

СИНТЕЗ 3-СТИРИЛ-5-ХЛОР-1H-ПИРАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ 2,2-ДИХЛОРВИНИЛКЕТОНОВ

© 2023 г. В. А. Кобелевская*, С. В. Зинченко, А. В. Попов

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1

*e-mail: valkob@iriokh.irk.ru

Поступила в редакцию 02.06.2022 г.

После доработки 15.06.2022 г.

Принята к публикации 16.06.2022 г.

Конденсация в присутствии каталитических количеств серной кислоты 4,4-дихлорбут-3-ен-2-она с ароматическими альдегидами приводит к образованию 1,1-дихлор-5-(4-R-фенил)пента-1,4-диен-3-онов. Взаимодействие 1,4-диен-3-онов с гидразинами протекает хемо- и региоселективно в мягких условиях с образованием (*E*)-1-метил-3-стирил-5-хлор-1H-пиразолов с выходом, достигающим 81%. 4-Бром-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-он в реакции с диметилгидразином даёт 3-[1-бром-2-(4-метоксифенил)винил]-5-хлор-1-метил-1H-пиразол, который в присутствии KF в ДМСО при 120°C образует 1-метил-3-[(4-метоксифенил)этинил]-5-хлор-1H-пиразол с выходом 69%. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Ключевые слова: 2,2-дихлорвинилкетоны, конденсация, кросс-сопряженные диеноны, гидразины, 1,4-диен-3-оны, 5-хлор-1H-пиразолы, 3-алкенил-1H-пиразолы, 3-алкинил-1H-пиразолы

DOI: 10.31857/S0514749223060058, **EDN:** FAOAGD

ВВЕДЕНИЕ

Пиразол является одним из базовых азотсодержащих гетероциклов, входящих в структуру целого ряда фармакологических препаратов и других практически значимых соединений. Так, в медицине применяются производные пиразольного ряда, например, целебрекс, виагра, лоназолак, тепоксалин, а также многие другие лекарственные средства, обладающие самым широким спектром фармакологической активности [1–6]: обезболивающей, противовоспалительной, антибактериальной, противовирусной, противораковой [7] и антиоксидантной [8]. Пиразолы используют также в качестве агрохимикатов [9], лигандов [10–13], металлоорганических каркасов [14–16], красителей [17–19].

В настоящее время разработаны различные методы сборки пиразольного кольца, наиболее важные из которых [20, 21] основаны на циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений или их производных с гидразинами, либо на реакциях ди-

азосоединений с алкинами или их производными, протекающих по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения. Существенным недостатком указанных методов является низкая региоселективность в ряде случаев, что проявляется в образовании смеси изомерных 3-R- или 5-R-замещенных пиразолов. Заместители, которые могут быть введены в структуру пиразола с использованием такой методологии, определяется доступностью соответствующих исходных реагентов. Так, синтезирован массив пиразолов, содержащих в положениях 3, 5 ароматические, алифатические, карбонильные заместители.

Одной из актуальных задач в области химии пиразолов является синтез полифункциональных производных. Наличие в структуре пиразольного цикла функциональных фрагментов расширяет сферы применения соединений в качестве структурных блоков для последующих трансформаций [22–24]. Введение арилалкенильных и арилалкинильных фрагментов является одним из интен-

сивно разрабатываемых подходов к полифункциональным пиразолам. В рамках развития этого направления чаще всего применяют взаимодействие диенонов [25–27], диинонов [28, 29], а также ненасыщенных дикарбонильных [30–32] соединений с гидразинами, либо функционализацию связей C–H и C–Hlg в пиразолах, катализируемую переходными металлами [33–41]. Низкая доступность многих исходных полиненасыщенных карбонильных соединений и использование дорогих палладиевых катализаторов являются недостатками таких методов.

Реже применяют другие подходы, основанные на взаимодействии циклопропанолов с арилдиазониевыми солями, циклизации β,γ-непредельных гидразонов, реакции ацетиленов с *N*-изоцианоиминотрифенилфосфораном [42–45], при этом используются в качестве субстратов и реагентов труднодоступные соединения, а также катализаторы (марганцевые, серебряные, медные).

Ранее нами разработан метод селективного синтеза 3-алкенил-5-хлор-1*H*-пиразолов на основе взаимодействия 2,2-дихлорвинилкетон с гидразинами [46], изучено взаимодействие 3-алкенил-5-хлорпиразолов с тиолами [47, 48] и формилирование в условиях Вильсмайера–Хаака [49], синтезирован ряд полифункционализированных 5-хлор-1*H*-пиразолов [50–52]. В продолжение этих исследований в настоящей работе мы синтезирова-

ли новые полигалогенсодержащие дивинилкетоны и изучили их реакции с гидразинами с целью разработки метода синтеза 3-стирил-5-хлор-1*H*-пиразолов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез полисопряженных 1,1-дихлор-5-арилпента-1,4-диен-3-онов **1a–d** был осуществлен конденсацией ароматических альдегидов с 2,2-дихлорбут-2-ен-3-оном (схема 1). Оптимальным условием реакции является кипячение исходных реагентов в хлороформе в присутствии каталитических количеств серной кислоты. Полная конверсия реагентов происходит в течение 16 ч, в результате образуются дивинилкетоны **1a–d** с выходами 53–91%.

При наличии в структуре ароматического альдегида в *para*-положении электроноакцепторной нитрогруппы соответствующий дивинилкетон **1c** был получен с выходом 91%, тогда как наличие электронодонорной метоксигруппы в случае *para*-метоксибензальдегида приводит к снижению выхода диенона **1b** до 71%.

Исходный 2,2-дихлорбут-2-ен-3-он относительно легко образует енольную форму, способную взаимодействовать с электрофильным атомом углерода карбонильной группы, который дополнительно активируется кислотой, как показано на схеме 1.

Реакция протекает стереоселективно с образованием *E*-изомеров диенонов **1a–d**. Так, в спек-

Схема 1

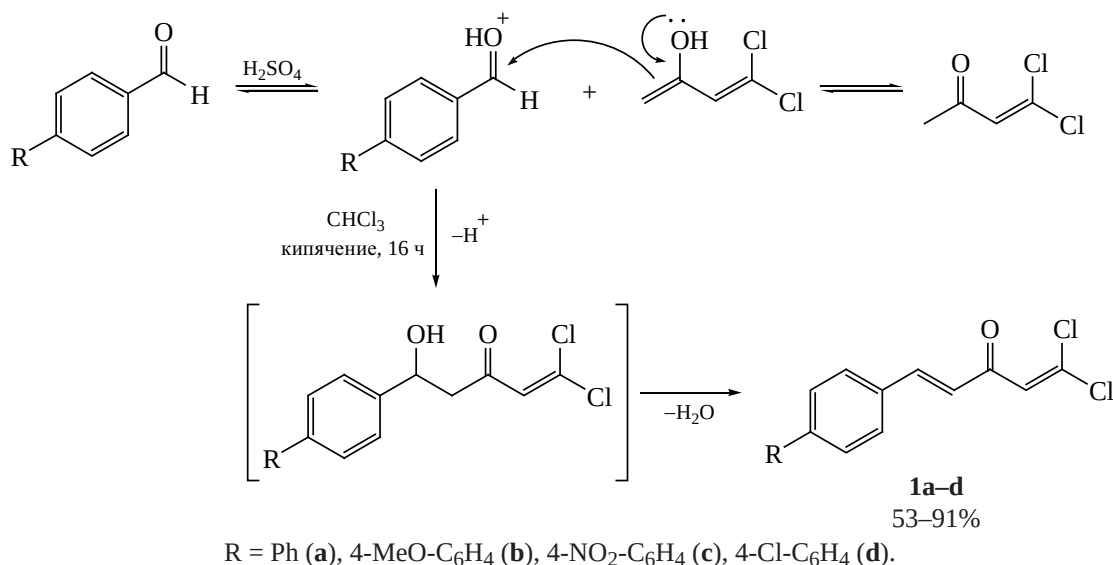
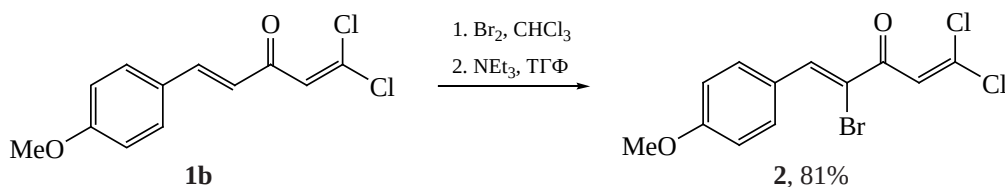


Схема 2



рах ЯМР ^1H соединений **1a–d** значение константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) с участием винильных протонов в положениях 4 и 5 варьируется в диапазоне 15.3–15.5 Гц, что соответствует *транс*-расположению этих протонов и соответственно заместителей при винильной группе.

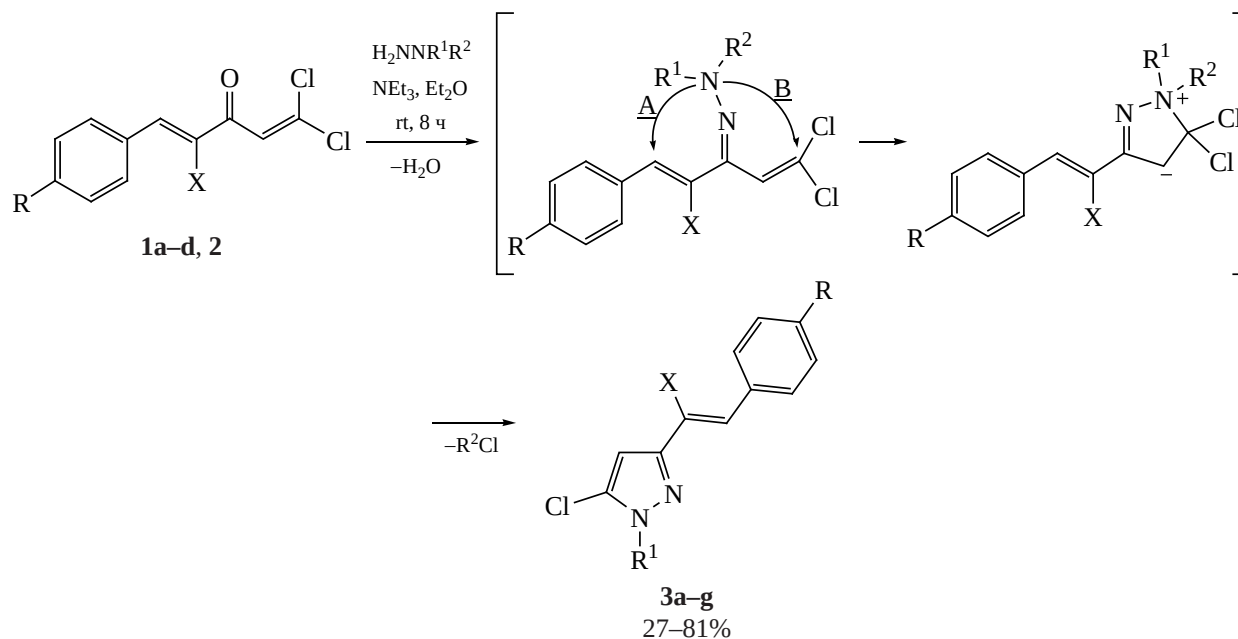
На примере превращений метоксифенилпентадиенона **1b** показана возможность реализации бромирования–дегидробромирования с получением 4-бром-1,1-дихлор-5-арилпента-1,4-диен-3-она **2** (схема 2). Присоединение брома в хлороформе осуществляется хемоселективно по двойной связи, находящейся в положении 4 сопряженной диеновой системы, и завершается в течение 1 ч. Последующая обработка триэтиламином приводит к соединению **2** с выходом 87%.

Синтезированные 1,1-дихлорпента-1,4-диен-3-оны **1, 2** взаимодействуют с диметилгидразином

или алкилгидразинами хемоселективно, давая соответствующие 3-стирил-5-хлор-1*H*-пиразолы **3** (схема 3). Реакция, по-видимому, протекает через стадию промежуточных гидразонов, для которых возможны 2 альтернативных направления последующей гетероциклизации за счет присоединения аминогруппы гидразона к β -углероду одной из винильных групп (путь А или В). По-видимому, из-за более высокой электрофильности β -углерода дихлорвинильной группы в условиях реакции реализуется только путь В с образованием промежуточных 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов, последующая ароматизация которых осуществляется за счёт элиминирования хлороводорода или метилхлорида (в случае реакции с 1,1-диметилгидразином).

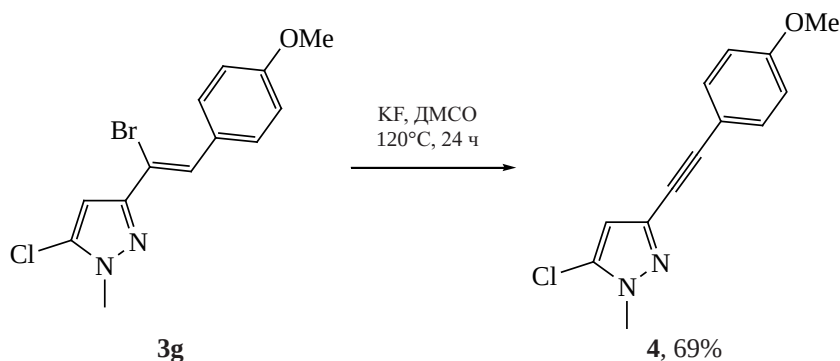
Реакцию осуществляли в диэтиловом эфире при комнатной температуре в присутствии триэтиламина в качестве основания. Процесс завершает-

Схема 3



3, X = H: R = H, R¹ = R² = Me (**a**); R = OMe, R¹ = R² = Me (**b**); R = NO₂, R¹ = R² = Me (**c**);
 R = Cl, R¹ = R² = Me (**d**); R = OMe, R¹ = Bn, R² = H (**e**); R = OMe, R¹ = CH₂CH₂OH, R² = H (**f**);
 X = Br: R = OMe, R¹ = R² = Me (**g**).

Схема 4



ся образованием целевых пиразолов **3a–g** с выходом до 81% в течение 8 ч.

Взаимодействие 1,1-дихлорпента-1,4-диен-3-онов **1a–d** с диметилгиразином протекает хемо- и стереоселективно с образованием *E*-изомеров (*E*)-5-хлор-3-стирил-1-метил-1*H*-пиразолов **3a–d**. Заместитель, находящийся в *para*-положении бензольного кольца диенонов **1**, не оказывает принципиального влияния на протекание реакции. Выход пиразолов **3b** и **c**, содержащих электронодонорную метоксигруппу или электроноакцепторную нитрогруппу, составил 58 или 57% соответственно. Низкий выход (36%) наблюдался при получении пиразола **3a**, что вызвано, вероятно, неустойчивостью исходного (*E*)-1,1-дихлор-5-фенилпента-1,4-диен-3-она (**1a**), подвергающегося ретроакции.

Взаимодействие дихлорбромдиенона **2** с диметилгиразином протекает хемоселективно с образованием 5-хлор-1*H*-пиразола **3g** с выходом 64%.

Нами показано, что 2-гидроксиэтилгидразин и бензилгидразин также вступают в реакцию с диеноном **1b** с образованием целевых 3-алкенил-5-хлорпиразолов **3e, f**. Оптимальные условия реакции аналогичны взаимодействию диенонов **1** с 1,1-диметилгидразином: перемешивание в среде диэтилового эфира в течение 8 ч в присутствии триэтиламина. Выход пиразолов **3e** и **f** составил 27 и 61% соответственно.

На примере бромсодержащего пиразола **3g** продемонстрирована возможность дегидробромирования, которое протекает при 120°C в течение 24 ч в ДМСО в присутствии фторида калия с образованием 3-(этинил)-1*H*-пиразола **4** с выходом 69% (схема 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR (США) в таблетках KBr или тонком слое. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (Германия) (400.1, 100.6 МГц) в растворах CDCl_3 . Химические сдвиги представлены в м.д., в качестве внутреннего стандарта использовали собственный химический сдвиг хлороформа (7.26 м.д. для ЯМР ^1H и 77.2 м.д. для ЯМР ^{13}C). Масс-спектры записаны на хроматомасс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A (Япония) (ионизация электронным ударом 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Finnigan Flash (Германия) серии 1112. Для колоночной хроматографии использован силикагель 230–400 меш. Исходные реагенты использовали марки Sigma-Aldrich, растворители очищали с помощью стандартных методов.

Соединения 1a–d (общая методика). Раствор 4,4-дихлорбут-3-ен-2-она (0.973 г, 7 ммоль), соответствующего арилкарбальдегида (7 ммоль) кипятили в 5 мл хлороформа в присутствии 2 капель серной кислоты в течение 16 ч. Реакционную массу охлаждали, промывали водой 1×5 мл. Органический слой сушили сульфатом магния. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток пропускали через слой силикагеля на воронке Шотта или выделяли с помощью колоночной хроматографии.

(*E*)-1,1-Дихлор-5-фенилпента-1,4-диен-3-он (1a). Выход 1.351 г (85%), т.пл. 78–79°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662, 1602, 1568, 1258. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.83 д [1H, =CHC(O), 3J 16.1 Гц], 6.90 с (1H, =CH), 7.39–7.43 м (3H, C_6H_5), 7.54–7.58 м (2H, C_6H_5), 7.63 д (1H, =CH, 3J 16.1 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.3, 127.9, 128.7, 129.2, 131.1, 134.3, 138.1, 144.9, 185.5. Найдено, %: С 58.57; Н 3.59. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 58.18; Н 3.55.

(Е)-1,1-Дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (1b). Выход 1.278 г (71%), R_f 0.33 (хлороформ), т.пл. 85–88°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662, 1602, 1568, 1258. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.88 с (3H, CH_3), 6.71 д [1H, $=\text{CHC}(\text{O})$, 3J 16.0 Гц], 6.87 с (1H, $=\text{CH}$), 6.93 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.8 Гц), 7.53 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.8 Гц), 7.60 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 16.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.6, 114.7, 124.1, 126.6, 127.1, 130.6, 134.5, 144.9, 162.3, 185.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 (95.4) $[M]^+$, 241 (20.0), 225 (75.3), 221 (89.0), 193 (22.4), 178 (17.0), 161 (100), 149 (18.7), 133 (63.8), 118 (33.4), 115 (36.2), 89 (55.4), 77 (41.1). Найдено, %: С 56.49; Н 3.95. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.06; Н 3.92.

(Е)-1,1-Дихлор-5-(4-нитрофенил)пента-1,4-диен-3-он (1c). Выход 1.733 г (91%), т.пл. 138–140°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1678, 1618, 1567, 1340. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.91 с (1H, $=\text{CH}$), 6.93 д [1H, $=\text{CHC}(\text{O})$, 3J 16.1 Гц], 7.65 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 16.1 Гц), 7.72 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 8.27 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 124.4, 126.0, 129.2, 129.6, 136.9, 140.4, 141.5, 184.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 271 (31.1) $[M]^+$, 256 (69.6), 254 (90.8), 236 (23.0), 224 (78.2), 176 (51.0), 164 (20.5), 162 (59.5), 130 (54.5), 123 (100), 102 (80.0), 91 (32.9), 74 (59.5). Найдено, %: С 48.78; Н 2.56. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 48.56; Н 2.59.

(Е)-1,1-Дихлор-5-(4-хлорфенил)пента-1,4-диен-3-он (1d). Выход 0.970 г (53%), т.пл. 98–100°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1663, 1605, 1562. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.79 д [1H, $=\text{CHC}(\text{O})$, 3J 16.0 Гц], 6.89 с (1H, $=\text{CH}$), 7.39 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 7.50 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 7.58 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 16.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 126.2, 126.6, 129.5, 129.8, 132.8, 135.6, 137.1, 143.3, 185.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 261 (25.2) $[M]^+$, 227 (65.4), 225 (100), 162 (41.5), 161 (13.4), 137 (29.5), 125 (20.5), 123 (28.5), 101 (49.1), 75 (45.1). Найдено, %: С 50.77; Н 2.67. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 50.52; Н 2.70.

4-Бром-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (2). К 257 мг (1 ммоль) (Е)-1,1-

дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-она (**1b**) в 5 мл хлороформа (абсолютного) по каплям прибавляли 160 мг (1 ммоль) брома в 2 мл хлороформа при -30°C в течение 10 мин. Реакцию выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. Нагревали до комнатной температуры, растворитель отгоняли при пониженном давлении. К остатку прибавляли 15 мл диэтилового эфира и по каплям 111 мг (1.1 ммоль) триэтиламина. Выдерживали в течение 1 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии. Выход 323 мг (96%), R_f 0.58 (хлороформ), т.пл. 78–79°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1663, 1584, 1508, 1258. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.87 с (3H, CH_3), 6.98 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.8 Гц), 7.24 с (1H, $=\text{CH}$), 7.96 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.8 Гц), 8.01 с (1H, $\text{CH}=\text{CBr}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.6, 114.3, 119.5, 124.2, 126.0, 133.3, 141.5, 162.1, 182.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 (21.6) $[M]^+$, 255 (100), 192 (13.3), 149 (12.8), 123 (80.9), 89 (44.5). Найдено, %: С 43.23; Н 2.74. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrCl}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 42.90; Н 2.70.

Соединения 3a–g (общая методика). К раствору 1,1-дихлор-5-арилпента-1,4-диен-3-она **1** (0.5 ммоль), гидразина (0.55 ммоль) в 2 мл диэтилового эфира (для соединений **3c**, **f** в 2 мл ТГФ) прибавляли триэтиламин (51 мг, 0.5 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии.

(Е)-1-Метил-3-стирил-5-хлор-1H-пиразол (3a). Получен из 114 мг (0.5 ммоль) (Е)-1,1-дихлор-5-фенилпента-1,4-диен-3-она (**1a**), 33 мг (0.55 ммоль) 1,1-диметилгидразина. Выход 39 мг (36%), R_f 0.4 (гексан–диэтиловый эфир, 2:1), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3133, 3029, 2942, 1598, 1506, 1470. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.83 с (3H, CH_3), 6.40 с (1H, CH^4), 7.00 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 16.6 Гц), 7.05 д (1H, $=\text{CH}-\text{Ph}$, 3J 16.6 Гц), 7.24–7.28 м (1H, C_6H_5), 7.33–7.37 м (2H, C_6H_5), 7.47–7.49 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 36.3, 101.8, 120.3, 126.6, 127.9, 128.2, 128.8, 130.4, 137.0, 150.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 (82.6) $[M]^+$, 183 (18.3), 176 (100), 168 (25.5), 142 (24.8), 140 (28.7), 115 (38.2), 102 (13.3), 77 (37.3). Найдено,

%: С 66.53; Н 5.09. $C_{12}H_{11}ClN_2$. Вычислено, %: С 65.91; Н 5.07.

(*E*)-1-Метил-3-(4-метоксистирил)-5-хлор-1*H*-пиразол (3b). Получен из 129 мг (0.5 ммоль) (*E*)-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-она (**1b**), 33 мг (0.55 ммоль) 1,1-диметилгидразина. Выход 72 мг (58%), R_f 0.2 (гексан–диэтиловый эфир, 3:1), т.пл. 103–105°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3135, 3032, 2937, 1601, 1513, 1469, 1249. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.81–3.82 м (6H, CH_3 , OCH_3), 6.36 с (1H, CH^4), 6.84–6.89 м (3H, =CH, C_6H_4), 6.98 д (1H, =CH–Ar, 3J 16.5 Гц), 7.41 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.2, 55.4, 99.7, 101.6, 114.3, 118.2, 127.8, 128.1, 129.8, 130.0, 150.4, 159.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 248 (100) [M] $^+$, 233 (15.0), 206 (54.4), 192 (18.6), 164 (32.9), 128 (18.9), 89 (22.0), 77 (15.0), 63 (22.6). Найдено, %: С 63.31; Н 5.30. $C_{13}H_{13}ClN_2O$. Вычислено, %: С 62.78; Н 5.27.

(*E*)-1-Метил-3-(4-нитростирил)-5-хлор-1*H*-пиразол (3c). Получен из 136 мг (0.5 ммоль) (*E*)-1,1-дихлор-5-(4-нитрофенил)пента-1,4-диен-3-она (**1c**), 33 мг (0.55 ммоль) 1,1-диметилгидразина. Выход 75 мг (57%). R_f 0.5 (гексан–диэтиловый эфир, 2:1), т.пл. 164–165°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3135, 3038, 2926, 1593, 1513, 1341. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.87 с (3H, CH_3), 6.45 с (1H, CH^4), 7.07 д (1H, =CH, 3J 16.4 Гц), 7.15 д (1H, =CH–Ar, 3J 16.4 Гц), 7.59 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 8.21 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.5, 102.6, 124.3, 124.8, 127.0, 127.8, 128.7, 142.6, 147.2, 149.1. Найдено, %: С 54.87; Н 3.78. $C_{12}H_{10}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 54.66; Н 3.82.

(*E*)-1-Метил-5-хлор-3-(4-хлорстирил)-1*H*-пиразол (3d). Получен из 131 мг (0.5 ммоль) (*E*)-1,1-дихлор-5-(4-хлорфенил)пента-1,4-диен-3-она (**1d**), 33 мг (0.55 ммоль) 1,1-диметилгидразина. Выход 103 мг (81%). R_f 0.4 (гексан–диэтиловый эфир, 3:1), т.пл. 101–103°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3133, 3043, 2926, 1639, 1503. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.84 с (3H, CH_3), 6.39 с (1H, CH^4), 6.94 д (1H, =CH, 3J 16.5 Гц), 6.99 д (1H, =CH–Ar, 3J 16.5 Гц), 7.31 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 7.39 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.2, 101.9, 120.8, 127.7, 128.2, 128.9, 129.0, 133.4, 135.4, 149.7. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 252 (21.6) [M] $^+$, 210 (91.0), 202 (14.3), 176 (31.4), 149 (24.4),

140 (32.3), 101 (26.6), 76 (27.9), 75 (32.1). Найдено, %: С 54.87; Н 3.78. $C_{12}H_{10}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 54.66; Н 3.82.

(*E*)-1-Бензил-3-(4-метоксистирил)-5-хлор-1*H*-пиразол (3e). Получен из 129 мг (0.5 ммоль) (*E*)-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-она (**1b**), 67 мг (0.55 ммоль) бензилгидразина. Выход 44 мг (27%), R_f 0.3 (гексан–диэтиловый эфир, 3:1), т.пл. 86–87°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3131, 3033, 2934, 1605, 1515, 1458, 1254. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.83 с (3H, OCH_3), 5.34 с (2H, CH_2), 6.45 с (1H, CH^4), 6.89–6.95 м (3H, =CH, C_6H_4), 7.01 д (1H, =CH–Ar, 3J 16.5 Гц), 7.24–7.44 м (7H, C_6H_4 , C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 52.9, 55.4, 101.9, 114.3, 118.3, 127.4, 127.9, 128.0, 128.1, 128.8, 129.7, 130.3, 136.2, 151.0, 159.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 324 (46.1) [M] $^+$, 233 (15.5), 206 (13.4), 198 (32.5), 91 (100). Найдено, %: С 70.63; Н 5.27. $C_{19}H_{17}ClN_2O$. Вычислено, %: С 70.26; Н 5.28.

(*E*)-2-[3-(4-Метоксистирил)-5-хлор-1*H*-пиразол-1-ил]этан-1-ол (3f). Получен из 129 мг (0.5 ммоль) (*E*)-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-она (**1b**), 42 мг (0.55 ммоль) 2-гидразинилэтан-1-ола. Выход 85 мг (61%), R_f 0.2 (гексан–диэтиловый эфир, 5:1), т.пл. 113–114°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3304, 3136, 3036, 2958, 1604, 1514, 1466, 1257. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.39 уш.с (1H, OH), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.00–4.04 м (2H, CH_2), 4.21 т (2H, NCH_2 , 3J 5.0 Гц), 6.38 с (1H, CH^4), 6.83–6.90 м (3H, =CH, C_6H_4), 6.98 д (1H, =CH–Ar, 3J 16.4 Гц), 7.41 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 50.5, 55.4, 61.3, 101.6, 114.3, 117.8, 127.9, 128.4, 129.5, 130.6, 151.0, 159.7. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 263 (100), 228 (34.6), 221 (55.4), 182 (25.6), 176 (35.1), 140 (54.9), 114 (17.5), 102 (19.2), 76 (42.2). Найдено, %: С 60.79; Н 5.44. $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 60.33; Н 5.42.

3-[1-Бром-2-(4-метоксифенил)винил]-5-хлор-1-метил-1*H*-пиразол (3g). Получен из 168 мг (0.5 ммоль) 4-бром-1,1-дихлор-5-(4-метоксифенил)пента-1,4-диен-3-она (**2**), 33 мг (0.55 ммоль) 1,1-диметилгидразина. Выход 105 мг (64%), R_f 0.3 (гексан–диэтиловый эфир, 3:1), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3140, 2948, 1605, 1512, 1461, 1249. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.81–3.84 м (6H, CH_3 , OCH_3), 6.48 с (1H, CH^4), 6.91 д (2H,

C_6H_4 , 3J 8.4 Гц), 7.54 с (1H, =CH), 7.74 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.5, 55.3, 104.0, 112.1, 113.7, 128.0, 128.1, 130.9, 131.0, 151.1, 159.6. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 326 (50.8) $[M]^+$, 247 (100), 32 (25.3), 212 (31.8), 197 (14.1), 169 (12.1), 124 (17.5), 108 (13.0), 89 (12.5). Найдено, %: C 47.98; H 3.71. $C_{13}H_{12}BrClN_2O$. Вычислено, %: C 47.66; H 3.69.

1-Метил-3-[(4-метоксифенил)этинил]-5-хлор-1H-пиразол (4). К 131 мг (0.4 ммоль) 3-[1-бром-2-(4-метоксифенил)винил]-5-хлор-1-метил-1H-пиразола (**3g**) в 2 мл ДМСО прибавляли 116 мг (2 ммоль) KF. Реакционную массу выдерживали при перемешивании в течение 24 ч при 100°C. Охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 10 мл воды. Экстрагировали этилацетатом 3×10 мл. Органическую фазу объединяли, промывали водой 2×10 мл, насыщенным раствором хлорида натрия 1×10 мл. Сушили сульфатом магния. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Очищали с помощью колоночной хроматографии. Выход 68 мг (69%), масло. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3122, 2961, 2216, 1605, 1519, 1457, 1250. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.80 с (3H, OCH $_3$), 3.83 с (3H, CH $_3$), 6.35 с (1H, CH 4), 6.85 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц), 7.46 д (2H, C_6H_4 , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.6, 55.4, 80.2, 90.2, 108.0, 114.1, 114.6, 127.5, 133.3, 134.9, 160.0. Найдено, %: C 63.74; H 4.50. $C_{13}H_{11}ClN_2O$. Вычислено, %: C 63.29; H 4.49.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы полиненасыщенные карбонильные соединения – 1,1-дихлор-5-арилпента-1,4-диен-3-оны, перспективные полифункциональные строительные блоки. На основе их реакции с гидразинами разработан метод синтеза 3-алкенил-5-хлорпиразолов, а также 3-этинил-5-хлорпиразола. Полученные соединения перспективны в качестве лигандов, реагентов для последующих реакций с участием кратных связей в синтезе полигетероциклических производных.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные и аналитические данные были получены с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования на базе Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кобелевская Валентина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2614-9095>

Зинченко Сергей Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6428-2137>

Попов Александр Витальевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0059-107X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marinescu M. *Antibiotics*. **2021**, 10, 1–29. doi 10.3390/antibiotics10081002
2. Faria J.V., Vegi P.F., Miguita A.G.C., Silva dos Santos M., Boechat N., Bernardino A.M.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5891–5903. doi 10.1016/j.bmc.2017.09.035
3. Karrouchi K., Radi S., Ramli Y., Taoufik J., Mabkhot Y.N., Al-aizari F.A., Ansar M. *Molecules*. **2018**, 23, 134. doi 10.3390/molecules23010134
4. Ansari A., Ali A., Asif M., Shamsuzzaman. *New J. Chem.* **2017**, 41, 16–41. doi 10.1039/c6nj03181a
5. Khan M.F., Alam M.M., Verma G., Akhtar W., Akhter M., Shaquiquzzaman M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 120, 170–201. doi 10.1016/j.ejmech.2016.04.077
6. Küçükgülzel Ş.G., Şekardeş S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 786–815. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
7. Bennani F.E., Doudach L., Gherrah Y., Ramli Y., Karrouchi K., Ansar M., Faouzi M.El. A. *Bioorg. Chem.* **2020**, 97, 103470. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103470
8. Silva V.L.M., Elguero J., Silva A.M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 156, 394. doi 10.1016/j.ejmech.2018.07.007
9. Jeschke P. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101513. doi 10.1002/ejoc.202101513
10. Kashyap S., Singh R., Singh U.P. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, 417, 213369. doi 10.1016/j.ccr.2020.213369
11. Alkorta I., Claramunt R.M., Dies-Barra E., Elguero J., de la Hoz A., Lopez C. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 339, 153–182. doi 10.1016/j.ccr.2017.03.011
12. Mukherjee R. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 203, 151–218. doi 10.1016/S0010-8545(99)00144-7
13. Dias H.R.V., Lovely C.J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3223–3238. doi 10.1021/cr078362d
14. El Boutaybi M., Taleb A., Touzani R., Bahari Z. *Mater. Today Proc.* **2020**, 31, 96–102. doi 10.1016/j.matpr.2020.06.249

15. El Boutaybi M., Taleb A., Touzani R., Bahari Z. *Arab. J. Chem. Environ. Res.* **2020**, 07, 1–11.
16. Pettinari C., Tăbăcaru A., Galli S. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 307, 1–31. doi 10.1016/j.ccr.2015.08.005
17. Aysha T.A., Mohamed M.B. I., El-Sedik M.S., Youssef Y.A. *Dyes Pigm.* **2021**, 196, 109795. doi 10.1016/j.dyepig.2021.109795
18. Demircali A., Karci F., Sari F. *Colorat. Technol.* **2021**, 137, 280–291. doi 10.1111/cote.12530
19. Tao T., Zhao X.-L., Wang Y.-Y., Oian H.-F., Huang W. *Dyes Pigm.* **2019**, 166, 226–232. doi 10.1016/j.dyepig.2019.03.046
20. Fustero S., Sánchez-Roselló M., Barrio P., Simón-Fuentes A. *Chem Rev.* **2011**, 111, 6984–7034. doi 10.1021/cr2000459
21. Fustero S., Simón-Fuentes A., Sanz-Cervera J.F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41, 253–290. doi 10.1080/00304940903077832
22. Janin Y.L. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3924–3958. doi 10.1021/cr200427q
23. Abdelhamid I.A., Hawass M.A.E., Sanad S.M.H., Elwahy A.H.M. *Arkivoc.* **2021**, i, 162–235. doi 10.24820/ark.5550190.p011.404
24. Abdelhamid I.A., Hawass M.A.E., Sanad S.M.H., Elwahy A.H.M. *Arkivoc.* **2021**, ix, 42–74. doi 10.24820/ark.5550190.p011.542
25. Zhang Q., Hu B., Zhao Y., Zhao S., Wang Y., Zhang B., Yan S., Yu F. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1154–1159. doi 10.1002/ejoc.201901886
26. Moon H.R., Yu J., Kim K.H., Kim J.N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, 36, 1189–1195. doi 10.1002/bkcs.10225
27. Almirante N., Cerri A., Fedrizzi G., Marazzi G., Santagostino M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3287–3290. doi 10.1016/S0040-4039(98)00472-9
28. Adamo M.F.A., Adlington R.M., Baldwin J.E., Pritchard G. J., Rathmell R. E. *Tetrahedron.* **2003**, 59, 2197–2205. doi 10.1016/S0040-4020(03)00244-8
29. Baldwin J.E., Pritchard G.E., Rathmell R.E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**, 2906–2908. doi 10.1039/b108645f
30. Sherin D.R., Rajasekharan K.N. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2015**, 348, 908–914. doi 10.1002/ardp.201500305
31. Zona C., La Ferla B.L. *Label Compd. Radiopharm.* **2011**, 54, 629–632. doi 10.1002/jlcr.1907
32. Shim J.S., Kim D.H., Jung H.J., Kim J.H., Lim D., Lee S.-K., Kim K.-W., Ahn J.W., Yoo J.-S., Rho J.-R., Shin J., Kwon H. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2439–2444. doi 10.1016/S0968-0896(02)00116-5
33. Kim H.T., Ha H., Kang G., Kim O.S., Ryu H., Biswas A.K., Lim S.M., Baik M.-H., Joo J.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16262–16266. doi 10.1021/anie.201709162
34. Jagtap R.A., Vinod C.P., Punji B. *ACS Catal.* **2019**, 9, 431–441. doi 10.1021/acscatal.8b04267
35. Arbačiauskienė E., Martynaitis V., Krikštolaitytė S., Holzer W., Šačkus A. *Arkivoc.* **2011**, xi, 1–21. doi 10.3998/ark.5550190.0012.b01
36. Mazeikaite R., Sudzius J., Urbelis G., Labanauskas L. *Arkivoc.* **2014**, vi, 54–71. doi 10.3998/ark.5550190.p008.842
37. Karabiyikoglu S., Zora M. *Appl. Organometal. Chem.* **2016**, 30, 876–885. doi 10.1002/aoc.3516
38. Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Elguero J. *Heterocycles.* **2003**, 60, 879–886. doi 10.3987/COM-02-9698
39. Eller G.A., Vilkauskaitė G., Arbačiauskienė E., Šačkus A., Holzer W. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 541–547. doi 10.1080/00397911003629382
40. Vilkauskaitė G., Šačkus A., Holzer W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5123–5133. doi 10.1002/ejoc.20110026
41. Arbačiauskienė E., Vilkauskaitė G., Šačkus A., Holzer W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1880–1890. doi 10.1002/ejoc.201001560
42. Liu J., Xu E., Jiang J., Huang Z., Zheng L., Liu Z.-Q. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 2202–2205. doi 10.1039/c9cc09657d
43. Mi P., Lang J., Lin S. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7986–7989. doi 10.1039/c9cc03363g
44. Fan Z., Feng J., Hou Y., Rao M., Cheng J. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7981–7985. doi 10.1021/acs.orglett.0c02911
45. Yoshimatsu M., Kawahigashi M., Honda E., Kataoka T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1997**, 695–700. doi 10.1039/A605542G
46. Levkovskaya G.G., Kobelevskaya V.A., Rudyakova E.V., Ha K.H., Samultsev D.O., Rozentsveig I.B. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 1844–1851. doi 10.1016/j.tet.2011.01.028
47. Кобелевская В.А., Попов А.В., Левковская Г.Г., Рудякова Е.В., Розенцвейг И.Б. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1493–1496. [Kobelevskaya V.A., Popov A.V., Levkovskaya G.G., Rudyakova E.V., Rozentsveig I.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1505–1508.] doi 10.1134/S1070428018100111
48. Levkovskaya G.G., Rudyakova E.V., Kobelevskaya V.A., Popov A.V., Rozentsveig I.B. *Arkivoc.* **2016**, iii, 82–89. doi 10.3998/ark.5550190.p009.383

49. Popov A.V., Kobelevskaya V.A., Larina L.I., Levkovskaya G.G. *Mendeleev Comm.* **2017**, 27, 178–179. doi 10.1016/j.mencom.2017.03.024
50. Popov A.V., Kobelevskaya V.A., L.I. Larina I.B. Rozentsveig B. *Arkivoc.* **2019**, vi, 1–14. doi 10.24820/ark.5550190.p010.934
51. Кобелевская В.А., Попов А.В., Никитин А. Я., Левковская Г.Г. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 145–147. [Kobelevskaya V.A., Popov A.V., Nikitin A.Ya., Levkovskaya G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 144–146.] doi 10.1134/S1070428017010298
52. Кобелевская В.А., Дьячкова С.Г., Попов А.В., Левковская Г.Г. *ЖОрХ.* **2016**, 52, 915–917. [Kobelevskaya V.A., D'yachkova S.G., Popov A.V., Levkovskaya G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 911–913.] doi 10.1134/S1070428016060270

2,2-Dichlorovinulketones-Based 5-Chloro-3-styryl-1*H*-pyrazoles Synthesis

V. A. Kobelevskaya*, S. V. Zinchenko, and A. V. Popov

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

*e-mail: valkob@irioc.irk.ru

Received June 2, 2022; revised June 15, 2022; accepted June 16, 2022

Condensation of 4,4-dichlorobut-3-en-2-one with aromatic aldehydes in the presence of catalytic amounts of sulfuric acid leads to the formation of 1,1-dichloro-5-(4-*R*-phenyl)penta-1,4-diene-3-ones. The reaction of 1,4-dien-3-ones with hydrazines proceeds chemo- and regioselectively under mild conditions with the formation of (*E*)-1-methyl-3-styryl-5-chloro-1*H*-pyrazoles with a yield reaching 81%. 4-Bromo-1,1-dichloro-5-(4-methoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one reacts with dimethylhydrazine to give 3-[1-bromo-2-(4-methoxyphenyl)vinyl]-5-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazole, which in the presence of KF in DMSO at 120°C forms 1-methyl-3-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-5-chloro-1*H*-pyrazole with 69% yield. The structure of the synthesized compounds has been confirmed using IR, NMR spectroscopies, mass spectrometry, and elemental analysis.

Keywords: 2,2-dichlorovinylketones, condensation, cross-linked dienones, hydrazines, 1,4-dien-3-ones, 5-chloro-1*H*-pyrazoles, 3-alkenyl-1*H*-pyrazoles, 3-alkinyl-1*H*-pyrazoles