

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԽԱԶԱՏՐՅԱՆ ՀԱՍՄԻԿ ՆՎԵՐԻ

ԱԶԱ-ՄԻՔԱՅԵԼԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆ ԱԶՈԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ ԵՎ ՍՏԱՑՎԱԾ ԱԴԴՈՒԿՏՆԵՐԻ ՀԵՏԱԳԱ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

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

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2018

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

ХАЧАТРЯН АСМИК НВЕРОВНА

**РЕАКЦИЯ АЗА-МИХАЭЛЯ В РЯДУ АЗОЛОВ И ДАЛЬНЕЙШИЕ
ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ АДДУКТОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.03- "Органическая химия"

ЕРЕВАН-2018

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Հ.Ս. Աթաբաջյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր

Մ.Ս. Սարգսյան

քիմ. գիտ. թեկնածու

Ա.Լ. Գյուլբուդաջյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2018 թ. դեկտեմբերի 24-ին ժամը 13⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի ՕԻՈ մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող., 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2018 թ. նոյեմբերի 14-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական քարտուղար, ք.գ.թ. *Պելլե* Գ.Մ. Մակարյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель:

доктор хим. наук, профессор

Օ.Ս. Ատթարյան

Официальные опоненты:

доктор хим. наук

Մ.Ս. Սարգսյան

кандидат хим. наук

Ա.Լ. Գյուլբուդաջյան

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 24-ого декабря 2018г. в 13⁰⁰ часов на заседании Специализированного совета ВАК ՕԻՈ по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 14-ого ноября 2018 г.

Ученый секретарь Специализированного совета, к.х.н.

Պելլե

Գ.Մ. Մակարյան

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Աշխատանքի արդիականությունը: Ազդվների 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 ազդվների շարքում մասսայում առանց կատալիզատորի կիրառման: Ուսումնասիրել ստացված ադրոկտոների որոշ քիմիական փոխարկումները և հատկությունները:

Գիտական նորույթը: Ցույց է տրվել, որ ազա-Միքայելի ռեակցիան լուծիչ-կատալիզատոր համակարգի բացակայության պայմաններում հաջողությամբ ընթանում է ազդվների 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 միացությունների, մասնավորապես ալլիլցիանիդի, 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:

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

հրականացվել է 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի օքսիմի սինթեզը, ուսումնասիրվել են վերջինիս կոմպլեքսագոյացնող հատկությունները $PdCl_2$ -ի հետ: Ցույց է տրվել, որ ստացված կոմպլեքսն, ի տարբերություն լիգանդի, ցուցաբերում է ավելի բարձր հակացնցումային հատկություն:

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

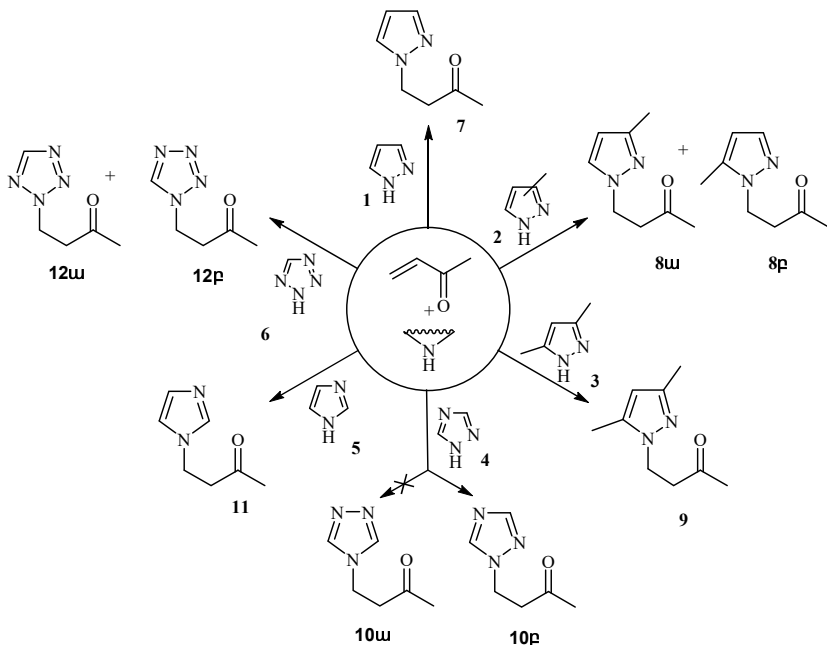
Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են 4 միջազգային գիտաժողովներում. 4th International Conference of Young Scientists “Chemistry Today-2014” (Yerevan, Armenia, 2014); „2nd European Organic Chemistry Congress” (Amsterdam, Netherlands, 2017); „3rd World chemistry 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:

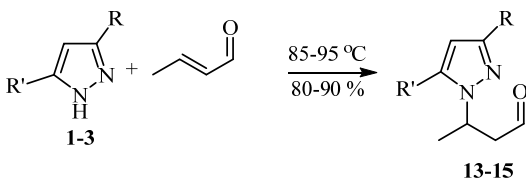
ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ազա-Միքայելի ռեակցիան ազոլների և մեթիլվինիլկետոնի մասնակցությամբ իրականացվել է մասսայում, առանց կատալիզատորի օգտագործման: Ի տարբերություն գրականության մեջ հայտնի՝ մասսայում կատալիզատորի բացակայությամբ ազա-Միքայելի ռեակցիաների, այս դեպքում ազոլների միացումը մեթիլվինիլկետոնին ընթանում է բավական հարթ և բարձր ելքերով 0.5-3 ժ, 80-90 %):

Ազոլի օղակում ազոտի ատոմի ավելացումը միևնույն 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 պիրազոլի օղակում էլեկտրոնդոնոր մեթիլ խմբերի առկայության դեպքում: Այսպես, **1** պիրազոլից (pK_a 14.0) 3,5-դիմեթիլպիրազոլին (**3**) անցումը (pK_a 22.0) հանգեցնում է ռեակցիայի տևողության մեծացմանը մոտ 6 անգամ, իսկ 3(5)-մեթիլպիրազոլի (**2**) (pK_a 20.0) դեպքում ռեակցիայի տևողությունը կրճատվում է 3 անգամ: 1,2,4-Տրիազոլը (**4**) (pK_a 15.4) և իմիդազոլը (**5**) (pK_a 14.5), որոնց pK_a -ի արժեքները մոտ են պիրազոլի pK_a -ի արժեքին (pK_a 14.0), մեթիլվինիլկետոնի հետ փոխազդում են նույն կերպ: Իսկ ահա տետրազոլը (**6**) (pK_a 4.8), որը չի ցուցաբերում հիմնային հատկություններ, մեթիլվինիլկետոնի հետ փոխազդում է 10–15 ր ընթացքում:

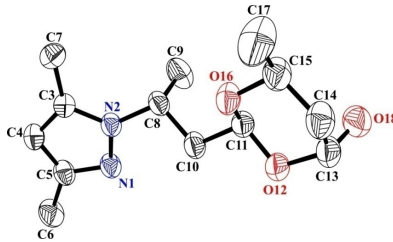


Ի տարբերություն մեթիլփինիլետոնի, պիրազոլների վարքը ազա-Միքայելի ռեակցիայում կրոտոնալդեհիդի հետ մասսայում, կատալիզատորի բացակայությամբ դժվարեցված է, կրկնակի կապի հարևանությամբ էլեկտրոնոդոնոր մեթիլ խմբի առկայության պատճառով: Ռեակցիան ընթանում է 85–90 °C ջերմաստիճանում, իսկ տևողությունը (8–16 ժ) կախված է պիրազոլների բնույթից:



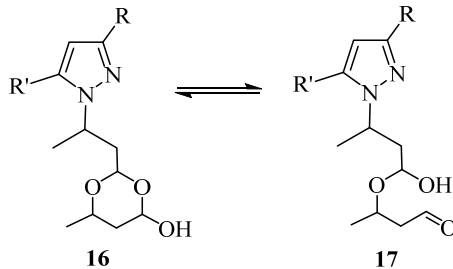
Հաշվի առնելով գրականության մեջ հայտնի տվյալներն այն մասին, որ որոշ ազոլներ ջրային միջավայրում ավելի հեշտ են միանում կրկնակի կապին, պիրազոլների միացումը կրոտոնալդեհիդին իրականացվել է նաև ջրի ներկայությամբ: Պիրազոլի (1) և 3(5)-մեթիլպիրազոլի (2) դեպքում էլքերի էական տարբերություն չի դիտվել, իսկ ահա 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (3) դեպքում ստացվել է 16 պիրազո-

լի էկզոցիկլիկ միացությունը, որի կառուցվածքն ապացուցվել է ՌԿԱ-ի տվյալների հիման վրա (նկ. 1).



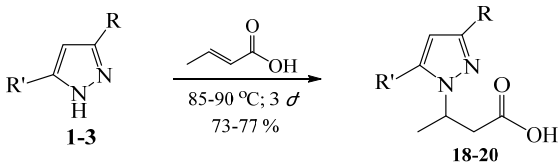
Նկ. 1. 2-(2-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)պրոպիլ)-6-մեթիլ-1,3-դիօքսան-4-ոլի (16) կառուցվածքը ըստ ՌԿԱ-ի տվյալների:

16 Միացության ԻԿ, ՄՄՌ-՝H սպեկտրալ ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ ստացված արգասիքը լուծույթում (ԴՄՍՕ/CCl₄-1:3) իրենից ներկայացնում է երկու միացությունների (16 և 17) խառնուրդ՝ 3:1 հարաբերությամբ:



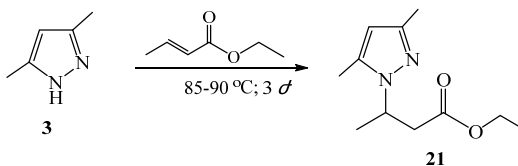
16 Միացության լուծույթի (CCl₄, քլորոֆորմ, բենզոլ) թե՛ ԻԿ և թե՛ ՄՄՌ-՝H սպեկտրում ի հայտ են գալիս ալդեհիդային խմբի բնութագրական կլանումները, որոնք բացակայում են բյուրեղական վիճակի ԻԿ սպեկտրներում: Հաշվի առնելով ստացված տվյալները (ԻԿ, ՄՄՌ-՝H, ՌԿԱ) կարելի է ենթադրել, որ լուծույթում 2-(2-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)պրոպիլ)-6-մեթիլ-1,3-դիօքսան-4-ոլը (16) և 3-(3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)-1-հիդրօքսիբուտալդեհիդի)բուտանալը (17) գտնվում են հավասարակշռության մեջ ըստ վերը բերված սխեմայի:

Հակառակ մեր սպասածի՝ ազա-Միքայելի ռեակցիան 1-3 պիրազոլների և կրոտոնաթթվի միջև մասսայում, կատալիզատորի բացակայության պայմաններում, կրոտոնալդեհիդի համեմատ, ավելի հեշտ է ընթանում (85-90 °C, 80-90%)՝ բերելով 1-3 պիրազոլների 18-20 համապատասխան թթուների ստացմանը:



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

Ճիշտ հակառակ պատկերն է ստացվել 3,5-դիմեթիլպիրազոլի և կրոտոնաթթվի էթիլ էսթերի փոխազդեցության դեպքում, ռեակցիայի արգասիք **21** էսթերը առաջանում է ընդամենը 11 % ելքով:



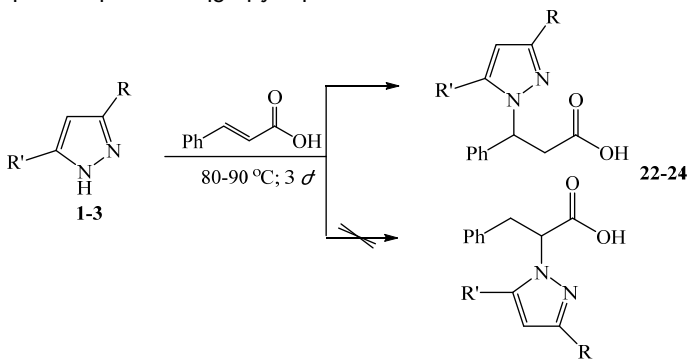
Վերը նշված արդյունքները հիմք տվեցին ենթադրել, որ այստեղ կարևոր դեր է խաղում ռեագենտի թթվային բնույթը: Սակայն, ինչպես պարզվեց հետազայում, տարբեր թթուների ներկայությամբ (H₂O, CH₃COOH, PhCOOH, *μ*-տոլուոլսուլֆոթթու) ստացվեցին ադրուկտներ ցածր ելքերով կամ էլ ռեակցիան ընդհանրապես չընթացավ:

Քրոմ-մասս սպեկտրալ անալիզի ուսումնասիրությամբ պարզվեց, որ **1-3** պիրազոլների միացումը կրոտոնաթթվին ունի ավտոկատալիտիկ բնույթ, այսինքն՝ պիրազոլի (**1**) միացումը կրոտոնաթթվին 3-(1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանաթթվի (**18**) առկայությամբ ռեակցիայի սկզբում ավելի արագ է ընթանում, քան՝ վերջինիս բացակայության պայմաններում:

Շարունակելով աշխատանքները է **1-3** պիրազոլների և չհագեցած թթուների փոխազդեցության ուսումնասիրությունների ուղղությամբ, հետազոտվել են նաև **1-3** պիրազոլների փոխազդեցությունները դարչնաթթվի հետ մասսայում, կատալիզատորի բացակայության պայմաններում: Նման դեպքում կրկնակի կապն ակտիվացված է տարբեր ակցեպտոր խմբերով, որոնք գտնվում են նշված կապի տարբեր բևեռներում: Այս դեպքում առկա են երկու տարբեր ռեակցիոն կենտրոններ (կարբկատիոններ), և նուկլեոֆիլը կարող է հարձակվել կրկնակի կապի α - կամ β -դիրքերի վրա՝ առաջացնելով երկու իզոմեր միացություններ ըստ ստորև բերված սխեմայի:

Համաձայն ՄՄՌ ¹H սպեկտրալ ուսումնասիրությունների փոխազդեցության արդյունքում ստացվում է **22** միացությունը, որի երկչափ NOESY ՄՄՌ սպեկտրից պարզվել է, որ գոյություն ունի Օվերհաուզերի միջուկային էֆեկտը՝ ֆենիլ խմբի *o*-ջրածինների և ազոտի ատոմին միացած CH խմբի պրոտոնների միջև, ինչպես

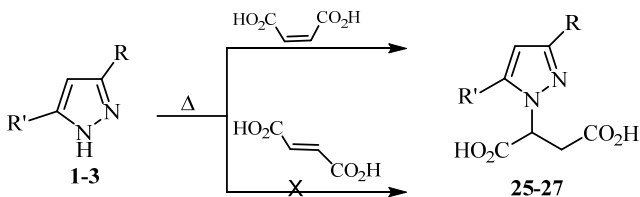
նաև դրա բացակայությունը՝ նույն *o*-դիրքի ջրածինների և CH₂ խմբի պրոտոնների միջև: Սա հաստատում է, որ պիրազոլի և դարչնաթթվի փոխազդեցությունն ընթանում է COOH խմբի նկատմամբ β- դիրքում գտնվող ածխածնի ատոմի մասնակցությամբ:



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

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

Ազա-Միքայելի ռեակցիան 1-3 պիրազոլների և մալեինաթթվի ու դրա իզոմեր ֆումարաթթվի հետ առաջին անգամ ուսումնասիրվել է մեր կողմից: Այս դեպքում ընտրվել են այնպիսի էլեկտրոֆիլ ռեագենտներ, որոնցում կրկնակի կապը գտնվում է երկու նույն էլեկտրոնակցեպտոր խմբերի միջև.



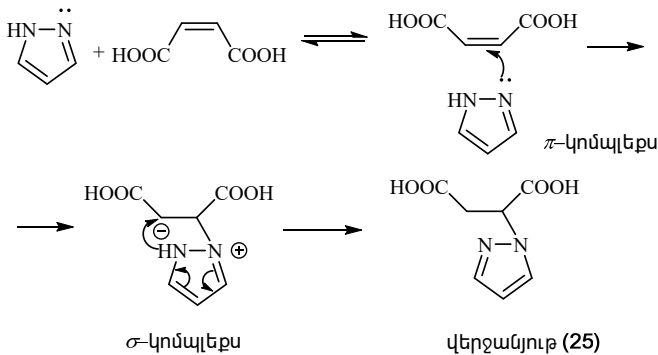
1, 25 R=R'=H; 2, 26ա R=CH₃, R'=H; 2, 26բ R=H, R'=CH₃; 3-27, R=R'=CH₃.

Ինչպես հայտնի է, ազա-Միքայելի ռեակցիայի ընթացքն առաջին հերթին պայմանավորված է կրկնակի կապի հարևանությամբ էլեկտրոնակցեպտոր

խմբի առկայությամբ, ինչը բերում է նշված թթվի էլեկտրոֆիլության աճին: Այս դեպքում պետք էր սպասել, որ **1-3** պիրազոլների փոխազդեցությունը մալեինաթթվի հետ մասսայում առանց կատալիզատորի չպետք է ընթանար, էլեկտրոֆիլության ոչ բավարար պատճառով՝ համեմատած կրոտոնալդեհիդի կամ կրոտոնաթթվի հետ: Սակայն 110-130 °C ջերմաստիճանում **1-3** պիրազոլները 80-90 % ելքերով առաջացնում են **25-27** ադոլուտները:

Նման համակարգերի կիրառումը ազա-Միքայելի ռեակցիաներում, ինչպես հայտնի է գրականությունից, ընթանում է π -կոմպլեքսի առաջացմամբ, որը հետագայում վերածվում է σ -կոմպլեքսի, այնուհետև՝ համապատասխան ադոլուտների:

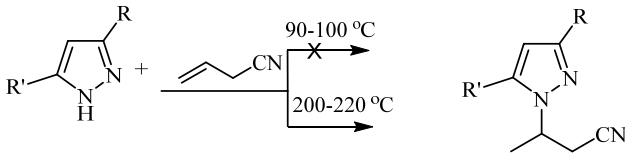
Ի տարբերություն մալեինաթթվի, վերջինիս իզոմեր ֆումարաթթուն չի փոխազդում **1-3** պիրազոլների հետ մասսայում առանց կատալիզատորի: Այստեղ հավանական է, որ պատճառը *E*- և *Z*- իզոմերների թթվայնությունների տարբերությունն է (*E* - 3.02, *Z* - pKa 1.85):



Գրականության մեջ բացակայում են տվյալները մասսայում, կատալիզատորի բացակայությամբ ազոլների փոխազդեցության վերաբերյալ այնպիսի ռեագենտների հետ, որոնցում կրկնակի կապը մեկուսացված է էլեկտրոնակցեպտոր խմբից:

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է ալիլցիանիդի փոխազդեցությունը **1-3** պիրազոլների հետ: Պարզվել է, որ վերջիններս 90-100 °C ջերմաստիճանում չեն փոխազդում ալիլցիանիդի հետ:

Սակայն, փակ սրվակում 200-220 °C ջերմաստիճանում, մեզ հաջողվեց իրականացնել **1-3** պիրազոլների փոխազդեցությունը ալիլցիանիդի հետ: Ստացված **28-30** վերջանյութերի ելքերը կազմել են 60-80 %, ընդ որում՝ բարձր ելքը համապատասխանում է 3,5-դիմեթիլպիրազոլին (**3**), որն ունի ավելի մեծ հիմնայնություն (pKa 4.3):

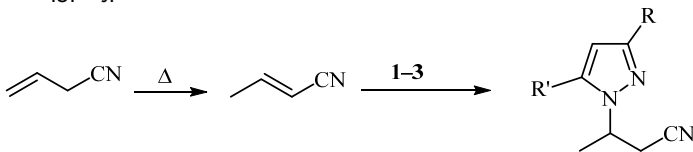


1-3

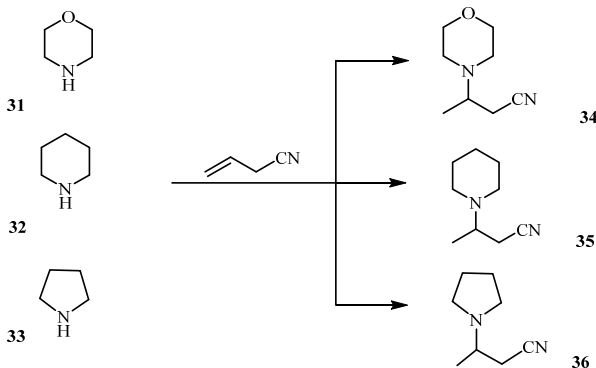
28-30

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

Հավանաբար, բարձր ջերմաստիճանում պիրազոլների հիմնայնության շնորհիվ տեղի է ունենում ալիլցիանիդի իզոմերում մեթիլակրիլոնիտրիլի, որն էլ զուգորդման մեջ մտնելով էլեկտրոնոակցեպտոր խմբի հետ, մասնակցում է ազա-Միքայելի ռեակցիային:

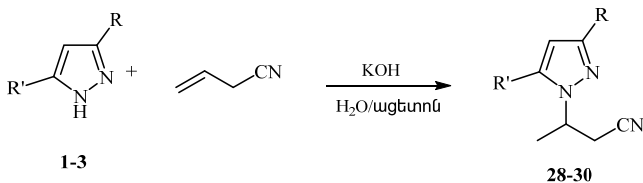


Հավանական է, որ 1-3 պիրազոլների հիմնայնությունը բավարար չէ 90-100 °C ջերմաստիճանում վերը նշված իզոմերումն իրականացնելու համար: Այս ենթադրություններն ապացուցելու համար ուսումնասիրվեց ավելի բարձր հիմնայնությամբ օժտված ամինների՝ մորֆոլինի (pKa 8.36), պիպերիդինի (pKa 11.22) և պիրոլիդինի (pKa 11.27) վարքը ալիլցիանիդի հետ: Փորձերը ցույց տվեցին, որ վերոհիշյալ ամինները 80-90 °C ջերմաստիճանում մասսայում կատալիզատորի բացակայության պայմաններում փոխազդում են ալիլցիանիդի հետ՝ առաջացնելով համապատասխան 34-36 ադրուկտները 70-78 % ելքերով:



Ստացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ մերթիւնային խմբով մեկուսացված կրկնակի կապ պարունակող էլեկտրոֆիլ ալկենների ազա-Միքայելի ռեակցիաներում ընդգրկելու համար անհրաժեշտ է վերջիններիս իզոմերումը, որն ընթանում է բարձր ջերմաստիճանում (200-220 °C) կամ ազոլների հիմնայության որոշակի արժեքների դեպքում:

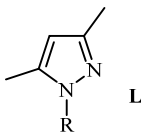
Ի տարբերություն վերը նշվածի, ջուր-ացետոն համակարգում կատալիտիկ քանակով KOH-ի ներկայությամբ **1-3** պիրազոլները սենյակային ջերմաստիճանում փոխազդում են ալիլցիանիդի հետ:



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

Պիրազոլների կորդինացիոն միացություններից լավ հայտնի են հատկապես անցումային մետաղների իոնների հետ կոմպլեքսները, մինչդեռ թանկարժեք մետաղների հետ դրանք գրեթե ուսումնասիրված չեն: Այս բացը լրացնելու համար ուսումնասիրվել է ազա-Միքայելի ռեակցիայով ստացված որոշ ադոլուտների կոմպլեքսագոյացնող հատկությունները PdCl₂-ի հետ:

1-3 Պիրազոլների շարքից ընտրվել են 3,5-դիմերթիլպիրազոլի ածանցյալները (**L**): Նման ընտրությունն առաջին հերթին պայմանավորված էր նրանով, որ ազոլների շարքում վերջիններս ամենամատչելին են թե՛ ինքնարժեքի և թե՛ սինթեզի իրականացման տեսանկյունից:



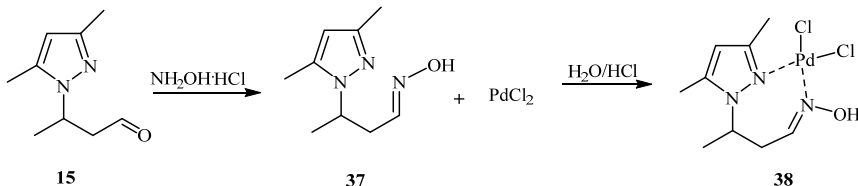
R= **15**, CH₃CHCH₂COH. **20**, CH₃CHCH₂COOH; **21**, CH₃CHCH₂COOEt; **30**, CH₃CHCH₂CN;

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

Մեր կարծիքով, նախ և առաջ **L** սինթեզված լիգանդներում **R** տեղակալիչները մոտ գտնվելով կորորինացիոն **N2** կենտրոնին, տարածական դժվարություն են առաջացնում կորորինացիայի համար: Այստեղ հարկ է նշել, որ խոսքը գնում է Pd^{+2} -ի մասին, քանի որ պիրազոլները փոփոխական վալենտականություն ունեցող մետաղների հետ հեշտությամբ են կոմպլեքսներ առաջացնում:

Երկրորդ կարևոր առանձնահատկությունը պայմանավորված է պիրազոլային օղակի հիմնայնությունն ապահովող **N2** ազոտի ատոմով: Վերջինս, պիրազոլային օղակում գտնվելով **N1** ազոտի ատոմին անմիջական հարևանությամբ, էլեկտրաստատիկ փոխազդեցության մեջ է գտնվում դրա հետ, ինչն էլ բերում է իմիդազոլի համեմատությամբ (pK_a 7.03) հիմնայնության փոքրացմանը ($pK_a \sim 4.3$):

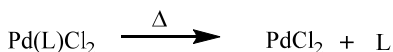
Հաշվի առնելով վերը նշված երևույթները, որոշվեց նշված լիգանդներից ստանալ նոր միացություններ, որոնք կպարունակեն լրացուցիչ կորորինացիոն կենտրոններ: Վերը բերված լիգանդներից ամենահարմարը 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալն է (**15**), որի հիման վրա սինթեզվեց 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի օքսիմը (**37**) և ուսումնասիրվեց վերջինիս կոմպլեքսազոյացնող հատկությունները $PdCl_2$ -ի հետ:



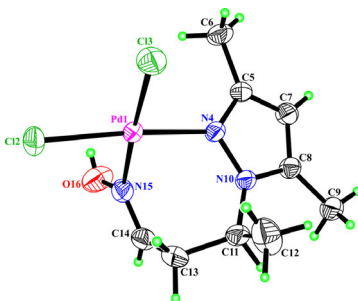
Ըստ ՄՄՌ-¹H սպեկտրի տվյալների **37** պիրազոլային օքսիմն իրենից ներկայացնում է *սին*- և *անտի*- իզոմերների խառնուրդ՝ 1:1 հարաբերությամբ, որն ապացուցվել է այն փաստով, որ ՄՄՌ-¹H սպեկտրում ի հայտ են գալիս էկզոցիկլիկ իմինի OH խմբերին բնորոշ երկու կլանումներ 10.11 և 10.75 մ. բ. մարզերում:

Ստացված **37** օքսիմը սենյակային ջերմաստիճանում $PdCl_2$ -ի հետ առաջացնում է **38** կոմպլեքսը, որի կառուցվածքը հաստատվել է ՌԿԱ-ի միջոցով (նկ. 2):

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

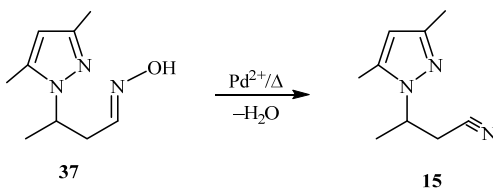


Ըստ Ռ-ԿԱ-ի, կոմպլեքսագոյացմանը մասնակցում է ոչ միայն օքսիմի ազոտի ատոմը, այլ նաև պիրազոլային օղակի **N2** ազոտի ատոմը՝ առաջացնելով յոթանդամանի ցիկլիկ **38** միացությունը:



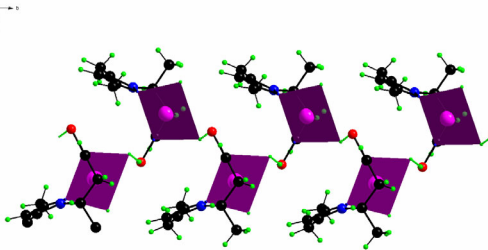
Նկ. 2. 3-(3,5-Դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի օքսիմի **38** կոմպլեքսն ըստ Ռ-ԿԱ անալիզի տվյալների:

Բացի այդ համաձայն սպեկտրալ անալիզների տվյալների (ԻԿ, ՄՄՌ՝ ¹H) պարզվեց, որ այս պայմաններում ոչ միայն կոմպլեքսն է քայքայվում, այլև լիգանդը PdCl₂-ի ներկայությամբ դեհիդրատացվում է՝ առաջացնելով համապատասխան **15** նիտրիլը:



38 Միացության հարակից միացությունները կապված են 2₁ առանցքով, առաջացնելով անսահման երկար շղթա [010] ուղղությամբ, O-H...Cl միջմոլեկուլային ջրածնական կապերի շնորհիվ (նկ. 3):

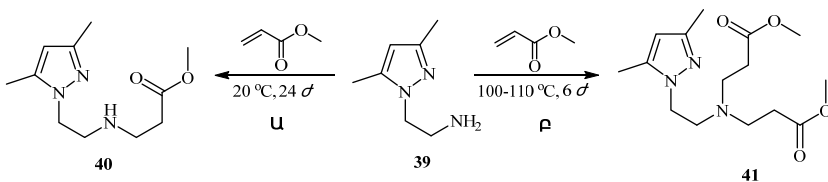
Մեր կողմից ուսումնասիրվել են PdCl₂-ի, **37** լիգանդի և **38** կոմպլեքսի կենսաբանական ակտիվությունները (50 մգ/կգ չափաբաժնով մկների վրա): Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վերը նշվածներից **38** կոմպլեքսն ունի բարձր հակացնցումային հատկություն (ազդեցությունները կազմում են 40-60 %):



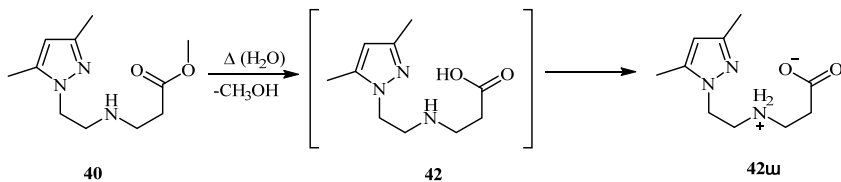
Նկ. 3. 3-(3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի օքսիմի և PdCl₂-ի **38** կոմպլեքսի անսահման երկար շղթան [010]:

Ուսումնասիրվել է նաև պիրազոլի շարքի առաջնային ամինների, մասնավորապես 1-(2'-ամինոէթիլ)-3,5-դիմեթիլպիրազոլի (**39**) վարքը մեթիլակրիլատի հետ մասսայում առանց կատալիզատորի օգտագործման: Ի տարբերություն 1-3 պիրազոլների, այստեղ հնարավոր է նաև մոնո- և երկտեղակալված արգասիքների առաջացում:

Կողմնակի ռեակցիաներից խուսափելու նպատակով **40** մոնոադդուկտի առաջացումն իրականացվել է սենյակային ջերմաստիճանում ռեագենտների 1:1 մոլային հարաբերության պայմաններում (**Ա** ճանապարհ): Ավելի բարձր ջերմաստիճանում (100-110 °C) ռեագենտների 1:2 մոլային հարաբերության դեպքում 1-(2'-ամինոէթիլ)-3,5-դիմեթիլպիրազոլից ստացվել է 1-(2'-ամինոէթիլ)-3,5-դիմեթիլպիրազոլի (**39**) և մեթիլակրիլատի միացման **41** երկտեղակալված արգասիքը (**Բ** ճանապարհ):



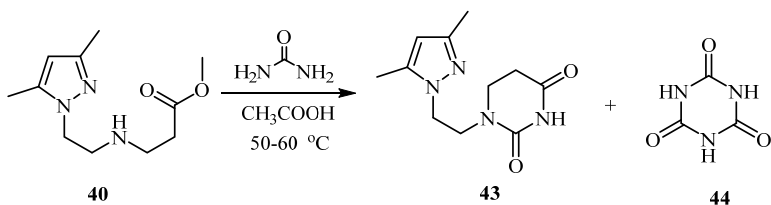
Այստեղ հարկ է նշել, որ **40** և **41** միացություններն իրենցից ներկայացնում են բավական մաքուր վերջանյութեր (ըստ ՄՄՌ-¹H սպեկտրի տվյալների մաքրությունը կազմում է մոտ 96 %) և հարկ չկա հետագա օգտագործման համար թորել: Պետք է նշել, որ թորման ժամանակ **40** մոնոադդուկտը մասամբ հիդրոլիզվում է առաջացնելով **42** միացությունը, որը գոյություն ունի միայն **42ա** բետաիսոմերի ձևով:



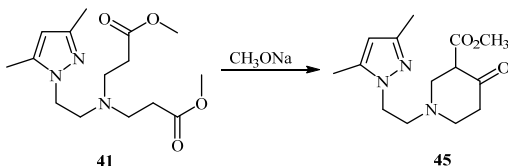
40 միացությունը իներտ միջավայրում թորելիս վերը նշված երևույթը չի նկատվում, իսկ **41** միացությունը թորելիս ենթարկվում է քայքայման մինչև ելանյութ **39** ամինոէթիլպիրազոլ:

Կողմնային շղթայում պիրազոլի օղակ պարունակող **43** պիրիմիդինային և **45** պիրիմիդինային միացությունները ստանալու նպատակով (վերջիններս հայտնի են իրենց կենսաբանական ակտիվությամբ) ուսումնասիրվել է **40** մոնո- և **41** դի-միացման վերջանյութերի ցիկլումները:

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**):



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



Ստացված **40**, **41**, **43-45** վերջանյութերի կառուցվածքներն ապացուցվել են ԻԿ, ՄՄՌ-՝H սպեկտրալ մեթոդներով և տարրային անալիզի տվյալներով:

Ազոլների վինիլային միացությունները դեռևս անցյալ դարի 60-ական թվականներից հետաքրքրել են քիմիկոսներին:

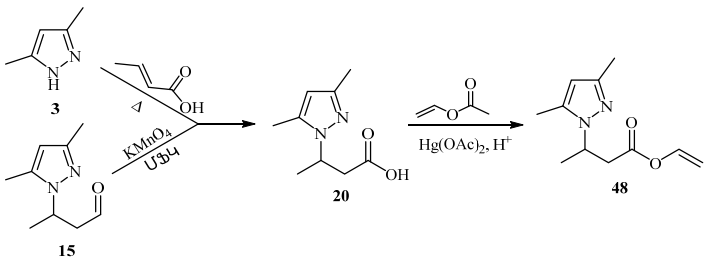
Հետաքրքրությունը նման մոնոմերների նկատմամբ պայմանավորված էր առաջին հերթին այն հանգամանքով, որ այս միացություններն ընդունակ են թե՛ պոլիմերվելու և թե՛ սոպոլիմերվելու:

Սոպոլիմերներում ազոլային օղակի առկայությունը պոլիմերին հաղորդում է ազոլներին բնորոշ հատկություններ՝ բարձրացնում է դրանց ջերմակայունությունը, ի հայտ են գալիս կոմպլեքսագոյացնող հատկություններ և, որ ամենաբնորոշըն է, նպաստում է վերջիններիս կենսաբանական ակտիվությունների աճին: Հայտնի են նմանատիպ միացություններ, որոնք ցուցաբերում են հակասնկային, հակաքաղցկեղային ակտիվություններ:

Էլենով վերոհիշյալից մեր կողմից ուսումնասիրվել են 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի (15) օքսիդացման և վերականգնման ռեակցիաները՝ նպատակ ունենալով հետագայում դրանց հիման վրա սինթեզել պիրազոլի շարքի նոր վինիլային մոնոմերներ:

Պետք է նշել, որ 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանաթթվի (20) սինթեզն իրականացվել է ելային 3,5-դիմեթիլպիրազոլի (3) և կրոտոնաթթվի փոխազդեցությամբ: Մեր կողմից առաջարկվել է նաև 20 բութանաթթվի սինթեզի 2-րդ ճանապարհը՝ 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանալի (15) օքսիդացմամբ՝ միջֆազ կատալիզի պայմաններում:

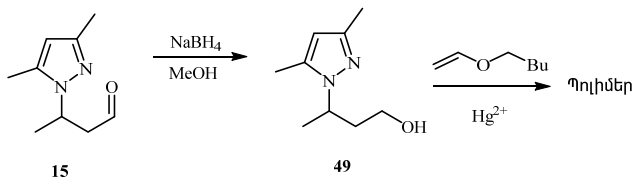
Հաջորդ փուլում մեր կողմից իրականացվել է 3-(3,5-դիմեթիլ-1H-պիրազոլ-1-իլ)բութանաթթվի (20) վինիլ էսթերի ստացումը վինիլացետատով սնդիկի ացետատի և կատալիտիկ քանակով ծծմբական թթվի ներկայությամբ:



Թեև Hg^{2+}/H^+ զույգը կատալիզում է համապատասխան 20 պիրազոլբութանաթթվի վինիլացումը, այնուամենայնիվ ելքերը չեն գերազանցում 25%-ը:

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

Նշված վերականգնումը հաջողվեց իրականացնել մեթանոլում 10 °C-ից ցածր ջերմաստիճանում, սակայն չհաջողվեց ստանալ նպատակային 49 համապատասխան սպիրտի վինիլային եթերը: Ընտրված 20-50 °C ջերմաստիճանում Hg^{2+} -ի աղի ներկայությամբ տեղի է ունենում պոլիմերման պրոցես:



Այսպիսով, կատարված ուսումնասիրությունների շրջանակներում մեզ հաջողվեց իրականացնել նշված ռեակցիաները մասսայում կատալիզատորի բացակայության պայմաններում, ինչպես նաև լուծիչ-կատալիզատոր համակարգում: Իրականացվել են ազա-Միքայելի ռեակցիայից ստացված ադդուկտների որոշ քիմիական փոխարկումները:

ԵՃՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Պիրազոլների շարքում ազա-Միքայելի ռեակցիան հարթ ընթանում է մասսայում, կատալիզատորի բացակայությամբ:
2. Ազոլի օդակում ազոտի ատոմի ավելացումը միևնույն 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 օդակում 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 ադդուկտների կոմպլեքսազոյացման հատկությունները PdCl₂-ի հետ և պարզվել է, որ PdCl₂-ի հետ կոմպլեքսազոյացման պայմանը լիզանդի բիդենտանտությունն է:

Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը արտացոլված է հետևյալ հրապարակումներում

1. 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, p. 136-137.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. Айоцян С.С., Хачатрян А.Н., Аттарян О.С., Асратян Г.В. Каталическое присоединение пиразолов к бут-3-еннитрилу. ЖОХ, 2015, т. 85, вып. 10, с. 1737-1739.
6. 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.
7. Айоцян С.С., Хачатрян А.Н., Аттарян О.С., Асратян Г.В. Термические присоединение пиразолов к бут-2-еналу. ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 2, с. 335-336.
8. Хачатрян А.Н. Присоединение пиразолов к кротоновой кислоте по аза-реакции Михаэля. ЖОХ, 2017, т. 87, вып. 3, с. 516-518.
9. Хачатрян А.Н., Тамазян Р. А., Айвазян А. С., Данагулян Г. Г., Аттарян О. С. Исследование комплексообразования $PdCl_2$ с 1-замещенными 3,5-диметилпиразолами. Коорд. химия, 2017, т. 43, № 11, с. 696-700.
10. 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.
11. 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”, Amsterdam, Netherlands, 2017. Organic Chem. Curr. Res., 2017, v. 6, № 1, p. 66.
12. Khachatryan H.N., Gasparyan H.V., Attaryan O.S., Danagulyan G.G. The study of complexation $PdCl_2$ with 1-substituted 3,5-dimethylpyrazoles. „3rd World chemistry conference”, Texas, Dallas, USA, 2017. Chem Sci J., 2017, v. 8, № 3, p. 66.
13. Khachatryan H.N., Attaryan H.S., Kikoyan N.M. The synthesis of exocyclic derivatives of pyrazoles based on 1H-pyrazolylbutannitriles. „10th International Conference on Chemistry Education and research”, Oslo, Norway, 2018. J. Chem. Sci., 2018, v. 9, p. 56.

РЕАКЦИЯ АЗА-МИХАЭЛЯ В РЯДУ АЗОЛОВ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ АДДУКТОВ

РЕЗЮМЕ

Исследована реакция аза-Михаэля среди азолов (пиразол, 3(5)-метилпиразол, 3,5-диметилпиразол, 1,2,4-триазол, имидазол, тетразол) с метилвинилкетонем, которая проводилась в массе в отсутствие катализатора. Показано, что в этой реакции кислотность азолов играет важную роль. Повышение кислотности вышеуказанных азолов приводит к значительному сокращению продолжительности реакции, что обусловлено ускорением лимитирующей стадии, а это связано с увеличением кислотности сопряженной кислоты. При увеличении числа электронодонорных метильных групп в пиразольном кольце наблюдается противоположная картина.

В вышеупомянутой системе изучено взаимодействие пиразолов (пиразол, 3(5)-метилпиразол, 3,5-диметилпиразол) с кротоновым альдегидом. Было показано, что взаимодействие вышеуказанных пиразолов с кротоновым альдегидом успешно протекает при соотношении реагент:субстрат – 1:2, тем самым обеспечивая высокие выходы (86-91 %).

Принимая во внимание известные данные из литературы о легком присоединении некоторых азолов к двойной связи в воде, дальнейшие исследования были проведены в этом направлении. Так, взаимодействие пиразолов с кротоновым альдегидом протекает в воде неоднозначно. В случае пиразола и 3(5)-метилпиразола реакция приводит к соответствующим аддуктам. В то же время, в случае 3,5-диметилпиразола было получено циклическое соединение, которое является результатом дальнейшего взаимодействия реагента с аддуктом в водной среде. Строение циклического продукта было доказано с помощью РСА. ИК и ЯМР ¹H спектральные данные показали, что вышеуказанное соединение в растворе и в сплаве представляет собой смесь 2-(2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пропил)-6-метил-1,3-диоксан-4-ола и 3-(3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1-гидрокси)бутанола в соотношении – 1:3.

Взаимодействие вышеуказанных пиразолов с кротоновой кислотой в отсутствие катализатора и растворителя, вопреки ожиданиям, протекает легче, чем с кротоновым альдегидом. Подобное явление наблюдалось также при взаимодействии 3,5-диметилпиразола и этилового эфира кротоновой кислоты. Вышеприведенные результаты показали, что здесь важную роль играет кислотность групп в электрофиле. Нам удалось выяснить, что реакция между пиразолом и кротоновой кислотой является автокаталическим процессом.

Далее было изучено взаимодействие пиразолов с коричной кислотой в отсутствие катализатора. Указанная реакция, в отличие от кротонового альдегида, было затруднено. По-видимому, различные электроноакцепторные группы (Ph, COOH), находящиеся между различными полюсами двойной связи дезактивируют эту связь и затрудняют аза-реакцию Михаэлю. Полученные данные совпадают с литературными.

Предполагается, что реакция аза-Михаэля пиразолов с малеиновой кислотой протекает через образование π -комплекса, далее σ -комплекса и проводит к соответствующим аддуктам с выходами около 80-90 %.

В отличие от малеиновой кислоты её геометрический изомер – фумаровая кислота практически не взаимодействует с пиразолами. Здесь, по всей вероятности, причиной является кислотность *E/Z* изомеров (*E* рKa - 3.02, *Z* рKa - 1.85).

В реакцию аза-Михаэля пиразолов были вовлечены не только соединения с активированной двойной связью, но и изолированной двойной связью, в частности, аллилцианид. Было показано, что полученные результаты в первую очередь обусловлены изомеризацией двойной связи. Как и следовало ожидать, пиразолы не реагируют с аллилцианидом при длительном нагревании. Следует отметить, что реакция протекает при повышении температуры до 200-220 °С. По-видимому, что при указанной температуре в присутствии пиразолов, обладающих основными свойствами, происходит изомеризация аллилцианида, что облегчает присоединение нуклеофильного реагента. Вышеописанная изомеризация легко протекает в присутствии основных катализаторов.

При изучении комплексообразующих свойств полученных аддуктов с PdCl₂, было обнаружено, что комплексы образуются только при наличии в молекуле аддукта второго координационного центра.

Исследование поведения 1-(2'-аминоэтил)-3,5-диметилпиразола и метилакрилата в аза-реакции Михаэля показало, что при комнатной температуре получают моноаддукты, а при высокой температуре (80-90 °С) – бисаддукты.

С целью синтеза экзоциклических соединений пиразольного ряда изучено поведение 3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)бутанала в реакциях окисления и восстановления.

Показано, что при окислении образуется соответствующий виниловый мономер, а конечным продуктом восстановления указанного бутанала является полимер.

**AZA-MICHAEL REACTION THROUGH AZOLES AND FURTHER
TRANSFORMATION OF OBTAINED ADDUCTS**

SUMMARY

The Aza-Michael reaction of azoles (pyrazole, 3(5)-methylpyrazole, 3,5-dimethylpyrazole, 1,2,4-triazole, imidazole, tetrazole) with methylvinilketone was carried out in the absence of a catalyst. It has been shown that the acidity of the azoles plays a significant role in the reaction. The reaction duration was drastically decreased by increasing the acidity of the azoles. The increase of acidity of the conjugated acid on the other hand accelerated the limited reaction step. However, the opposite picture was observed by increasing the number of electro-donor groups in the pyrazole ring.

Moreover, the interaction of pyrazoles (pyrazole, 3(5)-methylpyrazole, 3,5-dimethylpyrazole) with crotonic aldehyde in this system has also been studied. It has been shown that the interaction of corresponding pyrazoles with crotonic aldehyde in this system was succeeded and in fact 1:2 reagent/substrate molar ratio was providing the high yields of the obtained products (86-91 %).

Taking into account what's known in the literature, i.e. the easy addition of some azoles to the double bond in the water, further studies have been carried out in this direction. Nevertheless, the interaction of pyrazoles with crotonaldehyde in water is yet ambiguous. In the case of pyrazole and 3 (5)-methylpyrazole, the reaction leads to the corresponding adducts. While, in the case of 3,5-dimethylpyrazole, a cycloaddition compound was obtained, which is the result of the further interaction of the reagent with the adduct in the aqueous medium. The structure of the cyclic product was confirmed by X-ray analysis. IR and ¹H NMR spectra showed that the aforementioned compound in solution and in the alloy was a mixture of 2-(2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)propyl)-6-methyl-1,3-dioxan-4-ol and 3-(3-(3,5-dimethyl-1H-pyrazole-1-yl)-1-hydroxy)butanol in a ratio of 1: 3.

Despite the expectations the interaction of the aforementioned pyrazoles with crotonic acid in the absence of catalyst and solvent, proceeds more readily than with crotonaldehyde. A similar phenomenon was also observed with the interaction of 3,5-dimethylpyrazole and crotonic acid ethyl ester. The aforesaid results showed that the acidity of groups in the electrophile plays an important role here. We managed to find out that the reaction between pyrazole and crotonic acid is an autocatalytic process.

In addition, it was studied the interaction of pyrazoles with cinnamonic acid in the absence of a catalyst. Unlike crotonic aldehyde, the mentioned reaction was prece-

ded roughly. Apparently, the various electro-acceptor groups (Ph, COOH) located between the different poles of the double bond deactivate this connection and make the aza-Michael reaction complicated. The obtained data are in a good agreement with the literature data.

The aza-Michael reaction of pyrazoles with maleic acid proceeds through the processing of the π -complex, then the σ -complex and carries out to the corresponding additives with yields of about 80-90 %.

Unlike maleic acid, its geometric isomer – fumaric acid practically does not interact with pyrazoles. Here, probably, the cause is the acidity of the *E* / *Z* isomers (*E* pKa - 3.02, *Z* pKa - 1.85).

Furthermore, in aza-Michael reaction the transition from activated double bond to isolated double bond was performed in particular to allyl cyanide. The results were conditioned to the isomerization of double bond. It is expected that the pyrazoles do not interact with allylcyanide even under prolonged heating. However, the reaction can proceed if the temperature is increased to 200-220 °C. It has been found that in the presence of pyrazoles the isomerization could be carried out at higher temperatures or in the presence of basic catalyst which facilitates the interaction of nucleophilic reagent. Note, that above mentioned isomerization process readily proceeds in the presence of basic catalysts.

The complexation properties of the obtained adducts of aza-Michael reaction with PdCl₂ has also been investigated. The corresponding adducts could form complexes with PdCl₂ only if the second coordination center in the molecule is provided.

It has been studied the behavior of 1-(2-aminoethyl)-3,5-dimethylpyrazole and methylacrylate in the aza-Michael reaction. Moreover, at room temperature monoadduct was the main product whilst at higher temperature (80-90 °C) it has led to bis - adduct.

In order to synthesize the exocyclic compounds of the pyrazole series, the 3-(3,5-dimethyl-1H-pyrazole-1-yl)butanal was considered in the oxidation and reduction reactions.

It should be noted that during oxidation, the corresponding vinyl monomer is formed, and the final product of the reduction of the specified butanal is the polymer.

