

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

## **ԱԹԹԱՐՅԱՆ ՀՈՎՀԱՆՆԵՍ ՍԱՐԳՍԻ**

**ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱԶՈՒՆԵՐԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼԱՆՑՄԱՆ  
ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՊԵՍ ՍՈՂԵԼԱՎՈՐՎՈՂ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ ԵՎ  
ՍՏԱՑՎԱԾ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՌԻՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄ**

Բ.00.03-«Օրգանական քիմիա» և Բ.00.06- «Բարձրամոլեկուլային  
միացություններ» մասնագիտություններով քիմիական գիտությունների դոկտորի  
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

**ՍԵՂՍԱԳԻՐ**

ԵՐԵՎԱՆ- 2015

---

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

**АТТАРЯН ОГАНЕС САРКИСОВИЧ**

**ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИ  
МОДЕЛИРУЕМЫХ РЕАКЦИЙ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ АЗОЛОВ И  
ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук по  
специальностям 02.00.03 – “Органическая химия” и 02.00.06 – “Высокомолекулярные  
соединения”

ЕРЕВАН -2015

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

**Գիտական խորհրդատու՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Գ.Վ. Հասարայան

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ս.Գ. Գրիգորյան

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Գ.Գ. Թոքմաջյան

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա.Ս. Առաքելյան

**Առաջատար կազմակերպություն՝**

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2015թ. հոկտեմբերի 30-ին, ժամը 14<sup>00</sup>-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՂ-ի Օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող., 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2015թ. սեպտեմբերի 30-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 консультант:**

доктор хим. наук, профессор

Г.В. Асратян

**Официальные оппоненты:**

доктор хим. наук

С.Г. Григорян

доктор хим. наук, профессор

Г.Г. Токмаджян

доктор хим. наук

А.С. Аракелян

**Ведущая организация:**

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 30-го октября 2015 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании Специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 30-го сентября 2015 г.

Ученый секретарь специализированного совета,

к.х.н.

Г.М. Макарян

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** На протяжении последних десятилетий фармацевтическая индустрия проводит активные исследования в сфере поиска новых препаратов, содержащих в своей структуре гетероциклический фрагмент. Исследования в этой области привели к созданию значительного количества эффективных лекарственных средств нового поколения. Из литературных источников известно множество соединений пиразола не биохимического происхождения, введенных в состав разработанных и поставляемых на рынок фармацевтических средств.

В связи с этим, можно прогнозировать коммерческую ценность синтетически доступных производных пиразолов в качестве биологически активных фрагментов в фармацевтической продукции, а расширение исследовательских работ в этой области, несомненно, представляет теоретический интерес.

С другой стороны, неослабевающий интерес к пиразолу основан на особенных свойствах пиразольного кольца из-за его стойкости к раскрытию, доступности и хорошо моделируемым высокоселективным электрофильным и нуклеофильным реакциям замещения. Это позволяет постоянно разрабатывать рациональные пути функционализации для получения веществ с заданными свойствами, включая значимые показатели фармацевтической активности.

Свидетельством вышеуказанному служит постоянно растущий интерес к химии пиразолов, результатом чего является постоянно увеличивающееся число публикаций в авторитетных научных журналах. Вместе с этим почти не изучены реакции формирования пиразолов, в то время как использование этих реакций могло привести к соединениям, обладающим комплексом ценных свойств как с теоретической, так и с практической точек зрения.

**Цель работы:** Усовершенствование методов синтеза N-винильных производных пиразола и имидазола в условиях, исключающих применение органических растворителей, что значительно облегчает моделирование технологических процессов.

Исследование радикальной полимеризации и сополимеризации указанных азолов с целью получения на их основе полимерных сорбентов.

Присоединение химически реакционноспособных частиц, в частности  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , к поливинилпиразольным матрицам и их использование в качестве гетерогенного катализатора в процессе винилирования азолов винилацетатом.

Разработка одностадийного метода (комбинирование процессов N-алкилирования и дегидрохлорирования) синтеза 1-винил-1,2,4-триазола, получение на их основе комплексных соединений с хлоридами переходных металлов и исследование их каталитических свойств.

Изучение сополимеров для использования в медицине в качестве энтеросорбентов для связывания холестерина в крови, а также для борьбы с ожирением и атеросклерозом.

Изучение реакционной способности пиразолов, а также их C- и N-замещенных аналогов в реакциях Вильсмейера – Хаака и получение на основе формильных пиразолов новых функциональных и бифункциональных производных, обладающих комплексом ценных свойств.

Синтез C- и N-замещенных гидроксиметильных аналогов пиразола и изучение их реакционной способности в условиях некаталитического алкилирования ароматических углеводов.

Изучение реакций присоединения пиразолов и их производных к двойным углерод–углеродным связям, разделение индивидуальных изомеров (производных 3- и 5-метилпиразолов) и выявление возможности гетероциклизации полученных аддуктов.

Исследование противоожоговой активности солей хитозана с 1-винил-4-пиразол-карбоновыми кислотами.

**Научная новизна.** Установлено, что при алкилировании пиразолов галогеналканами, в зависимости от основности пиразолов, электрофильное замещение может сопровождаться конкурентной реакцией элиминирования. Введение электронодонорных метильных заместителей в пиразольное кольцо увеличивает электронную плотность на атомах азота, затрудняя генерирование пиразольного аниона, и по этой причине часть основания расходуется на конкурентную реакцию элиминирования. Так, если при алкилировании пиразола (рКа 2,53) выделен преимущественно продукт замещения, то в случаях 3-метилпиразола (рКа 3,55) и 3,5-диметилпиразола (рКа 4,38) в значительных количествах образуются также продукты дегидрохлорирования алкилирующего агента.

Изучена кинетика радикальной полимеризации 1-винил-3(5)-метилпиразола. Обнаружена зависимость порядка реакции полимеризации от концентрации мономера, которая объясняется участием в этом процессе сополимеризации двух изомеров, обладающих разной реакционной способностью.

Показано, что при формилировании N-алкилпиразолов по Вильсмейеру-Хааку реакция протекает через промежуточное образование соли аммониевого катиона, когда выделившаяся соляная кислота не препятствует реакции формилирования. А если она выделяется в результате побочных реакций (в случае гидроксиметилпиразолов), то она препятствует реакции формилирования за счет кватернизации пиридинового атома азота с уменьшением нуклеофильности пиразольного кольца.

В связи с вопросом о формилировании 1-гидроксиметилпиразолов нами предложен метод введения защитной группы, каковой являлась ацетильная группа. 1-Ацетилоксиэтилпиразолы легко подвергаются формилированию, последующий гидролиз которых привел к 1-гидроксиэтил-4-формилпиразолам.

Установлено, что пиразолы не формилируются по Вильсмейеру-Хааку. Предполагается, что электрофильное замещение пиразолов протекает по атому азота с образованием 1-формилпиразолов, которые далее не формилируются. Предложена схема получения 4-формилпиразолов, включающая формилирование метиловых эфиров пиразол-1-ил-пропионовых кислот с последующим гидролизом в 3-(4-формилпиразол-1-ил)пропионовые кислоты и  $\beta$ -отщеплением карбоксиэтильной группы.

Найдено, что 1,3,5-триметил-4-гидроксиметилпиразол, в отличие от алифатических, аллиловых и бензиловых спиртов, в отсутствие кислот и катализаторов, при нагревании превращается в простой эфир. Причем, обнаружено, что бис-пиразолилметиловый эфир при нагревании подвергается экструзии формальдегида с образованием бис-пиразолилметана.

Показано, что 1-метил-, 1,3-диметил- и 1,5-диметил-4-гидроксиметилпиразолы, в отличие от 1,3,5-триметил-4-гидроксиметилпиразола, при термообработке (200 °С) не образуют симметричные эфиры пиразола.

На основании данных ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектров 4-гидроксиметилпиразолов получено инструментальное подтверждение предположения, свидетельствующее, что электронная плотность на атоме углерода гидроксиметильной группы 1,3,5-триметил-4-гидроксиметилпиразола ниже по сравнению с указанными гидроксиметилпиразолами.

Найдено, что электрофильное замещение при алкилировании 1,3,5-триметил-4-гидрокси-метилпиразола фенолом, анилином и бензиламином, протекает неоднозначно: с фенолом получают С-алкилированные продукты, с анилином – N-алкилированные продукты, а в случае бензиламина – 1,3,5-триметил-4-гидрокси-метилпиразол выступает в качестве донора формальдегида и основным продуктом является N-бензилбензальдимин.

Выявлено, что при проведении реакции алкилирования фенола 1-гидрокси-метилпиразолами (1,3-диметил-, 1,5-диметил-, 3,5-диметил-1-гидрокси-метилпиразолы) в отличие от 1,3,5-триметил-4-гидрокси-метилпиразола, электронодонорные метильные заместители в пиразольном кольце препятствуют реакции алкилирования и в реакцию вступает только 1-гидрокси-метилпиразол.

Установлено, что алкилирование анилина и бензиламина 1-гидрокси-метилпиразолом не протекает, несмотря на то, что на первой стадии образуется продукт N-алкилирования. Последний в результате внутримолекулярного автокатализа, расщепляется с образованием промежуточного метилиденбензиламина, подвергающегося дальнейшим трансформациям.

**Практическая ценность.** Предложен простой и технически доступный метод получения N-винильных, N-бутадиенильных и виниловых эфиров пиразольного ряда в условиях межфазного катализа. С целью использования в медицине предложены энтеросорбенты, активность которых позволяет рекомендовать их для прохождения предклинических исследований, для дальнейшего применения в качестве препаратов при лечении гиперхолестеринемии, атеросклероза и ожирения.

Предложены удобные и технически доступные методы получения 1-алкил-4-формилпиразолов в достаточно мягких условиях и с высокими выходами. На основе последних получены различные функционально замещённые производные пиразолов.

Предложены удобные методы некаталитического алкилирования фенола и анилина С- и N- замещёнными гидрокси-метилпроизводными пиразола. Разработан удобный метод синтеза 1-винил-4-функциональнозамещённых пиразолов. На основе хитозана и 1-винил-4-пиразолкарбоновых кислот предложены новые биосовместимые, биодеградирующие полимерные плёнки, применимые для восстановления термически поражённых дермальных тканей.

Осуществлен синтез пиразолсодержащих кросс-агентов и изучена их сополимеризация с 1-винил-3(5)-метилпиразолом. Полученные сополимеры с большой удельной емкостью предложены в качестве сорбентов для извлечения благородных металлов (Ag, Au, Pt, Pd) из кислых растворов.

Установлено, что азолсодержащие трехмерные полимеры являются хорошими подложками для ацетата руты. Полученные полимерные комплексы предложены в качестве гетерогенных катализаторов для синтеза N-винилазолов.

**Публикации.** Основное содержание диссертационной работы изложено в 58-и статьях и 5-и тезисах докладов конференций.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы докладывались на: VI Международной конференции по органическому синтезу (Москва, 1986 г.); Всесоюзной конференции “Применение металлокомплексов в органическом синтезе” (Уфа, 1989 г.); Всесоюзной конференции “Радикальная полимеризация” (Горький, 1989 г.); Международной конференции “Новые полимеры и радиопротекторы для биологии и медицины ” (Ереван 2007 г.); II Международной конференции по органическому синтезу “ Достижения в гетероциклической химии” (Тбилиси, 2011 г.).

**Структура работы.** Диссертационная работа изложена на 242 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обсуждения литературных данных и результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, 35-и таблиц и 19-и рисунков, списка литературы (303 библиографических ссылок) и приложения.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

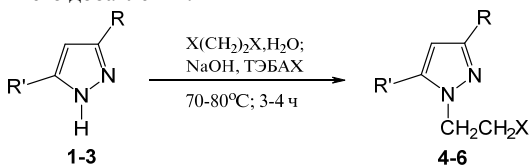
### 1. АЛКИЛИРОВАНИЕ NH-ГЕТЕРОЦИКЛОВ $\beta$ -ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЗАМЕЩЕННЫМИ ГАЛОГЕНАЛКАНАМИ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА (МФК)

#### 1.1. N-Алкилирование пиразолов 1-3 1,2-дигалогенэтанами, дегидрогалогенирование полученных продуктов в условиях МФК и некоторые превращения полученных N-винилпиразолов

Химия гетероциклических соединений, в частности, химия азотсодержащих гетероциклов, является одним из важнейших разделов органической химии.

Один из путей рационального использования азолов – синтез их N-винил(бу-тадиенил) производных в условиях МФК. Последние с легкостью полимеризуются в присутствии инициаторов радикальной полимеризации, а полученные полимеры проявляют специфические свойства – теплостойкость, полупроводимость, фотопроводимость, ионообменные, а также комплексообразующие свойства, в частности для сорбции драгоценных металлов.

Первые работы по алкилированию пиразолов 1-3 дихлорэтаном показали, что протекание этих простых реакций зависит от ряда условий – основности пиразола, температуры реакции, соотношения реагента и субстрата, количества основания, последовательности его добавления.

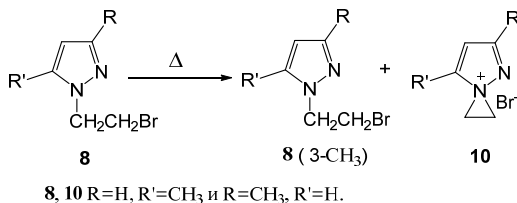


1, 4 R=R'=H; 2, 5 R=CH<sub>3</sub>, R'=H и R=H, R'=CH<sub>3</sub>; 3, 6 R=R'=CH<sub>3</sub>; 4-6 X=Cl; 7-9 X=Br.

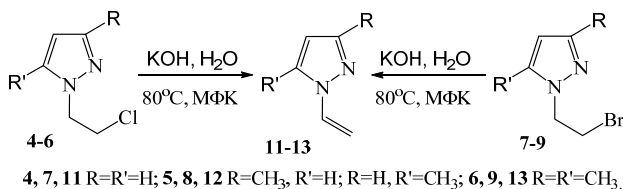
Попытка проведения реакций в каталитической системе (вода – бензол – NaOH – ТЭБАХ) не привела к желаемым результатам. Проведенные нами исследования показали, что из реакционной среды можно исключить бензол. При этом выходы алкилированных продуктов достигают 70-80 %.

Результаты алкилирования соединений 1-3 дихлорэтаном показали, что в зависимости от основности азолов, электрофильное замещение может сопровождаться элиминированием дихлорэтана. Введение электронодонорных метильных заместителей в пиразольное кольцо увеличивает электронную плотность на атомах азотов, затрудняя генерирование пиразольного аниона, и основание расходуется на элиминирование дихлорэтана. Так, если при алкилировании пиразола 1 (pKa 2.53) выделен преимущественно продукт замещения 4, то в случае 3(5)-метилпиразола 2 (pKa 3.55) и 3,5-диметилпиразола 3 (pKa 4,38) в значительных количествах образуется также хлористый винил.

Закономерности, обнаруженные при алкилировании пиразолов **1-3** дихлорэтаном, соблюдаются и в случае дибромэтана. При попытке разделения изомеров **8** фракционированием при температуре 110-115 °С (3 мм рт. ст.), нам удалось выделить и охарактеризовать лишь 1-(2-бромэтил)-3-метилпиразол (**8**, 3-CH<sub>3</sub>), остальная часть подвергается внутримолекулярному алкилированию с образованием бромидов 5(7)-метил-4-аза-азониаспиро-[2,5]-гепта-4,6-диена (**10**), вследствие чего дальнейшее разделение изомеров затрудняется.



Нами показано, что β-элиминирование 1-(2-хлорэтил)-**4-6** и 1-(2-бромэтил)пиразолов **7-9** под действием 50 %-ного водного KOH в присутствии ТЭБАХ при температуре 80 °С полностью заканчивается за 2 ч с выходом продуктов 80-90 %, а выходы 1-винилпиразолов **11-13** в тех же условиях, без применения катализатора, составляют ~ 10 %.



Промышленный 1-винил-3(5)-метилпиразол (**12**), являющийся смесью изомерных 1-винил-3-метил- (**12**, 3-CH<sub>3</sub>) и 1-винил-5-метилпиразолов (**12**, 5-CH<sub>3</sub>) в соотношениях 3:2, как в массе, так и в разных растворителях полимеризуется в присутствии инициаторов радикального типа с образованием высокомолекулярного линейного полимера. С целью исследования кинетических закономерностей радикальной полимеризации пиразола **12**, нами проведены dilatометрические измерения скоростей полимеризации в ацетоне при иницировании динитрилом азо-бис-изомасляной кислоты (ДАК) при 40-60 °С. Определены порядки полимеризации по концентрациям инициатора [α] и мономера [β] в основной формуле скоростей полимеризации. Обращает на себя внимание сложный характер зависимости lg V<sub>пол</sub> = f(lg [M]) для концентраций мономера в интервале от 0,75- 9,1 моль/л, состоящей из двух участков. Рассчитанные по ним порядки полимеризации по мономеру составили: при малых концентрациях мономера – 0,63, при больших – ≈ 0. Исходя из этого обстоятельства, порядок реакции по мономеру определяется при двух концентрациях мономера – 1,51 и 4,55 моль /л, лежащих в указанных малой и большой областях концентраций. Найдено, что для области малых концентраций порядок по инициатору имеет почти “ идеальное “ значение 0,55, для области же больших концентраций наблюдается повышение

порядка до 0,68. Таким образом, наблюдается неоднозначность и зависимость порядков по мономеру и инициатору от концентрации мономера.

В поисках причин необычного кинетического поведения мономера **12**, являющегося смесью изомеров (**3М** и **5М**), процесс далее нами был рассмотрен как сополимеризация двух изомеров (1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метилпиразол). С этой целью исходная смесь тонкой ректификацией была разделена на составляющие изомеры (индивидуальность изомеров доказана ГЖХ анализом) и исследована их сополимеризация.

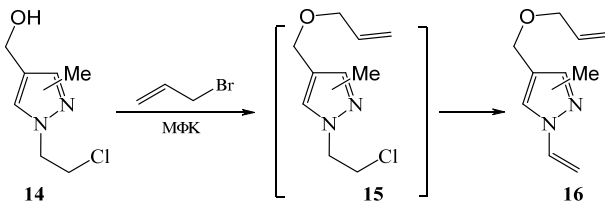
Результаты исследования совместной полимеризации изомерных винилпиразолов **12** (3-СН<sub>3</sub>) и **12** (5-СН<sub>3</sub>) указывают на различную активность мономеров.

Для количественной оценки активностей изомеров **12** (3-СН<sub>3</sub>) и **12** (5-СН<sub>3</sub>) определялись константы сополимеризации  $r_1$  и  $r_2$ . Содержание изомеров в сополимере определялось косвенно по убыванию их концентраций в смеси полимеризующихся изомеров методом ГЖХ. Значения констант сополимеризации  $r_1$  и  $r_2$ , рассчитанные по методу Майо и Льюиса ( $r_1=0,42$  и  $r_2=1,35$ ) и по методу Файнмана и Росса ( $r_1=0,43$  и  $r_2=1,24$ ), хорошо согласуются. Анализ данных по константам сополимеризации позволяет вычислить значения относительных активностей мономеров по отношению к полимерному радикалу. Для изомера (3-СН<sub>3</sub>) –  $1/r_1=K_{12}/K_{11}=2,32$ , для изомера (5-СН<sub>3</sub>) –  $1/r_2=K_{21}/K_{22}=0,8$ , откуда следует, что (5-СН<sub>3</sub>) изомер активнее (3-СН<sub>3</sub>) изомера при присоединении как к своим, так и к чужим полимерным радикалам, вследствие чего полимерные цепи обогащаются звеньями изомера (5-СН<sub>3</sub>). Значение  $r_1 \cdot r_2 = 0,521$  указывает на некоторую тенденцию к чередованию. Для изомеров вычислены значения величины  $Q$  и  $e$  по схеме  $Q-e$  Алфрея и Прайса. Найдено для (3-СН<sub>3</sub>)  $Q=0,1$  и  $e_1=-0,846$ ; для (5-СН<sub>3</sub>) –  $Q=0,47$  и  $e_1=-1,6$ .

Селективные полимерные сорбенты, содержащие функциональные комплексообразующие группировки, находят широкое применение во многих областях науки и техники при сорбционных и хроматографических процессах.

Поэтому нами синтезированы пиразолсодержащие новые кросс-агенты – 1-винил-3(5)-метил-4-аллилоксиметилпиразол (**16**) и 1-аллил-3(5)-метил-4-аллилоксиметилпиразол (**18**), изучена их сополимеризация с 1-винил-3(5)-метилпиразолом (**12**) и сорбционные свойства полученных трехмерных сополимеров.

Синтез кросс-агента – 1-винил-3(5)-метил-4-аллилоксиметилпиразола (**16**) осуществлен в условиях МФК алкилированием 1-(2-хлорэтил)-3(5)-метил-4-гидроксиметилпиразола (**14**) бромистым аллилом; одновременно проведено дегидрохлорирование промежуточно образующегося 1-(2-хлорэтил)-3(5)-метил-4-аллилоксиметилпиразола (**15**) в одну стадию.



Таким образом, полученные новые кросс-агенты **16** и **18** с содержанием 2-10 масс % были использованы для получения сшитых сополимеров 1-винил-3(5)-метилпиразолов (**12**). Сополимеризацию осуществляли суспензионным методом в присутствии инициатора (ДАК), при температуре 70-90 °С. Выходы трехмерных сополиме-



ров С-1 и С-2 и их сорбционные свойства по отношению к драгоценным металлам приведены в таблице 1.

Второй кросс-агент – 1-аллил-3(5)-метил-4-аллилоксиметилпиразол (**18**) получен по схеме:

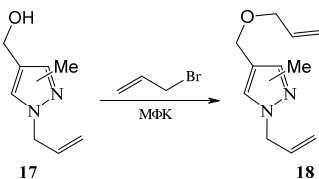


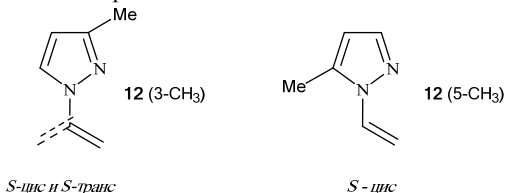
Таблица 1

Выходы и сорбционные емкости синтезированных сорбентов С-1 и С-2

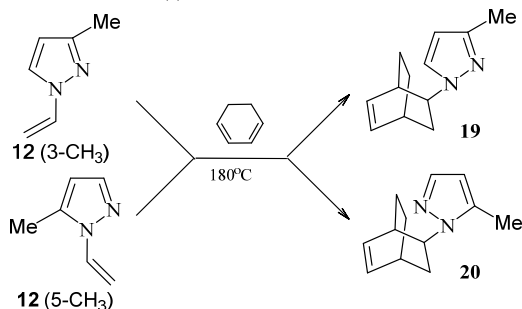
Сорбенты	Содержание кросс-агента, масс %	Выход сорбента, %	Сорбционная емкость, мг/г			
			Ag	Au	Pt	Pd
С-1	2.0	90.0	600	800	420	620
	5.0	92.0	595	820	400	600
	10.0	95.0	593	800	400	600
С-2	2.0	92.0	650	850	450	657
	5.0	90.0	620	900	460	680
	10.0	88.0	630	920	480	670
Известный сорбент, сополимер 1-винил-3(5)-метилпиразола с <i>n</i> -дивинилбензолом (2, 5, 10 масс %)			450-270	780-470	230-100	400-170

Как и следовало ожидать, при замене *n*-дивинилбензольного кросс-агента в аналогичных сорбентах на винил(аллиль)ные производные пиразолов, сорбционная емкость увеличивается.

Винилпиразолы в качестве диенофилов до наших исследований в реакцию Дильса-Альдера не вовлекались. Изучение их поведения в диеновом синтезе представляло интерес и по той причине, что по литературным данным, согласно спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  1-винил-5-метилпиразол **12** (5- $\text{CH}_3$ ) имеет преимущественную *S*-*цис*-N(2) ориентацию, а 1-винил-3-метилпиразол **12** (3- $\text{CH}_3$ ) является смесью *S*-*цис* и *S*-*транс* пространственных изомеров с соотношением 1:1.

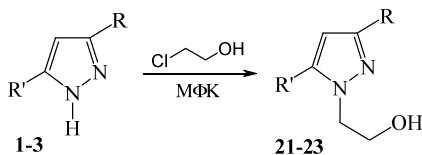


Нами установлено, что реакция 1,3-циклогексадиена с *цис*-1-винил-5-метилпиразолом **12** (5-CH<sub>3</sub>) и *цис(транс)* 1-винил-3-метилпиразолом **12** (3-CH<sub>3</sub>) протекает только при температуре 180 °С. Характерного отличия в их поведении в диеновом синтезе не наблюдается – оба изомера с трудом присоединяются к 1,3-циклогексадиену с образованием аддуктов **19** и **20** с выходами 20-25 %.



## 1.2. Алкилирование пиразолов этиленхлоргидрином в условиях межфазного катализа

Как уже было отмечено, в условиях МФК в системе жидкость-жидкость пиразолы **1-3** легко алкилируются дихлор(бром)этаном. В связи с этим нами исследовано алкилирование пиразолов **1-3** этиленхлоргидрином в условиях МФК.



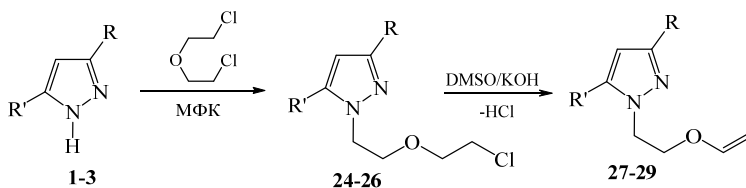
**1, 21** R=R'=H; **2, 22** R=CH<sub>3</sub>, R'=H и R=H, R'=CH<sub>3</sub>; **3, 23** R=R'=CH<sub>3</sub>.

Установлено, что алкилирование пиразолов **1-3** этиленхлоргидрином в системе жидкость-жидкость практически не протекает (5-10 %), что, по всей вероятности, связано с образованием окиси этилена, в результате дегидрохлорирования этиленхлоргидрина, который улетучивается не успев прореагировать. Для этого мы рассмотрели возможность осуществления реакции, используя систему: твердая фаза – жидкость (диоксан-субстрат-NaOH-ТЭБАХ), при этом максимальные выходы продуктов **21-23** (70-80 %) достигнуты при следующих соотношениях реагентов: пиразол (**1**) : NaOH : этиленхлоргидрин – 1:1.5:2; 3(5)-метилпиразол (**2**) : NaOH : этиленхлоргидрин – 1:2:2.5; 3,5-диметилпиразол (**3**) : NaOH : этиленхлоргидрин – 1:3:3.5.

## 1.3. Алкилирование пиразолов 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром и дегидрохлорирование полученных продуктов

Сведения о синтезе виниловых эфиров азольного ряда ограничиваются несколькими примерами, а их синтез связан с применением взрывоопасного ацетилена под давлением и при высоких температурах.

Нами разработан удобный препаративный метод синтеза 1-(2'-винилоксиэтил)-пиразолов **27-29** по схеме:



**1, 24, 27** R=R'=H; **2, 25, 28** R=CH<sub>3</sub>, R'=H, R=H, R'=CH<sub>3</sub>; **3, 26, 29** R=R'=CH<sub>3</sub>.

Переход от 1-[2'-(2"-хлорэтилокси)этил]пиразолов **24-26** к мономерным 1-(2'-винилоксиэтил)пиразолам **27-29** осуществлен путем дегидрохлорирования супероснованием – KOH/ДМСО, поскольку отщепление HCl ни в обычных спиртовых растворах щелочи, ни в условиях МФК не протекает.

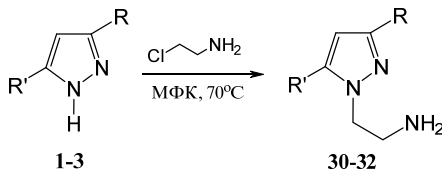
На примере дегидрохлорирования соединений **25** было изучено влияние температуры и присутствия воды на направление реакции. Максимальный выход продукта элиминирования получен при 80 °С и составляет 70 %. При более низкой температуре реакция замедляется, а при повышении температуры – ускоряется и реакция гидролиза. Добавление воды в систему также способствует ускорению реакции гидролиза.

#### 1.4. Алкилирование пиразолов 2-хлорэтиламином

Пиримидиновый цикл входит в структуру очень многих лекарственных препаратов, как природных, так и синтетических, например, алкалоидов пуринового ряда, витаминов, сульфаниламидных препаратов.

Исходя из сказанного и с целью получения экзоциклических производных пиразолилпиримидина представлялось целесообразным осуществление синтеза 1-(2'-аминоэтил)пиразолов **30-32** и изучение их поведения в реакциях с метилметакрилатом.

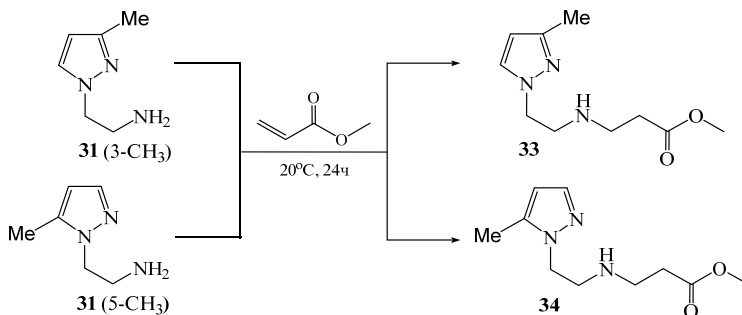
Осуществлено алкилирование пиразолов **1-3** с 2-хлорэтиламином в системе жидкость - твердая фаза, с применением в качестве органического растворителя бензола и катализатора ТЭБАХ.



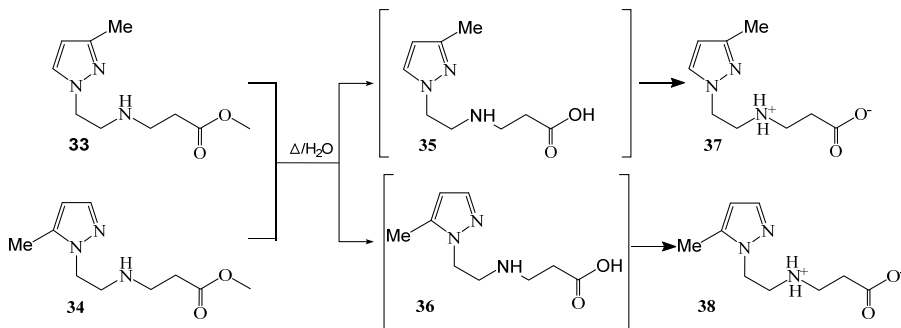
**1, 30** R=R'=H; **2, 31** R=CH<sub>3</sub>, R'=H и R=H, R'=CH<sub>3</sub>; **3, 32** R=R'=CH<sub>3</sub>.

Выходы образующихся аминов **30-32** (70-80 %) были оптимальными при следующих соотношениях реагентов – пиразол (**1**) : NaOH : хлорэтиламин – 1:2:2; в случае 3(5)-метилпиразола (**2**) : NaOH : хлорэтиламин – 1:3:3, а 3,5-диметилпиразола (**3**) : NaOH : хлорэтиламин – 1:5:5.

Показано, что 1-(2'-аминоэтил)пиразолы **31** (3-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>) в мягких условиях (20 °С, 24 ч) региоселективно присоединяются к метилакрилату с образованием соответствующих аддуктов **33** и **34**.



Было обнаружено, что последние при перегонке частично гидролизуются под действием влаги воздуха с образованием соединений **35-36**.



С помощью рентгеноструктурного анализа на примере соединения **35** установлено, что соединения **35-36** существуют исключительно в бетаиновых формах **37** и **38**. Вид молекулы соединения **35** приведен на рис. 1.

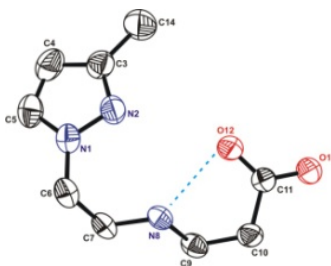
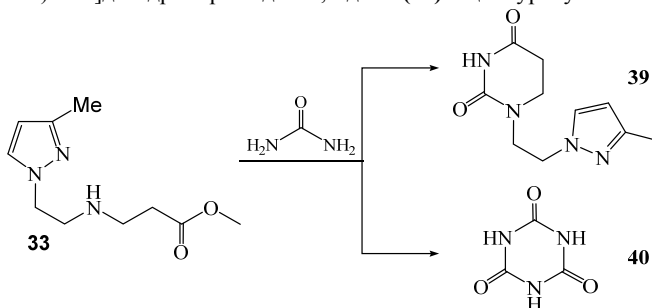


Рис. 1. Вид молекулы 3-[2-(3'-метилпиразол-1'-ил)-этиламино]пропионовой кислоты (**35**) без атомов водорода.

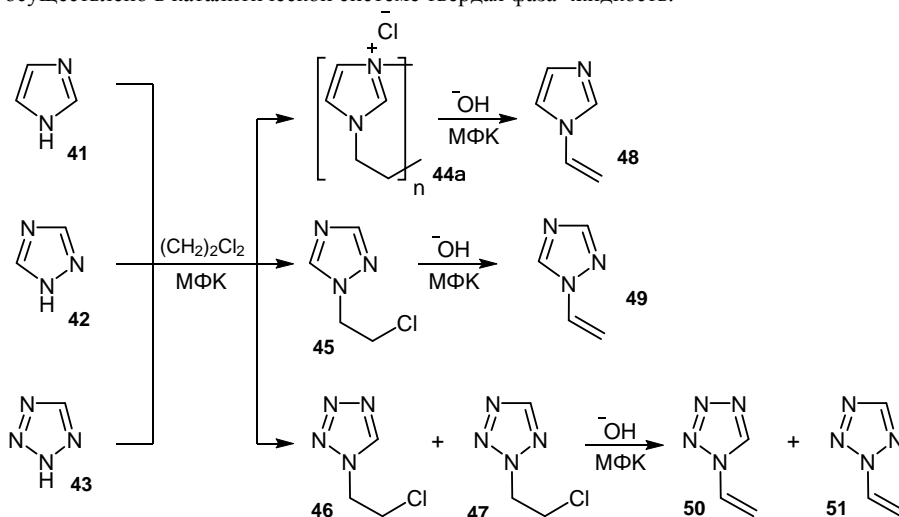
Позже продукты гидролиза соединений **33** и **34** – **35** и **36** были получены при нагревании в запаянной ампуле с водой при температуре 200 °С с выходами 70-80 %.

Показано, что соединение **33** при нагревании с мочевиной образует 1-[2'-(3"-метилпиразол-1"-ил)этил]дегидропириимидин-2,4-дион (**39**) и циануровую кислоту **40**:



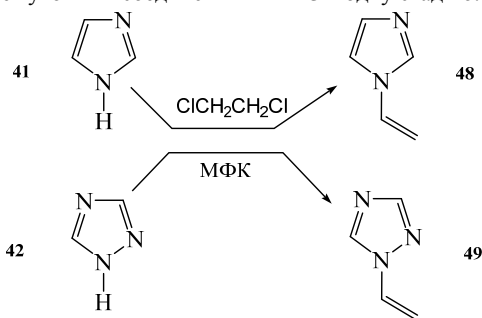
### 1.5. N-Алкилирование имидазола (**41**), 1,2,4-триазола (**42**), тетразола (**43**) и 3-нитро-1,2,4-триазола (**52**) 1,2-дихлорэтаном и дегидрохлорирование полученных продуктов в условиях МФК

Описанные в литературе методы алкилирования имидазола (**41**), 1,2,4-триазола (**42**) и тетразола (**43**) имеют существенные недостатки, связанные с препаративными неудобствами и низкими выходами продуктов. Нами разработан удобный препаративный метод прямого N-алкилирования имидазола (**41**), 1,2,4-триазолов (**42**) и тетразола (**42**) дихлорэтаном в условиях МФК. Алкилирование соединений **41-43** дихлорэтаном осуществлено в каталитической системе твердая фаза- жидкость.



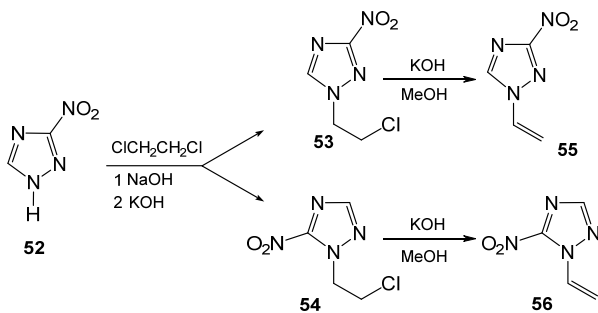
Найдено, что определяющим фактором для выделения 1-(2'-хлорэтил)азолов **44-47** является их основность.  $pK_a$  имидазола при присоединении протона – 6,95, триазола – 2,2, а тетразол не проявляет основности. Поэтому продукт моноалкилирования имидазола **44** при перегонке претерпевает межмолекулярную кватернизацию с образованием полисоли **44a**.

В дальнейшем способ получения 1-винилимидазола (**48**) и 1-винил-1,2,4-триазола (**50**) был усовершенствован путем комбинирования процессов алкилирования и дегидрохлорирования промежуточных соединений **44** и **45** в одну стадию.



Как и ожидалось, алкилирование тетразола (**43**) приводит к двум продуктам – **46** и **47** в соотношении 3:2 (по данным ЯМР  $^1H$  спектров). Нам не удалось выделить и охарактеризовать 1-(2'-хлорэтил)-тетразол (**46**) ввиду его разложения в процессе перегонки. Наличие последнего доказано образованием соответствующих винилтетразолов **50** и **51** при дегидрохлорировании соответствующих изомеров **46** и **47**.

Исследование показало, что 3-нитро-1,2,4-триазол (**52**) алкилируется в диметилформамиде.



Не удалось выделить и охарактеризовать соединения **53** и **54**. Наличие последних доказано образованием соответствующих винилтриазолов **55** и **56** при дегидрохлорировании сырой смеси после алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазола (**52**).

В настоящее время организм человека перенасыщен отравляющими веществами, поступающими извне и в условиях нарушенного обмена веществ. В то же время, фармакологическое вмешательство, часто не дающее желаемого лечебного эффекта, приводит к нарушению обмена веществ и к различным осложнениям. Несомненно, ак-

туально применение методов энтеросорбции. Энтеросорбенты – это лечебные препараты, которые осуществляют связывание веществ в желудочно-кишечном тракте путем адсорбции, ионообмена и комплексообразования. Расширение ассортимента энтеросорбентов и применение новых сорбционных препаратов представляют определенный интерес при лечении различных заболеваний.

Представлялось актуальным изучение поливинилазолов в качестве сорбентов, обладающих сорбционными свойствами по отношению к таким метаболитам, как холестерин – холевая кислота. Поскольку гомополимеры 1-винил-1,2,4-триазола хорошо растворимы в воде, можно было ожидать, что их редкосшитые сополимеры будут водонабухающими, что представляет определенный практический интерес. С этой целью нами получены редкосшитые сетчатые сополимеры 1-винил-1,2,4-триазола (**51**) с *n*-дивинилбензолом в процентном соотношении 98 : 2 (Сорбент I) и 95 : 5 (Сорбент II).

Острая токсичность полимеров (сорбенты I, II) изучалась на белых нелинейных мышах. Не наблюдалась гибель животных, не отмечались патологические явления со стороны ЖКТ (диарея или запор), отклонения в поведении, уменьшение употребления воды и корма, уменьшение массы тела, а после забоя – микроскопические изменения внутренних органов.

Другим методом снижения уровня холестерина в крови является выведение экзогенного холестерина, поступающего в организм с пищей. Нас заинтересовали синтезированные нами редкосшитые сетчатые сополимеры 1-винил-1,2,4-триазола с *n*-дивинилбензолом в соотношении 98:2 (Сорбент I) и 95:5 (Сорбент II) для исследования в качестве энтеросорбентов для связывания экзогенного холестерина. Данные об эффективности связывания холестерина с сорбентами I и II в опытах *in vitro* приведены в табл. 2.

Таблица 2

*Статическая активность сорбентов I и II по извлечению холестерина стандартного раствора (2.35 мг/мл холестерина)*

Время проведения сорбции (ч)	Статические параметры	Сорбент I	Сорбент II
0.5		Количество сорбционного холестерина, мг/мл	
	Среднее значение	2.092	2.106
	Стандартное отклонение	0.06	0.05
	Число измерений	6	6
P	< 0.02		
1.0	Среднее значение	2.101	2.108
	Стандартное отклонение	0.058	0.063
	Число измерений	6	6
P	< 0.02		
3.0	Среднее значение	2.130	2.150
	Стандартное отклонение	0.038	0.026
	Число измерений	6	6
P	< 0.02		

Результаты исследований по выявлению способности сорбентов по снижению уровня холестерина в крови путем связывания его в ЖКТ *in vitro* и на белых мышах приведены в табл. 3.

Таблица 3

*Данные по снижению уровня холестерина в крови подопытных животных при использовании сорбентов I и II (доза - 30 мг на 20 г массы животного)*

Статистические параметры	I группа, Контрольные животные	II группа, получающая холестерин	III группа, получающая холестерин и Сорбент I	IV группа, получающая холестерин и Сорбент II
Среднее значение	Уровень холестерина в крови, мг %			
	114.5	164.0	103.8	102.9
Стандартное отклонение	3.310	9.952	1.877	1.925
P	< 0.0001			
Число измерений	7	7	7	7

Таким образом, полученные нами Сорбент I и Сорбент II можно предложить в качестве высокоэффективных энтеросорбентов, снижающих уровень холестерина в крови.

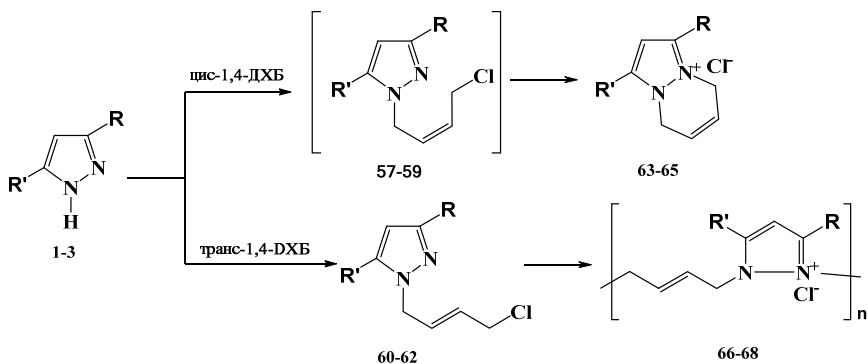
### 1.6. Алкилирование пиразолов 1-3 1,4-дихлорбутеном-2 и дегидрохлорирование полученных продуктов

Исследована реакция алкилирования пиразола (1), 3(5)-метилпиразола (2) и 3,5-диметилпиразола (3) изомерными *цис*- и *транс*-1,4-дихлорбутенами-2 в условиях МФК, в присутствии ТЭБАХ. Установлено, что образуются либо моно-, либо бис-продукты алкилирования.

Продуктами моноалкилирования 57-59 *цис*-дихлорбутеном являются бициклические соли замещенного 5,8-дигидропиразоло[1,2-а]-пиридазиния-9 (63-65), образующиеся путем внутримолекулярного алкилирования промежуточных *цис*-1-(4-хлор-2-бутен-2-ил)-пиразолов (57-59).

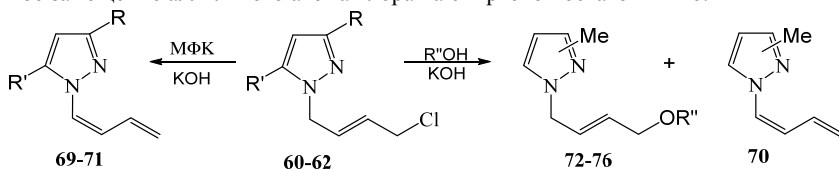
При алкилировании же *транс*-дихлорбутеном образуются *транс*-1-(4'-хлор-2-бутен-2'-ил)пиразолы 60-62, не способные к внутримолекулярной циклизации. Последние, однако, при длительном стоянии (25-30 суток) постепенно претерпевают межмолекулярную кватернизацию с образованием полисолей 66-68.





1; 57, 60, 63, 66 R=R'=H; 2; 58, 61, 64, 67 R=CH<sub>3</sub>, R'=H и R=H; R'=CH<sub>3</sub>; 3; 59, 62, 65, 68 R=R'=CH<sub>3</sub>;  
 ;

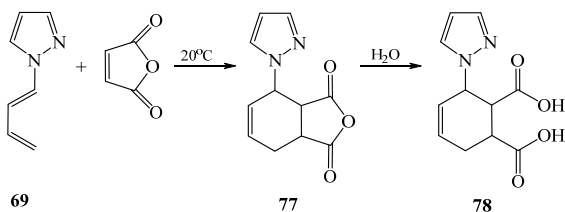
Переход от 1-(4-хлорбутен-2-ил)пиразолов **60-62** к 1-(1,3-бутадиенил)пиразолам **69-71** осуществлен дегидрохлорированием спиртовой и водной щелочью в условиях МФК. В первом случае, наряду с элиминированием HCl, протекает нуклеофильное замещение аллильного атома хлора на спиртовой остаток **72-76**.



**60; 69** R=R'=H; **61; 70; 72-76** R=CH<sub>3</sub>, R'=H и R=H; R'=CH<sub>3</sub>, R''=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, изо-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **62; 71** R=R'=CH<sub>3</sub>.

Введение электронодонорных метильных заместителей в пиразольное кольцо способствует образованию *цис*-бутадиенилпиразолов, предположительно существующих в виде трансoidных конфигураций, не вступающих в реакцию Дильса-Альдера.

Из двух стереоизомеров 1-(1,3-бутадиенил)пиразола (**69**) с малеиновым ангидридом реагирует *транс*-(*S*-*цис*)-бутадиенилпиразол (**69**) с образованием соединения **77**.

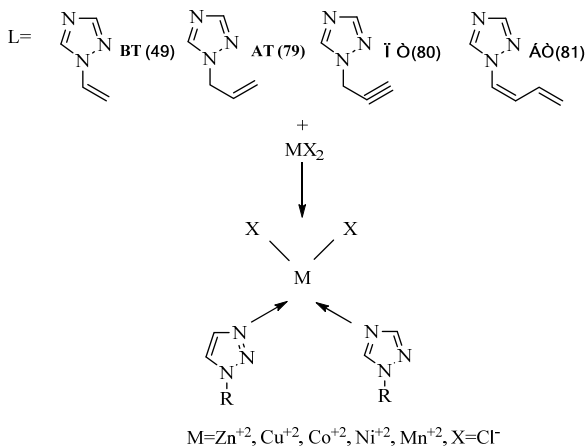


Соединение **77** было выделено из реакционной смеси в виде двухосновной кислоты **78** после обработки водой.

## 2. КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ГАЛОГЕНИДОВ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ С 1-ВИНИЛАЗОЛАМИ. РЕАКЦИИ НА ПОЛИМЕРНЫХ ПОДЛОЖКАХ

В химии координационных соединений значительное развитие получают исследования в области синтеза комплексов переходных металлов с азолами, имеющими ненасыщенные заместители.

Нами была поставлена цель проведения исследований, включающие синтез координационных соединений на основе 1-винил-**ВТ** (**49**), 1-аллил-**АТ** (**79**), 1-пропаргил-**ПТ** (**80**) и 1-(бутадиен-1,3-ил)-1,2,4-триазола **БТ** (**81**) и изучение их строения, термических и каталитических свойств.



ИК спектральные исследования синтезированных веществ показало, что поглощение ненасыщенных заместителей (двойная и тройная связи) исходных лигандов в области 1660 **ВТ**, (**49**), 1645 **АТ**, (**79**), 2130 **ПТ**, (**80**) и 1650 **БТ**, (**81**) во всех комплексах сохраняется и не претерпевает существенных сдвигов. Это свидетельствует об образовании комплексов, в которых реализуется исключительно N – донорный тип координации. В пользу этого говорит и наблюдаемое во всех комплексах смещение  $\nu$  10-25  $\text{см}^{-1}$  в высокочастотную область полосы поглощения триазольного кольца (1510 – 1525  $\text{см}^{-1}$ ). Сопоставление ИК спектров комплексов с известными литературными данными свидетельствует о том, что в исследованных нами соединениях металл координирует L через атом N-4.

Комплексы **ВТ**, **БТ** и **АТ** с хлоридом цинка были испытаны в качестве отвердителей в композициях горячего отверждения на основе эпоксидной смолы ЭД – 20.

Физико-механические свойства отвержденных композиций, полученных в этих условиях приведены в табл. 4.

Физико-механические свойства отвержденных композиций

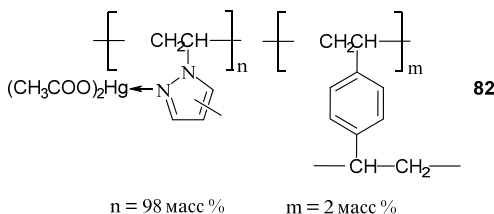
Свойства	Zn(BT) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zn(AT) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zn(BT) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
Теплостойкость по Вика, °С	195	114	170
Твердость по Бринеллю, МПа	211	224	236
Удельная ударная вязкость, КДж/м <sup>2</sup>	5,5	4,9	4,2
Прочность на изгиб, КДж/м <sup>2</sup>	1235	1417	734

В последние 15-20 лет растет популярность простой, но многообещающей идеи присоединения химически реакционноспособных частиц к нерастворимым носителям.

Нами впервые рассмотрено использование реакций, в которых Hg(OAc)<sub>2</sub> присоединен к полимеру. С целью разработки экологически безопасного способа синтеза 1-винилпиразолов нами осуществлен гетерогенный метод, путем закрепления ртутных солей на полимерном носителе (подложке).

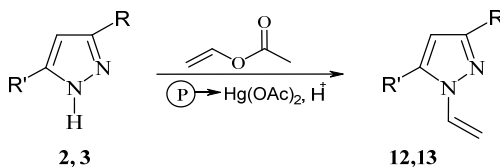
Учитывая комплексообразующую способность ионов Hg<sup>+2</sup> с пиразольным кольцом, в качестве подложки был выбран сетчатый сополимер 1-винил-3(5)-метилпиразола (**12**) и *n*-дивинилбензола (содержание кросс-агента 2 масс %).

Строение полученного комплекса **82** можно представить в следующем виде:



Для сравнения нами впервые изготовлена также комбинированная подложка путем нанесения образующегося в процессе сополимеризации указанного сополимера винилпиразола с дивинилбензолом, на поверхности неорганического носителя силикагеля – SiO<sub>2</sub>.

Полученные комплексы **82** и **82-SiO<sub>2</sub>** были использованы в качестве гетерогенных катализаторов N-винилирования 3(5)-метилпиразола (**2**) и 3,5-диметилпиразола (**3**) винилацетатом:



**2, 12** R=CH<sub>3</sub>, R'=H; R=H, R'=CH<sub>3</sub>; **3, 13** R=R'=CH<sub>3</sub>.

Исследования показали, что ацетат ртути, закрепленный на комбинированной с силикагелем полимерной подложке, проявляет повышенную каталитическую активность. Если при перевинилировании в гомогенных условиях в присутствии ацетата ртути максимальная конверсия (90 %) 3(5)-метилпиразола достигается за 4 ч, то в присутствии комплекса **82** -SiO<sub>2</sub> – за 2 ч. Роль силикагеля, по-видимому, заключается, в том, что хотя он не проявляет каталитических свойств, но активизирует ацетат ртути (эффект синергизма).

Преимуществом проведения реакции винилирования с использованием закрепленных катализаторов является также простота технологического оформления, уменьшение расхода катализатора в результате его многократного использования (табл. 5).

Таблица 5

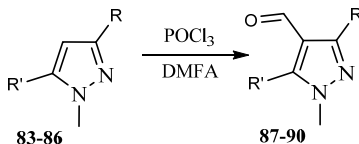
*Перевинилирование 3,5-диметилпиразола в присутствии катализатора (**82** -SiO<sub>2</sub>)*

Опыт, N	Продолжительность реакции, час	Выход 1-винил-3,5-диметилпиразола, %
1	1.0	78.0
2	1.0	80.0
3	1.0	80.0
4	2.0	75.0
5	3.0	75.0
6	4.0	70.0

### 3. ФОРМИЛИРОВАНИЕ ПИРАЗОЛОВ И 1-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛОВ ПО ВИЛЬСМЕЙЕРУ-ХААКУ. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ФОРМИЛПИРАЗОЛОВ

По имеющимся в литературе публикациям, посвящённым реакции формилирования пиразолов по Вильсмейеру – Хааку, можно заключить, что эта область химии пиразолов исследована недостаточно. Мы посчитали вполне обоснованным и актуальным расширить представления о возможности этой реакции применительно к химии пиразолов для получения веществ с ценными техническими и биологическими свойствами.

Нами установлено, что формилирование соединений **83-86** по Вильсмейеру-Хааку протекает с достаточно высокими выходами (70-85 %) в температурном интервале 90-120 °С и при оптимальном соотношении компонентов – пиразол: POCl<sub>3</sub>: ДМФА – 1:2:6.

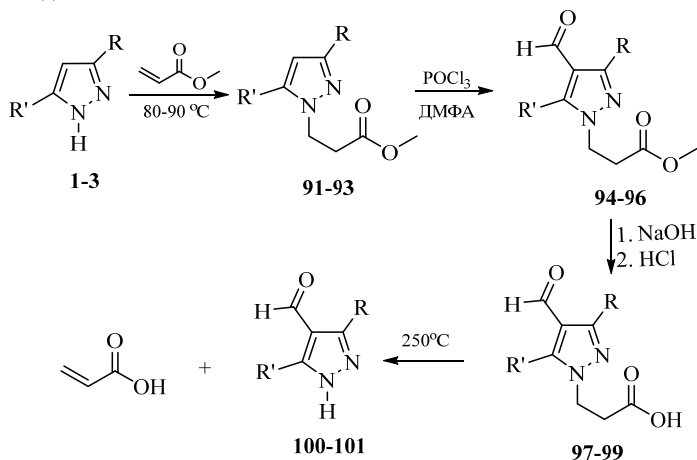


**83, 87**, R=R'=H; **84, 88**, R'=H, R=CH<sub>3</sub>; **85, 89**, R'=CH<sub>3</sub>, R=H; **86, 90**, R=R'=CH<sub>3</sub>.

Легкость формилирования сильно зависит от структуры исходного пиразола. Электронодонорный метильный заместитель, как в положении 3- **84** или 5- **85**, так и одновременно 3,5- **86**, значительно облегчает формилирование пиразолов. Так, при переходе от пиразола **83** к 1,3,5-триметилпиразолу **86**, выход формилпиразола **90** увеличивается в 1.8 (85 %), в случае 1,3-диметил- (**88**) и 1,5- диметил-4-формилпиразолов (**89**) – в 1.5 раза (75 %).

Вопреки ожиданиям, формилирование пиразолов **1-3** не происходит. Предполагается, что электрофильное замещение пиразолов **1-3** протекает по атому азота, и образовавшиеся 1-формилпиразолы далее не формилируются.

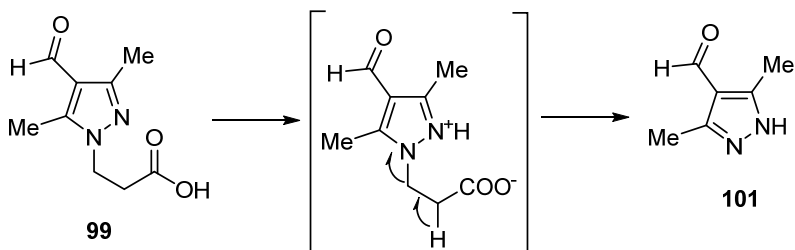
Исходя из этого, синтез 1Н-пиразол-4-карбальдегидов **100**, **101** удалось осуществить по схеме, включающей первоначальное 1-карбоксилэтилирование пиразолов **1-3**, с последующими стадиями формилирования **91-93**, гидролиза **94-96** и термического β-распада **97-99**.



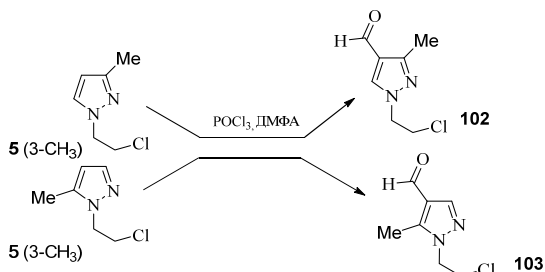
**1, 91, 94, 97** R=R'=H; **2, 92, 95, 98, 100** R=CH<sub>3</sub>, R'=H; R=H, R'=CH<sub>3</sub>; **3, 93, 96, 99, 101** R=R'=CH<sub>3</sub>.

Соединение **97** (R=R'=H) в аналогичных условиях не отщепляет карбоксильную группу, при попытке же удаления последней в жестких условиях (300<sup>0</sup>C) происходит полное осмоление.

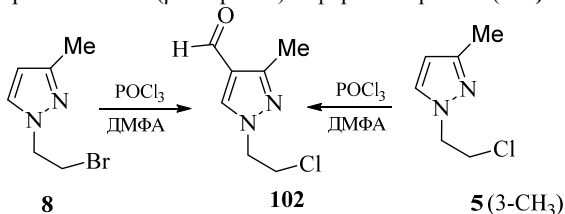
Полученные результаты можно объяснить, по-видимому тем обстоятельством, что в случае наиболее алкилированных пиразольных колец более основной атом азота протонируется карбоксильным водородом, что в значительной степени способствует β-расщеплению.



Было установлено, что формилирование 1-(2'-хлорэтил)-3-метил- и 1-(2'-хлорэтил)-5-метилпиразолов (**5**) протекает гладко при добавлении их к нагретому раствору  $\text{POCl}_3$  в ДМФА.



Нами установлено, что при формилировании бромэтилпиразола **8** (3- $\text{CH}_3$ ) по Вильсмейеру-Хааку электрофильное замещение в положении 4 пиразольного кольца в соединении **8** сопровождается заменой атома брома атомом хлора в  $\beta$ -бромэтильной группировке и с образованием 1-( $\beta$ -хлорэтил)-4-формилпиразола (**102**).

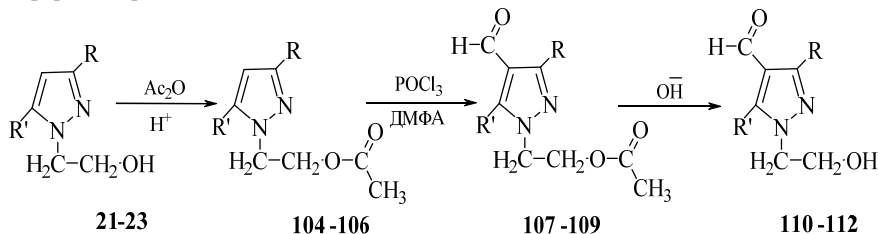


Попытки формилирования 1-(2-оксиэтил)пиразолов **21-23** в условиях реакции Вильсмейера-Хаака не увенчались успехом. Образовались лишь продукты замещения гидроксильной группы атомом хлора в 2-оксиэтильной группировке.

Известно, что при формилировании N-алкилпиразолов по Вильсмейеру-Хааку реакция протекает через образование соли аммониевого катиона, при котором выделившийся  $\text{HCl}$  не препятствует реакции формилирования. А если соляная кислота выделяется в результате побочных реакций, то она препятствует реакции формилирования за счет кватернизации пиразольного атома азота с уменьшением нуклеофильности пиразольного кольца.

В течение исследования формилирования 1-(2'-оксиэтил)пиразолов **21-23** по Вильсмейеру-Хааку нами предложен метод введения защитных групп в органическую молекулу с таким расчетом, чтобы исключить возможность взаимодействия защитных групп (кроме гидроксильной) с другими реакционными центрами молекулы.

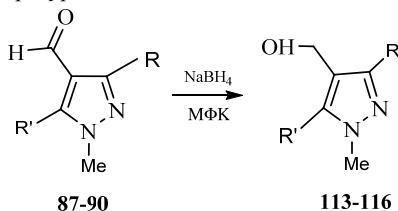
Первые же опыты показали, что ацетильная группа является подходящей защитной группой. Ацилированием оксиэтилпиразолов **21-23** уксусным ангидридом получены 1-(2'-ацетоксиэтил)пиразолы **104-106**, которые легко подвергаются формилированию по Вильсмейеру-Хааку с образованием 1-(2'-ацетоксиэтил)-4-формилпиразолов **107-109**. Последующий гидролиз соединений **107-109** привел к 1-(2'-оксиэтил)-4-формилпиразолам **110-112**.



**21, 104, 107, 110** R=R'=H; **22, 105, 108, 111** R=3-CH<sub>3</sub>, R'=H; **22, 105, 108, 111** R'=5-CH<sub>3</sub>, R=H; **23, 106, 109, 112** R=R'=CH<sub>3</sub>.

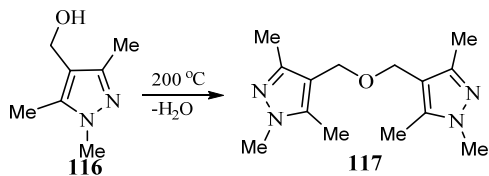
Гидроксиметильная группа гидроксиметилпиразолов является весьма удобной функциональной группой для осуществления целенаправленных синтетических превращений.

Межфазный катализ имеет ограниченное применение в реакциях восстановления. Нами предложен удобный метод синтеза 4-гидроксиметилпиразолов, основанный на мягком восстановлении легкодоступных 4-формилпиразолов **87-90**. Показано, что пиразоальдегиды **87-90** легко восстанавливаются водным раствором NaBH<sub>4</sub> в присутствии ТЭБАХ при температуре 10-15 °С в течение 2-3 ч, с выходами 80-85 %:



**87,113**, R=R'=H; **88,114**, R'=H, R=CH<sub>3</sub>; **89,115**, R'=CH<sub>3</sub>, R=H; **90,116**, R=R'=CH<sub>3</sub>.

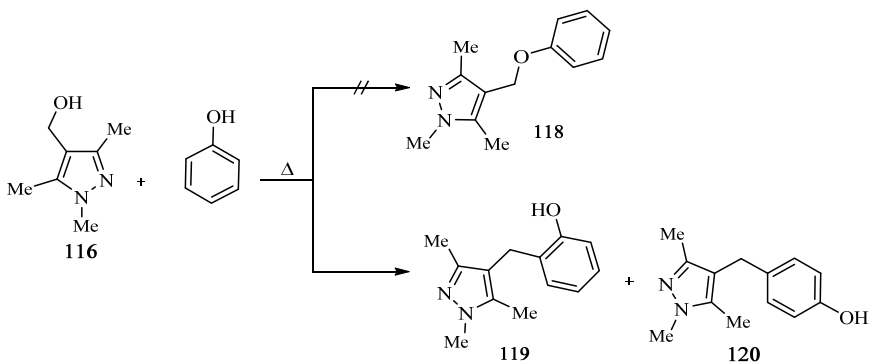
Известно, что как алифатические, так и аллиловые и бензиловые спирты в отсутствие кислот не образуют простых эфиров. Это обусловлено тем, что без содействия сильной кислоты гетеролиз связи С-О и зарождение электрофильного центра, способного давать продукт алкилирования по кислородному атому, не происходит. Вопреки этому, нами обнаружено, что такая реакция в ряду пиразолилметанолов возможна при нагревании 1,3,5-триметил-4-гидроксиметилпиразола (**116**) и приводит к образованию эфира **117** с выходом 87 %:



Другая, довольно необычная реакция нами обнаружена при исследовании биспиразолметилового эфира **117**, который при температуре 250 °С подвергается экструзии формальдегида с образованием бис-пиразолилметана. Строение последнего подтверждено встречным синтезом, данными ЯМР  $^1\text{H}$  спектров и элементного анализа.

Проведение превращений в присутствии бензилового спирта, 1-гексанола приводит к почти хемоселективному образованию смешанных эфиров пиразолилметанола.

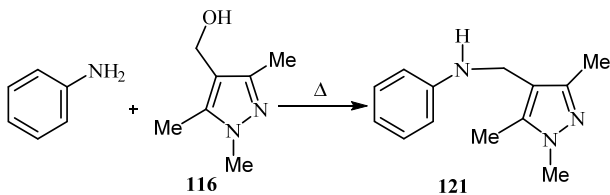
С целью расширения области применения этой реакции мы изучили реакцию 1,3,5-триметил-4-гидроксиметилпиразола (**116**) с фенолом. Вопреки нашим ожиданиям, в результате взаимодействия образуется не О-алкилированный продукт **118**, а продукты С-алкилирования ароматического кольца **119**, **120**.



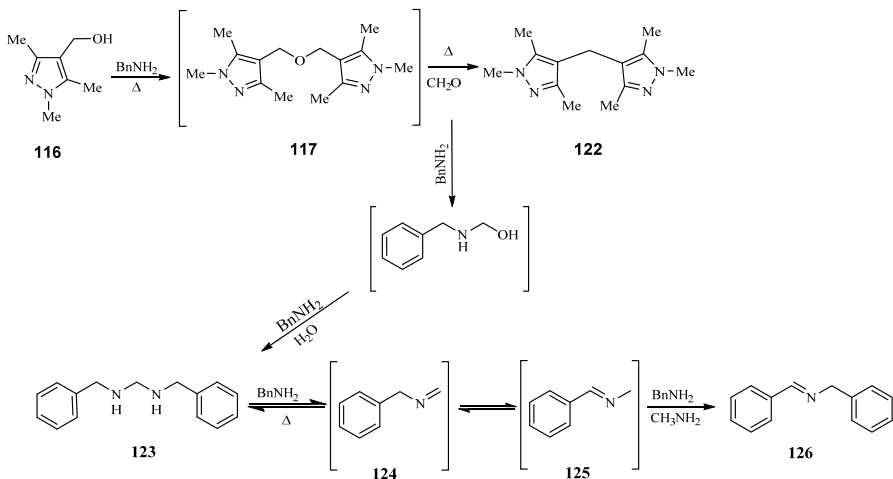
При алкилировании фенола 1-фенил-3,5-диметил-4-хлорметилпиразолом выделены и охарактеризованы продукты С- и О-алкилирования в соотношении 1:1, с общим выходом 63 %.

А при алкилирование анилина 1,3,5-триметил-4-гидроксиметилпиразолом (**116**), вместо С-алкилированных продуктов, из реакционной смеси удалось выделить и охарактеризовать N-алкилированный продукт **121**.



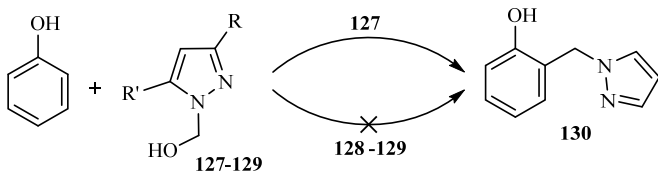


Однако, при алкилировании бензиламина 1,3,5-триметил-4-гидросиметилпиразолом (**116**), не удалось получить ожидаемые продукты N- или С-алкилирования.



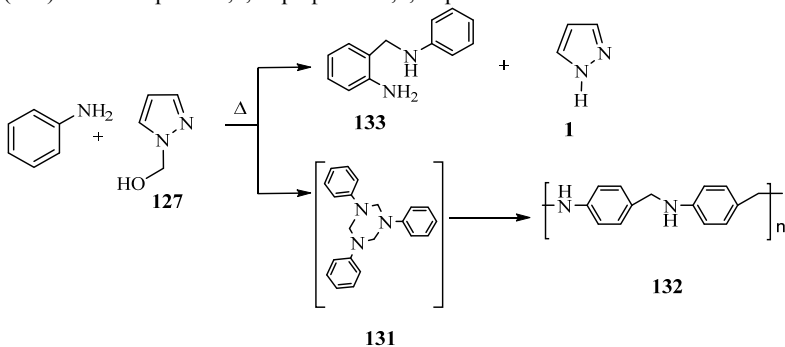
Показано, что при взаимодействии с бензиламином соединение **116** выступает не как алкилирующий агент (в отличие от фенола и анилина), а как донор формальдегида, взаимодействующий с бензиламином с образованием промежуточного N-метил-1-бензиламина (**124**). Последний претерпевает триадную прототропию – переходя в N-бензилиденметиламин (**125**), который, в свою очередь, взаимодействием с бензиламином подвергается переиминированию с образованием имина **126** и с выделением метиламина.

При проведении реакции алкилирования фенола 1-гидросиметилпиразолами **127-129** выявлено, что в реакцию вступает только 1-гидросиметилпиразол (**127**).

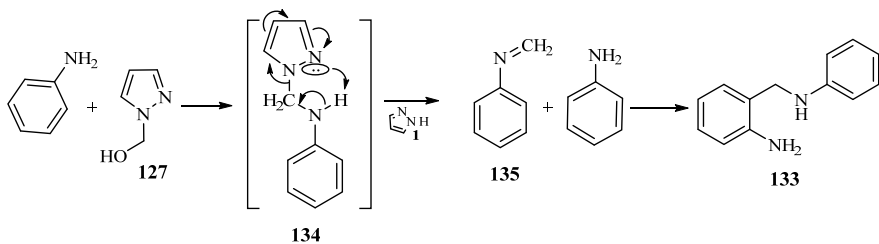


**127, 130** R=R'=H; **128** R=CH<sub>3</sub>, R'=H и R=H, R'=CH<sub>3</sub>; **129** R=R'=CH<sub>3</sub>.

Алкилирование анилина 1-гидроксиметилпиразолами **127-129** в тех же условиях (в отсутствии катализаторов и растворителя) не наблюдается. При проведении реакции анилина с соединением **127** основным продуктом был *N*-(2-аминобензил)анилин (**133**) и полимер **132** 1,3,5-трифенил-1,3,5-триазина **131**.



Образование тримера ангидроформальдегиданилина (**131**) и его полимера **132** описано в литературе. Получение *N*-(2-аминобензил)анилина (**133**) для нас было несколько неожиданным, так как в отсутствии кислот анилин с формальдегидом не в состоянии образовать соответствующий карбокатион, который привел бы к образованию соединения **133**, протекающее, по-видимому, по следующей схеме:



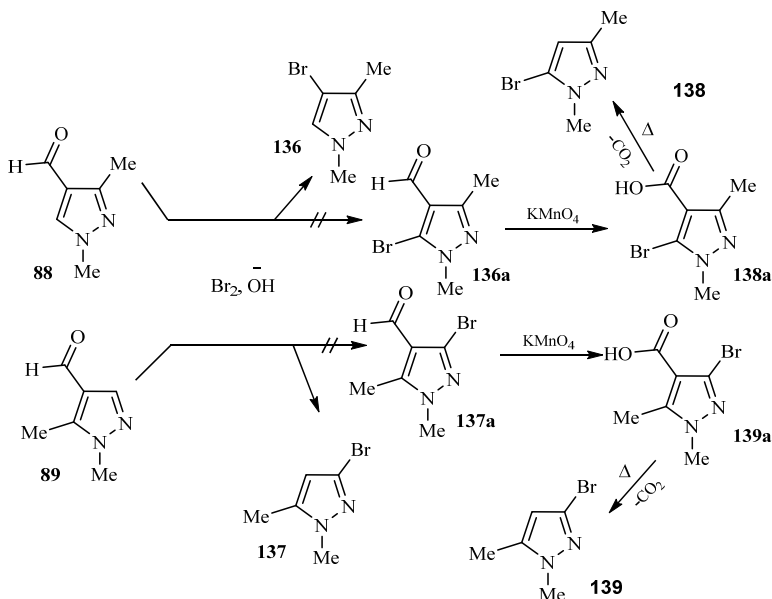
В присутствии избытка анилина соединение **127** реагирует с ним образуя, очевидно, сначала промежуточное соединение **134**, а последний в условиях реакции трансформируется в продукт **135**, который в итоге реагирует с избытком анилина. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что в случае пиразолов **128-129** также на основе тримера анилина **131** образуется только полимер **132**.

Аналогично протекает реакция 1-гидроксиметилпиразола (**127**) с бензиламином. В этом случае на первой стадии происходит *N*-алкилирование бензиламина, который в последствии внутримолекулярного автокатализа расщепляется, образуя промежуточный метилденбензилимин.

Расчет распределения электронной плотности в пиразоле, проведенный методом молекулярных орбиталей, приводит к выводу, что электрофильное замещение легче происходит в положении С-4 кольца.

Так как обычным бромированием невозможно получить индивидуальные производные 3- или 5-бромпиразолов, поиск новых путей синтеза труднодоступных 3(5)-бромпиразолов становится одной из актуальных задач химии пиразолов.

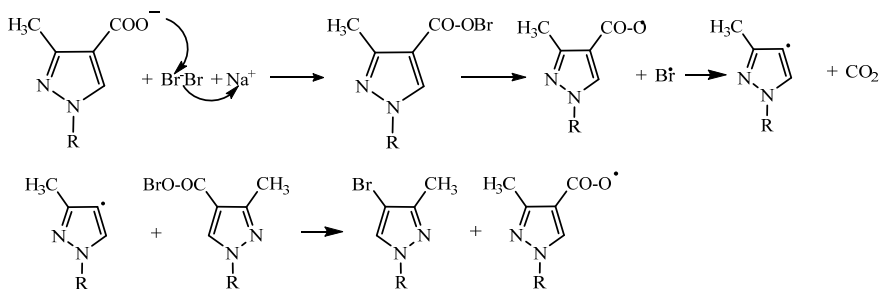
В качестве исходных продуктов были выбраны 1,3-диметил- и 1,5-диметил-4-формилпиразолы **88**, **89**, бромированием, окислением и дальнейшим декарбоксилированием которых получены ожидаемые 3(5)-бромпиразолы **138**, **139**.



Результаты исследований показали, что при бромировании 4-формилпиразолов **88**, **89** в водной щелочной среде происходит замещение формильной группы атомом брома.

Аналогичные результаты получены при бромировании 1,3-диметил- и 1,5-диметил-4-гидроксииметилпиразолов и 1,3-диметил- и 1,5-диметил-4-пиразолкарбоновых кислот.

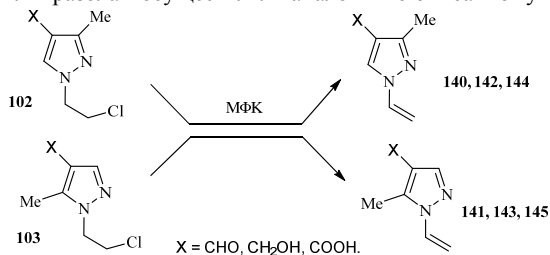
Так как бромирование 1,3-диметил- и 1,5-диметил-4-пиразолкарбоновых кислот протекает аналогичным образом (замещение карбоксильной группы атомом брома), то можно предположить, что при бромировании 4-формил- или гидроксииметилпиразолов сначала протекает реакция окисления альдегидной или гидроксииметильной группы под действием гипобромита натрия ( $\text{NaOBr}$ ) с образованием 4-пиразолкарбоновой кислоты. Далее реакция замещения карбоксильной группы на атом брома на наш взгляд является частным случаем реакции Хундликера.



#### 4. СИНТЕЗ И ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ 4-ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ 1-ВИНИЛПИРАЗОЛОВ. ЭФФЕКТЫ МЕТИЛЬНЫХ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ ПИРАЗОЛЬНОГО КОЛЬЦА ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ

Пиразолы, содержащие непосредственно присоединенную к кольцу альдегидную группу, являются относительно труднодоступными соединениями, ввиду отсутствия методов прямого формилирования пиразольного кольца. Возможность формилирования 1-(2-хлорэтил)пиразолов реакцией Вильсмейера-Хаака, сделали 1-(2-хлорэтил)-4-формилпиразолы легкодоступными соединениями в синтезе новых функционально замещенных 1-винилпиразолов **140-145**.

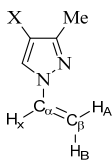
Переход к винилпиразолам осуществляли аналогично описанному в гл. 1.1:



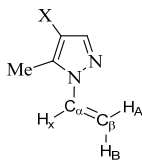
Показано, что винилпиразолы **140-145** активно полимеризуются в растворе ДМФА в присутствии ДАК с образованием линейных – растворимых полимеров. Полимеризация обоих изомеров в массе сопровождается «сшивкой», и продукты реакции не растворимы в органических растворителях.

Из данных по полимеризации видно, что изомеры 1-винил-5-метил-4-функциональные пиразолы **141, 143, 145** проявляют большую активность в процессе радикальной полимеризации, чем изомеры **140, 142, 144**.

В таблице 6 приводятся некоторые данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метил-4-функционально замещенных пиразолов **140, 141** ( $X = \text{CHO}$ ), **142, 143** ( $X = \text{CH}_2\text{OH}$ ) и **144, 145** ( $X = \text{COOH}$ ) с целью сравнения спектроскопических характеристик, иллюстрирующих особенности их строений. Это, с нашей точки зрения, позволит прогнозировать реакционную способность винильных групп в процессе радикальной полимеризации.



140, 142, 144



141, 143, 145

X = CHO, CH<sub>2</sub>OH, COOH.

Как видно из таблицы 6, химические сдвиги (XC) протонов винильной группы мало зависят от места расположения метильных заместителей. Поэтому, в дальнейшем будут анализированы хим. сдвиги только C<sub>α</sub> и C<sub>β</sub> углеродных атомов винильной группы, поскольку взаимодействие винильной группы с гетероциклом наиболее реально отражается в хим. сдвигах указанных атомов углерода. Известно, что величины хим. сдвигов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C определенным образом связаны с электронной плотностью на соответствующих атомах углерода.

Таблица 6

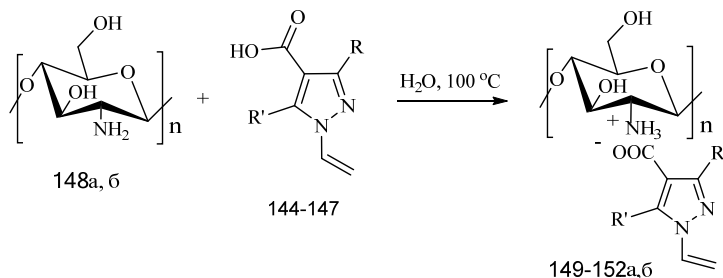
Параметры спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C 1-винил-3-метил- (140, 142, 144) и 1-винил-5-метил-4-функциональнозамещенных пиразолов (141, 143, 145).

Соед.	Хим. сдвиги <sup>1</sup> H, δ, м.д.			Хим. сдвиги <sup>13</sup> C, δ, м.д.					
	H <sub>A</sub>	H <sub>B</sub>	H <sub>X</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									
140	5.86	4.96	7.08	131.96	102.36	150.91	122.20	132.91	406.02
141	5.82	5.04	7.16	128.21	104.52	141.80	121.81	141.92	405.53
X = CH <sub>2</sub> OH									
142	4.61	5.35	6.94	121.52	96.50	132.61	113.43	150.96	397.80
143	4.75	5.58	7.01	120.31	99.41	141.57	112.92	141.68	396.17
X = COOH									
144	4.82	5.58	7.01	132.13	100.22	132.65	121.53	123.74	377.92
145	4.94	5.79	7.10	128.40	102.52	134.21	120.26	124.42	378.89

Изменение характера взаимодействия винильной группы и азолового цикла при введении метильных заместителей наглядно демонстрирует сопоставление XC C<sub>β</sub> углерода исследуемых винилипиразолов. Из таблицы 6 видно, что в мономерах 141, 143, 145, которые при полимеризации проявляют большую активность, C<sub>β</sub> – атом двойной связи дезэкранирован и XC перемещен в более слабое поле, а атом C<sub>α</sub> – экранирован. Известно, что 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 141, 143, 145 по сравнению с мономерами 140, 142, 144 (поскольку скорость роста цепи K<sub>p</sub> при радикальной полимеризации определяется преимущественно активностью радикала).

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 биотрансплантантов, является хитозан и его модифицированные производные, получение новых модифициций хитозана и изучение их биологических активностей представляется весьма актуальной задачей. Поэтому нами предпринята попытка разработки новых препаратов на основе хитозана **148** и 1-винил-4-пиразолкарбоновых кислот **144-147** для лечения термических поражений дермальных тканей. С этой целью было решено провести более глубокое исследование противоожоговых свойств солей хитозана с 1-винилпиразол-4-карбоновыми кислотами.

Соответствующие соли хитозана 1-винил-4-пиразолкарбоновых кислот были получены по общему методу получения солей хитозана. Реакции пиразолкарбоновых кислот **144-147** с хитозаном **148 а,б** легко протекают при кипячении в воде в течение 1-3 мин.



148a M<sub>r</sub> = 300 кДа; 148б M<sub>r</sub> = 600 кДа; 144, 149 R=R'=H; 145, 150 R=CH<sub>3</sub>, R'=H; 146, 151 R=H, R'=CH<sub>3</sub>, 147, 152 R=R'=CH<sub>3</sub>.

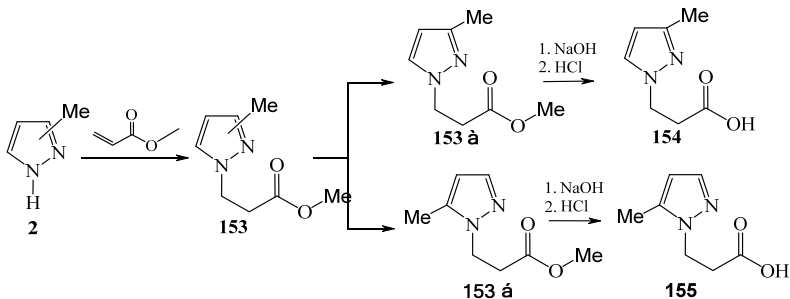
Исследована противоожоговая активность 1-винил-4-пиразолкарбоновой кислоты **146**, низкомолекулярного **148а** и высокомолекулярного **148б** хитозанов, а также солей хитозана 1-винил-4-пиразолкарбоновой кислоты **149а,б**. По данным макрофотографических, планиметрических и гистологических исследований можно заключить, что соль высокомолекулярного хитозана 1-винил-4-пиразолкарбоновой кислоты **149б**, по сравнению как с контрольной группой, так и с 1-винил-4-пиразолкарбоновой кислотой **144** и высокомолекулярным хитозаном **148б** проявляет заметную противоожоговую активность в условиях экспериментальных термических ожогов II степени.

## 5. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПИРАЗОЛОВ ПО ДВОЙНЫМ УГЛЕРОД - УГЛЕРОДНЫМ СВЯЗЯМ И НЕКОТОРЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ АДДУКТОВ

Реакциям присоединения и конденсации с непредельными карбонилсодержащими соединениями (частный случай, который известен под названием конденсации Михаэля) посвящено много работ. Интерес исследователей привлекает доступный

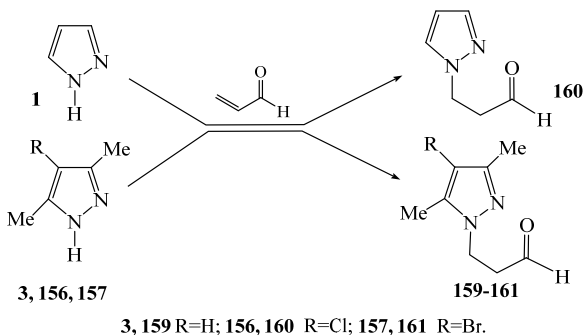
путь синтеза соединений самых различных классов, многие из которых стали доступными даже в промышленных масштабах.

С целью синтеза отдельных изомеров 1-(2'-карбокситил)-3-метил- (**154**) и 1-(2'-карбокситил)-5-метилпиразолов (**155**) нами предложена следующая схема превращений, включающая разделение на отдельные изомеры смеси промежуточных эфиров **153a** и **153б**. Для разделения смеси изомеров был использован ректификационный метод.

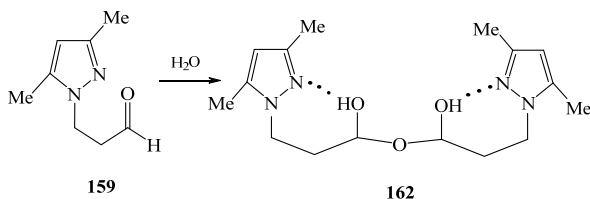


Установлено, что 3(5)-метилпиразол (**2**) вступает в реакцию с метилакрилатом при 80-90 °С. Продукт присоединения **153** получен с выходом 90 %. Гидролиз полученных метиловых эфиров **153a** и **153б** проводили водным раствором NaOH при комнатной температуре.

С целью получения 1-2'-формилэтильных производных пиразолов впервые изучено взаимодействие пиразолов **1,3,156,157** с акролеином, приведшее к соединениям **158-161** с достаточно высокими выходами:



Наше внимание привлекло то, что жидкое соединение **159** при хранении трансформируется в кристаллическое вещество **162**.



С помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что полученное соединение **162** представляет собой продукт уплотнения двух молекул пиразоляльдегида **159** с одной молекулой воды, в котором присутствуют водородные связи между пиридиновыми атомами азота и атомами водорода гидроксильных групп (рис. 2).

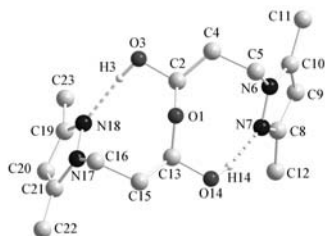


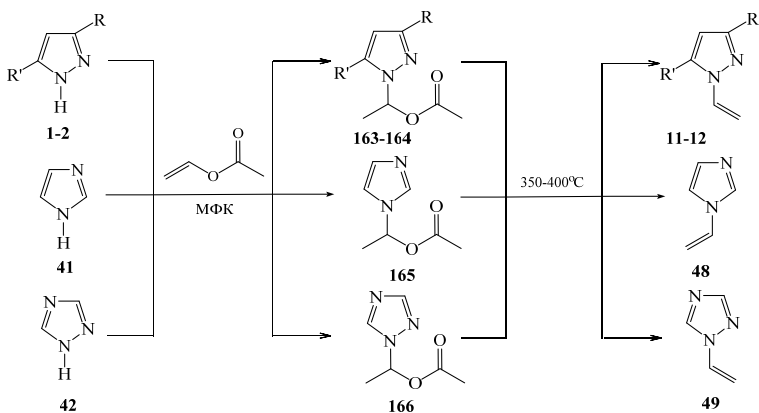
Рис. 2 Вид молекулы соединения **162** без атомов водорода.

С целью синтеза N-винилазолов на базе винилацетата без применения ртутных катализаторов были получены 1-(1'-ацетоксиэтил)азолы **163-166** в условиях МФК с выходом 40-90 %.

При изучении второй стадии синтеза N-винилазолов **14,15,43,44** оказалось, что в отличие от 1-(1'-ацетоксиэтил)пиррола, термическое расщепление 1-(1'-ацетоксиэтил)азолов **163-166** протекает в жестких условиях (350-400 °С).

Установлено также, что при пиролизе водного раствора 1-(1'-ацетоксиэтил)азолов (**163-166**) выход N-винилазолов повышается на 10-15 %. Наличие воды в реакционной среде предотвращает процесс смолообразования.





1, 11, 163 R=R'=H; 2, 12, 164 R=CH<sub>3</sub>, R'=H ÷ R=H, R'=CH<sub>3</sub>

В заключение можно отметить, что в условиях межфазного катализа (МФК) реакция NH-азолов с винилацетатом делает процесс селективным в отношении атаки аниона азота по α-углеродному атому винильной группы с образованием продукта присоединения.

### Выводы

1. Установлено, что при алкилировании NH-азолов в условиях межфазного катализа β-функциональнозамещенными галогеналканами в зависимости от природы азола, реакцию алкилирования можно осуществить в воде или в органическом растворителе.
2. Выяснено, что скорость дегидрохлорирования 1-хлорэтилпиразолов снижается при переходе от пиразола к 3,5-диметилпиразолу. Такое отличие можно объяснить затруднением отрыва протона под действием электронодонорных метильных заместителей.
3. Установлено, что при алкилировании пиразолов *цис*-1,4-дихлорбутеном-2 продуктами моноалкилирования являются бициклические соли, а при алкилировании *транс*-1,4-дихлорбутеном-2 образуется *транс*-1-(4-хлорбутен-2-ил)пиразол, не способный к внутримолекулярной циклизации. Последний, однако, при длительном стоянии постепенно претерпевает межмолекулярную кватернизацию с образованием полисолей.
4. Переход от хлорбутенилпиразолов к бутаденилпиразолам осуществлен дегидрохлорированием спиртовой и водной щелочью в условиях МФК. Было обнаружено, что в первом случае, наряду с элиминированием соляной кислоты, протекает также нуклеофильное замещение аллильного атома хлора на спиртовой остаток.
5. Осуществлена реакция Дильса-Альдера бутаденилпиразолов с малеиновым ангидридом. Установлено, что:
  - а. введение метильных групп в пиразольное кольцо способствует образованию *цис*-бутаденилпиразолов, не вступающих в реакцию Дильса-Альдера.

- б. в реакцию вступает лишь 30 % транс-1-(1',3'-бутадиенил)пиразола, являющегося *транс-(S)-цис*-формой.
- Установлено, что при радикальной полимеризации 1-винил-4-функционально-замещенных пиразолов 5-метил- изомеры полимеризуются с большей скоростью, чем 3-метил- изомеры, что объясняется нарушением копланарности N-винильного фрагмента и азольного цикла, приводящей к увеличению активности образующегося первичного радикала за счет снижения сопряжения между винильным фрагментом и азольным кольцом.
  - С целью разработки экологически безопасного способа получения винилпиразолов синтез винильных мономеров пиразольного ряда осуществлен гетерогенным методом – путем закрепления ртутных солей на поливинилпиразольной матрице.
  - Изучено бромирование 1,3- и 1,5-диметил-4-функциональнозамещенных (-CHO, -CH<sub>2</sub>OH, -COOH) пиразолов и предложен возможный механизм образования конечных продуктов.
  - При взаимодействии продуктов реакции пиразола с акролеином, решающим фактором в ассоциации двух молекул пиразолальдегида, с одной молекулой воды, по-видимому, являются водородные связи, образующиеся за счет более нуклеофильных пиридиновых атомов пиразольного кольца 3,5-диметил-1-(2-формилэтил)пиразола.
  - По данным ЯМР <sup>1</sup>H спектров пиразол-4-альдоксими являются *син*-изомерами, однако по химическим свойствам и данным рентгенструктурного анализа однозначно установлено, что указанные соединения имеют *анти*-конфигурацию.
  - Проведенные исследования свидетельствуют об эффективном сорбирующем свойстве полимерных энтеросорбентов, что может служить основанием для их дальнейшей предклинической апробации в качестве средств профилактики заболеваний, связанных с повышением уровня холестерина и рекомендовать как эффективные средства для борьбы с ожирением и атеросклерозом.
  - Установлено, что применение аллил-винильных кросс-агентов пиразольного ряда вместо обычных кросс-агентов (*n*-дивинилбензол), приводит к увеличению сорбционной емкости сорбента.

***Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях***

- Гзырян А.Г., Егоян Р.В., Аттарян О.С., Даниелян В.А., Дарбинян Э.Г. // *Гомо- и сополимеризация изомерных 1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метилпиразолов*. Арм. хим. ж., 1986, т. 39, № 6, с. 369 - 373.
- Darbinian E.G., Attarian H.S., Hasratian G.V., Eliazian G. A., Matsoyan S.G. // *Synthesis of vinylazoles by dehydrochlorination of chloroethylazoles under interphase catalysis conditions*. VI International conference on organic synthesis. Abstr. of papers, Moscow, 1986, p. 154.
- Аттарян О.С., Асратян Г.В., Дарбинян Э.Г., Мацоян С.Г. // *Синтез 1-винилпиразола*. ЖОрХ, 1988, т. 24, вып. 6, с. 1339.
- Аттарян О. С., Петросян Д. Г., Погосян А.С., Асратян Г.В., Дарбинян Э.Г. // *Перевинилирование 3(5)-метилпиразола, 3,5-диметилпиразола и 1.2.4-триазола винилацетатом в присутствии ацетата ртути, связанного на полимерной подложке*. Всесоюзная конференция “Применение металлокомплексного анализа в органическом синтезе”. Тез. докл., Уфа, 1989, с. 30.

5. Аттгарян О.С., Элиазян Г.А., Петросян Д.Г., Дарбинян Э.Г., Мацоян С.Г., Киноян Ф.С. // *Синтез и полимеризация 1-винил-3(5)-метил-4-метоксипиразолов*. Все-союзная конференция “Радикальная полимеризация”. Тез. докл., Горкий, 1989, с 98-99.
6. Аттгарян О.С., Асратян Г.В., Элиазян Г.А., Паносян Г.А., Киноян Ф.С., Дарбинян Э.Г. // *Алкилирование пиразолов и 1,2,4-триазола цис- и транс-1,4-дихлорбутенами-2 в условиях межфазного катализа*. ХГС, 1989, № 4, с. 497-503.
7. Аттгарян О.С., Асратян Г.В., Гавалян В.Б., Киноян Ф.С., Элиазян Г.А., Дарбинян Э.Г. // *Комплексы 1-винил-, 1-аллил-, 1-пропаргил- и 1-(бутадиен-1,3-ил)-1,2,4-триазолов с хлоридами переходных металлов и их свойства*. Координац. химия, 1989, т. 15, вып. 5, с. 707 – 711.
8. Аттгарян О.С., Элиазян Г.А., Овакимян Э.В., Асратян Г.В., Дарбинян Э.Г., Мацоян Э.Г. // *Исследование сополимеризации винилацетата с некоторыми винилазолами*. Хим. ж. Армении, 1996, т. 49, N 1-3, с. 161-165.
9. Аттгарян О.С., Элиазян Г.А., Петросян Д.Г., Киноян Ф.С., Мацоян С.Г. // *Синтез и полимеризация 1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метил-4-оксиметилпиразолов*. Хим. ж. Армении, 1997, т. 50, № 3-4, с. 188-192.
10. Аттгарян О.С., Григорян А.Дж., Мацоян М.С., Киноян Ф.С., Мацоян С.Г. // *Синтез и пиролиз 1-( $\alpha$ -ацетоксиэтил)пиразолов*. Хим. ж. Армении, 2000, т. 53, № 1-2, с. 92-95.
11. Аттгарян О.С., Григорян А. Дж., Мацоян С.Г. // *Синтез N-винилпиразолов методом гетерогенного катализа*. Хим. ж. Армении, 2000, т. 53, № 3-4, с. 66-71.
12. Аттгарян О.С., Григорян А.Дж., Петросян Д.Г., Мацоян С.Г. // *Синтез сетчатых сополимеров 1-винил-3(5)-метилпиразола с повышенной сорбционной способностью*. Хим. ж. Армении, 2000, т. 53, № 3-4, с. 72-76.
13. Хачатрян С.Ф., Мацоян М.С., Киноян Ф.С., Аттгарян О.С. // *Высокоэффективные энтеросорбенты на основе поливинилтриазолов, снижающие уровень холестерина в крови*. Лекарства и медицина, 2003, т. 4, с. 60-65.
14. Аттгарян О.С., Мартиросян С.С., Асратян Г.В., Мацоян С.Г. // *Нуклеофильное замещение атома брома хлором в 1-( $\beta$ -бромэтил)пиразолах*. Хим. ж. Армении, 2003, т. 56, № 3, с. 70-71.
15. Мартиросян С.С., Аттгарян О.С., Григорян Р.Т., Паносян Г.А., Киноян Ф.С., Асратян Г.В., Мацоян С.Г. // *Синтез и свойства 1-( $\beta$ -бромэтил)пиразолов*. Хим. ж. Армении 2004, т. 57, № 3, с. 95-104.
16. Аттгарян О.С., Мартиросян С.С., Мацоян С. Г. // *Радикальная полимеризация и сополимеризация 1-винил-4-формилпиразолов*. Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, № 4, с. 102-110.
17. Аттгарян О.С., Мартиросян С.С., Паносян Г.А., Мацоян С.Г. // *Синтез N-(2'-винил-оксиэтил)пиразолов*. ЖОХ, 2004, т. 74, вып. 8, с. 1365 - 1367.
18. Аттгарян О.С., Антаносян С.К., Григорян Р.Т., Мартиросян С.С., Мацоян С.Г. // *К вопросу формилирования 1-( $\beta$ -оксиэтил)-3,5-диметилпиразола по методу Вильсмейера-Хаака*. Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, № 1-2, с. 131-133.
19. Хачатрян С.Ф., Аттгарян О.С., Мацоян М.С., Киноян Ф.С., Асратян Г.В. // *Новый метод синтеза N-винилимидазола*. Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, № 1-2, с. 134-136.
20. Attaryan O.S., Matsoyan S.G., Martirosyan S.S. // *Synthesis of N-vinylpyrazoles*. Chem. Heterocycl. Comp., 2005, v. 41, № 4, p. 452-455.

21. Аттарян О.С., Балтаян А.О., Мацоян С.Г. // *Синтез 1-карбоксиитил-3-метил- и 1-карбоксиитил-5-метилпиразолов*. Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, № 4, с. 68-70.
22. Хачатрян С.Ф., Аттарян О.С., Мацоян М.С., Киноян Ф.С., Асратян Г.В. // *Синтез и полимеризация 1-винил-1,2,4-триазола. Исследование токсикологических свойств и степени набухаемости редкосшитых поливинилтриазолов*. Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, № 4, с. 115-121.
23. Аттарян О.С., Балтаян А.О., Мацоян С.Г. // *Реакция 3(5)-метилпиразола с винилацетатом в присутствии ацетата ртути*. ЖОрХ, 2005, т. 41, вып. 3, с. 476-477.
24. Аттарян О.С., Геворкян А.А., Антаносян С.К., Мартиросян С.С., Паносян Г.А., Мацоян С.Г. // *Некаталитическое О-алкилирование спиртов пиразолилкарбинолами*. ЖОХ, 2005, т. 75, вып. 9, с. 1575-1576.
25. Аттарян О.С., Геворкян А.А., Антаносян С.К., Мацоян С.Г. // *Экструзия формальдегида при нагревании бис-пиразолилметиловых эфиров*. ЖОХ, 2006, т. 77, вып. 6, с. 1053-1054.
26. Аттарян О.С., Балтаян А.О., Бадалян К.С., Минасян Г.Г., Мацоян С.Г. // *Цианоэтилирование пиразолов в условиях межфазного катализа и гидрирование продуктов цианоэтилирования*. ЖОХ, 2006, т. 76, вып. 7, с. 1180-1182.
27. Аттарян О.С., Антаносян С.К., Паносян Г.А., Асратян Г.В., Мацоян С.Г. // *Формилирование 3,5-диметилпиразола по Вильсмейеру-Хааку*. ЖОХ, 2006, т. 76, вып. 11, с. 1901-1903.
28. Аттарян О.С. // *Формилирование 1-(β-бромэтил)-3-метилпиразола*. Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, № 2, с. 120-121.
29. Аттарян О.С., Антаносян С.К., Киноян Ф.С., Тамазян Р.А., Паносян Г.А., Мацоян С.Г. // *Строение продуктов реакции пиразолов с акролеином*. ЖОрХ, 2006, т. 42, вып. 12, с. 1875-1877.
30. Асратян Г.В., Аттарян О.С. // *Алкилирование NH-гетероциклов дигалогеналканами в условиях межфазного катализа*. Хим. ж. Армении, 2007, т. 60, № 4, с. 749 – 761.
31. Аттарян О.С., Балтаян А.О., Мацоян С.Г. // *Синтез α-метил-β-(3-метилпиразол-1-ил)- и α-метил-β-(5-метилпиразол-1-ил)пропионовых кислот и их этерификация винилацетатом*. ЖОХ, 2007, т. 77, вып. 2, с. 325-328.
32. Аттарян О.С., Акопян Г.А., Бадалян К.С., Асратян Г.В. // *Бромирование 1,3-диметил- и 1,5-диметил-4-пиразолкарбоновых кислот*. ЖОХ. 2007, т. 77, вып. 2, с. 335-336.
33. Аттарян О. С., Акопян Г. А., Бадалян К.С., Минасян Г.Г., Асратян Г. В. // *Бромирование 1,3-диметил- и 1,5-диметил-4-формилпиразолов*. ЖОХ, 2007, т. 77, вып. 10, с. 1757-1758.
34. Аттарян О.С., Балтаян А.О., Сагателян Р.Е., Такмазян К.Ц. // *Синтез N-винилазолов на базе винилацетата без применения ртутных катализаторов*. ЖОХ, 2007, т. 77, вып. 12, с. 2031-2033.
35. Аттарян О. С., Акопян Г. А., Бадалян К.С., Минасян Г. Г., Асратян Г. В. // *Бромирование 1,3-диметил- и 1,5-диметил-4-формилпиразолов*. // ЖОрХ, 2007, т. 43, вып 11, с. 1739.
36. Baltayan A.O., Sargisyan S.A., Attaryan H.S. // *Synthesis of β-(3-methylpyrazol-1-yl)propionic vinyl ester and β-(5-methylpyrazol-1-yl)propionic vinyl ester. Study of copolymerization with vinyl acetate*. International Conference “ New polymers and radioprotectors for biology and medicine “. Yerevan, 2007, p. 33-35.

37. Аттгарян О.С., Балтаян А.О., Сагателян Р.Е., Такмазян К.Ц. // *Синтез 1-(2'-аминоэтил)пиразолов в условиях межфазного катализа*. ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 1, с. 144-146.
38. Аттгарян О.С., Балтаян А.О., Паносян Г.А., Саргсян С.А., Мацоян С.Г. // *Синтез, строение 1-(бута-1,3-диенил)пиразолов и их применение в диеновом синтезе*. ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 3, с. 472-475.
39. Аттгарян О.С., Геворкян А.А., Антаносян С.К., Паносян Г.А., Асратян Г.В. // *Некаталитическое алкилирование фенола 1,3,5-триметилпиразол-4-илметанолом*. ЖОХ, 2008, т. 78, № 3, с. 521-522.
40. Аттгарян О.С., Антаносян С.К., Асратян Г.В. // *Синтез 1-(2'-гидроксиэтил)-3,5-диметил-4-формилпиразола*. ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 3, с. 523-524.
41. Аттгарян О.С., Балтаян А.О., Асратян Г.В. // *1-Винил-3-метил- и 1-винил-5-метилпиразолы в реакциях Дильса – Альдера с циклогекса-1,3-диеном и гидрирование полученных аддуктов*. ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 4, с. 645-647.
42. Аттгарян О.С., Балтаян А.О., Асратян Г.В. // *Водный гидролиз сложных эфиров 1-(2'-аминоэтил)-3-метил- и 1-(2-аминоэтил)-5-метилпиразолов*. ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 7, с. 1192-1193.
43. Аттгарян О.С., Балтаян А.О., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.В., Асратян Г.В. // *Синтез и кристаллическая структура 3-{(2-карбоксиэтил)-[2-(3-метилпиразол-1-ил)этил]амино}- и 3-{(2-карбоксиэтил)-[2-(5-метилпиразол-1-ил)этил]амино}пропановых кислот*. ЖОХ, 2009, т. 79, вып. 4, с. 697-698.
44. Балтаян О.С., Рстакян В.И., Антаносян С.К., Акопян Г.А., Аттгарян О.С., Асратян Г.В. // *Бромирование 1,3-диметил- и 1,5-диметил-4-гидроксиметилпиразолов*. ЖОХ, 2009, т. 79, вып. 4, с. 701-702.
45. Балтаян А.О., Рстакян В.И., Антаносян С.К., Киноян Ф.С., Аттгарян О.С., Асратян Г.В. // *Алкилирование пиразолов этиленхлоргидрином в условиях межфазного катализа*. ЖОХ, 2009, т. 79, вып. 11, с. 1895-1897.
46. Аттгарян О.С. // *Термическое расщепление метилового эфира 3[(2-метоксикарбонилэтил)-(2-пиразол-3-метил-1-ил-этил)амино]пропионовой кислоты*. Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, № 3-4, с. 432-434.
47. Балтаян А.О., Рстакян В.И., Антаносян С.К., Тадевосян Д.А., Аттгарян О.С., Асратян Г.В. // *Спектры ЯМР <sup>13</sup>C 4-гидроксиметилпиразолов и их химическое поведение при термообработке*. ЖОХ, 2010, т. 80, вып. 5, с. 831-833.
48. Балтаян А.О., Саакян А.А., Аттгарян О.С., Асратян Г.В. // *Синтез 1-винил-4-пиразолкарбонновых кислот*. ЖОХ, 2010, т. 80, вып. 5, с. 834-836.
49. Балтаян А.О., Рстакян В.И., Аттгарян О.С., Асратян Г.В. // *Маршрут образования бис(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)метана при хлорировании 4-гидроксиметил-1,3,5-триметилпиразола*. ЖОХ, 2010, т. 80, вып. 6, с. 1038-1039.
50. Аттгарян О.С. // *Синтез сложных виниловых эфиров N-карбоксиэтилпиразолов*. Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, № 3, с. 394-397.
51. Attaryan H.S., Rstakyan V.I., Hayotsyan S.S., Hasratyan G.V. // *Non-catalytic alkylation of aniline with 1,3,5-trimethyl-4-hydroxymethylpyrazole*. 2-nd International Conference on Organic Chemistry: "Advances in Heterocyclic Chemistry", Tbilisi, 2011, p. 226.
52. Attaryan O.S, Rstakyan V.I., Hasratyan G.V. // *Reactions of 3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole with electrophiles*. Russ. J. Gen. Chem., 2012, v. 82, № 10, p. 1724-1727.

53. Аттгарян О.С., Рстакийн В.И., Айоцян С.С., Асратян Г.В. // *Некаталитическое алкилирование анилина 1,3,5-триметил-4-гидроксиметилпиразолом*. ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 1, с. 164.
54. Attaryan H.S., Rstakyan V.I., Hayotsyan S.S., Hasratyan G.V. // *Non-Catalytic Alkylation of Phenol and Aniline with 1-Hydroxymethylpyrazole*. Russ. J. Gen. Chem., 2012, v. 82, № 7, pp. 1319-1321.
55. Аттгарян 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.
56. Бадалян К.С., Акопян А.Э., Саакян Л.А., Аттгарян О.С., Асратян Г.В. // *Окисление N-алкил-3(5)метил-4-формилпиразолов в условиях межфазного катализа*. Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 3, с. 394-397.
57. Аттгарян О.С., Саакян А.А., Акопян А.Э., Саакян Л.А., Асратян Г.В. // *Изучение реакции этерификации 3,5-диметил-1-фенил-4-пиразолуксусной кислоты*. ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 9, с. 1575-1577.
58. Аттгарян 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.
59. Аттгарян О.С., Бадалян К.С., Маркосян А.Дж., Асратян Г.В. // *Функциональнозамещенные пиразолы. Синтез, свойства и структурные вопросы*. Сб. Трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии", Ереван, НАН РА, 2012, с. 79-86.
60. Аттгарян О.С., Рстакийн В.И., Айоцян С.С., Асратян Г.В. // *Некаталитическое алкилирование бензиламина 1,3,5-триметил-4-гидроксиметилпиразолом*. ЖОХ, 2013, т. 83, вып. 6, с. 1048-1049.
61. Аттгарян О.С., Саакян А.А., Асратян Г.В. // *Необычное поведение 1-(2-хлорэтил)-4-гидроксиметилпиразолов при термообработке*. ЖОХ, 2013, т. 83, вып. 8, с. 1399-1401.
62. Аттгарян О.С., Саакян А.А., Асратян Г.В. // *Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метил-4-функционально замещенных пиразолов. Эффекты метильных заместителей пиразольного кольца при радикальной полимеризации*. Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, N 1, с. 126-131
63. Бадалян К.С., Акопян А.Э., Аттгарян О.С., Асратян Г.В. // *Формилирование 1H-пиразолов по Вильсмейеру-Хааку*. ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 4, с. 697-699.

## ԱԹԹԱՐՅԱՆ ՀՈՎՇԱՆՆԵՍ ՍԱՐԳՄԻ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱԶՈՒՆԵՐԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼԱՑՄԱՆ  
ՏԵՆՆՈՒՂՈԳԻՄՈՒՆԵՍ ՍՈՐԴԵԼԱՎՈՐԿՈՂ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ ԵՎ  
ՍՏԱՑՎԱԾ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՌԻՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄ

### ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Մշակվել է ջրում և օրգանական լուծիչներում միջֆազ կատալիզի պայմաններում 1,2-դիքլոր-, 1,2-դիբրոմէթանով, 2-քլորէթիլամինով, 2,2'-դիքլորդիէթիլէթերով, 1,4-դիքլորբութեն-2-ով պիրազոլների N-ալկիլման պարզ եղանակ: ՈՒսումնասիրվել են ռեակցիայի ընթացքի վրա ազդող բոլոր գործոնները, որոնք հեշտացնում են ալկիլման պրոցեսների մոդելավորումը:

ՈՒսումնասիրվել են վերոհիշյալ վերջնանյութերից N-վինիլ- և N-բութադիենիլպիրազոլների սինթեզի եղանակները և ստացված մոնոմերների համա- և հոմոպոլիմերման օրինաչափությունները:

1-Վինիլ-3(5)-մեթիլպիրազոլի (որը հանդիսանում է 3-մեթիլ- և 5-մեթիլ-պիրազոլների խառնուրդ) ռադիկալային պոլիմերման մակրոկինէտիկական ուսումնասիրելիս պրոցեսի արագության հավասարման մեջ նկատվել է կախվածություն մոնոմերի կարգի և կոնցենտրացիայի միջև: Դիտված անոմալիան բացատրվում է նշված մոնոմերների համապոլիմերմամբ, որի դեպքում 5-իզոմերը ցուցաբերում է առավել ակտիվություն և համապոլիմերը, անկախ ելային կոմպոնենտների հարաբերակցությունից, հազեցած է այդ իզոմերի օդակներով:

Ուսումնասիրվել են նաև իմիդազոլի, տրիազոլի և տետրազոլի ալկիլացումը 1,2-դիքլորէթանով և ստացված արգասիքների հետագա դեհիդրոհալոգենացմամբ N-վինիլազոլների առաջացումը մեկ փուլով:

Հաշվի առնելով, որ 1-վինիլ- 1,2,4-տրիազոլի հոմոպոլիմերները ջրալուծ են, սինթեզվել են վերջինիս և *yz*-դիվինիլբենզոլի ցանցկեն համապոլիմերները և ուսումնասիրվել որպես էստերոսորբենտներ: Հաստատվել է, որ *in vitro* և *in vivo* պայմաններում նշված սորբենտներն արդյունավետ կերպով կլանում են արյան մեջ առկա խոլեսթերինը:

Իրականացվել է ազոլների վինիլացման հոմոգեն պրոցեսի հետերոգենացումը սնդիկի ագետատով, վերջինս ամրացնելով պոլիվինիլպիրազոլների թաղանթներին: Նման հետերոգեն կատալիզատորներն էկոլոգիապես անվտանգ են, բավականաչափ արդյունավետ և ունեն բազմակի օգտագործման հնարավորություն՝ հեշտացնելով պրոցեսի մոդելավորումը:

Վիլսմեյեր-Հակի եղանակով իրականացվել է 1-ալկիլպիրազոլների ֆորմիլացումը դիմեթիլֆորմամիդի և ֆոսֆորի օքսիքլորդի առկայությամբ: Ցույց է տրվել, որ նույն պայմաններում պիրազոլները և 1-հիդրօքսիէթիլպիրազոլները չեն ֆորմիլանում: Վերջիններիս ֆորմիլացումն իրականացվել է այլընտրանքային ճանապարհներով:

4-Ֆորմիլպիրազոլների հիման վրա մշակվել է 4-հիդրօքսիմեթիլպիրազոլների սինթեզի մատչելի եղանակ՝ միջֆազ կատալիզի պայմաններում: Հաստատվել է, որ 1,3,5-եռմեթիլ-4-հիդրօքսիմեթիլպիրազոլն, ի տարբերություն ալիֆատիկ սպիրտների, պարզ եթերներ է առաջացնում 200 °C-ում տաքացնելիս: Վերջիններս ավելի բարձր ջերմաստիճանում (250 °C) տաքացնելիս տեղի է ունենում ֆորմալդեհիդի էքստրոզիա՝ բիսպիրազոլիմեթանի առաջացմամբ:

Ուսումնասիրվել է ֆենոլի, անիլինի և բենզիլամինի ոչ կատալիտիկ ալկիլացումը 1,3,5-եռմեթիլ-4-հիդրօքսիմեթիլպիրազոլով և պարզվել է, որ ալկիլացումն ընթանում է ոչ սովորական ձևով: Այսպես՝ ֆենոլի ալկիլացումն ընթանում է արոմատիկ օդակի *yz*- և *o*-դիրքերում, անիլինի ալկիլացումը՝ ազոտով, իսկ բենզիլամինի ալկիլացման ժամանակ 1,3,5-եռմեթիլ-4-հիդրօքսիմեթիլպիրազոլը հանդես է գալիս որպես ֆորմալդեհիդի դոնոր և արդյունքում ստացվում է N-բենզիլբենզալդիմին: Գրեթե նմանատիպ է ընթանում վերոհիշյալ տեղակալված բենզոլների ալկիլացումը 1-հիդրօքսիմեթիլպիրազոլով:

Մշակվել է 4-ֆունկցիոնալ տեղակալված (ֆորմիլ, հիդրօքսիմեթիլ, կարբօքսիլ) 1-վինիլպիրազոլների սինթեզի եղանակ: Իրականացվել է վերոհիշյալ մոնոմերների ռադիկալային պոլիմերումը լուծույթում: Պարզվել է, որ 5-մեթիլ տեղակալված իզոմերները ռադիկալային պոլիմերման ժամանակ ցուցաբերում են մեծ ակտիվություն 3-մեթիլ տեղակալված իզոմերների համեմատ: Համաձայն ՄՄՌ-<sup>13</sup>C սպեկտրների տվյալների 5-մեթիլ-իզոմերներում վինիլային խմբի C<sub>β</sub> ածխածնի ատոմը շեղված է դեպի թույլ դաշտ: Դա վկայում է N-վինիլային ֆրագմենտում p-π զուգորդման նվազման և կոպլանարության խախտման մասին, որն էլ բերում է առաջնային ռադիկալի ակտիվության և պոլիմերման ռեակցիայի արագության մեծացման:

Մինթեզվել են պիրազոլային շարքի նոր կարող ազենտներ, ուսումնասիրվել է դրանց համապոլիմերումը 1-վինիլ-3(5)-մեթիլպիրազոլի հետ: Ստացված համապոլիմերները փորձարկվել են որպես սորբենտներ՝ թթվային լուծույթներից թանկարժեք մետաղների իոնները կորզելու համար: Հաստատվել է, որ պիրազոլային շարքի կարող ազենտներ կիրառելիս մեծանում է սորբենտների սորբցիոն տարողությունը՝ համեմատած հայտնի կարող ազենտների հետ (*yz*-դիվինիլբենզոլ):

Առաջարկվել է 1-(2-քլորեթիլ)-4-ֆորմիլպիրազոլների օքսիդացման եղանակ ՄՖԿ պայմաններում, սենյակային ջերմաստիճանում, ինչը թույլ է տալիս խուսափել մեթիլ խմբերի օքսիդացումից: Պարզվել է, որ նշված ֆորմիլպիրազոլների դեհիդրոքլորացման ռեակցիայի արագությունը նվազում է օդակում էլեկտրադոնոր տեղակալիչների ավելացմանը զուգընթաց: Մինթեզված 1-վինիլ-4-պիրազոլկարբոնաթթուներով իրականացվել է խիտոզանի մոդիֆիկացիան և ուսումնասիրվել են ստացված թաղանթների հակաայրվածքային հատկությունները: Ինչպես և սպասվում էր, պիրազոլկարբոնաթթուներն ավելի են ուժեղացնում խիտոզանի հակաայրվածքային հատկությունները:



**RESEARCH OF TECHNOLOGICALLY MODULATING FUNCTIONALIZATION  
REACTIONS OF AZOLES AND INVESTIGATIONS OF PROPERTIES OF THE  
OBTAINED COMPOUNDS**

**SUMMARY**

The phase transfer protocol for alkylation reactions in aqueous media has been developed for N-alkylation of pyrazoles with 1,2-dichloro- and 1,2-dibromoethanes, 2-chloroethylamine, 2,2'-dichlorodiethylether, 1,4-dichlorobut-2-ene. All factors affecting the reaction procedure and supporting its modulation were investigated.

The methods of synthesis of N-vinyl and N-butadienyl pyrazoles from the above mentioned compounds have been investigated. The homo- and copolymerization patterns were investigated for the obtained monomers.

By the investigation of macrokinetical properties of radically induced polymerization of 1-vinyl-3(5)-methylpyrazoles (which represents the mixture of substituted 3-methyl- and 5-methylpyrazoles in the 3:2 ratio) it was shown, that the polymerization rate depends on the concentration of the 5-methyl isomer of the monomer. The observed anomaly can be explained by the copolymerization of the initial monomers, in which case 5-isomer shows greater activity and the copolymer, independently from the concentrations of initial components is saturated with the units of that isomer.

The alkylations of imidazole, triazole and tetrazole with  $\beta$ -dihalogenoalkanes and the obtaining of the vinyl derivatives via the further dehydrohalogenization of the obtained product in one pot were investigated.

Taking into account that the homopolymers of 1-vinyl-1,2,4-triazole are water soluble, the net-copolymers of the last and p-divinylbenzene were synthesized and their applicability as enterosorbents were investigated. It was proven that as in *in vitro* as well as *in vivo* conditions the mentioned sorbents efficiently absorb cholesterol from the blood.

The homogenic process of vinylation of triazoles with mercury(II)acetate catalysis was transformed into heterogeneous process with binding of mercury acetate catalyst on the polyvinylpyrazole support. The polyvinylpyrazole immobilized (due to its ligand activity) mercury salts represent an ecologically safe, fairly effective complex catalysts with the possibilities for the multiple usage and ease for modelling of processes.

By the Vilsmeier-Haack reaction the formylation of 1-alkylpyrazoles was carried out by interaction with DMF and phosphorus oxytrichloride. It was shown, that 1-H pyrazoles and 1-hydroxyethylpyrazoles do not undergo formylation in these conditions. The alternative ways for obtaining of 1-H-4-formylpyrazoles and 1-hydroxyethyl-4-formylpyrazoles were developed.

On the basis of 4-formylpyrazoles the facile PTC methods for the synthesis of 4-hydroxymethylpyrazoles were developed. It was shown, that 1,3,5-trimethyl-4-oxymethylpyrazole, in contrary to aliphatic, allylic and benzylic alcohols, forms ethers even in the absence of acidic agents or catalyst upon heating up to 200 °C. By heating to the higher temperatures >250 °C the extrusion of formaldehyde occurs from the ethers, leading to the formation of bispyrazolylmethane.

The non-catalytic alkylation of phenol, aniline and benzylamine with 1,3,5-trimethyl-4-hydroxymethylpyrazole was investigated and it was shown, that the alkylation proceeds in non-ordinary way. Thus, in case of phenol, the products of *o*- and *p*-alkylation of the aromatic ring are formed, whereas in case of aniline the only N-alkylation product is formed, on the other hand, in interaction with benzylamine 1,3,5-trimethyl-4-hydroxymethylpyrazole acts as a donor of formaldehyde and as a result, the N-benzylidene benzylamine is formed. Almost the same way is processing the alkylation of substituted benzenes with 1-hydroxymethylpyrazole.

The methods of preparation of 4-functionalized (formyl, carboxyl, hydroxymethyl)-1-vinyl pyrazoles were developed. The radical polymerization of the mentioned monomers in the solution were performed. It was revealed, that 5-methyl isomers reveal greater activity in the radical polymerization compared to 3-methyl substituted isomers. According to <sup>13</sup>C NMR spectroscopic data, in 5-methyl isomer, the C<sub>β</sub> carbon atom of the vinyl group is shifted to the weaker fields. It shows on the decrease in p-π conjugation in the N-vinyl fragment and distortion of coplanarity, which on its turn, results in greater activity of the primary radical, which on its turn increases the rate of polymerization reaction.

The new cross linking agents of pyrazole type were obtained and their copolymerization with 1-vinyl-3(5)methylpyrazole was investigated. The obtained copolymers were tested as sorbents for extraction of the valuable metals from the acidic solutions. It was proven, that by the usage of the pyrazole type linking agents, the sorption capacity of the polymers is increased compared to the known linking agents (p-divinylbenzene).

The new method for oxidation of 1-(2-chloroethyl)-4-formylpyrazoles in the conditions of the phase transfer catalysis at the room temperature was proposed, allowing to avoid oxidation of methyl substituents. It was established, that the speed of the dehydrochlorination of the last is decreasing with the increasing of the quantity of the electron donor substituents. With the synthesized 1-vinyl-4-pyrazolecarboxylic acids, the modification of the chitosan was performed, and anti - burning properties of the obtained layers were investigated: As it was expected, the pyrazole carboxylic acids increase the anti-burning properties of chitosan.