

АРИЛГИДРАЗОНЫ ИНДОЛКАРБАЛЬДЕГИДОВ КАК МНОГОЦЕНТРОВЫЕ С-НУКЛЕОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ С ХИНАЗОЛИНОМ

© 2020 г. Ю. А. Азев*, О. С. Коптяева, О. С. Ельцов, Ю. А. Яковлева, А. Н. Цмокалюк,
А. В. Ивойлова, Е. А. Селиверстова, Т. А. Пospelова, В. А. Бакулев

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира 19,
Екатеринбург, 620002 Россия
*e-mail: azural@yandex.ru

Поступило в Редакцию 15 апреля 2020 г.
После доработки 15 апреля 2020 г.
Принято к печати 25 апреля 2020 г.

С,С-Сочетание арилгидразонов индол-3-карбальдегида с хиназолином в трифторуксусной кислоте протекает по положению 5 или 7' молекулы гидразона с образованием σ -аддуктов. С,С-Сочетание сопровождается изменением *E*-конфигурации связи C=N исходных гидразонов на *Z*-конфигурацию у образующихся трифторацетилгидразидов хиназолина.

Ключевые слова: арилгидразоны, индол-3-карбальдегиды, С,С-сочетание, хиназолин, трифторгидразиды

DOI: 10.31857/S0044460X20090036

Хиназолиновое ядро является составной частью природных алкалоидов [1, 2]. Среди производных хиназолина выявлены соединения, обладающие различными видами биологической активности, включая противомикробную, противоаллергическую, гипотоническую, противовирусную [3], противоопухолевую [4] и радиопротекторную [5].

Сообщалось о присоединении С-нуклеофилов к иодиду 3-метилхиназолиния с образованием 4-замещенных 3,4-дигидрохиназолинов [6]. Известно также, что незамещенный хиназолин реагирует с индолом, 5-метил-2-фенилпиразол-3-оном, 1,3-диметилбарбитуровой кислотой и пирогаллолом в присутствии кислоты с образованием 4- σ -аддуктов [7]. Описаны примеры арилирования хиназолина 1,3,5-триметоксибензолом, 1-(4-метоксибензилден)-2-фенилгидразином и *o*-фенилендиаминами [8].

Для создания эффективных лекарственных препаратов хиназолинового ряда целесообразно варьировать заместители (фармакофорные фрагменты) в структуре исследуемых соединений, что позволит изменять их физико-химические свой-

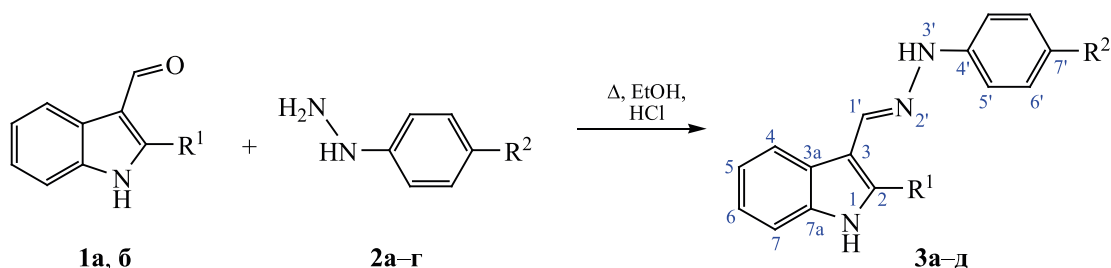
ства (гидрофильность, липофильность), биологическую доступность и активность.

Индольное ядро входит в состав триптофана и его метаболитов, а также присутствует в ряде природных алкалоидов и антибиотиков [9]. Производные индола проявляют противоопухолевую, противовирусную, противовоспалительную, антидепрессантную и другие типы активности [10].

В продолжающихся исследованиях, посвященных разработке методов синтеза биологически активных производных хиназолина [7], наиболее перспективно использовать атом-экономные процессы, соответствующие принципам «зеленой» химии [11], к которым относятся нуклеофильные реакции С,С-сочетания, протекающие в условиях кислотного катализа без применения металлических катализаторов и теоретически являющиеся безотходными [12, 13].

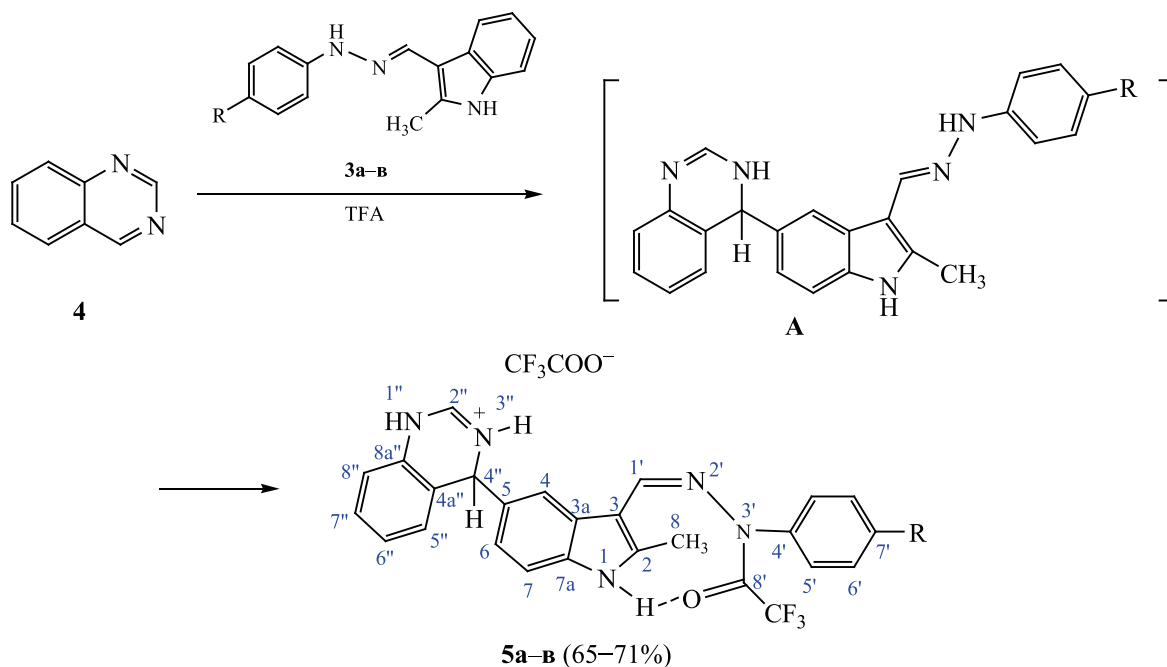
В качестве нуклеофилов нами использовались фенилгидразоны **3a–d** индол-3-карбальдегидов, которые были получены при кратковременном нагревании индол-3-карбальдегидов **1a, б** с фенилги-

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{H}$ (**1a**), Me (**16**); $\text{R}^2 = \text{NO}_2$ (**2a**), Me (**26**), F (**2в**), H (**2г**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{NO}_2$ (**3a**), Me (**36**), F (**3в**), H (**3д**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**3г**).

Схема 2.



$\text{R} = \text{NO}_2$ (**a**), CH_3 (**6**); F (**в**).

дразинами **2a-г** в водном этаноле при добавлении HCl (схема 1).

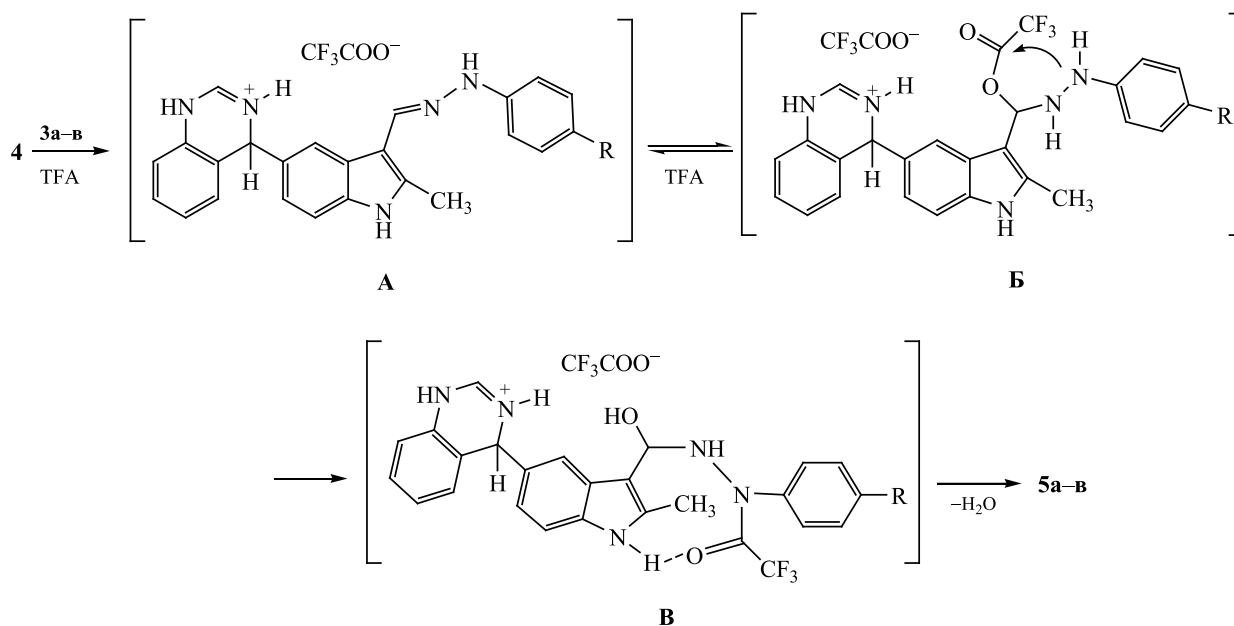
Структура полученных соединений подтверждены методами ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии и экспериментами 2D ^1H – ^{13}C gHSQC/gHMBC, 2D ^1H – ^{15}N gHMBC. Для арилгидразонов более термодинамически выгодна *E*-конфигурация связи $\text{C}=\text{N}$, что было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа [14, 15].

При нагревании хиनाзолина **4** с гидразонами **3a-в** в трифторуксусной кислоте (TFA) образуются соединения **5a-в** (схема 2).

Строение соединений **5a-в** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и масс-спектрометрии, а также двумерных корреляционных спектров 2D ^1H – ^{13}C gHMBC/gHSQC, 2D ^1H – ^{15}N gHMBC.

Установлено, что к атому $\text{C}^{4'}$ хиназолина присоединяется атом C^5 индольного фрагмента молекулы гидразонов **3a-в**. Это подтверждается присутствием характеристичных кросс-пиков взаимодействия атома C^{7a} с уширенным сигналом протона H^4 и дублетом H^6 в спектре 2D ^1H – ^{13}C НМВС соединения **5a**. В случае альтернативного присоединения нуклеофила атомом C^6 индольного

Схема 3.



фрагмента наблюдалось бы взаимодействие атома C^{7a} с дублетом атома водорода H^4 .

В спектрах ЯМР 1H соединений **5a–v** присутствует характерный синглет протона $H^{4''}$ при 6.25–6.26 м. д. у sp^3 -гибридизованного атома хиначолина $C^{4''}$, сигналы которого в спектре ЯМР ^{13}C зарегистрированы в области 54.14–54.61 м. д. Сигналы протонов $H^{5'}$ и $H^{6'}$ арильного заместителя в соединениях **5** проявляются в виде связанных спин-спиновым взаимодействием двухпротонных дублетов и определяются по кросс-взаимодействиям с атомами азота в спектре 2D 1H – ^{15}N gHMBC.

Ацилирование интермедиата реакции **A** трифторуксусной кислотой протекает по атому $N^{3'}$, что подтверждается существенным слабопольным сдвигом сигнала атома $N^{3'}$ в спектрах ЯМР ^{15}N . В исходном гидразоне **3a** химический сдвиг соответствующего атома азота находится при 155.43 м. д., тогда как в продукте ацилирования (трифторацетилгидразиде **5a**) – при 215.5 м. д. В спектрах ЯМР 1H соединения **5a** сохраняются сигналы протонов в группах NH индольного и хиначолинового фрагментов. Следовательно, ацилированию подвергается атом азота гидразинового фрагмента.

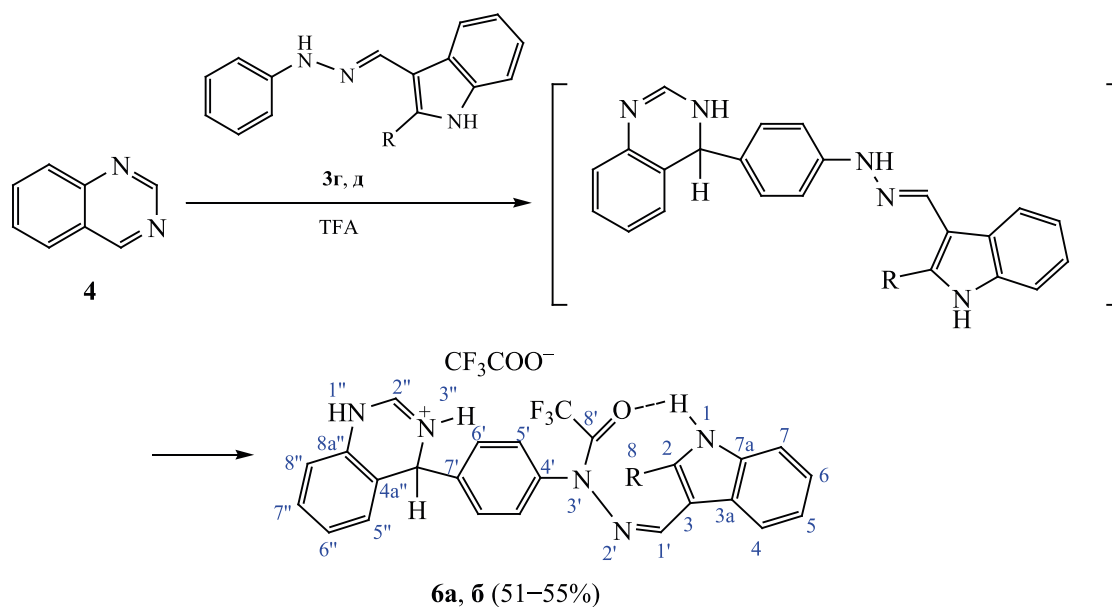
В спектрах 2D 1H – ^{13}C gHMBC продуктов ацилирования **5a–v** наблюдаются интенсивные кросс-пики между кватерным сигналом углерода $C^{8'}$ трифторацетильной группы и уширенным

сигналом протона группы N^1H при 155.4 м. д. (**5a**, $J_{CF} = 36.7$ Гц). Кроме того, из спектра ^{13}C без развязки от протонов дополнительно была определена константа $^2hJ(C^{8'}H^1) = 3.2$ Гц, обусловленная устойчивой внутримолекулярной водородной связью $N-H \cdots O=C$. Образование внутримолекулярной водородной связи в молекуле позволяет полагать, что в соединениях **5a–v** в ДМСО- d_6 реализуется конформация молекулы, в которой связь $C=N$ имеет Z-конфигурацию.

Синтез трифторацетилпроизводных **5a–v**, вероятно, протекает в несколько стадий. Первоначально гидразоны **3a–v** присоединяются к хиначолину **4** с образованием интермедиата **A**. Далее происходит ацилирование молекулы, которое начинается с присоединения трифторуксусной кислоты по связи $C=N$ (интермедиат **B**), затем протекает внутримолекулярная перегруппировка с образованием N-ацетил-интермедиата **B**. Последующая дегидратация интермедиата **B** приводит к образованию соединений **5a–v**, в которых водородная связь между карбонильной группой трифторацетильного фрагмента и группой NH индольного ядра замыкает 9-членный псевдоцикл (схема 3).

Гидразоны **3г, д** ($R^1 = H, CH_3$, $R^2 = H$), в отличие от соединений **3a–v**, в трифторуксусной кислоте присоединяются к хиначолину **4** нуклеофильным центром $C^{7'}$ с образованием аддуктов **6a, б** (схема 4).

Схема 4.



R = H (**6a**), CH₃ (**6b**).

В масс-спектрах соединений **6** наблюдаются молекулярные ионы, соответствующие продуктам присоединения молекулы гидразона к ядру хиназолина. В спектре ЯМР ¹H наблюдается синглет протона у *sp*³-гибридизованного атома хиназолина C^{4''} при 6.24 м. д. Два дублета ароматических протонов при 7.61 и 7.92 м. д. (**6a**) подтверждают присоединение гидразонов **3г, д** к соединению **4** по *пара*-положению фенильной группы. Поскольку сигнал протона группы NH индольного фрагмента в аддуктах **6** сохраняется, очевидно, что ацилированию подвергается гидразиновая часть молекулы.

В спектрах 2D ¹H–¹³C gHMBC аддуктов **6a, б** (аналогично спектрам соединений **5**) наблюдаются интенсивные кросс-пики между квартетным сигналом углерода C^{8'} трифторацетильной группы при 155.9 м. д. (**6a**, ²J_{CF} = 36.3 Гц) и уширенным сигналом протона группы N¹H, свидетельствующие об образовании внутримолекулярной водородной связи N–H...O=C. Существование внутримолекулярной водородной связи в молекуле позволяет полагать, что для полученных соединений **6a, б** в ДМСО-*d*₆ реализуется конформация молекулы, в которой связь C=N имеет Z-конфигурацию, как и в аддуктах **5**.

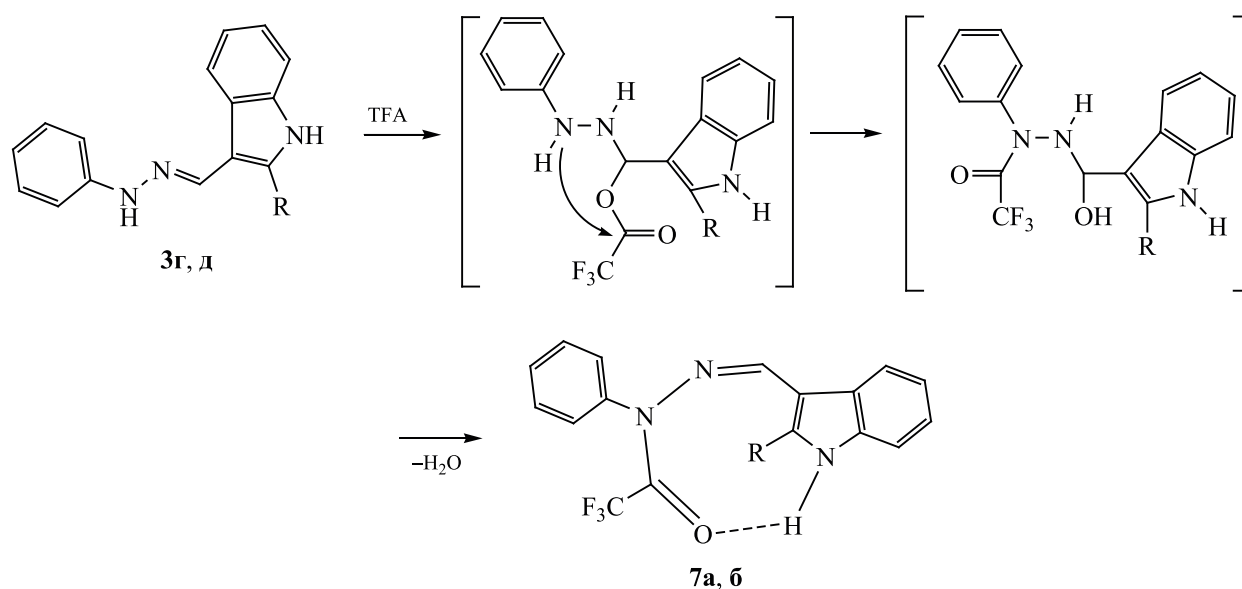
Образование трифторацетилпроизводных хиназолина **6** (схема 4), как и аддуктов **5**, по-види-

мому, происходит через стадии присоединения гидразона к хиназолину, ацилирования аддукта трифторуксусной кислотой по группе N^{3'}H с замыканием 9-членного псевдоцикла при участии трифторацетильной группы и протона группы NH индольного фрагмента.

Таким образом, исследование реакционной способности фенилгидразонов индол-3-карбальдегидов **3a–д** при взаимодействии с хиназолином **4** в кислой среде позволило выявить два выраженных C-нуклеофильных центра в молекулах гидразонов: атом C^{7'} фенильного фрагмента и атом C⁵ индольного фрагмента молекулы. Поскольку в отсутствие заместителей в положении 7' фенильного фрагмента соединений **3г, д** происходит присоединение к хиназолину атомом C^{7'}, можно говорить о большей нуклеофильности этого центра по сравнению с атомом C⁵.

Так как в ходе C,C-сочетания происходит ацилирование гидразиновой группы NH, можно было предположить, что при нагревании исходных гидразонов **3** в трифторуксусной кислоте также произойдет их ацилирование с образованием гидразидов **7**, что было подтверждено в ходе экспериментов. При нагревании гидразонов **3г, д** в трифторуксусной кислоте получены трифторацетилпроизводные **7a, б** (схема 5).

Схема 5.

R = H (**7а**), CH₃ (**7б**).

Строение продуктов ацилирования **7а, б** подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N и ¹⁹F с привлечением двумерных корреляционных экспериментов 2D ¹H–¹³C HSQC/HMBC. Поскольку в спектрах соединений **7а, б** неизменно наблюдаются сигналы протонов NH индольного фрагмента, очевидно, что ацилированию подвергается гидразиновая часть молекулы. В спектрах 2D ¹H–¹³C HMBC продуктов ацилирования **7а, б**, как и в случае соединений **5** и **6**, проявляются интенсивные кросс-пики между квартетным сигналом углерода трифторацетильной группы (155.4 м. д., ²J_{CF} = 36.7 Гц) и протоном группы N¹H индольного фрагмента (11.01 м. д.). Очевидно, что, данные кросс-пики обусловлены спин-спиновым взаимодействием через водородную связь.

Полученные гидразиды **7** не вступают в реакцию C,C-сочетания с хиназолином **4**. При нагревании хиназолина **4** с гидразидами **7а, б** в трифторуксусной кислоте исходные соединения **7** были выделены в неизменном виде. Инертность гидразидов **7** в реакции C,C-сочетания свидетельству-

ет о том, что на первой стадии многоступенчатой реакции происходит присоединение молекулы гидразонов **3** к хиназолину, а затем протекает ацилирование.

При изучении реакционной способности гидразонов электронодонорные свойства исследуемых молекул оценивали методом вольтамперометрии. Оценка чувствительности соединений к окислению (фрагмент гидразонов NH–N=CH легко подвергается действию окислителей [16]) может использоваться при характеристике их нуклеофильных свойств.

При электрохимическом окислении соединений **3а–д** и **7а, б** на вольтамперограммах зафиксирован только один интенсивный пик окисления. Введение электронодонорных заместителей в молекулу гидразонов **3** заметно снижает потенциал первой волны окисления (табл. 1), тогда как при введении электроноакцепторных заместителей он увеличивается. Наиболее высокие потенциалы окисления показали трифторацетилгидразиды **7а, б**.

Таблица 1. Потенциалы окисления гидразонов **3а–д** и гидразидов **7а, б** в ацетонитриле

R	3а	3б	3в	3г	3д	7а	7б
R ¹	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R ²	NO ₂	CH ₃	F	H	H	NO ₂	CH ₃
E _о , В	0.811	0.500	0.581	0.625	0.588	0.908	0.892

Таблица 2. Энергии окисления и сродства катионов к электрону соединений **3а–д** и **7а, б** в ацетонитриле

№	$E_{\text{Ок}}, \text{В}$	$E_{\text{opt}}^{\text{cat}}, \text{эВ}$	$E_{\text{opt}}, \text{эВ}$	$E_{\text{cat}}^{\text{EA}}, \text{эВ}$
3а	0.811	–26867.9	–26873	5.006898
3б	0.470	–22372.9	–22377.5	4.680361
3в	0.581	–24003.3	–24008	4.761995
3г	0.625	–20232.7	–20237.5	4.843629
3д	0.588	–21302.9	–21307.6	4.761995
7а	0.870	–39122	–39127.8	5.768817
7б	0.860	–34627	–34632.7	5.714394

Поскольку кривые электрохимического окисления гидразонов и гидразидов имеют одинаковый характер, можно предположить, что они отражают подобные процессы. При этом волна окисления исследуемых соединений, по-видимому, соответствует стадии одноэлектронного переноса. Указанное предположение подтверждается линейной корреляцией между величинами потенциалов окисления и расчетными данными сродства катионов соединений **3** и **7** к электрону (табл. 2).

При изучении особенностей реакций соединения **3б** в трифторуксусной кислоте был обнаружен сигнал электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), указывающий на перенос одного электрона с образованием катион-радикала. Можно предположить, что в молекуле гидразона **3б** в присутствии акцептора (тетрабутиламмонийборфторид) возникает донорно-акцепторное взаимодействие, в результате которого образуется катион-радикал (схема 6). Для катион-радикала соединения **3б** расчетными методами получен спектр ЭПР, хорошо согласующийся с экспериментальным (рис. 1).

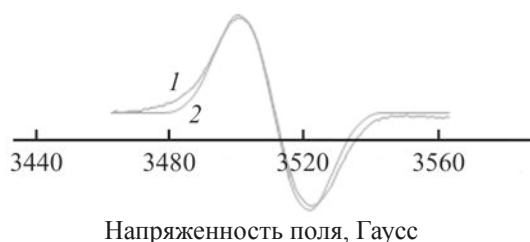
Известно, что радикальные процессы протекают быстро и в мягких условиях, однако методом спектроскопии ЯМР ^1H не обнаружено С,С-сочетания гидразонов **3** с хиназолином **4** при комнатной температуре. При выдерживании реакцион-

ной смеси в ячейке спектрометра ЯМР в течение 30 ч при 50°C в спектре появлялись характерные сигналы образующихся аддуктов **5** и **6**. По-видимому, радикальные частицы (катион-радикалы) не лежат на координате рассматриваемых реакций.

Для выявления нуклеофильных центров в молекулах рассматриваемых соединений были произведены квантово-химические расчеты и определена локализация электронной плотности на верхних энергетических орбиталях. На примере соединения **3г** была рассчитана электронная плотность на трех верхних ВЗМО, имеющих близкие собственные значения энергии.

Из визуального анализа полученных данных (рис. 2) следует, что в наибольшей степени электронная плотность локализуется на атоме N^3 молекулы гидразона **3г**. Это, по-видимому, проявляется в наибольшей электронодонорной активности N-центров и отражается на потенциалах окисления молекул гидразонов, а также оказывает влияние на образование стабильного катион-радикала в растворе соединения **3б**, имеющего наименьший потенциал окисления.

Из-за непрочности связи С–N стабильные аддукты в ходе реакции по центру N^3 не образуются (в продуктах реакции не обнаружены). Образование стабильных аддуктов возможно при взаимодействии хиназолина **4** с С-нуклеофильными центрами C^2 , C^5 , $\text{C}^{7'}$ гидразонов **3**. Локализация электронной плотности на атоме $\text{C}^{7'}$, а также его пространственная доступность приводит к образованию аддуктов по данному положению молекулы (рис. 2, а). При пространственном экранировании центров $\text{C}^{7'}$ и C^2 (в молекулах гидразонов **3а–в**) реализуются нуклеофильные свойства атома C^5 , имеющего большую заселенность ВЗМО-1 и ВЗМО-2 (рис. 2, б). Как было показано ранее, именно нуклеофильные центры C^5 и $\text{C}^{7'}$ участвуют в реакции С,С-сочетания гидразонов **3** с хиназолином **4**.

**Рис. 1.** Экспериментальный (1) и расчетный (2) спектр ЭПР катион-радикала соединения **3б** в ацетонитриле.

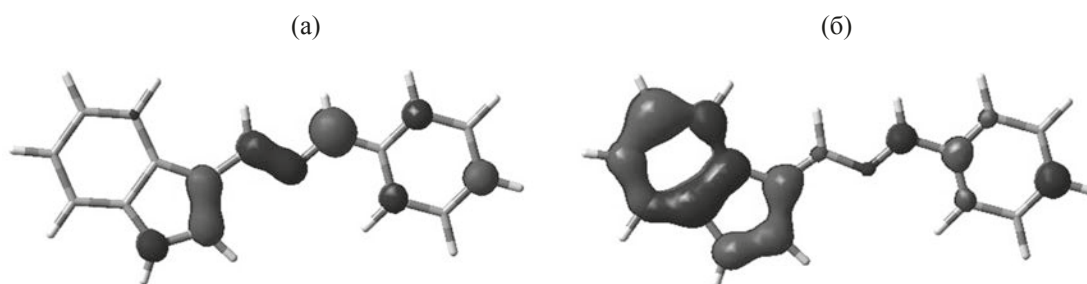
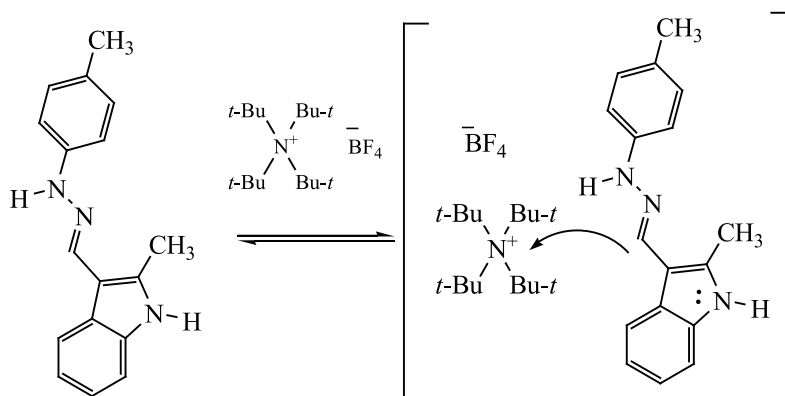


Рис. 2. Распределение электронной плотности в молекуле соединения **3б**: (а) ВЗМО, (б) ВЗМО-1, ВЗМО-2.

Схема 6.



При анализе структуры гидразонов **3** можно предположить, что локализация отрицательно-го заряда в положениях C^5 и $C^{7'}$ гидразонов обусловлена сопряжением π -электронов ароматических ядер с электронами аминогрупп молекул **3**. Дезактивация обоих нуклеофильных центров в молекуле гидразида **7** обусловлена влиянием электроноакцепторной трифторацетильной группы. Вычисление собственных энергий (эВ) и плотности заселения молекулярных орбиталей (рис. 3) в молекуле трифторацетилпроизводного **7а** показало, что энергия ВЗМО для данной молекулы существенно ниже энергии (эВ) ВЗМО неацилированного соединения **3г**:

ВЗМО	ВЗМО-1	ВЗМО-2
-5.1008	-6.3016	-6.4834 (3г)
-6.2145	-6.7278	-6.7278 (7а)

Локализации электронной плотности на атомах C^5 и $C^{7'}$ соединений **7а**, **б** не наблюдается (рис. 3), что объясняет инертность молекул **7а**, **б** как C -нуклеофилов.

Трифторацетилгидразиды **7** имеют наиболее высокий потенциал окисления (табл. 1) среди

рассматриваемых соединений, т. е. электронодонорные свойства у этих соединений выражены заметно меньше, чем у гидразонов **3**. Этим, по-видимому, объясняется отсутствие реакции C,C -сочетания соединений **7а**, **б** с хиназолином **4**.

Таким образом, фенилгидразоны индол-3-карбальдегидов представляют собой многоцентровые C -нуклеофильные реагенты, которые могут быть использованы в реакции C,C -сочетания для получения различных производных хиназолина, перспективных для изучения их биологической активности. Реакция C,C -сочетания гидразонов сопровождается ацилированием группы NH ги-

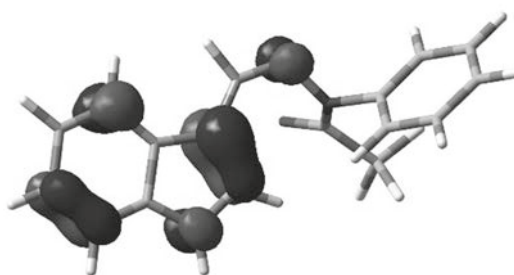


Рис. 3. Распределение электронной плотности в молекуле соединения **7а** (ВЗМО).

дрозонового фрагмента трифторуксусной кислотой с изменением *E*-конфигурации связи C=N гидразона на *Z*-конфигурацию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все используемые реагенты коммерчески доступны (Sigma Aldrich, Merck) и использовались без дополнительной очистки. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ на пластинах с силикагелем (Merck).

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C и ^{15}N записаны в ДМСО- d_6 на спектрометрах Bruker AVANCE NEO-600 и AVANCE-400. Химические сдвиги ^1H и ^{19}F измерены относительно внутренних стандартов – тетраметилсилана и трихлорфторметана соответственно, сдвиги ^{13}C – относительно сигнала растворителя (ДМСО- d_6). Масс-спектры электронного удара получены на приборе MicrOTOF-Q фирмы Bruker Daltonics при среднем ионизирующем потенциале 75 эВ при 250°C. Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электроспреем получены на приборе Agilent 6545 Q-TOF LC-MS (Agilent Technologies, США).

Циклические вольтамперометрические измерения выполняли с использованием потенциостата–гальваностата $\mu\text{Autolab Type III}$ (Metrohm, Швейцария) на стандартной трехэлектродной ячейке. Рабочий электрод – стеклоуглеродный диск, впрессованный во фторопласт ($d = 2.5$ мм, Metrohm, Швейцария). В качестве вспомогательного электрода использовали стержень из стеклоуглерода (Metrohm, Швейцария). Для сравнения использовали хлоридсеребряный электрод (Metrohm, Швейцария). В качестве сопутствующего реагента (фона) применяли тетрафторборат тетрабутиламония (ОСЧ, Panreac, Испания). Измерения проводили с использованием ацетонитрила (ОСЧ, НПК Криохром, Россия). Циклические вольтамперограммы регистрировали в линейном режиме со скоростью развертки потенциала 100 мВ/с.

Энергию сродства к электрону катионов исследуемых гидразонов в газовой фазе рассчитывали с учетом энергии сольватации в ацетонитриле. Расчет производили в рамках теории функционала плотности. Использовали обменно-корреляционный функционал B3LYP в базисном наборе 6-31G++(d, p) [17,18]. Расчеты выполняли в пакете GAUSSIAN09 [19]. Рассчитанная величина коэф-

фициента детерминации для линейной регрессии сродства к электрону катиона и потенциала окисления (R^2) составила 0.84.

Квантово-химические расчеты спектров ЭПР катион-радикала соединения **3б** выполнены в соответствии с DFT с геометрической оптимизацией на основании метода B3LYP в базисном наборе 6-31+G(d). Константы сверхтонкого взаимодействия вычисляли по методу UB3LYP в базисе IGLO-III [20]. Вычисления выполнены в программе ORCA 4.01 [21]. Моделирование спектров ЭПР проводили с помощью программы EasySpin [22].

Соединение **3г** было получено в соответствии с описанной методикой [23].

Общая методика синтеза гидразонов 3а–в, д. Раствор 0.5 ммоль 2-метил-1*H*-индол-3-карбальдегида **1а, б** в 3 мл этанола добавляли к раствору 0.5 ммоль соответствующего гидразина **2а–г** и 0.02 мл конц. HCl в 3 мл воды. Полученную смесь кипятили 3–5 мин и охлаждали. Осадок гидразона отфильтровывали и сушили.

2-Метил-3-{(E)-[2-(4-нитрофенил)гидразинилиден]метил}-1*H*-индол (3а). Выход 59%, т. пл. 288–289°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д.: 2.54 с (3H, CH₃), 7.09 уш. с (2H, H^{4'}), 7.12–7.15 м (2H, H⁵, H⁶), 7.33–7.37 м (1H, H⁷), 8.12–8.17 м (3H, H⁴, H^{5'}), 8.34 с (1H, H^{1'}), 10.98 с (1H, N³H), 11.47 с (1H, N¹H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц), δ_{C} , м. д.: 108.08 (C³), 110.56 (C^{5'}), 111.41 (C⁷), 120.86 (C⁵), 121.11 (C⁴), 122.23 (C⁶), 125.68 (C^{3a}), 126.93 (C^{6'}), 136.18 (C^{7a}), 137.38 (C^{7'}), 139.65 (C²), 140.25 (C^{1'}), 151.31 (C^{4'}). Спектр ЯМР ^{15}N (61 МГц), δ_{N} , м. д.: 144.79 (N¹), 155.43 (N³), 303.13 (N²). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 294 (100) [M]⁺, 157 (86), 130 (64). Масс-спектр (HRMS ESI-MS), m/z : 295.1203 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₆H₁₅N₄O₂: 295.1190).

2-Метил-3-{(E)-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]метил}-1*H*-индол (3б). Выход 61%, т. пл. 143–144°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д.: 2.21 с (3H, CH₃), 2.51 с (3H, C²CH₃), 6.94 д (2H, H^{4'}, $J = 7.9$ Гц), 7.03 д (2H, H^{5'}, $J = 8.1$ Гц), 7.10 д. д (2H, H⁵, H⁶, $J = 5.9, 3.1$ Гц), 7.31 д. д (1H, H⁷, $J = 5.6, 3.4$ Гц), 8.15 с (2H, H^{1'}, H⁴), 9.64 уш. с (1H, N³H), 11.23 с (1H, N¹H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц), δ_{C} , м. д.: 108.79 (C³), 111.14 (C⁷), 111.85 (C^{5'}), 120.25 (C⁵), 121.02 (C⁴), 121.77 (C⁶), 125.88 (C^{3a}), 126.24 (C^{7'}), 129.96 (C^{6'}), 134.61 (C^{1'}), 136.08 (C^{7a}), 136.76 (C²),

144.58 (C^4). Спектр ЯМР ^{15}N (61 МГц), δ_N , м. д.: 140.1 (N^3), 140.5 (N^1), 311.7 (N^2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 263 (100) [M] $^+$, 157 (68), 130 (41). Масс-спектр (HRMS ESI-MS), m/z : 264.1506 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{17}H_{18}N_3$: 264.1495).

2-Метил-3-{(E)-[2-(4-фторфенил)гидразинилиден]метил}-1H-индол (3в). Выход 68%, т. пл. 133–134°C. Спектр ЯМР 1H (600 МГц), δ , м. д.: 2.51 с (3H, CH_3), 6.98–7.02 м (2H, H^5 , H^6), 7.05–7.11 м (4H, $H^{5'}$, $H^{6'}$), 7.29–7.33 м (1H, H^7), 8.11–8.14 м (1H, H^4), 8.15 с (1H, $H^{1'}$), 9.75 с (1H, N^3H), 11.23 с (1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц), δ_C , м. д.: 108.65 (C^3), 111.16 (C^7), 111.83 ($C^{5'}$), 120.98 (C^5), 121.81 (C^4), 122.34 (C^6), 125.84 (C^{3a}), 126.75 (C^7), 128.40 (C^6), 135.17 (C^1), 136.07 (C^{7a}), 136.98 (C^2), 143.52 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F (565 МГц): δ_F –127.76 м. д. Спектр ЯМР ^{15}N (61 МГц), δ_N , м. д.: 142.2 (N^3), 147.4 (N^1), 315.2 (N^2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 267 (100) [M] $^+$, 157 (69), 130 (51). Масс-спектр (HRMS ESI-MS), m/z : 268.1255 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{16}H_{15}FN_3$: 268.1245).

2-Метил-3-{(E)-(2-фенилгидразинилиден)метил}-1H-индол (3д). Выход 59%, т. пл. 192–193°C (т. пл. 192–193°C [21]). Спектр ЯМР 1H (600 МГц), δ , м. д.: 2.49 с (3H, CH_3), 6.67 т. т (1H, H^u , $J = 7.3$, 1.2 Гц), 7.03 д. д (2H, H^o , $J = 8.5$, 1.2 Гц), 7.08–7.12 м (2H, H^5 , H^6), 7.21 д. д (2H, H^u , $J = 8.5$, 7.3 Гц), 7.31 м (1H, H^7), 8.15 м (1H, H^4), 8.17 с (1H, $H^{1'}$), 9.78 уш. с (1H, N^3H), 11.23 с (1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц), δ_C , м. д.: 136.06 (C^2), 118.04 (C^3), 129.91 (C^{3a}), 130.99 (C^4), 127.76 (C^5), 127.49 (C^6), 127.78 (C^7), 132.84 (C^{7a}), 139.22 (C^1), 139.44 (C^u), 124.4 (C^o), 129.27 (C^u), 127.67 (C^u), 115.98 (CF_3), 155.28 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{15}N (61 МГц), δ_N , м. д.: 126.8 (N^1), 305 (N^3), 218.5 (N^3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 249 (100) [M] $^+$.

Общая методика синтеза трифторацетилгидразидов 5а–в. Смесь 0.5 ммоль хиразолина 4 и 0.5 ммоль соответствующего гидразона 3а–в в 3 мл трифторуксусной кислоты кипятили 65–70 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток суспендировали в 2 мл воды, отфильтровывали и сушили.

4-(2-Метил-3-{(Z)-[2-(4-нитрофенил)-2-(2,2,2-трифторацетил)гидразинилиден]метил}-1H-индол-5-ил)-1,4-дигидрохиназолин-3-ий-2,2,2-трифторацетат (5а). Выход 68%, т. пл. 143–144°C. Спектр ЯМР 1H (600 МГц), δ , м. д.: 2.29

с (3H, H^8), 6.26 с (1H, $H^{4''}$), 7.13 д (1H, $H^{5''}$, $J = 7.6$ Гц), 7.20 д (1H, $H^{8''}$, $J = 7.9$ Гц), 7.24 т (1H, $H^{6''}$, $J = 7.5$ Гц), 7.37 т (1H, $H^{7''}$, $J = 7.6$ Гц), 7.50 д (2H, H^7 , $J = 8.0$ Гц), 7.53 с (1H, H^4), 7.55 д (1H, H^6 , $J = 8.1$ Гц), 7.76 с (1H, $H^{1'}$), 7.87 д (2H, $H^{5'}$, $J = 9.0$ Гц), 8.41 д (2H, $H^{6'}$, $J = 8.9$ Гц), 8.56 с (1H, $H^{2''}$), 11.12 с (2H, N^1H , N^3H), 12.39 с (1H, $COOH$). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц), δ_C , м. д.: 12.22 (C^8), 54.61 ($C^{4''}$), 116.39 (CF_3 , $J = 288.7$ Гц), 117.61 ($C^{8''}$), 119.67 (C^3), 121.93 ($C^{4a''}$), 124.75 ($2C^5$), 125.51 ($2C^6$), 127.62 (C^6), 127.86 ($C^{6''}$), 128.60 ($C^{5''}$), 128.72 (C^7), 129.86 ($C^{8a''}$), 130.05 ($C^{7''}$), 130.24 (C^{3a}), 130.46 (C^4), 133.64 (C^{7a}), 137.63 (C^2), 141.26 (C^1), 142.44 (C^5), 144.73 (C^4), 146.25 (C^7), 149.20 ($C^{2''}$), 155.83 ($COCF_3$, $^2J = 36.3$ Гц), 158.39 к ($COOH$, $^2J = 31.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (565 МГц), δ_F , м. д.: –73.53, –74.00. Спектр ЯМР ^{15}N (61 МГц), δ_N , м. д.: 126.1 ($N^{1''}$, $N^{3''}$), 215.5 (N^1 , N^3), 304.2 (N^2), 369.2 (NO_2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 520 (15) [M] $^+$, 390 (31), 131 (100). Масс-спектр (HRMS ESI-MS), m/z : 521.1565 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{26}H_{20}F_3N_6O_3$: 521.1543).

4-(2-Метил-3-{(Z)-[2-(4-метилфенил)-2-(2,2,2-трифторацетил)гидразинилиден]метил}-1H-индол-5-ил)-1,4-дигидрохиназолин-3-ий-2,2,2-трифторацетат (5б). Выход 71%, т. пл. 118–119°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д.: 2.15 с (3H, H^8), 2.39 с (3H, $H^{7''}$), 6.25 с (1H, $H^{4''}$), 7.13 д (1H, $H^{5''}$, $J = 8.0$ Гц), 7.20 д (1H, $H^{8''}$, $J = 8.0$ Гц), 7.24 т (1H, $H^{6''}$, $J = 8.0$ Гц), 7.42–7.30 м (4H, $H^{4,6,7,7''}$), 7.87 д (2H, $H^{5'}$, $J = 8.0$ Гц), 7.60 с (1H, $H^{1'}$), 8.41 м (2H, $H^{6'}$), 8.55 с (2H, $H^{2''}$), 11.06 с (2H, N^1H , N^3H), 12.35 с (1H, $COOH$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ_C , м. д.: 11.24 (C^8), 20.57 (C^8), 54.14 ($C^{4''}$), 111.33 (CF_3 , $J = 284.6$ Гц), 117.10 (C^3), 117.39 ($2C^5$), 117.79 ($C^{8''}$), 121.45 ($C^{4a''}$), 122.55 (C^6), 124.36 ($2C^6$), 126.64 ($C^{6''}$), 127.35 ($C^{5''}$), 128.15 (C^7), 129.33 ($C^{8a''}$), 129.71 (C^{3a}), 130.44 ($C^{7''}$), 130.97 (C^{7a}), 132.98 (C^4), 136.19 (C^2), 136.95 (C^1), 137.35 (C^5), 138.86 (C^4), 141.84 ($C^{2''}$), 148.70 (C^7), 155.67–154.96 м ($COCF_3$), 158.13–157.77 м ($COOH$). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ_F , м. д.: –73.65, –74.00. Спектр ЯМР ^{15}N (61 МГц), δ_N , м. д.: 128.3 ($N^{1''}$, $N^{3''}$), 221.7 (N^1 , N^3), 300.6 (N^2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 489 (38) [M] $^+$, 359 (32), 131 (100). Масс-спектр (HRMS ESI-MS), m/z : 490.1872 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{27}H_{23}F_3N_5O$: 490.1849).

2-Метил-4-{3-[2-(4-фторфенил)-2-(2,2,2-трифторацетил)гидразинилиден]ме-

тил}-1*H*-индол-5-ил)-1,4-дигидрохиназолин-3-ий-2,2,2-трифторацетат (**5в**). Выход 65%, т. пл. 123–124°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.: 2.16 с (3H, H⁸), 6.25 с (1H, H^{4''}), 7.13 д (1H, H^{5''}, $J = 8.0$ Гц), 7.20 д (1H, H^{8''}, $J = 8.0$ Гц), 7.25 т (1H, H^{6''}, $J = 8.0$ Гц), 7.44–7.35 м (4H, H^{4,6,7,7''}), 7.55–7.50 д. д (2H, H^{6'}, $J = 14.4, 2.8$ Гц), 7.56 д (2H, H^{5'}, $J = 8.0$ Гц), 7.63 с (1H, H^{1'}), 8.55 с (2H, H^{2''}), 11.08 с (2H, N¹H, N^{3''}H), 12.32 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ_{C} , м. д.: 11.14 (C⁸), 54.14 (C^{4''}), 116.19 (CF₃, $J = 286.3$ Гц), 117.10 (C^{8''}), 117.54 (C³), 121.44 (C^{4a''}), 126.43–126.97 м (2C^{6'}, 2C^{5'}), 127.43 (C⁶), 127.72–127.83 м (C^{5''}, C^{6''}), 128.16 (C⁷), 129.35 (C^{8a''}), 129.56 (C^{7''}), 129.88 (C^{3a}), 130.33 (C⁴), 130.89–131.03 м (C^{7'}), 133.03 (C^{4'}), 135.77 (C^{7a}), 136.49 (C²), 139.16 (C^{1'}), 141.86 (C⁵), 148.69 (C^{2''}), 154.97–155.64 м (COCF₃), 157.59–158.18 м (COOH). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ_{F} , м. д.: –73.55, –74.01, –114.01. Спектр ЯМР ^{15}N (61 МГц), δ_{N} , м. д.: 127.5 (N^{1''}, N^{3''}), 218.1 (N¹, N^{3'}), 302.5 (N^{2'}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 493 (35) [M]⁺, 363 (18), 131 (100). Масс-спектр (HRMS ESI-MS), m/z : 494.1619 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₂₆H₁₉F₄N₅O: 494.1598).

Общая методика синтеза трифторацетилгидразидов 6а, б. Смесь 0.5 ммоль хиназолина **4** и 0.5 ммоль соответствующего гидразона **3г**, д в 3 мл трифторуксусной кислоты кипятили 65–70 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток суспендировали в 2 мл воды, отфильтровывали и сушили.

4-(4-{2-[(*Z*)-1*H*-Индол-3-илметилиден]-1-(2,2,2-трифторацетил)гидразинил}фенил)-1,4-дигидрохиназолин-3-ий-2,2,2-трифторацетат (6а**).** Выход 51%, т. пл. 112–113°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д.: 6.24 с (1H, H^{4''}), 7.07 д (1H, H^{5''}, $J = 7.4$ Гц), 7.20–7.24 м (2H, H^{6''}, H^{7''}), 7.37 т (1H, H⁵, $J = 7.7$ Гц), 7.41 д (1H, H⁴, $J = 6.7$ Гц), 7.43–7.45 м (2H, H^{6,7}), 7.61 д (2H, H^{5'}, $J = 8.4$ Гц), 7.69 д (2H, H^{8''}, $J = 7.6$ Гц), 7.92 д (2H, H^{6'}, $J = 8.4$ Гц), 7.98 с (1H, H^{1'}), 8.57 с (1H, H^{2''}), 8.80 с (1H, H²), 11.18 с (2H, N¹H, N^{3''}H), 12.37 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц), δ_{C} , м. д.: 54.61 (C^{4''}), 116.39 (CF₃, $J = 288.7$ Гц), 117.59 (C^{8''}), 119.17 (C³), 121.42 (C⁶), 122.42 (C^{4a}), 126.86 (C⁷), 127.83 (C^{6''}), 128.22 (C^{7'}), 128.60 (C^{5'}), 128.73 (C^{5''}), 129.34 (C^{7''}), 129.48 (C⁴), 129.82 (C^{8a}), 130.07 (C^{3a}), 131.90 (C^{7a}), 132.0 (C^{4'}), 139.89 (C⁷), 140.54 (C⁵), 141.1 (C⁶), 149.14 (C^{2''}), 156.00 (COCF₃, $^2J = 36.3$ Гц), 158.44 к (COOH, $^2J = 30.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{19}F

(376 МГц), δ_{F} , м. д.: –73.50, –74.12. Спектр ЯМР ^{15}N (61 МГц), δ_{N} , м. д.: 126.9 (N^{1'}, N^{3''}), 218.6 (N¹, N^{3'}), 301.6 (N^{2'}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 461 (20) [M]⁺, 369 (11), 131 (100).

4-(4-{2-[(*Z*)-(2-Метил-1*H*-индол-3-ил)метилиден]-1-(2,2,2-трифторацетил)гидразинил}фенил)-1,4-дигидрохиназолин-3-ий-2,2,2-трифторацетат (6б**).** Выход 55%, т. пл. 121–122°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.: 2.21 с (3H, CH₃), 6.28 с (1H, H^{4''}), 7.11 д (1H, CH_{Ar}, $J = 7.4$ Гц), 7.24 м (2H, CH_{Ar}), 7.38 т (1H, CH_{Ar}, $J = 7.7$ Гц), 7.44 с (5H, 4CH_{индол} + CH_{Ar}), 7.63 с (3H, CH_{Ar}), 7.64 с (1H, H^{1'}), 8.57 с (1H, H^{2''}), 11.03 м (2H, NH), 12.37 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц), δ_{C} , м. д.: 11.34 (CH₃), 55.96 (C^{4''}), 115.33 (CF₃, $J = 147.38$ Гц), 118.06 (C^{8''}), 119.17 (C³), 123.08 (C^{6'}), 124.11 (C^{4a}), 124.53 (C⁷), 127.50 (C^{6''}), 127.67 (C^{7'}), 127.74 (C^{5'}), 127.78 (C^{5''}), 127.95 (C^{7''}), 129.85 (C^{8a}), 130.97 (C⁴), 132.86 (C^{7a}), 136.05 (C^{3a}), 138.50 (C^{4'}), 138.87 (C⁷), 138.87 (C⁵), 144.98 (C⁶), 146.48 (C^{2''}), 155.30 (COCF₃, $J = 36.5$ Гц), 158.17 к (COOH, $^2J = 30.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ_{F} , м. д.: –73.72, –74.07. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 475 (27) [M]⁺, 345 (25), 131 (100).

Общая методика синтеза соединений 7а, б. Раствор 0.3 моль гидразона **3г**, д в 2 мл трифторуксусной кислоты нагревали 45–50 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток суспендировали в 2 мл воды и подщелачивали 15%-ным водным раствором аммиака до pH = 7–8. Осадок отфильтровывали, промывали 2 мл воды и сушили.

2,2,2-Трифтор-*N'*-[(*Z*)-1*H*-индол-3-илметилиден]-*N*-фенилацетогидразид (7а**).** Выход 55%, т. пл. 154–155°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д.: 7.34 т. т (1H, Hⁿ, $J = 7.5, 1.0$ Гц), 7.39 м (1H, H⁶), 7.43–7.46 м (2H, H⁵, H⁶), 7.54 д. д (2H, H^m, $J = 8.6, 7.5$ Гц), 7.70 м (1H, H⁴), 7.85 д. д (2H, H^r, H^o, $J = 8.6, 1.0$ Гц), 7.97 с (1H, H^{1'}), 8.78 с (1H, H²), 11.15 с (1H, N¹H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц), δ_{C} , м. д.: 116.08 (CF₃, $J = 288.6$ Гц), 118.22 (C^o), 120.64 (C³), 126.19 (C²), 126.49 (Cⁿ), 127.57 (C⁶), 128.18 (C⁵), 128.18 (C⁷), 129.08 (C⁴), 129.64 (C^m), 131.36 (C^{7a}), 139.39 (Cⁱ), 139.7 (C^{1'}), 155.52 (C=O, $J = 36.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц): δ_{F} –74.52 м. д. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331 (100) [M]⁺, 262 (44).

2,2,2-Трифтор-*N'*-[(*Z*)-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)метилиден]-*N*-фенилацетогидразид (7б**).**

Выход 64%, т. пл. 164–165°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 2.21 с (3H, CH_3), 7.43–7.47 м (5H, H^4 , H^5 , H^6 , H^7 , H^n), 7.52 д. д (2H, H^o , $J = 8.5$, 1.4 Гц), 7.57 д. д (2H, H^u , $J = 8.5$, 7.2 Гц), 7.63 с (1H, $\text{H}^{1'}$), 10.99 с (1H, N^1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц), δ_{C} , м. д.: –115.98 (CF_3 , $J = 288.8$ Гц), 118.04 (C^3), 124.4 (C^o), 127.49 (C^6), 127.67 (C^n), 127.76 (C^5), 127.78 (C^7), 129.27 (C^m), 130.99 (C^4), 136.06 (C^2), 132.84 (C^{7a}), 139.22 ($\text{C}^{1'}$), 139.44 (C^i), 155.28 ($\text{C}=\text{O}$, $J = 36.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц): δ_{F} –74.45 м. д. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 345 (80) $[M]^+$, 276 (100).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дьяконов А.Л., Тележенецкая М.В. // ХПС. 1997. № 33. С. 221.
2. Aniszewski T. Alkaloids. Helsinki: Elsevier Sci., 2015. 496 с.
3. Asif M. // Int. J. Med. Chem. 2014. Article ID 395637. P. 1.
4. Solyanik G.I. // Exp. Oncology. 2019. Vol. 41. P. 3. doi 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-1.12414
5. Трегубенко И.П., Тарахтий Е.А., Чибиряк М.В., Голломолзин Б.В., Егорова Л.Г. // Радиобиология. 1984. № 24. С. 838.
6. Пиличева Т.Л., Чупахин О.Н., Постовский И.Я. // ХГС. 1975. № 4. С. 561; Pilicheva T.L., Chupakhin O.N., Postovsky I.Ya. // Chem. Het. Compd. 1975. Вып. 11. С. 561. doi 10.1007/BF00502444
7. Azev Yu.A., Shorshnev S.V., Golomolzin B.V. // Tetrahedron Lett. 2009. Vol. 50. P. 2899. doi 10.1016/j.tetlet.2009.03.199
8. Азев Ю.А., Коптяева О.С., Селиверстова Е.А., Ивойлова А.И., Пospelova Т.А. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 12. С. 1854; Azev Yu.A., Koptyaeva O.S., Seliverstova E.A., Ivoilova A.V., Pospelova T.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 12. P. 2374. doi 10.1134/S1070363219120089
9. Sundberg R.J. Indoles. San Diego: Acad. Press Inc., 1996. 175 p.
10. Chadra N., Silakari O. Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules. Patiala: Elsevier, 2018. P. 285. doi 10.1016/B978-0-08-102083-8.00008-X
11. Anastas P.T., Warner J.C. Green Chemistry Theory and Practice. New-York: Oxford University Press, 1998. P. 516.
12. Charushin V.N., Chupakhin O.N. Topics in Heterocyclic Chemistry. Switzerland: Springer, 2014. N 37. P. 1.
13. Makosza M., Wojciechowski K. Topics in Heterocyclic Chemistry. Switzerland: Springer, 2014. N 37. P. 50.
14. Zabaleta N., Uria U., Reyes E., Carrillo L., Vicario J.L. // Chem. Commun. 2018. Vol. 54. P. 8905. doi 10.1039/C8CC05311A
15. Tung T., Tezcan H., San M., Bueykguengoer O., Yagbasan R. // Acta Crystallogr. (C). 2003. Vol. 59. P. 528. doi 10.1107/S0108270103016019
16. Кумаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны. М.: Наука, 1974. 415 с.
17. Jones R.O. // Rev. Mod. Phys. 2015. Vol. 87. P. 897. doi 10.1103/RevModPhys.87.897
18. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
19. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery Jr.J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, Revision C. 01. Wallingford CT: Gaussian Inc. 2016.
20. Barilone J., Neese F. // Appl. Magn. Res. 2015. Vol. 46. P. 117. doi 10.1007/s00723-014-0627-2
21. Neese F. Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci. 2012. N 2. P. 73. doi 10.1002/wcms.81
22. Stol S., Schweiger A. // J. Magn. Res. 2006. Vol. 178. P. 42. doi 10.1016/j.jmr.2005.08.013
23. König W. // Ber. 1911. Bd 37. S. 4201.

Indole-3-carbaldehydes Arylhydrazones as Multisite C-Nucleophiles in Reactions with Quinazoline

Yu. A. Azev*, O. S. Koptyaeva, O. S. Eltsov, Yu. A. Yakovleva, A. N. Tsmokalyuk, A. V. Ivoilova, E. A. Seliverstova, T. A. Pospelova, and V. A. Bakulev

Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

**e-mail: azural@yandex.ru*

Received April 15, 2020; revised April 15, 2020; accepted April 25, 2020

C,C-Coupling of indole-3-carbaldehyde arylhydrazones with quinazoline in trifluoroacetic acid proceeds at position 5 or 7' of the hydrazone molecule with the formation of σ -adducts. C,C-Coupling is accompanied by a change in the *E*-configuration of the C=N bond of the starting hydrazones to the *Z*-configuration in the quinazoline trifluoroacetylhydrazides formed.

Keywords: arylhydrazones, indole-3-carbaldehydes, C,C-coupling, quinazoline, trifluorohydrazides