

Дорогому Яну Павловичу Страдыню, высокоинтеллигентному и неординарному учёному и человеку, с самыми тёплыми поздравлениями и в память о незабываемом полярнографическом прошлом

Б. В. Лялин^{1*}, В. А. Петросян¹

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО
ХЛОРИРОВАНИЯ И БРОМИРОВАНИЯ
N-ЗАМЕЩЁННЫХ И N-НЕЗАМЕЩЁННЫХ ПИРАЗОЛОВ**

На основании результатов исследования электрохимического хлорирования и бромирования пиразолов с акцепторными и донорными заместителями в цикле установлено, что выходы и состав целевых продуктов зависят от наличия заместителя при атоме азота N-1. Впервые показано, что закономерности галогенирования N-незамещённых и N-алкилпиразолов имеют существенные отличия.

Ключевые слова: N-алкилпиразол, пиразол, электрохимическое хлорирование, электрохимическое бромирование.

Интерес к разработке удобных методов получения хлор- и бромзамещённых пиразолов обусловлен применением этих соединений в качестве полу-продуктов в синтезе лекарственных препаратов [1–4], инсектицидов, акарицидов [5], гербицидов [6] или же использованием их как реагентов в органическом синтезе [7–9].

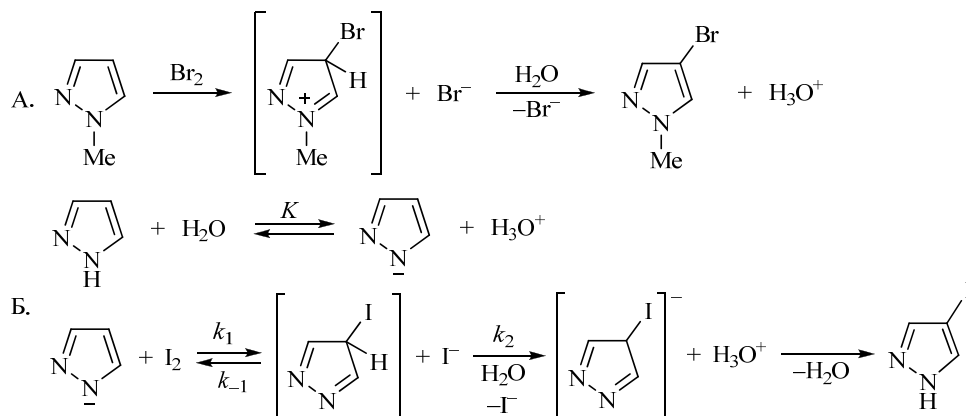
Ранее нами впервые описана возможность эффективного электрохимического хлорирования (ЭХ) [10, 11] и бромирования (ЭБ) [12] пиразолов различного строения и отмечен ряд особенностей реализации этих процессов. Известно, например, что галогенирование пиразолов протекает по механизму электрофильного замещения с понижением реакционной способности галогенов в ряду $Cl > Br$ [13]. И если результаты ЭХ некоторых N-замещённых пиразолов подтверждали такую закономерность (выход продуктов их ЭХ был выше выхода продуктов ЭБ, ср. [11] и [12]), то при электрохимическом галогенировании N-незамещённых пиразолов, напротив, выход целевых продуктов и степень конверсии азота в процессе ЭБ [12] оказались гораздо выше, чем при ЭХ [10, 11].

Следует указать также, что ЭХ незамещённого пиразола, в отличие от его N-алкилпроизводных, наряду с 4-хлорпиразолом (основной продукт), приводит к получению заметных количеств (до 10%) 4,4'-дихлор-1H-1,3'-бипиразола ("бипиразола") [10], в то время как при ЭБ незамещённого пиразола образование соответствующего "бипиразола" не зафиксировано [12].

Эти результаты побудили нас специально рассмотреть в настоящей работе вопрос о закономерностях электрохимического галогенирования N-замещённых и N-незамещённых пиразолов, тем более что представленная в литературе информация о закономерностях галогенирования пиразолов довольно ограничена. Так, на основании кинетических измерений описан механизм взаимодействия пиразола и 1-метилпиразола с Br_2 [14] и пиразола с I_2 [15] в водной среде, предполагающий электрофильную атаку галогена по атому

C-4 пиразольного цикла. Согласно данным работы [14], бромирование пиразолов (схема 1, путь А) протекает через генерирование промежуточного комплекса Уэлланда с последующим отщеплением протона и образованием целевого 4-галогенпиразола.

Схема 1



В случае незамещённого пиразола, частично диссоциированного в водной среде, иодированию подвергается его анион (схема 1, путь Б), который взаимодействует с галогеном обратимо [15]. Константа скорости обратной реакции k_{-1} намного больше, чем k_2 , в связи с чем депротонирование комплекса Уэлланда рассматривается как стадия, определяющая скорость реакции.

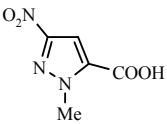
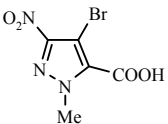
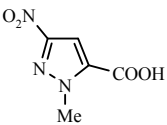
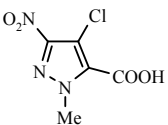
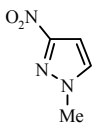
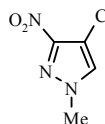
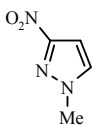
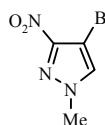
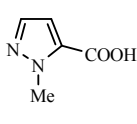
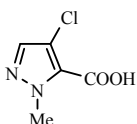
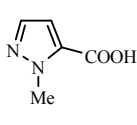
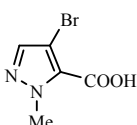
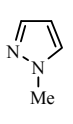
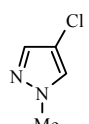
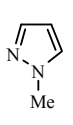
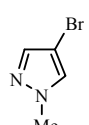
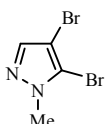
Следует подчеркнуть, что в работах [14, 15] не отмечена роль *N*-галогенпроизводных как ключевых интермедиатов [16] в процессах галогенирования азолов. Согласно [16], первая стадия взаимодействия галогена с пиразолом протекает обратимо, приводя к образованию комплекса Уэлланда путём координации галогена с неподелённой парой электронов третичного азота. Однако зависимость механизма галогенирования пиразолов от их строения до сих пор оставалась практически неизученной.

Полученные нами данные по ЭХ и ЭБ пиразолов с акцепторными и донорными заместителями суммированы в таблице, в которую включены также результаты ранее проведённых исследований [10–12]. Следует подчеркнуть, что во всех приведённых в таблице опытах на 1 моль пиразола пропускали 2*F* электричества, что обеспечивало (для корректного сопоставления результатов) генерирование только 1 моль галогена на 1 моль пиразола.

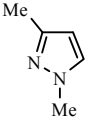
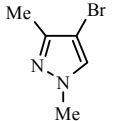
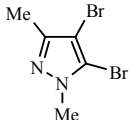
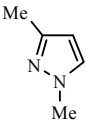
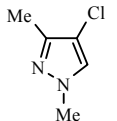
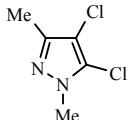

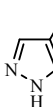

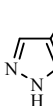
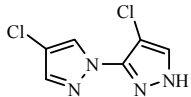
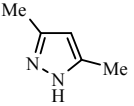
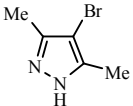
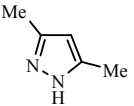
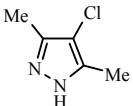
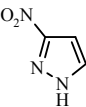
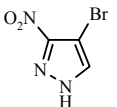
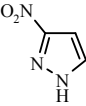
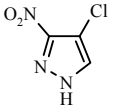
Анализ приведённых в таблице данных позволил описать закономерности галогенирования пиразолов схемой 2. Первая стадия процесса отвечает электрогенерации галогена, который обратимо реагирует с пиразолом **1**, образуя σ -комплекс **2** (*N*-галогенный интермедиат Уэлланда), где галоген координирован с неподелённой парой электронов третичного атома азота. Комплекс **2** представлен на схеме резонансными формами **2a–d**, что позволяет, опираясь на данные квантово-химических расчетов [18], конкретизировать вероятные пути дальнейшей трансформации интермедиата **2**.

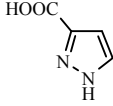
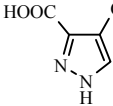
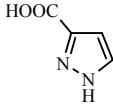
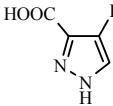
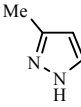
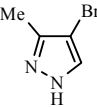
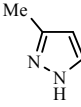
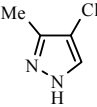

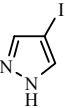

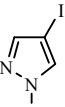
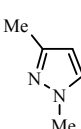
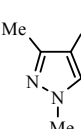
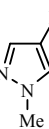
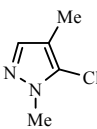
Предполагается, что галогенирование незамещённых по атому азота пиразолов протекает по пути В. В этом случае интермедиат **2** как аналог *N*-протонированного пиразола (относительно слабое основание, $pK_{BH^+} = 2.5$ [18]) способен стабилизироваться с разрывом связи N–H, приводя к *N*-галогенпиразолу **6**. На заключительной стадии *N*-галогенпиразол **6** претерпевает N–C-перегруппировку с участием молекулы галогена и образованием *C*-галогенпиразола **5**.

Влияние условий эксперимента на выход галогензамещённых пиразолов при электролизе в анодном пространстве разделённой ячейки*

| Опыт | Исходный пиразол | MX, (M) | I, A | T, °C | Конверсия, % | Продукт галогенирования | Выход**, % |
|-----------------|---|------------|------|-------|--------------|--|------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1*** |  | NaBr (1.0) | 0.9 | 30 | 0 |  | 0 |
| 2*** |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 23 |  | 5 [11] |
| 3* ⁴ |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 80 |  | 64 |
| 4* ⁴ |  | NaBr (1.0) | 0.9 | 30 | 50 |  | 15 |
| 5 |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 96 |  | 93 [11] |
| 6 |  | NaBr (1.0) | 0.9 | 30 | 100 |  | 84 [12] |
| 7* ⁵ |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 71 |  | 71 |
| 8 |  | NaBr (1.0) | 0.9 | 30 | 95 |   | 76 5 |

Продолжение таблицы

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----|---|---------------|-----|----|-----|---|-----------------------------|
| 9 |  | NaBr (1.0) | 0.9 | 30 | 89 |   | 55 26 |
| 10 |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 56 |   | 15 35 |
| 11 |  | NaBr (1.0) | 0.9 | 30 | 90 |  | 70 [12] |
| 12 |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 68 |   | 46 [10] 6 [10] |
| 13 |  | NaBr (1.0) | 0.9 | 30 | 100 |  | 94 [12] |
| 14 |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 64 |  | 59 [10] |
| 15 |  | NaBr (1.0) | 0.9 | 30 | 92 |  | 89 [12] |
| 16 |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 52 |  | 41 [10] |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----|---|---------------|-------|----|-----|---|------------|
| 17 |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 85 |  | 78 [11] |
| 18 |  | NaBr (1.0) | 0.9 | 30 | 100 |  | 84 [12] |
| 19 |  | NaBr (1.0) | 0.9 | 30 | 91 |  | 66 |
| 20 |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 47 |  | 34 |
| 21 |  | KI (0.15) | 0.225 | 30 | 63 |  | 57 [17] |
| 22 |  | KI (0.15) | 0.225 | 30 | 8 |  | 5 [17] |
| 23 |  | KI (0.15) | 0.225 | 30 | 43 |  | 35 [17] |
| 24 |  | NaCl (4.0) | 3 | 15 | 28 |  | 8 |

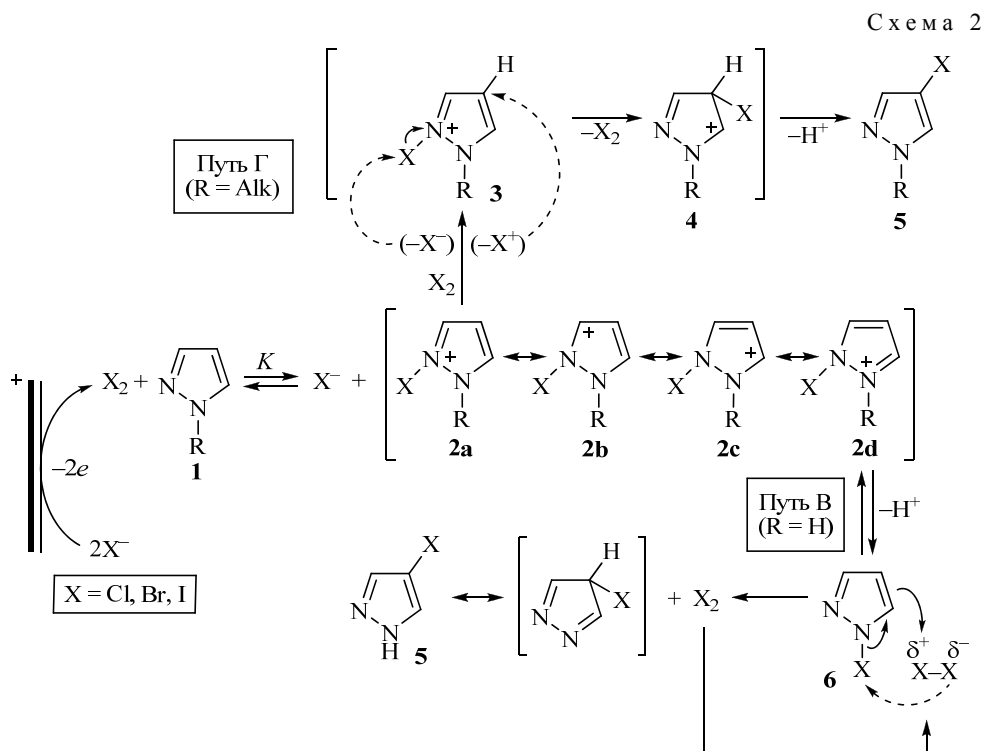
* Платиновый анод (S 30 см²), медный катод, загрузка пиразола 0.05 моль, $Q_T = 2F$ на 1 моль пиразола, анолит – гетерофазная система: водный раствор $MX-CHCl_3$, 7:3, где $M = Na, K$; $X = Cl, Br, I$.

** Определено спектроскопией ЯМР ¹H выделенной смеси продуктов электролиза в расчёте на загруженный азол.

*** Электролиз в водном растворе NaBr (без добавки $CHCl_3$), загрузка 1-метил-3-нитропиразол-5-карбоновой кислоты 0.0125 моль.

*⁴ Электролиз в водном растворе NaX (без добавки $CHCl_3$), загрузка 1-метил-3-нитропиразола 0.025 моль.

*⁵ Строгих доказательств образования ожидаемого и ранее неопisanного 1-метил-4,5-дихлор-1H-пиразола (опыт 7) получить не удалось.



Обратимость стадий $1 \rightarrow 2 \rightarrow 6$ (путь В) такого механизма проверена экспериментально. Так, взаимодействие полученного по методике [19] стабильного *N*-галогенпиразола – 4-нитро-1-хлорпиразола с водным раствором HCl в результате реализации стадий $6 \rightarrow 2 \rightarrow 1$ действительно привело к образованию 4-нитропиразола и молекулы Cl₂.

Несколько иначе протекает галогенирование пиразолов, у которых связь N–H отсутствует (*N*-алкилпиразолы). По данным квантово-химических расчётов, выполненных методом MNDO [18], наиболее высокий отрицательный заряд в интермедиате **2** локализован на атоме С-4 формы **2a**. Можно полагать, что в случае *N*-алкилпиразолов именно по этой позиции происходит атака интермедиата **2** другой молекулой галогена (стадия $2a \rightarrow 3$, путь Г) с одновременным отщеплением катиона X⁺ из положения 2 и регенерацией галогена. Образующийся при этом комплекс Уэлланда **4** стабилизируется с удалением протона, приводя к *C*-галогенпиразолу **5**.

Таким образом, в зависимости от строения пиразолов механизм их галогенирования реализуется через стадии $2d \rightarrow 6 \rightarrow 5$ (путь В) в случае *N*-незамещённых пиразолов, в случае же *N*-алкилпиразолов – через стадии $2a \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5$ (путь Г). Это конкретизирует общие представления [16] о закономерностях галогенирования пиразолов, важную роль в которых играет также необратимый характер стадий $2 \rightarrow 3$ и $6 \rightarrow 5$.

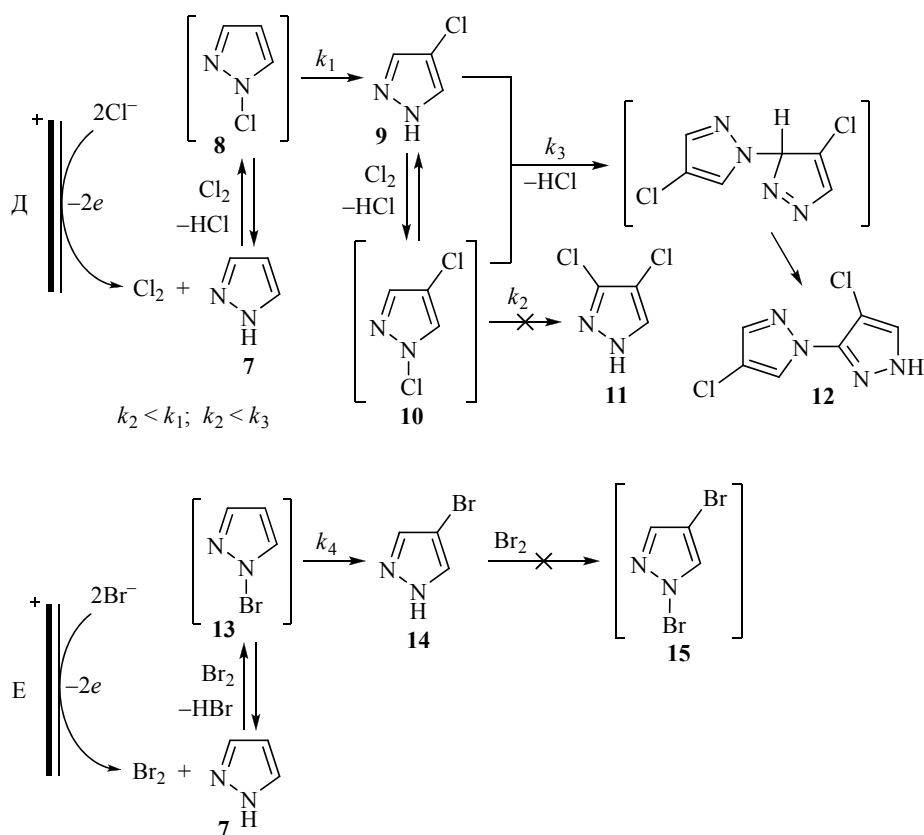
Предложенный механизм (схема 2) позволяет объяснить ряд закономерностей галогенирования пиразолов, например особенности образования дигалогенпиразолов в этом процессе. Заметим, что в стандартных условиях (см. таблицу) дигалогенпроизводные образуются лишь при галогенировании *N*-алкилпиразолов (опыты 8–10), причём наличие в цикле донорных заместителей увеличивает выходы дигалогенпроизводных (ср. опыты 8 и 10), а акцепторных (опыты 1–6) – нивелирует этот процесс. В то же время при

галогенировании в стандартных условиях соответствующих *N*-незамещённых пиразолов дигалогенпроизводные не образуются (ср. опыты 8 и 12, а также 9, 10 и 13, 14), обычно для их получения используют катализаторы [20].

Вышеизложенное позволяет заключить, что *N*-алкильный заместитель оказывает заметный активирующий эффект, причём благодаря такому эффекту галогенирование промежуточного моногалогенпиразола (схема 2) через стадии **2a** → **3** → **5** (*N*-алкилпиразолы) протекает с более высокой скоростью, чем через стадии **2d** → **6** → **5** (*N*-незамещённые пиразолы).

Другой важной закономерностью, следующей из данных таблицы, является различная эффективность процессов хлорирования и бромирования с участием *N*-алкилпиразолов по сравнению с аналогичными процессами с участием *N*-незамещённых пиразолов.

Схема 3



Из сравнения данных опытов 1–10 видно, что эффективность галогенирования *N*-замещённых пиразолов, протекающего по пути Г (схема 2), растёт при замене акцепторных заместителей в цикле на донорные и понижается при переходе от процессов хлорирования к процессам бромирования (ср., например, опыты 3 и 4). Как уже отмечалось выше, это характерно для процессов электрофильного ароматического замещения, где реакционная способность галогена падает в ряду $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ [13].

В отличие от *N*-алкилпиразолов галогенирование *N*-незамещённых пиразолов (путь Д) протекает аномально. Так, выходы продуктов бромирования пиразолов во всех исследованных случаях оказались гораздо выше, чем выходы продуктов их хлорирования (ср. опыты 11 и 12, 13 и 14, 15 и 16, 17 и

18, 19 и 20), что очевидно обусловлено более высокой скоростью N–C-перегруппировки (стадия **6** → **5**, схема 2) промежуточного *N*-бромпиразола по сравнению с его *N*-хлорпроизводным. Ранее [21] мы пришли к такому же выводу при изучении превращений достаточно стабильных 4-нитро-1-хлорпиразола и 1-бром-4-нитропиразола.

Интересно отметить, что хлорирование незамещённого пиразола (опыт 12) приводит [10] к образованию небольших количеств 4,4'-дихлор-1,3'(5')-бипиразола (**12**) (схема 3) при полном отсутствии дихлорпиразола **11** в продуктах электролиза.

Поскольку наличие галогена в ароматическом кольце замедляет процесс галогенирования [22], а лимитирующей (см. выше) стадией процесса является N–C-перегруппировка (превращения **8** → **9** и **10** → **11**, схема 3), нетрудно заключить, что $k_2 < k_1$ (схема 3). С другой стороны, $k_2 < k_3$, на это указывает отсутствие дихлорпиразола в продуктах электролиза. Это позволяет заключить, что малоустойчивый интермедиат **10**, успев прореагировать с 4-хлорпиразолом **9**, образует "бипиразол" **12**.

Ещё более интересный случай реализуется при бромировании незамещённого пиразола, когда единственным продуктом электролиза является 4-бромпиразол (опыт 11). Это объясняется тем, что, с одной стороны, скорость N–C-перегруппировки (стадия **13** → **14**, схема 3, путь E) при бромировании аномально высока (см. выше), с другой – скорость стадии **14** → **15** ещё ниже, чем при хлорировании (здесь реализуется известный факт уменьшения реакционной способности галогена $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ в электрофильном ароматическом замещении). Как следствие, единственный моль генерируемого брома целиком расходуется на образование 4-бромпиразола **14**.

Таким образом, впервые отмечена различная эффективность процессов хлорирования и бромирования *N*-незамещённых и *N*-алкилпиразолов сходного строения, что обусловлено как различием закономерностей их галогенирования, так и кинетикой ключевых стадий данных процессов.

До сих пор мы не касались обратимой стадии **1** → **2** (схема 2), значение константы равновесия (K) которой может заметно влиять на эффективность галогенирования. При прочих равных условиях это в большей мере касается процессов иодирования пиразолов, для которых из-за малого значения K (стерический фактор, определяемый большим размером молекулы I_2) равновесие **1** → **2** сдвинуто в сторону исходных веществ [17]. Этот эффект усугубляется в случае *N*-алкилпиразолов. Так, при переходе от пиразола к 1-метилпиразолу выход иодпроизводного по веществу резко снижается с 57 до 5% [17]. Однако введение в молекулу 1-метилпиразола ещё одной метильной группы заметно снижает данный эффект за счёт увеличения электронной плотности пиразольного кольца. В результате выход соответствующего иодпроизводного повышается до 35% (опыт 23).

В заключение отметим, что описанные нами закономерности электрохимического галогенирования пиразолов, позволяют объяснить ряд особенностей протекания данного процесса. Следует подчеркнуть, что, поскольку электрохимическое галогенирование отличается от проводимого в водных средах соответствующего химического процесса лишь наличием стадии анодной генерации галогена, то систематизированные выше закономерности электрохимического галогенирования могут оказаться полезны при планировании и осуществлении химических синтезов 4-галогензамещённых пиразолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker AM-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС.

Эксперименты проведены в гальваностатическом режиме с источником постоянного тока Б-5-8 и термостатируемой с помощью термостата U-1 стеклянной ячейкой с диафрагмой из пористого стекла с платиновым анодом (S 30 cm^2) и медным катодом. В электрическую цепь включают кулонометр конструкции СКБ ИОХ РАН. Для перемешивания раствора в ходе электролиза использована магнитная мешалка.

1-Метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота [23], 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол [24], 1-метил-1*H*-пиразол [25], 1,3-диметил-1*H*-пиразол [26] и 1,4-диметил-1*H*-пиразол [27] синтезированы по литературным методикам; 3-метил-1*H*-пиразол, коммерческий продукт фирмы Acros, использован без дополнительной очистки.

Получаемые электрохимическим путём 4-галогенпроизводные пиразолов идентифицируют методом спектроскопии ЯМР ^1H , сравнивая спектры полученных продуктов с описанными в литературе спектрами: 1-метил-3-нитро-4-хлор-1*H*-пиразол, 4-бром-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол, 1-метил-4-хлор-1*H*-пиразол и 4-бром-1-метил-1*H*-пиразол [28], 4,5-дибром-1-метил-1*H*-пиразол [29], 4-бром-1,3-диметил-1*H*-пиразол [30], 4,5-дибром-1,3-диметил-1*H*-пиразол [31], 1,3-диметил-4-хлор-1*H*-пиразол и 1,3-диметил-4,5-дихлор-1*H*-пиразол [32], 4-бром-3-метил-1*H*-пиразол [33], 3-метил-4-хлор-1*H*-пиразол [34], 1,4-диметил-5-хлор-1*H*-пиразол [35].

1. Электробромирование 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты в водном растворе NaBr (опыт 1, таблица). Анодное и катодное отделения ячейки заполняют 1 М раствором NaBr (по 100 мл), в анодное отделение добавляют 2.14 г (12.5 ммоль) 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты. Электролиз проводят током 0.9 А при 30 °С. После пропускания $2F$ электричества на моль исходного вещества (Q 2413 Кл) электролиз прекращают, реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, из анолита отфильтровывают осадок, промывают его водой (2×10 мл) и сушат при 100 °С. Получают 0.84 г основного продукта, представляющего собой исходную 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту. Из маточного раствора, образующегося после выделения основного продукта, отгоняют воду при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагируют Me_2CO (2×25 мл) и EtOH (2×25 мл), затем отгоняют растворители, промывают H_2O (7.5 мл) и сушат при 100 °С. Выделяют дополнительно 0.91 г 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты.

2. Электрохлорирование 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола в водном растворе NaCl (опыт 3, таблица). Анодное и катодное отделения ячейки заполняют 4 М раствором NaCl (по 100 мл), в анодное отделение добавляют 3.18 г (25 ммоль) 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола. Электролиз проводят током 3 А при 15 °С. После пропускания $2F$ электричества на моль исходного вещества (Q 4825 Кл) электролиз прекращают и проводят выделение продукта, как указано выше (см. пункт 1). Получают 2.91 г белого порошка, представляющего собой смесь 1-метил-3-нитро-4-хлор-1*H*-пиразола и 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола. По интегральным интенсивностям сигналов 1-метил-3-нитро-4-хлор-1*H*-пиразола δ 8.35 м. д. (1*H*, с, H-5) и 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола δ 7.95 м. д. (1*H*, д, $J = 2.4$, H-5) определяют молярное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 81:19. Из маточного раствора после выделения основного продукта отгоняют воду, проводят экстракцию (см. выше) и получают дополнительно 0.28 г белого порошка, представляющего собой смесь 1-метил-3-нитро-4-хлор-1*H*-пиразола и 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола в молярном соотношении равном 1:2. Общий выход 1-метил-3-нитро-4-хлор-1*H*-пиразола составляет 64% при конверсии 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола 80%.

3. Электробромирование 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола в водном растворе NaBr (опыт 4, таблица). Анодное и катодное отделения ячейки заполняют 1 М раствором NaBr (по 100 мл), в анодное отделение добавляют 3.18 г (25 ммоль)

1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола. Электролиз и выделение продуктов проводят, как указано в пункте 1. Получают 1.36 г белого порошка, представляющего собой смесь 4-бром-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола и 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола. По интегральным интенсивностям сигналов 4-бром-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола δ 8.27 м. д. (1H, с, H-5) и 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола δ 7.95 м. д. (1H, д, $J = 2.4$, H-5) определяют мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 39:61. Из маточного раствора выделяют (пункт 2) дополнительно 0.98 г белого порошка, представляющего собой смесь 4-бром-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола и 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола в мольном соотношении, равном 4:96. Общий выход 4-бром-1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола составляет 15% при конверсии 1-метил-3-нитро-1*H*-пиразола 50%.

4. Электрохлорирование 1-метил-1*H*-пиразола в водном растворе NaCl (опыт 7, таблица). Анодное отделение ячейки заполняют 4 М раствором NaCl (70 мл) и CHCl_3 (30 мл), добавляют 4.10 г (0.05 моль) 1-метил-1*H*-пиразола. Катодное отделение заполняют 4 М раствором NaCl (100 мл). Электролиз проводят, как указано в пункте 2. После пропускания $2F$ электричества на моль исходного вещества (Q 9650 Кл) электролиз прекращают, реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, анолит переливают в стакан и нейтрализуют добавлением Na_2CO_3 до pH 7–8. Водную и органическую фракции разделяют в делительной воронке, затем водный раствор насыщают NaCl и дополнительно экстрагируют CHCl_3 (2×30 мл). Органические растворы объединяют и сушат над CaCl_2 . После отгонки растворителя получают 5.32 г масла, представляющего собой смесь 1-метил-4-хлор-1*H*-пиразола и 1-метил-1*H*-пиразола. По интегральным интенсивностям 1-метил-4-хлор-1*H*-пиразола δ 7.25 м. д. (1H, с, H-3) и 1-метил-1*H*-пиразола δ 6.22 м. д. (1H, т, $J = 2.0$, H-4) определяют мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 71:29. С учётом этих данных выход 1-метил-4-хлор-1*H*-пиразола составляет 71% при конверсии 1-метил-1*H*-пиразола 71%.

5. Электробромирование 1-метил-1*H*-пиразола в водном растворе NaBr (опыт 8, таблица). Анодное отделение ячейки заполняют 1 М раствором NaBr (70 мл) и CHCl_3 (30 мл), добавляют 4.10 г (0.05 моль) 1-метил-1*H*-пиразола. Катодное отделение заполняют 1 М раствором NaBr (100 мл). Электролиз проводят, как указано в пункте 1. После пропускания $2F$ электричества на моль исходного вещества (Q 9650 Кл) электролиз прекращают, реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и выделяют продукты, как указано в предыдущем пункте. Получают 7.11 г масла, представляющего собой смесь 4-бром-1-метил-1*H*-пиразола, 4,5-дибром-1-метил-1*H*-пиразола, 1-метил-1*H*-пиразола и CHCl_3 . По интегральным интенсивностям сигналов 4-бром-1-метил-1*H*-пиразола δ 7.50 м. д. (1H, с, H-3), 4,5-дибром-1-метил-1*H*-пиразола δ 7.75 м. д. (1H, с, H-3), 1-метил-1*H*-пиразола δ 7.40 м. д. (1H, т, $J = 2.0$, H-3) и CHCl_3 δ 8.29 м. д. (1H, с) определяют мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 84:5:6:5. С учётом этих данных выходы 4-бром-1-метил-1*H*-пиразола и 4,5-дибром-1-метил-1*H*-пиразола составляют соответственно 76 и 5% при конверсии 1-метил-1*H*-пиразола 95%.

6. Электробромирование 1,3-диметил-1*H*-пиразола в водном растворе NaBr (опыт 9, таблица). Анодное отделение ячейки заполняют 1 М раствором NaBr (70 мл) и CHCl_3 (30 мл), добавляют 4.80 г (0.05 моль) 1,3-диметил-1*H*-пиразола. Катодное отделение заполняют 1 М раствором NaBr (100 мл). Электролиз и выделение продуктов проводят, как указано в пункте 5. Получают 10.79 г масла, представляющего собой смесь 4-бром-1,3-диметил-1*H*-пиразола, 4,5-дибром-1,3-диметил-1*H*-пиразола, 1,3-диметил-1*H*-пиразола и CHCl_3 . По интегральным интенсивностям сигналов 4-бром-1,3-диметил-1*H*-пиразола δ 7.75 м. д. (1H, с, H-5), 1,3-диметил-1*H*-пиразола δ 7.50 м. д. (1H, д, $J = 2.0$, H-5), суммарного сигнала 4-бром-1,3-диметил-1*H*-пиразола, 4,5-дибром-1,3-диметил-1*H*-пиразола и 1,3-диметил-1*H*-пиразола δ 3.65–3.75 м. д. (3H, м, NCH_3) и CHCl_3 δ 8.29 м. д. (1H, с) определяют мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 42:20:9:29. С учётом этих

данных выходы 1,3-диметил-4-бром-1*H*-пиразола и 1,3-диметил-4,5-дибром-1*H*-пиразола составляют соответственно 55 и 26% при конверсии 1,3-диметил-1*H*-пиразола 89%.

7. Электрохлорирование 1,3-диметил-1*H*-пиразола в водном растворе NaCl (опыт 10, таблица). Анодное отделение ячейки заполняют 4 М раствором NaCl (70 мл) и CHCl₃ (30 мл), добавляют 4.80 г (0.05 моль) 1,3-диметил-1*H*-пиразола. Катодное отделение заполняют 4 М раствором NaCl (100 мл). Электролиз и выделение продуктов проводят, как указано в пункте 4. Получают 7.98 г масла, представляющего собой смесь 1,3-диметил-4-хлор-1*H*-пиразола, 1,3-диметил-4,5-дихлор-1*H*-пиразола, 1,3-диметил-1*H*-пиразола и CHCl₃. По интегральным интенсивностям сигналов 1,3-диметил-4-хлор-1*H*-пиразола δ 7.78 м. д. (1*H*, с, H-5), 1,3-диметил-1*H*-пиразола δ 7.50 м. д. (1*H*, д, $J = 2.0$, H-5), суммарного сигнала 1,3-диметил-4-хлор-1*H*-пиразола, 1,3-диметил-4,5-дихлор-1*H*-пиразола и 1,3-диметил-1*H*-пиразола δ 3.60–3.75 м. д. (3*H*, м, NCH₃) и CHCl₃ δ 8.29 м. д. (1*H*, с) определяют мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 12:28:34:26. С учётом этих данных выходы 1,3-диметил-4-хлор-1*H*-пиразола и 1,3-диметил-4,5-дихлор-1*H*-пиразола составляют соответственно 15 и 35% при конверсии 1,3-диметил-1*H*-пиразола 56%.

8. Электробромирование 3-метил-1*H*-пиразола в водном растворе NaBr (опыт 19, таблица). Анодное отделение ячейки заполняют 1 М раствором NaBr (70 мл) и CHCl₃ (30 мл), добавляют 4.10 г (0.05 моль) 3-метил-1*H*-пиразола. Катодное отделение заполняют 1 М раствором NaBr (100 мл.). Электролиз и выделение продуктов проводят, как указано в пункте 6. Получают 5.79 г твёрдого остатка, который представляет собой смесь 4-бром-3-метил-1*H*-пиразола, 3-метил-1*H*-пиразола и CHCl₃. По интегральным интенсивностям сигналов 4-бром-3-метил-1*H*-пиразола δ 7.60 м. д. (1*H*, с, H-5), 3-метил-1*H*-пиразола δ 7.45 м. д. (1*H*, д, $J = 1.5$, H-5) и CHCl₃ δ 8.29 м. д. (1*H*, с) определяют мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 85:11:4. С учётом этих данных выход 4-бром-3-метил-1*H*-пиразола составляет 66% при конверсии 3-метил-1*H*-пиразола 91%.

9. Электрохлорирование 3-метил-1*H*-пиразола в водном растворе NaCl (опыт 20, таблица). Анодное отделение ячейки заполняют 4 М раствором NaCl (70 мл) и CHCl₃ (30 мл), добавляют 4.10 г (0.05 моль) 3-метил-1*H*-пиразола. Катодное отделение заполняют 4 М раствором NaCl (100 мл). Электролиз и выделение продуктов проводят, как указано в пункте 4. Получают 4.63 г масла, представляющего собой смесь 3-метил-4-хлор-1*H*-пиразола, 3-метил-1*H*-пиразола и CHCl₃. По интегральным интенсивностям сигналов 3-метил-1*H*-пиразола δ 6.10 м. д. (1*H*, д, $J = 1.5$, H-4), суммарного сигнала 3-метил-4-хлор-1*H*-пиразола и 3-метил-1*H*-пиразола δ 7.50–7.58 м. д. (1*H*, м, H-5) и CHCl₃ δ 8.29 м. д. (1*H*, с) определяют мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 36:56:8. С учётом этих данных выход 3-метил-4-хлор-1*H*-пиразола составляет 34% при конверсии 3-метил-1*H*-пиразола 47%.

10. Электрохлорирование 1,4-диметил-1*H*-пиразола в водном растворе NaCl (опыт 24, таблица). Анодное отделение ячейки заполняют 4 М раствором NaCl (70 мл) и CHCl₃ (30 мл), добавляют 4.80 г (0.05 моль) 1,4-диметил-1*H*-пиразола. Катодное отделение заполняют 4М раствором NaCl (100 мл). Электролиз и выделение продуктов проводят, как указано в пункте 4. Получают 4.81 г масла, представляющего собой смесь 1,4-диметил-5-хлор-1*H*-пиразола, 1,4-диметил-1*H*-пиразола и CHCl₃. По интегральным интенсивностям сигналов 1,4-диметил-5-хлор-1*H*-пиразола δ 7.75 м. д. (1*H*, с, H-3), 1,4-диметил-1*H*-пиразола δ 7.19 м. д. (1*H*, с, H-3) и CHCl₃ δ 8.29 м. д. (1*H*, с) определяют мольное соотношение этих веществ в реакционной смеси, которое оказалось равным 9:54:37. С учётом этих данных выход 1,4-диметил-4-хлор-1*H*-пиразола составляет 8% при конверсии 1,4-диметил-1*H*-пиразола 28%.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 12-03-00517а) и ОХНМ РАН (программа фундаментальных исследований № 01).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. M. Borroni, G. Huber-Trottmann, G. J. Kilpatrick, R. D. Norcross, WO Pat. Appl. 0162233.
2. J. U. Smallheer, J. R. Corte, US Pat. Appl. 2005228000.
3. A. G. Taveras, C. J. Aki, R. W. Bond, J. Chao, M. Dwyer, J. A. Ferreira, J. Chao, Y. Yu, J. J. Baldwin, B. Kaiser, G. Li, J. R. Merritt, P. J. Biju, K. H. Nelson, L. L. Rokosz, J. P. Jakway, G. Lai, M. Wu, E. A. Hecker, D. Lundell, J. S. Fine, US Pat. Appl. 2004147559.
4. I. Yoshida, N. Yoneda, Y. Ohashi, S. Suzuki, M. Miyamoto, F. Miyazaki, H. Seshimo, J. Kamata, Y. Takase, M. Shirato, D. Shimokubo, Y. Sakuma, H. Yokohama, WO Pat. Appl. 02088107.
5. W. Schaper, H. Bastiaans, S. Harmsen, U. Doeller, J. Tiebes, D. Jans, W. Hempel, U. Sanft, M.-T. Thoenessen, DE Pat. Appl. 19962901; *Chem. Abstr.*, **135**, 76877t (2001).
6. K. Eicken, W. Rohr, B. Zeeh, B. Wuerzer, DE Pat. Appl. 2648008; *Chem. Abstr.*, **89**, 109503e (1978).
7. S. F. Vasilevsky, S. V. Klyatskaya, J. Elguero, *Tetrahedron*, **60**, 6685 (2004).
8. J. Elguero, C. Jaramilo, C. Pardo, *Synthesis*, 563 (1997).
9. V. Collot, P. Dallemagnet, P. P. Bovy, *Tetrahedron*, **59**, 6917 (1999).
10. Б. В. Лялин, В. А. Петросян, Б. И. Уграк, *Электрохимия*, **44**, 1418 (2008). [*Russ. J. Electrochem.*, **44**, 1320 (2008).]
11. Б. В. Лялин, В. А. Петросян, Б. И. Уграк, *Изв. АН, Сер. хим.*, 291 (2009). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **58**, 291 (2009).]
12. Б. В. Лялин, В. А. Петросян, Б. И. Уграк, *Электрохимия*, **46**, 131 (2010). [*Russ. J. Electrochem.*, **46**, 123 (2010).]
13. Г. Беккер, *Введение в электронную теорию органических реакций*, под ред. В. М. Потапова, пер. с нем., Мир, Москва, 1977, с. 501. [H. G. O. Becker, *Einführung in die Electronentheorie Organisch-Chemischer Reactionen*, Veb Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1974.]
14. V. E. Boulton, V. A. W. Collier, *Aust. J. Chem.*, **24**, 1413 (1971).
15. J. D. Vaughan, D. G. Lambert, V. L. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2857 (1964).
16. M. S. Revzner, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **75**, 1 (1999).
17. Б. В. Лялин, В. А. Петросян, Б. И. Уграк, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1512 (2010). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **59**, 1549 (2010).]
18. Л. И. Беленький, Н. Д. Чувылкин, *XTC*, 1535 (1996). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **32**, 1319 (1996).]
19. R. Hüttel, O. Schäfe, G. Welzee, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **598**, 186 (1956).
20. R. Hüttel, H. Wagner, P. Jocum, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **593**, 179 (1955).
21. Б. В. Лялин, В. А. Петросян, *Известия АН, Сер. хим.*, 206 (2012). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **61**, 209 (2012).]
22. А. Е. Агрономов, *Избранные главы органической химии*, Химия, Москва, 1990, с. 329
23. P. G. Varaldi, P. Cozzi, C. Geroni, N. Mongelli, R. Romagnoli, G. Spalluto, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 251 (1999).
24. С. Ф. Василевский, М. С. Шварцберг, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1071 (1980). [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **29**, 778 (1980).]
25. P. R. Mullens, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6783 (2009).
26. J. L. Huppertz, L. John, *Aust. J. Chem.*, **36**, 135 (1983).
27. А. А. Зайцев, И. Л. Далингер, А. М. Старосотников, Т. К. Шкинева, С. А. Шевелев, *Журн. орган. химии*, **41**, 1538 (2005). [*Russ. J. Org. Chem.*, **41**, 1507 (2005).]

28. В. П. Перевалов, Ю. А. Манаев, Л. И. Барышненкова, Е. Э. Канеп, М. А. Андреева, В. И. Степанов, *XГС*, 1350 (1987). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **23**, 1081 (1987).]
29. В. П. Перевалов, Л. И. Барышненкова, М. А. Андреева, Ю. А. Манаев, И. А. Денисова, Б. И. Степанов, В. И. Серая, *XГС*, 1672 (1983). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **19**, 1322 (1983).]
30. О. С. Агтарян, Г. А. Акопян, К. С. Бадалян, Г. В. Астратян, *Журн. орган. химии*, **43**, 1739 (2007). [*Russ. J. Org. Chem.*, **43**, 1740 (2007).]
31. М. А. Андреева, А. К. Карим, Е. А. Денисова, В. П. Перевалов, Б. И. Степанов, *Журн. общ. химии*, **50**, 2116 (1980). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **50**, 2370 (1980).]
32. Б. И. Степанов, В. П. Перевалов, М. А. Андреева, А. К. Карим, *Журн. общ. химии*, **52**, 2588 (1982). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **52**, 2588 (1982).]
33. J. Pelleter, F. Renaud, *Org. Process Res. Dev.*, **13**, 698 (2009).
34. J. Elguero, R. Jacquier, H. C. N. Tien Duc, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3727 (1966).
35. Y. Iwasawa, S. Yamamoto, K. Suzuki, H. Murakami, F. Suzuki, EP Pat. Appl. 0366329.

¹ *Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: lyalin@ioc.ac.ru*

Поступило 20.08.2013