойств альдоксипиразолов с ионами металлов  $\text{Au}^{3+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ .

**Научная новизна.** Осуществлен синтез 1-винил-4-гидроксиметилпиразолов дегидрохлорированием 1-(2-хлорэтил)-4-гидроксиметилпиразолов без их предварительной перегонки, что исключает протекание побочных реакций; предложен метод окисления 1-(2-хлорэтил)-4-формилпиразолов перманганатом калия при комнатной температуре в условиях межфазного катализа, исключаящий окисление метильных групп; установлено, что дегидрохлорирование 1-(2-хлорэтил)-4-пиразолкарбоновых кислот легко протекает в водном растворе едкого кали; выявлено, что при радикальной полимеризации 1-винил-4-функциональнозамещенных пиразолов 5-метильные изомеры полимеризуются быстрее, чем 3-метильные производные, что объясняется нарушением копланарности в N-винильном фрагменте; рентгеноструктурным анализом выявлено, что пиразол-4-альдоксимы имеют *анти*- конфигурацию; установлено, что в отличие от пиразол-4-карбоновых кислот пиразол-4-илуксусная кислота подвергается этерификации в присутствии минеральных кислот.

**Практическая ценность.** Разработан удобный метод синтеза 1-винил-4-функциональнозамещенных пиразолов. На основе хитозана и 1-винил-4-пиразолкарбоновых кислот предложены новые биосовместимые, биodeградирующие полимерные пленки, пригодные для лечения термически пораженных дермальных тканей. Предложены комплексоны на основе синтезированных альдоксипиразолов, являющиеся эффективными экстрагентами благородных металлов.

**Публикации.** Основное содержание диссертационной работы изложено в 7-и статьях и 2-х тезисах докладов конференций.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на международных конференциях: 2<sup>nd</sup> International Conference of Organic Chemistry "Advances in Heterocyclic Chemistry Geo-Het-2011", Tbilisi, 2011; 2<sup>nd</sup> International Conference of Young Chemists "Chemistry Today ICYC-2012", Tbilisi, 2012.

**Структура работы.** Диссертационная работа изложена на 104 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, 10 таблиц, 9 рисунков, выводов, списка цитируемой литературы (211 библиографических ссылок) и приложения.

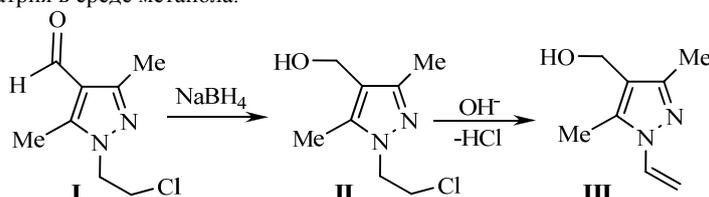
## Содержание работы

### 1. Синтез 4-функционально замещенных 1-винилпиразолов на базе 1-(2-хлорэтил)-4-формилпиразолов

Создание биологически активных синтетических полимеров с функциональными заместителями для исследований в биологии, медицине, сельском хозяйстве и других областях является одной из актуальных задач современной макромолекулярной химии. В связи с этим нам представлялось интересным заняться изучением возможностей синтеза новых функционально замещенных потенциальных мономеров 1-винилпиразолов. Для получения целевых соединений в качестве базовых веществ были выбраны 1-(2-хлорэтил)-4-формилпиразолы. 1-*H*-Пиразолы, содержащие непосредственно присоединенную к кольцу альдегидную группу, являются относительно труднодоступными соединениями, что в значительной степени обусловлено отсутствием методов прямого формилирования пиразольного кольца. Однако, благодаря исследованиям, посвященным формилированию 1-(2-хлорэтил)пиразолов реакцией Вильсмейера-Хаака, 1-(2-хлорэтил)-4-формилпиразолы стали легкодоступными соединениями в синтезе новых функционально замещенных 1-винилпиразолов.

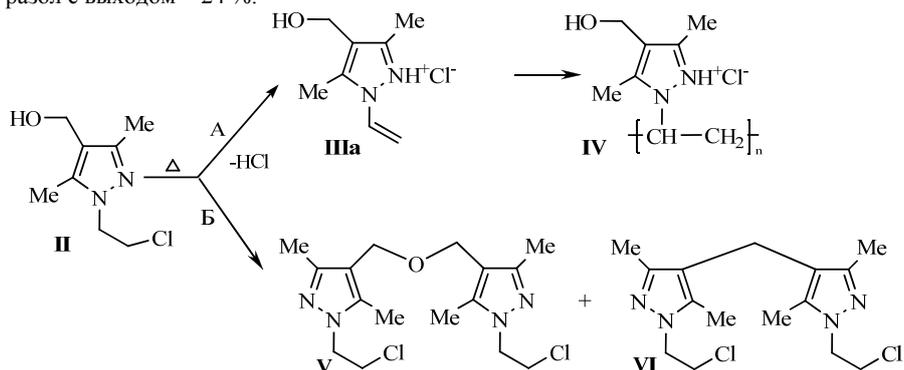
### 2. Синтез 1-винил-3,5-диметил-4-гидроксиметилпиразола

Введением реакционноспособных функциональных групп в пиразольное кольцо может быть получен новый ряд *N*-винильных производных пиразола, которые могут представлять определенный интерес в различных областях науки, техники и медицины. Доступность 1-(2-хлорэтил)-3,5-диметилпиразола позволила синтезировать на его основе новые 4-функциональнозамещенные 1-винилпиразолы. С целью получения 1-винил-3,5-диметил-4-гидроксиметилпиразола **III** нами была исследована реакция восстановления 1-(2-хлорэтил)-3,5-диметил-4-формилпиразола (**I**) боргидридом натрия в среде метанола.



Дегидрохлорирование полученного 1-(2-хлорэтил)-3,5-диметил-4-гидроксиметилпиразола (**II**) привело к целевому соединению **III**. В ходе исследований нами обнаружено, что 1-(2-хлорэтил)-3,5-диметил-4-гидроксиметилпиразол (**II**) термически не стабилен и при перегонке из реакционной смеси выделяется лишь с выходом 22 %. Остальная часть соединения **II** трансформируется в ряд соединений (**III-VI**). Соединение **II** дегидрохлорируется с образованием гидрохлорида 1-винил-3,5-диметил-4-

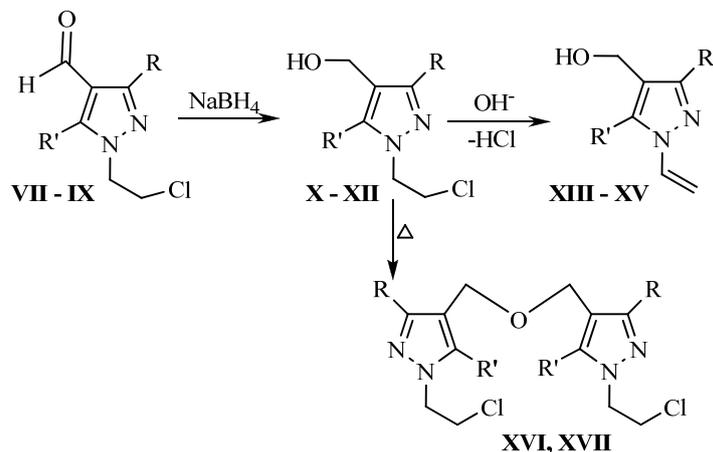
гидроксииметилпиразола (**IIIa**) (путь А), основная часть которого подвергается термической полимеризации с образованием гидрохлорида поли-1-винил-3,5-диметил-4-гидроксииметилпиразола (**IV**). После обработки последнего щелочным раствором в осадок выпадает водонерастворимый поли-1-винил-3,5-диметил-4-гидроксииметилпиразол с выходом ~ 24 %.



Другая часть 1-(2-хлорэтил)-3,5-диметил-4-гидроксииметилпиразола (**II**) подвергается сочетанию (путь Б) с образованием симметричного эфира - ди-(1,1'-хлорэтил)-3,5-диметилпиразол-4-ил)-диметилового эфира (**V**) с выходом 7.2%. Следует отметить, что при перегонке полученный эфир (**V**) частично подвергается экструзии формальдегида с образованием бис-пиразолилметана (**VI**) с выходом 9.1%. Во избежание указанных побочных процессов мы осуществили дегидрохлорирование 1-(2-хлорэтил)-3,5-диметил-4-гидроксииметилпиразола (**II**) без предварительной перегонки в условиях межфазного катализа при температуре 70 °С в системе водная щелочь - катализатор - бензол - субстрат, приведшее к 1-винил-3,5-диметил-4-гидроксииметилпиразолу (**III**) с выходом 62 %. В качестве катализатора межфазного переноса был использован триэтилбензиламмоний хлорид (ТЭБАХ). Строение полученных соединений (**II-VI**) подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопий, а также элементного анализа.

### 3. Необычное поведение 1-(2-хлорэтил)-4-гидроксииметилпиразолов при термообработке

Для исследования природы обнаруженной термической нестабильности 1-винил-3,5-диметил-4-гидроксииметилпиразола (**III**) нами осуществлен синтез также 1-(2-хлорэтил)-3-метил- (**XI**), 1-(2-хлорэтил)-5-метил- (**XII**) и 1-(2-хлорэтил)-4-гидроксииметилпиразолов (**X**) и изучено их поведение при перегонке. Было установлено, что кроме соединения (**XI**), выход которого достигает ~75%, полученные 4-гидроксииметилпиразолы (**X**, **XII**) при перегонке из реакционной смеси выделяются лишь с выходами 20-30 %. Основная же часть 4-гидроксииметилпиразолов (**X**, **XII**) вступает в реакцию кросс-сочетания с образованием соединений (**XVI-XVII**). Получить соответствующие гидроксииметильные производные (**X**, **XII**) восстановлением исходных альдегидов (**VII**, **IX**) с удовлетворительными выходами, а также осуществить их последующее превращение в соответствующие винилпиразолы (**XIII**, **XV**) с выходами до 60 % удастся лишь без выделения и очистки данных соединений перегонкой.

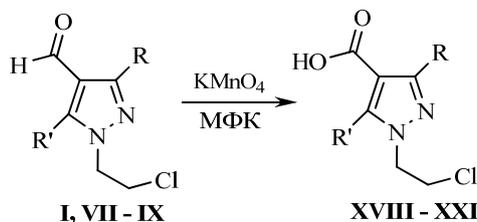


**VII, X, XIII, XVI** R = R' = H; **VIII, XI, XIV** R = CH<sub>3</sub>, R' = H; **IX, XII, XV, XVII** R = H, R' = CH<sub>3</sub>.

Такое же anomальное поведение соединений при перегонке было обнаружено ранее в ряду N-алкил-4-гидрокси-метилпиразолов. Одним из факторов, позволяющих объяснить данное явление, может быть наличие водородных связей в исследуемых соединениях. Для выявления характера ассоциации в соединениях (**VII-IX**) мы провели серию ИК спектральных исследований с использованием растворов исследуемых соединений различной концентрации (0.5-0.05 моль/л) в хлороформе. В ИК спектрах разбавленных растворов исследуемых образцов (**II, X-XII**) присутствуют характерные поглощения при 3580-3590 см<sup>-1</sup>, относящиеся к свободной гидроксильной группе и поглощения при 3300-3380 см<sup>-1</sup>, относящиеся к связанной (ассоциированной) гидроксильной группе, а в спектрах концентрированных (схд=const) растворов наблюдается определенная разница в интенсивностях валентных колебаний - приблизительно в 3 раза у соединения **II** и в 2 раза у соединений (**X-XII**) по сравнению с соединением **XI**. Полученные данные свидетельствуют о преобладании энергии ассоциации в растворах соединений (**II, X, XII**) по сравнению с гидроксиметилпиразолом **XI**, что затрудняет их перегонку из реакционной массы и приводит к образованию бис-пиразолов (**XVI-XVII**).

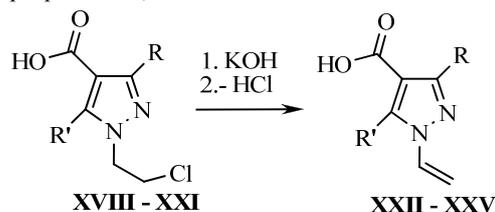
#### 4. Синтез 1-винил-4-пиразолкарбоновых кислот

Предложен удобный метод окисления 1-(2-хлорэтил)-4-формилпиразолов (**I, VII-IX**) перманганатом калия в системе жидкость-жидкость (вода-бензол-ТЭБАХ-субстрат) при комнатной температуре в течение 12 ч. Выходы кислот (**XVIII-XXI**) составляют 70-75 %. В отсутствие катализатора или бензола окисление соединений (**I, VII-IX**) не протекает. Из этого следует, что окисление формилпиразолов (**I, VII-IX**) протекает в растворе перманганата калия в бензоле. Установлено, что окисление формилпиразолов (**I, VIII-IX**) протекает гладко, без затрагивания метильных групп, что подтверждается отсутствием дикислоты. Переход к винилпиразолам (**XXII-XXV**) осуществлен дегидрохлорированием 1-(2-хлорэтил)-4-пиразолкарбоновых кислот (**XVIII-XXI**) в водном растворе едкого кали при температуре ~ 100 °С. В этих условиях процесс дегидрохлорирования соединений (**XVIII-XXI**) протекает без побочных реакций.



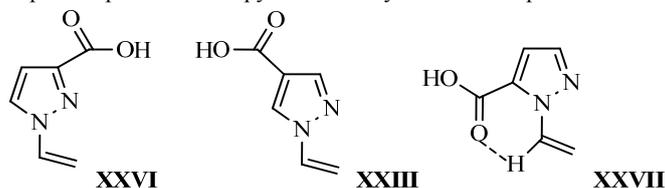
**I, XVIII** R=R'=CH<sub>3</sub>; **VII, XIX** R=R'=H; **VIII, XX** R=CH<sub>3</sub>, R'=H; **IX, XXI** R=H, R'=CH<sub>3</sub>.

Найдено, что скорость дегидрохлорирования пиразолкарбоновых кислот (**XVIII-XXI**) снижается в ряду **XIX > XXI > XX > XVIII**. Такое различие можно объяснить затруднением отрыва протона из-за наличия электронодонорных заместителей. И, действительно, сопоставление данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений (**XVIII-XXI**) показывает, что при переходе от соединения **XIX** к соединению **XVIII** электронная плотность на протонах N-CH<sub>2</sub> группировки понижена и дезэкранирование составляет ~ 0.11-0.21 м.д.. Строение соединений (**XXII-XXV**) подтверждено методами ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопией, а также элементного анализа.



**XVIII, XXII** R=R'=CH<sub>3</sub>; **XIX, XXIII** R=R'=H; **XX, XXIV** R=CH<sub>3</sub>, R'=H;  
**XXI, XXV** R=H, R'=CH<sub>3</sub>.

Структурные исследования широкого ряда винилимидазолов, основанные на данных ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопией, выявили наличие внутримолекулярных специфических взаимодействий (ВСВ) C-H...N в отдельных молекулах. В молекулах 1-винил-2-формилимидазола и 1-винил-2-формилбензидазола также существует внутримолекулярное специфическое взаимодействие между α-протоном винильной группы и атомом кислорода карбонильной группы по типу слабой водородной связи (C-H...O).

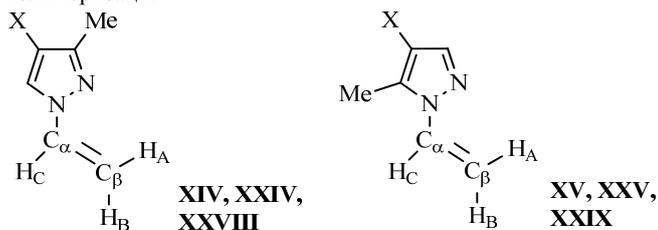


В диссертационной работе проанализированы спектры ЯМР <sup>1</sup>H 1-винил-3- (**XXVI**), 1-винил-4- (**XXIII**) и 1-винил-5-пиразолкарбоновых кислот (**XXVII**). Как и ожидалось, аналогичное C-H...O взаимодействие было обнаружено только в 1-винил-5-пиразолкарбоновой кислоте (**XXVII**). По данным ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии в соединении **XXVII** существует внутримолекулярная связь между α-протоном винильной

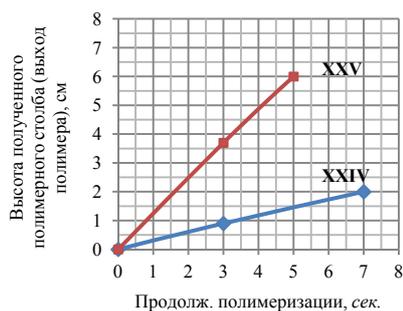
группы и *p*-электронами кислорода карбонила (C-H $\cdots$ O=C-OH). Вследствие этого сигнал  $\alpha$ -протона, по сравнению с соединениями **XXVI** и **XXIII**, смещен в слабое поле ( $\delta$  8.05 м.д.). В соединениях **XXVI** и **XXIII** сигнал  $\alpha$ -протона из-за отсутствия дезэкранирования карбонильной группой проявляется в более сильном поле при  $\delta$  7.18-7.21 м.д..

### 5. Спектры ЯМР $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ 1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метил-4-функциональнозамещенных пиразолов и эффекты метильных заместителей пиразольного кольца при радикальной полимеризации

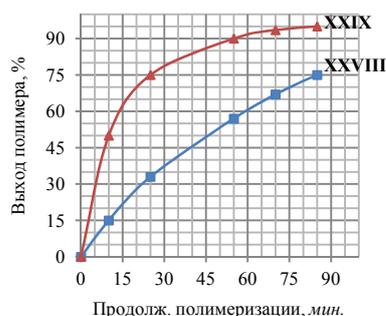
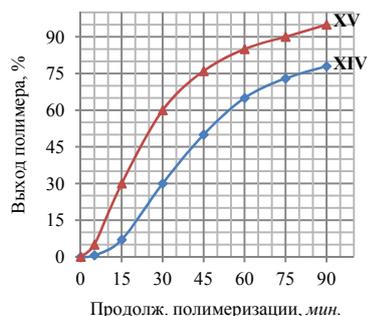
В данной части работы приводится краткий анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метил-4-функциональнозамещенных пиразолов (**XIV**, **XV**), (**XXIV**, **XXV**) и (**XXVIII**, **XXIX**) с целью сравнения спектроскопических характеристик, иллюстрирующих особенности их строений. Это, с нашей точки зрения, позволит прогнозировать реакционную способность винильных групп в процессе радикальной полимеризации.



Установлено, что в процессе радикальной полимеризации в одинаковых условиях мономеры (**XIV**, **XXIV**, **XXVIII**) и (**XV**, **XXV**, **XXIX**) проявляют различную активность: изомеры, у которых метильная группа находится в пятом положении пиразольного кольца (**XV**, **XXV**, **XXIX**), полимеризуются с большей скоростью, чем изомеры (**XIV**, **XXIV**, **XXVIII**) (рис. 1-3).



**Рис. 1.** Кинетические кривые радикальной полимеризации 1-винил-3-метил- (**XXIV**) и 1-винил-5-метил-4-пиразолкарбоновых кислот (**XXV**) при 115 °С, [I] - 0.5 % (от мономера).



**Рис. 2.** Кинетические кривые радикальной полимеризации 1-винил-3-метил- (XIV) и 1-винил-5-метил-4-гидроксиметилпиразолов (XV) в ДМФА при 70 °С, [M] - 1 моль/л, [I] - 0.01 моль/л.

и кривые радикальной полимеризации 1-винил-3-винил-5-метил-4-XXIX) в ДМФА при [I] - 0.01 моль/л.

Как видно из таблицы 1, химические сдвиги (ХС) протонов винильной группы слабо зависят от места расположения метильных заместителей, меняясь в пределах лишь нескольких сотых м.д..

**Таблица 1**

Параметры спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C 1-винил-3-метил- (XIV, XXIV, XXVIII) и 1-винил-5-метил-4-функциональнозамещенных пиразолов (XIV, XXV, XXIX).

N	Хим. сдвиги <sup>1</sup> H, δ, м.д.			Хим. сдвиги <sup>13</sup> C, δ, м.д.					
	H <sub>α</sub>	H <sub>β</sub>	H <sub>γ</sub>	C <sub>α</sub>	C <sub>β</sub>	C <sub>3</sub> *	C <sub>4</sub> *	C <sub>5</sub> *	Σ C*
	X = CHO								
XXVIII	5.86	4.96	7.08	131.96	102.36	150.91	122.20	132.91	406.02
XXIX	5.82	5.04	7.16	128.21	104.52	141.80	121.81	141.92	405.53
	X = CH <sub>2</sub> OH								
XIV	4.61	5.35	6.94	121.52	96.50	132.61	113.43	150.96	397.80
XV	4.75	5.58	7.01	120.31	99.41	141.57	112.92	141.68	396.17
	X = COOH								
XXIV	4.82	5.58	7.01	132.13	100.22	132.65	121.53	123.74	377.92
XXV	4.94	5.79	7.10	128.40	102.52	134.21	120.26	124.42	378.89

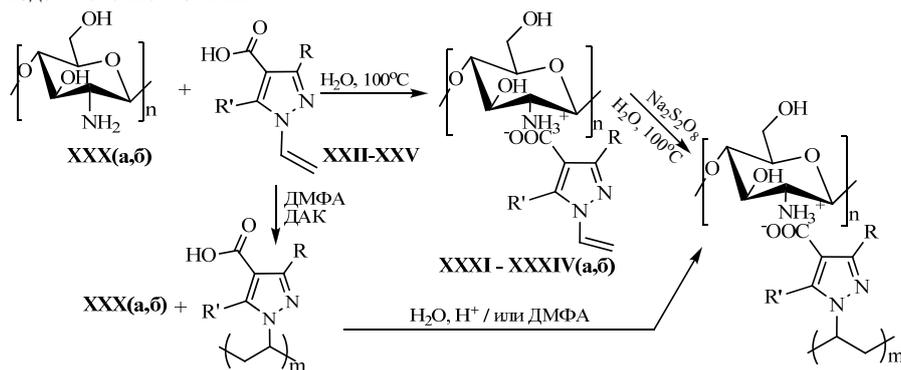
ΣC\* - суммарное значение химических сдвигов углеродов кольца.

Исходя из этого в дальнейшем будут анализированы лишь ХС C<sub>α</sub> и C<sub>β</sub> углеродных атомов винильной группы, поскольку взаимодействие винильной группы с гетероциклом наиболее реально отражается в ХС указанных атомов углерода. Известно, что величины ХС ЯМР <sup>13</sup>C определенным образом связаны с электронной плотностью на соответствующих атомах углерода. Изменение характера взаимодействия винильной группы и азолового цикла при введении метильных заместителей наглядно демонстрирует сопоставление ХС C<sub>β</sub> углерода исследуемых винилпиразолов (XIV, XV), (XXIV, XXV) и (XXVIII, XXIX). Из таблицы 1 видно, что в мономерах (XV, XXV, XXIX), которые при полимеризации проявляют большую активность, C<sub>β</sub> атом двойной связи дезэкранирован и ХС перемещен в более слабое поле, а атом C<sub>α</sub> экранирован. Это соответствует уменьшению степени p-π сопряжения в N-винильном

фрагменте, которое имеет место при нарушении копланарности винильного фрагмента и азольного цикла. Уменьшение степени сопряжения приводит к увеличению активности образующегося радикала, что отражается в увеличении скорости полимеризации мономеров (XV, XXV, XXIX) по сравнению с мономерами (XIV, XV), (XXIV, XXV) и (XXVIII, XXIX) (поскольку скорость роста цепи  $K_p$  при радикальной полимеризации определяется преимущественно активностью радикала). Интересно также отметить, что суммарная электронная плотность на углеродных атомах кольца практически не меняется как в 1-винил-5-метилпиразолах (XV, XXV, XXIX), так и в 1-винил-3-метилпиразолах (XIV-XV, XXIV-XXV, XXVIII-XXIX) (табл. 1). Это может свидетельствовать о том, что в электронные взаимодействия вовлечены только двойная связь и атом азота в первом положении.

## 6. Исследование противоожоговой активности солей хитозана 1-винилпиразол-4-карбоновых кислот

Разработка противоожоговых покрытий, биосовместимых с организмом и способных рассасываться в процессе заживления ран, не оставляющих патологических следов и не вызывающих интоксикацию организма продуктами распада, является одной из важнейших задач регенеративной медицины. Учитывая, что одним из перспективных природных полимеров, используемых для создания таких биотрансплантатов, является хитозан и его модифицированные производные, получение новых модификаций хитозана и изучение их биологических активностей представляется весьма актуальной задачей. Поэтому поставленной целью была разработка новых препаратов на основе хитозана (XXXa,б) и 1-винил-4-пиразолкарбоновых кислот (XXII-XXV) для лечения термических поражений дермальных тканей, а также установление особенностей влияния полученных соединений на течение и динамику фазового развития ожоговой раны в различные сроки эксперимента. Основываясь на вышеуказанных данных было решено провести исследование противоожоговых свойств солей хитозана 1-винилпиразол-4-карбоновых кислот (XXXI-XXXIVa,б). Реакции пиразолкарбоновых кислот (XXII-XXV) с хитозаном (XXXa,б) легко протекают при кипячении в воде в течение 1-3 мин.

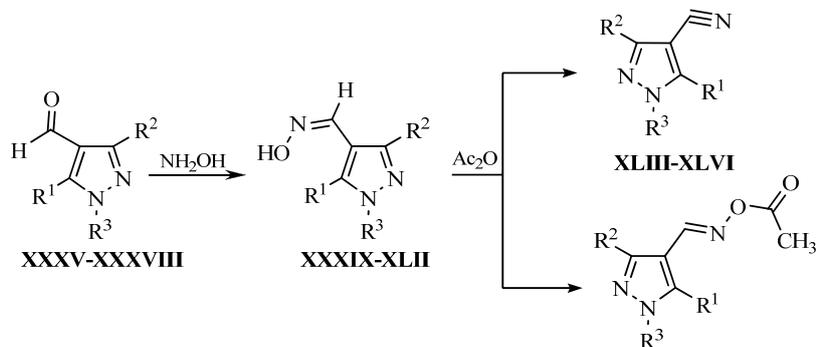


XXXa Mr = 300 кДа; XXXб Mr = 600 кДа; XXII, XXXIVa,б R=CH<sub>3</sub>, R'=CH<sub>3</sub>; XXIII, XXXIa,б R=H, R'=H; XXIV, XXXIIa,б R=CH<sub>3</sub>, R'=H; XV, XXXIIIa,б R=H, R'=CH<sub>3</sub>.

После отфильтровывания и удаления нерастворимых остатков полученный раствор был высушен методом полива для образования тонких пленок, эластичность которых возрастает с увеличением количества хитозана. Полимеризацию полученных солей (**XXXI-XXXIVa,б**) в выбранных нами условиях осуществить не удалось. Причина, по видимому, кроется в затруднении процесса полимеризации, вызванном макромолекулами хитозана. Отдельно полимеризованная поли-1-винил-4-пиразолкарбоновая кислота также не образует соли с хитозаном. Объяснением этому может служить несовместимость макромолекул хитозана с макромолекулами поли-1-винил-4-карбоновой кислоты. Исследована противоожоговая активность 1-винил-4-пиразолкарбоновой кислоты (**XXII**), низкомолекулярного (**XXXa**) и высокомолекулярного (**XXXб**) хитозанов, а также солей хитозана 1-винил-4-пиразолкарбоновой кислоты (**XXXIa, XXXIб**). Уже на 15-й день после ожога под действием соединения **XXXIб** наблюдается динамика восстановления эпидермальной ткани белых крыс. Отмечаются процессы субституционной регенерации с восстановлением клеточных элементов и формирование волосных фолликулов, свойственных здоровой кожной ткани. Уменьшаются площади деструктивных очагов с активацией процессов регенерации кожной ткани. На 21-й день эксперимента под действием соединения **XXXIб** регенерационные процессы полностью завершаются. Гистологически четко выявляется формирование гистоструктуры сетчатого слоя эпидермальной ткани, где деструктивные и дистрофические процессы достигают минимума. Макроскопически четко различается формирование волосного покрова в травмированных участках. По данным макрофотографических, планиметрических и гистологических исследований можно заключить, что соль высокомолекулярного хитозана 1-винил-4-пиразолкарбоновой кислоты (**XXXIб**) по сравнению как с контрольной группой, так и с 1-винил-4-пиразолкарбоновой кислотой (**XXIII**) и высокомолекулярным хитозаном (**XXXб**) проявляет заметную противоожоговую активность в условиях экспериментальных термических ожогов II степени.

#### 7. Синтез, структура и свойства пиразольных альдоксимов

Гетероциклические оксими широко применяются как интермедиаты в органическом синтезе. Вместе с тем оксими ряда пиразола остаются сравнительно малоизученными. Одной из целей диссертационной работы был синтез, исследование строения и химических превращений оксимов (**XXXIX-XLII**) 1-алкилпиразол-4-карбальдегидов (**XXXV-XXXVIII**). Как и ожидалось, 1-алкил-4-формилпиразолы (**XXXV-XXXVIII**) легко образуют оксими (**XXXIX-XLII**) при взаимодействии с гидроксил-амином. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  всех оксимов (**XXXIX-XLII**) отсутствует расщепление сигнала протона группы OH. Наличие одного сигнала протона группы OH свидетельствует об образовании только одного изомера. Известно, что спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  является одним из наиболее надежных методов определения структуры изомерных оксимов. Разность между химическими сдвигами протонов альдоксимной группировки ( $\delta_{\text{OH}}-\delta_{\text{CH}}$ ) характеристична для *син*- и *анти*-изомеров. Так, для *син*-изомера эта разность составляет  $\sim 3.0$  м.д., а для *анти*-изомера - 4.0 м.д. С целью выявления универсальности данного метода нами были проанализированы спектры ЯМР  $^1\text{H}$  широкого ряда синтезированных оксимов (**XXXIX-XLII**). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  альдоксимов (**XXXIX-XLII**) разность химических сдвигов  $\delta_{\text{OH}}-\delta_{\text{CH}}$  составляет 2.3-2.8 м.д., что характерна для *син*-оксимов.



XXXV, XXXIX, XLIII R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub> (а), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (б); XXXVI, XL, XLIV R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (в), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (б); XXXVII, XLI, XLV R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (в), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (б); XXXVIII, XLII, XLVI R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub> (а), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (в), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (б).

Полученные изомеры термически стабильны и, согласно спектрам ЯМР <sup>1</sup>H, не изменяются при нагревании в растворе ДМСО до 150 °С, а также не трансформируются в *анти*-форму при нагревании в присутствии HCl. Известно также, что *син*-альдоксими при взаимодействии с уксусным ангидридом дают ацетильные производные, а *анти*-альдоксими в этих условиях отщепляют воду с образованием нитрилов. Вопреки этому нами обнаружено, что альдоксими (XXXIX-XLII) при нагревании с уксусным ангидридом дают исключительно нитрильные производные пиразола (XLIII-XLVI). Таким образом, по химическим свойствам альдоксими (XXXIX-XLII) ведут себя как *анти*-альдоксими, а по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H являются *син*-изомерами. Нам представляется, что решение вопроса пространственного строения альдоксимипиразолов (XXXIX-XLII) только с помощью ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии не совсем корректно. Поэтому нами также было изучено их строение с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА).

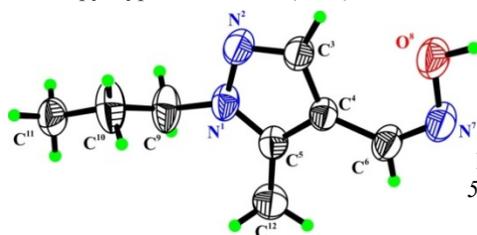
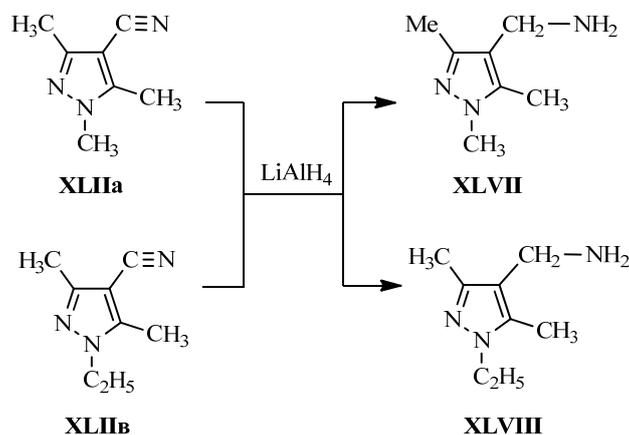


Рис. 4. Строение молекулы 1-пропил-5-метил-4-альдоксим-пиразола (XLIIб) с нашей нумерацией атомов.

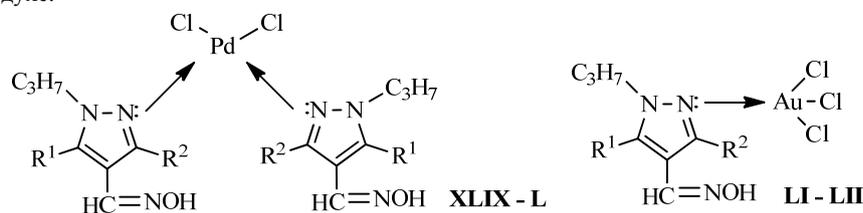
Было показано, что кристаллическая форма 1-пропил-5-метил-4-альдоксимипиразола (XLIIб) имеет *анти*-конфигурацию (рис. 4). Мы считаем, что приведенные в работе доводы обоснованы и в дальнейшем могут быть использованы в ряде исследований.

На примерах соединений XLIIв и XLIIв показано, что нитрильная группа в присутствии боргидрида натрия не восстанавливается, однако с применением алюмогидрида лития нам удалось в очень мягких условиях с 55-60 % выходами получить соответствующие аминотетрагидропиразолы XLVII и XLVIII.



### 8. Комплексоны металлов $\text{Au}^{3+}$ и $\text{Pd}^{2+}$ с соединениями пиразольных альдоксимов

Комплексоны металлов – комплексы с органическими лигандами, представляют собой особый класс координационных соединений с высокой прочностью и устойчивостью в водных средах. Определенный интерес представляют комплексоны пиразольного ряда. В литературе имеются сведения об образовании прочных комплексных соединений тяжелых металлов с некоторыми представителями класса пиразолов и пиразолинов. 3(5)-Метилпиразол и его *N*-замещенные производные являются хорошими экстрагентами для ионов  $\text{Pt}^{4+}$ ,  $\text{Au}^{3+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$  и  $\text{Ag}^+$ . Однако до настоящего времени отсутствуют сведения по выделению этих металлов из кислых растворов в виде комплексов. В диссертационной работе приведены результаты исследований по образованию комплексонов  $\text{Au}^{3+}$  и  $\text{Pd}^{2+}$  с альдоксипиразолами (XXXIXб, XLб, XLIб, XLIIб) и их разделение от ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$  из солянокислых растворов. Исследования показали, что лиганды (XXXIXб–XLIIб) не образуют комплексы с ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$ , а концентрации ионов  $\text{Au}^{3+}$  и  $\text{Pd}^{2+}$  в водной фазе через 30 мин снижается, т.е. происходит селективное разделение ионов  $\text{Au}^{3+}$  и  $\text{Pd}^{2+}$  от ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$ . Контроль металла в водной фазе после добавления альдоксипиразолов проводился атомно-абсорбционным методом. Измерения проводились на спектрометре «Спектр-1» (ААС-1, РДР «КАРЛ ЦЕЙСЕ»). Исходная концентрация  $\text{Au}^{3+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$  составляла 50 мг/мл. Полученные комплексы представляют собой окрашенные порошки, устойчивые на воздухе.



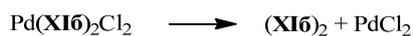
Данные элементного анализа и некоторые физико-химические свойства комплексов приведены в таблице 2. Из ИК спектров полученных комплексов видно, что поглощения ненасыщенного заместителя (CH=NOH) в спектрах лигандов в области 1630-1640 см<sup>-1</sup> сохраняются и не претерпевают существенных сдвигов.

**Таблица 2**

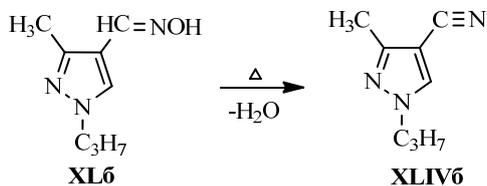
*Физико-химические свойства, элементный анализ и колебательные частоты (см<sup>-1</sup>) в ИК спектрах комплексных соединений XLIX-LII.*

Соединение	Цвет комплекса	Т. пл. °С	Содержание N, %		ν, см <sup>-1</sup> (кольцо)		ν, см <sup>-1</sup> (HC=NOH)	
			Найдено	Вычислено	В лиг.	В комп.	В лиг.	В комп.
Au(XL6)Cl <sub>3</sub> <b>LI</b>	Бурый	140-142	8.25	8.92	1510	1530	1640	1640
Au(XLI6)Cl <sub>3</sub> <b>LII</b>	Бурый	180-185	8.35	8.92	1520	1540	1630	1630
Pd(XL6)Cl <sub>2</sub> <b>XLIX</b>	Желтый	150-152	15.54	15.24	1510	1530	1640	1640
Pd(XLI6)Cl <sub>2</sub> <b>L</b>	Желтый	210-212	15.45	15.24	1520	1540	1630	1630

Приведенные данные свидетельствуют об образовании комплексов, в которых реализуется исключительно N-донорный тип координации. В пользу этого свидетельствует и наблюдаемое во всех комплексах смещение полосы поглощения пиразольного кольца (1510-1520 см<sup>-1</sup>) в высокочастотную область на 20 см<sup>-1</sup>. Сопоставляя данные ИК спектров с имеющимися литературными данными можно предположить, что в исследованных нами соединениях металл координирует лиганд **L** по атому N(2). Для оценки термостабильности и возможных схем распада нами проведено термическое исследование полученных комплексов (**XLIX-L**) в условиях изотермического нагревания (200-210 °С). Полученные данные позволили установить, что летучими продуктами термораспада являются исходные лиганды. Распад комплекса **XXXIX** выше 200 °С протекает с потерей 65.3 % массы, что по расчетным данным соответствует отщеплению двух молекул лиганда по схеме:

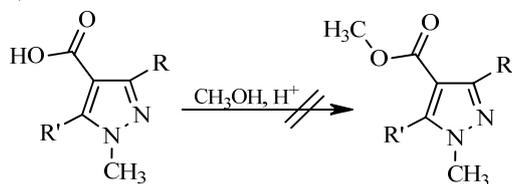


В продуктах термораспада комплекса **XLIX** (изотермическое нагревание при 250-300 °С наряду с исходным лигандом обнаружен 1-пропил-3-метил-4-цианопиразол (**XLIV6**), идентифицированный по данным ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопий.



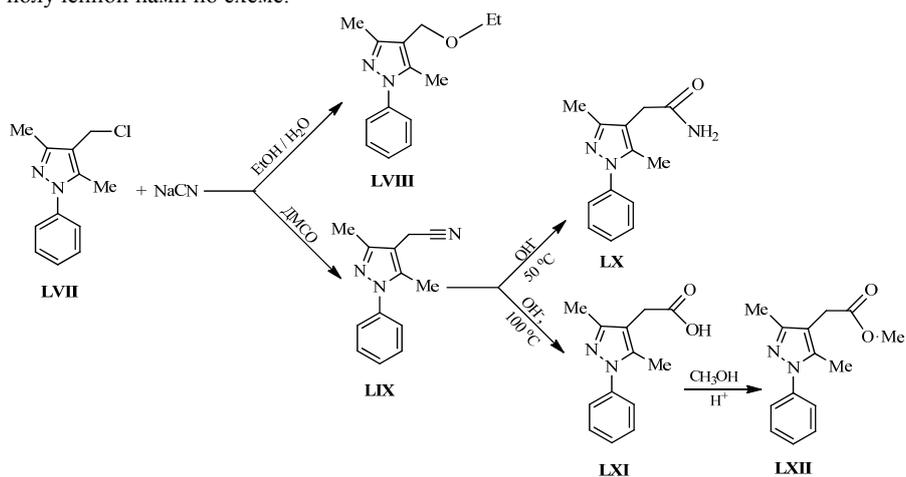
## 9. К вопросу этерификации 4-пиразолкарбоновых кислот

*o*-Дизамещенные фенилуксусные кислоты, у которых карбоксильная группа непосредственно не связана с бензольным кольцом, легче подвергаются этерификации по сравнению с *o*-дизамещенными бензойными кислотами. Поскольку пиразол-4-карбоновые кислоты, также как и производные бензойных кислот, являются ароматическими соединениями, то было интересно исследовать этерификацию *o*-дизамещенных 4-пиразолкарбоновых кислот (**LIII-LVI**) спиртами и сравнить с этерификацией бензойных кислот. С этой целью нами изучена этерификация 1-алкил-3,5-диметил-4-пиразолкарбоновой кислоты (**LIII**), которая, с нашей точки зрения, является аналогом *o*-дизамещенной бензойной кислоты.



**LIII** R=R'=CH<sub>3</sub>; **LIV** R=R'=H; **LV** R=CH<sub>3</sub>, R'=H; **LVI** R=H, R'=CH<sub>3</sub>.

Первые же опыты показали, что соединение **LIII** вовсе не этерифицируется метанолом в присутствии соляной кислоты, т. е. ведет себя аналогично *o*-дизамещенным бензойным кислотам. С целью выявления электронного или пространственного характера воздействия заместителя на процесс этерификации нами изучена также этерификация 1-метил-, 1,3-диметил-, 1,5-диметил-4-пиразолкарбоновых кислот (**LIV-LVI**). Этерификации указанных кислот также не протекает. Уже на примере соединения **LIV** четко видно, что в данном случае пространственный эффект алкильных заместителей не является определяющим. С целью выявления пространственного характера воздействия пиразольного кольца на процесс этерификации нами изучена этерификация метанолом 3,5-диметил-1-фенил-4-пиразолуксусной кислоты (**LXI**), полученной нами по схеме.



Синтез нитрила **LIX** по методу Кольбе в водно-спиртовой смеси нам не удалось осуществить. 3,5-Диметил-1-фенил-4-хлорметилпиразол (**LVII**), как аналог замещенных бензилгалогенидов (которые имеют склонность реагировать по  $S_N1$  механизму) образует в основном простой эфир пиразола (**LVIII**). Поскольку диполярные апротонные растворители (ацетон, ДМФА, ДМСО и т.д.) способствуют протеканию реакции по  $S_N2$  механизму, синтез 2-(3,5-диметил-1-фенилпиразол-4-ил)ацетонитрила (**LIX**) нами был осуществлен в среде диметилсульфоксида, выход которого составляет 52 %. Учитывая, что карбонильная активность нитрильной группы мала (особенно у нитрилов ароматического ряда), гидролиз 2-(3,5-диметил-1-фенилпиразол-4-ил)-ацетонитрила (**LIX**) был осуществлен в 50 % растворе едкого натра. При температуре 50-60 °С процесс гидролиза соединения **LIX** протекает медленно и останавливается на стадии образования амида (**LX**). Скорость гидролиза возрастает при температуре 95-100 °С, при этом нитрил **LIX** гидролизует до карбоновой кислоты **LXI**. Первые же опыты показали, что 3,5-диметил-1-фенил-4-пиразолуксусная кислота (**LXI**) легко этерифицируется метанолом в присутствии соляной кислоты, т. е. ведет себя аналогично *o*-дизамещенным фенилуксусным кислотам. Полученные результаты дают основание предположить, что пиразольное кольцо создает пространственное препятствие при атаке карбоксильного углерода молекулой спирта, когда карбоксильная группа непосредственно связана с пиразольным кольцом и, наоборот, когда карбоксильная группа непосредственно не связана с пиразольным кольцом, то пространственные препятствия отсутствуют. Исчерпывающий ответ можно получить при анализе рентгеноструктурных данных соединений **LIII** и **LXI** (рис. 5).

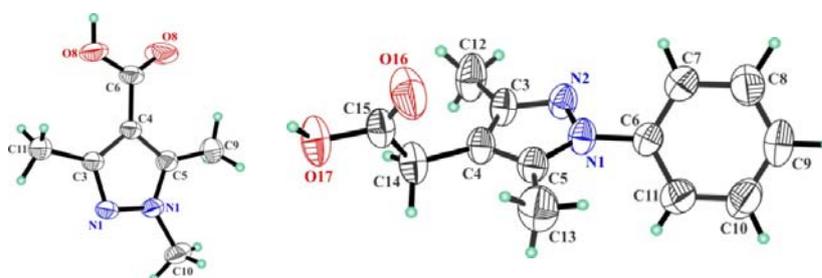


Рис. 5. Атомарная структура соединения **LIII** и **LXI**. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

Эти данные свидетельствуют о том, что в молекуле 1,3,5-триметилпиразол-4-карбоновой кислоты (**LIII**) пиразольное кольцо и карбоксильная группа находятся в одной плоскости, а в молекуле 1-фенил-3,5-диметилпиразол-4-уксусной кислоты (**LXI**) они находятся в различных плоскостях, перпендикулярных друг к другу. По-видимому, этим и объясняется протекание реакции этерификации 1-фенил-3,5-диметил-4-пиразолуксусной кислоты (**LXI**), в то время как 1-метил- (**LIV**), 1,3-диметил- (**LV**), 1,5-диметил- (**LVI**) и 1,3,5-диметил-4-пиразолкарбоновые кислоты (**LIII**) не подвергаются этерификации.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено существование межмолекулярных водородных связей у 1-(2-хлорэтил)-4-гидроксиметилпиразолов. Разница в интенсивностях поглощений гидроксиль-

ных групп в ИК спектрах указывает на меньшую энергию водородных связей у 1-(2-хлорэтил)-3-метил-4-гидрокси-метилпиразола по сравнению с остальными изомерами. Это затрудняет перегонку последних из реакционной смеси и приводит к образованию побочных продуктов.

2. Предложен удобный метод окисления 1-(2-хлорэтил)-4-формилпиразолов при комнатной температуре без затрагивания метильных групп и с высокими выходами целевых соединений. Скорость дегидрохлорирования полученных кислот снижается при переходе от незамещенного к 3,5-диметилзамещенному производному, что объясняется затруднением отрыва протона под действием электронодонорных заместителей.

По данным биологических исследований соль высокомолекулярного хитозана 1-винил-4-пиразолкарбоновой кислоты проявляет заметную противоожоговую активность в условиях экспериментальных термических ожогов II степени.

3. По данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии среди синтезированных 1-винил-3-, 1-винил-4- и 1-винил-5-пиразолкарбоновых кислот существование внутримолекулярной водородной связи между  $\alpha$ -протоном винильной группы и  $p$ -электронами кислорода карбонильной группы ( $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}-\text{OH}$ ) выявлено только в 1-винил-5-пиразолкарбоновой кислоте.
4. Установлено, что при радикальной полимеризации 1-винил-4-функциональнозамещенных пиразолов 5-метил- изомеры полимеризуются с большей скоростью, чем 3-метил- изомеры, что объясняется нарушением копланарности N-винильного фрагмента и азольного цикла, приводящем к увеличению активности образующегося радикала.
5. По данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии синтезированные пиразол-4-альдоксиды являются *син*- изомерами, однако по химическим свойствам и данным рентгеноструктурного анализа однозначно установлено, что указанные соединения имеют *анти*-конфигурацию.

Выявлено, что синтезированные пиразол-4-альдоксиды являются эффективными комплексообразователями при селективном разделении ионов  $\text{Au}^{3+}$  и  $\text{Pd}^{2+}$  от ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$  из солянокислых растворов.

6. Установлено, что замещенные пиразол-4-карбоновые кислоты, аналогично *o*-дизамещенным бензойным кислотам, не подвергаются этерификации. С другой стороны замещенная пиразол-4-илуксусная кислота, аналогично *o*-дизамещенным фенилуксусным кислотам, легко подвергается этерификации.

#### Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях:

1. Балтаян А.О., Саакян А.А., Атнарян О.С., Асратян Г.В. Синтез 1-винил-4-пиразолкарбоновых кислот. ЖОХ, 2010, т. 80, вып. 5, с. 834-836.
2. Балтаян А.О., Саакян А.А., Атнарян О.С., Асратян Г.В. Внутримолекулярное специфическое взаимодействие  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$  в 1-винил-5-пиразолкарбоновой кислоте по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . ЖОХ, 2010, т. 80, вып. 6, с. 1036-1037.
3. Саакян А.А. К вопросу этерификации 3- и 4-пиразолкарбоновых кислот. ЖОХ, 2011, т. 81, вып. 8, с. 1403-1404.
4. Атнарян О.С., Саакян А.А., Акопян А.Э., Саакян Л.А., Асратян Г.В. Изучение реакции этерификации 3,5-диметил-1-фенил-4-уксусной кислоты. ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 9, с. 1575-1577.

5. *Аттарян О.С., Саакян А.А., Асратян Г.В.* Синтез 1-винил-3,5-диметил-4-гидроксиметилпиразола. ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 9, с. 1578-1580.
6. *Аттарян О.С., Саакян А.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Асратян Г.В.* Синтез, структура и свойства пиразольных альдоксимов. ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 10, с. 1716-1719.
7. *Sahakyan A.A.* To question of etherification of 3- and 4-pyrazole carboxylic acids. 2<sup>nd</sup> International Conference of Organic Chemistry "Advances in Heterocyclic Chemistry GeoHet-2011", Tbilisi, 2011, p. 232-233.
8. *Sahakyan A.A., Buloyan S.O.* Obtaining and study of biological activities of chitosan layers with 1-vinylpyrazole-4-carboxylic acids. 2<sup>nd</sup> International Conference of Young Chemists "Chemistry Today ICYC-2012", Tbilisi, 2012, p. 60-61.
9. *Аттарян О.С., Саакян А.А., Асратян Г.В.* Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C 1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метил-4-функционально замещенных пиразолов и эффекты метильных заместителей пиразольного кольца при радикальной полимеризации, Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, N 1, с. 126-131.

**ՄԱՀԱԿՑԱՆ ԱՐՄԵՆ ԱՐԾՐՈՒՆԻ**

ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26)

**ՄԱՏՉԵԼԻ ՖՈՐՄԻԼՊԻՐԱԶՈՒՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՊԵՏ ՍՈՂԵԼԱՎՈՐՎՈՂ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՆՈՐ ՆՑՈՒԹԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԻ ՆՊԱՏԱԿՈՎ**

**ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ**

1-Վինիլ-4-հիդրօքսիմեթիլպիրազոլների սինթեզի նպատակով ուսումնասիրվել է 1-(2-քլորէթիլ)-4-ֆորմիլպիրազոլների վերականգնումը նատրիումի բորհիդրիդով մեթանոլում և ստացված 1-(2-քլորէթիլ)-4-հիդրօքսիմեթիլպիրազոլների դեհիդրոքլորացումը միջֆազային կատալիզի պայմաններում:

Սինթեզված 4-հիդրօքսիմեթիլպիրազոլներում հայտնաբերվել է միջմոլեկուլային ջրածնական կապերի առկայություն, որը դժվարեցնելով վերջիններիս անջատումը ռեակցիոն խառնուրդից հանգեցնում է կողմնակի արգասիքների առաջացմանը: Սինթեզված 1-(2-քլորէթիլ)-4-հիդրօքսիմեթիլպիրազոլների դեհիդրոքլորացումն առանց ելային խառնուրդի թորման թույլ է տվել բարձր ելքերով ստանալ նպատակային 1-վինիլ-4-հիդրօքսիմեթիլպիրազոլներ:

Առաջարկվել է 1-(2-քլորէթիլ)-4-ֆորմիլպիրազոլների օքսիդացման եղանակ միջֆազային կատալիզի պայմաններում, սենյակային ջերմաստիճանում, ինչը թույլ է տալիս խուսափել մեթիլ խմբերի օքսիդացումից: Պարզվել է, որ վերջիններիս դեհիդրոքլորացման ռեակցիայի արագությունը նվազում է օդակում էլեկտրոնոդոնոր տեղակալիչների ավելացմանը զուգանքաց: Սինթեզված 1-վինիլ-4-պիրազոլկարբոնաթթուներով իրականացվել է խիտոզանի մոդիֆիկացիան և ուսումնասիրվել են ստացված թաղանթների հակաայրվածքային հատկությունները: Ինչպես և սպասվում էր, պիրազոլկարբոնաթթուները ավելի են ուժեղացնում խիտոզանի հակաայրվածքային հատկությունները:

1-Վինիլ-4-ֆունկցիոնալտեղակալված պիրազոլների պոլիմերման ռեակցիաների ուսումնասիրությունից պարզվել է, որ 5-մեթիլ- ածանցյալներն ավելի արագ են պոլիմերվում, քան 3-մեթիլ- ածանցյալները: Համաձայն ՄՄՈ <sup>13</sup>C սպեկտրոսկոպիկ տվյալների 5-մեթիլ- իզոմերներում վինիլային խմբի C<sub>β</sub>

ածխածնի ատոմը շեղված է դեպի թույլ դաշտ: Դա վկայում է N-վինիլային ֆրագմենտում  $p-\pi$  զուգորդման նվազման և կոպլանարության խախտման մասին, որն էլ հանգեցնում է առաջացած ռադիկալի ակտիվության և պոլիմերման ռեակցիայի արագության մեծացմանը:

Մինթեզվել է ալոքսիմպիրազոլների շարք: Դրանք համաձայն ՄՄՌ <sup>1</sup>H սպեկտրոսկոպիայի տվյալների, իրենցից ներկայացնում են *սին-իզոմերներ*, սակայն քիմիական հատկություններով իրենց դրսևորում են որպես *անտի-իզոմերներ*: Պիրազոլալոքսիմերի *անտի-կառուցվածքը* միանշանակ հաստատվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով: Մինթեզված ալոքսիմպիրազոլները փորձարկվել են որպես էքստրագենտներ թթվային լուծույթներից ոսկու, պալադիումի, պղնձի և ցինկի իոնների կորզման նպատակով: Պարզվել է, որ տեղի է ունենում ոսկու և պալադիումի իոնների սելեկտիվորեն կորզվում են, մինչդեռ պղնձի և ցինկի իոնների կոնցենտրացիան մնում է անփոփոխ: Պիրազոլալոքսիմերից սինթեզվել են նաև ցիանպիրազոլներ, որոնց վերականգնումով լիթիումի ալյումոհիդրիդով ստացվել են համապատասխան ամինոէթիլպիրազոլներ:

4-Պիրազոլկարբոնաթթուների և 4-պիրազոլքացախաթթվի էսթերացման ռեակցիաները համեմատվել են *օ-դիտեղակալված բենզոյական թթվի* և *օ-դիտեղակալված ֆենիլքացախաթթվի էսթերացման ռեակցիաների* հետ: Պարզվել է, որ 4-պիրազոլկարբոնաթթուները, որպես բենզոյական թթուների անալոգներ, չեն ենթարկվում էսթերացման: Դրան հակառակ՝ 4-պիրազոլքացախաթթուն հեշտությամբ էսթերացվում է, դրսևորելով իրեն որպես *օ-դիտեղակալված ֆենիլքացախաթթուների անալոգ*: Ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալների համաձայն 4-պիրազոլկարբոնաթթվում կարբոնիլ խումբը և պիրազոլային օղակը գտնվում են միևնույն հարթության մեջ, որն էլ դժվարացնում է էսթերիֆիկացման պրոցեսը: Իսկ 4-պիրազոլքացախաթթվի մոլեկուլում կարբոնիլային խումբը և պիրազոլային օղակը գտնվում են տարբեր հարթություններում: Հավանաբար այդ պատճառով էլ պիրազոլ-4-իլքացախաթթուն հեշտությամբ էսթերացվում է, իսկ պիրազոլ-4-կարբոնաթթուներում էսթերացում տեղի չի ունենում:

## SAHAKYAN ARSEN ARTSRUN

The thesis will be held on June 7, 2013 at 3 p.m. at the sitting of the Specialized Council 010 of Higher Attestation Commission in Organic Chemistry functioning in Scientific-Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of Science, Republic of Armenia  
(26 Azatutyun ave., 0014 Yerevan)

### THE STUDY OF TECHNOLOGICALLY MODELING REACTIONS BASED ON THE AVAILABLE FORMYL PYRAZOLES IN ORDER TO SYNTHESIZE NOVEL COMPOUNDS

#### RESUME

With the purpose of obtaining 1-vinyl-4-hydroxymethylpyrazoles the reduction of 1-(2-chloroethyl)-4-pyrazolecarbaldehydes in methanol using sodium borohydride and further dehydrochlorination reaction of formed hydroxymethylpyrazoles were investigated. The intramolecular hydrogen bonds were found in synthesized molecules, which cause difficulties during their separation from the reaction mixture, resulting in the formation of side products. The dehydrochlorination of obtained products without distillation of raw mixture leads to the formation of target products in high yields.

The oxidation method of 1-(2-chloroethyl)-4-pyrazolecarbaldehydes, with the prevention of methyl groups, under the conditions of phase-transfer catalysis in room temperature was proposed. For the resultant 1-(2-chloroethyl)-4-pyrazole carboxylic acids the speed of dehydrochlorination reaction is estimated to decrease by increasing of the number of electron donor groups in pyrazole ring.

Obtained 1-vinyl-4-pyrazole carboxylic acids were used for the modification of chitosan and the wound healing activity of obtained modifications were investigated. As it was predicted, pyrazole carboxylic acids are intensifying chitosan's wound healing properties.

The polymerization reactions of synthesized 1-vinyl-4-substituted pyrazoles showed that 5-methyl- isomer polymerizes faster than 3-methyl isomer. According to NMR  $^{13}\text{C}$  spectral data, in 5-methyl isomers, the signal of  $\text{C}_\beta$  carbon atom of vinyl group is shifted downfield, indicating on the interruption of coplanarity and the decrease of  $p-\pi$  conjugation in N-vinyl fragment, which leads to the formation of more active radical and faster polymerization reaction.

It has been synthesized variety of aldoxime pyrazoles, which, according to NMR  $^1\text{H}$  spectral data, are *syn*- isomers, although by chemical properties they behave as *anti*- isomers. The *anti*- configuration of 1-propyl-5-methyl-4-pyrazole aldoxime was definitely confirmed by X-ray diffraction analysis.

With the purpose of extraction of gold, palladium, copper and zinc ions from acidic solutions, the synthesized pyrazole aldoximes were tested as complexing agents. It was established that pyrazole aldoximes are selectively extracting palladium and gold ions in the presence of copper and zinc ions. Initiated from pyrazole aldoximes, cyanopyrazoles and, by their reduction, corresponding amino-methyl pyrazoles were synthesized.

The esterification reactions of pyrazole-4-carboxylic and pyrazole-4-yl acetic acids were compared with *o*-disubstituted benzoic and *o*-disubstituted phenyl acetic acids. Pyrazole-4-carboxylic acids as analogue of benzoic acids do not undergo esterification. In contrast to that, pyrazole-4-yl acetic acid as an analog of phenyl acetic acids is easily esterifying.

X-ray diffraction analysis shows that in molecule of pyrazole-4-carboxylic acid the pyrazole ring and carboxyl group are coplanar to each other, which causes difficulties during etherification reaction. In contrast to that in molecule of pyrazole-4-yl acetic acid carboxyl group and pyrazole ring are not coplanar, which is simplifying etherification reaction.