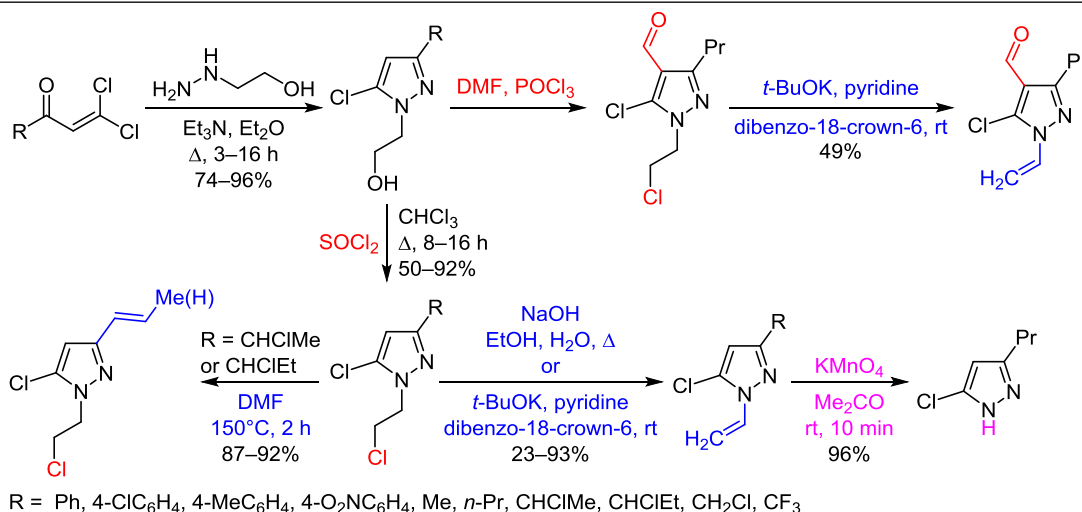


Региоселективный синтез 1-винил- и 3-алкенил-5-хлор-1*H*-пиразолов

Валентина А. Кобелевская^{1*}, Людмила И. Ларина¹, Александр В. Попов¹

¹ Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия; e-mail: valkob@iriokh.irk.ru

Поступило 20.04.2022
Принято после доработки 24.05.2022



Взаимодействие 2,2-дихлорвинилкетонов с 2-(гидроксиэтил)гидразином приводит к образованию 3-замещенных 1-(2-гидроксиэтил)-5-хлор-1*H*-пиразолов. Кипячение 1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразолов в CHCl₃ в присутствии тионилхлорида завершается образованием 5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразолов. 1-Винил-5-хлор-1*H*-пиразолы были получены элиминированием хлороводорода из соответствующих 5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразолов под действием NaOH в EtOH или *t*-BuOK в пиридине. Синтез 1-винил-3-пропил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбальдегида осуществлен из 3-пропил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразол-4-карбальдегида при использовании *t*-BuOK в пиридине. 3-Алкенил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразолы образуются в результате элиминирования HCl из соответствующих 3-(α -хлоралкил)-1*H*-пиразолов в ДМФА при 150°C.

Ключевые слова: 3-алкенил-1*H*-пиразолы, 1-винил-1*H*-пиразолы, 2,2-дихлорвинилкетоны, 5-хлор-1*H*-пиразолы.

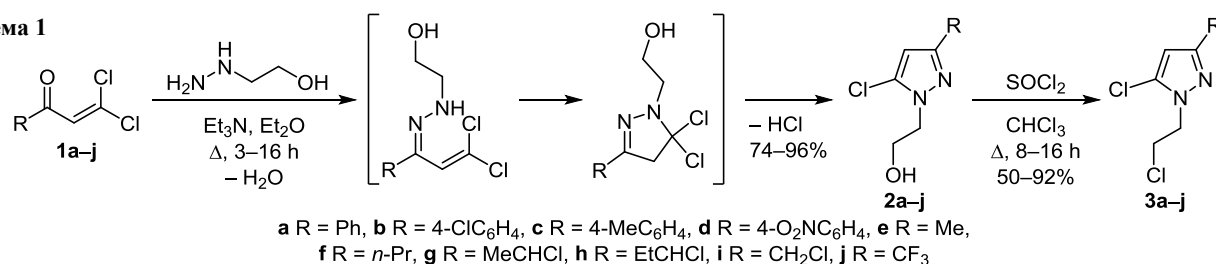
Интерес к разработке методов получения пиразолов с различным набором функциональных групп обусловлен широким применением производных пиразольного ряда в качестве лекарственных препаратов,¹ пестицидов,² полидентатных лигандов,³ металлоорганических каркасов,⁴ красителей.⁵ Пиразол и его замещенные производные занимают одну из лидирующих позиций в синтезе фармакологических средств, благодаря наличию широкого спектра биологической активности,^{1,6} в том числе обезбаливающей,⁷ антибактериальной,⁸ противовоспалительной,⁹ противомикробной,¹⁰ противовирусной.¹¹ Среди пиразолов представлены соединения подавляющие аппетит,¹² снижающие уровень холестерина,¹³ а также соединения, обладающие противораковыми^{6d} и антиоксидантными^{6b} свойствами. В ряду

лекарственных препаратов, содержащих пиразольный цикл, хорошо известны цефекоксид, силденафил, лоназолак, тепоксалин и многие другие. Полимеры, полученные на основе *N*-винилпиразолов, обладают ценными протонпроводящими, полупроводниковыми, оптическими свойствами.¹⁴

Таким образом, поиск новых удобных подходов к синтезу функционально замещенных пиразолов, являющихся реагентами, мономерами, лигандами, потенциально биологически активными соединениями или их прекурсорами, является важной задачей, актуальность которой не вызывает сомнений.

Один из наиболее распространенных методов синтеза пиразолов основан на взаимодействии 1,3-дикарбонильных соединений или их синтетических эквива-

Схема 1



лентов (δ -кетоэфиров, δ -кетонитрилов, α,δ -ненасыщенных кетонов) с гидразинами.¹⁵ Особенностью такого метода является то, что взаимодействие с арил(гетарил)-гидразинами в большинстве случаев протекает хемоселективно с образованием единственного продукта реакции. Однако в реакциях с алкилгидразинами селективность часто отсутствует, происходит образование смесей трудноразделимых изомерных 3(5)-замещенных пиразолов.

Проблема образования изомерных 3(5)-замещенных пиразолов отсутствует при использовании другого метода их получения, основанного на реакции арил(алкил)гидразинов с 2,2-дихлорвинилкетонами.¹⁶ В этом случае хемо- и региоселективно получают 1-алкил(арил)-3-R-5-хлор-1*H*-пиразолы, при этом изомерные структуры с иным расположением заместителей R в пиразольном цикле не образуются. Атом хлора, находящийся в положении 5 пиразольного цикла, является относительно малоподвижным, однако он способен нуклеофильно замещаться при наличии электроноакцепторных групп в структуре гетероцикла, что увеличивает синтетическую значимость 5-хлор-1*H*-пиразолов.¹⁷

Продолжая развивать методы синтеза различных гетероциклических систем на основе 2,2-дихлорвинилкетон, в настоящей работе мы исследовали взаимодействие последних с 2-(гидроксиэтил)гидразином с целью разработки подходов к получению новых гидроксилзамещенных и винилзамещенных пиразолов.

При взаимодействии 2,2-дихлорвинилкетон **1a–j** с 2-(гидроксиэтил)гидразином в присутствии триэтиламина в качестве основания в диэтиловом эфире за 3–16 ч образуются 2-(5-хлор-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-олы **2a–j** с хорошими выходами, достигающими 96% (схема 1).

Реакция протекает хемоселективно, предположительно, через образование промежуточных гидразонов, которые в условиях реакции внутримолекулярно циклизуются в 5,5-дихлор-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы с последующей ароматизацией, приводящей к 5-хлор-1*H*-пиразолам **2a–j**. Для вовлечения в реакцию с 2-(гидроксиэтил)гидразином 2,2-дихлорвинилкетон **1a,d,g–i**, содержащих в структуре фенильный, 4-нитрофенильный или галогеналкильный заместитель, требуется более длительное время (до 16 ч).

Согласно литературным данным, для пиразолов, не содержащих атом галогена в пиразольном цикле, замещение гидроксильной группы в *N*-(2-гидроксиэтильном) фрагменте на атом брома проводили при кипячении в среде PBr₃ в течение 16 ч¹⁹ или при

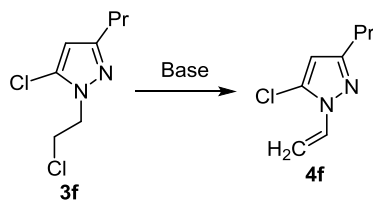
использовании системы PBr₃–пиридин в течение 3 сут при комнатной температуре.²⁰ Также отмечено замещение гидроксильной группы на атом хлора при использовании системы CCl₄–Ph₃P в течение 3 сут при комнатной температуре.²¹

В настоящей работе нами установлено, что замещение гидроксильной группы в пиразолах **2a–j** может быть реализовано под действием 2 экв. тионилхлорида при кипячении в CHCl₃ (схема 1). Полная конверсия пиразолов **2a–j** происходила за 8–16 ч, при этом выходы продуктов **3a–j** достигали 92%. В оптимальных условиях 3-пропил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразол (**3f**) был получен с выходом 74% за 8 ч. Повышение температуры реакции до 100°C и проведение синтеза в запаянной ампуле не позволили осуществить синтез соединения **3f** с более высоким выходом. Наряду с замещением гидроксильной группы на атом хлора протекают побочные процессы, приводящие к осмолению реакционной смеси. При использовании в качестве хлорирующего агента PCl₅ протекает побочная реакция хлорирования пиразольного цикла по положению 4. В этом случае выход соединения **3f** составил 51%.

Для оптимизации условий синтеза целевых 1-винил-5-хлор-1*H*-пиразолов **4** в качестве модельного соединения был выбран 1-(2-хлорэтил)пиразол **3f**. Стоит отметить, что синтез 1-винил-1*H*-пиразолов с общей структурой **4** из 1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразолов **3** отмечен на двух примерах в ранней работе.²² В указанной работе описан синтез соединений **4a,e**, который проводили в EtOH в присутствии двукратного мольного избытка KOH в течение 30 мин, однако выходы продуктов не указаны.

Установлено, что при воспроизведении описанных ранее²² условий на примере соединения **3f** целевой продукт – 1-винил-3-пропил-5-хлор-1*H*-пиразол (**4f**) – не образуется (табл. 1, опыт 1). После кипячения в течение 2 ч в системе EtOH–H₂O 1-(винил)пиразол **4f** был выделен с выходом 29% (табл. 1, опыт 2). Использование в качестве основания NaOH позволило увеличить выход соединения **4f** до 35% (табл. 1, опыт 3). Повышение температуры реакции до 120°C (в ампуле) и уменьшение количества воды до 0.4 мл увеличило выход соединения **4f** до 46% (табл. 1, опыт 4). Проведение реакции при микроволновой активации с контролем температуры (100°C) позволяет за 2 ч провести реакцию с полной конверсией исходного 1-(2-хлорэтил)пиразола **3f** и выходом целевого 1-(винил)пиразола **4f** 50% (табл. 1, опыт 5).

Наименее трудоемкими условиями для проведения дегидрохлорирования являются кипячение в течение

Таблица 1. Оптимизация условий реакции получения 1-винил-3-пропил-5-хлор-1*H*-пиразола (**4f**)*

Опыт	Основание (ммоль)	Растворитель (мл)	Температура, °С	Время, ч	Выход соединения 4f , %
1	КОН (1.0)	EtOH (абс.) (2)	Кипячение	0.5	— ²²
2	КОН (1.2)	EtOH (2), H ₂ O (1)	Кипячение	2	29
3	NaOH (1.2)	EtOH (2), H ₂ O (1)	Кипячение	2	35
4	NaOH (1.2)	EtOH (1), H ₂ O (0.4)	120	2	46
5	NaOH (1.2)	EtOH (1), H ₂ O (0.4)	100 (MW)	2	50
6	NaOH (1)	EtOH (1), H ₂ O (0.4)	Кипячение	4	53
7	NaOH (3.4)	EtOH (1), H ₂ O (0.4)	Кипячение	4	24
8	NaOH (1.2)	DMF (2)	120	4	31
9	NaOH (1.2)	DMF (2)	150	4	< 5
10	NaOH (1.0)	DMCO (2)	150	4	Следы
11	NaOH (5.0)	PhH (1), H ₂ O (0.2), BnEt ₃ NCl (0.002)	80	1	Следы
12	<i>t</i> -BuOK (0.6)	<i>t</i> -BuOH (3)	Кипячение	2	Следы
13	<i>t</i> -BuOK (0.6)	Пиридин (2)	Комн. т.	24	42
14	<i>t</i> -BuOK (1.0)	Пиридин (2), дибензо-18-краун-6-эфир (10 моль %)	Комн. т.	8	56

* Все опыты проводили с 0.5 ммоль исходного 1-(2-хлорэтил)пиразола **3f**.

4 ч, двукратный мольный избыток NaOH, использование водно-спиртовой системы в качестве растворителя (метод I). Выход 1-(винил)пиразола **4f** в таких условиях составил 53% при полной конверсии исходного 1-(2-хлорэтил)пиразола **3f** (табл. 1, опыт 6). Увеличение концентрации реагентов приводит к значительному снижению выхода целевого продукта (до 24%, табл. 1, опыт 7). Кроме того, выходы снижаются при проведении реакции в DMF, DMCO, бензоле (табл. 1, опыты 8–11), а также в MeCN или 1,4-диоксане. Проведение реакций в *t*-BuOH в присутствии *t*-BuOK при кипячении приводит к образованию целевого продукта в следовых количествах (табл. 1, опыт 12). Однако в пиридине в присутствии дибензо-18-краун-6-эфира (метод II) 1-винилпиразол **4f** был получен с выходом 56% (табл. 1, опыт 14).

Найденные оптимальные условия (методы I и II) были использованы для получения ряда 1-винил-5-хлорпиразолов **4a–i**, содержащих различные заместители в положении 3 (табл. 2). 5-Хлор-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразолы **3a–c**, содержащие в положении 3 пиразольного цикла фенильный, 4-хлорфенильный или 4-метилфенильный заместитель, при осуществлении реакции по методу I с хорошими выходами дают соответствующие винилпиразолы **4a–c** (43–93%). Присутствие электроноакцепторной нитрофенильной группы в пиразоле **3d** проявляется в том, что выход 1-винил-3-(4-нитрофенил)-5-хлор-1*H*-пиразола (**4d**) уменьшается до 16%.

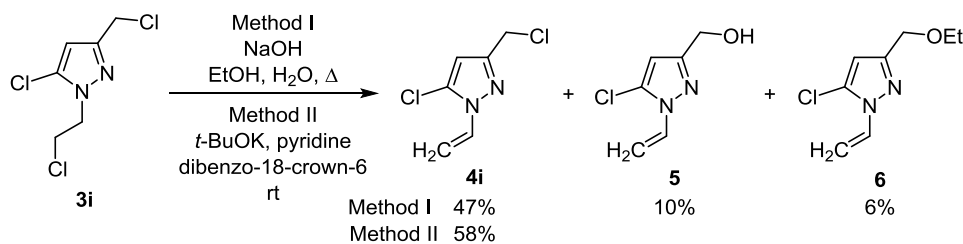
В условиях метода II выход пиразола **4d** увеличивается до 23%.

Метильная группа в положении 3 хлорэтилпиразола **3e** влияет таким образом, что образующийся 1-винил-3-метил-5-хлор-1*H*-пиразол **4e** в условиях методов I и II

Таблица 2. Синтез 1-винил-5-хлор-1*H*-пиразолов **4a–d,f–i** по методам I и II

Соединение	R	Время, ч (метод)	Выход, % (метод)
4a	Ph	4 (I)	72 (I)
4b	4-ClC ₆ H ₄	4 (I)	93 (I)
4c	4-MeC ₆ H ₄	4 (I)	43 (I)
4d	4-O ₂ NC ₆ H ₄	3 (I), 24 (II)	16 (I), 23 (II)
4f	<i>n</i> -Pr	4 (I), 8 (II)	53 (I), 56 (II)
4g	MeCHCl	6 (I), 24 (II)	42 (I), 54 (II)
4h	EtCHCl	24 (II)	64 (II)
4i	CH ₂ Cl	6 (I), 24 (II)	47 (I), 58 (II)

Схема 2

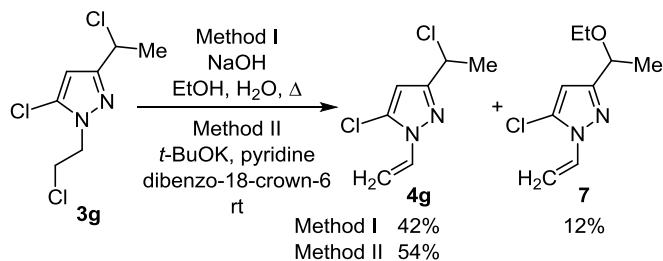


легко подвергается полимеризации, и в результате образуется полимер, нерастворимый в органических растворителях. Наличие сильной электроакцепторной трифторметильной группы в положении 3 1-(2-хлорэтил)пиразола **3j** также существенно влияет на его реакционную способность. В этом случае дегидрохлорирование по методу I осуществить не удастся, и почти количественно (с выходом 93%) происходит нуклеофильное замещение хлора в хлорэтильном фрагменте гидроксильной группой с образованием 1-(2-гидроксиэтил)пиразола **2j**. Проведение реакции по методу II также не приводит к целевому продукту, с почти количественным выходом (98%) был выделен исходный 3-трифторметил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразол (**3j**).

Для 3-хлорметил-1-(2-хлорэтил)пиразола **3i** при использовании метода I, наряду с дегидрохлорированием, наблюдалось нуклеофильное замещение атома хлора в хлорметильном фрагменте на гидроксильную или алкоксильную группу с образованием смеси соединений: целевого 1-винил-5-хлор-3-хлорметилпиразола **4i** с выходом 47%, а также 1-винил-3-гидроксиметил-5-хлорпиразола **5** и 1-винил-5-хлор-3-(этоксиметил)пиразола **6** с выходами 10 и 6% соответственно (схема 2). Проведение дегидрохлорирования по методу II позволяет синтезировать пиразол **4i** селективно с выходом 58% (табл. 2).

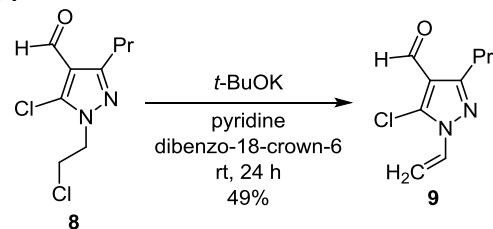
По методу I из 5-хлор-3-(1-хлорэтил)-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразола (**3g**) был синтезирован 1-винил-5-хлор-3-(1-хлорэтил)-1*H*-пиразол (**4g**) в смеси с 1-винил-5-хлор-3-(1-этоксиметил)пиразолом **7** с выходами соответственно 42 и 12% (схема 3). Проведение реакции по методу II позволяет исключить замещение атома хлора в α-хлорэтильном фрагменте в положении 3 пиразольного цикла на этоксигруппу и повышает выход целевого 1-винил-1*H*-пиразола **4g** до 54% (табл. 2). В свою очередь, 1-винил-5-хлор-3-(1-хлорпропил)пиразол **4h** был получен по методу II из 5-хлор-1-(2-хлорэтил)-3-(1-хлорпропил)пиразола **3h** с выходом 64% (табл. 2).

Схема 3



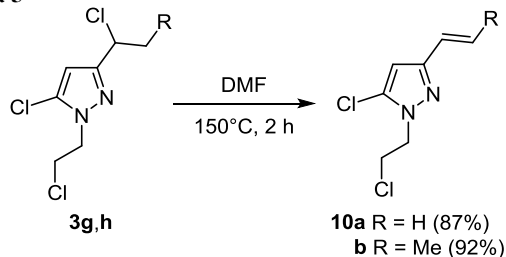
При разработке подходов к получению полифункциональных пиразолов был осуществлен синтез 3-пропил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразол-4-карбальдегида (**8**) из пиразола **2e** в условиях реакции Вильмайера–Хаака по ранее разработанной нами методике.²³ При дегидрохлорировании по методу II из функционализированного пиразола **8** был получен 1-винил-3-пропил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбальдегид (**9**), который был выделен с выходом 49% (схема 4).

Схема 4



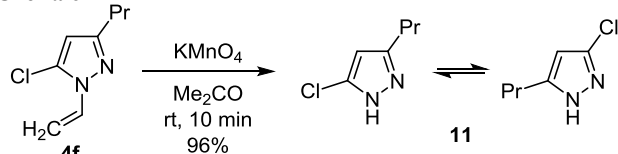
Наличие α-галогеналкильного заместителя в положении 3 позволяет синтезировать 3-алкенил-5-хлорпиразолы с высокими выходами.^{18c,d} В продолжение этих исследований, решая задачу хемоселективного синтеза функционально замещенных пиразолов, мы осуществили синтез 3-алкенилпиразолов **10a,b** на основе 5-хлор-3-(1-хлоралкил)-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразолов **3g,h** (схема 5). Оптимальным для селективного дегидрохлорирования галогеналкильного фрагмента, находящегося в положении 3 пиразольного цикла, является выдерживание в течение 2 ч при 150°C в среде ДМФА. В таких условиях выход 3-винил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)пиразола **10a** составил 87%. Для пиразола **3h** реакция протекает хемо- и региоселективно с образованием преимущественно (*E*)-3-(проп-1-ен-1-ил)-5-хлор-1-(2-хлорэтил)пиразола **10b** с выходом 92%. *транс*-Расположение заместителей относительно двойной связи в соединении подтверждается спектрами ЯМР ¹H, в которых сигналы протонов при двойной связи в соединениях **10a,b** имеют КССВ *J*_{HH3} 17.8 и 16.7 Гц соответственно.

Схема 5



Следует отметить, что винильная группа не только открывает широкие возможности для последующих химических превращений,²⁴ но также может выступать в роли защитной группы, которая может быть удалена в относительно мягких условиях.²⁵ На примере превращений 1-винил-3-пропил-5-хлорпиразола **4f** нами показано, что под действием перманганата калия при комнатной температуре за 10 мин в ацетоне происходит снятие винильной группы с образованием смеси таутомерных 3-пропил-5-хлор- и 5-пропил-3-хлор-1*H*-пиразолов **11** с суммарным количественным выходом 96% (схема 6).

Схема 6



Структуры всех синтезированных *N*-винилпиразолов были установлены с помощью физико-химических методов. В спектрах ЯМР ^1H пиразолов **4a–d, f–i** наблюдается сигнал протона Н-4 пиразольного цикла в области 6.08–6.69 м. д. в виде синглета. Протоны винильной группы проявляются в области 4.87–5.08 ($J_{\text{вин}} = 8.6–8.9$ Гц), 5.71–5.97 ($J_{\text{транс}} = 15.2–15.5$ Гц) и 7.06–7.18 м. д.

Предложенные в настоящей работе методы синтеза винилпиразолов имеют ряд преимуществ при сопоставлении с альтернативными методами и подходами. Согласно литературным данным, для получения *N*-винилпиразолов проводят прямое винилирование *NH*-пиразолов, которое протекает только в жестких условиях под давлением ацетилен в присутствии фосфинового катализатора при 140°C в течение 14 ч.²⁶ В таких условиях выход *N*-винилпиразола (единственный пример) составил 31%. Чаще всего осуществляют алкилирование *NH*-пиразолов 1,2-дигалогенэтаном в присутствии оснований²⁷ с последующим дегидрогалогенированием. В этом случае имеются сложности, связанные с отсутствием селективности и образованием смесей 3- и 5-замещенных 1-(2-хлорэтил)пиразолов, а также побочных 1,1'-(этан-1,2-диил)биспиразолов.

Таким образом, в результате выполнения настоящего исследования разработан метод синтеза новых представителей *N*-винилпиразолов и 3-алкенилпиразолов – перспективных строительных блоков для органического синтеза и мономеров для получения полимерных материалов. Продемонстрирована возможность селективного дегидрохлорирования при одновременном присутствии хлоралкильных групп в положениях 1 и 3 пиразольного цикла.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 FT-IR в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400, 100, 376 МГц соответственно) в растворах CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта использован химический сдвиг хлороформа (7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C)

или CFCl_3 (0.00 м. д. для ядер ^{19}F). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Finnigan Flash серии 1112. Для колоночной хроматографии использован силикагель 230–400 меш.

3-Пропил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1*H*-пиразол-4-карбальдегид (**8**) получен по литературной методике.²³

Синтез соединений 2a–j (общая методика). Смесь 5 ммоль 2,2-дихлорвинилкетона **1a–j**, 0.457 г (6 ммоль) 2-гидразинилэтан-1-ола и 0.607 г (6 ммоль) Et_3N кипятят в 10 мл Et_2O в течение указанного для каждого продукта времени. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, растворитель отгоняют. К остатку добавляют 10 мл CHCl_3 (абс.) и пропускают через слой силикагеля или очищают с помощью колоночной хроматографии.

2-[3-Фенил-5-хлор-1*H*-пиразол-1-ил]этан-1-ол (2a). Время реакции 12 ч. Выход 0.824 г (74%), бежевый порошок, т. пл. 79–81°C, R_f 0.26 (CHCl_3 – MeOH , 97:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3289, 3130, 1648, 1490, 1458. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.35 (1H, т, $J = 6.4$, OH); 4.06–4.10 (2H, м, OCH_2); 4.28 (2H, т, $J = 4.9$, NCH_2); 6.54 (1H, с, Н-4); 7.31–7.43 (3H, м, Н Ph); 7.73–7.74 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.5; 61.5; 102.0; 125.6; 128.5; 128.6; 128.9; 132.5; 151.6. Найдено, %: С 59.54; Н 4.96. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.33; Н 4.98.

2-[5-Хлор-3-(4-хлорфенил)-1*H*-пиразол-1-ил]этан-1-ол (2b). Время реакции 3 ч. Выход 1.067 г (83%), бесцветный порошок, т. пл. 82–83°C, R_f 0.20 (CHCl_3 – MeOH , 97:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3319, 3130, 1644, 1486, 1454. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.27 (1H, т, $J = 6.4$, OH); 4.04–4.08 (2H, м, CH_2); 4.26 (2H, т, $J = 4.9$, NCH_2); 6.50 (1H, с, Н-4); 7.36 (2H, д, $J = 8.5$, Н Ar); 7.65 (2H, д, $J = 8.5$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.6; 61.4; 102.0; 126.8; 128.9; 129.0; 131.5; 134.3; 150.5. Найдено, %: С 50.91; Н 3.90. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 51.39; Н 3.92.

2-[3-(*n*-Толлил)-5-хлор-1*H*-пиразол-1-ил]этан-1-ол (2c). Время реакции 5 ч. Выход 0.959 г (81%), желтые кристаллы, т. пл. 95–96°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3302, 3129, 1621, 1497, 1458. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, CH_3); 3.43 (1H, т, $J = 6.2$, OH); 4.05–4.09 (2H, м, OCH_2); 4.24–4.29 (2H, м, NCH_2); 6.51 (1H, с, Н-4); 7.21 (2H, д, $J = 8.5$, Н Ar); 7.62 (2H, д, $J = 8.5$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.4; 50.4; 61.5; 101.8; 125.0; 128.9; 129.5; 129.7; 138.4; 151.7. Найдено, %: С 60.36; Н 5.57. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 60.89; Н 5.54.

2-[3-(4-Нитрофенил)-5-хлор-1*H*-пиразол-1-ил]этан-1-ол (2d). Время реакции 16 ч. Выход 1.285 г (96%), светло-желтый порошок, т. пл. 144–145°C, R_f 0.52 (CHCl_3 – MeOH , 95:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3299, 3148, 1599, 1521, 1488. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.89 (1H, уш. с, OH); 4.11 (2H, т, $J = 4.9$, OCH_2); 4.33 (2H, т, $J = 4.9$, NCH_2); 6.65 (1H, с, Н-4); 7.90 (2H, д, $J = 8.9$, Н Ar); 8.27 (2H, д, $J = 8.9$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.0; 61.3; 103.1; 124.3; 126.0; 129.6; 138.7; 147.7; 149.2. Найдено, %: С 49.72; Н 3.74. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 49.36; Н 3.77.

2-(3-Метил-5-хлор-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-ол (2e). Время реакции 4 ч. Выход 0.707 г (88%), бежевый

порошок, т. пл. 53–54°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270, 3144, 1629, 1517, 1464. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, CH_3); 3.34 (1H, т, $J = 6.1$, OH); 3.96–4.00 (2H, м, CH_2); 4.16 (2H, т, $J = 4.9$, NCH_2); 6.01 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0; 50.1; 61.3; 104.2; 127.6; 149.0. Найдено, %: С 44.40; Н 5.63. $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 44.87; Н 5.65.

2-(3-Пропил-5-хлор-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол (2f)²³ Время реакции 4 ч. Выход 0.811 г (86%), коричневое масло, R_f 0.50 (CHCl_3 – MeOH , 97:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3326, 3131, 1615, 1516, 1463. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.95 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.63 (2H, т, $J = 7.7$, $J = 7.2$, CH_2CH_2); 2.53 (2H, т, $J = 7.7$, CH_2); 3.47 (1H, уш. с, OH); 3.98 (2H, т, $J = 4.9$, OCH_2); 4.16 (2H, т, $J = 4.9$, NCH_2); 6.02 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.1; 22.6; 30.7; 50.0; 61.6; 103.4; 127.4; 153.8. Найдено, %: С 51.47; Н 6.91. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 50.93; Н 6.95.

2-[5-Хлор-3-(1-хлорэтил)-1H-пиразол-1-ил]этан-1-ол (2g). Время реакции 12 ч. Выход 0.951 г (91%), оранжевое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3260, 3163, 1606, 1556, 1442. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.82 (3H, д, $J = 7.0$, CH_3); 3.07 (1H, уш. с, OH); 3.98–4.01 (2H, м, OCH_2); 4.19 (2H, т, $J = 4.8$, NCH_2); 5.06 (1H, к, $J = 7.0$, CHCl); 6.31 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.8; 51.1; 52.5; 65.5; 102.8; 127.4; 154.0. Найдено, %: С 40.56; Н 4.77. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 40.21; Н 4.82.

2-[5-Хлор-3-(1-хлорпропил)-1H-пиразол-1-ил]этан-1-ол (2h). Время реакции 12 ч. Выход 0.870 г (78%), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3372, 3140, 1644, 1512, 1461. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 2.08 (2H, кв, $J = 7.3$, CHClCH_2); 3.26 (1H, уш. с, OH); 3.97 (2H, т, $J = 5.0$, OCH_2); 4.17–4.19 (2H, м, NCH_2); 4.79 (1H, т, $J = 7.2$, CHCl); 6.27 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.4; 31.6; 50.6; 58.2; 61.0; 102.9; 128.3; 153.2. Найдено, %: С 43.50; Н 5.40. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 43.07; Н 5.42.

2-(5-Хлор-3-хлорметил-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол (2i). Время реакции 16 ч. Выход 0.722 г (74%), желтый порошок, т. пл. 94–95°C, R_f 0.34 (CHCl_3 – MeOH , 96:4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3318, 3131, 1597, 1511, 1467. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.92 (1H, уш. с, OH); 3.98–4.02 (2H, м, OCH_2); 4.20 (2H, т, $J = 4.9$, NCH_2); 4.51 (2H, с, CH_2Cl); 6.30 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.2; 51.9; 62.4; 105.3; 128.7; 149.8. Найдено, %: С 37.49; Н 4.16. $\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 36.95; Н 4.13.

2-(3-Трифторметил-5-хлор-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол (2j). Время реакции 4 ч. Выход 0.858 г (80%), желтое масло, R_f 0.34 (гексан– Et_2O , 3:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405, 3154, 1520, 1476, 1432. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (1H, т, $J = 6.0$, OH); 4.05–4.09 (2H, м, OCH_2); 4.30 (2H, т, $J = 5.1$, NCH_2); 6.52 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 51.4; 60.7; 103.5; 120.6 (к, $J = 269.3$); 129.4; 142.5 (к, $J = 39.3$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –62.7. Найдено, %: С 34.03; Н 2.79. $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 33.59; Н 2.82.

Синтез соединений 3a–j (общая методика). Смесь 3 ммоль 2-(5-хлор-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола **2a–j**, 0.238 г (6 ммоль) тионилхлорида в 10 мл CHCl_3 кипятят

в течение указанного для каждого продукта времени. Реакционную смесь охлаждают, легкокипящие компоненты отгоняют при пониженном давлении. К остатку добавляют 10 мл CHCl_3 (абс.) и пропускают через слой силикагеля или очищают с помощью колоночной хроматографии.

3-Фенил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (3a)²² Время реакции 16 ч. Выход 0.542 г (75%), желтое масло, R_f 0.50 (гексан– Et_2O , 3:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3136, 1604, 1527, 1494. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.93 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2Cl); 4.48 (2H, т, $J = 6.6$, NCH_2); 6.52 (1H, с, H-4); 7.31–7.32 (3H, м, H Ph); 7.73–7.75 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 42.1; 50.1; 102.9; 126.4 (2C); 129.2 (3C); 130.1; 132.1; 150.8. Найдено, %: С 54.38; Н 4.21. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: С 54.80; Н 4.18.

5-Хлор-3-(4-хлорфенил)-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (3b). Время реакции 16 ч. Выход 0.703 г (85%), бежевый порошок, т. пл. 98–100°C, R_f 0.43 (гексан– Et_2O , 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3137, 1654, 1565, 1490. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.92 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2Cl); 4.47 (2H, т, $J = 6.5$, NCH_2); 6.50 (1H, с, H-4); 7.37 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.67 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 41.9; 50.2; 102.2; 125.9; 128.9; 129.0; 131.2; 134.2; 150.8. Найдено, %: С 47.62; Н 3.24. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 47.95; Н 3.29.

3-(*n*-Толлил)-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (3c). Время реакции 8 ч. Выход 0.520 г (68%), бежевые кристаллы, т. пл. 38–39°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3135, 1617, 1537, 1499. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, CH_3); 3.92 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2Cl); 4.46 (2H, т, $J = 6.6$, NCH_2); 6.49 (1H, с, H-4); 7.22 (2H, д, $J = 7.9$, H Ar); 7.65 (2H, д, $J = 7.9$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.4; 41.9; 50.0; 102.0; 125.5; 128.4; 129.5; 129.9; 138.2; 151.9. Найдено, %: С 57.00; Н 4.79. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: С 56.49; Н 4.74.

3-(4-Нитрофенил)-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (3d). Время реакции 8 ч. Выход 0.429 г (50%), светложелтые кристаллы, т. пл. 123–124°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3133, 1601, 1519, 1488, 1343. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.95 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2Cl); 4.51 (2H, т, $J = 6.5$, NCH_2); 6.63 (1H, с, H-4); 7.91 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 8.26 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.0; 61.3; 103.1; 124.3; 126.0; 129.6; 138.7; 147.7; 149.2. Найдено, %: С 46.47; Н 3.20. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 46.18; Н 3.17.

3-Метил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (3e)²² Время реакции 8 ч. Выход 0.365 г (68%), темно-коричневая жидкость, R_f 0.53 (гексан– Et_2O , 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3132, 1629, 1552, 1452. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.21 (3H, с, CH_3); 3.81 (2H, т, $J = 6.7$, CH_2Cl); 4.34 (2H, т, $J = 6.7$, NCH_2); 5.98 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1; 41.9; 49.7; 105.1; 127.7; 149.4. Найдено, %: С 40.67; Н 4.45. $\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: С 40.25; Н 4.50.

3-Пропил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (3f). Время реакции 8 ч. Выход 0.460 г (74%), желтое масло, R_f 0.34 (CHCl_3 – MeOH , 97:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3132, 1649, 1518, 1458. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94

(3H, т, $J = 7.3$, CH₃); 1.63 (2H, т, к, $J = 7.5$, $J = 7.3$, CH₂); 2.53 (2H, т, $J = 7.5$, CH₂); 3.83 (2H, т, $J = 6.7$, CH₂Cl); 4.36 (2H, т, $J = 6.7$, NCH₂); 6.01 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.3; 22.7; 30.8; 41.9; 49.7; 103.6; 127.5; 154.1. Найдено, %: С 46.24; Н 5.79. C₈H₁₂Cl₂N₂. Вычислено, %: С 46.40; Н 5.84.

5-Хлор-3-(1-хлорэтил)-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (3g). Время реакции 12 ч. Выход 0.491 г (72%), светло-коричневое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3138, 1641, 1515, 1456. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.83 (3H, д, $J = 6.9$, CH₃); 3.85 (2H, т, $J = 6.6$, CH₂Cl); 4.39 (2H, т, $J = 6.6$, NCH₂); 5.06 (1H, к, $J = 6.9$, CHCl); 6.29 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 24.7; 41.6; 50.0; 51.8; 102.9; 128.4; 154.4. Найдено, %: С 37.49; Н 4.06. C₇H₉Cl₃N₂. Вычислено, %: С 36.95; Н 3.99.

5-Хлор-3-(1-хлорпропил)-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (3h). Время реакции 12 ч. Выход 0.667 г (92%), светло-коричневое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3138, 1647, 1514, 1459. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (3H, т, $J = 7.2$, CH₃); 2.09 (2H, кв, $J = 7.2$, CH₂CH₂); 3.84 (2H, т, $J = 6.6$, CH₂Cl); 4.38 (2H, д, $J = 6.6$, NCH₂); 4.80 (1H, т, $J = 7.2$, CHCl); 6.26 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.4; 31.7; 41.7; 50.0; 58.3; 103.1; 128.4; 153.7. Найдено, %: С 39.99; Н 4.65. C₈H₁₁Cl₃N₂. Вычислено, %: С 39.78; Н 4.59.

5-Хлор-3-хлорметил-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (3i). Время реакции 8 ч. Выход 0.461 г (72%), коричневое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3137, 1647, 1514, 1462. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.85 (2H, т, $J = 6.5$, CH₂); 4.40 (2H, т, $J = 6.5$, NCH₂); 4.51 (2H, с, CH₂Cl); 6.29 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 38.8; 41.7; 50.0; 104.6; 128.7; 149.6. Найдено, %: С 34.11; Н 3.29. C₆H₇Cl₃N₂. Вычислено, %: С 33.76; Н 3.31.

3-Трифторметил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (3j). Время реакции 8 ч. Выход 0.398 г (57%), желтое масло, R_f 0.30 (CHCl₃-MeOH, 99:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3148, 1517, 1475. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.28–4.44 (4H, м, CH₂CH₂); 6.51 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 48.9; 59.8; 103.8 (к, $J = 2.1$); 120.6 (к, $J = 269.3$); 129.6; 143.0 (к, $J = 39.3$). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: -62.79. Найдено, %: С 30.69; Н 2.13. C₆H₅Cl₂F₃N₂. Вычислено, %: С 30.93; Н 2.16.

Синтез соединений 4a–d, f–i, 5–7 (общая методика). Метод I. Смесь 1 ммоль 5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразола **3a–d, f, g, i**, 0.080 г (2 ммоль) NaOH, 0.8 мл H₂O и 2 мл EtOH кипятят в течение указанного для каждого продукта **4a–d, f, g, i** времени. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 10 мл H₂O и экстрагируют EtOAc (3 × 5 мл). Органический слой объединяют, промывают 5 мл H₂O, 5 мл насыщенного раствора NaCl, сушат MgSO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. К остатку добавляют CHCl₃ (абс.) и пропускают через слой силикагеля или очищают с помощью колоночной хроматографии.

Метод II. Смесь 1 ммоль 5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразола **3d, f, g, i**, 0.225 г (2 ммоль) *t*-BuOK, 0.036 г (0.1 моль) дибензо-18-краун-6-эфира в 4 мл пиридина (абс.) перемешивают в течение указанного для продуктов **4d, f, g, i** времени. К реакционной смеси добавляют

20 мл H₂O и экстрагируют EtOAc (3 × 5 мл). Органический слой объединяют, промывают H₂O (3 × 5 мл), 5 мл насыщенного раствора NaCl, сушат MgSO₄. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. К остатку добавляют CHCl₃ (абс.) и пропускают через слой силикагеля или очищают с помощью колоночной хроматографии.

1-Винил-3-фенил-5-хлор-1H-пиразол (4a).²² Метод I. Время реакции 4 ч. Выход 0.147 г (72%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3135, 3059, 1645, 1531, 1499. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 4.99 (1H, д, $J = 8.8$, *цис*-CH=); 5.92 (1H, д, $J = 15.3$, *транс*-CH=); 6.60 (1H, с, Н-4); 7.16 (1H, д, д, $J = 15.3$, $J = 8.8$, CH=CH₂); 7.33–7.44 (3H, м, Н Ph); 7.80–7.84 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 102.5; 103.4; 125.9; 127.8; 128.1; 128.7; 128.8; 132.4; 152.5. Найдено, %: С 64.93; Н 4.48. C₁₁H₉ClN₂. Вычислено, %: С 64.56; Н 4.43.

1-Винил-5-хлор-3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол (4b). Метод I. Время реакции 4 ч. Выход 0.222 г (93%), белый порошок, т. пл. 66–67°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3139, 3093, 3048, 1646, 1496, 1443. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 5.00 (1H, д, $J = 8.8$, *цис*-CH=); 5.90 (1H, д, $J = 15.2$, *транс*-CH=); 6.57 (1H, с, Н-4); 7.15 (1H, д, д, $J = 15.2$, $J = 8.8$, CH=CH₂); 7.38 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.75 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 102.8; 103.3; 127.1; 128.0; 128.1; 129.1; 130.9; 134.6; 151.4. Найдено, %: С 55.69; Н 3.33. C₁₁H₈Cl₂N₂. Вычислено, %: С 55.26; Н 3.37.

1-Винил-5-хлор-3-(*n*-толил)-1H-пиразол (4c). Метод I. Время реакции 4 ч. Выход 0.094 г (43%), светло-желтое масло, R_f 0.52 (элюент гексан–Et₂O, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3134, 3052, 3020, 1645, 1507, 1440. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, CH₃); 4.97 (1H, д, $J = 8.8$, *цис*-CH=); 5.90 (1H, д, $J = 15.3$, *транс*-CH=); 6.56 (1H, с, Н-4); 7.15 (1H, д, д, $J = 15.3$, $J = 8.8$, CH=CH₂); 7.23 (2H, д, $J = 7.9$, Н Ar); 7.72 (2H, д, $J = 7.9$, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.5; 102.3; 103.2; 125.7; 127.7; 128.1; 129.5; 129.6; 138.7; 152.5. Найдено, %: С 66.17; Н 5.11. C₁₂H₁₁ClN₂. Вычислено, %: С 65.91; Н 5.07.

1-Винил-3-(4-нитрофенил)-5-хлор-1H-пиразол (4d). Метод I. Время реакции 3 ч. Выход 0.040 г (16%). Метод II. Время реакции 24 ч. Выход 0.057 г (23%). Белый порошок, т. пл. 96–98°C, R_f 0.50 (элюент гексан–Et₂O, 1:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3136, 3094, 1646, 1601, 1514, 1439. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 5.08 (1H, д, $J = 8.6$, *цис*-CH=); 5.97 (1H, д, $J = 15.3$, *транс*-CH=); 6.69 (1H, с, Н-4); 7.18 (1H, д, д, $J = 15.3$, $J = 8.6$, CH=CH₂); 7.98 (2H, д, $J = 8.9$, Н Ar); 8.28 (2H, д, $J = 8.9$, Н Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 103.9; 104.1; 124.2; 126.3; 127.9; 128.6; 138.4; 147.8; 150.0. Найдено, %: С 52.58; Н 3.19. C₁₁H₈ClN₃O₂. Вычислено, %: С 52.92; Н 3.23.

1-Винил-3-пропил-5-хлор-1H-пиразол (4f). Метод I. Время реакции 4 ч. Выход 0.090 г (53%). Метод II. Время реакции 8 ч. Выход 0.096 г (56%). Светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3128, 3095, 3064, 1646, 1529, 1442. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, т, $J = 7.4$, CH₃); 1.66 (2H, т, к, $J = 7.6$, $J = 7.4$, CH₂); 2.58 (2H, т, $J = 7.6$, CH₂); 4.87 (1H, д, $J = 8.9$, *цис*-CH=);

5.71 (1H, д, $J = 15.3$, *транс*-CH=); 6.08 (1H, с, Н-4); 7.06 (1H, д, д, $J = 15.3$, $J = 8.9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0; 22.6; 30.9; 101.8; 104.9; 126.9; 128.0; 155.2. Найдено, %: С 56.42; Н 6.52. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2$. Вычислено, %: С 56.31; Н 6.50.

1-Винил-5-хлор-3-(1-хлорэтил)-1H-пиразол (4g).

Метод I. Время реакции 4 ч. Выход 0.080 г (42%). Метод II. Время реакции 24 ч. Выход 0.103 г (54%). Светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3139, 3097, 1647, 1525, 1447. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.85 (3H, д, $J = 6.9$, CH_3); 4.97 (1H, д, $J = 8.8$, *цис*-CH=); 5.10 (1H, к, $J = 7.0$, CHCl); 5.78 (1H, д, $J = 15.2$, *транс*-CH=); 6.37 (1H, с, Н-4); 7.08 (1H, д, д, $J = 15.2$, $J = 8.8$, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.7; 51.8; 103.0; 103.9; 127.7; 127.9; 155.4. Найдено, %: С 43.89; Н 4.27. $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: С 44.01; Н 4.22.

1-Винил-5-хлор-3-(1-хлорпропил)-1H-пиразол (4h).

Метод II. Время реакции 24 ч. Выход 0.131 г (64%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3139, 3096, 1647, 1525, 1450. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 2.12 (2H, кв, $J = 7.3$, CH_2); 4.85 (1H, т, $J = 7.3$, CHCl); 4.96 (1H, д, $J = 8.9$, *цис*-CH=); 5.77 (1H, д, $J = 15.5$, *транс*-CH=); 6.34 (1H, с, Н-4); 7.08 (1H, д, д, $J = 15.5$, $J = 8.9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.4; 31.6; 58.3; 103.0; 104.1; 127.6; 127.9; 154.7. Найдено, %: С 46.71; Н 4.90. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: С 46.85; Н 4.92.

1-Винил-5-хлор-3-(1-хлорметил)-1H-пиразол (4i).

Метод I. Время реакции 4 ч. Выход 0.083 г (47%). Метод II. Время реакции 24 ч. Выход 0.103 г (58%). Желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3140, 3097, 1647, 1526, 1455. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.55 (2H, с, CH_2); 4.98 (1H, д, $J = 8.9$, *цис*-CH=); 5.79 (1H, д, $J = 15.4$, *транс*-CH=); 6.36 (1H, с, Н-4); 7.09 (1H, д, д, $J = 15.4$, $J = 8.9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.8; 103.2; 105.6; 127.8; 127.9; 150.5. Найдено, %: С 40.92; Н 3.45. $\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: С 40.71; Н 3.42.

(1-Винил-5-хлор-1H-пиразол-3-ил)метанол (5).

Метод I. Время реакции 4 ч. Выход 0.016 г (10%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3363, 3141, 1647, 1528, 1452. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (1H, уш. с, OH); 4.65 (2H, с, OCH_2); 4.94 (1H, д, $J = 8.8$, *цис*-CH=); 5.74 (1H, д, $J = 15.3$, *транс*-CH=); 6.28 (1H, с, Н-4); 7.08 (1H, д, д, $J = 15.3$, $J = 8.8$, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 58.7; 102.1; 103.7; 127.4; 127.9; 153.8. Найдено, %: С 45.60; Н 4.41. $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 45.44; Н 4.45.

1-Винил-5-хлор-3-(этоксиметил)-1H-пиразол (6).

Метод I. Время реакции 4 ч. Выход 0.011 г (6%), темно-коричневое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3142, 1647, 1526, 1453, 1096. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.55 (2H, к, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 4.47 (2H, с, OCH_2); 4.93 (1H, д, $J = 8.8$, *цис*-CH=); 5.76 (1H, д, $J = 15.4$, *транс*-CH=); 6.31 (1H, с, Н-4); 7.08 (1H, д, д, $J = 15.4$, $J = 8.8$, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7; 66.2; 66.6; 102.5; 105.3; 127.5; 128.0; 151.9. Найдено, %: С 51.72; Н 5.99. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 51.48; Н 5.94.

1-Винил-5-хлор-3-(этоксиметил)-1H-пиразол (7).

Метод I. Время реакции 4 ч. Выход 0.024 г (12%),

темно-коричневое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3138, 1649, 1523, 1450, 1099. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.18 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 1.46 (3H, д, $J = 6.5$, CH_3); 3.44 (2H, к, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 4.48 (H, к, $J = 6.5$, CH); 4.92 (1H, д, $J = 8.8$, *цис*-CH=); 5.74 (1H, д, $J = 15.5$, *транс*-CH=); 6.28 (1H, с, Н-4); 7.08 (1H, д, д, $J = 15.5$, $J = 8.8$, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.5; 22.0; 64.3; 72.3; 102.2; 103.2; 127.4; 128.1; 157.0. Найдено, %: С 54.03; Н 6.55. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 53.87; Н 6.53.

1-Винил-3-пропил-5-хлор-1H-пиразол-4-карбальдегид (9).

Метод II. Время реакции 24 ч. Выход 0.097 г (49%), темно-коричневое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2962, 2932, 2872, 2736, 1684, 1644, 1530, 1568. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3); 1.70 (2H, т, к, $J = 7.7$, $J = 7.5$, CH_2); 2.83 (2H, т, $J = 7.7$, CH_2); 5.10 (1H, д, $J = 8.8$, *цис*-CH=); 5.92 (1H, д, $J = 15.2$, *транс*-CH=); 7.09 (1H, д, д, $J = 15.2$, $J = 8.8$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 9.89 (1H, с, HC=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0; 21.7; 30.1; 105.5; 116.8; 127.0; 132.8; 156.3; 183.1. Найдено, %: С 54.60; Н 5.60. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 54.42; Н 5.58.

Синтез соединений 10a,b (общая методика). При 150°C в 5 мл ДМФА (абс.) выдерживают 1 ммоль 5-хлор-1-(2-хлоралкил)-3-(1-хлоралкил)-1H-пиразола **3g,h** в течение указанного для каждого продукта времени. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 15 мл H_2O , экстрагируют EtOAc (3 × 5 мл). Органический слой объединяют, промывают H_2O (3 × 5 мл), 5 мл насыщенного раствора NaCl . Сушат MgSO_4 . Продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии.

3-Винил-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (10a).

Время реакции 2 ч. Выход 0.166 г (87%), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3135, 3092, 3015, 1636, 1507, 1434. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.86 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2Cl); 4.40 (2H, д, $J = 6.6$, NCH_2); 5.34 (1H, д, д, $J = 11.0$, $J = 1.1$, *цис*-CH=); 5.69 (1H, д, д, $J = 17.8$, $J = 1.1$, *транс*-CH=); 6.34 (1H, с, Н-4); 6.61 (1H, д, д, $J = 17.8$, $J = 11.0$, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 41.8; 50.0; 101.7; 116.4; 128.5; 128.8; 151.4. Найдено, %: С 44.29; Н 4.19. $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: С 44.01; Н 4.22.

(E)-3-(Проп-1-ен-1-ил)-5-хлор-1-(2-хлорэтил)-1H-пиразол (10b).

Время реакции 8 ч. Выход 0.189 г (92%), желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3138, 3015, 1665, 1510, 1455. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.85 (3H, д, $J = 6.0$, CH_3); 3.84 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2Cl); 4.38 (2H, т, $J = 6.5$, NCH_2); 6.16–6.32 (3H, м, Н-4, $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.4; 41.8; 49.8; 101.4; 122.9; 128.2; 128.8; 151.5. Найдено, %: С 46.99; Н 4.96. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: С 46.85; Н 4.92.

3(5)-Пропил-5(3)-хлор-1H-пиразол (11). К раствору 0.051 г (0.3 ммоль) 1-винил-3-пропил-5-хлор-1H-пиразола (**4f**) в 10 мл Me_2CO добавляют 2% водный раствор 0.142 г (0.9 ммоль) KMnO_4 . Перемешивают в течение 10 мин. Осадок отфильтровывают. Экстрагируют EtOAc (3 × 5 мл). Органический слой объединяют, сушат MgSO_4 . Растворитель упаривают при пониженном давлении. Выход 0.041 г (96%). Спектральные характеристики соответствуют литературным.²³

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

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.

Список литературы

- (a) Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman *New. J. Chem.* **2017**, *41*, 16. (b) Khan, M. F.; Alam, M. M.; Verma, G.; Akhtar, W.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 170.
- (a) Jeschke, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101513. (b) Long, Z.-Q.; Yang, L.-L.; Zhang, J.-R.; Liu, S.-T.; Xie, J.; Wang, P.-Y.; Zhu, J.-J.; Shao, W.-B.; Liu, L.-W.; Yang, S. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 8380. (c) González-López, E.; León-Jaramillo, J.; Trilleras, J.; Grande-Tovar, C. D.; Peralta-Ruiz, Y.; Quiroga, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 1917. (d) Liu, X.-R.; Wu, H.; He, Z.-Y.; Ma, Z.-Q.; Feng, J.-T.; Zhang, X. *Molecules* **2014**, *19*, 14036.
- (a) Alkorta, I.; Claramunt, R. M.; Diez-Barra, E.; Elguero, J.; de la Hoz, A.; López, C. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *339*, 153. (b) Dias, I. M.; Junior, H. C. S.; Costa, S. C.; Cardoso, C. M.; Cruz, A. G. B.; Santos, C. E. R.; Candela, D. R. S.; Soriano, S.; Marques, M. M.; Ferreira, G. B.; Guedes, G. P. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1205*, 127564. (c) Kaddouri, Y.; Abridgach, F.; Ouahhoud, S.; Benabbes, R.; El Kodadi, M.; Alsalmeh, A.; Al-Zaqri, N.; Warad, I.; Touzani, R. *Front. Chem.* **2020**, *8*, 559262. (d) Kashyap, S.; Singh, R.; Singh, U. P. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *417*, 213369. (e) Mukherjee, R. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 151. (f) Viciano-Chumillas, M.; Tanase, S.; Jos de Jongh, L.; Reedijk, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 3403. (g) Gorbacheva, A. M.; Krutov, I. A.; Vorozhtsov, N. I.; Khrustalev, V. N.; Nenajdeko, V. G. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 48.
- (a) Pettinari, C.; Tăbăcaru, A.; Galli, S. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *307*, 1. (b) Mercuri, G.; Giambastiani, G.; Di Nicola, C.; Pettinari, C.; Galli, S.; Vismara, R.; Vivani, R.; Costantino, F.; Taddei, M.; Atzori, C.; Bonino, F.; Bordiga, S.; Civalieri, B.; Rossin, A. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *437*, 213861. (c) El Boutaybi, M.; Taleb, A.; Touzani, R.; Bahari, Z. *Arab. J. Chem. Environ. Res.* **2020**, *07*, 1. (d) Liu, X.-T.; Chen, S.-S.; Li, S.-M.; Nie, H.-X.; Feng, Y.-Q.; Fan, Y.-N.; Yu, M.-H.; Chang, Z.; Bu, X.-H. *CrystEngComm* **2020**, *22*, 5941. (e) El Boutaybi, M.; Taleb, A.; Touzani, R.; Bahari, Z. *Mater. Today: Proc.* **2020**, *31*, S96. (f) Yang, F.; Xu, Y.; Wang, P.; Lin, Q.; Lu, M. *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 12906.
- (a) Towns, A. *Color. Technol.* **2021**, *137*, 301. (b) Aysha, T. A.; Mohamed, M. B. I.; El-Sedik, M. S.; Youssef, Y. A. *Dyes Pigm.* **2021**, *196*, 109795. (c) Demirçali, A.; Karci, F.; Sari, F. *Color. Technol.* **2021**, *137*, 280. (d) Tao, T.; Zhao, X.-L.; Wang Y.-Y.; Oian, H.-F.; Huang W. *Dyes Pigm.* **2019**, *166*, 226. (e) Rizk, H. F.; El-Badawi, M. A.; Ibrahim, S. A.; El-Borai, M. A. *Arab. J. Chem.* **2011**, *4*, 37. (f) Rizk, H. F.; Ibrahim, S. A.; El-Borai, M. A. *Dyes Pigm.* **2015**, *112*, 86.
- (a) Faria, J. V.; Fazzolin Vegi, P.; Carvalho Miguaita, A. G.; Silva dos Santos, M.; Boechat, N.; Rolim Bernardino, A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5891. (b) Silva, V. L. M.; Elguero, J.; Silva, A. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 394. (c) Küçükgül, Ş. G.; Şekardeş, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 786. (d) Bennani, F. E.; Doudach, L.; Cherrah, Y.; Ramli, Y.; Karrouchi, K.; Ansar, M.; Faouzi, M. El. A. *Bioorg. Chem.* **2020**, *97*, 103470. (e) Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-aizari, F. A.; Ansar, M. *Molecules* **2018**, *23*, 134. (f) Khudina, O. G.; Ivanova, A. E.; Burgart, Ya. V.; Gerasimova, N. A.; Evstigneeva, N. P.; Saloutin, V. I. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, *70*, 1124. (g) Kulikov, A. S.; Epishina, M. A.; Zhilin, E. S.; Shuvaev, A. D.; Fershtat, L. L.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 42.
- (a) Bekhit, A. A.; Nasralla, S. N.; El-Agroudy, E. J.; Hamouda, N.; Abd El-Fattah, A.; Bekhit, S. A.; Amagase, K.; Ibrahim, T. M. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2022**, *168*, 106080. (b) Mironov, M. E.; Poltanovich, A. I.; Rybalova, T. V.; Dolgikh, M. P.; Tolstikova, T. G.; Shults, E. E. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 537. (c) Domiaty, S.; El-Mallah, A.; Ghoneim, A.; Bekhit, A.; Abd El Razik, H. *Inflammopharmacol.* **2016**, *24*, 163.
- (a) Marinescu, M. *Antibiotics* **2021**, *10*, 1002. (b) Saleh, I.; Raj KC, H.; Roy, S.; Abugazleh, M. K.; Ali, H.; Gilmore, D.; Alam, M. A. *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 1690.
- (a) Murahari, M.; Mahajan, V.; Neeladri, S.; Kumar, M. S.; Mayur, Y. C. *Bioorg. Chem.* **2019**, *86*, 583. (b) Harras, M. F.; Sabour, R.; Alkamali, O. M. *Med. Chem. Commun.* **2019**, *10*, 1775.
- (a) Bhat, M.; Poojary, B.; Kalal, B. S.; Gurubasavaraja S.; Purawarga M.; Kabilan, S.; Kumar, V.; Shruthi, N.; Alias Anand, S. A.; Pai, V. R. *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 1017. (b) B'Bhatt, H.; Sharma, S. *Arab. J. Chem.* **2017**, *10*, S1590.
- (a) Desideri, N.; Fioravanti, R.; Monaco, L. P.; Atzori, E. M.; Carta, A.; Delogu, I.; Collu, G.; Loddo, R. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 214. (b) Ouyang, G.; Cai, X.-J.; Chen, Z.; Song, B.-A.; Bhadury, P. S.; Yang, S.; Jin, L.-H.; Xue, W.; Hu, D.-Y.; Zeng, S. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10160.
- (a) Murineddu, G.; Asproni, B.; Corona, P.; Piras, S.; Lazzari, P.; Ruiui, S.; Legnani, L.; Toma, L.; Pinna, G. A. *Molecules* **2019**, *24*, 1656. (b) Szabó, G.; Varga, B.; Páyar-Lengyel, D.; Szemző, A.; Erdélyi, P.; Vukics, K.; Szikra, J.; Hegyi, E.; Vastag, M.; Kiss, B.; Laszy, L.; Gyertyán, I.; Fisher, J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4329.
- (a) Gupta, A.; Singh, V. K.; Kumar, D.; Yadav, P.; Kumar, S.; Beg, M.; Shankar, K.; Varshney, S.; Rajan, S.; Srivastava, A.; Choudhary, R.; Balaramnavar, V. M.; Bhatta, R.; Tadigoppula, N.; Gaikwad, A. N. *Metab., Clin. Exp.* **2017**, *73*, 109. (b) Sliskovic, D. R.; Roth, B. D.; Wilson, M. W.; Hoefle, M. L.; Newton, R. S. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 31.
- (a) Liu, W.-X.; Yang, Z.; Qiao, Z.; Zhang, L.; Zhao, N.; Luo, S.; Xu, J. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4753. DOI: 10.1038/s41467-019-12766-6. (b) Mukundam, V.; Kumar, A.; Dhanunjayarao, K.; Ravi, A.; Peruncheralathan, S.; Venkatasubbaiah, K. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 7764. (c) Cetin, A.; Korkmaz, A.; Bildirici, I. *Colloid Polym. Sci.* **2018**, *296*, 1249. (d) Garai, M.; Mahato, M.; Hong, Y.; Rozyyev, V.; Jeong, U.; Ullah, Z.; Yavuz, C. T. *Adv. Sci. (Weinheim, Ger.)* **2021**, *8*, 2001676. (e) Cetin, A.; Gündüz, B.; Menges, N.; Bildirici, I. *Polym. Bull. (Heidelberg, Ger.)* **2017**, *74*, 2593. (f) Niziol, J.; Danel, A.; Jarosz, B.; Armatys, P.; Wrotmiak, M.; Kajzar, F.; Boiteux, G. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2006**, *447*, 181. (g) Lavrov, N. A. *Polym. Sci., Ser. D* **2017**, *10*, 274. (h) Lebedeva, O. V.; Pozhidaev, Yu. N.; Shaglaeva, N. S.; Bochlareva, S. S.; Es'kova, L. A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2011**, *84*, 128.
- (a) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984. (b) Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Sanz-Cervera, J. F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 253.
- Levkovskaya, G. G.; Kobelevskaya V. A.; Rudyakova, E. V.; Khanh, Q. H.; Samultsev, D. O.; Rezentsveig, I. B. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1844.
- (a) Abdelhamid, I. A.; Hawass, M. A. E.; Sanad, S. H.; Elwahy, A. H. M. *ARKIVOC* **2021**, (i), 162. (b) Abdelhamid, I. A.;

- Hawass, M. A. E.; Sanad, S. H.; Elwahy, A. H. M. *ARKIVOC* **2021**, (ix), 42. (c) Gouda, M. A.; Abu-Hashem, A. A. Saad, H. H.; Elattar, K. M. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 2119. (d) Janin, Y. L. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3924.
18. (a) Popov, A. V.; Kobelevskaya, V. A.; Titov, I. D.; Larina, L. I.; Rozentsveig, I. B. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1958. (b) Lempfort, P. S.; Smolyar, I. V.; Khrustalev, V. N.; Roznyatovsky, V. A.; Popov, A. V.; Kobelevskaya, V. A.; Rozentsveig, I. B.; Nenajdenko, V. G. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 335. (c) Popov, A. V.; Kobelevskaya, V. A.; Larina, L. I.; Levkovskaya, G. G. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 178. (d) Levkovskaya, G. G.; Rudyakova, E. V.; Kobelevskaya, V. A.; Popov, A. V.; Levkovskaya, G. G. *ARKIVOC* **2016**, (iii), 82.
19. Vitor, R. F.; Correia, I.; Videira, M.; Marques, F.; Paulo, A.; Costa Pessoa, J.; Viola, G.; Martins, G. G.; Santos, I. *ChemBioChem* **2008**, 9, 131.
20. Carraro, F.; Naldini, A.; Pucci, A.; Locatelli, G. A.; Maga, G.; Schenone, S.; Bruno, O.; Ranise, A.; Bondavalli, F.; Brullo, C.; Fossa, P.; Menozzi, G.; Mosti, L.; Modugno, M.; Tintori, C.; Manetti, F.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1549.
21. Ranatunge, R. R.; Garvey, D. S.; Janer, D. R.; Letts, L. G.; Martino, A. M.; Murty, M. G.; Richardson, S. K.; Young, D. V.; Zemetseva, I. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1357.
22. Ochi, H.; Miyasaka, T.; Arakawa, K. *Yakugaku Zasshi* **1978**, 98, 165.
23. Popov, A. V.; Kobelevskaya, V. A.; Larina, L. I.; Rozentsveig, I. B. *ARKIVOC* **2019**, (vi), 1.
24. (a) Sharland, J. C.; Wei, B.; Hardee, D. J.; Hodges, T. R.; Gong, W.; Voight, E. A.; Davies, H. M. L. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 11181. (b) Nosik, P. S.; Poturai, A. S.; Pashko, M. O.; Melnykov, K. P.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. R.; Grygorenko, O. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4311. (c) Vineeta, G.; Kumar, P.; Verma, A. K. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10247. (d) Azpíroz, R.; Rubio-Pérez, L.; Di Giuseppe, A.; Passarelli, V.; Lahoz, F. J.; Castarlenas, R.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *ACS Catal.* **2014**, 4, 4244.
25. Iddon, B.; Tonder, J. E.; Hosseini, M.; Begtrup, M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 56.
26. Sitte, N. A.; Menche, M.; Tužina, P.; Bienewald, F.; Schäfer, A.; Comba, P.; Rominger, F.; Hashmi, K.; Schaub, T. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 13041.
27. (a) Zakaryan, G. B.; Hayotsyan, S. S.; Attaryan, H. S.; Hasratyan, G. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86, 414. (b) Khera, R. A.; Ali, A.; Hussain, M.; Tatar, J.; Villinger, A.; Langer, P. *Synlett* **2010**, 1923. (c) Attarian, O. S.; Matsoyan, S. G.; Martirosyan, S. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 452. (d) Bogdal, D.; Jaskot, K. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 3341.