

Т. М. Соколенко*, Л. М. Ягупольский

ПОЛИФТОРАЛКИЛИРОВАНИЕ И АЛКЕНИЛИРОВАНИЕ
1-БЕНЗИЛ-1Н-ИНДАЗОЛ-3-ОЛА

Изучено полифторалкилирование и алкенилирование 1-бензил-1Н-индазол-3-ола галогенполифторалканами и фторированными олефинами. Показано, что только реакции, протекающие с участием дифторкарбена, приводят к смеси продуктов N- и O-алкилирования. Во всех остальных случаях – взаимодействие с галогенполифторэтанами или полифторалкенами – образуются O-полифторалкильные и алкенильные производные индазола.

Ключевые слова: дибромдифторметан, 1,2-дибромтетрафторэтан, 1,2-дифтордихлорэтилен, дифторхлорметан, 1,1-дифторэтилен, индазол-3-ол, тетрафторэтилен, 1,1,2-трифтортрихлорэтан, трифторхлорэтилен, полифторалкилирование, фтор- алкенилирование.

Пятичленные гетероциклические соединения с алкоксифторированными заместителями изучены мало несмотря на то, что α,α,α -трифторанизол впервые синтезирован ещё в 1955 г. [1], а α -фторалкилфениловые эфиры бензольного ряда в настоящее время хорошо исследованы и находят широкое практическое применение [2]. Среди этого класса соединений можно упомянуть лишь трифторметоксипроизводные индола и бензофурана, синтезированные путём присоединения трифторметилгипофторита и последующего отщепления фтористого водорода [3], и дифторметоксипроизводные пиразола (в том числе и гербицид Пирафлюфенэтил [2]), полученные действием дифторкарбена, генерированного из дифторхлорметана [4, 5].

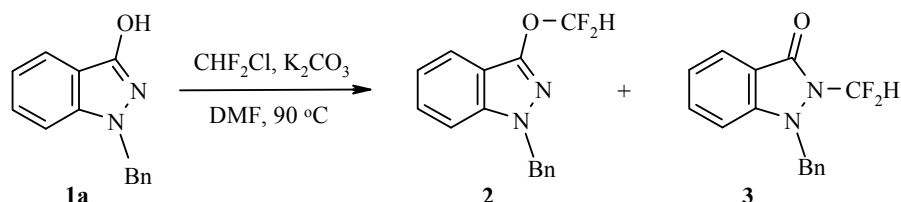
В настоящей работе нами изучено алкилирование и алкенилирование 1-бензил-1Н-индазол-3-ола (**1a**) галогенполифторалканами и полифторалкенами. Выбор такого объекта исследования обусловлен тем, что производные индазола обладают широким спектром биологической активности (противовоспалительной и антибактериальной [6–8], противоопухолевой и цитостатической [9, 10]), и более того, препарат "Бензидамина гидрохлорид" применяется в клинической практике как нестероидное противовоспалительное средство [11]. Известно, что 1-замещённые индазол-3-олы с алкилсульфатами, алкилгалогенидами или диазометаном дают смеси продуктов O- и N-алкилирования, с 3-диметиламинопропилбензолсульфонатом – только продукт O-алкилирования, а с акрилонитрилом и этилакрилатом – продукт присоединения по атому азота [12].

Нами найдено, что реакция 1-бензилиндазол-3-ола (**1a**) с дифторкарбеном, генерированным из дифторхлорметана, протекает не селективно,

хотя и с высоким общим выходом (~80%), причём образуется смесь

продуктов O- и N-алкилирования **2** и **3** в соотношении 5 : 4 (схема 1). Соединения **2** и **3** существенно различаются по физическим свойствам и их можно легко разделить колоночной хроматографией.

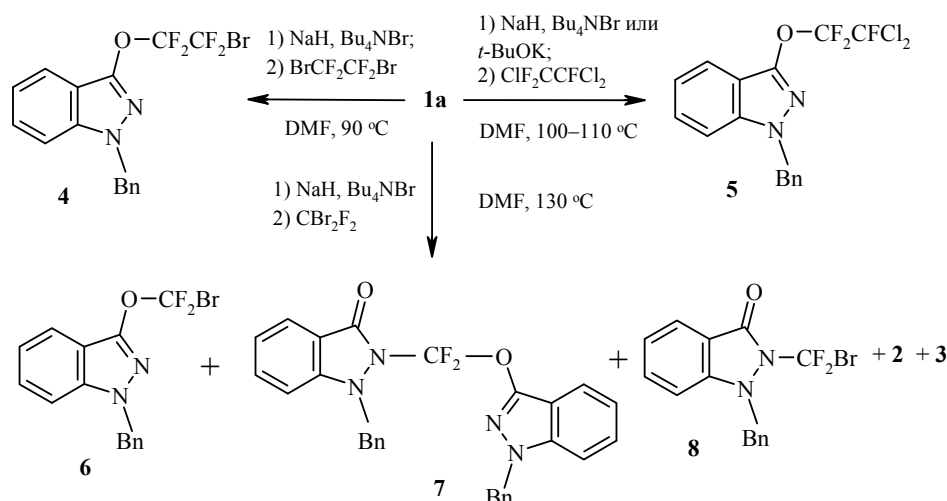
Схема 1



Реакции галогенофильного полифторалкилирования [13] позволяют присоединять полифторгалогеналкильные группы к различным гетероатомам. В работе [14] показано, что применение тетрабутиламмониевых солей в качестве катализатора позволяет проводить такие реакции с высокими выходами и селективностью. Нами установлено, что взаимодействие натриевой соли индазола **1a** с 1,2-дибромтетрафторэтаном или 1,1,2-трифтортрихлорэтаном приводит к образованию продуктов O-алкилирования **4** и **5** (схема 2). Нуклеофильность индазола низка, поэтому реакция происходит в жестких условиях, при которых она сопровождается частичным осмолением субстрата. Практически так же реагирует с 1,1,2-трифтортрихлорэтаном и калиевая соль индазола **1a**.

При взаимодействии натриевой соли индазола **1a** с дибромдиформетаном наблюдается более сложная картина (схема 2). Реакция длится дольше даже при более высокой температуре, характеризуется невысоким общим выходом (32%) и низкой селективностью. Основными фторсодержащими продуктами являются O-бромдиформетильное **6** и O-диформетильное **2** производные, а также соединение **7**, в котором диформетиленовая

Схема 2

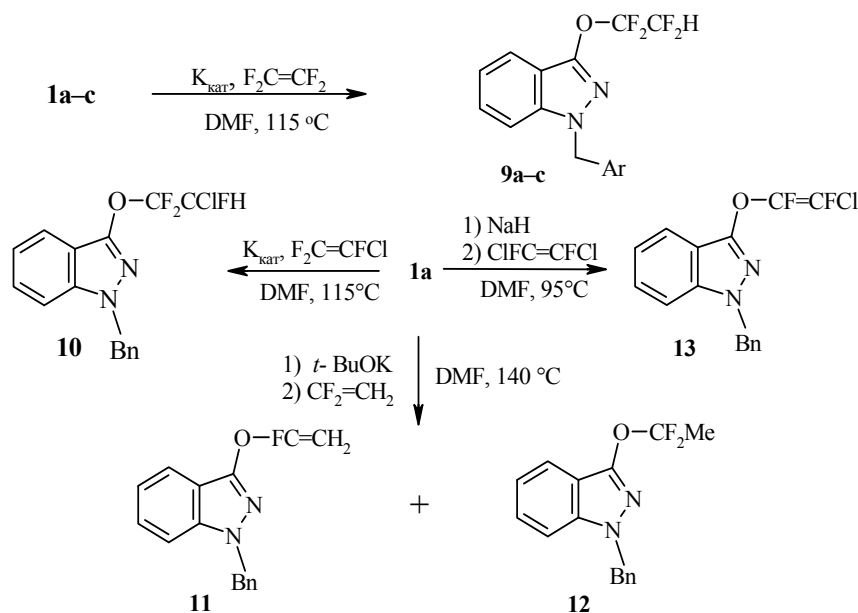


группа соединена с атомом кислорода одного и атомом азота другого

индазольного кольца. Наблюдается также образование небольших количеств N-бромдифторметильного **8** и N-дифторметильного **3** производных. По сравнению с приведённым выше взаимодействием с галогенфторэтанамии селективность этой реакции низкая, вероятно, из-за того, что, согласно галогенофильному механизму, в первом случае промежуточно образуются фторэтилены, а в последнем – гораздо более реакционно-способный дифторкарбен [15].

Удобным методом введения полифторалкильных групп к гетероатомам (кислороду, азоту, сере) является катализируемое основаниями присоединение фторированных олефинов [16]. Взаимодействие индазоллов **1a–c** (в присутствии каталитических количеств их калиевых производных – $K_{\text{кат}}$) с тетрафторэтиленом или трифторхлорэтиленом приводит к соответствующим O-фторалкильным производным **9a–c** и **10** (схема 3). Для проведения аналогичного процесса с каталитическими количествами основания 1,1-дифторэтилен недостаточно реакционноспособен, а его реакция с калиевой солью индазола **1a** сопровождается отщеплением фтористого водорода и приводит к образованию олефина **11** как основного продукта, наряду с незначительной примесью продукта присоединения **12**. Натриевая соль индазола **1a** с 1,2-дифтордихлорэтаном реагирует аналогично, но хлористый водород элиминируется эффективнее, что с высоким выходом приводит к олефину **13** (схема 3). В реакцию вводилась смесь *цис*- и *транс*-олефинов в соотношении 1:1. Продукт представляет собой смесь олефинов в таком же соотношении, разделить которую перегонкой или хроматографически не удалось.

Схема 3



1, 9 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄, **c** Ar = 2-пиридил

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

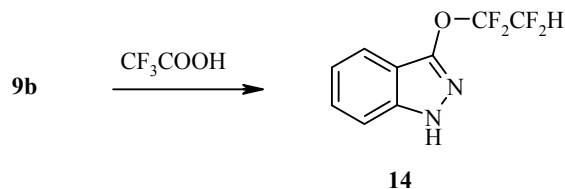
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. кип., °С (0.1 мм рт. ст.) [Т. пл., °С]	Выход, %
		C	H	Br (Cl)	N		
2	C ₁₅ H ₁₂ F ₂ N ₂ O	<u>65.78</u>	<u>4.36</u>		<u>10.13</u>	117	45 (9*)
		65.69	4.42		10.22		
3	C ₁₅ H ₁₂ F ₂ N ₂ O	<u>65.80</u>	<u>4.25</u>		<u>10.27</u>	[52–53]	36 (2*)
		65.69	4.42		10.22		
4	C ₁₆ H ₁₁ BrF ₄ N ₂ O	<u>47.55</u>	<u>2.52</u>	<u>19.96</u>	<u>6.95</u>	133 [29–30]	60
		47.66	2.76	19.82	6.95		
5	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ F ₃ N ₂ O	<u>51.28</u>	<u>2.95</u>	<u>(18.50)</u>	<u>7.49</u>	140 [37–38]	–**
		51.21	2.96	(18.90)	7.47		
6	C ₁₅ H ₁₁ BrF ₂ N ₂ O	<u>50.81</u>	<u>3.39</u>	<u>22.39</u>	<u>8.12</u>	[28–29]	12
		51.01	3.15	22.62	7.93		
7	C ₂₉ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂	<u>69.91</u>	<u>4.42</u>		<u>11.30</u>		7
		70.14	4.47		11.29		
8	C ₁₅ H ₁₁ BrF ₂ N ₂ O			<u>22.32</u>		[54–55]	2
				22.62			
9a	C ₁₆ H ₁₂ F ₄ N ₂ O	<u>58.91</u>	<u>3.50</u>		<u>8.54</u>	125	85
		59.25	3.74		8.65		
9b	C ₁₇ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₂	<u>57.94</u>	<u>4.10</u>		<u>7.82</u>	130	85
		57.62	3.99		7.91		
9c	C ₁₅ H ₁₁ F ₄ N ₃ O	<u>55.55</u>	<u>3.55</u>		<u>12.81</u>	107	82
		55.38	3.42		12.92		
10	C ₁₆ H ₁₂ ClF ₃ N ₂ O	<u>56.51</u>	<u>3.50</u>	<u>(10.67)</u>	<u>8.20</u>	133	95
		56.39	3.56	(10.40)	8.22		
11	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O	<u>71.67</u>	<u>5.12</u>		<u>10.40</u>	115	38
		71.62	4.89		10.44		
12	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₂ O				<u>10.01</u>		5
					9.72		
13	C ₁₆ H ₁₁ ClF ₂ N ₂ O	<u>59.67</u>	<u>3.38</u>	<u>(11.38)</u>	<u>8.61</u>	125	89
		59.91	3.46	(11.05)	8.74		
14	C ₉ H ₆ F ₄ N ₂ O	<u>46.07</u>	<u>2.53</u>		<u>11.74</u>	[97–98]	97
		46.16	2.58		11.96		

* Выход продукта в реакции с СВr₂F₂.** Выход продукта при использовании натриевой соли **1a** 70%, при использовании калиевой соли **1a** 74%.

Нами была предпринята попытка дебензилировать индазолы **9a–c**. Оказалось, что соединения **9a,c** устойчивы к каталитическому гидрированию (10% Pd на угле) при атмосферном давлении. Они также устойчивы к щелочному (кипячение в 10% водном растворе K₂CO₃) и кислотному гидролизу (кипячение в трифторуксусной кислоте или в 10% водном растворе HCl). Индазол **14** удалось получить действием трифторуксусной

кислоты на *N*-*para*-метоксibenзильное производное **9b** (схема 4).

Схема 4



Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, хромато-масс-спектрологии, спектрами ЯМР ^1H и ^9F (табл. 1–3).

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений*

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
2	5.38 (2H, с, CH_2); 7.04 (1H, т, $^2J_{\text{H,F}} = 73.2$, OCHF_2); 7.08–7.30 (8H, м, H Ar); 7.62 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4)
3	4.86 (2H, с, CH_2); 7.07–7.17 (7H, м, H Ar); 7.21 (1H, т, $^2J_{\text{H,F}} = 58.2$, NCHF_2); 7.51 (1H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$, H Ar); 7.68 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$, H-4)
4	5.65 (2H, с, CH_2); 7.25–7.33 (6H, м, H Ar); 7.51 (1H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H Ar); 7.64 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-7); 7.81 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4)
5	5.65 (2H, с, CH_2); 7.25–7.33 (6H, м, H Ar); 7.51 (1H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H Ar); 7.65 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-7); 7.81 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4)
6	5.48 (2H, с, CH_2); 7.09–7.33 (8H, м, H Ar); 7.52 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4)
7	4.77 (2H, с, CH_2); 5.38 (2H, с, CH_2); 7.00–7.30 (15H, м, H Ar); 7.48 (1H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$, H Ar); 7.68 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$, H-4); 7.81 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4)
8	4.92 (2H, с, CH_2); 7.03–7.17 (7H, м, H Ar); 7.50 (1H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$, H Ar); 7.68 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$, H-4)
9a	5.62 (2H, с, CH_2); 6.97 (1H, т, т, $^2J_{\text{H,F}} = 52.8$, $^3J_{\text{H,F}} = 2.7$, CHF_2); 7.22–7.32 (6H, м, H Ar); 7.49 (1H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H Ar); 7.65 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$, H-7); 7.78 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4)
9b	3.76 (3H, с, OCH_3); 5.36 (2H, с, CH_2); 6.05 (1H, т, т, $^2J_{\text{H,F}} = 52.8$, $^3J_{\text{H,F}} = 2.7$, CHF_2); 6.75 (2H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H Ar); 7.01–7.31 (5H, м, H Ar); 7.60 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4)
9c	5.59 (2H, с, CH_2); 6.08 (1H, т, т, $^2J_{\text{H,F}} = 52.8$, $^3J_{\text{H,F}} = 2.7$, CHF_2); 6.84 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-7); 7.10–7.21 (2H, м, H Ar); 7.32–7.34 (2H, м, H Ar); 7.52 (1H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 4.2$, H Ar); 7.64 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4); 8.52 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 3.4$, H Ar)
10	5.63 (2H, с, CH_2); 7.24–7.32 (6H, м, H Ar); 7.48 (1H, д, т, $^2J_{\text{H,F}} = 45.9$, $^3J_{\text{H,F}} = 4.8$, CHClF); 7.49 (1H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H Ar); 7.65 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-7); 7.78 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4)
11	4.14 (1H, д, д, $^3J_{\text{H,F}} = 39.8$, $^2J_{\text{H,H}} = 4.8$, $\text{CF}=\text{CH}$ <i>транс</i>); 4.28 (1H, д, д, $^3J_{\text{H,F}} = 4.7$, $^2J_{\text{H,H}} = 4.8$, $\text{CF}=\text{CH}$ <i>цис</i>); 5.58 (2H, с, CH_2); 7.18–7.33 (6H, м, H Ar); 7.49 (1H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H Ar); 7.68–7.77 (2H, м, H Ar)
12	2.04 (3H, т, $^3J_{\text{H,F}} = 13.5$, CH_3); 5.76 (2H, с, CH_2); 7.09–7.30 (8H, м, H Ar); 7.90 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4)
13	5.58 (2H, с, CH_2); 7.00–7.28 (8H, м, H Ar); 7.61 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4)
14	6.09 (1H, т, т, $^2J_{\text{H,F}} = 52.8$, $^3J_{\text{H,F}} = 2.7$, CHF_2); 7.16–7.19 (1H, м, H-5); 7.39–7.40 (2H, м, H-6,7); 7.66 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, H-4); 10.23 (1H, уш. с, NH)

* Спектры ЯМР ^1H снимали в ДМСО- d_6 (соединения **2–5**, **9a**, **10–12**) и CDCl_3 (соединения **6–8**, **9b,c**, **13**, **14**).

В ИК спектрах карбонилсодержащих соединений **3**, **7** и **8** интенсивная полоса поглощения $\nu_{\text{C=O}}$ проявляется в интервале $1720\text{--}1730\text{ см}^{-1}$, а в остальных соединениях она отсутствует.

Весьма примечательно, что в спектрах ЯМР ^1H синглетный сигнал метиленовой группы арилметиленового фрагмента проявляется в карбонилсодержащих соединениях **3**, **7** и **8** в интервале $4.77\text{--}4.92\text{ м. д.}$, тогда как в алкокси- или алкеноксипроизводных – в более слабом поле ($5.36\text{--}5.76\text{ м. д.}$). В спектре соединения **2** сигнал дифторметильной группы имеет значение КССВ F–H, характерное для дифторметилвых эфиров [17], а в его изомере **3** – для N-дифторметильных производных [18]. Кроме того, один из ароматических протонов синтезированных соединений проявляется в виде дублетного сигнала в более слабом поле ($7.60\text{--}7.81\text{ м. д.}$), чем остальные (если не учитывать сигналов пиридинного фрагмента соединения **9c**). По-видимому, это протон в положении 4 индазола, поскольку именно он может испытывать дезэкранирующее влияние пространственно сближенного атома кислорода карбонильной, а также фторалкокси- или фторалкенокси групп.

Таким образом, взаимодействие 1-арилметил-1H-индазол-3-олов с галогенполифторэтанами и полифторалкенами направляется по атому кислорода. В то же время реакции с участием дифторкарбена малоизбирательны и приводят к смеси продуктов N- и O-алкилирования. Исследованные реакции являются удобным и общим методом синтеза ранее неизвестных индазолов с разнообразными полифторалкоксильными и фторалкеноксильными заместителями.

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ^{19}F синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*
2	-84.77 (2F, д, $^2J_{\text{F,H}} = 73.2$, OCHF_2)
3	-103.37 (2F, д, $^2J_{\text{F,H}} = 58.2$, NCHF_2)
4	-69.08 (2F, с, CBrF_2); -87.01 (2F, с, OCF_2)
5	-75.41 (1F, с, CCl_2F); -84.57 (2F, с, OCF_2)
6	-18.14 (2F, с, OCBrF_2)
7	-60.57 (2F, с, OCF_2N)
8	-18.30 (2F, с, NCBrF_2)
9a	-89.59 (2F, с, OCF_2); -138.00 (2F, д, $^2J_{\text{F,H}} = 52.8$, CHF_2)
9b	-89.79 (2F, с, OCF_2); -137.20 (2F, д, $^2J_{\text{F,H}} = 52.8$, CHF_2)
9c	-89.20 (2F, с, OCF_2); -137.55 (д, $^2J_{\text{F,H}} = 52.8$, CHF_2)
10	-83.18 (2F, с, OCF_2); -154.69 (1F, д, $^2J_{\text{F,H}} = 45.9$, CHClF)
11	-82.35 (1F, д, д, $^3J_{\text{F,H транс}} = 39.8$, $^3J_{\text{F,H цис}} = 4.7$, OCF=CH_2)
12	-61.77 (2F, кв, $^3J_{\text{F,H}} = 13.5$, OCF_2CH_3)
13	-120.29 (1F, д, $^2J_{\text{F,F}} = 38.7$, $=\text{CClF}$, <i>цис</i>), -118.30 (1F, д, $^2J_{\text{F,F}} = 119.3$, $=\text{CClF}$, <i>транс</i>), -128.25 (1F, д, $^2J_{\text{F,F}} = 38.7$, OCF= , <i>цис</i>), -133.45 (1F, д, $^2J_{\text{F,F}} = 119.3$, OCF= , <i>транс</i>)
14	-88.92 (2F, с, OCF_2); -137.30 (2F, д, $^2J_{\text{F,H}} = 52.8$, CHF_2)

* Спектры ЯМР ^{19}F снимали в DMCO-d_6 (соединения **2–5**, **9a**, **10–12**) и CDCl_3 (соединения **6–8**, **9b,c**, **13**, **14**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 в таблетках KBr (кристаллические соединения **3** и **8**) и в тонком слое на пластинке KBr (соединение **7**). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС, спектры ЯМР ^{19}F – на приборе Varian Gemini-200 (188 МГц), внутренний стандарт фтортрихлорметан. Хромато-масс-спектры (GC/MS) записаны на спектрометре Hewlett–Packard HP GC/MS 5890/5972 (ЭИ 70 эВ) с колонкой HP-5MS HP Part number 19091S-102. Температура плавления определялась на приборе SMP3 (Stuart Scientific). Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использовался силикагель марки MN-Kieselgel-60, для препаративной ТСХ – пластины TLC-Plates, pre-coated SI F 10×20 cm (Riedel–de Haën), толщина слоя 0.25 мм.

ДМФА перегоняли над CaH_2 непосредственно перед использованием.

Алкилирование индазол-3-она бензилхлоридами. К раствору, полученному из 1.2 г (30 ммоль) NaOH (2.4 г (60 ммоль) в случае соединения **1c**) и 30 мл воды, добавляют 4 г (30 ммоль) индазол-3-она и нагревают при 35°C до растворения. Добавляют 30 ммоль соответствующего бензилхлорида (в случае **1c** используют гидрохлорид 2-хлорметилпиридина) и нагревают 2–3 ч при 70°C . Реакционную смесь охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Кристаллизуют из смеси гептан–бензол, 3:1.

1-Бензил-1H-индазол-3-ол (1a). Выход 5.23 г (78%). Т. пл. $167\text{--}168^\circ\text{C}$ [19].

1-(*n*-Метоксибензил)-1H-индазол-3-ол (1b). Выход 3.12 г (41%). Т. пл. $159\text{--}160^\circ\text{C}$ [6].

1-(2-Пиридилметил)-1H-индазол-3-ол (1c). Выход 4.52 г (67%). Бледно-жёлтое кристаллическое вещество. Т. пл. $156\text{--}157^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 5.41 (2H, с, CH_2); 6.90–7.33 (5H, м, H Ar); 7.47 (1H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$, H Ar); 7.68 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$, H-4); 8.50 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 3.4$, H Ar); 10.20 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: C 69.28; H 5.00; N 18.50. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 69.32; H 4.92; N 18.65.

Взаимодействие индазола 1a с дифторхлорметаном. К раствору 2.0 г (8.9 ммоль) индазола **1a** в 25 мл безводного ДМФА добавляют 3.7 г (26.8 ммоль) безводного K_2CO_3 и при интенсивном перемешивании и нагревании при 90°C в течение 6 ч барботируют дифторхлорметан. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду (100 мл), экстрагируют CH_2Cl_2 (3×50 мл), экстракт промывают водой (5×25 мл), сушат MgSO_4 , растворитель отгоняют в вакууме (15 мм рт. ст.), остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 (элюент CH_2Cl_2).

1-Бензил-3-диформетокси-1H-индазол (2). Выход 1.10 г. Бесцветное маслянистое вещество. R_f 0.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 $[\text{M}]^+$ (25), 91 $[\text{PhCH}_2]^+$ (100).

1-Бензил-1,2-дигидро-2-диформетил-3H-индазол-3-он (3). Выход 0.88 г. Белое кристаллическое вещество. R_f 0.5. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 $[\text{M}]^+$ (100), 223 $[\text{M}-\text{CF}_2\text{H}]^+$ (18).

Взаимодействие индазола 1a с 1,2-дибромтетрафторэтаном и 1,1,2-трифтортрихлорэтаном. А. К раствору 1.12 г (5 ммоль) индазола **1a** в 50 мл безводного ДМФА добавляют 0.2 г (5 ммоль) 60% NaN (в вазелиновом масле) и перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения водорода (2 ч). Добавляют 0.02 г (0.05 ммоль) тетрабутиламмонийбромида и 3.9 г (15 ммоль) 1,2-дибромтетрафторэтана или 2.8 г (15 ммоль) 1,1,2-трифтортрихлорэтана и нагревают 30 ч при 90°C (в случае индазола **4**) или 48 ч при 110°C (в случае

индазола **5**). Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду (150 мл), экстрагируют CH_2Cl_2 (4×50 мл), экстракт промывают водой (5×40 мл), сушат MgSO_4 , растворитель отгоняют в вакууме (15 мм рт. ст.), остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 (элюент CH_2Cl_2).

Б. К раствору 0.67 г (3 ммоль) индазола **1a** в 15 мл безводного *трет*-бутанола добавляют 0.34 г (3 ммоль) *трет*-бутилата калия и перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении (15 мм рт. ст.), остаток растворителя удаляют в вакууме (6 ч, 40 °С, 0.05 мм рт. ст.). К полученной таким образом калиевой соли **1a** добавляют 25 мл безводного ДМФА, 1.69 г (9 ммоль) 1,1,2-трифтортрихлорэтана и нагревают 48 ч при 100 °С. Реакцию обрабатывают как в методе А.

1-Бензил-3-(2-бром-1,1,2,2-тетрафторэтокси)-1H-индазол (4). Выход 1.21 г (метод А). Белое кристаллическое или бесцветное маслообразное вещество. R_f 0.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 403 $[\text{M}]^+$ (100), 223 $[\text{M}-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{Br}]^+$ (25), 91 $[\text{PhCH}_2]^+$ (82).

1-Бензил-3-(1,1,2-трифтор-2,2-дихлорэтокси)-1H-индазол (5). Выход 1.31 г (метод А) и 0.83 г (метод Б). Белое кристаллическое вещество. R_f 0.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 376 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})]^+$ (8), 374 $[\text{M}]^+$ (21), 223 $[\text{M}-\text{CF}_2\text{CFCl}_2]^+$ (10), 91 $[\text{PhCH}_2]^+$ (100).

Взаимодействие индазола 1a с 1,2-дибромдиформетаном. К раствору 1.12 г (5 ммоль) индазола **1a** в 50 мл безводного ДМФА добавляют 0.2 г (5 ммоль) 60% NaNH (в вазелиновом масле) и перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения водорода (2 ч). Добавляют 0.02 г (0.05 ммоль) тетрабутиламмонийбромида и 5.25 г (25 ммоль) 1,2-дибромдиформетана и нагревают 80 ч при 130 °С. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду (150 мл), экстрагируют CH_2Cl_2 (4×50 мл), экстракт промывают водой (5×40 мл), сушат MgSO_4 , растворитель отгоняют в вакууме (15 мм рт. ст.), остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 (элюент CH_2Cl_2 -гексан, 10:15).

1-Бензил-3-бромдиформетокси-1H-индазол (6). Дополнительно очищают методом препаративной ТСХ (элюент CH_2Cl_2 -гексан, 10:15). Выход 0.21 г. Бесцветное маслообразное вещество. R_f 0.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 $[\text{M}]^+$ (26), 223 $[\text{M}-\text{CF}_2\text{Br}]^+$ (19), 91 $[\text{PhCH}_2]^+$ (100).

1-Бензил-2-[(1-бензил-1H-индазол-3-илокси)диформетил]-1,2-дигидроиндазол-3-он (7). Выход 0.09 г. Бесцветное маслообразное вещество. R_f 0.2. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 496 $[\text{M}]^+$ (40), 91 $[\text{PhCH}_2]^+$ (100).

1-Бензил-2-бромдиформетил-3H-индазол-3-он (8). Дополнительно очищают методом препаративной ТСХ (элюент CH_2Cl_2 -гексан, 10:15). Выход 0.03 г. Белое кристаллическое вещество. R_f 0.4. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 $[\text{M}]^+$ (100), 223 $[\text{M}-\text{CF}_2\text{Br}]^+$ (25).

Выделены также соединения **2** (выход 0.12 г, R_f 0.5) и **3** (выход 0.03 г, R_f 0.35), которые по данным ЯМР ^1H , ^{19}F и хромато-масс-спектров идентичны образцам, полученным в реакции с дифторхлорметаном.

Взаимодействие индазолов 1a с тетрафторэтиленом и индазола 1a с трифторхлорэтиленом. К раствору 5 ммоль соответствующего индазола **1a** в 50 мл ДМФА добавляют 0.2 г (0.5 ммоль) металлического калия и перемешивают при комнатной температуре 4 ч (до полного растворения К). Через полученный раствор при интенсивном перемешивании и нагревании при 115 °С в течение 4–6 ч барботируют тетрафторэтилен или трифторхлорэтилен в случае соединения **10**. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду (150 мл), экстрагируют CH_2Cl_2 (4×50 мл), экстракт промывают водой (5×40 мл), сушат MgSO_4 , растворитель отгоняют в вакууме (15 мм рт. ст.), остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 (элюент CH_2Cl_2).

1-Бензил-3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-1H-индазол (9a). Выход 1.38 г. Бесцветное маслообразное вещество. R_f 0.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 $[\text{M}]^+$ (22), 1656

91 [PhCH₂]⁺ (100).

1-(*n*-Метоксибензил)-3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-1H-индазол (9b). Выход 1.51 г. Бесцветное маслообразное вещество. *R_f* 0.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 354 [M]⁺ (27), 121 [CH₃OPhCH₂]⁺ (100).

1-(2-Пиридилметил)-3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-1H-индазол (9c). Выход 1.33 г. Жёлтое маслообразное вещество. *R_f* 0.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 325 [M]⁺ (100), 246 [M-C₅H₄N+H]⁺ (87), 208 [M-OCF₂CF₂H]⁺ (29), 93 [C₅H₄NCH₂+H]⁺ (27).

1-Бензил-3-(1,1,2-трифтор-2-хлорэтокси)-1H-индазол (10). Выход 1.62 г. Бесцветное маслообразное вещество. *R_f* 0.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 342 [M(³⁷Cl)]⁺ (19), 340 [M]⁺ (56), 223 [M-CF₂CFCIN]⁺ (18), 91 [PhCH₂]⁺ (100).

Взаимодействие индазола 1a с 1,1-дифторэтиленом. К раствору 1 г (4.5 ммоль) индазола **1a** в 15 мл безводного *трет*-бутанола добавляют 0.54 г (4.5 ммоль) *трет*-бутилата калия и перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении (15 мм рт. ст.), остаток растворителя удаляют в вакууме (6 ч, 40 °С, 0.05 мм рт. ст.). К полученной таким образом калиевой соли **1a** добавляют 40 мл безводного ДМФА. Через полученный раствор при интенсивном перемешивании и нагревании при 140 °С в течение 16 ч барботируют 1,1-дифторэтилен. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду (150 мл), экстрагируют CH₂Cl₂ (4 × 50 мл), экстракт промывают водой (5 × 40 мл), сушат MgSO₄, растворитель отгоняют в вакууме (15 мм рт. ст.), остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент CH₂Cl₂-гексан, 10:3).

1-Бензил-3-(1-фторвинилокси)-1H-индазол (11). Выход 0.46 г. Бесцветное маслообразное вещество. *R_f* 0.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 268 [M]⁺ (31), 91 [PhCH₂]⁺ (100).

1-Бензил-3-(1,1-дифторэтокси)-1H-индазол (12). Выход 0.07 г. Бесцветное маслообразное вещество. *R_f* 0.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 288 [M]⁺ (20), 91 [PhCH₂]⁺ (100).

1-Бензил-3-(1,2-дифтор-2-хлорвинилокси)-1H-индазол (13). К раствору 1.12 г (5 ммоль) индазола **1a** в 50 мл безводного ДМФА добавляют 0.2 г (5 ммоль) 60% NaH (в вазелиновом масле) и перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения водорода (2 ч). Добавляют раствор 1.33 г (10 ммоль) 1,2-дифтордихлорэтилена в 5 мл ДМФА и нагревают 8 ч при 95 °С. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду (150 мл), экстрагируют CH₂Cl₂ (4 × 50 мл), экстракт промывают водой (5 × 40 мл), сушат MgSO₄, растворитель отгоняют в вакууме (15 мм рт. ст.), остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (элюент CH₂Cl₂). Выход 1.43 г. Бесцветное маслообразное вещество. *R_f* 0.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 322 [M(³⁷Cl)]⁺ (7), 320 [M]⁺ (16), 91 [PhCH₂]⁺ (100).

3-(1,1,2,2-Тetraфторэтокси)индазол (14). Раствор 0.4 г (1.1 ммоль) индазола **9b** в 5 мл трифторуксусной кислоты нагревают 4 ч при 72 °С. Кислоту отгоняют в вакууме (15 мм рт. ст.). Твёрдый остаток очищают сублимацией при 70 °С в вакууме (0.05 мм рт. ст.). Выход 0.25 г. Белое кристаллическое вещество. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 234 [M]⁺ (100), 133 [M-OCF₂CF₂H]⁺ (68).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Ягупольский, *ДАН*, **105**, 100 (1955).
2. F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.*, **105**, 827 (2005).
3. D. H. R. Barton, R. H. Hesse, G. P. Jackman, M. M. Pechet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2604 (1977).

4. S. W. Djuric, N. BaMaung, A. Basha, H. Liu, J. R. Luly, D. J. Madar, R. J. Sciotti, N. P. Tu, F. L. Wagenaar, P. E. Wiedeman, X. Zhou, S. Ballaron, J. Bauch, Y.-W. Chen, X. G. Chiou, T. Fey, D. Gauvin, E. Gubbins, G. C. Hsieh, K. C. Marsh, K. W. Mollison, M. Pong, T. K. Shaughnessy, M. P. Sheets, M. Smith, J. M. Trevillyan, U. Warrior, C. D. Wegner, G. W. Carter, *J. Med. Chem.*, **43**, 2975 (2000).
5. G. P. Lahm, T. M. Stevenson, T. P. Selby, J. H. Freudenberger, D. Cordova, L. Flexner, C. A. Bellin, C. M. Dubas, B. K. Smith, K. A. Hughes, J. G. Hollingshaus, C. E. Clark, E. A. Benner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 6274 (2007).
6. G. Palazzo, G. Corsi, L. Baiocchi, B. Silvestrini, *J. Med. Chem.*, **9**, 38 (1966).
7. P. Bruneau, C. Delvare, M. P. Edwards, R. M. McMillan, *J. Med. Chem.*, **34**, 1028 (1991).
8. X. Li, S. Chu, V. A. Feher, M. Khalili, Z. Nie, S. Margosiak, V. Nikulin, J. Levin, K. G. Sprankle, M. Tedder, R. Almassy, K. Appelt, K. M. Yager, *J. Med. Chem.*, **46**, 5663 (2003).
9. L. Bouissane, S. El Kazzouli, S. Léonce, B. Pfeiffer, E. M. Rakib, M. Khouili, G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 1078 (2006).
10. G.-D. Zhu, J. Gong, V. B. Gandhi, K. Woods, Y. Luo, X. Liu, R. Guan, V. Klinghofer, E. F. Johnson, V. S. Stoll, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 2441 (2007).
11. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2005, с. 177.
12. L. Baiocchi, G. Corsi, G. Palazzo, *Synthesis*, 633 (1978).
13. R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, *Organofluorine Chemistry. Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York, 1994, p. 177.
14. K. I. Petko, T. M. Sokolenko, A. V. Bezdudny, L. M. Yagupolskii, *J. Fluor. Chem.*, **126**, 1342 (2005).
15. Т. М. Соколенко, К. И. Петко, Л. М. Ягупольский, *XTC*, 550 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 430 (2009).]
16. Л. М. Ягупольский, *Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями*, Наукова думка, Киев, 1988.
17. E. Nawrot, A. Jonczyk, *J. Fluor. Chem.*, **127**, 943 (2006).
18. К. И. Петко, Т. М. Соколенко, Л. М. Ягупольский, *XTC*, 1355 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1177 (2006).]
19. J. Schmutz, F. Hunziker, W. Michaelis, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 1986 (1964).

Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094, Украина
e-mail: taras_sk@ukr.net

Поступило 01.02.2010