

ՀՀ ԳԱԱ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ԽԱԶԱՏՐՅԱՆ ՀԱՍՄԻԿ ՆՎԵՐԻ

**ԱԶԱ-ՄԻՔԱՅԵԼԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆ ԱԶՈԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ ԵՎ
ՍՏԱՑՎԱԾ ԱԴԴՈՒԿՏՆԵՐԻ ՀԵՏԱԳԱ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ**

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

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

Գիտական ղեկավար՝
ք.գ.դ., պրոֆեսոր,
Հովհաննես Սարգսի Աթաբաջյան

ԵՐԵՎԱՆ - 2018

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ	5
ԳԼՈՒԽ 1. ԱԶԱ-ՄԻՔԱՅԵԼԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆ ԱԶՈԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ և ՍՏԱՑՎԱԾ ԱԴԴՈՒԿՏՆԵՐԻ ՀԵՏԱԳԱ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ (գրական ակնարկ)	7
1.1. Ազա-Միքայելի ռեակցիան հիմքերի առկայությամբ	9
1.2. Թթուներով կատալիզվող ազա-Միքայելի ռեակցիաները	12
1.3. Ազա-Միքայելի ռեակցիայի իրականացման այլընտրանքային եղանակներ	16
1.4. Թանկարժեք, լանթանոիդային շարքի և անցումային մետաղների իոններով կատալիզվող ազա-Միքայելի ռեակցիաներ	18
1.5. Ազա-Միքայելի ռեակցիան իոնական լուծիչներում	26
1.6. Ազա-Միքայելի ռեակցիան ջրային միջավայրում	31
1.7. Ազա-Միքայելի ռեակցիան այլ կատալիտիկ համակարգերում	33
1.8. Ազա-Միքայելի ռեակցիան կատալիզատորի և լուծիչի բացակայության պայմաններում	34
ԳԼՈՒԽ 2. ԱԶԱ-ՄԻՔԱՅԵԼԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆ ԱԶՈԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ ԵՎ ՍՏԱՑՎԱԾ ԱԴԴՈՒԿՏՆԵՐԻ ՀԵՏԱԳԱ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ (արդյունքների քննարկում)	39
2.1. Ազա-Միքայել ռեակցիան ազոլների և մեթիլվինիլկետոնի միջև	39
2.2. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և կրոտոնալդեհիդի միջև	42
2.3. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և թթուների միջև:	
2.3.1. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և կրոտոնաթթվի միջև	48
2.3.2. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և դարչնաթթվի միջև.....	50

2.3.3. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և մալեինաթթվի միջև	55
2.3.4. Ազա Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և ալիլցիանիդի (բուլթ-3-եննիտրիլի) միջև	57
2.4. Ազա-Միքայելի ռեակցիայի հիման վրա ստացված պիրազոլային շարքի միացման վերջնանյութերի քիմական հատկությունները	60
2.4.1. 1-Տեղակալված 3,5-դիմեթիլպիրազոլների կոմպլեքսագոյացման հատկությունների ուսումնասիրությունը PdCl ₂ -ի հետ	61
2.4.2. 1-(2'-Ամինոէթիլ)-3,5-դիմեթիլպիրազոլի վարքը ազա-Միքայելի ռեակցիայում մեթիլակրիլատի հետ և ստացված միացման վերջնանյութերի ցիկլացումը	67
2.5. 3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի վարքը օքսիդացման և վերականգման ռեակցիաներում	70
ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՄԱՍ	73
Ազա-Միքայելի ռեակցիան ազոլների և մեթիլվինիլկետոնի միջև	73
Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և կրոտոնալդեհիդի միջև	74
Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և թթուների միջև: Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և կրոտոնաթթվի միջև	76
Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և դարչնաթթվի միջև	78
Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և մալեինաթթվի միջև	78
Ազա Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և ալիլցիանիդի (բուլթ-3-եննիտրիլի) միջև	80
Ազա-Միքայելի ռեակցիայի հիման վրա ստացված պիրազոլային շարքի միացման վերջնանյութերի քիմական հատկությունները:	

1-Տեղակալված 3,5-դիմերթիլպիրազոլների կոմպլեքսագոյացման հատկությունների ուսումնասիրությունը PdCl ₂ -ի հետ	82
1-(2'-Ամինոէթիլ)-3,5-դիմերթիլպիրազոլի վարքը ազա-Միքայելի ռեակցիայում մերթիլակրիլատի հետ և ստացված միացման վերջանյութերի ցիկլացումը	83
3-(3,5-Դիմերթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի վարքը օքսիդացման և վերականգման ռեակցիաներում	86
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	88
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ	89

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Աշխատանքի արդիականությունը: Ազդիների քիմիան ազոտ պարունակող հետերոցիկլիկ միացությունների կարևորագույն բաժիններից մեկն է: Ժամանակակից օրգանական սինթեզի կարևոր խնդիրներից է ստանալ այնպիսի միացություններ, որոնք օժտված կլինեն կենսաբանական ակտիվությամբ և հնարավոր կլինեն կիրառել բժշկության մեջ՝ կասեցնելով տարբեր ախտաբանական գործընթացների զարգացումը:

Այս նպատակի համար կարևոր է ազա-Միքայելի ռեակցիայի կիրառումը, որը հայտնի է որպես ածխածին-ազոտ կապի առաջացման համեմատաբար նոր եղանակ և լայնորեն կիրառվում է ֆունկցիոնալ տեղակալված միացությունների սինթեզի համար:

Այսպես, հակաքաղցկեղային, հակավիրուսային, հակասնկային պատրաստուկների ստացման համար որպես ելանյութ կիրառում են որոշ β -ամինոկարբոնիլային միացություններ, որոնք սինթեզվում են ազա-Միքայելի ռեակցիայի միջոցով:

Մասսայում կատալիզատորի բացակայության պայմաններում այս ռեակցիայի կիրառումը հնարավորություն է տալիս իրականացնել վերը նշված միացությունների սինթեզը՝ նվազեցնելով վերջանյութերի ինքնարժեքը:

Աշխատանքի նպատակը: Իրականացնել ազա-Միքայելի ռեակցիան ազդիների շարքում մասսայում առանց կատալիզատորի կիրառման: Ուսումնասիրել ստացված ադրուկտների որոշ քիմիական փոխարկումները և հատկությունները:

Գիտական նորույթը: Ցույց է տրվել, որ ազա-Միքայելի ռեակցիան լուծիչ-կատալիզատոր համակարգի բացակայության պայմաններում հաջողությամբ ընթանում է ազդիների շարքում՝ բերելով ֆունկցիոնալ տեղակալված նոր միացությունների ստացմանը:

Ապացուցվել է, որ լուծիչ-կատալիզատոր համակարգի բացակայության պայմաններում պիրազոլների միացումը կրոտոնաթթվին ավտոկատալիտիկ պրոցես է:

Ի տարբերություն ակտիվացած կրկնակի կապ պարունակող միացությունների, մեկուսացված կրկնակի կապ պարունակող միացությունները, մասնավորապես ալիլցիանիդի, ազա-Միքայելի ռեակցիային մասնակցելու կարևոր պայմանը կրկնակի կապի իզոմերումն է:

Մասսայում, կատալիզատորի բացակայության պայմաններում վերը նշված իզոմերումն ընթանում է 200-220 °C ջերմաստիճանում, իսկ լուծիչ-կատալիզատոր համակարգում՝ 20-40 °C ջերմաստիճանում:

Փորձնական նշանակությունը: Առաջարկվել են պարզ և տեխնոլոգիապես մոդելավորվող ռեակցիաներ մասսայում, կատալիզատորի բացակայության պայմաններում ազոլների շարքում ազա-Միքայելի ռեակցիան իրականացնելու համար:

Իրականացվել է 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի օքսիմի սինթեզը, ուսումնասիրվել են վերջինիս կոմպլեքսագոյացնող հատկությունները PdCl₂-ի հետ: Ցույց է տրվել, որ ստացված կոմպլեքսն, ի տարբերություն լիգանդի, ցուցաբերում է ավելի բարձր հակացնցումային հատկություններ:

Հրատարակությունները: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունը արտացոլված է 9 գիտական հոդվածներում և 4 միջազգային գիտաժողովների զեկույցներում:

Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են 4 միջազգային գիտաժողովներում. 4th International Conference of Young Scientists “Chemistry Today-2014” (Yerevan, Armenia, 2014); „2nd European Organic Chemistry Congress” (Amsterdam, Netherlands, 2017); „3rd World chemistry conference” (Texas, Dallas, USA, 2017); „10th International conference on chemistry education and research” (Oslo, Norway, 2018):

Աշխատանքի կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 102 էջերի վրա և կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (138 հղում) և պարունակում է 5 նկար, 8 աղյուսակ:

ԳԼՈՒԽ 1

ԱԶԱ-ՄԻՔԱՅԵԼԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆ ԱԶՈԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ ԵՎ ՍՏԱՑՎԱԾ ԱԴԴՈՒԿՏՆԵՐԻ ՀԵՏԱԳԱ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ (գրական ակնարկ)

Նուկլեոֆիլների միացումը ակտիվացած կրկնակի կապին գրականության մեջ հայտնի է «Միքայելի կոնդենսացիա» անվանումով և իր հայտնաբերումից մինչև օրս այն չի կորցրել հետաքրքրությունը օրգանական սինթեզով զբաղվողների համար:

Հետաքրքրությունը այս ռեակցիայի նկատմամբ պայմանավորված է նրանով, որ այն պարզ և էժան ճանապարհ է հանդիսանում տարբեր դասի օրգանական միացությունների սինթեզի համար, իսկ կոնդենսված միացություններից շատերը արտադրական կյանք են մտել:

Միքայելի կոնդենսացիայի հիմնական պայմանը, էլեկտրոֆիլների կրկնակի կապի ակտիվացված լինելն է որևէ էլեկտրոնակցեպտոր խմբով:

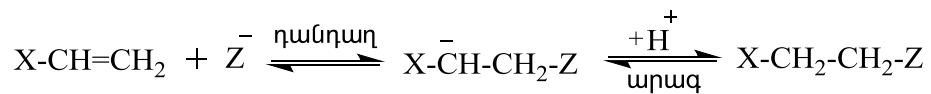
Վերը նշված ռեակցիայի տեսական հիմնավորումը տրվել է Ինգոլդի կողմից [1], իսկ փորձնականորեն ապացուցվել է մի շարք հեղինակների կողմից [2-5]:

Միքայելի ռեակցիան ըստ Ինգոլդի աշխատանքի [1] ներկայացված է երեք տարբերակով: Առաջին տարբերակում օգտագործվել է համարժեք քանակությամբ նատրումի էթիլատ: Հաջորդ տարբերակում, որը կոչվում է «կատալիտիկ» ռեակցիաները տարվել են շատ քիչ քանակությամբ նատրումի էթիլատի ներկայությամբ: Իսկ ահա Կնեվենագելի մեթոդում [4] որպես կատալիզատոր կիրառվել է պիպերիդինի տիպի երկրորդային ամիններ: Երկրորդ և երրորդ մեթոդների դեպքում ռեակցիան ընթանում է ավելի դանդաղ, քան առաջին տարբերակի դեպքում:

Միքայելի միացման ռեակցիաներից շատերը հանդիսանում է ջերմասանջատիչ պրոցեսներ, և այդ պատճառով վերջանյութերի բարձր ելքերը դիտվել են միայն ցածր ջերմաստիճաններում՝ ռեակցիայի տևողությունը մեծացնելով: Միքայելի ռեակցիան դարչնաթթվի էթիլ էսթերի և մալոնաթթվի էթիլ էսթերի միջև բարձր ելք ստացվում է ցածր

ջերմաստիճանում, իսկ ցածր ելք՝ սպիրտային լուծույթում տաքացնելիս: Հավասարակշռությունը կախված է ռեակցիայի ընթացքից, որից կարելի է ենթադրել, որ միացող փոսվոլոթթուն ավելի ուժեղ թթու է քան ստացված միացման ադոլուկտը: Այլ կերպ ասած փոսվոլոթթվի անիոնը ավելի կայուն է քան համապատասխան միացման վերջանյութը [1]:

Համաձայն Ինգոլդի կողմից բերված մեխանիզմի ռեակցիայի վճռորոշ փուլը հանդիսանում է նուկլեոֆիլի միացումը կրկնակի կապի β -ածխածնի ատոմին ըստ սխեմայի.



Ռեակցիայի արագության հավասարումը ունենում է հետևյալ տեսքը.

$$-\frac{d[\text{X-CH=CH}_2]}{dt} = k[\text{X-CH=CH}_2][\text{Z}^-]$$

Տարբեր հեղինակներ [6, 7] անդրադարձել են ազա-Միքայելի ռեակցիայի մեխանիզմի պարզաբանման ուղղությամբ:

Այնուհանդերձ անդրադառնալով ռեակցիայի կինետիկային Ինգոլդի աշխատանքում նշվում է, որ շատ հարցեր դեռևս պարզաբանված չեն [1]:

Միքայելի ռեակցիայում միացման արագությունը կախված է նաև տեղակալիչների բնույթից [1]: Այսպես, +/ տեղակալիչները խոչընդոտում են նուկլեոֆիլ միացմանը, իսկ -/ տեղակալիչները՝ արագացնում եթե միայն սպասված էֆեկտները չեն մարում չհագեցած տեղակալիչների հետ զուգորդման արդյունքում:

Հետերոցիկլիկ, մասնավորապես ազոտ պարունակող միացությունների քիմիան համարվում է օրգանական քիմիայի կարևորագույն բաժիններից մեկը: Նախ և առաջ այն կարևորվում է նրանով, որ շատ բնական միացություններում ազոտ պարունակող հետերոցիկլերը հիմնական ֆրագմենտ են կազմում և դեղարդյունաբերության մեջ ունեն լայն կիրառության: Միքայելի կոնդենսացիան (այսուհետ ազա-Միքայելի ռեակցիա) հայտնի է որպես ածխածին-ազոտ (C-N) կապի առաջացման համեմատաբար նոր եղանակ և լայնորեն կիրառվում է ֆունկցիոնալ տեղակալված միացությունների ստացման

համար [8, 9]: Այսպես օրինակ՝ ալիֆատիկ և արոմատիկ ամինների միացումը α, β -չիազեցած կարբոնիլային միացություններին բերում է β -ամինոկարբոնիլային միացությունների առաջացմանը, որոնք լայնորեն կիրառվում են հակաքաղցկեղային, հակաբակտերիալ միացությունների ստացման համար [10]: Ազա-Միքայելի ռեակցիան լավ ուսումնասիրված է այնպիսի տարբեր բնական միացությունների սինթեզում, ինչպիսիք են՝ կոլիսիցինը, պոդոֆիլատոքսինը և քոմբոետաստին A-4-ը և այլն [11-16]:

Ազա-Միքայելի ռեակցիան ընթանում է ինչպես կատալիզատորների բացակայությամբ, այնպես էլ վերջիններիս առկայության դեպքում:

Գրական ակնարկում մեր կողմից մանրամասն ներկայացված է ամինների միացումը ակտիվացած կրկնակի կապին թե՛ կատալիզատորի և թե՛ վերջինիս բացակայության պայմաններում:

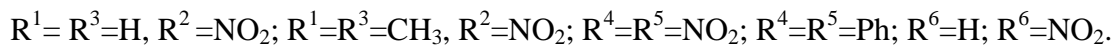
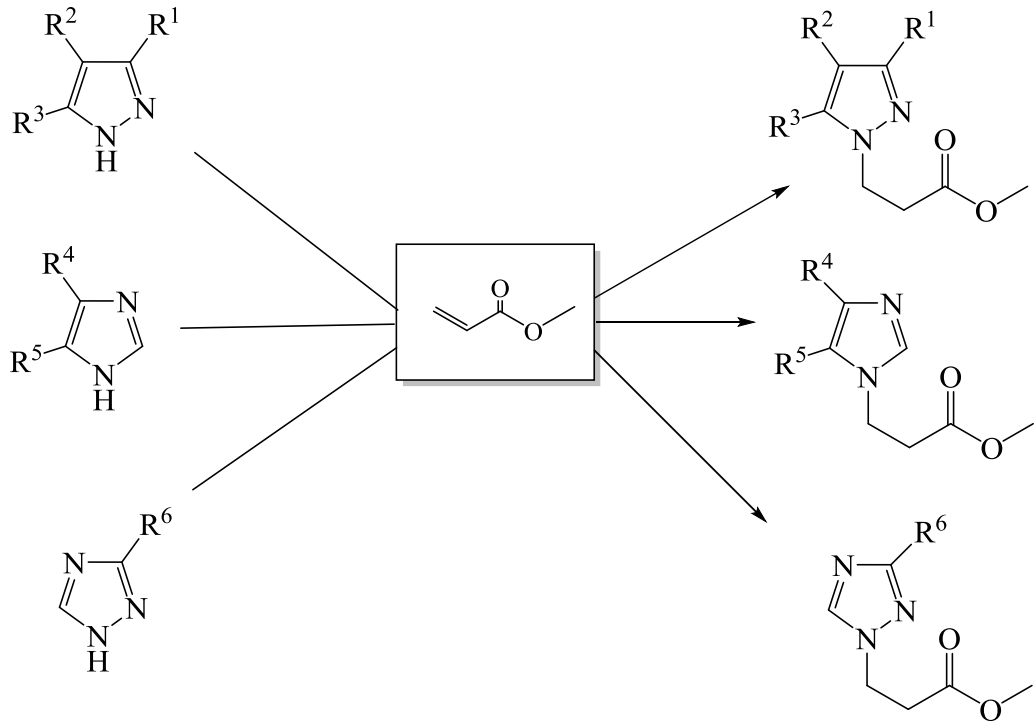
1.1. Ազա-Միքայելի ռեակցիան հիմքերի առկայությամբ

Ազա-Միքայելի ռեակցիան իրականացնելիս հաճախ որպես կատալիզատորներ օգտագործվում են ուժեղ հիմքեր [17] կամ թթուներ (թթուների կիրառման մասին կխոսվի ավելի ուշ) [18]:

Բոնսելի և համահեղինակների կողմից [17] ուսումնասիրվել է ազոլների և մեթիլակրիլատի փոխազդեցությունը տարբեր հիմքերի առկայությամբ: Որպես հիմնային կատալիզատորներ օգտագործվել են տրիէթիլենդիամինը [19], NaOH [20], NaH [17] և այլն: Բոլոր դեպքերում ռեակցիան իրականացվել է ապրոտոնային (դիմեթիլֆորմամիդ՝ ԴՄՖԱ) և պրոտոնային (մեթանոլ) լուծիչներում:

Նույն աշխատանքում ուսումնասիրելով 4-նիտրոպիրազոլի ($R^1=R^3=H$; $R^2=NO_2$), և 3,5-դիմեթիլ-4-նիտրոպիրազոլի ($R^1=R^3=CH_3$; $R^2=NO_2$) միացումը մեթիլակրիլատին տարբեր հիմնայնության կատալիզատորների առկայությամբ հեղինակները պարզել են, որ ավելի ցածր հիմնայնությամբ օժտված կատալիզատոր դիիզոպրոպիլէթիլամինի (pK_a 11.4) [21] դեպքում ստացվող ադոուկտների ելքերն ավելի բարձր են (97-98 %), քան համեմատաբար բարձր հիմնայնությամբ օժտված կատալիզատորի պարագայում:

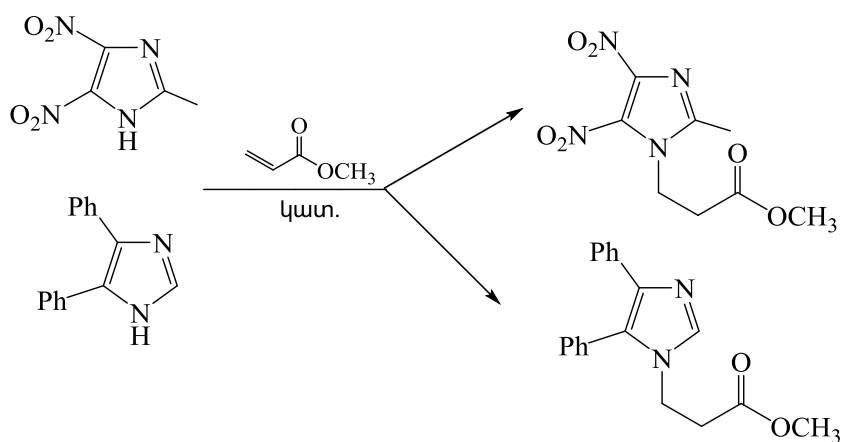
Այսպես օրինակ՝ դիհոպրոպիլէթիլամինի փոխարեն 1,8-դիազաբիցկլո-(5,4,0)ունդեց-7-են (pK_a 12.0) [22] օգտագործելիս նկատվում է միացման արգասիքների ելքի խիստ նվազում (31-54 %):



Վերոհիշյալ աշխատանքում [17] քննարկվել է նաև ազա-Միքայելի ռեակցիան նույն կատալիզատորի՝ դիհոպրոպիլէթիլամինի առկայությամբ, բայց տարբեր թթվայնությամբ օժտված ազոլների կիրառման դեպքում: Ուսումնասիրվել է 4,5-դիֆենսիլիմիդազոլի (pK_a 5.70) [23] և 2-մեթիլ-4(5)-դիսիտրոհիմիդազոլի (pK_a 9.64) [24] փոխազդեցությունը մեթիլակրիլատի հետ:

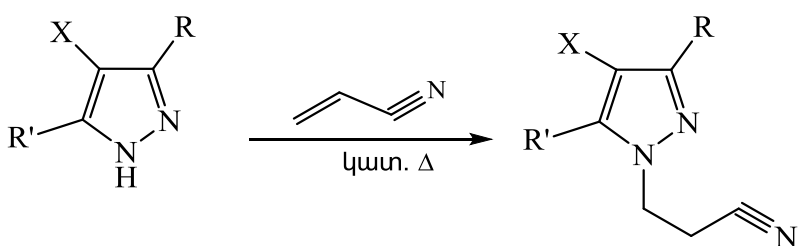
Եթե 2-մեթիլ-4(5)-դիսիտրոհիմիդազոլի դեպքում միացման վերջանյութի ելքը կազմում է 30-98 %, ապա 4,5-դիֆենսիլիմիդազոլի դեպքում ընդհանրապես միացման արգասիք չի ստացվել: Փոփոխելով կատալիզատորի հիմնայնությունը՝ դիհոպրոպիլէթիլամինից (pK_a 11.4) անցում կատարելով NaH-ի (pK_a 37), նկատվում է 4,5-դիֆենսիլիմի-

դազոլի ռեակցիոնունակության մեծացում: Այս դեպքում վերջանյութերի ելքը կազմում է մոտ 60 %:



Փաստորեն, ըստ [17] աշխատանքում բերված տվյալների, ազոլի թթվայնության աճը դժվարեցնում է ազա-Միքայելի ռեակցիան, սակայն սա օրինաչափություն չի կարելի համարել, քանի որ աշխատանքում հաշվի չեն առնվել տեղակալիչների մասնավորապես՝ ֆենիլ խմբերի տարածական դժվարությունները:

Գրանդբերգի աշխատանքում [18] ներկայացված է պիրազոլների միացումը ակրիլոնիտրիլին և ցույց է տրված, որ այդ միացումն ընթանում է ինչպես թթվային այնպես էլ հիմնային կատալիզատորների առկայությամբ:

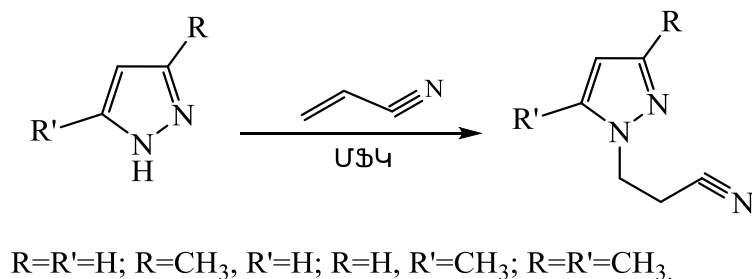


R=R'=CH₃, X=H; R=R'=CH₃, X=Br; R=R'=CH₃, X=NO₂;
R=R'=CH₃, X=Cl; R=R'=Ph, X=Cl, Br.

Ի տարբերություն 4-քլոր- և 4-բրոմպիրազոլների, որոնք հաջողությամբ ենթարկվել են ցիանէթիլացման, 4-յոդպիրազոլների դեպքում նշված ռեակցիան չի հաջողվել իրականացնել (տեղի է ունենում քայքայում և խեժացում):

Ցիանէթիլացումը պիրազոլի 4-րդ դիրքում չի ընթանում, չնայած որպես կատալիզատոր օգտագործվել են նատրումի ալկոհոլատ, ալկալի, այլումինումի քլորիդ կամ բրոմիդ, անագի քլորիդ, բորի ֆտորիդ:

Հաշվի առնելով միջֆազ կատալիզի (ՄՖԿ) [25] գործած հեղաշրջումը օրգանական սինթեզում, անմասն չի մնացել նաև ազա-Միքայելի ռեակցիայի իրականացումը տվյալ մեթոդով [26]: Այս աշխատանքում հեղինակների կողմից ուսումնասիրվել է պիրազոլների ցիանէթիլացումը միջֆազ կատալիզի պայմաններում:

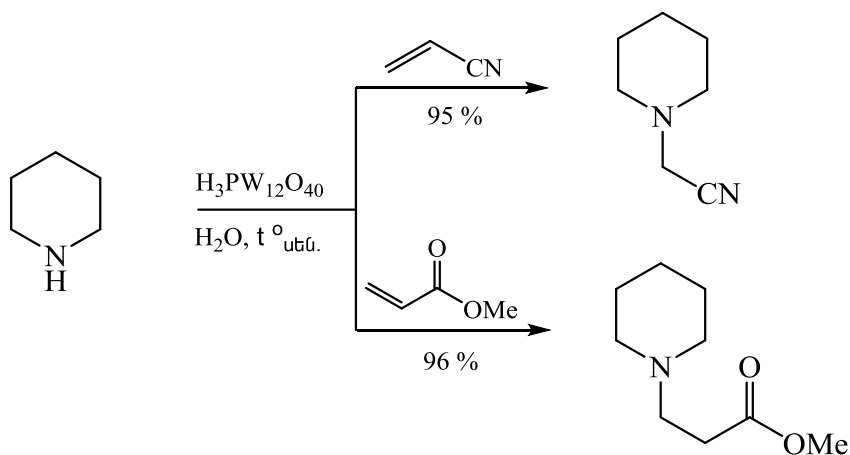


Ռեակցիան ընթանում է հեղուկ-հեղուկ (ջուր-NaOH) համակարգում որպես կատալիզատոր կիրառելով տրիէթիլբենզիլամոնիումի քլորիդ (ՏԷԲԱՔ): Ցիանէթիլպիրազոլների ելքերը կազմում են 80-90 %: Հեղինակները միաժամանակ ցույց են տվել, որ ցիանէթիլացման ռեակցիայի դյուրինությունը պայմանավորված է պիրազոլների թթվայնությամբ: Պիրազոլի դեպքում (pK_a 20.4) [27] պրոցեսն ավարտվում է 1.5 ժամից հետո այն դեպքում, երբ 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (pK_a 22.0) [27] պարագայում այն տևում է 5 ժ, իսկ 3(5)-մեթիլպիրազոլը (pK_a 21.0) [28] միջանկյալ տեղ է զբաղեցնում: Այդպիսով, էլեկտրոնոդոնոր մեթիլ տեղակալիչի ներմուծումը պիրազոլային օղակ դժվարեցնում է միացումը ազա-Միքայելի ռեակցիաներում:

1.2. Թթուներով կատալիզվող ազա-Միքայելի ռեակցիաները

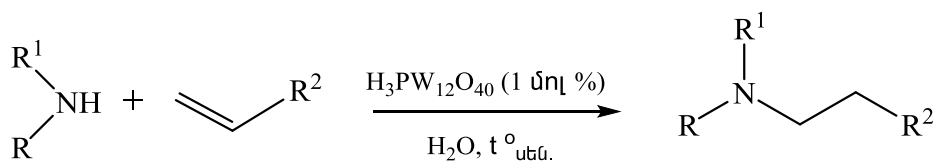
Ինչպես նշվել էր գրական ակնարկի առաջին մասում, ազա-Միքայելի ռեակցիան իրականացնելիս որպես կատալիզատոր օգտագործվում են նաև թթուներ [18, 29, 30]: Չենի և համահեղինակների կողմից իրականացվել է ալիֆատիկ և արոմատիկ ամիններ-

րի փոխազդեցությունը մեթիլակրիլատի և ակրիլոնիտրիլի հետ սենյակային ջերմաստիճանում: Պրոցեսն իրականացվել է ջրում $H_3PW_{12}O_{40}$ -ի (վոլֆրամֆոսֆորական թթու) առկայությամբ [29]: Ալիֆատիկ ցիկլիկ ամիններից պիպերիդինը փոխազդում է ակրիլոնիտրիլի և մեթիլակրիլատի հետ՝ առաջացնելով համապատասխան հազեցած ամինները բարձր ելքերով (95-96 %): Ելքերի որոշակի նվազում է նկատվում բենզիլամինից դիֆենիլամինին անցման դեպքում (92-70 %):



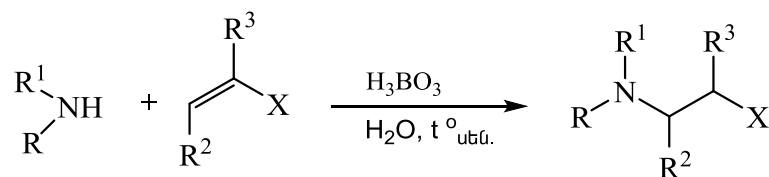
Անհրաժեշտ է նշել, որ արմատիկ ամինները նույնպես կարող են մասնակցել վերոհիշյալ ռեակցիային՝ ապահովելով նպատակային միացությունների բավարար և բարձր ելքեր (60-94 %):

Նույն աշխատանքում հեղինակների կողմից ցույց է տրվել, որ կատալիզատորը կարելի է օգտագործել բազմակի անգամ, ընդ որում՝ ելքերը գրեթե նույնն են ստացվում ինչպես առաջին անգամ օգտագործելիս:



$R=H, R^1=Bn, \textit{m}\text{-OMe}, \textit{m}\text{-MePh}, Ph, \textit{m}\text{-ClPh}, \textit{o}\text{-MePh}, \textit{i}\text{-MePh}, R^2=COOMe, CN;$
 $R=Me, R^1=Ph, R^2=COOMe, CN.$

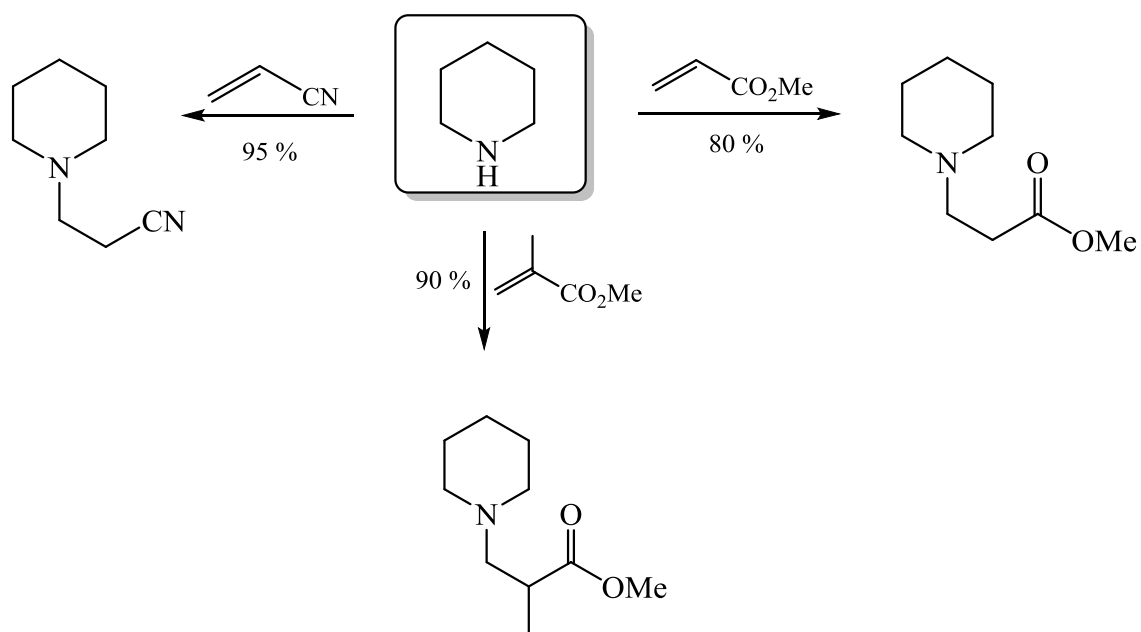
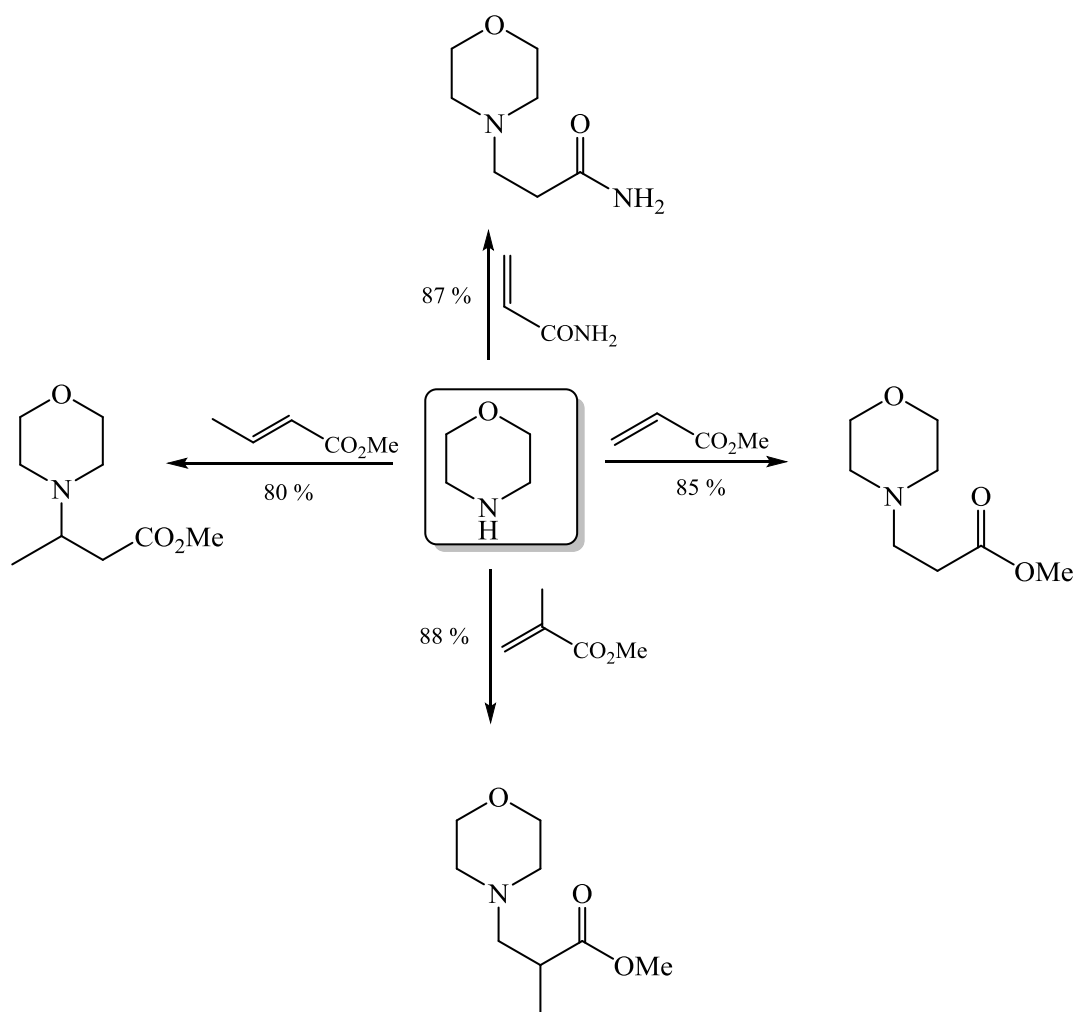
Ազա-Միքայելի ռեակցիայում բորաթթվի օգտագործումը [30] թույլ է տալիս հաջողությամբ ստանալ համապատասխան β -ամինո ածանցյալներ: Այսպես, տարբեր առաջնային և երկրորդային ալիֆատիկ ամինները, ինչպիսիք են *ի*-բութիլամինը, դիէթիլամինը, դիբութիլամինը, իսկ ցիկլիկ ամիններից մորֆոլինը և պիպերիդինը, փոխազդում են մեթիլակրիլատի, ակրիլոնիտրիլի, ակրիլամիդի, մեթիլմեթակրիլատի հետ սենյակային ջերմաստիճանում՝ առաջացնելով 1,2-միացման վերջանյութեր բարձր ելքերով (78-98 %):



R = *ի*-Bu, R¹=H, R²=R³=H, X=CO₂Me, CN; R=R¹=Et, R²=R³=H, X=CO₂Me, CONH₂;

R=R¹=*ի*-Bu, R²=R³=H, X=CO₂Me, CN, CONH₂.

Հետաքրքիր է այն փաստը, որ ըստ աշխատանք [31]-ում բերված տվյալների մեթիլմեթակրիլատի դեպքում սպասելի էր, որ մեթիլ խմբի էլեկտրոնոդոնոր հատկությամբ պայմանավորված ռեակցիան պետք է որ դժվարացված լիներ: Սակայն իրականում ելքերը գրեթե նույնն են (80-90 %), ինչպես և մյուս էլեկտրոնֆիլների դեպքում (մեթիլակրիլատ, ակրիլոնիտրիլ, ակրիլամիդ):



1.3. Ազա-Միքայելի ռեակցիայի իրականացման այլընտրանքային եղանակներ

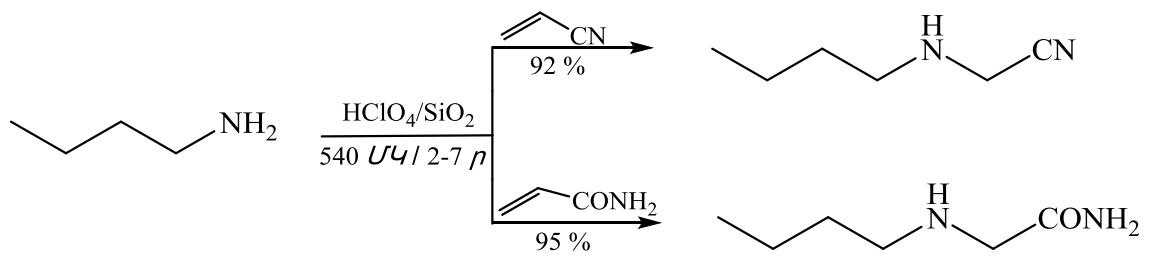
Միկրոալիքային ճառագայթման ազդեցությամբ վերոհիշյալ ռեակցիան արագացնելու նպատակով ուսումնասիրությունը սկսվել է 1980թ. [32, 33]:

Հայտնի է, որ բազմամիջուկ մոլեկուլները (այդ թվում հետերոցիկլերը) էլեկտրաստատիկ դաշտում ձգտում են այնպես կողմնորոշվել, որ դրանց դիպոլները գտնվեն մեկ ուղղությամբ [32, 33]: Այդ ճառագայթման հաճախականությունը (2540 ՄՀg) ունի նույն կարգը, ինչ մոլեկուլի պտույտի հաճախականությունը: Այդ պատճառով էլ միկրոալիքային ազդեցությունը բերում է բևեռային մոլեկուլի հարկադիր պտույտին: Միջմոլեկուլային բախումների արդյունքում էներգիան բաշխվում է այլ ազատության աստիճանով և նյութը տաքանում է: Այս դեպքում ջերմությունը ստեղծվում է *in situ*, մարմնի ծավալում, այլ ոչ թե փոխանցվում է արտաքին միջավայրի միջոցով՝ ինչպես սովորական տաքացման դեպքում: Դա հանգեցնում է ջերմության առավել հավասարաչափ բաշխման՝ բացառելով տեղային կուտակումները, հետևաբար՝ կողմնակի արգասիքներն էլ առաջանում են նվազագույն քանակով:

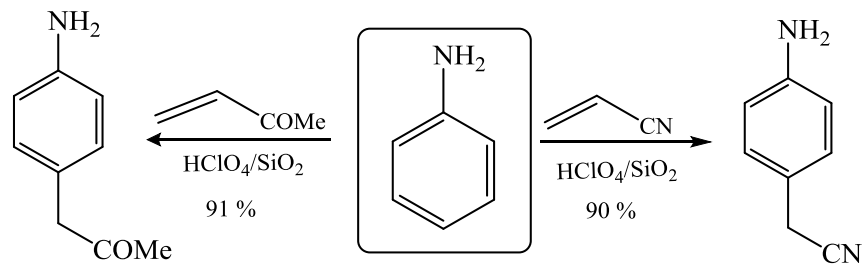
Շատ կարևոր է, որ միկրոալիքային տաքացումը տարվի լուծիչի բացակայությամբ՝ հետադարձ սառնարանի օգտագործումից խուսափելու և ռեակցիան բաց անոթում տանելու համար: Այս դեպքում ռեակցիոն խառնուրդի ջերմաստիճանը չի սահմանափակվում լուծիչի եռման կետով և պրոցեսն շատ ավելի արագ է ընթանում:

Եթե ռեակցիոն խառնուրդը չի կլանում միկրոալիքային ճառագայթումը (գրաֆիտ), ուրեմն պետք է օգտագործվի պինդ կրիչ կամ այլ հավելումներ (բևեռային լուծիչներ):

Ազա-Միքայելի ռեակցիայում թթվային կատալիտիկ համակարգի կիրառումը իրականացվում է նաև լուծիչի բացակայության պայմաններում [34] (պերքլորական թթվ ներծծված կատալիզատոր սիլիկագելում, միկրոալիքային ճառագայթում): Ստացված արդյունքներից պարզ է դառնում, որ միկրոալիքային ճառագայթումը հեշտացնում է ազա-Միքայելի ռեակցիան՝ կրճատելով ռեակցիայի տևողությունը (0.5-7 ժ մինչև 2-7 ր) նույնիսկ լուծիչի բացակայության պայմաններում:



Ի տարբերություն ազա-Միքայելի ռեակցիայի բազմաթիվ չհազեցած միացություններ, ինչպիսիք են ակրիլոնիտրիլը, ակրիլամիդը, մեթակրիլատը, ալիֆատիկ և արոմատիկ ամինների հետ առաջացնում են միացման արգասիքներ, ընդ որում՝ հազեցած ամինների դեպքում ելքերը կազմում են 85-98 % գրեթե նույնը ինչ արոմատիկ ամինների դեպքում՝ 90-91 %:

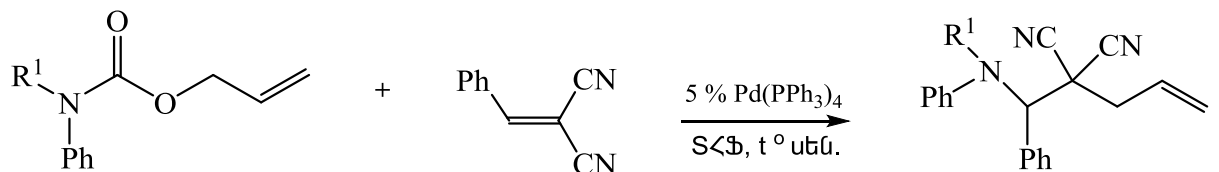


Մորֆոլինի և ակրիլոնիտրիլի օրինակի վրա հեղինակները [35] ցույց են տվել, որ $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$ համակարգում թեև ադրուկտի ելքը բարձր է (90 %), սակայն ռեակցիայի տևողությունը խիստ երկար է (45 ր)՝ համեմատած [34] աշխատանքում բերված տվյալների հետ:

Պարզ է դառնում, որ նշված թթվային կատալիզատորների օգտագործման դեպքում վերջիններիս թթվայնության աճը (բորաթթու (pK_a 9.24), պերքլորական թթու (pK_a 15.2), ֆոսֆորվոլֆրամային թթու (pK_a -ն գրականության մեջ տրված չէ) էական ազդեցություն չունի ռեակցիայի ընթացքի վրա: Մեր կարծիքով թթվային կատալիզատորի կատալիտիկ քանակի օգտագործումը չեզոքացվում է ամինի կողմից և այստեղ դեր է խաղում նուկլեոֆիլի հիմնայնությունը: Այս ենթադրությունը վկայում է այն մասին, որ արոմատիկ ամինի թթվայնության մեծացումը բերում է ելքերի նվազմանը:

1.4. Թանկարժեք, լանթանոիդային շարքի և անցումային մետաղների իոններով կատալիզվող ազա-Միքայելի ռեակցիաներ

Ազա-Միքայելի ռեակցիայում որպես կատալիզատոր հաճախ օգտագործվում են թանկարժեք մետաղների իոնները: Փաթիլի և համահեղինակների կողմից ուսումնասիրվել է ալիլկարբամատների փոխազդեցությունը ակտիվացած կրկնակի կապ պարունակող միացությունների հետ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ կատալիզատորի ներկայությամբ սենյակային ջերմաստիճանում [36]: Աշխատանքում ներկայացված է, որ նուկլեոֆիլի առաջանում է միջանկյալ փուլում, որին հաջորդում է միացումը ակտիվացած օլեֆինին (ազա-Միքայելի ռեակցիա):



Աղյուսակ 1-ում բերված են տարբեր տեղակալիչներ պարունակող ալիլֆենիլկարբամատների և 2-բենզիլիդենմալոնանիտրիլի փոխազդեցության արդյունքները:

Ինչպես երևում է բերված աղյուսակից, կախված նուկլեոֆիլում տեղակալիչի բնույթից, ելքերը տարբեր են:

Երբ $\text{R}^1 = \text{H}$, CH_3 ռեակցիան չի ընթանում և ելանյութերն ամբողջովին հետ են ստացվում: Իսկ երբ $\text{R}^1 = \text{COCH}_3$, նկատվում է ադդուկտի ելքի մեծացում (87 %): Ուսումնասիրվել է նաև տարբեր էլեկտրոնաակցեպտոր խմբեր պարունակող ալիլկարբամատների փոխազդեցությունը 2-բենզիլիդենմալոնանիտրիլի հետ:

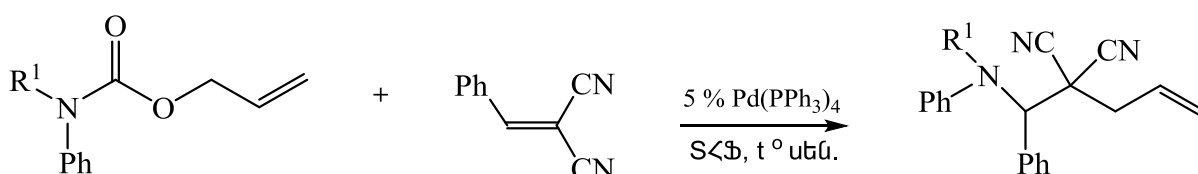
Աղյուսակ 1

Տարբեր տեղակալիչներով ալիլֆենիլկարբամատների փոխազդեցությունը 2-բենզիլիդենմալոնանիտրիլի հետ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ կատալիզատորի առկայությամբ $\text{S}\angle\text{Ֆ}$ -ում, սենյակային ջերմաստիճանում

R ¹	Վերջանյութի ելք (%)
H	0
CH ₃	0
COCH ₃	87
COCF ₃	65
COOEt	94
COOBn	52

Պարզվել է, որ օղակում նշված տիպի խմբերի էլեկտրաբացասականության մեծացումը (որն իր հերթին բերում է սուբստրատի թթվայնության մեծացմանը) հանգեցնում է ելքերի նվազմանը (94-65 %), որն էլ համապատասխանում է [17] աշխատանքում բերված տվյալներին:

Նշված աշխատանքի [36] հաջորդ փուլում հեղինակներն ուսումնասիրել են ալիլիդի-ֆենիլկարբամատի փոխազդեցությունը տարբեր տեղակալիչներ պարունակող նուկլեոֆիլների հետ:

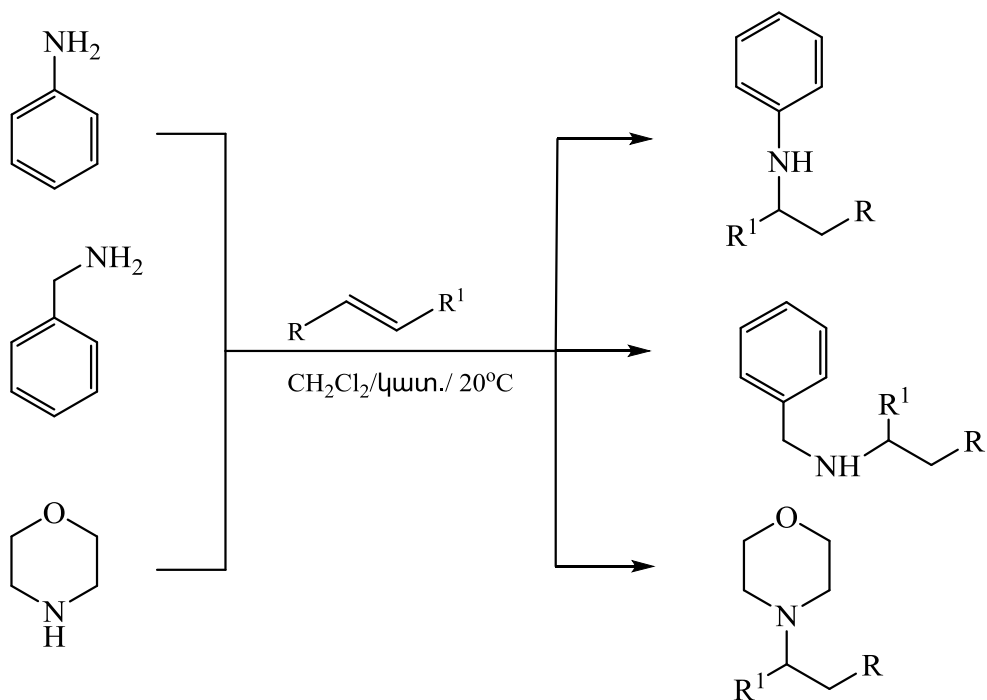


Ալիլդիֆենիլկարբամատի փոխազդեցությունը տարբեր տեղակալիչներով նուկլեոֆիլների հետ S_CՖ-ում սենյակային ջերմաստիճանում

Տեղակալիչները նուկլեոֆիլում, R ¹	Ելք, (%)
Ph	80
<i>ω</i> -MeO-C ₆ H ₄	93
2-ֆուրիլ	86
Oet	88
Bu	44
<i>իզո</i> -Pr	80
<i>տրո</i> -Bu	46

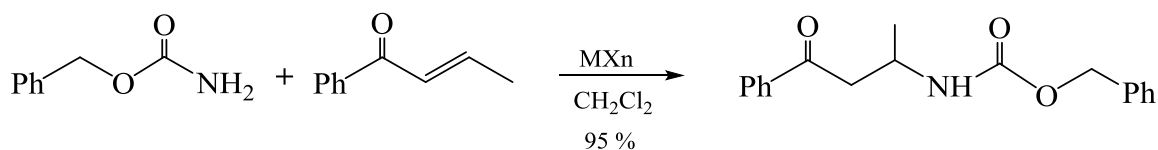
Քննարկված աշխատանքից [36] նկատելի է դառնում, որ ազա-Միքայելի ռեակցիան հաջողությամբ իրականանում է միայն բարձր ակտիվությամբ օժտված կրկնակի կապ պարունակող միացությունների դեպքում (մասնավորապես, երբ էլեկտրոֆիլը պարունակում է մեկից ավել էլեկտրոնոակցեպտոր խմբեր՝ ինչպես օրինակ նիտրիլները):

Ազա-Միքայելի ռեակցիան հաճախ կատալիզվում է լանթանոիդային շարքի մետաղների իոններով (LaCl₃, La(Otf)₃, RuCl₃, CdCl₂, Sm(Otf)₃, ZrCl₄) [37-42]: Նման կատալիտիկ համակարգերի օգտագործումը ոչ միայն բերում է բարձր ելքերով ադդուկտների ստացմանը (84-95 %), այլև պրոցեսն ընթանում է մեղմ պայմաններում (20 °C), լուծիչի առկայությամբ.



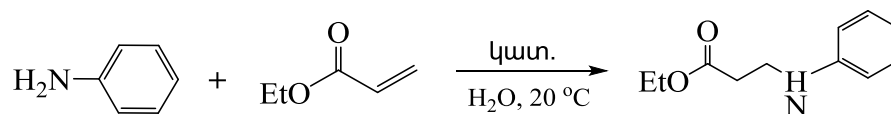
$\text{R}=\text{CO}_2\text{Et}, \text{CN}; \text{R}^1=\text{H}, \text{R}^1=\text{CH}_3.$

Գրականության մեջ հիշատակվում է աշխատանք [43], որտեղ ազա-Միքայելի ռեակցիան կատարվում է անցումային մետաղների իոններով ($\text{MX}_n=\text{ZrCl}_4, \text{ReCl}_5, \text{Fe}(\text{ClO}_4)\cdot 9\text{H}_2\text{O}, \text{RuCl}_3\cdot n\text{H}_2\text{O}, \text{OsCl}_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}, \text{RhCl}_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}, \text{IrCl}_4\cdot n\text{H}_2\text{O}, \text{PtCl}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}, \text{AuCl}, \text{AuCl}_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}, \text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$): Վերոհիշյալ կատալիտիկ համակարգը լավ ուսումնասիրված է բենզիլ կարբամատի և ֆենիլպրոպենիլկետոնի փոխազդեցության դեպքում, ադուկտի ելքը կազմում է 70-95 %.



Որոշ հեղինակներ նմանատիպ կատալիտիկ համակարգերի դեպքում օգտագործել են ջուր՝ բացառելով օրգանական լուծիչներն, որն էլ հնարավորություն է տվել նվազագույնի հասցնել շրջակա միջավայրի աղտոտվածությունը [44, 45]: Նման ուսումնասի-

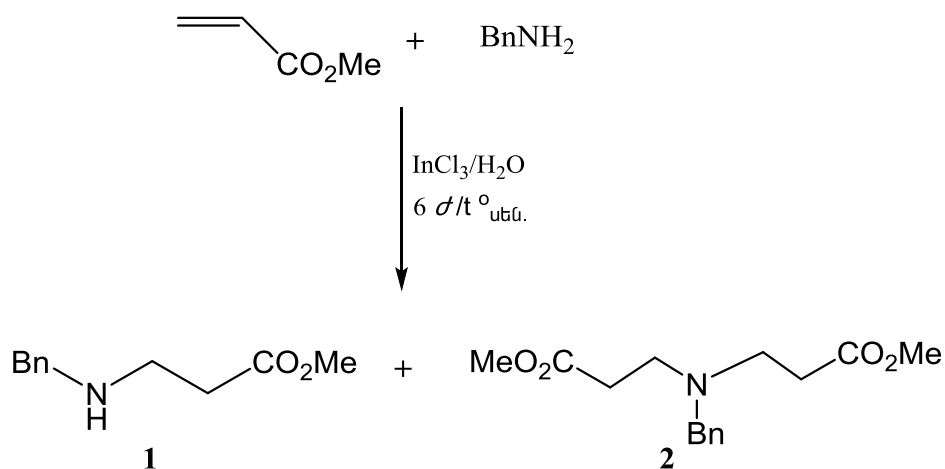
րություններ իրականացվել են անիլինի և էթիլակրիլատի փոխազդեցության օրինակի վրա.



Հարկ է նշել նաև, որ ջրում նման կատալիզատորների կիրառումը շատ հաճախ արդյունավետ չէ և ադուկտների ելքերը կազմում են ընդամենը 20-30 %:

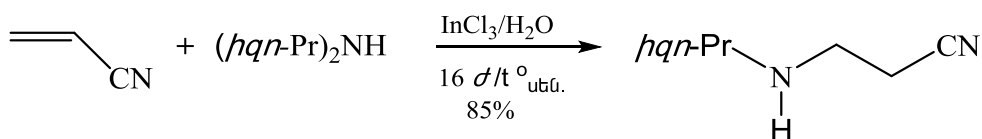
Նմանատիպ դիտարկումներ հանդիպում ենք նաև Ս. Լոհի և Լ. Վեյի աշխատանքում [45]: Նրանք ցույց են տվել, որ ինդիումի տրիքլորիդը կարող է կատալիզել առաջնային և երկրորդային ամինների միացումը ակտիվացած կրկնակի կապին:

Մեթիլակրիլատի և բենզիլամինի փոխազդեցությունը InCl_3 առկայությամբ հանգեցնում է մոնո- և դիտեղակալված վերջանյութերի առաջացմանը 1:2 հարաբերությամբ (70 %):



Նմանատիպ փոխազդեցությունն առանց կատալիզատորի բերում է ադուկտների առաջացմանը 20 % ելքով՝ մոնո- և դիտեղակալված ադուկտների հարաբերությունը թողնելով անփոփոխ: Առաջնային ամինից երկրորդային ամինին անցնելիս ստացվել են բարձր ելքեր [45]: Այսպես օրինակ՝ դիհոպրոպիլամինի և ակրիլոնիտրիլի փոխազ-

դեցությունը InCl_3 -ի առկայությամբ ապահովում է վերջանյութերի 80 %-ոց ելք: Հարկ է նշել, որ այս ռեակցիայի ելքը առանց կատալիզատորի կիրառման կազմում է 62 %.



Որոշ հեղինակների կողմից հիմնականում քննարկվել է նաև տարբեր արոմատիկ ամինների փոխազդեցությունը մեթիլակրիլատի և ակրիլոնիտրիլի հետ ընդ որում պարզվել է, որ նույն ամինների հետ փոխազդելիս ակրիլոնիտրիլի օգտագործման դեպքում ելքերն ավելի բարձր են, քան մեթիլակրիլատի դեպքում [45]: Դա պայմանավորված է ցիան խմբի ավելի բարձր էլեկրոնակցեպտորությամբ համեմատած CO_2Me էլեկտրոնակցեպտոր խմբի հետ [46]:

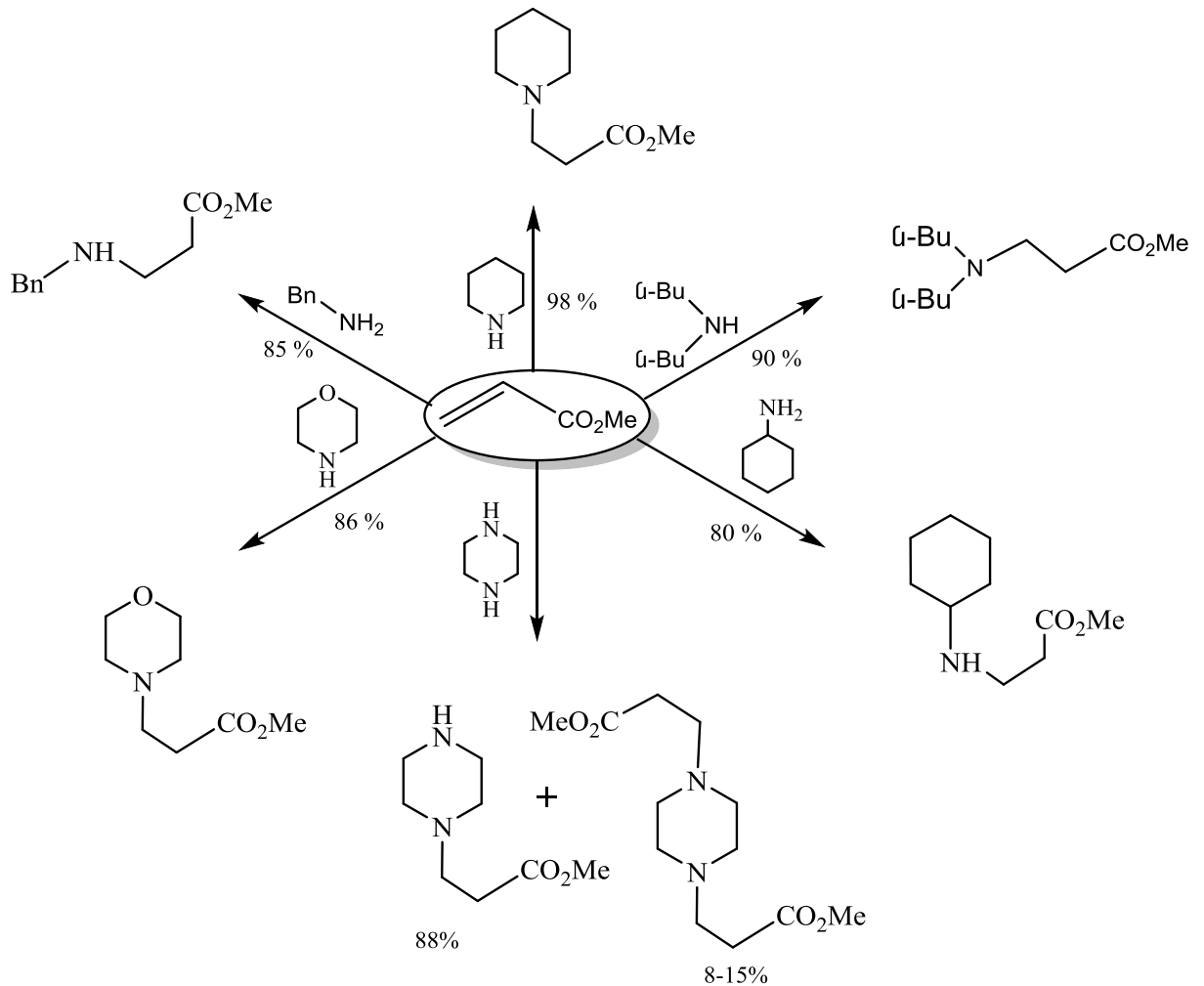
Ուսումնասիրվել է տարբեր տեղակալիչներ ունեցող ամինների ($\text{R} = 4\text{-Cl-Ph}$, Ph , $4\text{-CH}_3\text{O-Ph}$) փոխազդեցությունը ակրիլոնիտրիլի հետ և պարզվել է, որ ադդուկտների ելքերը կախված են սուբստրատների հիմնայնությունից՝ որքան բարձր է հիմնայնությունը, այնքան ելքերն ավելի բարձր են [45]:

Ըստ վերոհիշյալ աշխատանքում բերված տվյալների նշված կատալիզատորների օգտագործումը նպատակահարմար չէ՝ հաշվի առնելով վերջիններիս բարձր ինքնարժեքը: Ուստի ազա-Միքայելի ռեակցիան ուսումնասիրելիս օգտագործվել են նաև ոչ թանկարժեք կատալիզատորներ, օրինակ պղնձի ացետիլացետոնատը $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ [47]: Սակայն, այս դեպքում կիրառվել են այնպիսի իոնական լուծիչներ, ինչպիսիք են՝ 1-բուֆիլ-3-մեթիլիմիդազոլիումտետրաֆտորբորատը (BmimBF_4) և 1-բուֆիլ-3-մեթիլիմիդազոլիումհեքսաֆտորֆոսֆատը (bmimPF_6), որոնց սինթեզը հայտնի է գրականության մեջ [48]:

Վերոհիշյալ համակարգում պիպերիդինը շատ հեշտ փոխազդում է մեթիլակրիլատի հետ (ադդուկտի ելքը՝ 98 %): Նույն համակարգում CuCl_2 -ը ոչնչով չի զիջում պղնձիացետիլացետոնատն՝ 95 %: Բացի իոնական լուծիչներից նույն ռեակցիան ուսումնասիրվել է

նաև ացետոնիտրիլում, ջրում և ջուր-իոնական լուծիչ համակարգում, որոնց դեպքում նկատվել է ելքերի նվազում (32-60 %) [47]:

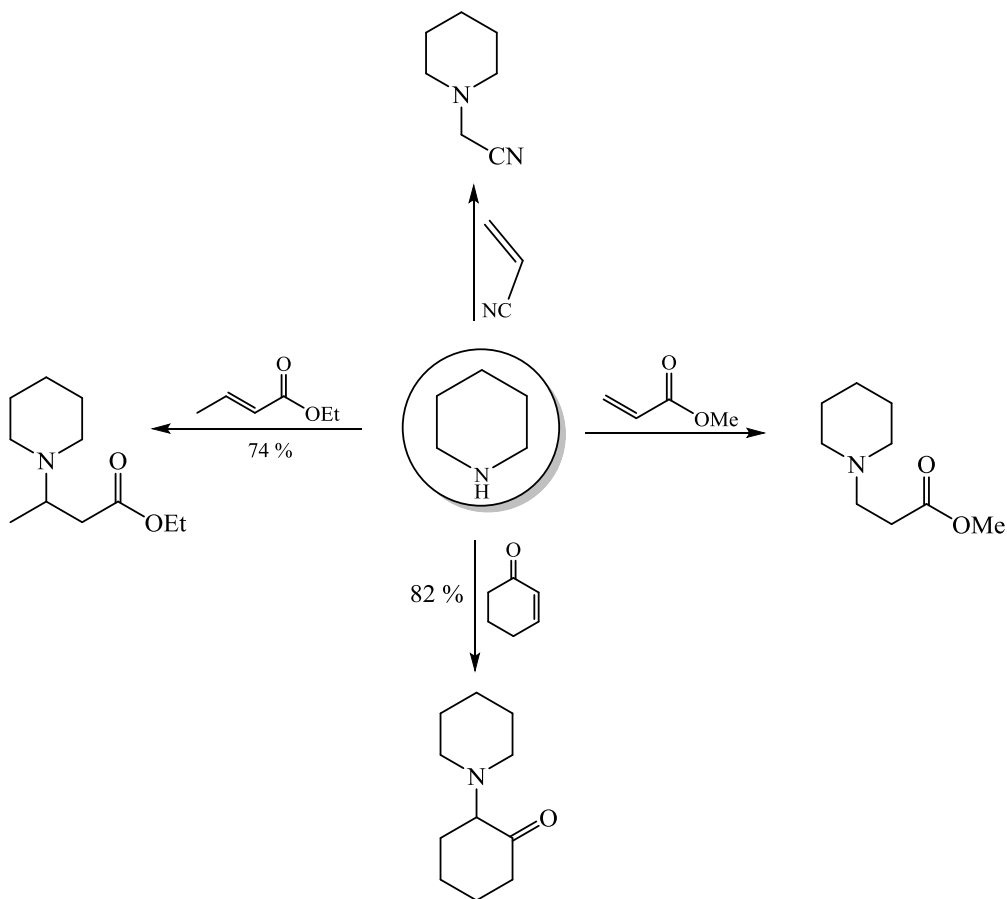
Ինչպես երևում է բերված սխեմայից, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ իոնական լուծիչ համակարգում կարելի է իրականացնել մի շարք ալիֆատիկ և ցիկլիկ ամինների փոխազդեցությունը մեթիլակրիլատի հետ:



Ցիկլիկ ամիններից արոմատիկ ամիններին անցման դեպքում նշված համակարգում նկատվում է ելքերի նվազում (98-18 %): Ինչպես և սպասվում էր, պիպերազինի դեպքում հնարավոր է բիս արգասիքի առաջացում (8-15 %):

Ինչպես արդեն նշվել է [47], ազա-Միքայելի ռեակցիան պղծի աղերի առկայությամբ ուսումնասիրվել էր իոնական լուծիչներում, ինչպես նաև ջրային միջավայրում [49]: Փոխազդեցությունն այս միջավայրում ունի մի շարք առավելություններ, ինչպես, օրինակ անհրաժեշտ չեն չոր լուծիչ սուբստրատներ, իսկ հիդրատացված սուբստրատները կա-

րող են օգտագործվել առանց հետագա չորացման: Ավելին՝ օրգանական ռեակցիաները ջրում նպաստում են կանաչ քիմիայի զարգացմանը: Ուսումնասիրվել է ազա-Միքայելի ռեակցիան ցիկլիկ ամինների հետ, իսկ արոմատիկ ամիններից՝ բենզիլամինի փոխազդեցությունը մեթիլակրիլատի, էթիլկրոտոնատի, ակրիլոնիտրիլի հետ պղնձի աղերի առկայությամբ ($\text{Cu}(\text{Otf})_2$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Cu}(\text{Oac})_2$, CuBr_2 , CuCl_2 , CuBr) [49]: Ի տարբերություն [47] աշխատանքում բերված տվյալների, այս դեպքում, ջրում ադոկտների ելքերը բավական բարձր են (98-99 %): Կարելի է սպասել, որ պիպերիդինի և էթիլկրոտոնատի փոխազդեցությունը, ի տարբերություն մեթիլակրիլատի, պետք է ունենար ցածր ելք, քանի որ մեթիլ խմբի առկայությունն պասիվացնում է կրկնակի կապը [31]: Սակայն հարկ է նշել, որ ելքերի խիստ տարբերություն չի նկատվել (74-99 %):



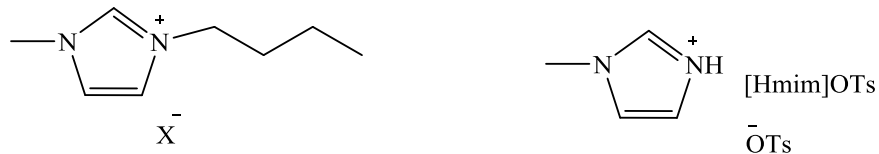
Գրեթե նույն օրինաչափությամբ բենզիլամինը փոխազդում է նշված էլեկտրոֆիլների հետ: Ելքերը համեմատաբար բարձր են (82-98 %):

Շարունակելով աշխատանքներն այս ուղղությամբ միայն դիէթիլամին/էթիլակրիլատ զույգի դեպքում ուսումնասիրվել է ազա-Միքայելի ռեակցիան առանց կատալիզատորի և պարզվել, որ ելքերը բավական ցածր են (15 %):

1.5. Ազա-Միքայելի ռեակցիան իոնական լուծիչներում

Իոնական լուծիչների օգտագործումը ազա-Միքայելի ռեակցիայում ներկայացված է Ջմաչի և համահեղինակների աշխատանքում [50]: Այս լուծիչները շատ նպաստավոր են օգտագործելու համար՝ ի հաշիվ իրենց դյուրավառության բացակայության, բարձր քիմիական և ջերմային կայունության: Դրանք հաճախ երկակի դեր են կատարում՝ որպես կատալիզատոր և բազմակի օգտագործման ռեակցիոն միջավայր:

Այս լուծիչների մեջ ընդգրկվում են հիմնականում իմիդազոլիում կատիոնը և համապատասխան հակակատիոնը.



$X^- = \bar{O}H$ ([Bmim] $\bar{O}H$); $\bar{B}F_4$ ([Bmim] $\bar{B}F_4$); PF_6 ([Bmim] PF_6).

Հիմքով ֆունկցիոնալացված իոնական լուծիչներն ունեն հիմնային բնույթ, մինչդեռ BF_4^- , PF_6^- , HSO_4^- և TsO^- խմբերով ֆունկցիոնալացված իոնական լուծիչներն ունեն չեզոք կամ թթվային բնույթ:

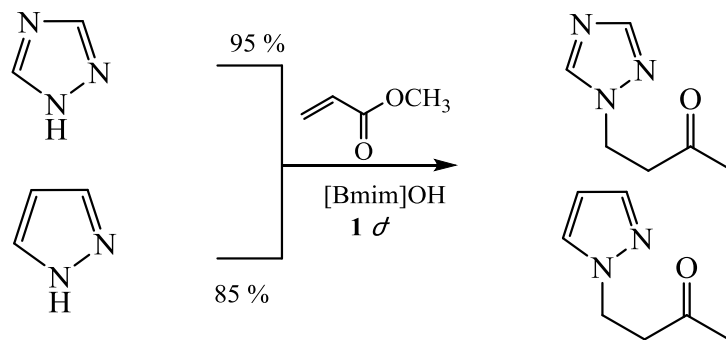
Հիմքով ֆունկցիոնալացված իոնական լուծիչների դերը ազա-Միքայելի ռեակցիայում, ինչպես օրինակ 1-բութիլ-3-մեթիլիմիդազոլի հիդրօքսիդինը ([Bmim]OH), բացատրվում է նրանով, որ այն նպաստում է սուբստրատի նուկլեոֆիլության աճին, ինչը չի նկատվում օրգանական լուծիչներ կիրառելիս [51]: Աղյուսակ 3-ում բերված են ադուկտների ելքերը և պրոցեսի ջերմաստիճանը իոնական լուծիչներ կիրառելիս: Հատկանշական է այն փաստը, որ ռեակցիան ընթանում է մեղմ պայմաններում և բարձր ելքերով:

Իոնակական լուծիչ [Bmim]OH-ի առկայությամբ ընթացող ազա-Միքայելի ռեակցիայի արդյունքները

Դոնոր	Ակցեպտոր	Ջերմաստիճան, °C	Պրոցեսի տևողություն, ժ	Ադուկների ելք, %
1	2	3	4	5
Իմիդազոլ	մեթիլակրիլատ,	25	6	90-96
-//-	ակրիլոնիտրիլ	25	6	90-96
-//-	մեթիլակրիլատ	25	1	88-92
-//-	ակրիլոնիտրիլ	25	1	88-92
4-նիտրո-իմիդազոլ	մեթիլակրիլատ	25	1	95
-//-	էթիլակրիլատ	25	0.5-3	90-96
-//-	երրբութիլակրիլատ	25	0.5-3	90-96
-//-	ակրիլոնիտրիլ	25	0.5-3	90-96
-//-	մեթիլվինիլկետոն	25	0.5-3	90-96
-//-	վինիլակրիլատ	50	0.5	96

1	2	3	4	5
-//-	մեթիլ-2- մեթակրիլատ	50	6.0	60
-//-	մեթիլկրոտոնատ	25	6.0	65
2-մեթիլ-4- նիտրոհիմիդ- ազոլ	մեթակրիլատ	25	3.0	94
2-մեթիլ- հիմիդազոլ	մեթակրիլատ	25	1-2	80-85
4-մեթիլ- հիմիդազոլ	մեթակրիլատ	25	1-2	80-85

Աշխատանք [52]-ում, բացի հիմիդազոլից, ուսումնասիրվել են 1,2,4-տրիազոլի և պիրազոլի, ինչպես նաև պիրիմիդինների և պուրինների փոխազդեցություններն իոնական լուծիչներում:



Ուսումնասիրելով ազա-Միքայելի ռեակցիան իմիդազոլի, մեթիլակրիլատի և մեթիլկրոտոնատի հետ՝ նկատվել է, որ մեթիլկրոտոնատի դեպքում փոխազդեցությունն ավելի դժվարեցված է, որը նկատվել էր նաև [31] աշխատանքում: Վերոհիշյալ ռեակցիայում որոշ դժվարություններ նկատվում են նաև տարբեր տեղակալված իմիդազոլների օգտագործման, մասնավորապես՝ 4-նիտրոիմիդազոլի դեպքում:

Թթվով ֆունկցիոնալացված իոնական լուծիչներից ամենաարդյունավետը 1-մեթիլիմիդազոլ-*ա*-տոլուոլսուլֆատն է՝ [Hmim]Ots [53]:

Աղյուսակ 4-ում բերված են այս միջավայրում՝ (Hmim)Ots, (Bmim)BF₄, (Bmim)PF₆, իմիդազոլի փոխազդեցության բնութագրերը տարբեր ակտիվացած կրկնակի կապերի հետ [53]: Նույն ռեակցիաները վերոհիշյալ իոնական լուծիչների բացակայության պայմաններում չի ընթանում:

Աղյուսակ 4

Թթվով ֆունկցիոնալացված իոնական լուծիչներում {(Hmim)Ots, (Bmim)BF₄, (Bmim)PF₆} ընթացող ազա-Միքայելի ռեակցիայի արդյունքները

Դոնոր	Ակցեպտոր	Ջերմաստիճան, °C,	Տևողություն, ժ	Ադուկտի ելք, %
Իմիդազոլ	մեթիլվինիլկետոն	20-25	24	52-65
բենզիլիմիդազոլ	մեթիլվինիլկետոն	20-25	24	61-79
*իմիդազոլ	մեթիլակրիլատ	60	6	90
**իմիդազոլ	էթիլակրիլատ	60	6	85-90
**իմիդազոլ	ն-բութիլակրիլատ	60	6	85-90

* (Bmim)PF₆; ** (Bmim)BF₄.

Շարունակելով ուսումնասիրությունները իոնական լուծիչների կիրառմամբ՝ հեղինակները [54] աշխատանքում 1-բութիլ-3-մեթիլիմիդազոլիեքսաֆտորֆոսֆատ ($[Bmim]PF_6$) և 1-բութիլ-3-մեթիլիմիդազոլքառաբորատ ($[Bmim]BF_4$)-ի իոնական լուծիչների հետ միաժամանակ օգտագործել են նաև պղնձի ացետիլացետոնատ: Ցույց է տրվել, որ մեծ թվով իմիդազոլներ հեշտությամբ փոխազդում են Միքայելի տարբեր ակցետոնների հետ: Ինչպես երևում է աղյուսակ 5-ից, իոնական լուծիչի կամ կատալիզատորի բացակայության դեպքում նկատվում է ելքերի նվազում, ինչպես նաև ռեակցիայի տևողության մեծացում:

Աղյուսակ 5

Թթվով ֆունկցիոնալացված իոնական լուծիչի ($Bmim$) PF_6 և պղնձի ացետիլացետոնատի համատեղ ազդեցությամբ ընթացող ազա-Միքայելի ռեակցիայի արդյունքները

Դոնոր	Ակցետոր	Ջերմաստիճան, °C	Տևողություն, ժ	Ելք, %
1	2	3	4	5
Իմիդազոլ	Էթիլակրիլատ	60	6	85-90
-/-	Ն-բութիլակրիլատ	60	6	85-90
-/-	մեթիլվինիլկետոն	60	6	85-90
-/-	մեթիլ-2-ակրիլատ ակրիլոնիտրիլ	60	6	85-90

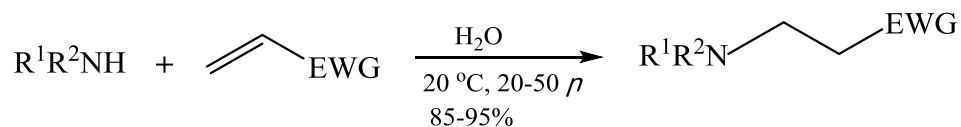
1	2	3	4	5
-//-	ցիկլոհեքսանոն	60	6	95
-//-	էթիլակրիլատ	60	6	77
*իմիդազոլ	-//-	60	6	50
**իմիդազոլ	-//-	60	6	45

* Կատալիտիկ զույգում բացակայում է պղնձի ագետիլացետոնատը:

** Կատալիտիկ զույգում բացակայում է (Bmim)PF₆-ը:

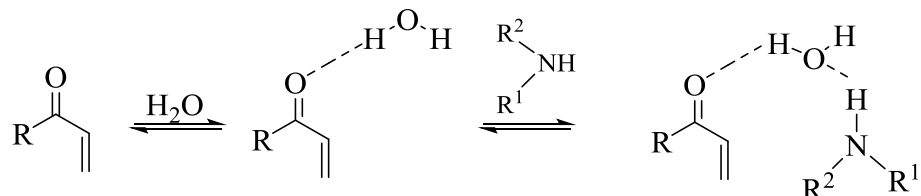
1.6. Ազա-Միքայելի ռեակցիան ջրային միջավայրում

Հայտնի է, որ ջուրը շատ օրգանական ռեակցիաներում գործում է որպես կատալիզատոր, որը բարձրացնում է փոխազդող նյութերի ռեակցիոնունակությունը և մեծացնում ռեակցիայի ընտրողականությունը [55, 56]:



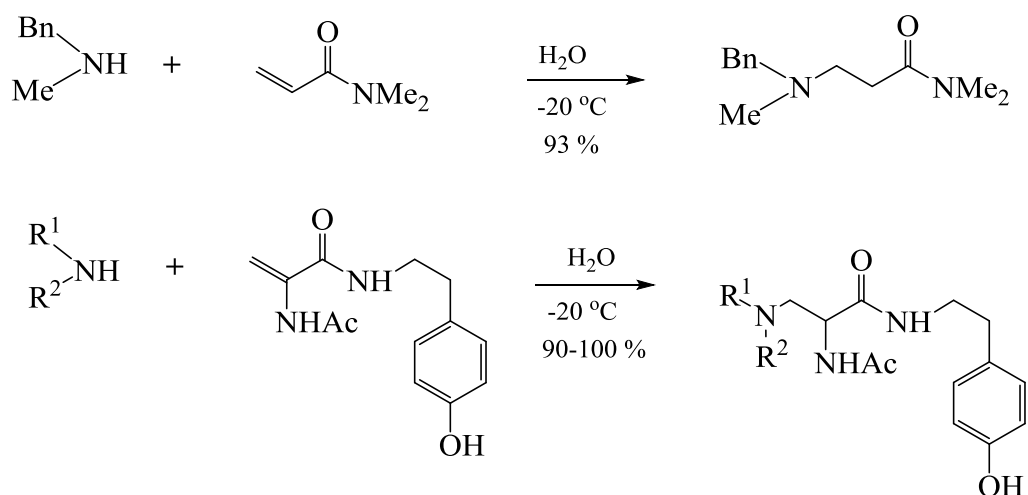
EWG= Ac, CO₂Me, CO₂Et, C(O)NH₂, CN; Et₂N, *իզո*-Pr₂N, (CH₂)₄N, (CH₂)₅N, O(CH₂CH₂)₂N; R¹R²N= *ի*-BuNH, BnNH, CyNH (ցիկլոհեքսիլ), PhN(CH₂CH₂)₂N.

Դա պայմանավորված է նրանով, որ ջուրը կարող է առաջացնել ջրածնական կապեր ոչ միայն էլեկտրոֆիլի թթվածնի ատոմի, այլև նուկլեոֆիլի NH խմբի ջրածնի ատոմների հետ ըստ բերված սխեմայի.



Արդյունքում մեծանում է ակենում կրկնակի կապի β -ածխածնի ատոմի էլեկտրոֆիլությունը, ինչպես նաև ամինի ազոտի ատոմի նուկլեոֆիլությունը, որի հետևանքով էլ ռեակցիան համեմատաբար հեշտ է ընթանում, ի տարբերություն այն ռեակցիաների, որոնք ընթանում են ջրի բացակայությամբ [57]:

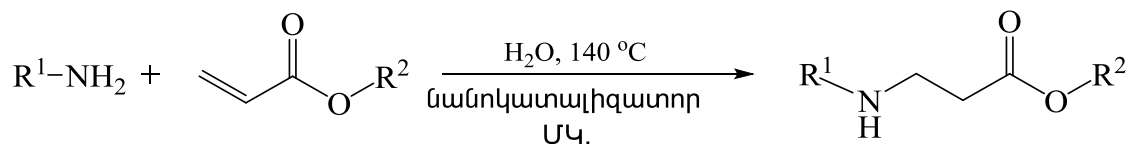
Անսպասելի է, այն փաստը, որ ազա-Միքայելի ռեակցիան ընթանում է նույնիսկ սառը ջրում [58]: Ամինների փոխազդեցությունը ակրիլամիդի ածանցյալների հետ մինչև 20 °C-ում նոսր ջրային հոմոգեն լուծույթներում, առաջացնում է Միքայելի ադդուկտներ բարձր ելքերով (90-100 %):



Չնայած նշված շատ առավելություններին, ջրի օգտագործումն ունի նաև լուրջ սահմանափակումներ: Դրանցից մեկը օրգանական միացությունների ցածր լուծելիությունն է ջրում: Այս դժարություններից խուսափելու համար առաջարկվում է միաժամանակ օգտագործել մակերևութային ակտիվ նյութեր, որոնք ընդունակ են առաջացնելու միցելներ [59, 60]: Բացի դրանից, օրգանական լուծիչների առավելությունն այս պարագայում կայանում նրանում, որ ազա-Միքայելի ռեակցիայում շատ ռեագենտներ և կատալիզատորներ ջրից քայքայվում են կամ ապակտիվանում [61]:

1.7. Ազա-Միքայելի ռեակցիան այլ կատալիտիկ համակարգերում

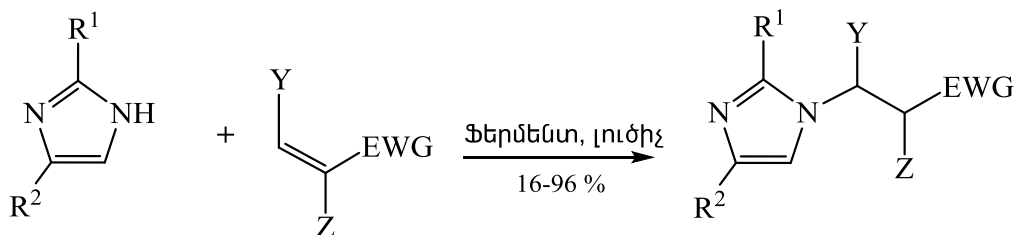
Ժամանակակից քիմիայի հիմնական խնդիրներից է բացառել էկոլոգիապես վնասակար պայմանների օգտագործումը օրգանական սինթեզի և տեխնոլոգիական գործընթացների մեջ: Հաճախ այս ռեակցիաների ժամանակ օգտագործվում են թունավոր կատալիզատորներ, կոշտ ռեակցիոն պայմաններ: Նման համակարգերի օգտագործումից խուսափելու համար Պոլշիթթվարի և Վարմայի կողմից ուսումնասիրվեց միկրոալիքային ճառագայթումը նանոօրգանական կատալիզատորների առկայությամբ ջրային միջավայրում և ցույց տրվեց, որ այն նպաստում է ազա-Միքայելի ռեակցիային [62].



$R^1 = Et, Bu, Cy, Ph, PhCH_2, 4-ClPh$; $R^2 = Me, i-Bu$.

Ռեակցիան իրականացվել է տարբեր առաջնային ամինների և մեթիլ-, բութիլակրիլատների հետ, որոնք բերում են բարձր ելքերով վերջանյութերի ստացմանը: Սակայն, այս ռեակցիաների ընթացքում ֆազերի բաժանում չի դիտվել, որովհետև վերջանյութը ջրում ունի բարձր լուծելիություն շնորհիվ ազատ NH խմբի:

Ազա-Միքայելի ռեակցիան իմիդազոլների շարքում ուսումնասիրվել է նաև ֆերմենտների առկայությամբ [63, 64]:



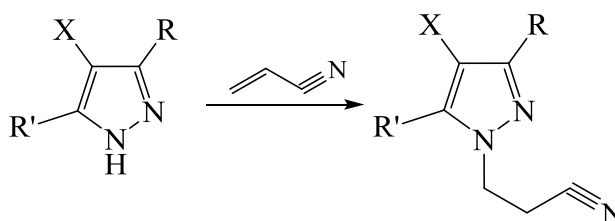
$R^1, R^2 = H, Me, NO_2$, EWG = $CO_2Me, CO_2Et, CO_2Bu, CO_2CH=CH_2, COMe, CN$; $Y, Z = H, Me$.

Որպես կատալիզատոր ցինկ ակտիվ կենտրոնով ացիլազ «Amano»-ն «Aspergillus oryzae»-ից կիրառելիս ռեակցիայի տևողությունը կազմում է մի քանի ժամ [65]: Վերջինիս բացակայության պայմաններում տեղի է ունենում ելքերի խիստ նվազում:

1.8. Ազա-Միքայելի ռեակցիան կատալիզատորի և լուծիչի բացակայության պայմաններում

Առաջին աշխատանքը, որը հայտնի է գրականությունից Գրանդբերգի կողմից պիրազոլների ցիանէթիլացումն է $140-160\text{ }^\circ\text{C}$ ջերմաստիճանում, լուծիչի և կատալիզատորի բացակայության պայմաններում [18]:

Գրականության մեջ շատ քիչ տվյալներ կան, որտեղ ազա-Միքայելի ռեակցիան ընթանում է կատալիզատորի և լուծիչի բացակայության պայմաններում:



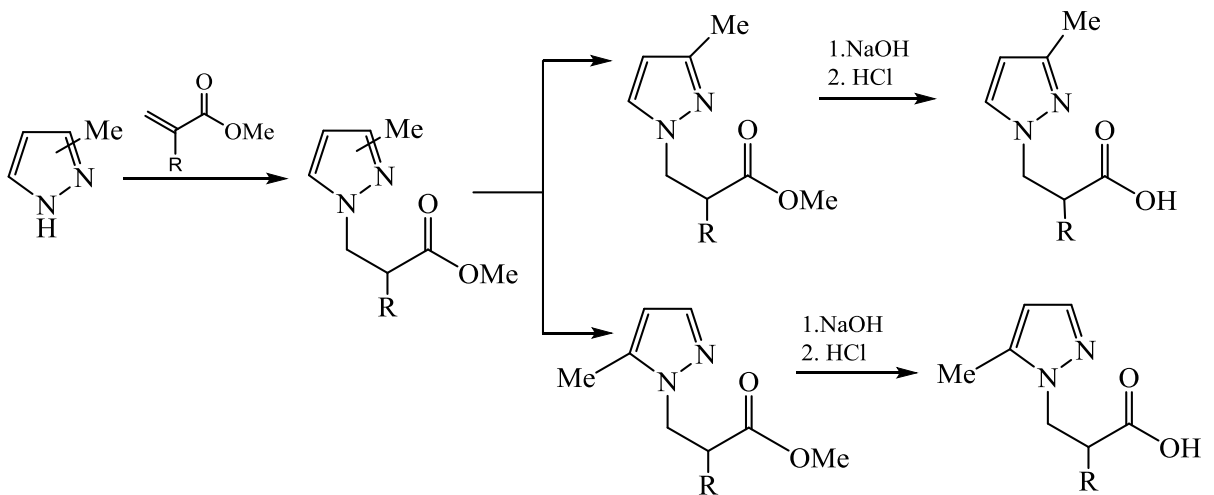
$R=R'=CH_3, X=H$; $R=R'=CH_3, X=Br$; $R=R'=CH_3, X=NO_2$, $R=R'=CH_3, X=Cl$;
 $R=R'=Ph, X=Br, Cl$.

Ավելի հաճախ այս ռեակցիայի ընթանալու համար անհրաժեշտ է լինում կատալիզատոր և լուծիչ:

Ուսումնասիրվել է նաև պիրազոլների միացումն մեթիլակրիլատին [66], ակրոլեինին [67], մեթիլմեթակրիլատին [31] և առանց կատալիզատոր-լուծիչի օգտագործման պայմաններում:

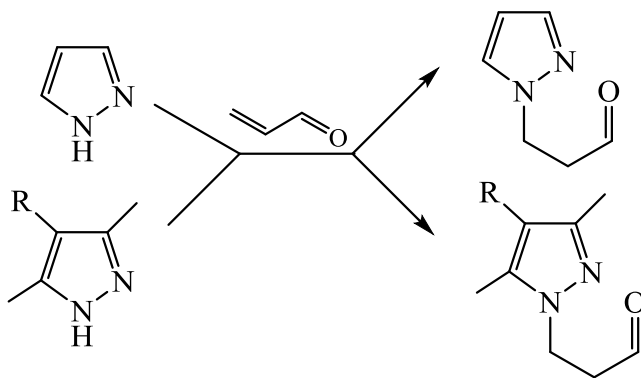
3(5)-Մեթիլպիրազոլն այս պայմաններում փոխազդում է մեթիլակրիլատի հետ և ադուկտների ելքը կազմում է 90 % [66]:

Ինչպես նշել էինք գրական ակնարկի առաջին մասում 3(5)-մեթիլպիրազոլի ավելի դժվարությամբ է փոխազդում մեթիլմեթակրիլատն հետ [31], քան մեթիլակրիլատի [66]: Թեև հեղինակներին հաջողվել է ստանալ 80 % ելքերով միացման արգասիքներ, սակայն ռեակցիան իրականացվել է 160–170 °C, իսկ ռեակցիայի տևողությունը կազմել է մոտ 20 ժ:

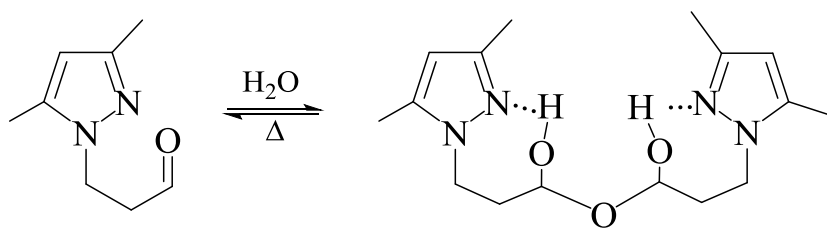


R=H, R=CH₃.

Ինչպես և սպասվում էր, ի տարբերություն մեթիլակրիլատի և մեթիլմեթակրիլատի, պիրազոլները շատ հեշտությամբ, նույնիսկ սառեցման պայմաններում, փոխազդում են ակրոլեինի հետ [67].



Քննարկված աշխատանքում ակրոլեինի և 3,5-մեթիլպիրազոլի միացման վերջանյութը որոշ ժամանակ անց վերածվում է բյուրեղական միացության, որտեղ ակրոլեինի ադրուկտը իրենից ներկայացնում է երկու մոլեկուլ պիրազոլալդեհիդների և ջրի մեկ մոլեկուլի կոնդենսացման արդյունք, որտեղ գոյություն ունի ջրածնական կապեր պիրիդինային ազոտի ատոմի և հիդրօքսիլ խմբի պրոտոնների միջև: Հավանական է, որ ջրի որոշ քանակ պարունակում է լուծիչում (դիօքսան) ինչպես նաև թորման ժամանակ համակարգ մտնող օդի խոնավությունը: Բացարձակ դիօքսանում և ազոտի հոսքի տակ չի նկատվել ստացված ադրուկտի վերը նկարագրված երևույթը [68]: Վերը նշված կոնդենսված ադրուկտի կառուցվածքը ապացուցվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի տվյալներով:



ԻԿ, ՄՄՌ ^1H սպեկտրների միջոցով հեղինակները ցույց են տվել, որ ստացված բյուրեղական միացությունը տաքացնելիս նորից վերածվում է ելային միացության:

Գրականության մեջ հայտնի են նաև որոշ ալիֆատիկ ամինների փոխազդեցությունները Միքայելի ակցեպտորների հետ, (տե՛ս աղ. 6), որոնք ընթանում են լուծիչի և կատալիզատորի բացակայության պայմաններում [45, 69-72]:



EWG-էլեկտրոնակցեպտոր խումբ.

Աղյուսակ 6.

Ամինների փոխազդեցությունը ակտիվացած կրկնակի կապին մասսայում կատալիզատորի բացակայության պայմաններում

Ամին	EWG- էլեկտրոնակցեպտոր խումբ	Ջերմաս- տիճան, °C	Ժամանակ, <i>t</i>	Ելք, %
1	2	3	4	5
Պիպերիդին	CO ₂ Me	20	1	23
Պիպերիդին	CO ₂ Me	20	3	60
	CO ₂ Me	30-32	0.75	90
	CN	20	3	52
Et ₂ NH	CO ₂ Me	20	3	50
	CO ₂ Me	20	3	95
	CN	20	3	91
	CN	30-32	3	75
<i>hqn</i> -Pr ₂ NH	CO ₂ Me	20	24	0
	CN	20	16	62
	CN	50	16	69
BnNH ₂	CO ₂ Me	20	18	90
	CN	20	18	93

Աղյուսակ 6–ի շարունակությունը

1	2	3	4	5
մորֆոլին	CO ₂ Me	20	2	90
	CO ₂ Me	20	6	91
	CN	30-32	2	91

Աղ. 6-ից նկատելի է դառնում, որ որոշ փոխազդեցությունների դեպքում կարճ ժամանակահատվածում ստացվում են ադրոկտոներ բարձր ելքերով: Իսկ որոշ նուկլեոֆիլներ, այդ նույն պայմաններում ընդհանրապես չեն փոխազդում ազա-Միքայելի ակցետորների հետ: Հեղինակները որևէ բացատրություն չեն տվել արդյունքները քննարկելիս: Նույն հեղինակների կողմից [45, 69-72] վերը նշված փոխազդեցությունները իրականացվել են նաև լուծիչների առկայության պայմաններում (THF, CH₃OH, CH₃CN, H₂O): Պարզվել է, որ այս դեպքում պրոդուկտների ելքերը բավական ցածր են, համեմատած լուծիչի բացակայության հետ:

Ազա-Միքայելի ռեակցիայի ուսումնասիրությունները տարբեր համակարգերում թույլ են տալիս համակողմանի պատկերացում կազմել վերջինիս վերաբերյալ: Այսպես, այս ռեակցիաներում որպես կատալիզատորներ օգտագործվել են թանկարժեք, հազվագյուտ մետաղների աղեր, որոնք բարձրացնում են վերջանյութի ինքնարժեքը: Կատալիզատորների հետ համատեղ նաև օգտագործվում են լուծիչներ, որոնք նույնպես բնապահպանական տեսանկյունից շահավետ չեն: Գրականության մեջ շատ քիչ են տվյալները, որտեղ ազա-Միքայելի ռեակցիան ուսումնասիրված է լուծիչ-կատալիզատոր համակարգի բացակայության պայմաններում: Հիմնականում, շատ աշխատանքներում հեղինակները համեմատել են իրենց կողմից օգտագործված կատալիտիկ համակարգը լուծիչ-կատալիզատորի բացակայության պայմանների հետ և գրեթե միշտ ելքերը անհամեմատ ցածր են եղել, քան կատալիզատորի օգտագործման դեպքում: Ուստի հաշվի առնելով գրականության մեջ եղած սակավաթիվ տվյալները լուծիչ-կատալիզատոր համակարգի բացակայության դեպքում և կանաչ քիմիայի կողմից ներկայացված պահանջները նպատակահարմար գտանք ուսումնասիրել ազա-Միքայելի ռեակցիան լուծիչ-կատալիզատոր բացակայության պայմաններում:

ԳԼՈՒԽ 2

ԱԶԱ-ՄԻՔԱՅԵԼԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆ ԱԶՈՆՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ ԵՎ ՍՏԱՑՎԱԾ ԱԴԴՈՒԿՏՆԵՐԻ ՀԵՏԱԳԱ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ (արդյունքների քննարկում)

Վերլուծելով գրական ակնարկում եղած տվյալները ազա-Միքայելի ռեակցիայի շրջանակներում՝ տեխնոլոգիապես մոդելավորվող պրոցեսները կարելի է համարել լուծիչի և կատալիզատորի բացակայությամբ ընթացող ռեակցիաներ: Նման պրոցեսները չեն պահանջում բարդ սարքավորումներ, բավական հեշտ կառավարում են և վերջանյութի համար ապահովում են ցածր ինքնարժեք: Հաշվի առնելով այս բոլոր գործոնները, ինչպես նաև լուծիչի և կատալիզատորի բացակայությամբ ազա-Միքայելի ռեակցիայի պակաս ուսումնասիրված լինելը՝ սույն ատենախոսությունում խնդրո առարկան դարձավ ազոլների վարքն այս բնագավառում: Հարկ է նշել, որ համապարփակ ուսումնասիրության համար անհրաժեշտ է եղել երբեմն կիրառել թե՛ լուծիչ և թե՛ կատալիզատոր (պիրազոլների փոխազդեցությունը ալիլցիանիդի հետ), ինչպես նաև լուսաբանելու համար ազա-Միքայելի ռեակցիան ջրի առկայությամբ: Ընդհանուր առմամբ մեզ հաջողվել է իրականացնել ազոլների փոխազդեցությունն ակտիվացած կրկնակի կապ պարունակող էլեկտրոֆիլների հետ լուծիչի և կատալիզատորի բացակայության պայմաններում:

Նշված համակարգի օգտագործումը թույլ է տալիս ազա-Միքայելի ռեակցիայի հիման վրա սինթեզվող համապատասխան միացման վերջանյութերը, որոնք հիմք են հանդիսանում տարբեր կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների սինթեզի համար:

2.1. Ազա-Միքայելի ռեակցիան ազոլների և մեթիլվինիլկետոնի միջև

Գրական ակնարկից պարզ երևում է, որ ազոլների շարքում ազա-Միքայելի ռեակցիային վերաբերվող առաջին աշխատանքներն իրականացվել են անցյալ դարի

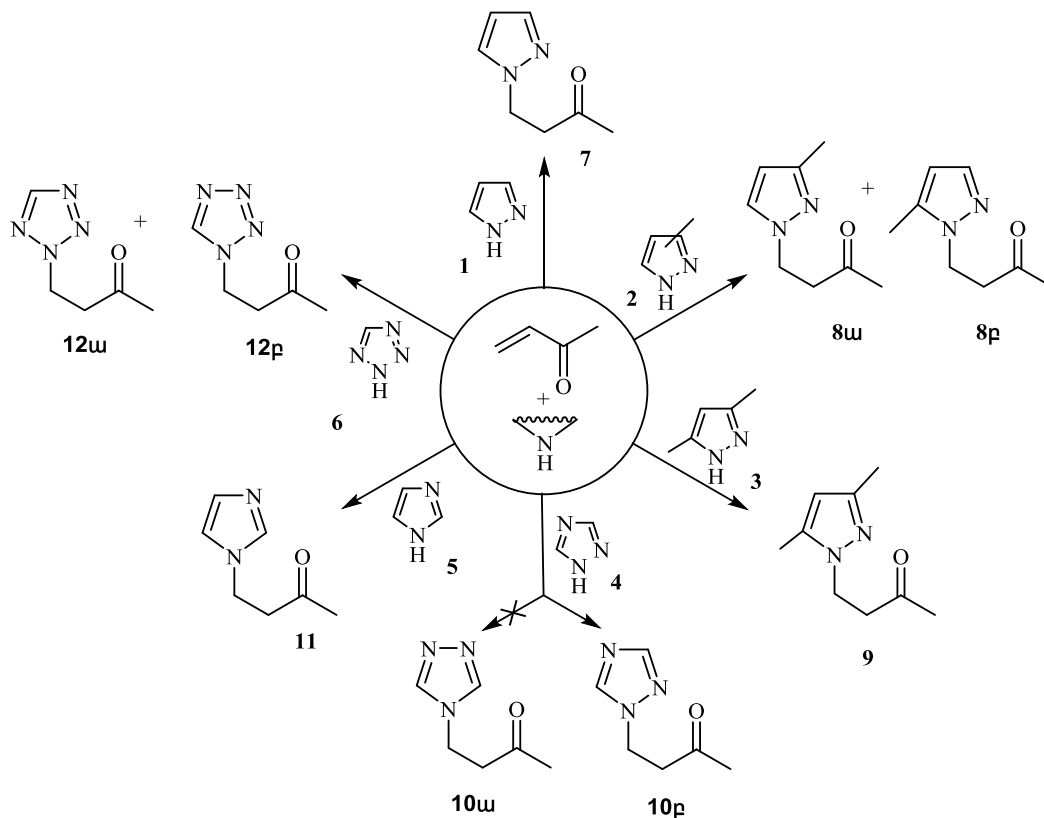
60-ական թվականներին Գրանդբերգի կողմից [18]: Հետագայում տարբեր հեղինակներ [17, 35, 62] անդրադարձել են այս թեմային, ինչը վկայում է այն մասին, որ ազոլների շարքում ազա-Միքայելի ռեակցիան չի կորցրել իր հետաքրքրությունը:

Մեր հետազոտություններում ընդգրկված են այնպիսի էլեկտրոֆիլ ռեագենտներ (մասնավորապես ալիլցիանիդ, կրոտոնաթթու և դրա ալդեհիդը, դիթթուներ), որոնց փոխազդեցությունը գրեթե ուսումնասիրված չի եղել ազոլների հետ ազա-Միքայելի ռեակցիայում:

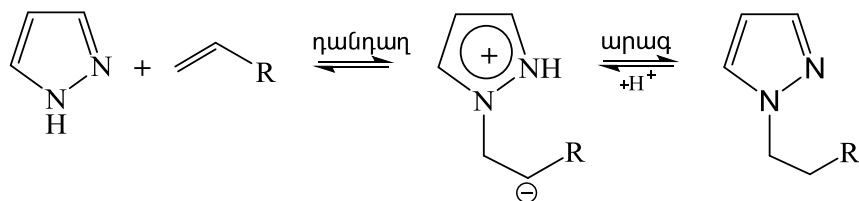
Պիրազոլի (1) և իմիդազոլի (5) միացումը մեթիլվինիլկետոնին լուծիչի և կատալիզատորի բացակայության պայմաններում ներկայացված է ընդամենը երկու աշխատանքներում [73, 74], որտեղ նկարագրված է այս երկու ազոլների վարքը ազա-Միքայելի ռեակցիայում, ընդ որում՝ ռեակցիայի տևողությունը 96 ժ է, իսկ ելքերը կազմել են 63-74 %:

Ռեակցիայի նման տևողության անհրաժեշտությունն անհասկանալի էր, որն էլ պատճառ դարձավ ատենխոսությունում ուսումնասիրելու ազոլների [պիրազոլ (1-3), 1,2,4-տրիազոլ (4), իմիդազոլ (5) և տետրազոլ (6)] փոխազդեցությունը մեթիլվինիլկետոնի հետ [75, 76]: Այս աշխատանքներում քննարկել ենք նաև պրոցեսի իրականացման առանձնահատկությունները՝ կախված ազոլի բնույթից:

Քանի որ պիրազոլների շարքում մեթիլ խմբի (2) կամ խմբերի (3) առկայությունն օղակում բերում է NH կապի թթվայնության փոքրացմանը (pKa 14.0-22.0) [27, 28], ուստի միացման ռեակցիայի արագությունը մեթիլվինիլկետոնի հետ ավելի փոքր է: Այսպես, պիրազոլից (1) (pKa 20.4) անցումը 3,5-դիմեթիլպիրազոլին (3) (pKa 22.0) նկատվում է ռեակցիայի տևողության (0,5 ժ) մեծացում մոտ 6 անգամ: 3(5)-Մեթիլպիրազոլի դեպքում (2) (pKa 14.54) ռեակցիայի տևողությունը մեծանում է 3 անգամ:



Հասկանալի է, որ դոնոր խմբի (2) կամ խմբերի (3) առկայությունն օղակում մեծացնում է պիրազոլների նուկլեոֆիլությունը, որը միաժամանակ փոքրացնում է դանդաղ փուլում առաջացած զուգորդված թթվի (N^+H) թթվայնությունը, որի պատճառով միևնույն պայմաններում ընդհանուր ռեակցիայի արագությունը փոքրանում է պիրազոլից (1) 3,5-դիմեթիլպիրազոլին (3) անցնելիս:



1,2,4-Տրիազոլը (4) (pK_a 15.4) [27] և իմիդազոլը [27] (5) (pK_a 18.9), որոնց արժեքները մոտ են պիրազոլին (pK_a 20.4), մեթիլվինիլկետոնի հետ փոխազդում են նույն ձևով: Իսկ ահա տետրազոլը (6) [28] (pK_a 3.27), որը չի ցուցաբերում հիմնային հատկություններ մեթիլվինիլկետոնի հետ փոխազդում է 10–15 p :

Շնորհիվ NH խմբի հավասարակշռային տատումներիայի 3-մեթիլ- և 5-մեթիլպիրազոլների միջև, ցանկացած ռեակցիա, որը գնում է N1 ազոտի ատոմով անխուսափելիորեն բերում է երկու՝ 1,3- և 1,5-տեղակալված պիրազոլների առաջացմանը [26, 66]: Նմանատիպ պատկեր ստացվել է 3-մեթիլպիրազոլի և մեթիլվինիլկետոնի փոխադրեցությունից՝ վերջանյութերը իրենցից ներկայացնում են երկու իզոմերների խառնուրդ՝ **8 ա,բ** 3:1 հարաբերությամբ:

1,2,4-Տրիազոլի (**4**) դեպքում երկու հնարավոր իզոմերներից (**9 ա,բ**) ստացվում է միայն մեկը՝ **9ա** իզոմերը, որը համապատասխանում է գրական տվյալներին [77]:

Տետրազոլի միացումը մեթիլվինիլկետոնին բերում է 1- և 2-տեղակալված իզոմերների (**12ա**) և (**12բ**) ստացմանը 1:2 հարաբերությամբ: Ռեակցիոն խառնուրդից մեթիլվինիլկետոնի ավելցուկի հեռացումից հետո ցածր ճնշման տակ ստացվում է ~96 % մաքրությամբ վերջանյութ (համաձայն ՄՄՌ-¹H տվյալների): Չնայած բարձր ելքին, մեր կողմից չի հաջողվել անջատել և բնութագրել առանձին իզոմերները չափից ավելի անկայունության պատճառով: Իզոմերների նույնականացումը կատարվել է ՄՄՌ-¹H մեթոդով օղակի պրոտոնների ազդանշաններով: **12բ** իզոմերում օղակի պրոտոնի ազդանշանը գտնվում է ավելի ուժեղ դաշտում՝ համեմատած համապատասխան իզոմերի **12ա** օղակի պրոտոնի ազդանշանների հետ, նման նույնականացում կատարվել է [78] աշխատանքում:

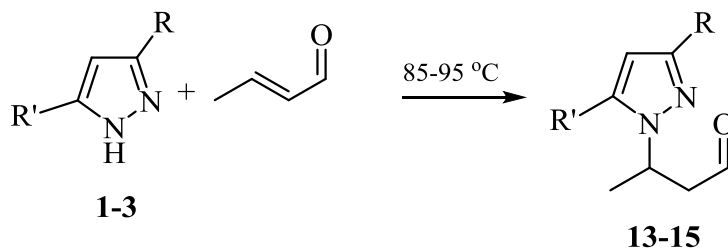
Այսպիսով, ազա-Միքայելի ռեակցիայում ազոլների միացումը մեթիլվինիլկետոնին հնարավոր է վերջինիս 10 % ավելցուկի դեպքում լուծիչ-կատալիզատոր համակարգի բացակայության պայմաններում:

2.2. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և կրոտոնալդեհիդի միջև

Ազա-Միքայելի ռեակցիայի ուսումնասիրության հաջող ընթացքն պիրազոլների և մեթիլվինիլկետոնի հետ առանց լուծիչ-կատալիզատոր համակարգում խթան հանդի-

սացավ պիրազոլների (**1-3**) միացման ռեակցիաներն ուսումնասիրել այլ ակտիվացած կրկնակի կապ պարունակող միացությունների հետ:

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ պիրազոլները հեշտությամբ միանում են ակրոլեինին [67], աշխատանքի հաջորդ մասում մեր կողմից նպատակ դրվեց ուսումնասիրել վերը նշված **1-3** պիրազոլների փոխազդեցությունը կրոտոնալդեհիդի հետ լուծիչ-կատալիզատոր համակարգի բացակայության պայմաններում [79, 80]: Պիրազոլների փոխազդեցությունը նշված էլեկտրոֆիլի հետ գրականության մեջ ուսումնասիրված չէ, (բացառություն է կազմում միայն 1,2,4-տրիազոլի կատալիտիկ միացումը [81]): Սկզբնական ուսումնասիրությունները կատարվել են պիրազոլի և կրոտոնալդեհիդի համարժեք քանակությամբ խառնուրդի դեպքում (85-90 °C), ադոկտների ելքերը կազմել են 30-40 %: Շարունակելով աշխատանքները ելքերը բարձրացնելու ուղղությամբ՝ փորձերը տարվեցին պիրազոլ:կրոտոնալդեհիդ 1:1.5 հարաբերությամբ, ընդ որում տարբեր լուծիչների առկայությամբ (բենզոլ, տոլուոլ, 1,3-դիօքսան, 1,4-դիօքսան), որոնց դեպքում ելքերը համեմատաբար բարձր էին՝ 50-60 %: Իսկ ահա նուկլեոֆիլի և էլեկտրոֆիլի 1:2 հարաբերության դեպքում նկատվել է ելքերի կտրուկ բարձրացում (80-90 %, 85-90 °C, 8-16 ժ).

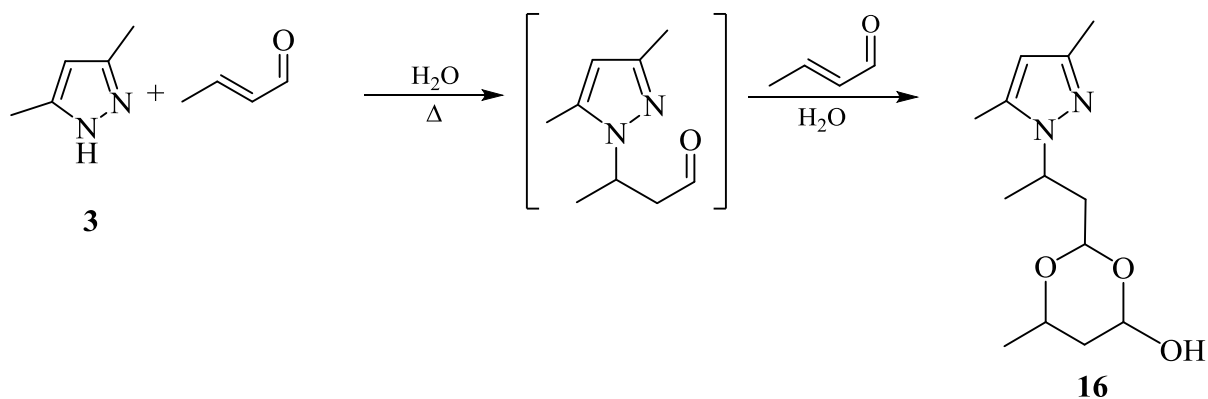


1,13 R =R'=H; **2,14** R = CH₃, R' = H: R =H, R'= CH₃; **3,15** R =R'= CH₃.

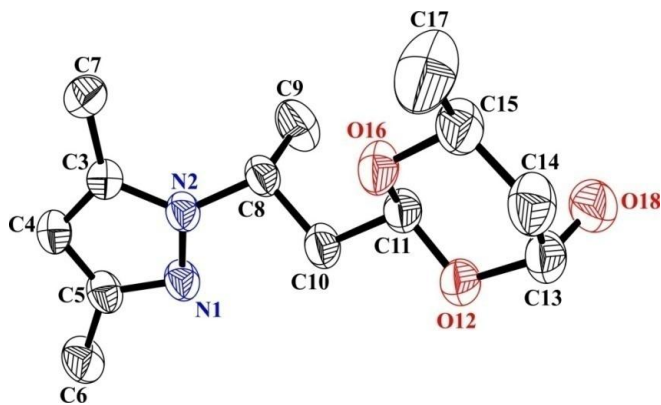
Ակրոլեինի համեմատ կրոտոնալդեհիդի նման վարքը **1-3** պիրազոլների հետ պայմանավորված է կրկնակի կապի մոտ էլեկտրոնոդոնոր մեթիլ խմբի առկայությամբ [31]:

Չնայած բարձր ելքերին՝ այս փոխազդեցության թերությունը համարվում է ռեակցիայի երկար տևողությունը (8-16 ժ): Ուստի, հաշվի առնելով գրականության մեջ հայտնի այն փաստը, որ NH-ազոլները ջրի առկայությամբ հեշտությամբ միանում են ակ-

տիվացած կրկնակի կապին [57], **1-3** պիրազոլների և կրոտոնալդեհիդի հետ միացումն ուսումնասիրվեց ջրային միջավայրում: Պիրազոլի (**1**) և 3(5)-մեթիլպիրազոլի (**2**) դեպքում ելքերի էական տարբերություն չնկատվեց, իսկ 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (**3**) դեպքում ստացվեց **16** ցիկլիկ միացությունը [80, 82]:



Ինչպես երևում է **16** միացության առաջացմանը մասնակցում են կրոտոնալդեհիդի երկու մոլեկուլ: Ռեակցիայի արգասիքի կառուցվածքը մեզ հաջողվեց ապացուցել միայն ռենտգենակառուցվածքային անալիզի (ՌԿԱ) միջոցով՝ աճեցված մոնոբյուրեղի շնորհիվ (նկ. 1, 2).



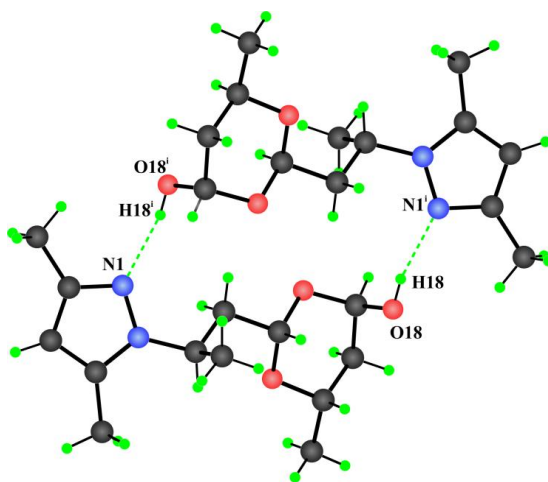
Նկ.1. 2-(2-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)պրոպիլ)-6-մեթիլ-1,3-դիօքսան-4-ոլի (**16**) կառուցվածքն ըստ ՌԿԱ-ի տվյալների: Բնութագրական անիզոտրոպ ջերմային տատանումների էլիպսոիդների մակերևույթները պատկերված են 50% հավանականությամբ:

16 Միացության ցիկլիկ ֆրագմենտների կոնֆիգուրացիոն հաշվարկները ցույց են տվել, որ պիրազոլային օղակի ատոմները գտնվում են հարթության մեջ, ատոմների առավելագույն շեղումը չի գերազանցում 0.0065(1) Å: Դիօքսանի օղակն ունի բազկաթողի կոնֆորացիա, O¹², O¹⁶, O¹⁸ գտնվում են հարթությունում (առավելագույն տարբերությունը 0.0174(1) Å), իսկ C¹¹ և C¹⁴ ատոմները շեղված են բազկաթողի հարթությունից համապատասխանաբար 0.6523(1)-0.6288(1) Å:

16 Միացությունում C⁸, C¹¹, C¹³ և C¹⁵ խիրալ կենտրոններն ունեն համապատասխանաբար *R*, *S*, *R*, *S* կոնֆիգուրացիա: Հաշվի առնելով կառուցվածքային բանաձևը՝ սվյալ կոնֆիգուրացիաների ասիմետրիկ կենտրոնի կոնֆիգուրացիան կարելի է ներկայացնել որպես (2*S*, 4*R*, 6*S*)-2-((*R*)-2-(3,5-դիմեթիլ-1*H*-պիրազոլ-1-իլ)-պրոպիլ)-6-մեթիլ-1,3-դիօքսան-4-ոլ: Տվյալ միացության բյուրեղացումը կենտրոնասիմետրիկ P2₁/c տարածական խմբի շրջանակում, վկայում է այն մասին, որ բյուրեղը հանդիսանում է (2*S*, 4*R*, 6*S*)-2-(*R*)- և (2*R*, 4*S*, 6*R*)-2-(*S*)- կոնֆիգուրացիայի ռացեմիկ խառնուրդ:

Մոլեկուլների եռաչափ փաթեթի ինվերսիայի կենտրոնով կապված կոնֆորմերում (նկ. 2) գործում են միջմոլեկուլային ջրածնական կապեր (O¹⁸-H¹⁸...N¹, O¹⁸-H¹⁸...N¹)՝ առաջացնելով դիմեր (դոնոր-ակցեպտորային կապի երկարությունը 2.823(3) Å):

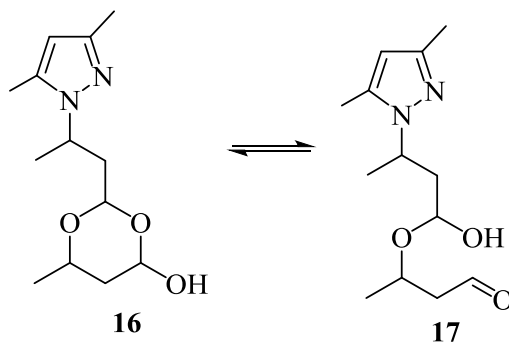
Դիմերների միջև փոխազդեցությունները հիմնականում նկարագրված են Վան-դեր-վալսյան փոխազդեցություններով:



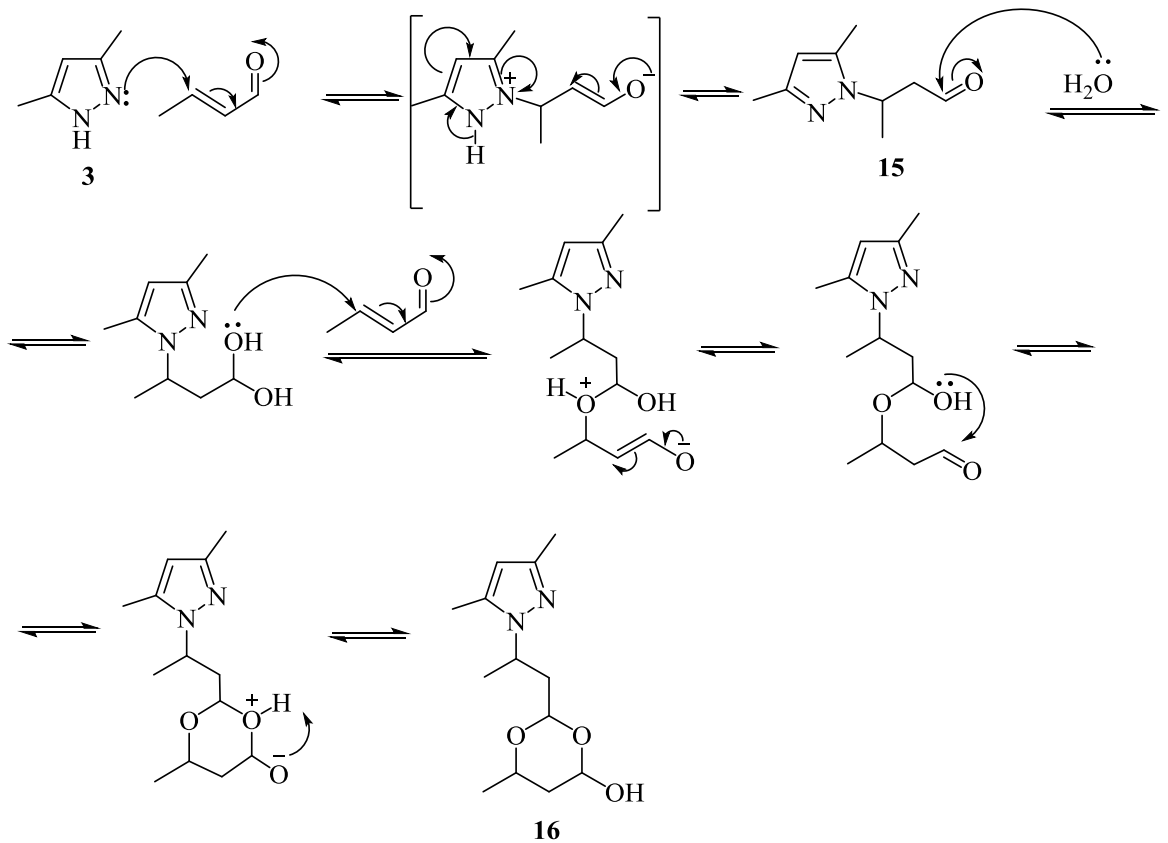
Նկ.2. 2-(2-(3,5-Դիմեթիլ-1*H*-պիրազոլ-1-իլ)պրոպիլ)-6-մեթիլ-1,3-դիօքսան-4-ոլի (16) դիմերը: Զրաձնական կապերը պատկերված են կետագծերով (*i*, 2 -*x*, -*y*, 1 -*z*):

16 Միացության ՄՄՌ-¹H սպեկտրալ անալիզից պարզվել է, որ մեր կողմից ստացված միացությունը լուծույթում (ԴՄՍՕ/CCl₄-1:3) իրենից ներկայացնում է երկու միացությունների (**16** և **17**) խառնուրդ՝ 3:1 հարաբերությամբ: Այս հանգամանքը մեզ ստիպեց ուսումնասիրել **16** միացության ԻԿ սպեկտրները թե՛ լուծույթում, թե՛ հալված և թե՛ բյուրեղական վիճակներում: Բյուրեղական վիճակի ԻԿ սպեկտրում կլանում ի հայտ է գալիս 1550 սմ⁻¹ մարզում, որը վերագրվում է պիրազոլային օղակի շեղմանը, իսկ 3100-3300 սմ⁻¹ կլանման մարզը համապատասխանում է OH խմբի վալենատային շեղմանը: Լուծույթում (CCl₄, քլորոֆորմ, բենզոլ) իրականացված ԻԿ հետազոտության արդյունքում ի հայտ է գալիս 1713 սմ⁻¹ կլանման մարզը, որը համապատասխանում է ալդեհիդային խմբին: ԻԿ սպեկտրը հեղուկ վիճակում չի տարբերվում լուծույթի սպեկտրից, միայն պիրազոլային օղակի և ալդեհիդային խմբի կլանման ինտենսիվությունները գրեթե երկու անգամ փոքր են:

Հաշվի առնելով ստացված տվյալները՝ մնում է ենթադրել, որ լուծույթում և հեղուկ վիճակում 2-(2-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)պրոպիլ)-6-մեթիլ-1,3-դիօքսան-4-ոլը (**16**) և 3-(3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)-1-հիդրօքսիբուֆօքսի)բութանալը (**17**) գտնվում են հավասարակշռության մեջ.



Մեր կողմից առաջարկվեց **16** միացության ստացման հետևալ ենթադրվող մեխանիզմը: Համաձայն վերը բերված մեխանիզմի, սկզբում տեղի է ունենում **3** պիրազոլի նուկլեոֆիլ հարձակումը կրոտոնալդեհիդի β-ածխածնի դրական կենտրոնի վրա, ինչին հաջորդում է ակտիվ կոմպլեքսի առաջացումը, որի կայունացումից ստացվում է համապատասխան **15** մոնոադդուկտը:



Այնուհետև տեղի է ունենում ջրի նուկլեոֆիլի հարձակումը նշված մոնոադուկտի վրա: Ստացված միացությունում OH խմբի թթվածնի նուկլեոֆիլ ատոմը միանում է կրոտոնալդեհիդի երկրորդ մոլեկուլի β -ածխածնի դրական կենտրոնին: Ստացված օքսոնիումային վիճակը կայունանում է պրոտոնի պոկմամբ, որին հաջորդում է ցիկլի փակումը՝ կարբոնիլ խմբի ածխածնի վրա OH խմբի թթվածնի նուկլեոֆիլ հարձակմամբ: Ստացված ցիկլում օքսոնիումային վիճակը կայունանում է պրոտոնի պոկմամբ և համապատասխան **16** վերջանյութի ստացմամբ:

Ստացված միացությունների ՄՄՌ ^1H սպեկտրների վերլուծությունները ցույց են տվել, որ **16** և **17** միացությունների սպեկտրում ֆորմիլ խմբի տրիպլետային ազդանշանները գտնվում են 9.61 մ.բ. մարզում, իսկ OH խմբերի պրոտոնային ազդանշանները լայն ազդանշանների տեսքով՝ 4.40 մ.բ. մարզում: Պիրազոլի էկզոցիկլիկ մեթիլ խմբերի բնութագրական ազդանշանները դիտվել են դուբլետի տեսքով 1.23 մ.բ. մարզում: Սպեկտրում պիրազոլային օղակի մեթիլ խմբերի ազդանշանները դիտվել են

2.11-2.21 մ.բ. մարզում և ավելի թույլ դաշտում գրանցվել են պիրազոլային օղակի պրոտոնները՝ 5.84 մ.բ.: Պիրազոլային օղակի կողմնային շղթայի մեթիլ խմբերը գտնվում են ուժեղ դաշտում՝ 1.18, 1.32, 1.48 մ.բ.:

Մնացած պրոտոնների ինտեգրալային ազդանշանները մուլտիպլետի տեսքով գտնվում են 1.65, 2.61-2.85, 3.21-3.34, 3.81 և 4.66-4.71 մ.բ. մարզերում և լիովին համապատասխանում են մեր կողմից նկարագրված **16** և **17** միացությունների կառուցվածքներին:

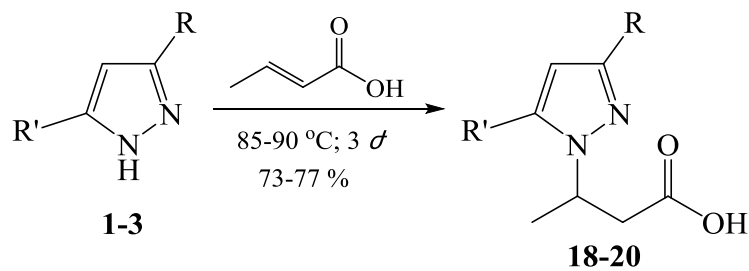
Այսպիսով, պարզ է դառնում, որ ջրի առկայությամբ 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (**3**) փոխազդեցության ընթացքն էապես տարբերվում է նմանատիպ **1** և **2** պիրազոլների փոխազդեցությունից, որն ավելի հետաքրքիր է դարձնում նման համակարգերի ուսումնասիրությունը:

2.3. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և թթուների միջև

2.3. 1. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և կրոտոնաթթվի միջև

Հայտնի է, որ ազա-Միքայելի ռեակցիան կրոտոնաթթվի, դարչնաթթվի, մալեինաթթվի և ֆումարաթթվի հետ գրականության մեջ շատ քիչ է ուսումնասիրված: Հաշվի առնելով այն փաստը, որ պիրազոլները հեշտությամբ միանում են ակրիլաթթվին [83] և մեթակրիլաթթվին [84] և նրանց էսթերներին [26, 66]՝ մեր կողմից խնդիր դրվեց ուսումնասիրել **1-3** պիրազոլների փոխազդեցությունը կրոտոնաթթվի հետ լուծիչ-կատալիզատոր համակարգի բացակայության պայմաններում [85]: Ռեակցիան իրականացվել է տաքացման պայմաններում (85-90 °C), համարժեք քանակությամբ պիրազոլի և կրոտոնաթթվի միջև 3 ժ տևողությամբ՝ բերելով համապատասխան **18**, **19ա,բ**, **20** պիրազոլթուֆանաթթուների ստացմանը:

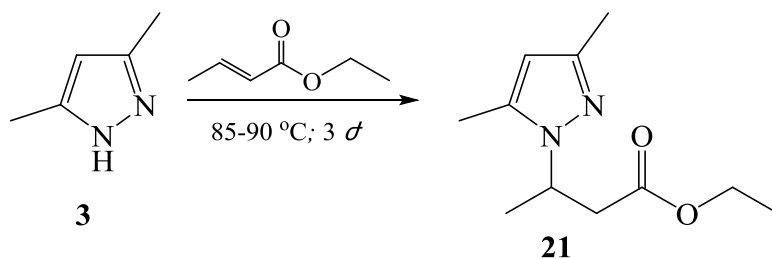
3(5)-Մեթիլպիրազոլի (**2**) դեպքում վերջանյութն իրենից ներկայացնում է **19ա**, **19բ** երկու իզոմերների խառնուրդ՝ համապատասխանաբար 9:1 հարաբերությամբ: **19ա** իզոմերն անջատվել է ջրից կոտորակային բյուրեղացմամբ և նույնականացվել է:



1,18: R=R'=H; **2, 19a:** R= CH₃, R'=H; **2, 19p:** R=H, R'= CH₃; **3, 20:** R=R'= CH₃.

1-3 Պիրազոլների նման դյուրին միացումը կրոտոնաթթվին առանց կատալիզատոր-լուծիչ համակարգում մեզ համար որոշ զարմանք առաջացրեց, քանի որ ըստ նախորդ աշխատանքների [26, 79], մեթիլ խմբի առկայությունը կրկնակի կապի հարևանությամբ դժվարեցնում է ազա-Միքայելի ռեակցիան: Իսկ այս պարագայում **1-3** պիրազոլները փոխազդում են կրոտոնաթթվի հետ, ինչպես փոխազդել են ակրիլաթթվի հետ:

Որոշ բացատրություն տալու համար մեր կողմից առաջին քայլն եղավ ուսումնասիրել **3** 3,5-դիմեթիլպիրազոլի վարքն առանց լուծիչ-կատալիզատոր համակարգում կրոտոնաթթվի էթիլէսթերի հետ ըստ բերված սխեմայի.



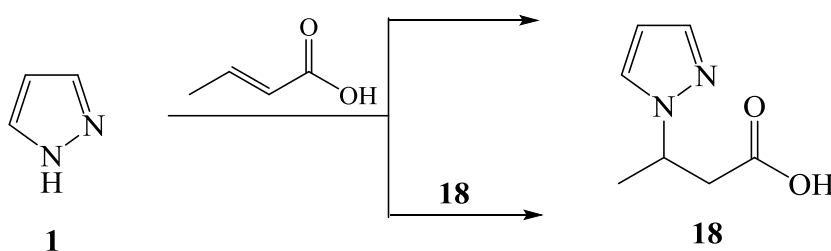
Այս դեպքում **21** վերջանյութի ելքը մոտ 11 % է, թեև պետք էր սպասել հակառակ պատկերը [46]: Ստացված տվյալը խոսում է այն մասին, որ մեծ դեր է խաղում էլեկտրոնֆիլի թթվային խումբը, որի փոխարինումն էլ էթիլ խմբով հանգեցնում է նման պատկերի:

Ուստի հետագայում նույն փոխազդեցությունն իրականացվեց տարբեր թթուների առկայությամբ (H₂O, CH₃COOH, PhCOOH, *ս*-տոլուոլսուլֆոթթու), սակայն ստացված պատկերը հուսադրող չէր: Առաջին երկուսի դեպքում ստացվեցին նույն ելքերն, ինչ որ

առանց կատալիզատորի, իսկ վերջին երկուսի դեպքում ընդհանրապես ռեակցիան չի ընթացել:

Ստացված տվյալները խոսում են այն մասին, որ **1-3** պիրազոլների միացումը կրոտոնաթթվին կարելի է համարել ավտոկատալիտիկ պրոցես [86]: Եվ իրոք՝ առաջին իսկ փորձերը տվեցին դրական արդյունք:

Մեր կողմից քրոմ-մասս սպեկտրալ անալիզի ուսումնասիրությամբ վերահսկվեց **1** պիրազոլի միացումը կրոտոնաթթվին և՛ 3-(1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանաթթվի (**18**) առկայությամբ և թե՛ վերջինիս բացակայության պայմաններում.

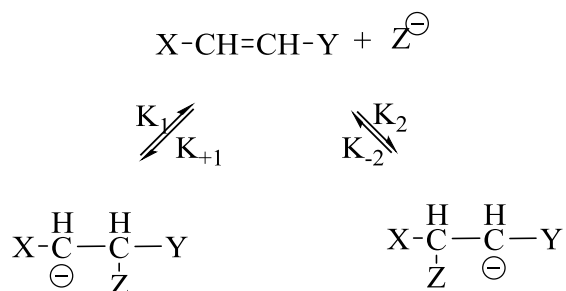


18 Միացությունը **1** ելային պիրազոլի նկատմամբ կազմել էր մոտ 5 %: Քրոմ-մասս սպեկտրալ ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ առաջին մեկ ժամում վերը նկարագրված պրոցեսում **18** միացության առկայության դեպքում պիրազոլի ծախսը երկու անգամ ավելի արագ է ընթանում, քան վերջինիս բացակայության պայմաններում: Սա փաստում է այն մասին, որ **1-3** պիրազոլների և կրոտոնաթթվի միջև ընթացող փոխազդեցությունը համապատասխանում է ավտոկատալիտիկ պրոցեսին: Առաջին մեկ ժամից հետո այս երկու ռեակցիաների արագությունները հավասարվում են, որը ևս փաստում է պրոցեսի ավտոկատալիտիկ բնույթի մասին:

2.3.2. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և դարչնաթթվի միջև

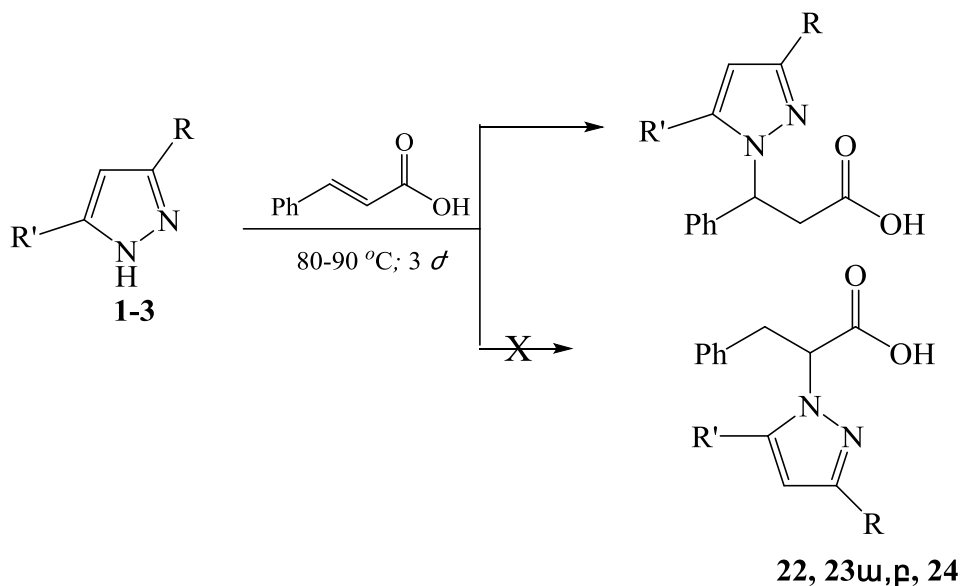
Շարունակելով հետազոտել **1-3** պիրազոլների վարքը չհագեցած թթուների շարքում [26, 79, 85]՝ ատենախոսության այս բաժնում մեր կողմից ուսումնասիրվել է վերջիններիս փոխազդեցությունն այնպիսի էլեկտրոնֆիլների հետ, որտեղ կրկնակի կապը միաժամանակ ակտիվացվում է տարբեր ակցեպտոր խմբերով, որոնք գտնվում են կրկնա-

Կի կապի տարբեր բևեռներում: Այսպիսի դեպքում հնարավոր է երկու տարբեր կարգի ռեակցիոն կենտրոնների (կարբանիոնների) առաջացում.



Նման ռեակցիաների կինետիկական ուսումնասիրությունները կատարվել են [87] աշխատանքում, որտեղ հեղինակների կողմից և ստացված արդյունքները հավաստում են վերը նշված պատկերացումները: Առաջացած կարբանիոնի կայունությունը կախված է մի շարք գործոններից՝ առաջին հերթին X-ի և Y-ի բնույթից, նուկլեոֆիլի բնույթից և ռեակցիայի պայմաններից:

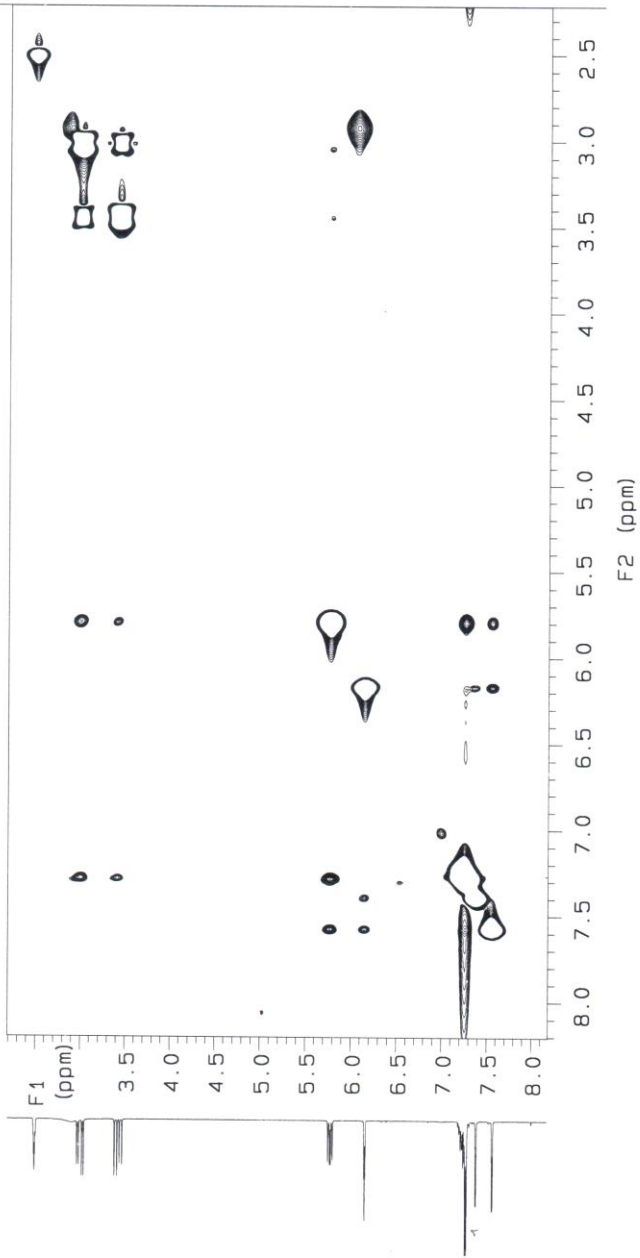
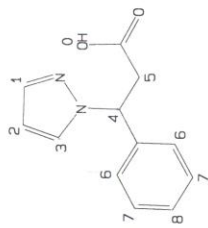
Նմանատիպ ռեակցիա է իրենից ներկայացնում **1-3** պիրազոլների փոխազդեցությունները դարչնաթթվի հետ: Այս դեպքում հնարավոր է, որ պիրազոլը միանա կրկնակի կապի α և β -դիրքերին ըստ հետևյալ սխեմայի:



1,22 R=R'=H; **2, 23ա** R= CH₃, R'=H; **2, 23բ** R=H, R'= CH₃; **3, 24** R=R'= CH₃.

Համաձայն ՄՄՌ ^1H սպեկտրալ ուսումնասիրությունների փոխազդեցության արդյունքում ստացվում է **22** միացությունը, որի երկչափ NOESY ՄՄՌ սպեկտրաչափության ուսումնասիրման միջոցով (նկ. 3) բացահայտվել է Օվերհաուզերի միջուկային էֆեկտը՝ ֆենիլ խմբի *o*-ջրածինների և ազոտին միացած CH խմբի պրոտոնների միջև, ինչպես նաև դրա բացակայությունը նույն օրթո դիրքի ջրածինների և CH₂ խմբի պրոտոնների միջև: Սա հաստատում է, որ պիրազոլի և դարչնաթթվի փոխազդեցությունն ընթանում է β -րդ դիրքում:

KH-163A

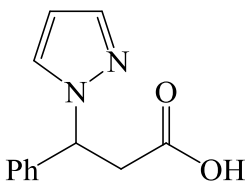
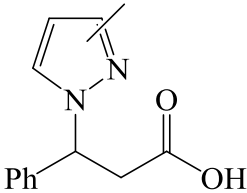


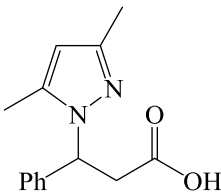
Նկ. 3. 3-Ֆենիլ-3-(1H-սիլոազոլ-1-իլ)պրոպանաթթվի (22) NOESY սպեկտրը

1-3 Պիրազոլների փոխազդեցությունները դարչնաթթվի հետ, ի տարբերություն կրոտոնաթթվի, դժվարեցված են՝ **22-24** միացման արգասիքները (80-90 °C, 3 ժ) ստացվել են 7-20 % ելքերով: ՄՄՌ-¹H սպետրալ ուսումնասիրությունները (աղ. 7) ցույց տվեցին, որ այս դեպքում ևս պիրազոլի օղակում մեթիլ խմբերի առկայությունը դժվարեցնում է ազա-Միքայելի ռեակցիան:

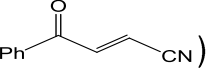
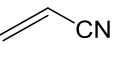
Աղյուսակ 7

Պիրազոլների և դարչնաթթվի միացման վերջանութերի (**22-24**) ելքերը և ՄՄՌ-¹H սպեկտրների բնութագրական տվյալները.

Միացման վերջանյութ	Ելք, % ըստ ՄՄՌ- ¹ H սպեկտրի տվյալների	ՄՄՌ- ¹ H սպեկտր (300 ՄՀg, δ, մ.բ.)		
1	2	3		
		CH	CH ₂	Ph
 <p>22</p>	20	5.81 (1H, մ)	3.21 (1H, դդ.), 3.68 (1H, դդ.)	7.28 (5H, մ)
 <p>23ա,բ</p>	12	5.95 (1H, մ)	3.0 (1H, դդ.), 3.41 (1H, դդ.)	7.35 (5H, մ)

1	2	3		
 <p style="text-align: center;">24</p>	7	5.63 (1H, մ)	2.89 (1H, դդ.), 3.55 (1H, դդ.)	7.44 (5H, մ)

Հավանական է, որ տարբեր ակցեպտոր խմբերը (Ph, COOH), գտնվելով կրկնակի կապի տարբեր բևեռներում, պասիվացնում են կրկնակի կապը և դժվարեցնում են ազա-Միքայելի ռեակցիան: Ստացված տվյալները չեն հակասում գրական տվյալներին:

Այսպես օրինակ տրանս-4-օքսո-4-ֆենիլբուր-2-եննիտրիլը [88] () որտեղ կրկնակի կապը դարչնաթթվի պես գտնվում է տարբեր ակցեպտոր խմբերի ազդեցության տակ, միացումը մեթանոլին 25 °C-ում դժվարացված է՝ ի տարբերություն ակրիլոնիտրիլի [89] (): Վերը նշված երկու ռեակցիաների համար որոշված է ռեակցիաների արագությունների հաստատունները ($K_1^{25^\circ\text{C}} 425$), ($K_2^{25^\circ\text{C}} 0.722 \text{ լ մոլ}^{-1}/\text{վ}^2$): Ռեակցիայի արագության նման հաստատունները խոսում են այն մասին, որ երբ կրկնակի կապը գտնվում է տարբեր էլեկտրոնակցեպտոր խմբերի ազդեցության տակ ազա-Միքայելի ռեակցիան դժվարեցված է:

2.3.3. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և մալեինաթթվի միջև

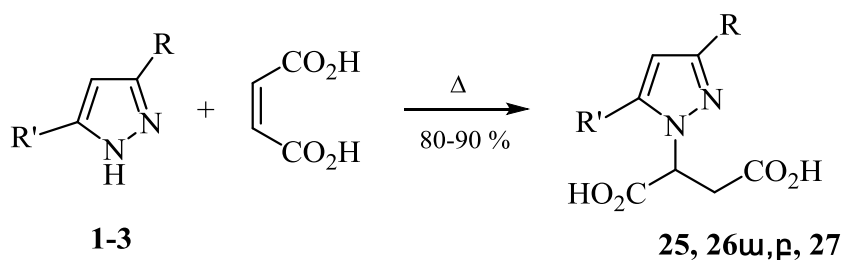
Ատենախոսության այս բաժնում մեր կողմից ուսումնասիրվել է 1-3 պիրազոլների վարքը ազա-Միքայելի ռեակցիայում մալեինաթթվի հետ առանց կատալիզատոր-լուծիչ համակարգում:

Այստեղ հարկ է նշել, որ գրականություն մեջ ազոլների շարքում նման ուսումնասիրություն բացակայում է:

Մեր ընտրած համակարգում կրկնակի կապը գտնվում է երկու նույնանման էլեկտրոնակցեպտոր խմբերի ազդեցության տակ, և ըստ էության պետք է բացակայեր կրկնակի կապի բևեռացումը [90]:

Ինչպես գիտենք [1] ազա-Միքայելի ռեակցիայի հաջող ընթացքի առաջին պայմանը կրկնակի կապի բևեռացումն է որևէ էլեկտրոնակցեպտոր խմբով: Այս պարագայում պետք էր սպասել, որ **1-3** պիրազոլների փոխազդեցությունը մալեինաթթվի հետ առանց կատալիզատոր-լուծիչ համակարգում չպետք է ընթանար նշված թթվի ոչ բավարար էլեկտրոֆիլության պատճառով:

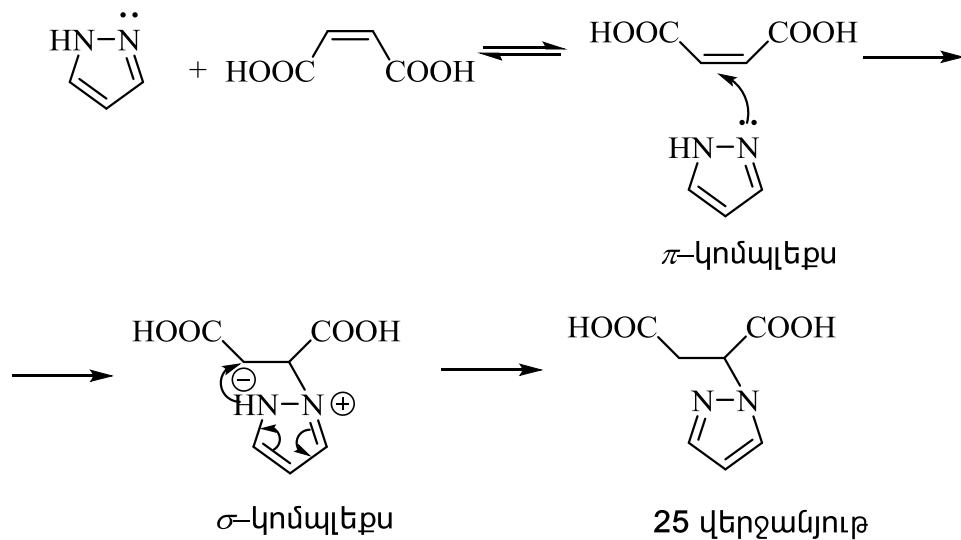
Մեր կողմից ցույց է տրվել [90], որ **1-3** պիրազոլները հեշտությամբ փոխազդում են մալեինաթթվի հետ առանց կատալիզատոր-լուծիչ համակարգում: Ռեակցիան ընթանում է ռեագենտների տաքացման պայմաններում (110-130 °C, 3 ժ) և սպասված միացման **25, 26ա,բ, 27** վերջանյութերի ելքերը բավականին բարձր են՝ 80-90 %:



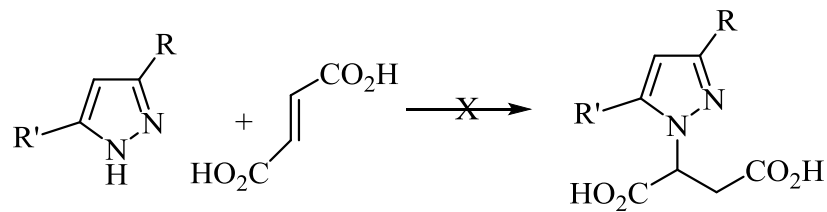
1, 25 R =R'= H; **2, 26ա,** R=CH₃, R' =H; **2, 26բ,** R=H, R'=CH₃; **3,27** R =R'=CH₃.

3-Մեթիլպիրազոլի դեպքում վերջանյութերը ստացվել են երկու իզոմերների ձևով **26ա** և **26բ**՝ առաջին իզոմերի գերակշռությամբ: Վերջինս անջատել ենք ջրից կոտորակային բյուրեղացմամբ և նույնականացվել:

Նման համակարգերի վարքը ազա-Միքայելի ռեակցիաներում, ինչպես ցույց է տրված գրականության մեջ [91-93], ընթանում է π -կոմպլեքսի առաջացմամբ, որը հետագայում վերափոխվում է σ -կոմպլեքսի, որից էլ առաջանում է վերջանյութը:



Ի տարբերություն մալեինաթթվի, վերջինիս իզոմեր ֆումարաթթուն գործնականում չի փոխազդում 1-3 պիրազոլների հետ մասայում առանց կատալիզատորի: Այստեղ հավանական է, որ պատճառը *E*- և *Z*- իզոմերների թթվայնությունների տարբերությունն է (*E*- pKa 3.02, *Z* pKa 1.85) [46]:



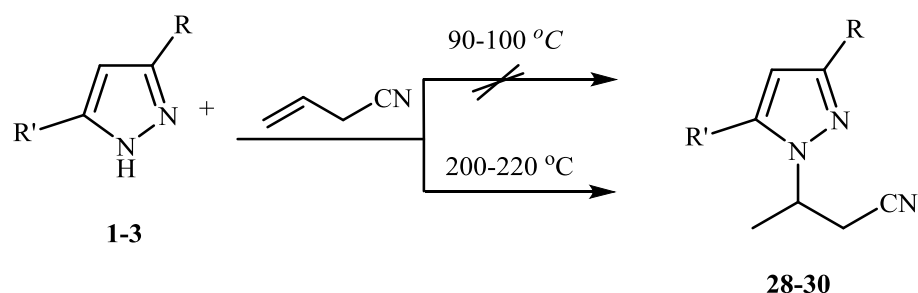
R = R' = H; R = CH₃, R' = H; R = H, R' = CH₃; R = R' = CH₃.

2.3.4. Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և ալիլցիանիդի մասնակցությամբ

Գրականության մեջ բացակայում է մասայում, կատալիզատորի բացակայությամբ և ընդհանրապես ազոլների վարքն այնպիսի էլեկտրոնֆիլների հետ, որոնցում կրկնակի կապը մեկուսացված է էլեկտրոնոսկցեպտոր խմբից և մոլեկուլում առկա չէ զուգորդումը:

Ալիլցիանիդն, ի տարբերություն ակրիլոնիտրիլի (վերջինս լավ ուսումնասիրված է ազա-Միքայելի ռեակցիայում [18, 26]), բավարարում է վերը նշված պայմանին:

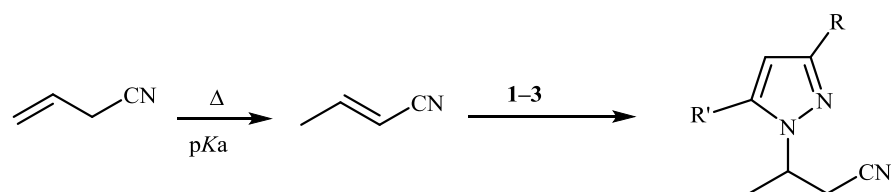
Պարզվել է, որ 90-100 °C ջերմաստիճանում **1-3** պիրազոլները չեն փոխազդում ալիլցիանիդի հետ [94]:



1,28 R =R'=H; **2, 29** R = CH₃, R' = H; **2, 29** R =H, R'= CH₃; **3,30** R =R'= CH₃.

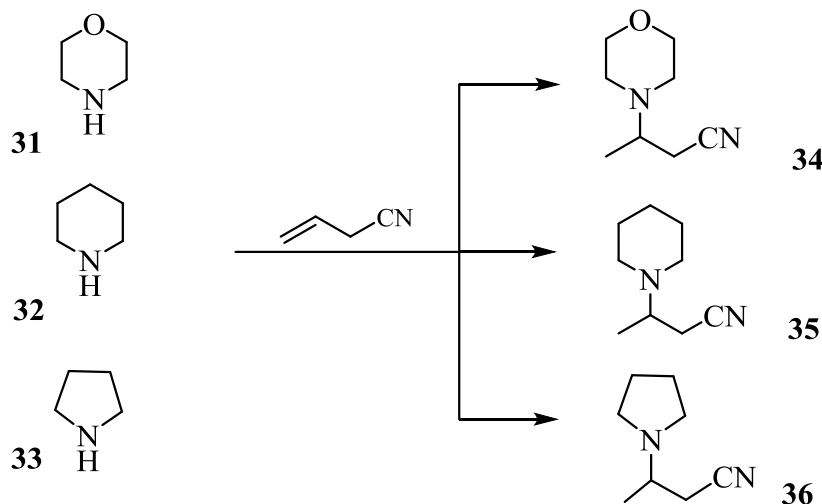
Սակայն փակ սրվակում 200-220 °C ջերմաստիճանում, մեզ հաջողվեց իրականացնել **1-3** պիրազոլների փոխազդեցությունը ալիլցիանիդի հետ: Իսկ **28-30** վերջանյութերի ելքերը կազմել են են 60-80 %, ընդ որում՝ բարձր ելքը համապատասխանում է 3,5-դիմեթիլպիրազոլին (**3**), որն ունի ավելի մեծ հիմնայնություն (**1-3**, pKa 2.53-4.06) [95]:

Հավանաբար բարձր ջերմաստիճանում պիրազոլների հիմնայնության շնորհիվ տեղի է ունենում ալիլցիանիդի իզոմերում մեթիլակրիլոնիտրիլի, որն էլ զուգորդման մեջ մտնելով էլեկտրոնակցեպտոր խմբի հետ, իրականացնում է ազա-Միքայելի ռեակցիան.



Շատ հավանական է, որ **1-3** պիրազոլների հիմնայնության արժեքները բավարար չեն 90-100 °C ջերմաստիճանում վերը նշված իզոմերումն իրականացնելու համար: Մեր ենթադրություններն ապացուցվեցին, երբ ուսումնասիրվեցին [96], ավելի բարձր հիմնայնությամբ օժտված ամինների՝ մորֆոլինի (pKa 8.36) [97] պիպերիդինի (pKa 11.22) [97] և պիրոլիդինի (pKa 11.27) [97] վարքը ալիլցիանիդի հետ: Փորձերը ցույց տվեցին,

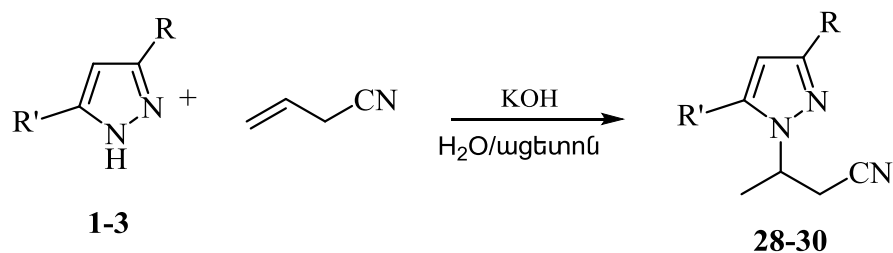
որ վերոհիշյալ ամինները (**31-33**) 80-90 °C ջերմաստիճանում մասսայում կատալիզատորի բացակայության պայմաններում փոխազդում են ալիլցիանիդի հետ՝ առաջացնելով համապատասխան ադուկտները՝ **34-36**, 70-78 % ելքերով [96]։



Վերը նշված **34-36** ադուկտները գրականության մեջ [98] սինթեզվել են նանուկատալիզատորների առկայությամբ։

Այսպիսով, մեկուսացված կրկնակի կապ պարունակող էլեկտրոֆիլները, կախված նուկլեոֆիլի հիմնայնությունից, կարող են իզոմերվել, որն ապահովում է կրկնակի կապի զուգորդումը և ռեակցիայի հաջող ընթացքը։ Եթե ազոլների հիմնայնությունը չի ապահովում մեկուսացած կրկնակի կապի իզոմերումը, ինչպես **1-3** պիրազոլների դեպքում, ուստի անհրաժեշտ է այնպիսի պայմանների ստեղծում, որտեղ հնարավոր է կրկնակի կապի իզոմերում։ Այդ նպատակով մեր կողմից **1-3** պիրազոլների վարքը ալիլցիանիդի հետ ուսումնասիրվել է ջուր-ացետոն-KOH համակարգում։

Առաջին իսկ փորձերը ցույց տվեցին, որ այս համակարգում պիրազոլները ևս հեշտությամբ փոխազդում են ալիլցիանիդի հետ [96]։ Ջերմաստիճանը 20 °C-ից մինչև 40 °C բարձրացնելիս ռեակցիայի տևողությունը կրճատվում է երկու անգամ։ Ջերմաստիճանի հետագա բարձրացումը բերում է նպատակային վերջանյութերի ելքերի կրճատմանը՝ կողմնակի ռեակցիաների ընթանալու պատճառով և մասամբ էլ ացետոնի ինքնակոնդենսցումից [99]։



1,28 R =R'=H; **2, 29ա** R = CH₃, R' = H; **2, 29բ** R =H, R'= CH₃; **3,30** R =R'= CH₃.

Որպես կատալիզատոր ակալիական մետաղների ակոհոլատների կիրառումը զգալի փոփոխությունների չի բերում: ՄՖԿ կատալիզի պայմաններում (տրիէթիլբենզիլամոնիումի քլորիդի (ՏԷԲԱԲ) առկայությամբ) ռեակցիան իրականացնելիս [100] ընթանում են կողմնակի ռեակցիաներ, ինչպիսին է ացետոնի ինքնակոնդեսացումը, ինչի պատճառով ոչ միայն ելքերը կրճատվում են, այլև դժվարանում է վերջանյութերի առանձնացումը:

Ի տարբերություն **1-3** պիրազոլների բութ-3-եննիտրիլին թերմիկ միացմանը [94], կատալիտիկ պրոցեսում **1** պիրազոլից 3,5-դիմեթիլպիրազոլին (**3**) անցնելիս ադուկտների ելքերը նվազում են [96]: Այս դեպքում ռեակցիայի ընթացքը նման է ազա-Միքայելի ռեակցիային մասսայում կատալիզատորի բացակայությամբ, որի ընթացքը կախված պիրազոլային օղակում մեթիլ խմբից կամ խմբերից նկարագրված է ատենախոսության 2.1 բաժնում (էջ 43):

2.4. Ազա-Միքայելի ռեակցիայի հիման վրա ստացված պիրազոլային շարքի միացման վերջանյութերի քիմիական հատկությունները

Գրական ակնարկից երևում է, որ ազա-Միքայելի ռեակցիայի հիման վրա ստացված միացման վերջանյութերը լայնորեն կիրառվում են օրգանական սինթեզում նոր կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների ստացման համար: Ուստի ատենախոսությունում

չուսումնասիրել մեր կողմից սինթեզված պիրազոլային շարքի միացման վերջանյութերի քիմիական փոխարկումները, մեր կարծիքով ատենախոսությունը կդարձնեթ թերի:

Ատենախոսության այս բաժնում մեր կողմից ոչ միայն ուսումնասիրվել են պիրազոլային շարքի ադոուկտների քիմիական փոխարկումները, այլև ուսումնասիրվել են որոշ միացությունների կենսաբանական հատկությունները:

2.4.1. 1-Տեղակաված 3,5-դիմեթիլպիրազոլների կոմպլեքսագոյացման հատկությունների ուսումնասիրությունը PdCl₂-ի հետ

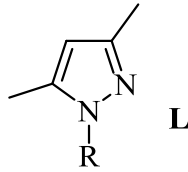
Կոորդինացիոն միացությունների քիմիան ներկա ժամանակաշրջանում հանդիսանում է կարևոր և հիմնական ուղղություններից մեկը, որի միջոցով զարգանում է անօրգանական քիմիան [101]: Միաժամանակ կոորդինացիոն (կոմպլեքսային) միացությունները սերտորեն կապված են օրգանական, կենսօրգանական քիմիայի հետ և անգնահատելի դեր են կատարում քիմիական տեխնոլոգիայում: Հետևաբար դիտարկումից պարզ է դառնում, որ ցանկացած հետազոտություն այս բնագավառում խիստ արդիական է:

Կոորդինացիոն քիմիայում իրենց յուրահատուկ տեղն ունեն ազոլները: Այս միացությունների հիման վրա ստացված կոմպլեքսները ոչ միայն տեսական հետաքրքրություն են ներկայացնում, այլ ունեն արդեն իսկ գործնական կիրառություն թե՛ բժշկության մեջ և թե՛ օրգանական սինթեզում [102-108]:

Պիրազոլների կոմպլեքսային միացությունները լավ հայտնի են հատկապես անցումային մետաղների իոնների հետ [109-111], մինչդեռ թանկարժեք մետաղների հետ գրեթե ուսումնասիրված չեն [112, 113]:

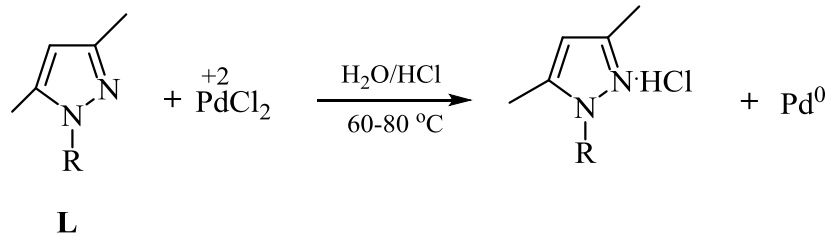
Այս բացը լրացնելու համար մեր կողմից խնդիր դրվեց ուսումնասիրել ազա-Միքսայելի ռեակցիայով ստացված որոշ միացման վերջանյութերի (**L**) կոմպլեքսագոյացման հատկությունները PdCl₂-ի հետ [114, 115]:

1-3 Պիրազոլների շարքից ընտրվել են 3,5-դիմեթիլպիրազոլի ածանցյալները (**L**): Նման ընտրությունն առաջին հերթին պայամանավորված էր նրանով, որ ազոլների շարքում վերջինս ամենամատչելին է թե՛ ինքնարժեքի և թե՛ սինթեզի տեսանկյունից:



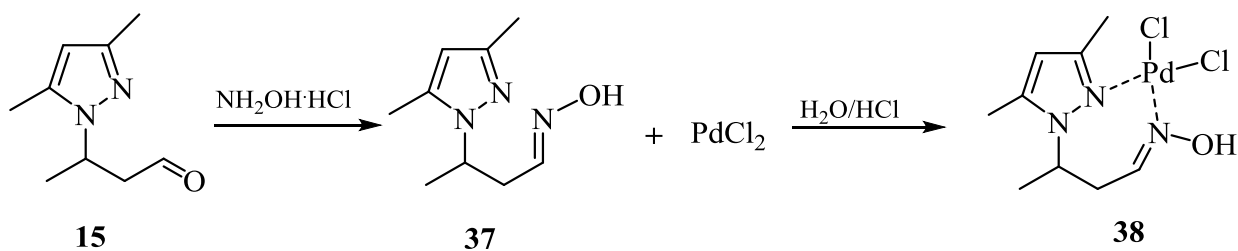
R= **15** CH₃CHCH₂COH; **20** CH₃CHCH₂COOH; **21** CH₃CHCH₂COOEt; **30** CH₃CHCH₂CN.

Կոմպլեքսագոյացման համար մեր կողմից օգտագործվել է PdCl₂-ի (ակցեպտոր) ջրաթթվային լուծույթը (PdCl₂-ը ջրում չի լուծվում), և լիգանդի էթանոլային լուծույթը: Փորձերը ցույց են տվել, որ լիգանդ (L) : ակցեպտոր – 1:1 հարաբերության դեպքում սենյակային ջերմաստիճանում կոմպլեքսագոյացում չի ընթանում, իսկ ավելի բարձր ջերմաստիճանում (60-80 °C) նկատվել է Pd⁺² վերականգնում մինչև Pd⁰:



Փաստորեն մեր սինթեզված լիգանդները [(R=CH₃CHCH₂COH (**15**); CH₃CHCH₂COOH (**20**); CH₃CHCH₂COOEt (**21**); CH₃CHCH₂CN (**30**)] պալադիումի քլորիդի համար, ի տարբերություն փոփոխական վալենտականություն ունեցող մետաղների [109-111], հանդիսանում են վերականգնիչ:

Հաշվի առնելով վերը նշված հանգամանքները, հետագայում մեր կողմից որոշվեց ստացված լիգանդներից ստանալ նոր միացություններ, որոնք իրենց մեջ կպարունակեն նոր կոորդինացիոն կենտրոններ: Վերը բերված լիգանդներից ամենահարմարը 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուֆանալին (**15**) էր, որի հիման վրա սինթեզվեց 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուֆանալ օքսիմը (**37**) և ուսումնասիրվեց վերջինիս կոմպլեքսագոյացնող հատկությունները PdCl₂-ի հետ [114, 115]:



38 կոմպլեքսի ^1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրային ուսումնասիրությունների համար որպես համապատասխան լուծիչ ընտրեցինք մեթանոլը, քանի որ **38** միացությունը մեծ թվով օրգանական լուծիչներում լուծելի չէր (CCl_4 , CDCl_3), իսկ **37** ելային լիգանդը H_2SO_4 -ում քայքայվում է: Ըստ դեպի ^1H ՄՄՌ սպեկտրալ անալիզի տվյալների **37** լիգանդի օղակի 4-H-ի պրոտոնի քիմիական տեղաշարժերը ընկած են ավելի թույլ դաշտում են (5.61 մ.բ.), քան հետերոցիկլի մեթիլային պրոտոնների քիմիական տեղաշարժերը (2.11-2.31 մ.բ.), որոնք ուժեղ դաշտում էին: Էկզոցիկլիկ շղթայի մեթիլ խմբի պրոտոնների ազդանշանները ի հայտ են գալիս դուբլետի տեսքով 1.41 մ.բ.: Էկզոցիկլիկ մեթիլ խմբի պրոտոնների ազդանշանները ($\text{CH}=\text{N}$) ներկայացված են երկու տրիպլետներով՝ 6.34 և 7.15 մ.բ., նշելով լիգանդի երկու երկրաչափական իզոմերների՝ *սին* և *անտի* առկայությունը 1:1 մոլային հարաբերությամբ: Ըստ ՄՄՌ ^1H սպեկտրի տվյալների էկզոցիկլիկ իմինի OH խմբերին բնորոշ երկու կլանումները ի հայտ են գալիս 10.11 և 10.75 մ.բ. մարզերում: Այլ պրոտոնների ազդանշանները ունեն մուլտիպլետի տեսք և դրանց ամբողջական ինտենսիվությունները համապատասխանում են լիգանդի (**37**) կառուցվածքին:

37 Ստացված օքսիմը սենյակային ջերմաստիճանում Pd^{+2} -ի հետ, հեշտությամբ առաջացնում է կոմպլեքս, որի կառուցվածքը հաստատվել է ՌԿԱ-ի միջոցով (նկ. 4): Ըստ ՌԿԱ-ի տվյալների, կոմպլեքսագոյացմանը մասնակցում է ոչ միայն օքսիմի ազոտի ատոմը, այլ նաև պիրազոլային օղակի **N2** ազոտը առաջացնելով յոթանդամանի **38** ցիկլիկ 3-(3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի օքսիմի PdCl_2 -ային կոմպլեքսը:

Հաշվարկները ցույց են տվել, որ պիրազոլի օղակի **N1** (նկարում **N10**) ազոտի ատոմի կոորդինացիան Pd^{+2} հետ քիչ հավանական է (**N1** և **N2**) ազոլների արժեքները բերված են ըստ կոմպլեքսի համարակալման) [116]:

38 կոմպլեքսի ՌԿԱ-ի տվյալները ներկայացված են աղյուսակ 8-ում:

Աղյուսակ 8

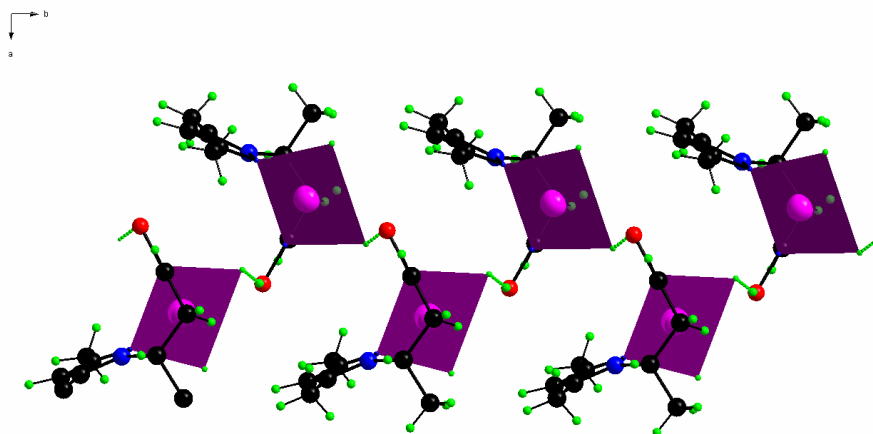
38 կոմպլեքսի բյուրեղագրաֆիական և փորձնական տվյալները ըստ ՌԿԱ անալիզի

Պարամետր	Արժեք
1	2
Բյուրեղի սինգոնիան	Մոնոկլինային
Տարածական խումբ	$C2/c$
$a, \text{Å}$	22.318(5)
$b, \text{Å}$	7.3579(15)
$c, \text{Å}$	15.983(3)
β , աստիճան	103.65(3)
$V, \text{Å}^3$	2550.5(10)
Z	8
$\rho_{\text{հաշ.}}, \text{գ/սմ}^3$	1.867
$\mu(\text{MoK}\alpha), \text{մմ}^{-1}$	1.857
$T_{\text{մին.}}/T_{\text{մաք.}}$	0.64083/0.74078
$F(000)$	1424
Բյուրեղի չափ, մմ	0.16 x 0.20 x 0.26
Ջերմաստիճան, $^{\circ}\text{C}$	293
Տվյալների հավաքման տիրույթ, θ , աստ.	1.9-30.0
Անդրադարձման միջակայքերի ինդեքսներ	$-31 \leq h \leq 30, -8 \leq k \leq 10, -14 \leq l \leq 22$
Չափված անդրադարձման թիվ	3860

Անկախ անդրադարձման թիվ	3722
Դիտված անդրադարձումներ թիվ $\geq 2\sigma(I)$	2925
Ճշտված պարամետրերի թիվ	172
R, wR_2, S	0.0277, 0.0626, 1.03
$\Delta\rho_{\text{մաք.}}/\Delta\rho_{\text{մին.}}, e \text{ \AA}^{-3}$	0.440/-0.401

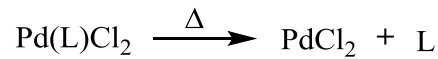
Pd ատոմը քառակուսային կոորդինացված է երկու *ghu* քլորի ատոմների գագաթներով (Pd-Cl 2.2964(8) և 2.2733(8)Å) և **37** օրգանական մոլեկուլի երկու ազոտի ատոմներով ապահովելով բիդենտանտ խելատային գործառույթ՝ **N(4)** (պիրազոլ) (Pd-N 2.020(2)Å) և N (15) (օքսիմ) (Pd-N 2.023(2) Å): Կապի անկյունները հետևյալն են՝ Cl(2)Pd(1)Cl(3) 91.04(3)°, N(4)Pd(1) N(15) 85.80(9)°, N(4)Pd(1)Cl (3) 92.00(6)° և N(15)Pd(1)Cl(2) 91.00(7)°:

38 Միացության հարակից միացությունները կապված են 2, առանցքով, առաջացնելով անսահման երկար շղթա [010] ուղղությամբ, շնորհիվ միջմոլեկուլային ջրածնական կապերի O-H...Cl (նկ. 5):

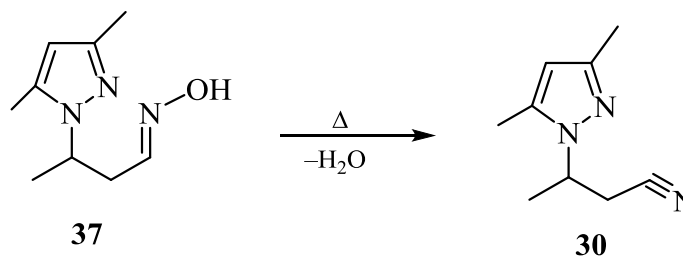


Նկ. 5. 3-(3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուֆանալի օքսիմի PdCl₂-ային կոմպլեքսի (**38**) անսահման երկար շղթան [010]:

38 Պալադիումային կոմպլեքսի ջերմային հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ վերջինս 200 °C և ավելի բարձր ջերմաստիճանում տաքացնելիս կորցնում է զանգվածի 50.6 %-ը, որը համապատասխանում է լիգանդի մեկ մոլեկուլի զանգվածին.



Այնուհանդերձ սպեկտրալ անալիզի տվյալները (ԻԿ, ՄՄՌ ¹H) ցույց տվեցին, որ այս պայմաններում ոչ միայն կոմպլեքսն է քայքայվում, այլ նաև լիգանդը՝ առաջացնելով համապատասխան **30** նիտրիլը [117, 118]:



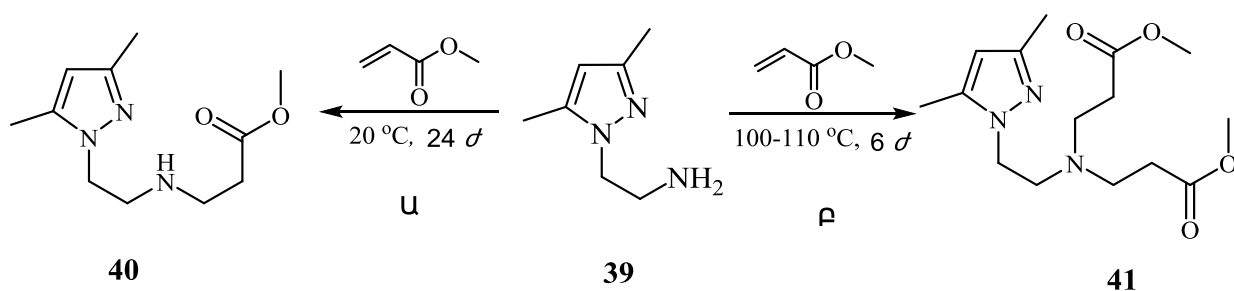
Մեր կողմից ուսումնասիրվել են PdCl₂-ի, **37** լիգանդի և **38** կոմպլեքսի կենսաբանական ակտիվությունները (50 մգ/կգ չափաբաժնով մկների վրա): Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վերը նշվածների նյութերի ակտիվությունները կազմում են 40-60 %, իսկ **38** կոմպլեքսը ցույց է տվել առավելագույն ակտիվություն: Նշված պայմաններում PdCl₂ **37** և **38** միացությունները 50 մգ/կգ չափաբաժնով մկանային թուլացում չեն առաջացնում «պտտվող պարանների» թեստի կիրառման ժամանակ: **38** Միացության նման բարձր ակտիվությունը համեմատած **37** լիգանդի և PdCl₂-ի հետ բացատրվում է սիներգիզմի երևույթով:

2.4.2. 1-(2'-Ամինոէթիլ)-3,5-դիմեթիլպիրազոլի վարքը ազա-Միքայելի ռեակցիայում մեթիլակրիլատի հետ և ստացված միացման վերջանյութերի ցիկլացումը

Ատենախոսության այս բաժնում մեր կողմից փորձ է արվել ուսումնասիրել պիրազոլային շարքի առաջնային ամինների, մասնավորապես 1-(2'-ամինոէթիլ)-3,5-դիմեթիլպիրազոլի

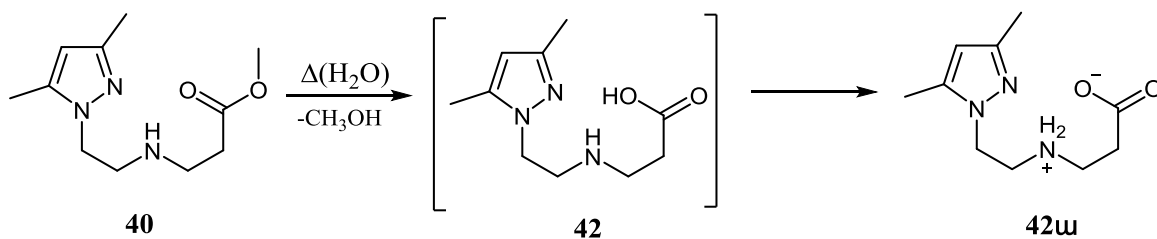
րագրի (**39**) [119] վարքը մեթիլակրիլատի հետ առանց կատալիզատոր-լուծիչ համակարգի կիրառման: Ի տարբերություն պիրազոլների (**1-3**), այստեղ հնարավոր է նաև երկտեղակալված արգասիքների առաջացում:

Խառնուրդներից խուսափելու նպատակով **40** մոնոադոլուտի առաջացումն իրականացվել է սենյակային ջերմաստիճանում ռեագենտների 1:1 մոլային հարաբերությամբ (**Ա** ճանապարհ): Ավելի բարձր ջերմաստիճանում (100-110 °C) ռեագենտների 1:2 մոլային հարաբերությամբ ստացվել է կրկնակի **41** միացման արգասիքը (**Բ** ճանապարհ) [119].



Այստեղ հարկ է նշել, որ **40** և **41** միացություններն իրենցից ներկայացնում են բավական մաքուր վերջանյութեր (ըստ ՄՄՌ-¹H սպեկտրի մոտ 96 % մաքրությամբ) և պիտանի են հետագա օգտագործման համար: Միաժամանակ ցույց ենք տվել, որ թորման ժամանակ **40** միացությունը մասամբ հիդրոլիզվում է առաջացնելով **42** միացությունը, որը գոյություն ունի միայն **42ա** բետահինային ձևով [120].

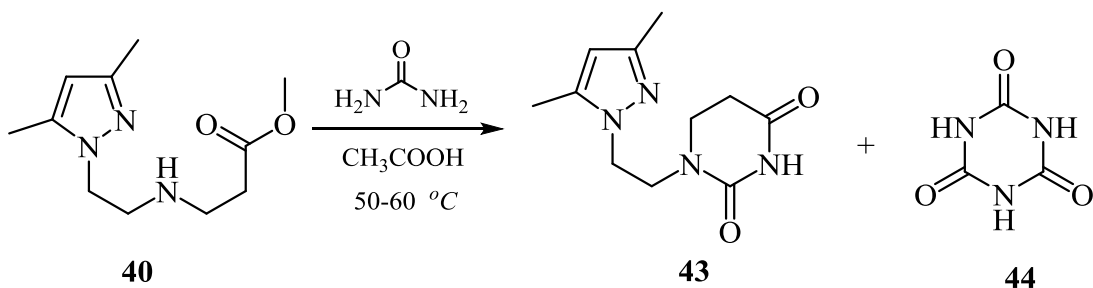
methyl 3-((2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)amino)propanoate



Իներտ միջավայրում թորելիս (N_2 առկայությամբ) վերը նշված երևույթը չի նկատվում: Իսկ **41** միացությունը թորելիս ենթարկվում է քայքայման մինչև ելային **39** ամինոէթիլպիրազոլի:

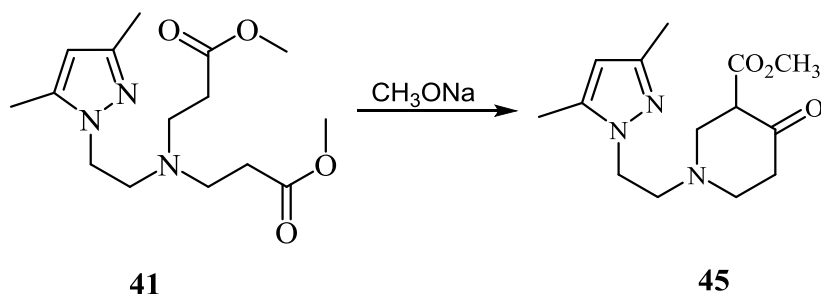
Կոմնային շղթայում պիրազոլային օղակ պարունակող **43** պիրիմիդինային և **45** պիպերիդինային էկզոցիկլիկ միացությունները ստանալու նպատակով (վերջիններս հայտնի են իրենց կենսաբանական ակտիվությամբ [121, 122]) մեր կողմից ուսումնասիրել են մոնո- և դի- միացման վերջանյութերի **40**, **41** ցիկլումները [119]:

Սառցային քացախաթթվի միջավայրում, 50-60 °C ջերմաստիճանում **40** միացության տաքացումը միզանյութի հետ բերում է 1-(2-(3,5-դիմեթիլպիրազոլ-1-իլ)էթիլ)դիհիդրոպիրիմիդին-2,4-դիոնի (**43**) առաջացմանը:



Որպես կողմնակի արգասիք վերը նշված պրոցեսում առաջանում է նաև ցիանուրաթթու (**44**):

Երկմիացման **41** վերջանյութի ցիկլացումն իրականացվել է նատրումի մեթիլատի առկայությամբ, չոր բենզոլի միջավայրում: Ռեակցիան էկզոթերմիկ է և ընթանում է 50-60 °C ջերմաստիճանում:



Ստացված **40-45** վերջանյութերի կառուցվածքներն ապացուցվել են ԻԿ, ՄՄՌ-՝ Ի սպեկտրաչափության մեթոդներով, էլեմենտային անալիզի տվյալներով:

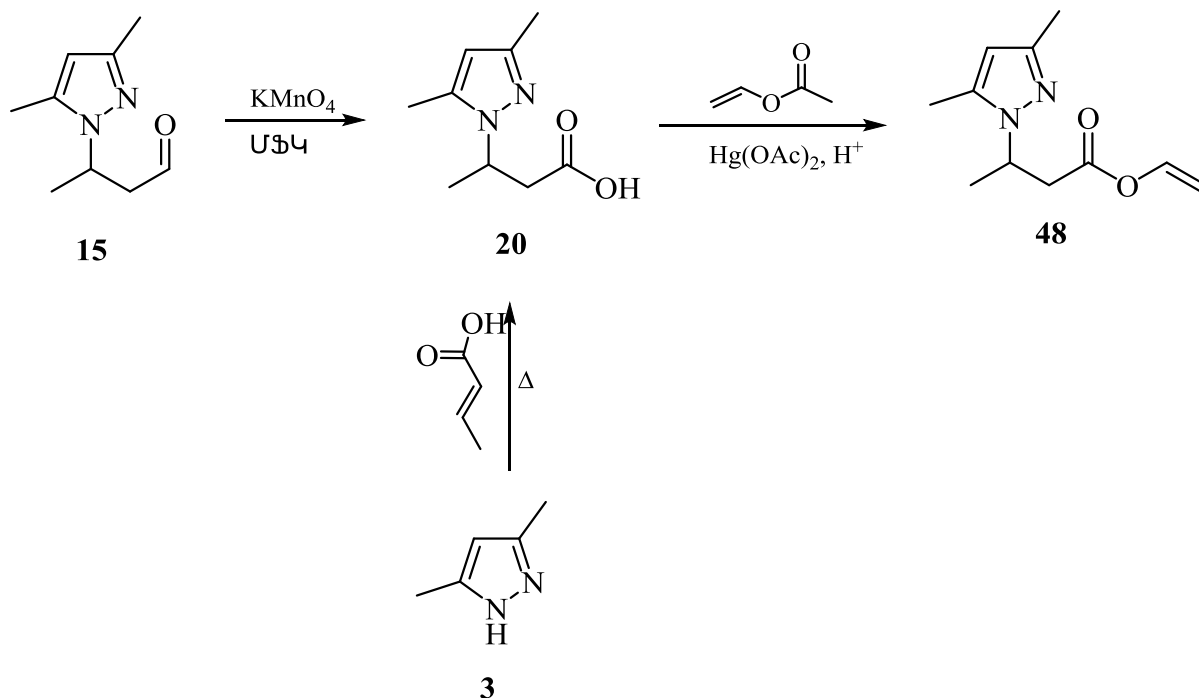
2.5. 3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուֆանալի վարքը օքսիդացման և վերականգման ռեակցիաներում

Ազոլների վինիլային միացությունները քիմիկոսներին հետաքրքրել են դեռևս անցյալ դարի 60-ական թվականներին [123-125]: Հետաքրքրությունը նման մոնոմերների նկատմամբ պայմանավորված էր առաջին հերթին այն հանգամանքով, որ այս միացություններն ընդունակ են թե՛ պոլիմերվելու և թե՛ սոպոլիմերվելու [126-128]: Սոպոլիմերներում ազոլների առկայությունը պոլիմերին տալիս է ազոլներին բնորոշ հատկություններ՝ բարձրացնում է դրանց ջերմակայունությունը, ի հայտ են գալիս կոմպլեքսագոյացնող հատկություններ և ամենաբնորոշը՝ ցուցաբերում են կենսաբանական հատկություններ [129, 130]:

Պոլիվինիլացետատի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները բարձրացնելու նպատակով դեռևս 1999 թ. հետազոտողների կողմից [131] ուսումնասիրվել էր վինիլազոլների սոպոլիմերը վինիլացետատի (ՎԱ) հետ և ցույց էր տրվել, որ սոպոլիմերացման պրոցեսում վինիլազոլները ցուցաբերում են բարձր ակտիվություն, որոնք ճնշում են ոչ միայն ՎԱ սոպոլիմերումը, այլ նաև հոմոպոլիմերումը: Նույն հեղինակների կողմից առաջ քաշվեց այն տեսակետը [31], որ եթե սինթեզվեն այնպիսի ազոլային մոնոմերներ, որոնք իրենց կառուցվածքով մոտ լինեն ՎԱ-ին, հնարավոր է վերջինիս սոպոլիմերումը: Ահա այդ նպատակով հեղինակների կողմից սինթեզվել են պիրազոլային շարքի վինիլային էսթերներ [31, 132] և ցույց են տվել, որ վերջիններս ակտիվորեն սոպոլիմերվում են ՎԱ-ի հետ:

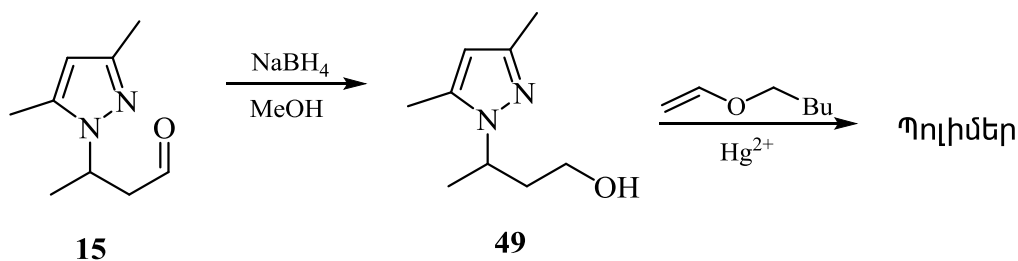
Շարունակելով այս ուղղությամբ աշխատանքները՝ մեր կողմից ուսումնասիրվել է 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուֆանաթթվի (**20**) վինիլացումը վիլացետատով սընդիկի ագետատի՝ $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ և կատալիտիկ քանակով ծծմբական թթվի առկայությամբ միջֆազ կատալիզի պայմաններում [133]:

Այստեղ հարկ է նշել, որ պիրազոլթիանաթթվի (**20**) սինթեզն իրականացվել է համապատասխան բութանալդեհիդի (**15**) օքսիդացումով միջֆազ կատալիզի պայմաններում համաձայն [134] աշխատանքի:



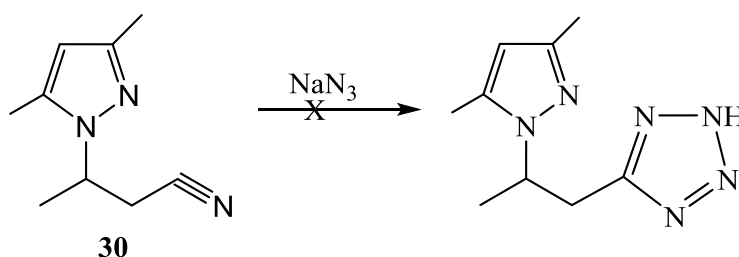
Թեև $\text{Hg}^{2+}/\text{H}^+$ զույգը կատալիզում է պիրազոլթիանաթթվի վինիլացումը, բայց ելքերը 25 %-ից ավել չեն ստացվել:

Շարունակելով այս դասի միացությունների սինթեզը, մեր կողմից ուսումնասիրվել է նաև 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի (**15**) վերականգնումը NaBH_4 օգնությամբ և ստացված արգասիքի վինիլացումը:



Մեզ հաջողվեց բավարար ելքերով վերականգնել 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալը (**15**), բայց այդպես էլ չհաջողվեց ստանալ նպատակային պիրազոլային շարքի վինիլային եթերը: Ընտրված ջերմաստիճանում (20-50 °C) Hg^{2+} աղի ներկայությամբ տեղի է ունենում պոլիմերման պրոցեսներ:

Հետագայում մեր կողմից փորձ արվեց ստանալ տետրազոլային էկզոցիկլիկ միացություն: Այստեղ որպես ելանյութ հանդես էր գալիս 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանանիտրիլը (**30**): Հարկ է նշել, որ նման տետրազոլային ցիկլերը ունեն բարձր կենսաբանական ակտիվություն [135].



Այս ռեակցիայի իրականացման համար որպես կատալիզատորներ օգտագործվեցին $ZnCl_2$, $ZnBr_2$ աղերը սակայն անգամ տարբեր օպտիմալ պայմանների ստեղծման դեպքում էլ (ջերմաստիճան, կատալիզատոր) համապատասխան էկզոցիկլիկ միացությունը չստացվեց:

Եզրափակելով ազա-Միքայելի ռեակցիայի վերաբերյալ կատարված այս աշխատանքը մասսայում կատալիզատորի բացակայությամբ՝ պետք է նշել, որ ըստ համաշխարային դեղագործական ընկերություններից մեկի դիտարկման դեղերի մոլեկուլների 90 %-ից ավելին պարունակում են ազոտի ատոմ [136] և յուրաքանչյուր յոթերերորդ ռեակցիան իրենից ներկայացնում է C-N կապի առաջացում [137]:

Ներկայումս բազմաթիվ եղանակներ են ուսումնասիրված գրականության մեջ այս ուղղությամբ, որոնք ներկայացված են ատենախոսության գրական ակնարկ գլխում:

Ազա-Միքայելի ռեակցիան հզոր եղանակ է C-N կապի առաջացման համար, իսկ մասսայում կատալիզատորի բացակայությամբ փոխազդեցության իրականացումը հնարավորություն է տալիս սինթեզել միացություններ նվազագույնի հասցնելով ծախսերը և միաժամանակ լուծելով կանաչ քիմիայի հիմնարար խնդիրները:

ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՄԱՍ

ԻԿ սպեկտրները գրանցվել են «Nexus Termo Nicolet Corporeation» սարքի օգնությամբ: ՄՄՌ ^1H , ^{13}C սպեկտրները գրանցվել են «Varian Mercury» (300 ՄՀg) սպեկտրոմետրի վրա, C_6D_6 - CDCl_3 , 1:3, (ներքին ստանդարտը–TMC) լուծիչների օգնությամբ:

ՌԿԱ իրականացվել է Enraf-Nonius CAD-4 դիֆրակտոմետրի վրա (գրաֆիտե մոնոքրոմատոր, ճառագայթում $\text{MoK}\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $\theta/2\theta$ սկանային ռեժիմում):

Էլեմենտային անալիզի տվյալները իրականացվել են Eurovector EA-3000, Коршуня-Климовой սարքերի օգնությամբ: Ստացված միացությունների հալման կետերը որոշվել են Boetius սարքի միջոցով:

Ազա-Միքայել ռեակցիան ազոլների և մեթիլինիլկետոնի միջև

4-(1H-Պիրազոլ-1-իլ)բութան-2-ոն (7). Պիրազոլի (1) 3.4 գ (0.05 մոլ) և 3.9 գ (0.055 մոլ) մեթիլինիլկետոնի խառնուրդը տաքացվել է յուղային բաղնիքում հետադարձ սառնարանի օգնությամբ 110 °C-ում 0.5 ժ: Ռեակցիոն խառնուրդի սառեցումից հետո թորվել է վակուումում: Ելքը՝ 5.70 գ (83 %), $t_{\text{տն.}}^{\circ}$ 79 °C (3 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4841, [73] Գտնված է, %: C 60.35; H 7.80; N 20.56. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Հաշվված է, %: C 60.85; H 7.30; N 20.28:

4-(3-Մեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութան-2-ոն (8 ա,բ). Ստացվել է (7) միացության նմանությամբ 4.1 գ (0.05 մոլ) 3(5)-մեթիլպիրազոլից (2) 1.5 ժ տաքացման արդյունքում: Ելքը՝ 6.7 գ (88 %), $t_{\text{տն.}}^{\circ}$ 103 °C (5 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4760: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ^{-1} : 1530 (օղակ), 1720 (C=O): ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , Հg): 2.21 ս (**8ա**) և 2.22 ս (**8բ**) (3H, 3(5)- CH_3), 2.94-3.5 մ (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 4.15-4.22 մ (2H, NCH_2), 6.20 դ (1H, 4-H, J 2.3), 7.30 դ (**8ա**) (1H, 5-H, J 2.3), 7.19 դ (**8բ**) (1H, 3-H, J 2.3): Գտնված է, %: C 63.55; H 7.35; N 18.85. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Հաշվված է, C 63.13; H 7.95; N 18.41:

4-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութան-2-ոն (9). Ստացվել է (7) միացության նմանությամբ 4.8 գ (0.05 մոլ) 3,5-դիմեթիլպիրազոլից (3) 3 ժ տաքացմամբ: Ելքը՝ 7 գ (84 %), $t_{\text{տ.}}$ 112 °C (5 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4831, [74]: Գտնված է, %: C 65.48; H 8.79; N 16.34. $C_9H_{14}N_2O$. Հաշվված է, %: C 65.03; H 8.49; N 16.85:

4-(1H-1,2,4-Տրիազոլ-1-իլ)բութան-2-ոն (10բ). Ստացվել է (7) միացության նմանությամբ 3.5 գ (0.05 մոլ) 1,2,4-տրիազոլից (4): Ելքը՝ 6.3 գ (90 %), $t_{\text{տ.}}$ 120 °C (2 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4701: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ⁻¹: 1510 (օղակ), 1720 (C=O); ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ , մ.բ. (J, <g): 2.13 ս (3H, CH₃), 3.03 տ (2H, 2H, CH₂C=O, J 6.6), 4.36 տ (2H, NCH₂, J 6.6), 7.71 ս (1H, CH): Գտնված է, %: C 51.48; H 6.85; N 30.49. $C_6H_9N_3O$. Հաշվված է, %: C 51.79; H 6.52%; N 30.20:

4-(1H-Իմիդազոլ-1-իլ)բութան-2-ոն (11). Ստացվել է (7) միացության նմանությամբ 3.4 գ (0.05 մոլ) իմիդազոլից (5): Ելքը՝ 5.9 գ (85 %), $t_{\text{տ.}}$ 146 °C (7 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4838, [74]: Գտնված է, %: C 60.39; H 7.85; N 20.54. $C_7H_{10}N_2O$. Հաշվված է, %: C 60.85; H 7.30; N 20.28:

4-(1H-Տետրազոլ-1-իլ)բութան-2-ոն (12ա, 12բ). Ստացվել է (7) միացության նմանությամբ 3.5 գ (0.05 մոլ) տետրազոլի (6) և 3.9 գ (0.055 մոլ) մեթիլվինիլկետոնի 15 ղ տաքացման արդյունքում: Ռեակցիոն խառնուրդի սառեցումից հետո, մեթիլվինիլկետոնի ավելցուկը հեռացվել է ցածր ճնշման տակ, առաջացնելով 1:2 հարաբերությամբ 6.8 գ **12ա** և **12բ** իզոմերների խառնուրդ ըստ ՄՄՌ ¹H-ի: Ելքը՝ 6.8 գ (97 %): ԻԿ սպեկտր, ν , սմ⁻¹: 1500 (օղակ), 1720 (C=O); ՄՄՌ ¹H, սպեկտր (300 Մ<g), δ , մ.բ. (J, <g): (**12ա**) 2.19 ս (3H, CH₃), 3.25 տ (2H, CH₂C, J 6.7), 4.83 տ (2H, NCH₂, J 6.7), 8.57 ս (1H; CH): (**12բ**) 2.15 ս (3H, CH₃), 3.17 տ (2H, CH₂-C, J 6.5), 4.62 տ (2H, NCH₂, J 6.5), 9.09 ս (1H; CH):

Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և կրոտոնալդեհիդի միջև

3-(1H-Պիրազոլ-1-իլ)բութանալ (13). 6.8 գ (0.1 մոլ) պիրազոլի (1) և 7 գ (0.1 մոլ) բութ-2-ենալի խառնուրդը տաքացվել է 4 ժ 85-90 °C ջերմաստիճանում: 4 ժ անց ավելացվել է 7 գ (0.1 մոլ) բութ-2-ենալ և շարունակվել է խառնումը ևս 4 ժ: Բութ-2-ենալի

ավելցուկը հեռացվել է, մնացորդը թորվել է վակուումում: Ելքը՝ 12.6 գ (91 %), $t_{\text{տն.}}^{\circ}$ 73 °C (1 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4820: ԻԿ սպեկտր, ν , $u\delta^{\text{f}}$: 1500 (օղակ), 1700 (C=O); ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\langle g \rangle$): 1.51 դ (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}}$, J 6.7), 2.81 դդդ. (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}}$, J 17.3, 5.7, 1.3), 3.7 դդդ. (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, J 17.3, 7.6, 1.7), 4.90 դկդ (1H, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}$, J 7.6, 6.7, 5.7), 6.13 դդ. (1H, 4-H, J 2.4, 1.8), 7.33 դդ. (1H, 3-H, $J=$ 1.8, 0.7), 7.56 դդ. (1H, 5-H, J 2.4, 0.7), 9.63 դդ. (1H, CHO, J 1.7, 1.3): Գտնված է, %: C 60.38; H 7.89; N 20.56. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Հաշվված է, %: C 60.85; H 7.30; N 20.28:

3-(3(5)-Մեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուֆանալ (14). Ստացվել է նույն ձևով 8.2 գ (0.1 մոլ) 3(5)-մեթիլպիրազոլի (2) և 14 գ (0.2 մոլ) բուֆ-2-ենալի 12 ժ տաքացման արդյունքում: Ելքը՝ 13.8 գ (91 %), $t_{\text{տն.}}^{\circ}$ 70 °C (1 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4830 (3Me:5Me իզոմերների հարաբերությունը ըստ ՄՄՌ ^1H -ի կազմում է համապատասխանաբար 3:1): ԻԿ սպեկտր, ν , $u\delta^{\text{f}}$: 1510 (օղակ), 1720 (C=O); ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\langle g \rangle$): 1.41 դ (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}}$, J 6.7), 1.52 դ (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$, J 6.7), 2.21 ս (3H, 3- CH_3), 2.38 ս (3H, 5- CH_3), 2.89-2.92 մ (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}}$), 3.00-3.28 մ (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}}$), 4.82 դկդ. (1H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}$, $J=$ 6.2, 5.0, 6.7), 5.92 դ (1H, 4-H, J 2.2), 7.21 դ (1H, 3-H, J 2.4), 7.42 դ (1H, 5-H, J 2.2), 9.60 տդ. (1H, CHO, J 1.1), 9.62 տ (1H, CHO, J 1.1). Գտնված է, %: C 63.75; H 7.31; N 18.05. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Հաշվված է, %: C 63.13; H 7.95; N 18.41:

3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուֆանալ (15). Ստացվել է նույն ձևով 9.6 գ (0.1 մոլ) 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (3) և 14 գ (0.2 մոլ) բուֆ-2-ենալի տաքացման 16 ժ արդյունքում: Ելքը՝ 14.3 գ (86 %), $t_{\text{տն.}}^{\circ}$ 80 °C (1 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4812: ԻԿ սպեկտր, ν , $u\delta^{\text{f}}$: 1530 (օղակ), 1700 (C=O); ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\langle g \rangle$): 1.41 դ (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}}$, J 6.7), 1.52 դ (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}}$, J 6.7), 2.21 ս (3H, 3- CH_3), 2.38 ս (3H, 5- CH_3), 2.89-2.92 մ (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}}$), 3.00-3.28 մ (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}}$), 4.82 դկդ. (1H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}$, J 8.2, 5.0, 6.7), 5.92 դ (1H, 4-H, J 2.2), 7.21 դ (1H, 3-H, J 2.4), 7.42 դ (1H, 5-H, J 2.2), 9.6 տ (1H, CHO, J 1.1), 9.62 տ (1H, CHO, J 1.1): Գտնված է, %: C 65.58; H 8.79; N 16.48. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Հաշվված է, %: C 65.03; H 8.49; N 16.85:

2-(2-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)պրոպիլ)-6-մեթիլ-1,3-դիօքսան-4-ոլ (16) և 3-(3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)-1-հիդրօքսիբուֆօքսի)բուֆանալ (17). 4.8 գ (0.05 մոլ) 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (3), 7.0 գ (0.1 մոլ) բուֆ-2-բուֆենալի և 5 մլ ջրի խառ-

նուրդը տաքացվել է 16 ժ հետադարձ սառնարանի օգնությամբ 85-95 °C ջերմաստիճանում: Բուր-2-բուրենալի ավելցուկը հեռացնելուց հետո մնացորդը թորվել է վակուումի տակ: Ելքը՝ **(16)** 8.3 գ (65 %), $t_{\text{հալ.}}$ 80-85 °C (1 մմ ս.ս.), որը մնալուց բյուրեղանում է, $t_{\text{հալ.}}$ 98-102 °C (իզոպրոպիլ սպիրտից): ԻԿ սպեկտր, ν , սմ^{-1} : 1550 (օղակ), 3100-3300 (OH), լուծված և բյուրեղական վիճակում 1713 (CHO), 3100-3300 (OH): Գտնված է, %: C 61.14; H 8.69; N 11.31. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Հաշվված է, %: C 61.39; H 8.72; N 11.01:

Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և թթուների միջև

Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և կրոտոնաթթվի միջև

3-(1H-Պիրազոլ-1-իլ)բուրանաթթու (18). 3.4 գ (0.05 մոլ) պիրազոլի **(1)** և 4.7 գ (0.055 մոլ) կրոտոնաթթվի խառնուրդը տաքացվել է 3 ժ ջրային բաղնիքում 85-90 °C ջերմաստիճանում հետադարձ սառնարանի օգնությամբ: Ռեակցիոն խառնուրդի սառեցումից հետո թորվել է ցածր ճնշման տակ: **18** թթվի ելքը կազմել է 5.7 գ (74 %), $t_{\text{տն.}}$ 156-157 °C (1 մմ ս.ս.), $t_{\text{հալ.}}$ 59-60 °C: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ^{-1} : 1530 (օղակ), 1690 (C=O), 3200-3400 (COOH): ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $<g$): 1.50 դ (3H, C-CH₃, J 6.8), 2.64 դդ. (1H, CH-CH₂, J 16.1 և 6.7), 2.84 դդ. (1H, CH-CH₂, J 16.1 և 7.2), 4.66-4.78 մ (1H, CH-CH₃), 6.11 դդ. (1H, 4-CH, J 2.3 և 1.7), 7.33 դդ. (1H, 3-CH, J 1.7 և 0.7), 7.51 դդ. (1H, 5-CH, J 2.3 և 0.7), 11.44 լս. (1H, COOH). Գտնված է, %: C 54.76; H 6.22; N 18.31. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Հաշվված է, %: C 54.54; H 6.54; N 18.17:

3-[3(5)-Մեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ] բուրանաթթու (19 ա,բ). Ստացվել է **18** միացության նմանությամբ 4.1 գ (0.05 մոլ) 3(5)-մեթիլպիրազոլից **(2)** և 4.7 գ (0.055 մոլ) կրոտոնաթթվից: Ռեակցիոն խառնուրդը սառեցնելուց հետո բյուրեղացվել է ջրից: **19ա** միացության ելքը՝ 5.2 գ (62 %), $t_{\text{հալ.}}$ 115 °C: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ^{-1} : 1540 (օղակ), 1700 (C=O), 3200-3400 (COOH): ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $<g$): 1.47 դ (3H, CH-CH₃, J 6.8), 2.18 ս (3H, 3-CH₃), 2.60 դդ. (1H, CH-CH₂, J 16.1 և 6.8), 2.80 դդ. (1H, CH-CH₂, J 16.1 և 6.8), 4.60 սեքստետ (1H, CH-CH₂, J 6.8), 5.85 դ (1H, 4-H, J 2.2), 7.36 դ (1H, 5-CH, J 2.2), 11.92 լս. (1H, COOH): ՄՄՌ ^{13}C , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $<g$): 13.2 (CH₃),

20.6 (CH₃), 40.9 (CH₂), 53.2 (CH), 103.5 (CH⁴), 128.1 (CH⁵), 146.5 (C³), 171.3 (COOH): Գտնված է, %: C 57.41; H 6.85; N 16.81. C₈H₁₂N₂O₂. Հաշվված է, %: C 57.13; H 7.19; N 16.66:

Ֆիլտրատի գոլորշացումից հետո ստացվել է 2 գ (11 %), իզոմերների խառնուրդ (19 ա,բ) t_{հալ.} 70-80 °C 1:1 հարաբերությամբ ըստ ՄՄՌ ¹H, սպեկտրի:

3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուրանաթթու (20). Ստացվել է 18 միացության նմանությամբ 4.8 գ (0.05 մոլ) 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (3) և 4.7 գ (0.055 մոլ) կրոտոնաթթվի խառնուրդից: 20 Միացության ելքը՝ 7 գ (77 %), t_{հալ.} 150-151 °C: ԻԿ սպեկտր, ν, սմ⁻¹: 1540 (օղակ), 1700 (C=O), 3200-3400 (COOH): ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ, մ.բ. (J, <g>): 1.37 դ (3H, CH-CH₃, J 6.7), 2.11 ս (3H, 3-CH₃), 2.24 դ (3H, CH₃, J 0.7), 2.60 դդ. (1H, CH-CH₂, J 16.3 և 5.7), 2.86 դդ. (1H, CH-CH₂, J 16.3 և 8.0), 4.49-4.60 մ (1H, CH-CH₃), 5.61 լս. (1H, CH⁴), 11.92 լս. (1H, COOH): Գտնված է, %: C 59.61; H 7.44; N 15.53. C₉H₁₄N₂O₂. Հաշվված է, %: 59.32; H 7.74; N 15.37:

3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուրանաթթու (20). 16.6 գ (0.1 մոլ) 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուրանալի (15) 50 մլ ջրի 50 մլ բենզոլի և 1 գ (0.004 մոլ) տետրաէթիլբութիլամոնիումիքլորիդ (SEFLAՔ) խառնուրդին ինտենսիվ խառնման պայմաններում ավելացվել է 15.8 գ (0.1 մոլ) KMnO₄ ջերմաստիճանը պահելով 40 °C-ից ցածր: KMnO₄-ը ավելացնելուց հետո խառնումը շարունակվել է 2 ժ: Ռեակցիայի ավարտից հետո, ռեակցիոն խառնուրդը ֆիլտրվել է, ֆիլտրատը էքստրակտվել է քլորոֆորմով (2 անգամ), ջրային մասը առանձնացվել է, չեզոքացվել է սոդայի լուծույթով մինչև թույլ թթվային միջավայրի ստացում: Ջրային մասը հեռացնելուց հետո մնացորդը լվացվել է ացետոնով և չորացվել: Ելքը՝ 3.3 գ (18 %), t_{հալ.} 143-146 °C:

Էթիլ 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուրանատ (21). 4.8 գ (0.05 մոլ) 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (3) և 6.3 գ (0.055 մոլ) կրոտոնաթթվի էթիլ էսթերի խառնուրդը տաքացվել է 3 ժ ջրային բաղնիքի վրա 85-90 °C ջերմաստիճանում հետադարձ սառնարանի օգնությամբ: Ռեակցիոն խառնուրդի սառեցումից հետո առաջացած բյուրեղները (հիմնականում 3,5-դիմեթիլպիրազոլ) ֆիլտրվել է: Ֆիլտրատը թորվել է վակուումի տակ և ստացվել է 21 միացությունը, 1.2 գ (11 %), t_{տ.} 101-102 °C (1 մմ ս.ս.), n_D²⁰ 1.4670: ԻԿ սպեկտր, ν, սմ⁻¹: 1540 (օղակ), 1680 (C=O): ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ, մ.բ. (J, <g>): 1.18 տ

(3H, $\underline{\text{CH}_3}$ -CH₂, / 7.1), 1.38 դ (3H, $\underline{\text{CH}_3}$ -CH, / 6.7), 2.11 ս (3H, CH₃), 2.23 ս (3H, CH₃), 2.68 դդ. (CH- $\underline{\text{CH}_2}$, / 16.2; 5.6), 2.96 դդ. (1H, CH- $\underline{\text{CH}_2}$, / 16.2; 8.5), 4.02 դկ. (2H, $\underline{\text{CH}_2}$ -O, / 7.1, 1.1), 4.60-4.63 մ (1H, N-CH), 5.61 ս (1H, H⁴): Գտնված է, %: C 63.03; H 8.97; N 13.65. C₁₁H₁₈N₂O₂. Հաշվված է, %: C 62.83; H 8.63; N 13.32:

Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և դարչնաթթվի միջև

3-Ֆենիլ-3-(1H-Պիրազոլ-1-իլ)պրոպանաթթու (22). 3.4 գ (0.05 մոլ) պիրազոլի (1) և 8.15 գ (0.055 մոլ) դարչնաթթվի խառնուրդը տաքացվել է 3 ժ ջրային բաղնիքում 80-90 °C ջերմաստիճանում: Ռեակցիոն խառնուրդը վերաբյուրեղացվել է ջրից: Ելքը՝ 2.2 գ (20 %), $t_{\text{հալ.}}$ 115-117 °C: Գտնված է, %: C 66.84; H 5.96; N 13.31. C₁₂H₁₂N₂O₂. Հաշվված է, %: C 66.65; H 5.59; N 12.96: (ՄՄՌ ¹H տվյալները տե՛ս աղ. 7):

3-Ֆենիլ-3-(3(5)-Մեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)պրոպանաթթու (23). Ստացվել է 22 միացության նմանությամբ 4.1 գ (0.05 մոլ) 3(5)-մեթիլպիրազոլի (2) և 8.1 գ (0.055 մոլ) դարչնաթթվի խառնուրդից: Ելքը՝ 1.4 գ (12 %), $t_{\text{հալ.}}$ 125-127 °C: Գտնված է, %: C 68.12; H 6.53; N 12.41. C₁₃H₁₄N₂O₂. Հաշվված է, %: C 67.81; H 6.13; N 12.17: (ՄՄՌ ¹H տվյալները տե՛ս աղ. 7):

3-Ֆենիլ-3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)պրոպանաթթու (24). Ստացվել է 22 միացության նմանությամբ 4.8 գ (0.05 մոլ) 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (3) և 8.1 գ (0.055 մոլ) դարչնաթթվի խառնուրդից: Ելքը՝ 0.9 գ (7 %), $t_{\text{հալ.}}$ 120-122 °C: Գտնված է, %: C 69.32; H 6.92; N 11.83. C₁₄H₁₆N₂O₂. Հաշվված է, %: C 68.83; H 6.60; N 11.47: (ՄՄՌ ¹H տվյալները տե՛ս աղ. 7):

Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և մալեինաթթվի միջև

2-(1H-Պիրազոլ-1-իլ)սաթաթթու (25). 1.5 գ (0.022 մոլ) պիրազոլի (1) և 2.8 գ (0.024 մոլ) մալեինաթթվի խառնուրդը տաքացվել է հետադարձ սառնարանի օգնությամբ ջերմաստիճանը հասցնելով մինչև 110 °C: Ռեակցիոն խառնուրդի ջերմաստիճանը ինքնատաքացմամբ բարձրանում է մինչև 130 °C: Տաքացումը շարունակվում է

2.5 ժ 110 °C ջերմաստիճանում: Առաջացած խառնուրդը վերաբյուրեղացվում է ջրից: Ելքը՝ 2.6 գ (65 %), $t_{\text{հալ.}}$ 170 °C: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ^{-1} : 1520 (օղակ), 1570 (COOH): ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\langle g \rangle$): 2.99 դդ. (1H, CH_2 , J 17.0 և 7.6), 3.14 դդ. (1H, CH_2 , J 17.0 և 6.2), 5.27 դդ. (1H, CH , J 7.6 և 6.2), 6.18 դդ. (1H, =CH, J 2.3 և 1.8), 7.37 դդ. (1H, =CH, J 1.8 և 0.8), 7.65 դդ. (1H, =CH, J 2.3 և 0.8), 12.20 μ (2H, COOH). Գտնված է, %: C 45.85; H 4.75; N 15.56. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$. Հաշվված է, %: C 45.66; H 4.38; N 15.21:

2-(3(5)-Մեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)սաթաթթու (26 ա,բ). Ստացվել է **25** նմանությամբ 8.2 գ (0.1 մոլ) 3(5)-մեթիլպիրազոլից (**2**) և 12.8 գ (0.11 մոլ) մալեինաթթվից: Ելքը՝ 15.9 գ (80 %), $t_{\text{հալ.}}$ 200 °C: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ^{-1} : 1530 (օղակ), 1680 (COOH): ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\langle g \rangle$): 2.19 ս (3H, CH_3), 2.20 ս (3H, CH_3), 2.93 մ (1H, CH_2), 3.11 մ (1H, CH_2), 5.14 մ (2H, N- CH_2), 5.94 դ (1H, =CH, J 2.2), 7.21 դ (1H, =CH, J 2.4), 7.49 դ (1H, =CH, J 2.2), 12.20 μ . (2H, COOH). Գտնված է, %: C 48.80; H 5.49; N 14.38. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Հաշվված է, %: C 48.49; H 5.09; N 14.14:

26 ա,բ խառնուրդի ջրից կոտորակային վերաբյուրեղացումից հետո ստացվել է մաքուր **26ա** իզոմերը (եկքը՝ 50 %), $t_{\text{հալ.}}$ 215-218 °C: ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\langle g \rangle$): 2.19 ս (3H, CH_3), 2.93 դդ. (1H, CH_2 , J 16.9 և 7.2), 3.11 դդ. (1H, CH_2 , J 16.9 և 6.7), 5.14 դդ. (1H, CH , J 7.2 և 6.7), 5.93 դ (1H, =CH, J 2.2), 7.48 դ (1H, =CH, J 2.2), 12.4 μ (1H, COOH):

2-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)սաթաթթու (27). Ստացվել է **25** նմանությամբ 9.6 գ (0.1 մոլ) 3,5-դիմեթիլպիրազոլից (**3**) և 12.8 գ (0.11 մոլ) մալեինաթթվից: Ելքը՝ 20.4 գ (96 %), $t_{\text{հալ.}}$ 220 °C [18]: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ^{-1} : 1540 (օղակ), 1690 (COOH): ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\langle g \rangle$): 2.12 ս (3H, CH_3), 2.28 ս (3H, CH_3), 3.00 դդ. (1H, CH_2 , J 17.1 և 8.0), 3.15 դդ. (1H, CH_2 , J 17.1 և 5.8), 5.03 դդ. (1H, CH , J 8.0 և 5.8), 5.7 μ (1H, =CH, J 0.7), 12.30 μ . (2H, COOH): Գտնված է, %: C 50.45; H 5.38. N 13.56. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Հաշվված է, %: C 50.94; H 5.70; N 13.20:

**Ազա-Միքայելի ռեակցիան պիրազոլների և ալիցիանիդի (բութ-3-եննիտրիլի)
միջև**

3-(1H-Պիրազոլ-1-իլ)բութաննիտրիլ (28). 1.7 գ (0.025 մոլ) պիրազոլի (1) և 2 գ (0.03 մոլ) բութ-3-եննիտրիլի խառնուրդը տաքացվել է 24 ժ ավտոկլավում, ճնշման տակ 200-220 °C ջերմաստիճանում: Սառեցումից հետո ռեակցիոն խառնուրդը թորվել է վակուումի տակ: Ելքը՝ 2 գ (60 %), $t_{\text{տ.}}$ 116 °C (1 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4862: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ⁻¹: 1500 (օղակ), 2250 (CN): ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ , մ.բ. (*J*, *<g>*): 1.60 դ (3H, CH₃-CH, *J* 6.7), 2.94 դդ. (1H, CH₂, *J* 16.8, 6.2), 3.00 դդ. (1H, CH₂, *J* 16.8, 6.8), 4.63-4.79 մ (1H, CH₃-CH), 6.19 դդ. (1H, H⁴, *J* 2.4, 1.7), 7.41 դդ. (1H, H⁵, *J* 1.7, 0.5), 7.65 դդ. (1H, H³, *J* 2.4, 0.5): Գտնված է, %: C 62.58; H 6.32; N 31.44. C₇H₉N₃. Հաշվված է, %: C 62.20; H 6.71; N 31.09:

3-(3-Մեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութաննիտրիլ (29ա). Ստացվել է 28 միացության նմանությամբ 2.1 գ (0.025 մոլ) 3(5)-մեթիլպիրազոլի (2) և 2 գ (0.03 մոլ) բութ-3-եննիտրիլի խառնուրդից: Ելքը՝ 2.4 գ (65 %), $t_{\text{տ.}}$ 120 °C (1 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4831: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ⁻¹: 1500 (օղակ), 2250 (CN): ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ , մ.բ. (*J*, *<g>*): 1.57 դ (3H, CH₃-CH), 2.21 ս (3H, 3-CH₃), 2.85-3.00 մ (2H, CH₂), 4.55-4.73 մ (1H, CH₃-CH), 5.92-5.94 մ (1H, H⁴), 7.48 դ (1H, 5-H, *J* 2.2): Գտնված է, %: C 64.75; H 7.20; N 28.55. C₈H₁₁N₃. Հաշվված է, %: C 64.40; H 7.43; N 28.16:

3-(5-Մեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութաննիտրիլ (29բ). Ստացվել է 28 միացության նմանությամբ 3(5)-մեթիլպիրազոլի (2) 2.1 գ (0.025 մոլ) և 2 գ (0.03 մոլ) բութ-3-եննիտրիլի խառնուրդից: Ելքը՝ 2.4 գ (65 %), $t_{\text{տ.}}$ 120 °C (1 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4831: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ⁻¹: 1500 (օղակ), 2250 (CN): ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ , մ.բ. (*J*, *<g>*): 1.50 դ (3H, CH₃-CH), 2.33 ս (3H, 3-CH₃), 2.85-3.00 մ (2H, CH₂), 4.55-4.73 մ (1H, CH₃-CH), 5.92-5.94 մ (1H, H⁴), 7.48 դ (1H, H⁵, *J* 1.6): Գտնված է, %: C 64.75; H 7.20; N 28.55. C₈H₁₁N₃. Հաշվված է, %: C 64.40; H 7.43; N 28.16:

3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութաննիտրիլ (30). Ստացվել է 28 միացության նմանությամբ 3,5-դիմեթիլպիրազոլի 2.4 գ (0.025 մոլ) (3) և 2 գ (0.03 մոլ) բութ-3-եննիտրիլի խառնուրդից: Ելքը՝ 3.3 գ (80 %) $t_{\text{տ.}}$ 123 °C (1 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4810:

ԻԿ սպեկտր, ν , $սմ^{-1}$: 1500 (օղակ), 2250 (CN): ՄՄՌ 1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\angle g$): 1.49 դ (3H, $\underline{CH_3-CH}$, J 6.7), 2.22 ս (3H, 5- CH_3), 2.34 ս (3H, 3- CH_3), 2.85-2.90 մ (2H, CH_2), 4.50-4.70 մ (1H, $CH_3-\underline{CH}$), 5.82 ս (1H, H^A): Գտնված է, %: C 66.58; H 8.91; N 25.38. $C_9H_{13}N_3$. Հաշվված է, %: C 66.23; H 8.03; N 25.74:

3-(1H-Պիրազոլ-1-իլ)բուֆաննիտրիլ (28). 2.8 գ (0.05 մոլ) KOH-ի 7 մլ ջրի և 25 մլ ացետոնի լուծույթին խառնման պայմաններում ավելացվել է 3.4 գ (0.05 մոլ) պիրազոլ (1) և կաթիլներով ավելացվել է 5.4 գ (0.08 մոլ) բուֆ-3-եննիտրիլ 40 °C ջերմաստիճանում: Խառնումը շարունակվել է 12 ժ: Ռեակցիոն խառնուրդի սառեցումից հետո ացետոնը հեռացվել է ցածր ճնշման տակ, մնացորդը էքստրակտվել է բենզոլով և չորացվել $MgSO_4$ -ի վրա: Լուծիչի հեռացումից հետո թորվել է ցածր ճնշման տակ: Ելքը՝ 5 գ (74 %), $t_{\text{տն.}}^{\circ}$ 93 °C (1 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4852, d_4^{20} 1.0462 [94]:

3-((3)5-Մեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուֆաննիտրիլ (29 ա,բ). Ստացվել է նախորդ միացության նմանությամբ 8.2 գ (0.1 մոլ) 3(5)-մեթիլպիրազոլ (2) և 10.1 գ (0.15 մոլ) բուֆ-3-եննիտրիլից: Ելքը՝ 9.1 գ (61 %), $t_{\text{տն.}}^{\circ}$ 102 °C (2 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4812, d_4^{20} 1.0109 [94]:

3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բուֆաննիտրիլ (30). Ստացվել է 28 միացության նմանությամբ 9.6 գ (0.1 մոլ) 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (3) և 10.1 գ (0.15 մոլ) բուֆ-3-եննիտրիլից: Ելքը՝ 7.7 գ (47 %), $t_{\text{տն.}}^{\circ}$ 123 °C (1 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4802, d_4^{20} 0.9765 [94]:

3-(Մորֆոլին-1-իլ)բուֆաննիտրիլ (34). 4.4 գ (0.05 մոլ) մորֆոլինի (31) և 5.0 գ (0.075 մոլ) բուֆ-3-եննիտրիլի խառնուրդը տաքացվել է հետադարձ սառնարանի օգնությամբ 6 ժ: Ռեակցիոն խառնուրդի սառեցումից հետո թորվել է ցածր ճնշման տակ: Ելքը՝ 6 գ (78 %), $t_{\text{տն.}}^{\circ}$ 129 °C (4 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4690, d_4^{20} 1.0291: ԻԿ սպեկտր, ν , $սմ^{-1}$: 2200 (CN): ՄՄՌ 1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\angle g$): 1.16 դ (3H, CH_3 , J 6.7), 2.45 դդ. (1H, CH_2 , J 16.8 և 7.0), 2.46-2.51 մ (4H, $N(CH_2)_2$), 2.55 դդ. (1H, CH_2 , J 16.8 և 5.9), 2.83-2.94 մ (1H, $\underline{CH-CH_2}$), 3.56-3.62 մ (4H, $O(CH_2)_2$): Գտնված է, %: C 62.85; H 9.48; N 18.56. $C_8H_{14}N_2O$. Հաշվված է, %: C 62.31; H 9.15; N 18.17:

3-(Պիպերիդին-1-իլ)բուֆաննիտրիլ (35). Ստացվել է 34 միացության նմանությամբ 8.5 գ (0.1 մոլ) պիպերիդինի (32) և 10.1 գ (0.15 մոլ) բուֆ-3-եննիտրիլի խառնուրդից: Ելքը՝ 10.4 գ (68 %), $t_{\text{տն.}}^{\circ}$ 95 °C (4 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4660, d_4^{20} 0.9375: ԻԿ սպեկտր, ν , $սմ^{-1}$: 2220 (CN): ՄՄՌ 1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\angle g$): 1.13 դ (3H, $CH-\underline{CH_3}$, J 6.7), 1.39 մ (2H, CH_2),

1.50-1.59 մ (4H, CH₂), 2.38 դդ. (1H, N-CH₂, *J* 16.6 և 7.3), 2.42-2.46 մ (4H, N(CH₂)₂), 2.50 դդ. (1H, N-CH₂, *J* 16.6 և 6.0), 2.87-2.98 մ (1H, CH): Գտնված է, %: C 71.75; H 10.29; N 18.10. C₉H₁₆N₂. Հաշվված է, %: C 71.01; H 10.59; N 18.40:

3-(Պիրրոլիդին-1-իլ) բութաննիտրիլ (36). Ստացվել է **34** միացության նմանությամբ 2.1 գ (0.03 մոլ) պիրրոլիդինի (**33**) և 3.4 գ (0.05 մոլ) բութ-3-եննիտրիլի խառնուրդից: Ելքը՝ 2.7 գ (65 %), 84 °C (2 մմ ս.ս.), n_D^{20} 1.4645, d_4^{20} 0.9419: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ⁻¹: 1500 (օղակ), 2250 (CN); ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ , մ.բ. (*J*, <*g*): 1.29 դ (3H, CH₃, *J* 6.4), 1.75-1.84 մ (4H, N-CH₂-CH₂), 2.41 դդ. (1H, CH₂CN, *J* 16.6 և 7.7), 2.56-2.61 (5H, N(CH₂)₂, CH₂CN), 2.65-2.75 մ (1H, CH): Գտնված է, %: C 69.92; H 10.52; N 20.55. C₈H₁₄N₂. Հաշվված է, %: C 69.52; H 10.21; N 20.27:

Ազա-Միքայելի ռեակցիայի հիման վրա ստացված պիրազոլային շարքի միացման վերջնանյութերի քիմիական հատկությունները

1-Տեղակալված 3,5-դիմեթիլպիրազոլների կոմպլեքսագոյացման հատկությունների ուսումնասիրությունը PdCl₂-ի հետ

3-(3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ) բութանալի օքսիմ (37). 10 գ (0.144 մոլ) հիդրօքսիլամինի հիդրոքլորիդի լուծույթին ավելացվել է 9 գ (0.161 մոլ) կալիումի հիդրօքսիդի և 30 մլ էթիլ սպիրտի լուծույթը: Առաջացած սպիտակ բյուրեղները (KCl) ֆիլտրվել է: Նախապես 9.6 գ (0.058 մոլ) ալդեհիդը (**15**) լուծվել 25 մլ էթիլ սպիրտում և ավելացվել է ֆիլտրատին: Առաջացած սպիտակ բյուրեղները ֆիլտրվել է և վերաբյուրեղացվել է տոլուոլից: Օքսիմի ելքը՝ 8.1 գ (77 % հաշվված է համապատասխան ալդեհիդից), $t_{\text{հալ}}$ 108-110 °C: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ⁻¹: 3300-3500 ν (OH), 1654 ν (CH=N), 1546 (Pz): ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ , մ.բ. (*J*, <*g*): 1.41 դ (3H, *J* 6.6, CH₃-CH), 2.12 և 2.12 ս (1.5H, 3-CH₃), 2.20 և 2.20 դ (1.5H, *J* 0.7, 5-CH₃), 2.46-2.82 մ (2H, CH₂), 4.27-4.38 մ (0.5H) և 4.39-4.50 մ (0.5H, CH-CH₃), 5.63 μ . (1H, 4-CH), 6.36 դդ. (0.5H, *J* 5.8 և 5.0) և 7.05 դդ. (0.5H, *J* 6.5 և 5.4, CH=N), 10.23 և 10.71 և (0.5H, OH): ՄՄՌ ¹³C, սպեկտր

δ, մ.բ. (*J*, <*g*): 10.26 (CH-CH₃), 13.20 (CH₃), 20.47 (CH₃), 31.71 (CH-CH₂), 50.85 (CH-CH₃), 95.49 (C=N), 103.76 (CH⁴), 136.9 (CH⁵), 145.85 (CH³): Գտնված է, %: C 59.30; H 8.11; N 23.38. C₉H₁₅N₃O. Հաշվված է, %: C 59.64; H 8.34; N 23.19:

3-(3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ) բութանալի օքսիմը PdCl₂-ի հետ (38). 0.53 գ (0.003 մոլ) PdCl₂-ին ավելացվել է 25 մլ թորած ջուր և 1.0 մլ աղաթթու, տաքացվել է մինչև լուծվելը: Վերջինիս ավելացվել է 0.54 գ (0.003 մոլ) համապատասխան օքսիմը (37), լուծված 15 մլ թորած ջրում: Լուծույթը թողվել է մեկ օր: Ստացված բյուրեղները ֆիլտրվել է և չորացվել և վերաբյուրեղացվել է էթանոլից: Կոմպլեքսի (38) ելքը՝ 0.8 գ (73 % հաշվված է ըստ օքսիմի): ԻԿ սպեկտր, ν, սմ⁻¹: 3300-3500 ν(OH), 1672.1 ν(CH=N_{հս.}), 1594 (Pz): ՄՄՌ ¹H, սպեկտր (δ, մ. բ, CD₄O, 300 Մ<*g*): 1.85 դ. (3H, CH₃-CH), 2.25, 2.88 ս (6H, CH₃(Pz)), 3.52-3.92 մ (2H, CH₂-CH=N_{հս.}), 4.75-4.91 մ (1H, CH-CH₂), 6.51 լս. (CH⁴), 7.35 տ (1H, *J* 6.5, CH=N): ՄՄՌ ¹³C (δ_C, մ.բ.): 11.3 (CH-CH₃), 14.5, 22.3 (CH₃), 38.3 (CH-CH₂), 60.3 (CH-CH₃), 110.3 (C=N), 112.5 (CH⁴), 139.5 (CH⁵), 149.1 (CH³): Գտնված է, %: C 30.65; H 4.04; N 12.03. C₉H₁₅Cl₂N₃OPd. Հաշվված է, %: C 30.15; H 4.22; N 11.72:

1-(2'-Ամինոէթիլ)-3,5-դիմեթիլպիրազոլի վարքը Ազա-Միքայելի ռեակցիայում մեթիլակրիլատի հետ և ստացված միացման վերջանյութերի ցիկլացումը

3-[2-(3,5-Դիմեթիլ-1-իլ)էթիլամինո]պրոպանաթթվի (40) և 3-[2-(3,5-դիմեթիլ-1-իլ)էթիլամինո] պրոպանաթթվի մեթիլ էսթեր (42). 13.9 գ (0.1 մոլ) 1-(2'-Ամինոէթիլ)-3,5-դիմեթիլպիրազոլին (3) 10-20 °C ջերմաստիճանում կաթիլներով ավելացվել է 25.8 գ (0.3 մոլ) մեթիլակրիլատ և թողվել է մեկ օր կոմպակտ ջերմաստիճանում: Մեթիլակրիլատի ավելցուկի հեռացումից հետո, մնացորդը թորվել է վակուումում: 150-160 °C ջերմաստիճանում (1 մմ ս.ս.) թորվել է 15.3 գ խառնուրդը: Թորվող խառնուրդին ավելացվել է 50 մլ իզոպրոպիլ սպիրտ և թողվել է մեկ գիշեր: Առաջացած բյուրեղները (42) ֆիլտրվել է: 42 միացության ելքը 1.5 գ (7 %), t_{հալ.} 181 °C (իզոպրոպիլ սպիրտից): ԻԿ սպեկտր, ν, սմ⁻¹: 1550 (օղակ), 1670 (C=O): ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ, մ.բ. (*J*, <*g*): 2.15 ս (3H, 3-CH₃), 2.21 ս (3H, 5-CH₃), 2.30 տ (2H, CH₂CO, *J* 6.6), 2.74 տ (2H, NHCH₂CH₂CO,

/ 6.6), 2.91 տ (2H, NHCH₂CH₂Ar, / 6.3), 4.08 տ (2H, CH₂Ar, / 6.3), 4.36 մ (2H, NH
և COOH), 6.0 ս (1H, 4-H): Գտնված է, %: C 56.41; H 7.85; N 20.10. C₁₀H₁₇N₃O₂.
Հաշվված է, %: C 56.85; H 8.11; N 19.89:

Ֆիլտրատից իզոպրոպիլ սպիրտի հեռացումից հետո ստացվել է 16.9 գ (75 %) **40**
միացությունը, n_D²⁰ 1.4950: ԻԿ սպեկտր, ν, սմ⁻¹: 1540 (օղակ), 1670 (C=O): ՄՄՌ ¹H,
սպեկտր δ, մ.բ. (J, <g>): 1.65 լս. (1H, NH), 2.19 ս (3H, 3-CH₃), 2.22 ս (3H, 5-CH₃), 2.38 տ
(2H, CH₂CO, / 6.6), 2.82 տ (2H, NCH₂CH₂CO, / 6.2), 2.92 տ (2H, NCH₂, / 6.2), 3.60 ս
(3H, OCH₃), 4.00 տ (2H, CH₂Ar, / 6.2), 5.98 ս (1H, 4-H): Գտնված է, %: C 58.88; H 8.21;
N 18.20. C₁₁H₁₉N₃O₂. Հաշվված է, %: C 58.64; H 8.50; N 18.65:

**3-[2-(3-Մեթօքսիկարբոնիլէթիլ)-(2-պիրազոլ-3,5-դիմեթիլ-1-իլ-էթիլ)ամինո]պրո-
պանաթթվի մեթիլ էսթեր (41)**. 13.9 գ (0.1 մոլ) 1-(2-Ամինոէթիլ)-3,5-դիմեթիլպիրազոլը
(**39**) 5-10 °C կաթեցվել է 43 գ (0.5 մոլ) մեթիլակրիլատը և թողնվել կոմպակտ ջերմաս-
տիճանում 24 ժ. Հաջորդ օրը խառնուրդը տաքացվել է 6 ժ (հետադարձ սառնարանի
օգնությամբ), այնուհետև մեթիլակրիլատի ավելցուկը հեռացվել է վակուումի տակ և
ստացվել է 30.5 գ (98 %) **41** միացությունը (մաքրությունը ~97 % ըստ ՄՄՌ ¹H),
n_D²⁰ 1.4870: ԻԿ սպեկտր, ν, սմ⁻¹: 1530 (օղակ), 1750 (C=O): ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ, մ.բ.
(J, <g>): 2.18 ս (3H, 3-CH₃), 2.22 ս (3H, 5-CH₃), 2.32 տ (4H, 2CH₂CO, / 6.9), 2.72 տ (4H,
2NCH₂CH₂CO, / 6.9), 2.79 տ (2H, ArCH₂CH₂N, / 6.9), 3.60 ս (6H, OCH₃), 4.00 տ
(2H, ArCH₂CH₂N, / 6.9), 6.00 ս (1H, 4-H). Գտնված է, %: C 57.45; H 8.41; N 13.20.
C₁₅H₂₅N₃O₄. Հաշվված է, %: C 57.86; H 8.09; N 13.49:

41 միացության թորումից հավաքվել է ֆրակցիա 170-200 °C ջերմաստիճանային
միջակայքում (1 մմ ս.ս.), ստացվել է 18 գ խառնուրդ, որը մնալուց են նստել են **42** միա-
ցության բյուրեղները t_{հալ}. 181 °C:

Ֆիլտրատի կրկնակի թորումից հետո ստացվել է 4.0 գ 1-(2'-ամինոէթիլ)-3,5-դիմե-
թիլպիրազոլ (**39**) 60 °C (1 մմ ս.ս.), n_D²⁰ 1.5030 [109] և 8.5 գ խառնուրդը 140-190 °C
(1 մմ ս.ս.), ըստ ՄՄՌ ¹H սպեկտրաչափության իրենից ներկայացնում է 9:1 հարաբերու-
թյամբ **40** և **42** միացությունների խառնուրդ:

1-[2-(3,5-Դիմեթիլպիրազոլ-1-իլ)էթիլ]դիհիդրո-2,4-դիոն (43). 11.3 գ (0.05 մոլ) **40**
միացության և 12 գ (0.2 մոլ) միզանյութը 15 մլ սառցային քացախաթթուն եռացվել է

հետադարձ սառնարանով (145-150 °C) 24 ժ, այնուհետև սառեցվել է մինչև 20 °C, կաթիլներով ավելացնելով 10 մլ աղաթթու և կրկին եռացվել է 8 ժ. Առաջացած բյուրեղները իրենից ներկայացնում է ցիանուրաթթու **(44)** $t_{\text{հալ.}}$ 145-148 °C [135]: Ֆիլտրվել է, ֆիլտրատը չեզոքացվել է սոդայի լուծույթով մինչև թույլ հիմնային միջավայր, էքստրակտվել է քլորոֆորմով, չորացվել է MgSO_4 -ի վրա: Լուծիչը հեռացվել է և վերաբյուրեղացվել է իզոպրոպիլ սպիրտից: Ելքը՝ 6.5 գ (55 %), $t_{\text{հալ.}}$ 165-167 °C: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ^{-1} : 1540 (օղակ), 1720 (C=O): ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\angle g$): 2.22 ս (3H, 3- CH_3), 2.28 ս (3H, 5- CH_3), 2.35 տ (2H, CH_2CO , J 6.8), 3.03 տ (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, J 6.8), 3.68 տ (2H, $\text{N}_{\text{պիր.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 5.9), 4.22 տ (2H, $\text{N}_{\text{պիր.}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 5.9), 6.00 ս (1H, 4-H), 9.91 լ (1H, NH). Գտնված է, %: C 55.48; H 6.45; N 23.41. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Հաշվված է, %: C 55.92; H 6.83; N 23.71:

1-[2-(3,5-Դիմեթիլպիրազոլ-1-իլ)էթիլ]-4-օքսոպիրիդին-3-կարբօքսիլաթթվի մեթիլ էսթեր (45). 3.0 գ (0.055 մոլ) Նատրիումի մեթիլատի սուսպենզիային բենզոլում խառնման պայմաններում կաթեցվել է 15.6 գ (0.05 մոլ) **41** միացությունը: Այդ ընթացքում ջերմաստիճանը բարձրանում է 20 °C մինչև 50 °C: Ռեակցիոն խառնուրդի խառնումը շարնակվում է 3 ժ 50-60 °C ջերմաստիճանում այնուհետև սառեցվել է մինչև 10 °C և լվացվել 50 մլ ջրով: Կետոնի նատրումական ածանցյալի լրիվ լուծվելուց հետո, բենզոլական շերտը առանձնացվել է, ջրային շերտը չեզոքացվել է աղաթթվով և էքստրակտվել բենզոլով (3×25 մլ): Լուծիչի հեռացումից հետո, մնացորդը վերաբյուրեղացվել է CCl_4 -ից: Ելքը՝ 4.7 գ (34 %) **(45)**, $t_{\text{հալ.}}$ 50-51 °C: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ^{-1} : 1540 (օղակ), 1710 (C=O): ՄՄՌ ^1H , սպեկտր δ , մ.բ. (J , $\angle g$): 2.15 ս (3H, 3- CH_3), 2.22 ս (3H, 5- CH_3), 2.38 մ (3H, CH_2COCH), 3.43 տ (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, J 6.7), 3.58 ս (3H, OCH_3), 3.62 դ (2H, NCH_2CH , J 6.2), 3.85 տ (2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 5.8), 4.38 տ (2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 5.8), 5.95 ս (1H, 4-H): Գտնված է, %: C 60.45; H 7.91; N 15.35. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Հաշվված է, %: C 60.20; H 7.58; N 15.04:

3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի վարքը օքսիդացման և վերականգնման ռեակցիաներում

Վինիլ 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալ (48). 5.6 (0.03) գ 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալթթվին (20) ավելացվել է 6 գ (0.07 մոլ) վինիլացետատ, 0.2 գ (0.0006 մոլ) սնդիկի ացետատ, 1 կաթիլ ծծմբական թթու և խառնուրդը եռացվել է հետադարձ սառնարանի օգնությամբ ջրային բաղնիքում: Ռեակցիայի ավարտից հետո ռեակցիոն խառնուրդը չեզոքացվել է սոդայով մինչև թույլ հիմնային միջավայրի ստացումը: Այնուհետև ֆիլտրվել է, ֆիլտրատը էքստրակտվել է մեթիլենքլորիդով, օրգանական մասը առանձնացվել է, չորացվել $MgSO_4$ -ի վրա: Լուծիչը հեռացումից հետո, մնացորդը թորվել է ցածր ճնշման տակ: Ելքը՝ 1.6 գ (25 %): ԻԿ սպեկտր, ν , սմ⁻¹: 1530 (օղակ), 1640 (C=C), 1720 (C=O): ՄՄՌ ¹H, սպեկտր δ , մ.բ. (J, <g>): 1.40 դ (CH-CH₃ / 6.7), 2.11 ս (3H, 3-CH₃), 2.25 դ (3H, 5-CH₃, / 0.7), 2.81 դդ. (CH₂-CH-CH₃, / 16.7, 5.1), 3.13 դդ. (CH₂-CH-CH₃, / 16.7, 8.7), 4.55 դդ. (O-CH=CH₂, / 6.3, 1.5), 4.55-4.67 մ (CH-CH₃), 4.83 դդ. (O-CH=CH₂, / 14.0, 1.5), 5.63 μ . (4H), 7.16 դդ. (O-CH=CH₂, / 14.0, 6.3): Գտնված է, %: C 63.70, H 8.02; N 13.74. C₁₄H₂₁N₃O₃. Հաշվված է, %: C 63.44; H 7.74; N 13.45:

3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութան-1-ոլ (49). 16.6 գ (0.1 մոլ) 3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալին (15) և 100 մլ բացարձակ մեթանոլի խառնուրդը տեղավորված սառցաջրի մեջ խառման պայմաններում ավելացվել է մաս-մաս 5.7 գ (0.15 մոլ) NaBH₄ ջերմաստիճանը պահելով 10 °C-ից ցածր: Խառնումը շարունակվել է այդպես 2 ժ: Ռեակցիայի ավարտից հետո լուծիչը հեռացվել է, մնացորդը մշակվել է 5.6 գ (0.1 մոլ) 30 մլ KOH-ի ջրային լուծույթով, այնուհետև ջրային մասը էքստրակտվել է քլորոֆորմով (3x 50 մլ): Օրգանական մասը առանձնացվել է, չորացվել $MgSO_4$ -ի վրա: Մնացորդը թորվել է ցածր ճնշման տակ: Ստացվել է 2.2 գ վերջանյութ, 98 °C (1 մմ ս.ս.), իսկ մյուս մասը թորման ընթացքում բյուրեղացել է: Ստացված բյուրեղները վերաբյուրեղացվել է հեքսանից: Ելքը՝ 5.9 գ (35 %), $t_{\text{հալ.}}$ 68-75 °C: ԻԿ սպեկտր, ν , սմ⁻¹: 1550 (C=O), 3100-3400 (OH): 1.36 դ (3H, / 6.7, CH₃CH), 1.76 դդ., (1H / 13.8, 8.9, 4.8 CH(H)), 1.95-2.06 մ (1H, C(H)H), 2.10 ս

(3H, 3-CH₃), 2.22 ս (3H, 5-CH₃), 3.02 դդդդ., (1H, J 10.6, 8.9, 4.8, 4.2, OCH(H)), 3.34 դդդդ., (1H, J 10.6, 5.4, 4.8, 4.8 O(CH)H), 4.37 դ.կ.դ., (1H, J 9.2, 6.7, 4.8, CH), 4.06 (1H, դդ., J 5.4, 4.2, OH), ¹³C 10.2 (CH₃), 13.2 (CH₃), 20.7 (CH₃), 38.9 (CH₂), 48.7 (CH), 57.0 (OCH₂), 103.1 (=CH), 137.3, 145.2: Գտնված է, %: C 64.62; H 9.96; N 16.90. C₉H₁₆N₂O. Հաշվված է, %: C 64.25; H 9.59; N 16.65:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Պիրազոլների շարքում ազա-Միքայելի ռեակցիան հարթ ընթանում է մասսայում, կատալիզատորի բացակայությամբ:

2. Ազոլի օղակում ազոտի ատոմի ավելացումը միննույն պայմաններում բերում է ազա-Միքայելի ռեակցիայի ընդհանուր արագության մեծացմանը, որը պայմանավորված է դանդաղ փուլում առաջացած N^+H զուգորդված թթվի թթվայնության մեծացմամբ: Ճիշտ հակառակ պատկերն է ստացվում, երբ պիրազոլի օղակում առկա են էլեկտրոնոդոնոր մեթիլ խմբերը:

3. Մեկուսացված էլեկտրոֆիլ կրկնակի կապ պարունակող ալիլցիանիդը պիրազոլների հետ փոխազդում է կամ բարձր ջերմաստիճանում կամ էլ հիմնային կատալիզատորների ներկայությամբ:

4. Ուսումնասիրվել է ազա-Միքայելի ռեակցիայի միջոցով ստացված ադուկտների կոմպլեքսագոյացման հատկությունները $PdCl_2$ -ի հետ և պարզվել է, որ $PdCl_2$ -ի հետ կոմպլեքսագոյացման պայմանը լիգանդի բիդենտանտությունն է:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Ингольд К. К. // Механизм реакции и строение органических соединений. М., ИЛ, 1959, 553 с.
2. Kamlet M. J., Glower D. G. // *The Michael reaction in non-alkaline media. The kinetics of the reaction of barbituric acid with β -nitrostyrene*. J. Am. Chem. Soc., 1956, v. 78, N 18, p. 4556-4562.
3. Hine J., Kaplan L. A. // *The Mechanism of the decomposition of 1,1,1,3-tetranitro-2-phenylpropane to nitroform and β -nitrostyrene*. J. Am. Chem. Soc., 1960, v. 82, N 11, p. 2915-2921.
4. Knoevenagel E., Mottek S. // *Ueber die condensirende Wirkung organischer basen*. Ber., 1904, Bd 37, S. 4464-4510.
5. Feit B. -A., Zilkha A. // *Kinetics and mechanism of the cyanoethylation of alcohols*. J. Org. Chem., 1963, v. 28, N 2, p. 406-410.
6. Konuray O., Francos X. F., Ramis X., Serra À. // *State of the art in dual-curing acrylate systems*. Polymers, 2018, v. 10, N 2, p. 1-24.
7. Bergamonti L., Abs. of dissertation. „*Inorganic and hybrid inorganic organic systems for conservative treatments of stone and wood materials*”. doctor of philoc. Parma, 2015, 169p.
8. Liu M., Sibi. M. P. // *Recent advances in the stereoselective synthesis of β -amino acids*. Tetrahedron, 2002, v. 58, N 40, p. 7991-8035.
9. Hecht S. M. // *The chemistry of activated bleomycin*. Acc. Chem. Res., 1986, v. 19, N 12, p. 383-391.
10. Ai X., Wang X., Liu J.-M., Ge Z. -M., Cheng T. -M., Li R. -T. // *An effective aza-Michael addition of aromatic amines to electron-deficient alkenes in alkaline Al_2O_3* . Tetrahedron, 2010, v. 66, N 29, p. 5373–5377.

11. Surendra K., Krishnaveni N. S., Sridhar R., Rao K. R. // *β -Cyclodextrin promoted aza-Michael addition of amines to conjugated alkenes in water*. Tetrahedron Lett., 2006, v. 47, N 13, p. 2125–2127.
12. Wang Y. F., Izawa T., Kobayashi S., Ohno M. // *Stereocontrolled synthesis of (+)-negamycin from an acyclic homoallylamine by 1,3-asymmetric induction*. J. Am. Chem. Soc., 1982, v. 104, N 23, p. 6465–6466.
13. Eliel E. L., He X. Ch. // *Highly stereoselective syntheses involving N-alkyl-4,4,7 α -trimethyl-trans-octahydro-1,3-benzoxazine intermediates*. J. Org. Chem., 1990, v. 55, N 7, p. 2114–2119.
14. Hayashi Y., Rohde J. J., Corey E. J. // *A novel chiral super-Lewis acidic catalyst for enantioselective synthesis*. J. Am. Chem. Soc., 1996, v. 118, N 23, p. 5502–5503.
15. Cardillo G., Tomasini C. // *Asymmetric synthesis of β -amino acids and β -substituted β -amino acids*. Chem. Soc. Rev., 1996, v. 25, N 2, p. 117–128.
16. Fustero S., Pina B., Salavert E., Navarro A., Ramirez de Arellano M. C., Fuentes A. S. // *New strategy for the stereoselective synthesis of fluorinated β -amino acids*. J. Org. Chem., 2002, v. 67, N 14, p. 4667–4679.
17. Boncel S., Saletra K., Hefczyc B., Walczak K. Z. // *Michael-type addition of azoles of broad-scale acidity to methyl acrylate*. Beilstein J. Org. Chem., 2011, v. 7, p. 173-178.
18. Грандберг И. И., Кост А. Н. // *Присоединение α,β -непредельных соединений к пиразолам*. ЖОХ, 1959, т. 29, вып. 4, с. 1099.
19. Benoit R. L., Lefebvre D., Fréchet M. // *Basicity of 1,8-bis(dimethylamino)-naphthalene and 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane in water and dimethylsulfoxide*. Can. J. Chem., 1987, v. 65, N 5, p. 996-1001.
20. Yang Y., Xiang D., Zhao X., Liang Y., Huang J., Dong D. // *Efficient synthesis of α -alkylidene- β -lactams via NaOH-promoted intramolecular aza-Michael addition of α -carbamoyl ketene-S,S-acetals in aqueous media*. Tetrahedron, v. 64, N 22, p. 4959-4966.
21. Fujii T., Nishida H., Abiru I., Yamamoto M., Kise M. // *Studies on synthesis of the anti-bacterial agent NM441. II. Selection of a suitable base for alkylation of 1-substituted*

- piperazine with 4-(bromomethyl)-5-methyl-1, 3-dioxol-2-one*. Chem. Pharm. Bull., 1995, v. 43, N 11, p. 1872-1877.
22. Granitza D., Beyermann M., Wenschuh H., Haber H., Carpino L. A., Truran G. A., Bienert M. // *Efficient acylation of hydroxy functions by means of Fmoc amino acid fluoride*. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1995, N 21, p. 2223-2224.
 23. Bowden K., Brownhill A. // *Intramolecular catalysis. Part 9.1 The hydrolysis of p-nitrophenyl acetate catalysed by imidazoles having proximatecarboxylate groups*. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, N 2, 1997, p. 219-222.
 24. Yang S. // *[Determination of acid-base amphoteric dissociation constant of 2-methyl-5 (4)-nitroimidazole by UV-spectrophotometry]*. West China Univ. Med. Sci., 1999, v. 30, N 3, p. 345-346.
 25. Гольберг Ю. Ш. // *Избранные глава межфазного катализа*. Рига, Зинатне, 1989, с. 35-154.
 26. Аттарян О. С., Балтаян А. О., Бадалян К. С. Минасян Г. Г., Мацюян С.Г. // *Цианэтилирование пиразолов в условиях межфазного катализа и гидрирования продуктов цианэтилирования*. ЖОХ, 2006, т. 76. вып. 7. с. 1180-1182.
 27. Терехова М. И., Петров Э. С., Рохлина Е. М., Кравцов Д. Н, Шатенштейн А. И. // *Равновесная NH-кислотность азотистый гетероциклов*. ХГС, 1979, вып. 8. с. 1104.
 28. Catalan J., Claramunt R. M., Elguero J., Laynez M. Menendez F., Anvia, J. H., Quian M. T., Taft R. W. // *Basicity and acidity of azoles: the annelation effect in azoles*. J. Am. Chem. Soc., 1988, v. 110, N 13, p. 4105-4111.
 29. Chen X., She J., Shang Zh., Wu J., Zhang P. // *A catalytic method for room-temperature Michael additions using 12-tungstophoric acid as a reusable catalyst in water*. Synthesis, 2008, N 24, p. 3931-3936.
 30. Chaudhuri M. K., Hussain S., Kantam Lakshmi M., Neelima B. // *Boric acid: a novel and safe catalyst for aza-Michael reactions in wate*. Tetrahedron Lett., 2005, v. 46, N 48, p. 8329-8331.

31. Аттарян О. С., Балтаян А. О., Мацюян С. Г. // *Синтез α -метил- β -(3-метилпиразол-1-ил)- и 2-метил- β -(5-метилпиразол-1-ил)пропионовых кислот и винилирование полученных кислот винилацетатов.* ЖОХ, 2007, т. 77, вып. 2, с. 325-328.
32. Gedye R., Smith F., Westaway K., Ali H., Baldisera L., Lamberge L., Rousell J. // *The use of microwave ovens for rapid organic synthesis.* Tetrahedron Lett., 1986, v. 27, N 3, p. 279-282.
33. Giguere R. J., Bray T. L., Duncan S. M., Majetich G. // *Application of commercial microwave ovens to organic synthesis.* Tetrahedron Lett., 1986, v. 27, N 41, p. 4945-4948.
34. Singh S. P., Kumar T. V., Chandrasekharam M., Giribabu L., Reddy P. Y. // *Microwave-assisted, rapid, solvent-free aza-Michael reaction by perchloric acid impregnated on silica gel.* Synthetic Commun., 2009, v. 39, N 22, p. 3982-3989.
35. Mukherjee C., Misra K. A. // *Aza-Michael addition of amines to activated alkenes catalyzed by silica supported perchloric acid under a solvent-free condition.* Lett. In. Org. Chem., 2007, v. 4, N 1, p. 54-59.
36. Patil N. T., Huo Zh., Yamamoto Y. // *Palladium-catalyzed decarboxylative aza-Michael addition-allylation reactions between allyl carbamates and activated olefins. Generation of quaternary carbon adjacent to secondary amine carbon center.* J. Org. Chem., 2006, v. 71, N 18, p. 6991-6995.
37. Narsaiah A. V. // *Lanthanum trichloride (LaCl_3): an efficient catalyst for conjugate addition of amines to electron-deficient olefins.* Lett. Org. Chem., 2007, v. 4, N 7, p. 462-464.
38. Matsubara S., Yoshioka M., Utimoto K. // *Lanthanoid triflate catalyzed conjugate addition of Amines to α , β -unsaturated esters. A facile route to optically active β -lactam.* Chem. Lett., 1994, v. 23, N 5, p. 827-830.
39. Zhang H., Zhang Y., Liu L., Xu H., Wang Y. // *RuCl_3 in poly(ethylene glycol): a highly efficient and recyclable catalyst for the conjugate addition of nitrogen and sulfur nucleophiles.* Synthesis, 2005, N 13, p. 2129-2136.

40. Vijender M., Kishore P., Satyanarayana B. // *Cadmium chloride (CdCl₂): an efficient catalyst for conjugate addition of amines to electron-poor alkenes*. Synth. Commun., 2007, v. 37, N 4, p. 589-592.
41. Yadav J. S., Reddy A. R., Rao Y. G., Narsaiah A. V., Reddy B. V. S. // *Samarium (III) triflate catalyzed conjugate addition of amines to electron-deficient alkenes*. Synthesis 2007, N 22, p. 3447-3450.
42. Meshram H. M., Lakshindra C., Reddy P. N., Sadashiv K., Yadav J. S. // *Zirconium (IV) chloride-mediated chemoselective conjugate addition of aliphatic amines to α,β -ethylenic compounds*. Synth. Commun., 2006, v. 36, N 6, p. 795-801.
43. Kobayashi S., Kakumoto K, Sugiura M. // *Transition metal salts-catalyzed aza-Michael reactions of enones to carbamates*. Org. Letters, 2002, v. 4, N 8, p. 1319-1322.
44. Xu L.-W., Li L., Xia Ch. -G. // *Transition-metal-based Lewis acid catalysis of aza-type Michael additions of amines to unsaturated electrophiles in water*. Helv. Chem. Acta., 2004, v. 87, N 6, p. 1522-1526.
45. Loh T. P., Wei L-L. // *Indium trichloride-catalyzed conjugate addition of amines to α,β - ethylenic compounds in water*. Synlett, 1998, N. 9, p. 975-976.
46. Беккер Г. // *Введение в электронную теорию органических реакций*. 1977, М., Мир, 658 с.
47. Kantam L. M., Neeraja V., Kavita B., Neelima B., Chaudhuri K. M., Hussain S. // *Cu(acac)₂ immobilized in ionic liquids. A recoverable and reusable catalytic system for aza-Michael reactions*. Adv. Synth. Catal., 2005, v. 347, N 6, p. 763-766.
48. Suaarez P. A. Z., Dullius J. E. L., Einloft S., Souza de R. F., Dupont J. // *The use of new ionic liquids in two-phase catalytic hydrogenation reaction by rhodium complexes*. Polyhedron, 1996, v. 15, N 7, p. 1217.
49. Xu L. -W., Li J. -W., Xia Ch.-Gu, Zhou Sh. -L., Hu X. -X. // *Efficient copper-catalyzed chemo selective conjugate addition of aliphatic amines to α,β -unsaturated compounds in water*. Synlett, 2003, N 15, p. 2425-2427.
50. Gmach J., Joachimiak L., Blazewska K. M. // *Aza-Michael addition of imidazole analogues*. Synthesis, 2016, v. 48, N 17, p. 2681-2704.

51. Yang L., Xu L. -W., Zhou W., Li L., Xia Ch. -G. // *Highly efficient aza-Michael reactions of aromatic amines and N-Heterocycles catalyzed by basic ionic liquid under solvent-free conditions*. Tetrahedron Lett., 2006, v. 47, N 44, p. 7723-7726.
52. Xu J.-M., Qian Ch., Liu B. -K, Wu Q., Lin X.-F. // *A fast and highly efficient protocol for Michael addition of N-heterocycles to α,β -unsaturated compound using basic ionic liquid [bmim]OH as catalyst and green solvent*. Tetrahedron, 2007, v. 63, N 2, p. 986-990.
53. Han F., Yang L., Li Zh., Xia Ch. // *Acidic-functionalized ionic liquid as an efficient, green and reusable catalyst for hetero-Michael addition of nitrogen, sulfur and oxygen nucleophiles to α,β -unsaturated ketones*. Org. Biomol. Chem., 2012, v. 10, N 2, p. 346-354.
54. Kantam M. L., Neelima B., Reddy Ch. V., Chakravarti R., // *Aza-Michael addition of imidazoles to α,β -unsaturated compounds and synthesis of β -amino alcohols via nucleophilic ring opening of epoxides using copper (II) acetylacetonate $Cu(acac)_2$ immobilized in ionic liquids*. Ind. Eng. Chem. Res., 2007, v. 46, N 25, p. 8614-8619.
55. Lindstrom U. M. // *Stereoselective organic reactions in water*. Chem. Rev., 2002, v. 102, N 8, p. 2751-2772.
56. Li Ch. -J. // *Organic reactions in aqueous media with a focus on carbon-carbon bond formations: a decade update*. Chem. Rev., 2005, v. 105, N 8, p. 3095-3166.
57. Ranu B. C., Banerjee S. // *Significant rate acceleration of the aza-Michael reaction in water*. Tetrahedron Lett., 2007, v. 48, N 1, p. 141-143.
58. Naidu B. N., Li W., Sorenson M. E., Connolly T. P., Wichtowski J. A., Zhang Y., Kim O. K., Matiskella J. D., Lam K. S., Bronson J. J., Ueda Y. // *Organic reactions in frozen water: Michael addition of amines and thiols to the dehydroalanine side chain of nocathiacins*. Tetrahedron Lett., 2004, v. 45, N 5, p. 1059-1063.
59. Yadav V., Lagarkha R., Kumar R. // *Triton-X-100: Green media for aza and thio-Michael addition*. Asian J. Chem., 2009, v. 21, N 7, p. 5591-5597.
60. Firouzabadi H., Iranpoor N., Jafari A. A. // *Micellar solution of sodium dodecyl sulfate (SDS) catalyzes facile Michael addition of amines and thiols to α,β -unsaturated*

- ketones in water under neutral conditions. Adv. Synth. Catal.*, 2005, v. 347, N 5, p. 655-661.
61. Kumar R., Chaudhary P., Nimesh S., Chandra R. // *Polyethylene glycol as a non-ionic liquid solvent for Michael addition reaction of amines to conjugated alkenes. Green Chem.*, 2006, v. 8, N 4, p. 356-358.
 62. Polshettiwar V., Varma R. S. // *Nano-organocatalyst: magnetically retrievable ferrite-anchored glutathione for microwave-assisted Paal-Knorr reaction, aza-Michael addition, and pyrazole synthesis. Tetrahedron*, 2010, v. 66, N 5, p. 1091-1097.
 63. Cai Y., Yao Sh. P., Wu Q., Lin X. -F. // *Michael addition of imidazole with acrylates catalyzed by alkaline protease from Bacillus subtilis in organic media. Biotechnol. Lett.* 2004, v. 26, N 6, p. 525-528.
 64. Cai Y., Wu Q., Xiao Y. -M., Lv D. -S., Lin X. -F. // *Hydrolase-catalyzed Michael addition of imidazoles to acrylic monomers in organic medium. J. Biotechnol.*, 2006, v. 121, N 3, p. 330-337.
 65. Qian C., Xu J. -M., Wu Q., Lv D. -S., Lin X. -F. // *Promiscuous acylase-catalyzed aza-Michael additions of aromatic N-heterocycles in organic solvent. Tetrahedron Lett.*, 2007, v. 48, N 35, p. 6100-6104.
 66. Аттарян О. С., Балтаян А. О., Мацоян С. Г. // *Синтез 1-карбоксиэтил-3-метил- и 1-карбоксиэтил-5-метилпиразолов. Хим. ж. Армении*, 2005, т. 58, N 4, с. 68-70.
 67. 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.
 68. Guerrero M., Rivas L., Calvet T., Bardia-F M., Pons J. // *Zn^{II} Complexes based on hybrid N-pyrazole, N'-imine ligands: synthesis, X-ray crystal structure, NMR characterisation, and 3D supramolecular properties. Aust. J. Chem.*, 2015, v. 68, N 5, p. 749-757.
 69. Hashemi M. M., Eftekhari-Sis B., Abdollahifar A., Khalili B. // *ZrOCl₂ · 8H₂O on montmorillonite K10 accelerated conjugate addition of amines to α,β-unsaturated alkenes under solvent-free conditions. Tetrahedron*, 2006, v. 62, N 4, p. 672-677.

70. Nath J., Chaudhuri M. K. // *Phosphate impregnated titania: an efficient reusable heterogeneous catalyst for aza-Michael reactions under solvent-free condition*. Catal. Lett., 2009, v. 133, N 3-4, p. 381-388.
71. Ranu B. C., S. S., Dey, Hajra A. // *Solvent-free, catalyst-free Michael-type addition of amines to electron-deficient alkenes*. ARKIVOC, 2002, N 7, p. 76-81.
72. Zou B., Jiang H.- F. // *Synthesis of β -amino acids via catalyst- and solvent free aza-Michael reaction*. Chin. J. Chem., 2008, v. 26, N. 7, p. 1309-1314.
73. Ferroni R., Milani L., Simoni D., Orlandini P., Guarneri M. // *4-(1Hpyrazol-1-yl)-2-butylamine derivatives as inhibitors of blood platelet aggregation*. IL Farmaco, 1989, v. 44, N. 5. p. 495-502.
74. Reimlinger H., Oth J. F. M. // *Additionen des pyrazols an aktivierte mehrfachbindungen*. Chem. Ber., 1964. Bd. 97. N 2. S. 331-338.
75. Айоцян С. С., Хачатрян А. Н., Балтаян А. О., Аттарян О. С., Асратян Г. В. // *Присоединение азолов к метилвинилкетону по аза-реакции Михаэля*. ЖОХ, 2015, т. 85, вып. 4, с. 692-694.
76. Khachatryan H. N., Hayotsyan S. S., Attaryan H. S., Hasratyan G. V. // *Aza-Michael addition of azoles to MVK*. 4th international conference of young Scientists „Chemistry today-2014”, Yerevan, Armenia, 2014. Book of Abstract, p. 136-137.
77. Greagh L. T., Truitt P. // *Nuclear magnetic resonance studies of triazoles. I. Tautomerism of 1,2,4-triazole*. J. Org. Chem., 1968, v. 33. N 7. p. 2956-2957.
78. Белоусов А. М., Гареев Г. А., Кириллова Л. П., Верещагин Л.И. // *О реакции азосодержащих азолов с виниловыми эфирами*. ЖОрХ. 1980. т. 16. вып. 12. с. 2622.
79. Айоцян С. С., Хачатрян А. Н., Аттарян О. С., Асратян Г. В. // *Термические присоединение пиразолов к бут-2-еналю*. ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 2, с. 335-336.
80. Khachatryan H.N., Hayotsyan S.S., Ayvazyan A. G., Attaryan H.S. // *Addition of pyrazoles to crotonaldehyde in the presence of water*. „2nd European Organic Chemistry Congress”, 2017, Amsterdam, Netherlands, Organic Chem. Curr. Res., v. 6, N 1, p. 66.

81. Miug Z. H. Xu S. Zh. Zhou L., Ding M. W., Yang J. Y., Yang Sh. Xiao W. J. // *Organo catalytic synthesis and sterol 14alpha-demethylase binding interactions of enantioriched 3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl benzoates*. Bioorg. Chem. Med. Lett., 2009, v. 19, N 14, p. 3938-3940.
82. Хачатрян А.Н., Айоцян С. С., Бадалян К.С., Айвазян А. Г., Данагулян Г.Г., Аттарян О.С. // *Необычное поведение 3,5-диметилпиразола в аза-реакции Михаэля с кротоновым альдегидом в водной среде*. ЖОрХ, 2017, т. 53, вып. 10, с. 1570-1572.
83. Дарбинян Э. Г., Мацоян М.С., Оганесян К.Г., Митарджян Ю.Б., Саакян А.А., Мацоян С.Г. // *Производные пиразол-1-пропионовой кислоты в качестве отвердителей эпоксидных смол*. А.с 688499(СССР); БИ., 1979 N. 36, с. 81.
84. Балтаян А. О., Автореф. дисс. „*Реакции присоединения пиразолов и их производных к кратным углерод-углеродным (C=C) связям и химические превращения полученных соединений*.” кандидата хим. наук. Ереван, 2008, 100с.
85. Хачатрян А. Н. // *Присоединение пиразолов к кротоновой кислоте по аза-реакции Михаэля*. ЖОХ, 2017, т. 87, вып. 3, с. 516-518.
86. Shcneider D. R., Amundson N. R., Aris R. // *On a mechanism for autocatalysis*. Chem. End. Sci., 1972, v. 27, N 5, p. 895-905.
87. Несмеянов А. Н., Рыбин Л.В., Рыбниская М. И. // *Кинетика присоединения метилового спирта к фенил-β-цианвинилкетону*. ЖОрХ, 1966, т. 2, вып. 6, с. 985-991.
88. Ferry N., QuillinMc F. J. // *A kinetic examination of the reactions concerned in alkylation with 4-dialkylaminobutan-2-one metho-salts*. J. Chem. Soc., 1962, p. 103-113.
89. Feit B. A. Zilkha A. // *Kinetics and mechanism of the cyanoethylation of alcohols*. J. Org. Chem., 1963, v. 28, N 2, p. 406-410.
90. Хачатрян А. Н., Айоцян С. С., Бадалян К. С., Аттарян О. С., Асратян Г. В. // *Присоединение пиразолов к малеиновой кислоте по аза-реакции Михаэля*. ЖОХ, 2015, т. 85, вып. 8, с. 1395-1396.
91. Cairns T. L., KusikMc B. C. // *Cyankohlenstoff-chemie*. Angew. Chem., 1961, v. 73, N 15, p. 520-525.

92. Ремон Ж. // *Новое семейство органических соединений-циануглеводороды*. Успехи химии, 1962, т. 31, вып. 10, с. 1257-1264.
93. Kudo K. // *Studies on trans-dicyanodiethoxycarbonyl ethylene. I. the determination of the structure*. Bull Chem. Soc. Japan, 1962, v. 35, N 9, p. 1490-1494.
94. Хачатрян А. Н., Айоцян С. С., Аттарян О. С., Асратян Г. В. // *Термическое присоединение пиразолов к бут-3-еннитрилу*. ЖОХ, 2015, т. 85, вып. 4, с. 695-696.
95. Иванский В. И. // *Химия гетероциклических соединений*. М., Высшая школа, 1978, 559с.
96. Айоцян С. С., Хачатрян А. Н., Аттарян О. С. // *Каталитическое присоединение пиразолов к бут-3-еннитрилу*. ЖОХ, 2015, т. 85, вып. 10, с. 1737-1739.
97. Hall H. K. Jr. // *Correlation of the base strenghts of amines*. J. Am. Chem. Soc., 1957, v. 79, N 20, p. 5441-5444.
98. Kalita P. Pegu Ch. D., Dutta P., Baruah P. K. // *Room temperature solvent free aza-Michael reactions over nano-cage mesoporous materials*. J. Mol. cat., A: Chemical, 2014, v. 394, p. 145-150.
99. Елин И. О., Песин Л. М., Гемфер Е. Л. // *Способ получения форона*. А. С. 195439 (СССР); 1967, БИ, 1967, N 10, с. 17.
100. Яновская Л. А., Юфит С. С. // *Органической синтез в двухфазных системах*. М., Химия, 1982, 184с.
101. Костромана Н. А., Кумок В. Н., Скорик Н. А. // *Химия координационных соединений*. М., Высшая школа, 1990, 432 с.
102. Кукаленко С. С., Бовыкин Б. А., Шестакова С. И., Омелченко А. М. // *Металлсодержащие комплексы лактамов имидазолов, бензимидазолов и их биологическая активность*. Успехи химии, 1985, т. 54, вып. 7, с. 1152-1174.
103. Satake A., Nakata T. // *Novel η^3 -allylpalladium-pyridinylpyrazole complex: synthesis, reactivity, and catalytic activity for cyclopropanation of ketene silyl acetal with allylic acetates*. J. Am. Chem. Soc., 1998, v. 120, N 40, p. 10391-10396.

104. Neuman J. J., Suri M., Glorius F. // *Efficient synthesis of pyrazoles: oxidative C-C / N-N bond-formation cascade*. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2010, v. 49, N 42, p. 7790-7794.
105. Байкалова Л. В., Домнина Е. С., Трофимов Б. А., Кулинич С. И., Колесников С. И., Одареева Е. В. // *Средство, обладающее лейкопозстимулирующим, иммуномодулирующим и антибактериальным действием*. Пат. 2157813 (Россия); БИ, 2000, N 29, с. 376.
106. Бабанязов Х. Х., Бабанязова З. Х., Трофимов Б. А., Станкевич В. К., Байкалова Л. В., Нечипаренко С. Р., Гришак Д. Д., Шилов В. Н., Бариков В. А. // *Средство для лечения псориаза*. Пат. 2204392 (Россия); БИ, 2003, N 14, с. 340-341.
107. Аттарян 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*. Коорд. Химия, 1989, т. 15, вып. 5, с. 707-711.
108. Домнина Е. С., Скворцова Г. Г., Глазкова Н. П., Чипанина Н. Н., Таряшинова Д. Д., Протасова Л. Е. // *Комплексы 1-винил-2-метилимидазола с хлоридами никеля, марганца, кобальта, железа и меди*. ЖОХ, 1976, т. 46, вып. 1, с. 169-171.
109. Шустер Я. А., Козлова В. А., Семикина Л. Е., Жанталай Б. П., Рощаковская Н. Ю., Серая В. И. // *Коомплексообразование хлорид меди (II) с некоторыми N-замещеными 3(5)-метилпиразолами*. ЖОХ, 1974, т. 44, вып. 6, с. 1379-1383.
110. Домнина Е. С., Скворцова Г. Г., Махно Л. П., Чипанина Н. Н. // *Коомплексообразование галогенидов переходных металлов и элементов под группы цинка с 1-винилпиразолом*. ЖОХ, 1988, т. 58, вып. 10, с. 2331-2334.
111. Haasnoot J. G., Vos G., Groeneveld W. L. // *1,2,4-Triazole complexes, complexes of trausetion. Metal (II), nitrates and flouoroborates*. Naturforsch Z., 1977, Bd. 32b, S. 1421-1430.
112. Зирянова И. А., Байкалова Л. В., Тарасова О. А., Афонин А. В., Кухарева В. А., Максимова М. А., Трофамов Б. А. // *Комплексные соединения на основе 1-изопропенилимидазолов и пиразола*. ЖОХ, 2005, т. 75, вып. 8, с. 1353-1359.

113. Белоносов В. А., Ушакова Н. И., Салын Я. В., Плешаков В. Г., Зайцев Б. Е., Зеленов В. И., Эльберт А. М., Молодкин А. К. // *Синтез и исследование комплексных соединений золота (III) с 3(5)-метил- и 3,5-диметилпиразолами*. ЖНХ, 1981, т. 26, вып. 4, с. 963-968.
114. Хачатрян А. Н., Тамазян Р. А., Айвазян А. С., Данагулян Г. Г., Аттарян О. С. // *Исследование комплексообразования PdCl₂ с 1-замещенными 3,5-диметилпиразолами*. Коорд. химия, 2017, т. 43, вып. 11, с. 696-700.
115. Khachatryan H. N., Gasparyan H. V., Attaryan O. S., Danagulyan G. G. // *The study of complexation PdCl₂ with 1-substituted 3,5-dimethylpyrazoles*. „3rd Word Chemistry Conference, 2017, Texas, Dallas, USA. Chem. Sci. J., 2017, v. 8, N 3, p. 66.
116. Гольдштейн И. П., Хамаганова Л. Д., Федотов А. Н., Еськова Л. А., Домнина Е. С., Гурьянова Е. Н., Байкалова Л. В. // *Электронное строение, n-донорные свойства и комплексообразование с HCl ряда азолов*. ЖОХ, 1988, т. 58, вып. 12, с. 2704-2714.
117. Chandrasekhar S., Gopalaiah // *Beckmann reaction of oximes catalysed by chloral: mild and neutral procedures*, Tetrahedron Lett., 2003, v. 44, N 4, p. 755-756.
118. Мартиросян С. С., // *Синтез 1-(β-хлорэтил)-3-метил- и 1-(β-хлорэтил)-5-метилальдоксипиразолов и переход к 1-винил-3-метил- и 1-винил-5-метил-4-цианопиразолам*. Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, вып. 3, с. 90-94.
119. Айоцян С. С., Хачатрян А. Н., Бадалян К. С., Аттарян О. С., Асратян Г. В. // *Присоединение 1-(2'-аминоэтил)-3,5-диметилпиразола к метилакрилату и циклизация полученных аддуктов*. ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 1, с. 157-159.
120. Аттарян О. С., Балтаян А. О., Асратян Г. В. // *Водной гидролиз сложных эфиров 1-(2-аминоэтил)-3-метил- и 1-(2-аминоэтил)-5-метилпиразов*. ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 7, с. 1192-1193.
121. Gleave R. J., Walter D. S., Beswick P. J., Fonfria E., Michel A. D., Roman S. A., Tang S. Ph. // *Synthesis and biological of a series of tetrasubstituted-imidazoles as P2X₇ antagonists*. Bioorg. Chem. Lett., 2010, v. 20, N 16, p. 4951-2954.

122. Pastor I. M., Yus M. // Bioactive N-phenylimidazole derivatives. *Curr. Chem. Biol.*, 2009, v. 3, N 1. p. 65-88.
123. Finnegan W. G., Henry R. // *Notes. N-vinyltetrazoles*. *J. Org. Chem.*, 1959, v. 24, N 10, p. 1565-1567.
124. Hopff V. H., Lippay M. // *Über die darstellung und polymerisation von N-vinyl-1,2,4-triazol und N-vinyl-benztriazol*. *Makromol. Chem.*, 1963, Bd. 66, N 1, S. 157-167.
125. Грандберг И. И., Шарова Г. И. // *Синтез 1- и 4-винилпиразолов*. ХГС, 1968, N 2, с. 325-326.
126. Дарбинян Э. Г., Элиазян Г. А., Абрамян Т. Г., Муший Р. Я., Мацюян С. Г. // *Синтез и полимеризация 1-винил-3,5-диметилпиразола*. *Арм. хим. ж.*, 1974, т. 27, вып. 9, с. 790-795.
127. Колесников Г. С., Тевина А. С., Грандберг И. И., Васюков С. Е., Шарова Г. И. // *Полимеризация и сополимеризация N-винил-3,5-диметилпиразола*. ВМС, 1967, т 9, N 11, с. 2492-2495.
128. Татарова Л. А., Ермакова Т. Г., Бермин Ал. Ал., Разводовский Е. Ф., Лопырев В. А., Кедрина Н. Ф., Еникополян Н. С. // *Кинетика радикальной полимеризации 1-винил-1,2,4-триазола*. ВМС, 1982, т. 24, N 10, с. 2205-2210.
129. Карамзина Л. В., Починок В. Я., Гураш Г. В., Анищенко Г. Н., Муший Р. Я., Серая В. И. // *Синтез и исследование полимеров и сополимеров на основе винилпиразола*. *Укр. хим. ж.*, 1976, т. 42, N 8, с. 850-852.
130. Izyuneev A. A., Teplyakov M. M., Samsonova V. G., Maksimov A. D. // *Polyazoles*, *Russ. Chem. Rev.*, 1967, v. 36, N 12, p. 912-932.
131. Аттарян О. С., Элиазян Г. А., Овакимян Э. В., Асратян Г. В., Дарбинян Э. Г., Мацюян С. Г. // *Исследование сополимеризации винилацетата с некоторыми винилазолами*. *Хим. ж. Армении*, 1996, т. 49, N 1-3, с. 161-165.
132. Baltayan A. O., Sargisyan S. A., Attaryan H. S. // *Synthesis of β -(3-methylpyrazole-1-yl)propioninc vinyl ester and β -(5-methylpyrazole-1-yl)propioninc vinyl ester study of copolymerization with vinyacetate*. International conference „New polymer and regioprotectors for biology and medicine", Yerevan, 2007, p. 33-35.

133. Khachatryan H. N., Attaryan H. S., Kikoyan N. M. // *The synthesis of exocyclic derivatives of pyrazoles based on 1H-pyrazolylbutannitriles*. 2018, Oslo, Norway, J. Chem. Sci., 2018, v. 9, p. 56.
134. Бадалян К. С., Акопян А. Э., Саакян Л. А., Атнарян О. С., Асратян Г. В. // *Окисление N-алкил 3(5)-метил-4-формилпиразолов в условиях межфазного катализа*. Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, N 3, с. 394-397.
135. She D. M., Yu H. L., Huang Q. L., Li F. M., Li C. J. // *Liquid-Phase synthesis of cyanuric acid from urea*. Molecules, 2010, v. 15, N 3, p. 1898-1902.
136. Колдобский Г. И., Остовский В. А. // *Тетразолы*. Успехи химии, 1994, т. 63, вып. 10, 847-865.
137. Dugger R. W., Ragan J. A., Brown Ripin D. H. // *Survey of GMP bulk reactions run in a research facility between 1985 and 2002*. Org. Process Res. Dev., 2005, v. 9, N 3, p. 253-258.
138. Carey J. S., Laffan D., Thomson C., Williams M. T. // *Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules*. Org. Biomol. Chem., 2006, v. 4, N 12, p. 2337-2347.