

Простой метод синтеза эфиров 2-{2-[(арилметилен)амино]-индазол-3-ил}малоновой кислоты

Любовь И. Кузнецова¹, Алексей О. Чагаровский^{1,2}, Ирина И. Левина³, Виктор Б. Рыбаков⁴, Ольга А. Иванова^{1,4*}, Игорь В. Трушков^{1,2*}

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

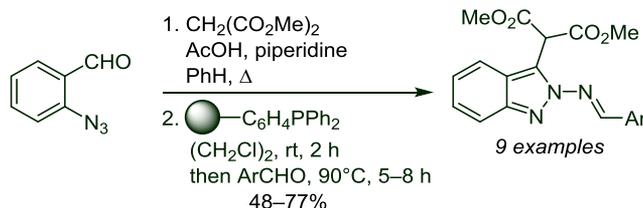
² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ул. Саморы Машела, 1, Москва 117997, Россия

³ Институт биохимической физики им. М. Н. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4, Москва 119334, Россия

⁴ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия e-mail: iv@kinet.chem.msu.ru

Поступило 28.11.2019

Принято после доработки 24.04.2020



Разработан метод синтеза диметил {2-[(арилметилен)амино]-2H-индазол-3-ил}малонатов, основанный на конденсации Кнёвенагеля 2-азидобензальдегида с диметилмалонатом с последующим взаимодействием полученного аддукта с ароматическими альдегидами в присутствии трифенилфосфина, связанного с полимерным носителем. Показано, что взаимодействие синтезированных оснований Шиффа с илидом Кори открывает путь к синтезу 2-(азиридин-1-ил)индазолов.

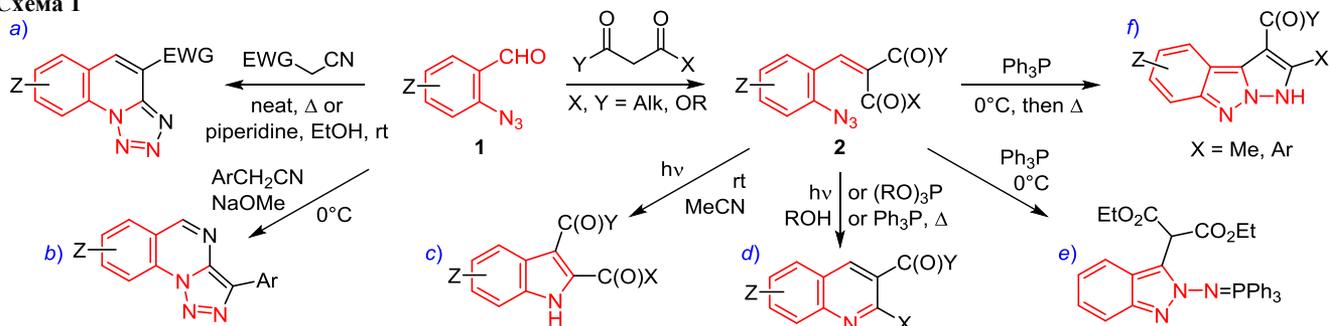
Ключевые слова: азиридины, алкены, альдегиды, индазолы, органические азиды.

Полифункциональные реагенты вызывают постоянный интерес у химиков-органиков, поскольку наличие нескольких функциональных групп с определенным взаимным расположением предопределяет широкий спектр превращений этих соединений и делает их удобными строительными блоками в синтезе природных соединений, синтетических лекарственных веществ и других продуктов с полезными свойствами.

Одним из таких полифункциональных реагентов является 2-азидобензальдегид (**1**), азидная и формильная группа которого могут быть вовлечены в широкий круг превращений, ведущих к заметному усложнению структуры.¹ Среди таких превращений важное место занимают конденсации альдегидной группы с СН-кислотами с последующим вовлечением азидной группы с образованием нового цикла, причем хемоселективность этих реакций зависит как от природы

СН-кислоты, так и от условий проведения реакции. Так, соответствующие нитрилы в реакции с 2-азидобензальдегидом (**1**) образуют либо тетраоло[1,5-а]-хинолины (схема 1a),²⁻⁴ либо триазоло[1,5-а]-хиназолины (схема 1b).^{4,5} Однако взаимодействие 2-азидобензальдегида (**1**) с диалкилмалонатами, кетоэфирами, 1,3-дикетонами приводит к "классическим" аддуктам Кнёвенагеля **2**, которые при облучении превращаются либо в 2,3-замещенные индолы (схема 1c),^{6,7} либо в хинолины (схема 1d).⁷ Последние образуются также при действии сульфида натрия,³ триэтилфосфита⁸ и трифенилфосфина⁹ (схема 1d). В то же время Молина с сотр. сообщили, что при действии трифенилфосфина диэтил(2-азидобензилиден)малонат превращается в производное индазола (схема 1e).¹⁰ Образование этого соединения представляет большой практический интерес, так как такие иминофосфораны

Схема 1



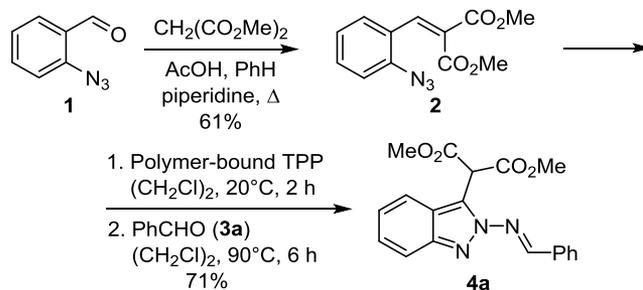
могут быть эффективно превращены не только в различные производные 2-аминоиндазола, обладающие значительным фармакологическим потенциалом,¹¹ но и в разнообразные полигетероциклы, которые могут найти применение и как биоактивные соединения,¹² и в химии материалов. К сожалению, Молина с сотр. описали данное превращение лишь на одном примере. Недавно Дин с сотр. показали,¹³ что соответствующие 1,3-дикетоны, β-кетозфиры и β-кетоамиды в близких условиях образуют пиразоло[1,5-*b*]индазолы (схема 1*f*). Поэтому тщательное изучение этого интересного превращения, выяснение факторов, определяющих направление реакции (2-азидобензилиден)малонатов с трифенилфосфином, и синтез новых производных 2-аминоиндазола представляют значительный интерес.

В настоящей работе мы изучили взаимодействие диметилового эфира 2-(2-азидобензилиден)малоновой кислоты (2) с ароматическими альдегидами 3*a*–*i* в присутствии полимерно-связанного трифенилфосфина при комнатной температуре и показали, что оно приводит к образованию (2-[(гет)арилметилен]амино)индазол-3-ил)малонатов 4*a*–*i* – ранее неопisanному подклассу производных индазола.

Наиболее эффективным способом получения исходного 2-азидобензальдегида (1) считается взаимодействие 2-нитробензальдегида с NaN₃ в гексаметиламинфосфортриамиде,¹⁴ но этот растворитель в последнее время употребляется крайне редко ввиду его канцерогенности. Гриббл в 1997 г. предложил проводить эту реакцию при умеренном нагревании в ДМФА.¹⁵ Действительно, в предложенных им условиях 2-азидобензальдегид (1) образуется с весьма хорошим выходом. Далее из 2-азидобензальдегида (1) и диметилмалоната в условиях реакции Кнёвенагеля был получен диметиловый эфир 2-(2-азидобензилиден)малоновой кислоты (2) (схема 2). Важно, что при проведении этой реакции в качестве растворителя нужно использовать PhH, поскольку при кипячении смеси в PhMe наблюдалась самопроизвольная реакция разложения, опасно протекающая с выделением газа и теплоты.

Синтезировав азидоалкен 2, мы изучили его реакцию с трифенилфосфином и бензальдегидом (3*a*) и обнаружили, что единственным продуктом этой реакции является 2-(бензилиденамино)индазол 4*a* (схема 2), образование которого согласуется с протеканием аномальной (или "прерванной") реакции Штаудингера (схема 1*e*),¹⁰ но не с реакцией прямого образования

Схема 2



иминофосфорана, являющегося интермедиатом при образовании хинолинов (схема 1*d*).⁹ Мы обнаружили также, что в синтезе индазола 4*a* целесообразнее использовать трифенилфосфин, иммобилизованный на полимерной подложке. Хотя при этом для достижения полной конверсии азидоалкена и требуется более продолжительное время, такой фосфин и образующиеся из него продукты легко отделяются фильтрованием после окончания реакции, что не только облегчает работу, но и существенно увеличивает выход соединения 4*a* по сравнению с использованием самого трифенилфосфина. Структура продукта 4*a* была подтверждена данными РСА (рис. 1).

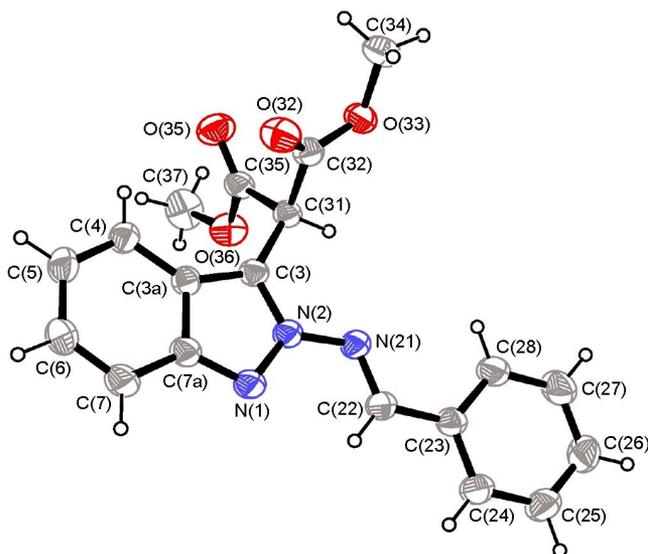
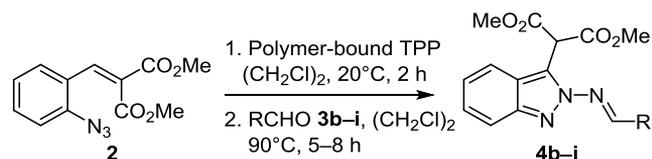


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения 4*a* в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Нами была изучена сфера применимости этого процесса и показано, что разнообразные ароматические альдегиды **3b–i**, содержащие как донорные, так и акцепторные группы, образуют (2-[(гет)арилметилен]-амино}индазол-3-ил)малонаты **4b–i** с хорошими выходами (схема 3, табл. 1). Альдегиды с гетероароматическими заместителями также могут быть эффективно использованы в данном процессе.

Схема 3

Таблица 1. Условия синтеза и выходы иминоиндазолов **4b–i**

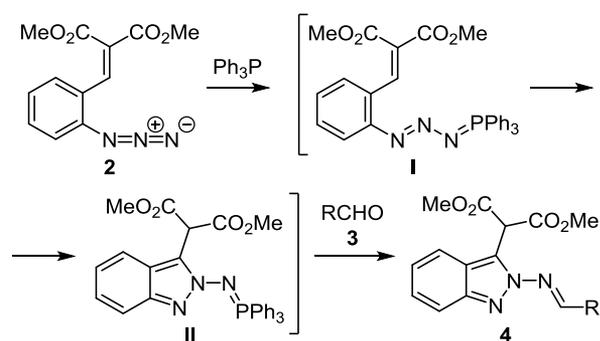
Соединение	R	Время реакции, ч	Выход, %
4b	3-BrC ₆ H ₄	6	75*
4c	4-MeOC ₆ H ₄	6	48*
4d	Тиофен-2-ил	6	77*
4e	4-MeC ₆ H ₄	5	77**
4f	4-FC ₆ H ₄	5	71**
4g	4-O ₂ NC ₆ H ₄	8	48**
4h	5-Ме-фуран-2-ил	5	59**
4i	5-Ме-тиофен-2-ил	5	63**

* Выход после хроматографической очистки.

** Выход после перекристаллизации из смеси CH₂Cl₂ – петролейный эфир, 1:1.

Реакцию получения индазолов **4** можно описать как домино-процесс: вначале образуется фосфазеновый интермедиат **I**, его циклизация приводит к иминофосфорану **II**, в результате взаимодействия иминофосфорана **II** с (гетеро)ароматическим альдегидом **3** образуется целевой имин **4** (схема 4).

Схема 4

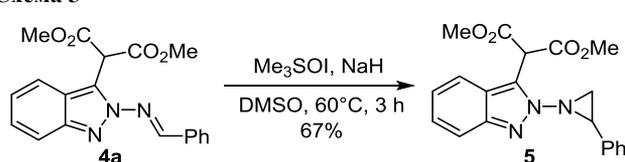


Сравнение условий реакций 2-азидобензилиденовых производных малоновой кислоты, β-кетоэфиров и 1,3-дикетонных, приводящих к образованию производных индазола и хинолина, показывает, что направление реакции критически зависит не только от природы соединения фосфора(III), но и от температурного режима. При действии трифенилфосфина при комнат-

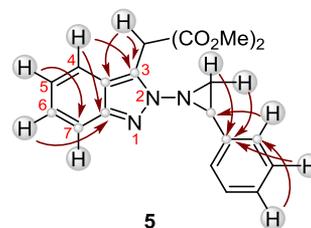
ной температуре (настоящая работа) или при 0 °C^{10,13} образуются производные индазола в результате "прерванной" реакции Штаудингера. Напротив, если реакция с трифенилфосфином проводится при нагревании,⁹ происходит быстрое отщепление молекулы азота с образованием иминофосфоранов, соответствующих "нормальной" реакции Штаудингера.

Значительный синтетический потенциал синтезированных оснований Шиффа был показан нами на примере участия модельного имина **4a** в реакции Кори-Чайковского.¹⁶ В результате этого взаимодействия с выходом 67% был получен азиридин **5** (схема 5). Соответствующие азиридины представляют собой полифункциональные соединения, которые могут быть использованы для дальнейшего усложнения структуры и получения важных биоактивных соединений.

Схема 5



Строение продукта **5** было доказано на основании анализа данных спектра ¹H–¹³C НМВС. В частности, для протонов метиленовой группы малого цикла, сигналы которых проявляются в виде дублетов дублетов при 2.70 и 3.78 м. д., наблюдаются кросс-пики с четвертичным атомом углерода фенильного заместителя при 136.6 м. д. Метиновый протон малонового фрагмента при 5.76 м. д. коррелирует с четвертичными атомами углерода индазольной системы при 120.2 и 124.6 м. д. (рис. 2).

Рисунок 2. Характеристические корреляции в спектре ¹H–¹³C НМВС соединения **5**.

Таким образом, нами разработан простой метод получения замещенных эфиров 2-{2-[(арилметилен)-амино]индазол-3-ил}малоновой кислоты, основанный на реакции 2-азидобензилиденмалоната с ароматическими альдегидами в присутствии полимерно-связанного трифенилфосфина. Результаты работы вносят вклад в понимание зависимости хемоселективности реакции 2-азидобензилиденовых производных СН-кислоты с фосфинами от природы реагента и условий реакции.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре ThermoNicolet IR 200 при разрешении 4 см⁻¹, число сканов 20, рабочая поверхность элемента

внутреннего отражения (НПВО) из ZnSe с углом падения 45°. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (500 и 126 МГц соответственно), а также ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{15}N HMBC зарегистрированы на приборе Bruker Avance-500, в качестве стандарта использованы остаточные сигналы растворителя (CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.2 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMCO}-d_6$: 2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C ; CD_3OD : 3.31 м. д. для ядер ^1H , 49.0 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре LTQ Orbitrap Elite в растворах $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$, калибровка по $\text{HCO}_2\text{Na}-\text{HCO}_2\text{H}$, ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на приборе Fisons EA-1108.

В качестве исходных соединений использованы коммерчески доступные реагенты. Трифенилфосфин на полимерной подложке представляет собой дифенилфосфинилированный сополимер стирола и дивинилбензола (CAS 39319-11-4) с содержанием фрагмента трифенилфосфина, равным 3 ммоль/г полимера.

2-Азидобензальдегид (1).¹⁵ В атмосфере аргона к раствору 8.0 г (53 ммоль) орто-нитробензальдегида в 106 мл сухого ДМФА добавляют 6.89 г (1.06 ммоль) NaN_3 . Реакционную смесь нагревают при температуре 60 °С на масляной бане в течение 20 ч, затем охлаждают, выливают в 70 мл ледяной H_2O . Водную фазу экстрагируют EtOAc (5 × 30 мл), промывают насыщенным раствором NaCl (5 × 20 мл) и H_2O (2 × 20 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc , 4:1. Выход 4.36 г (56%). Физико-химические характеристики полученного азида **1** совпадают с описанными ранее.^{15,17}

Диметилловый эфир 2-(2-азидобензилиден)малоновой кислоты (2). К раствору 4.75 г (32.3 ммоль) 2-азидобензальдегида (**1**) и 3.69 мл (32.3 ммоль) диметилмалоната в 10 мл PhH добавляют 0.37 мл (6.5 ммоль) ледяной AcOH и 0.13 мл (1.3 ммоль) пиперидина. Реакционную смесь кипятят в колбе с насадкой Дина–Старка до прекращения выделения H_2O . Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl (4 × 10 мл) и сушат безводным Na_2SO_4 . PhH упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента системы петролейный эфир – EtOAc (градиент от 20:1 до 4:1). Выход 4.26 г (61%), желтое твердое вещество, т. пл. 85–86 °С, R_f 0.58 (петролейный эфир – EtOAc , 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2954, 2451, 2139, 2106, 1735, 1693, 1626, 1595, 1481, 1456, 1392, 1315, 1267, 1221, 1093, 1063, 976, 933. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.75 (3H, с, OCH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 7.08 (1H, д. д. д., $^3J = 8.4$, $^3J = 8.0$, $^4J = 0.6$, H Ar); 7.16 (1H, д. д., $^3J = 8.1$, $^4J = 0.6$, H Ar); 7.33 (1H, д. д., $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, H Ar); 7.40 (1H, д. д. д., $^3J = 8.4$, $^3J = 8.1$, $^4J = 1.5$, H Ar); 7.95 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 52.5; 52.7; 118.5; 124.7; 124.8; 126.6; 128.9; 131.7; 138.1; 139.6; 164.2; 166.6. Найдено, m/z : 262.0823 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 262.0822. Найдено, %: C 55.16; H 4.23; N 16.08. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 55.17; H 4.24; N 16.09.

Синтез соединений 4a–d (общая методика). К раствору азидоалкена **2** в $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ в атмосфере аргона добавляют 2 экв. трифенилфосфина на полимерной подложке. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляют соответствующий альдегид **3a–d** и кипятят при температуре 90 °С в течение 6 ч. Полимерный осадок отделяют фильтрованием и промывают $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (2 × 5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на Al_2O_3 (элюент петролейный эфир – EtOAc , градиент от 20:1 до 4:1).

Диметилловый эфир 2-[(фенилметилен)амино]-2H-индазол-3-ил}малоновой кислоты (4a) получают из раствора 1.0 г (3.83 ммоль) соединения **2** в 20 мл $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 2.55 г (7.65 ммоль) трифенилфосфина на полимерной подложке и 0.71 мл (7.67 ммоль) бензальдегида (**3a**). Выход 0.95 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 126.4–127.7 °С (CH_2Cl_2), R_f 0.51 (петролейный эфир – EtOAc , 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3066, 3037, 3018, 2954, 1751, 1739, 1598, 1574, 1477, 1448, 1436, 1319, 1309, 1273, 1198, 1153, 1016. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.82 (6H, с, 2OCH_3); 5.94 (1H, с, CH); 7.15–7.18 (1H, м, H Ar); 7.38–7.42 (1H, м, H Ar); 7.51–7.57 (3H, м, H Ar); 7.72–7.76 (2H, м, H Ar); 7.97–8.00 (2H, м, H Ar); 9.54 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 48.7 (CH); 53.2 (2OCH_3); 117.4 (CH Ar); 120.5 (CH Ar); 120.9 (C Ar); 122.6 (CH Ar); 122.5 (C Ar); 127.9 (CH Ar); 129.0 (4CH Ar); 132.0 (CH Ar); 132.6 (C Ar); 145.9 (C Ar); 153.6 ($\text{CH}=\text{N}$); 166.8 ($2\text{CO}_2\text{CH}_3$). Найдено, m/z : 352.1298 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 352.1292. Найдено, %: C 64.69; H 4.87; N 11.56. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.95; H 4.88; N 11.96.

Диметилловый эфир 2-[(3-бромфенил)метилен]амино}-2H-индазол-3-ил}малоновой кислоты (4b) получают из раствора 0.50 г (1.92 ммоль) соединения **2** в 29 мл $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 1.28 г (3.84 ммоль) трифенилфосфина на полимерной подложке и 0.69 мл (5.89 ммоль) 3-бромбензальдегида (**3b**). Выход 0.62 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 112–113 °С, R_f 0.54 (петролейный эфир – EtOAc , 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3019, 2959, 1757, 1739, 1603, 1557, 1520, 1430, 1383, 1350, 1294, 1280, 1215, 1199, 1178, 1070. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.83 (6H, с, 2OCH_3); 5.89 (1H, с, CH); 7.14 (1H, д. д. д., $^3J = 8.5$, $^3J = 6.7$, $^4J = 0.5$, H Ar); 7.36–7.41 (2H, м, H Ar); 7.66 (1H, д. д. д., $^3J = 8.1$, $^4J = 1.8$, $^4J = 1.1$, H Ar); 7.69 (1H, уш. д., $^3J = 8.9$, H Ar); 7.72 (1H, уш. д., $^3J = 8.5$, H Ar); 7.84 (1H, уш. д., $^3J = 7.6$, H Ar); 8.12 (1H, д. д., $^4J = 1.8$, $^4J = 1.2$, H Ar); 9.46 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 48.7 (CH); 53.2 (2OCH_3); 117.5 (CH Ar); 120.6 (CH Ar); 121.0 (C Ar); 122.8 (CH Ar); 123.2 (C Ar); 125.5 (C); 127.9 (CH Ar); 128.1 (CH Ar); 130.5 (CH Ar); 131.2 (CH Ar); 134.7 (C Ar); 134.8 (CH Ar); 146.0 (C Ar); 152.1 ($\text{CH}=\text{N}$); 166.6 ($2\text{CO}_2\text{CH}_3$). Найдено, m/z : 430.0397 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 430.0397. Найдено, %: C 53.20; H 3.75; N 9.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 53.04; H 3.75; N 9.77.

Диметилловый эфир (2-{{(4-метоксифенил)метилен}-амино}-2*H*-индазол-3-ил)малоновой кислоты (4с) получают из раствора 0.20 г (0.77 ммоль) соединения **2**, 0.51 г (1.53 ммоль) трифенилфосфина на полимерной подложке в 4 мл (CH₂Cl)₂ и 0.17 мл (1.53 ммоль) 4-метоксibenзальдегида (**3с**). Выход 141 мг (48%), желтоватые кристаллы, т. пл. 157–159 °С, R_f 0.56 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3036, 3009, 2922, 2900, 2807, 1734, 1717, 1583, 1550, 1499, 1419, 1364, 1293, 1266, 1236, 1198, 1155, 1143, 1021, 1007, 971. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 3.77 (6H, с, 2OCH₃); 3.86 (3H, с, OCH₃); 5.87 (1H, с, CH); 6.98 (2H, уш. д, ³J = 8.8, H Ar); 7.08–7.11 (1H, м, H Ar); 7.31–7.35 (1H, м, H Ar); 7.65–7.68 (2H, м, H Ar); 7.87 (2H, уш. д, ³J = 8.8, H Ar); 9.42 (1H, с, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 48.7 (CH); 53.1 (2OCH₃); 55.4 (OCH₃); 114.5 (2CH Ar); 117.3 (CH Ar); 120.4 (CH Ar); 120.8 (C Ar); 122.4 (CH Ar); 124.6 (C); 125.3 (C Ar); 127.5 (CH Ar); 130.9 (2CH Ar); 145.6 (C Ar); 153.2 (CH=N); 162.8 (C Ar); 166.8 (2CO₂CH₃). Найдено, m/z: 382.1391 [M+H]⁺. C₂₀H₂₀N₃O₅. Вычислено, m/z: 382.1397. Найдено, %: C 62.62; H 5.08; N 10.90. C₂₀H₁₉N₃O₅. Вычислено, %: C 62.99; H 5.02; N 11.02.

Диметилловый эфир 2-(2-{{(тиофен-2-ил)метилен}-амино}-2*H*-индазол-3-ил)малоновой кислоты (4d) получают из раствора 0.30 г (1.15 ммоль) соединения **2** в 6 мл (CH₂Cl)₂, 0.76 г (2.3 ммоль) трифенилфосфина на полимерной подложке и 0.21 мл (2.3 ммоль) 2-тиофенкарбальдегида (**3d**). Выход 0.32 г (77%), желтоватые кристаллы, т. пл. 93–94 °С, R_f 0.58 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3080, 3019, 2959, 1748, 1735, 1587, 1438, 1323, 1269, 1157, 1018. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃ + CD₃OD), δ, м. д. (J, Гц): 3.81 (6H, с, 2OCH₃); 5.84 (1H, с, CH); 7.10–7.14 (1H, м, H Ar); 7.17 (1H, д. д, ³J = 5.0, ³J = 3.6, H тиофен); 7.33–7.37 (1H, м, H Ar); 7.58 (1H, уш. д, ³J = 5.0, H тиофен); 7.60 (1H, уш. д, ³J = 3.6, H тиофен); 7.65–7.69 (2H, м, H Ar); 9.63 (1H, с, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃ + CD₃OD), δ, м. д.: 48.5 (CH); 53.1 (2OCH₃); 117.1 (CH Ar); 120.3 (CH Ar); 120.8 (C Ar); 122.5 (C Ar); 124.7 (C Ar); 127.7 (CH Ar); 128.0 (CH Ar); 131.3 (CH Ar); 134.2 (CH Ar); 137.3 (CH Ar); 145.7 (C Ar); 147.6 (CH=N); 166.7 (2CO₂CH₃). Найдено, m/z: 358.0860 [M+H]⁺. C₁₇H₁₆N₃O₄S. Вычислено, m/z: 358.0856.

Синтез соединений 4e–i (общая методика). В винтовую вилу на 10 мл помещают раствор 140 мг (0.54 ммоль) азида **2** в 5.4 мл (CH₂Cl)₂, добавляют 355 мг (1.07 ммоль) трифенилфосфина на полимерной подложке и перемешивают до полной конверсии исходного азида (контроль методом ТСХ) при комнатной температуре (1–2 ч), после чего добавляют 1.62 ммоль соответствующего альдегида **3e–i**. Реакционную смесь перемешивают в закрытой виле при температуре 90 °С в течение 5 ч, после чего отфильтровывают осадок, который дополнительно промывают 10 мл CH₂Cl₂. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и осаждают петролейным эфиром. Полученный твердый остаток сушат, при необходимости перекристаллизовывают из смеси CH₂Cl₂ – петролейный эфир, 1:1.

Диметилловый эфир (2-{{(4-метилфенил)метилен}-амино}-2*H*-индазол-3-ил)малоновой кислоты (4е). Выход 150 мг (77%), бежевые кристаллы, т. пл. 159–160 °С, R_f 0.50 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3030, 2960, 1755, 1740, 1600, 1435, 1310, 1280, 1155, 1020, 1000, 815, 750. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.44 (3H, с, CH₃); 3.81 (6H, с, 2OCH₃); 5.94 (1H, с, CH); 7.13–7.16 (1H, м, H Ar); 7.31–7.33 (2H, м, H Ar); 7.36–7.39 (1H, м, H Ar); 7.70–7.74 (2H, м, H Ar); 7.85–7.87 (2H, м, H Ar); 9.50 (1H, с, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 21.8 (CH₃); 48.8 (CH); 53.2 (2OCH₃); 117.4 (CH Ar); 120.6 (CH Ar); 121.0 (C Ar); 122.6 (CH Ar); 125.1 (C Ar); 127.8 (CH Ar); 129.1 (2CH Ar); 129.8 (2CH Ar); 130.0 (C Ar); 142.9 (C Ar); 145.8 (C Ar); 153.8 (CH=N); 166.9 (2CO₂CH₃). Найдено, m/z: 366.1449 [M+H]⁺. C₂₀H₂₀N₃O₄. Вычислено, m/z: 366.1448.

Диметилловый эфир (2-{{(4-фторфенил)метилен}-амино}-2*H*-индазол-3-ил)малоновой кислоты (4f). Выход 141 мг (71%), бежевые кристаллы, т.пл. 162–163 °С, R_f 0.47 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3075, 3005, 2955, 1760, 1745, 1600, 1585, 1510, 1480, 1435, 1380, 1305, 1230, 1155, 1015, 880, 830, 750. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.81 (6H, с, 2OCH₃); 5.90 (1H, с, CH); 7.12–7.20 (3H, м, H Ar); 7.35–7.38 (1H, м, H Ar); 7.68–7.73 (2H, м, H Ar); 7.93–7.96 (2H, м, H Ar); 9.48 (1H, с, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 48.8 (CH); 53.3 (2OCH₃); 116.4 (д, ²J_{CF} = 22, 2CH Ar); 117.5 (CH Ar); 120.6 (CH Ar); 121.0 (C Ar); 122.7 (CH Ar); 125.3 (C Ar); 128.0 (CH Ar); 128.9 (д, ⁴J_{CF} = 3, C Ar); 131.2 (д, ³J_{CF} = 9, 2CH Ar); 145.9 (C Ar); 152.5 (CH=N); 165.1 (д, ¹J_{CF} = 254, C Ar); 166.8 (2CO₂CH₃). Найдено, m/z: 370.1195 [M+H]⁺. C₁₉H₁₇FN₃O₄. Вычислено, m/z: 370.1198.

Диметилловый эфир (2-{{(4-нитрофенил)метилен}-амино}-2*H*-индазол-3-ил)малоновой кислоты (4g). Время реакции 8 ч. Выход 102 мг (48%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 201–202 °С, R_f 0.28 (петролейный эфир – EtOAc, 2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3065, 2950, 2850, 1755, 1740, 1520, 1440, 1340, 1305, 1280, 1220, 1155, 845, 755. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 3.74 (6H, с, 2OCH₃); 6.23 (1H, с, CH); 7.15–7.18 (1H, м, H Ar); 7.40–7.43 (1H, м, H Ar); 7.67–7.75 (2H, м, H Ar); 8.28–8.30 (2H, м, H Ar); 8.41–8.42 (2H, м, H Ar); 9.68 (1H, с, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 47.9 (CH); 53.1 (2OCH₃); 117.3 (CH Ar); 120.6 (CH Ar); 120.8 (C Ar); 122.7 (CH Ar); 124.2 (2CH Ar); 126.6 (C Ar); 128.5 (CH Ar); 130.3 (2CH Ar); 138.3 (C Ar); 145.4 (C Ar); 149.3 (C Ar); 152.0 (CH=N); 166.5 (2CO₂CH₃). Найдено, m/z: 397.1139 [M+H]⁺. C₁₉H₁₇N₄O₆. Вычислено, m/z: 397.1143. Найдено, %: C 57.48; H 4.11; N 14.25. C₁₉H₁₆N₄O₆. Вычислено, %: C 57.58; H 4.07; N 14.14.

Диметилловый эфир 2-(2-{{(5-метилфуран-2-ил)-метилен}-амино}-2*H*-индазол-3-ил)малоновой кислоты (4h). Выход 112 мг (59%), коричнево-желтые кристаллы, т. пл. 126–127 °С, R_f 0.55 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3000, 2950, 1745, 1620, 1570, 1520, 1440, 1310, 1285, 1210, 1160, 1020, 750. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.46 (3H, д, ⁴J = 0.9,

CH₃); 3.80 (6H, с, 2OCH₃); 6.00 (1H, с, CH); 6.22 (1H, д, ³J = 3.6, ⁴J = 0.9, H фуран); 6.98 (1H, д, ³J = 3.6, H фуран); 7.10–7.13 (1H, м, H Ar); 7.33–7.36 (1H, м, H Ar); 7.65–7.67 (1H, м, H Ar); 7.72–7.73 (1H, м, H Ar); 9.28 (1H, с, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 14.2 (CH₃); 48.7 (CH); 53.2 (2OCH₃); 108.9 (CH Ar); 116.7 (CH Ar); 120.3 (CH Ar); 120.4 (CH Ar); 120.6 (C Ar); 121.9 (CH Ar); 124.2 (C Ar); 127.1 (CH Ar); 141.6 (CH=N); 145.0 (C Ar); 146.6 (C Ar); 157.3 (C Ar); 166.9 (2CO₂CH₃). Найдено, m/z: 356.1241 [M+H]⁺. C₁₈H₁₈N₃O₅. Вычислено, m/z: 356.1241. Найдено, %: C 60.80; H 4.84; N 11.73. C₁₈H₁₇N₃O₅. Вычислено, %: C 60.84; H 4.82; N 11.83.

Диметилловый эфир 2-(2-[(5-метилтиофен-2-ил)-метилен]амино)-2H-индазол-3-ил]малоновой кислоты (4i). Выход 126 мг (63%), бежевые кристаллы, т. пл. 138–139 °С, R_f 0.52 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3040, 2950, 1750, 1730, 1580, 1490, 1440, 1380, 1295, 1270, 1155, 1015, 805, 750. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.57 (3H, д, ⁴J = 0.9, CH₃); 3.81 (6H, с, 2OCH₃); 5.84 (1H, с, CH); 6.83 (1H, д, д, ³J = 3.5, ⁴J = 0.9, H тиофен); 7.11–7.14 (1H, м, H Ar); 7.34–7.37 (1H, м, H Ar); 7.41 (1H, д, ³J = 3.5, H тиофен); 7.66–7.70 (2H, м, H Ar); 9.54 (1H, с, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 16.1 (CH₃); 48.7 (CH); 53.3 (2OCH₃); 117.3 (CH, Ar); 120.5 (CH Ar); 121.0 (C Ar); 122.6 (CH Ar); 124.7 (C Ar); 126.8 (CH Ar); 127.7 (CH Ar); 135.2 (CH Ar); 135.4 (C Ar); 145.7 (C Ar); 147.5 (C Ar); 147.9 (CH=N); 166.8 (2CO₂CH₃). Найдено, m/z: 372.1015 [M+H]⁺. C₁₈H₁₈N₃O₄S. Вычислено, m/z: 372.1013. Найдено, %: C 58.10; H 4.66; N 10.94. C₁₈H₁₇N₃O₄S. Вычислено, %: C 58.21; H 4.61; N 11.31

Диметилловый эфир 2-[2-(2-фенилазириндин-1-ил)-2H-индазол-3-ил]малоновой кислоты (5). К суспензии 114 мг (2.85 ммоль) 60% NaH в минеральном масле в 2.6 мл абсолютного ДМСО добавляють 626 мг (2.85 ммоль) иодида триметилсульфоксония и перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона, после чего добавляют 400 мг (1.24 ммоль) соединение 4a. Реакционную смесь перемешивают при температуре 60 °С в течение 3 ч, после чего выливают в 2.5 мл охлажденного насыщенного раствора NH₄Cl и экстрагируют EtOAc (5 × 2 мл). Объединенный органический слой промывают H₂O (7 × 2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – EtOAc, 4:1). Выход 279 мг (67%), белая пена, т. пл. 126–127 °С, R_f 0.45 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2952, 1756, 1743, 1435, 1381, 1313, 1275, 1255, 1220, 1197, 1154, 1029, 988. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃ + CD₃OD), δ, м. д. (J, Гц): 2.70 (1H, д, д, ³J = 5.6, ²J = 1.5, CH₂); 3.65 (3H, с, OCH₃); 3.68 (3H, с, OCH₃); 3.78 (1H, д, д, ³J = 8.1, ²J = 1.5, CH₂); 3.98 (1H, д, д, ³J = 8.1, ³J = 5.6, CH); 5.76 (1H, с, CH); 7.14 (1H, д, д, д, ³J = 7.6, ³J = 6.7, ⁴J = 0.9, H-5); 7.32–7.42 (6H, м, H-6, 5H Ph); 7.60–7.63 (1H, м, H-4); 7.65–7.67 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃ + CD₃OD), δ, м. д.: 40.1 (CH₂); 45.8 (CH); 48.7 (CH(CO₂CH₃)₂);

52.92 (OCH₃); 52.94 (OCH₃); 117.2 (7-CH Ar); 119.6 (4-CH Ar); 120.2 (C-3a Ar); 122.1 (5-CH Ar); 124.6 (C-3 Ar); 126.2 (6-CH); 126.4 (3,5-CH Ph); 127.9 (4-CH Ph); 128.5 (2,6-CH Ph); 136.6 (C Ph); 144.4 (C-7a Ar); 166.6 (CO₂CH₃); 166.7 (CO₂CH₃). Найдено, m/z: 388.1277 [M+Na]⁺. C₂₀H₁₉N₃NaO₄. Вычислено, m/z: 388.1268.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4a. Кристаллы соединения 4a, пригодные для PCA, получены из раствора смеси петролейный эфир – EtOAc медленным испарением растворителей при комнатной температуре. Рентгеноструктурное исследование проведено на монокристалльном дифрактометре STOE STADIVARI PILATUS 100K. Структура определена прямыми методами. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXT и SHELXL-15.¹⁸ Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных температурных параметров соединения 4a депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1585803).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, а также спектры ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC соединений 4a и 5 и спектр ¹H–¹⁵N HMBC соединения 5, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-13-00449).

Рентгеноструктурное исследование соединения 4a выполнено на монокристалльном дифрактометре STOE STADIVARI PILATUS 100K, приобретенном в рамках программы развития МГУ.

Список литературы

- (a) Ansari, A. J.; Wani, A. A.; Maurya, A. K.; Verma, S.; Agnihotri, V. K.; Sharon, A.; Bharatam, P. V.; Sawant, D. M. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 14825. (b) Murugan, A.; Babu, V. N.; Polu, A.; Sabarinathan, N.; Bakthadoss, M.; Sharada, D. S. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 7796. (c) Muthengi, A.; Erickson, J.; Muriph, R. E.; Zhang, W. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 5927. (d) Ma, X.; Zhang, X.; Awad, J. M.; Xie, G.; Qiu, W.; Zhang, W. *Green Chem.* **2019**, 21, 4489. (e) Ansari, A. J.; Joshi, G.; Sharma, P.; Maurya, A. K.; Metre, R. K.; Agnihotri, V. K.; Chandaluri, C. G.; Kumar, R.; Singh, S.; Sawant, D. M. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 3817. (f) Xiong, J.; Min, Q.; Yao, G.; Zhang, J.-A.; Yu, H.-F.; Ding, M.-W. *Synlett* **2019**, 1053. (g) Zou, F.; Pei, F.; Wang, L. Ren, Z.; Cheng, X.; Sun, Y.; Wu, J.; He, P. *Synlett* **2019**, 717. (h) da Silva, V. D.; de Faria, B. M.; Colombo, E.; Ascari, L.; Freitas, G. P. A.; Flores, L. S.; Cordeiro, Y.; Romao, L.; Buarque, C. D. *Bioorg. Chem.* **2019**, 83, 87.
- Filimonov, V. O.; Abaev, V. T.; Beryozkina, T. V.; Galata, K. A.; Slepukhin, P. A.; Kostenko, M. A.; Berseneva, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 721. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 721.]
- Ghosh, S.; Roy, B.; Bandyopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 12031.
- Porter, T. C.; Smalley, R. K.; Teguche, M.; Purwono, B. *Synthesis* **1997**, 773.
- Shen, H. C.; Ding, F.-X.; Deng, Q.; Wilsie, L. C.; Krsmanovic, M. L.; Taggart, A. K.; Carballo-Jane, E.; Ren, N.;

- Cai, T.-Q.; Wu, T.-J.; Wu, K. K.; Cheng, K.; Chen, Q.; Wolff, M. S.; Tong, X.; Holt, T. G.; Waters, M. G.; Hammond, M. L.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2587.
6. Gairns, R. S.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 501.
7. Chaabouni, S.; Pinkerton, N. M.; Abid, S.; Galaup, C.; Chassaing, S. *Synlett* **2017**, 2614.
8. Luheshi, A.-B. N.; Salem, S. M.; Smalley, R. K.; Kennewell, P. D.; Westwood, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6561.
9. (a) Qu, F.; He, P.; Hu, R.-F.; Cheng, X.-H.; Wang, S.; Wu, J. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 2802. (b) Zhang, X.; Ma, X.; Qiu, W.; Evans, J.; Zhang, W. *Green Chem.* **2019**, 21, 349.
10. Molina, P.; Conesa, C.; Alias, A.; Arques, A.; Velasco, M. D.; Llamas-Saiz, A. L.; Foces-Foces, C. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7599.
11. (a) Saczewski, F.; Kornicka, A.; Rybczynska, A.; Hudson, A. L.; Miao, S. S.; Gdaniec, M.; Boblewski, K.; Lehmann, A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3599. (b) Widdowson, K. L.; Nie, H.; Rutledge, M. C., Jr. US Patent 6015908, 2000. (c) Widdowson, K. L. WO Patent 99/65310, 1999. (d) Klein, J. T.; Davis, L.; Olsen, G. E.; Wong, G. S.; Huger, F. P.; Smith, C. P.; Petko, W. W.; Cornfeldt, M.; Wilker, J. C.; Blitzer, R. D.; Landau, E.; Haroutunian, V.; Martin, L. L.; Effland, R. C. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 570. (e) da Silva, K. V. C. L.; Mester, B.; Henriques, J. A. P. *Mutat. Res., Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* **1994**, 305, 119. (f) Mester, B.; Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Atienza, J.; Gomez Barrio, A.; Escario, J. A. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1990.
12. (a) Fernandez, P.; Guillen, M. I.; Gomar, F.; Aller, E.; Molina, P.; Alcaraz, M. *J. Biochem. Pharmacol.* **2004**, 68, 417. (b) Fernandez, P.; Guillen, M. I.; Ubeda, A.; Lopez-Cremades, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. Molina, P.; Alcaraz, M. *J. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2003**, 368, 26.
13. Zhao, F.-F.; Yan, Y.-M.; Zhang, R.; Ding, M.-W. *Synlett* **2012**, 2850.
14. Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Funicello, M.; Mauriello, G.; Scafato, P.; Spagnolo, P. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2254.
15. Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5603.
16. Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353.
17. Abaev, V. T.; Plieva, A. T.; Chalikidi, P. N.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V.; Butin, A. V. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4150.
18. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.