

А. Г. Михайловский,\* З. Г. Алиев<sup>а</sup>, Н. Г. Базина, А. А. Пантюхин,  
М. И. Вахрин

## 2-АРОИЛЦИКЛОГЕКСАНОНЫ В СИНТЕЗЕ АЗОЛОВ

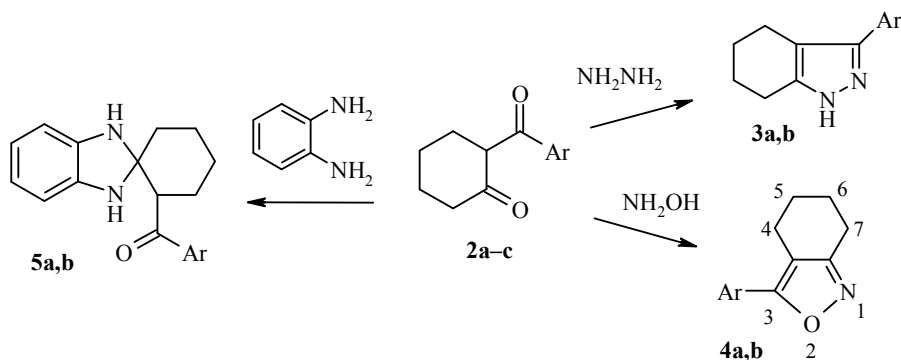
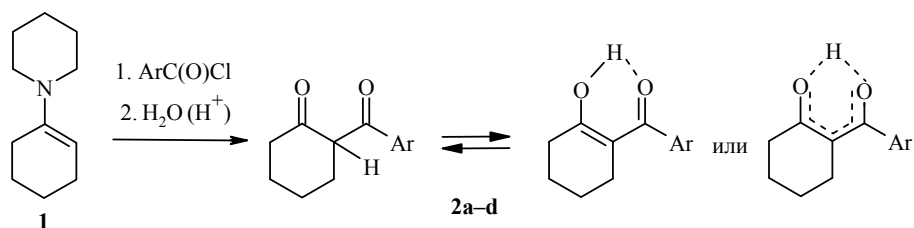
2-Ароилциклогексаноны, полученные из пиперидиноциклогексена, реагируют с гидразином, гидроксиламином и *о*-фенилендиамином с образованием соответствующих производных бициклических гетероциклов: индазола, 2,1-бензизоксазола и 2-*стиро*-циклогексилбензимидазола. Структура производного бензизоксазола доказана данными РСА.

**Ключевые слова:** 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолы, 3-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы, 2-ароилциклогексаноны, гидразин, гидроксиламин, пиперидиноциклогексен, 2-*стиро*-(2-ароилциклогексил)бензимидазолины, *о*-фенилендиамин, РСА.

1,3-Дикетоны хорошо известны в качестве строительных блоков, применяемых в синтезе гетероциклов [1–3], в частности, для конструирования природных и биологически активных молекул. Мало изученной группой 1,3-дикетонов являются 2-ароилциклогексаноны. При рассмотрении свойств этих соединений следует учитывать, что карбонильная группа ароильного фрагмента в реакциях с нуклеофилами может оказаться довольно инертной, что предполагает регио- и стереоселективность процесса. Целью данной работы является исследование реакций 2-ароилциклогексанонов с бинуклеофилами.

Исходные дикетоны **2a–d** получены обычной реакцией ацилирования енамина **1** ароилхлоридами [4, 5]. Исследования показали, что реакция протекает с хорошими выходами и удобна для препаративных целей. Полученные дикетоны могут быть использованы в синтезе некоторых пятичленных гетероциклов. Так, взаимодействие дикетонов **2a,b** с гидразингидратом приводит к пиразолам **3a,b**, реакция дикетонов **2a,c** с гидроксиламином в любых соотношениях даёт производные 4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазола **4a,b**, взаимодействие дикетонов **2a,b** с *о*-фенилендиамином в кипящей ледяной уксусной кислоте приводит к образованию 2-*стиро*-циклогексилимидазолинов **5a,b**. Характеристики полученных соединений представлены в табл. 1.

Характеристичным для спектров ЯМР <sup>1</sup>H дикетонов **2a–d** служит сигнал протона группы СН, находящейся между двумя карбонильными группами (4.17–4.34 м. д.), проявляющийся в виде уширенного триплета. В спектре дикетона **2c** этот сигнал имеет интенсивность, соответствующую приблизительно 0.5H. В спектре соединения **2b** сигнал протона названной группы СН не наблюдается, но присутствует синглет группы ОН (16.45 м. д.), что свидетельствует о полной енолизации дикетона **2b**.



2a–5a Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2b, 3b, 5b Ar = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2c, 4b Ar = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
2d Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Наблюдаемый факт легко объясним акцепторными свойствами нитрогруппы, повышающими СН-кислотность. О частичной енолизации дикетонных **2a,d** свидетельствует небольшое уменьшение интегральной интенсивности сигналов протонов названных групп СН. Спиртовые растворы всех четырех кетонных **2a–d** дают окрашивание с раствором FeCl<sub>3</sub>, что является положительной качественной реакцией на енольный гидроксил.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H пиразолов **3a,b** присутствуют синглеты групп NH (соответственно 11.53 и 11.31 м. д.). В случае изоксазолов **4a,b** синглеты протонов групп СН отсутствуют, что свидетельствует в пользу приведенной структуры. В спектрах бензимидазолинов **5a,b** присутствуют синглеты протонов двух групп NH (11.06 и 11.05 м. д.).

С целью исследования таутомерных свойств полученных дикетонных был исследован спектр ЯМР <sup>13</sup>C соединения **2a**. Анализ данных DEPT показал наличие 8 метиленовых групп, что соответствует их удвоенному содержанию (21.28, 23.07, 23.59, 26.28, 27.35, 30.11, 32.77 и 42.77 м. д.) и одной группы СН (58.24 м. д.). Эти данные свидетельствуют в пользу наличия двух форм – кетонной и енольной.

В ИК спектрах дикетонных **2a–d** (в CHCl<sub>3</sub>) присутствуют полосы валентных колебаний групп С=О в области 1700, 1675 и 1600 см<sup>-1</sup>, что соответствует двум кетонным карбонилам – свободному и хелатированному. В спектрах соединений **3a,b** полоса в области 3250 см<sup>-1</sup> подтверждает наличие группы NH пиразольного цикла. В спектрах имидазолинов **5a,b** содержатся характеристические полосы валентных колебаний групп С=О (1680) и NH (3400 см<sup>-1</sup>).

Таблица 1

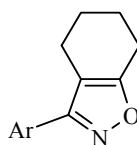
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Br	N		
<b>2a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	<u>77.7</u>	<u>7.4</u>		–	92–93	84
		77.8	7.5				
<b>2b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	<u>63.1</u>	<u>5.3</u>		<u>5.8</u>	72–73	32
		63.2	5.3		5.7		
<b>2c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>2</sub>	<u>55.4</u>	<u>4.6</u>	<u>28.2</u>	–	106–107	51
		55.5	4.7	28.4			
<b>2d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	<u>68.6</u>	<u>6.8</u>		–	108–110	47
		68.7	6.9				
<b>3a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	<u>79.1</u>	<u>7.5</u>		<u>13.3</u>	82–83	62
		79.2	7.6		13.2		
<b>3b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>64.1</u>	<u>5.4</u>		<u>17.4</u>	177–178	63
		64.2	5.4		17.3		
<b>4a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO	<u>78.7</u>	<u>7.0</u>		<u>6.7</u>	95–96	72
		78.8	7.1		6.6		
<b>4b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> BrNO	<u>56.0</u>	<u>4.4</u>	<u>28.5</u>	<u>5.1</u>	145–146	73
		56.1	4.4	28.7	5.0		
<b>5a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	<u>78.3</u>	<u>7.1</u>		<u>9.1</u>	109–110	67
		78.4	7.2		9.1		
<b>5b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.4</u>	<u>5.5</u>		<u>12.6</u>	130–131	64
		67.6	5.7		12.5		

Масс-спектры подтверждают гетероциклические структуры соединений **3–5**. В масс-спектрах тетрагидроиндазола **3a** и изоксазола **4a** присутствуют пики молекулярных ионов 212\* (80%) и 213 (53%) и пики фрагментарных ионов, обусловленных элиминированием группы CH<sub>3</sub> – 197 (5%) и 198 (3%) соответственно.

В масс-спектре кетона **5a** наблюдаются пик молекулярного иона 306 (12%) и более интенсивные пики фрагментарных ионов, соответствующих отрыву *n*-толуоильной группы 187 [M – C(O)Ar]<sup>+</sup> (56%), а также пик иона 119 [CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O)] (12%). Спектр кетона **5b** содержит пики ионов 337 [M]<sup>+</sup> (5%) и 187 [M – C(O)Ar]<sup>+</sup> (50%).

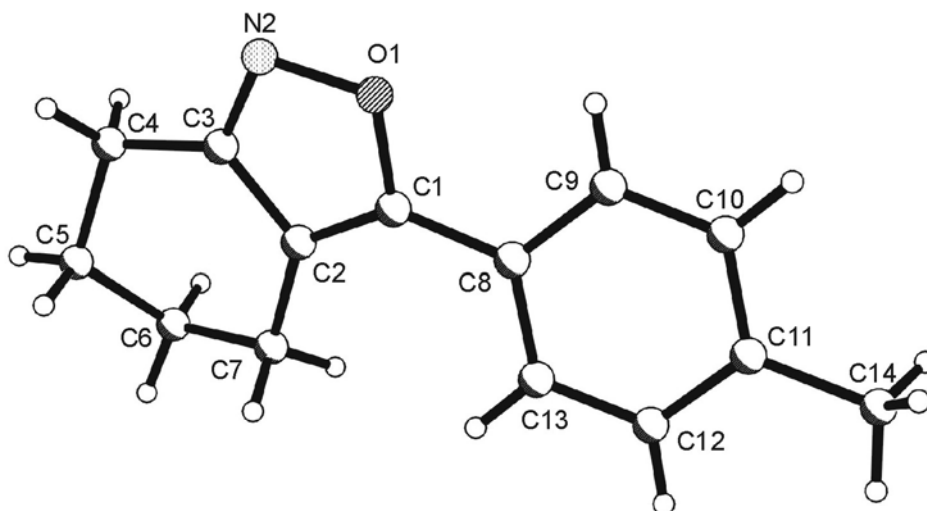
Следует, однако, сказать, что представленные данные ЯМР <sup>1</sup>H, ИК и масс-спектров не противоречат еще одной возможной структуре соединений **4a,b**, которая может быть выражена формулой



\* Здесь и далее для пиков ионов приведены значения *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>).

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)							
	4,5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4H, м) циклотексана	3-CH <sub>2</sub> (2H, м) и 6-CH <sub>2</sub> (2H, м) циклотексана	2-CH (1H, уш. т) циклотексана	5,6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4H, м) гетероцикла	4,7-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4H, м) гетероцикла	Ароматические протоны	Остальные протоны	
<b>2a</b>	1.67–1.98	2.23–2.28, 2.46–2.63	4.34 ( <sup>2</sup> J = 10)	–	–	7.20–7.78 (4H, м)	2.39 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	
<b>2b</b>	1.60–2.07	2.50–2.55, 2.47–2.60	–	–	–	7.33–8.86 (4H, м)	16.45 (с, OH)	
<b>2c</b>	1.55–1.95	2.29–2.35, 2.35–2.50	4.20 ( <sup>2</sup> J = 10)	–	–	7.17–7.57 (4H, м)	16.43 (с, OH)	
<b>2d</b>	1.60–2.10	2.20–2.43, 2.21–2.64	4.17 ( <sup>2</sup> J = 10)	–	–	6.83–7.25 (3H, м)	3.90 (3H, с, CH <sub>3</sub> O), 3.91 (3H, с, CH <sub>3</sub> O)	
<b>3a</b>	–	–	–	1.75–1.81	2.60–2.64	7.19–7.50 (4H, м)	2.34 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 11.53 (с, NH)	
<b>3b</b>	–	–	–	1.73–1.78	2.58–2.80	7.71–8.12 (4H, м)	11.31 (с, NH)	
<b>4a</b>	–	–	–	1.80–1.82	2.73–2.81	7.26–7.63 (4H, м)	2.38 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	
<b>4b</b>	–	–	–	1.79–1.87	2.73–2.79	7.36–7.86 (4H, м)	–	
<b>5a</b>	1.43–2.05	2.83–3.05	3.30 ( <sup>2</sup> J = 8)	–	–	7.11–8.10 (8H, м)	2.37 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 11.06 (2H, с, 2NH)	
<b>5b</b>	1.60–2.10	2.79–3.13	3.38 ( <sup>2</sup> J = 10)	–	–	7.13–8.32 (8H, м)	11.05 (2H, с, 2NH)	



Структура молекулы соединения **4a**, по данным РСА

Т а б л и ц а 3

Основные валентные углы ( $\phi$ ) в молекуле соединения **4a**

Угол	$\phi$ , град.	Угол	$\phi$ , град.
C(1)–O(1)–N(2)	108.5(2)	C(21)–N(21)–O(22)	108.8(2)
C(3)–N(2)–O(1)	104.9(2)	C(23)–N(22)–O(21)	104.2(2)
C(2)–C(1)–O(1)	109.3(2)	C(22)–C(21)–O(21)	109.3(2)
C(2)–C(1)–C(8)	135.4(3)	C(22)–N(21)–C(28)	134.0(3)
O(1)–C(1)–C(8)	115.2(2)	O(21)–C(21)–C(28)	116.6(2)
C(1)–C(2)–C(3)	104.3(2)	C(21)–C(22)–C(23)	104.6(3)
C(1)–C(2)–C(7)	133.4(3)	C(21)–C(22)–C(27)	132.7(3)
C(3)–C(2)–C(7)	122.2(3)	C(23)–C(22)–C(27)	122.7(3)
N(2)–C(3)–C(2)	112.9(3)	N(22)–C(23)–C(22)	113.1(3)
N(2)–C(3)–C(4)	122.7(3)	N(22)–C(23)–C(24)	122.4(3)
C(2)–C(3)–C(4)	124.4(3)	C(22)–C(23)–C(24)	124.4(3)
C(3)–C(4)–C(5)	109.9(3)	C(23)–C(24)–C(25)	110.0(3)
C(6)–C(5)–C(4)	112.5(3)	C(26)–C(25)–C(24)	114.9(3)
C(5)–C(6)–C(7)	112.9(3)	C(25)–C(26)–C(27)	115.9(3)
C(2)–C(7)–C(6)	110.6(3)	C(22)–C(27)–C(26)	109.3(3)
C(13)–C(8)–C(9)	117.2(3)	C(33)–C(28)–C(29)	117.8(3)
C(13)–C(8)–C(1)	112.9(3)	C(33)–C(28)–C(21)	121.0(3)
C(9)–C(8)–C(1)	120.2(3)	C(29)–C(28)–C(21)	121.1(3)
C(10)–C(9)–C(8)	120.9(3)	C(30)–C(29)–C(28)	120.1(3)
C(11)–C(10)–C(9)	121.9(3)	C(29)–C(30)–C(31)	122.3(3)
C(10)–C(11)–C(12)	117.2(3)	C(30)–C(31)–C(32)	116.7(3)
C(10)–C(11)–C(14)	120.9(3)	C(30)–C(31)–C(34)	121.6(3)
C(12)–C(11)–C(14)	121.9(3)	C(32)–C(31)–C(34)	121.7(3)
C(11)–C(12)–C(13)	121.8(3)	C(33)–C(32)–C(31)	121.9(3)
C(12)–C(13)–C(8)	120.9(3)	C(32)–C(33)–C(28)	121.1(3)

Длины связей ( $d$ ) в молекуле соединения **4a**

Связь	$d$ , Å	Связь	$d$ , Å	Связь	$d$ , Å
O(1)–C(1)	1.366(3); 1.360(3)	C(2)–C(7)	1.491(4); 1.494(1)	C(8)–C(9)	1.386(4); 1.396(4)
O(1)–N(2)	1.421(3); 1.420(3)	C(3)–C(4)	1.490(4); 1.496(1)	C(9)–C(10)	1.378(4); 1.375(4)
N(2)–C(3)	1.302(4); 1.305(4)	C(4)–C(5)	1.516(4); 1.505(5)	C(10)–C(11)	1.374(4); 1.385(4)
C(1)–C(2)	1.356(4); 1.347(4)	C(5)–C(6)	1.503(4); 1.458(5)	C(11)–C(12)	1.374(4); 1.388(4)
C(1)–C(8)	1.463(4); 1.459(4)	C(6)–C(7)	1.540(4); 1.517(4)	C(11)–C(14)	1.512(4); 1.509(4)
C(2)–C(3)	1.417(4); 1.407(4)	C(8)–C(13)	1.386(4); 1.387(4)	C(12)–C(13)	1.380(4); 1.367(4)

Таким образом, установление структуры в данном случае возможно лишь с помощью РСА. Подходящие монокристаллы были получены для соединения **4a** перекристаллизацией из 2-пропанола. Общий вид молекулы представлен на рисунке. Все длины связей и валентные углы (табл. 3, 4) хорошо согласуются с обычными для соответствующих атомов значениями. Независимая часть элементарной ячейки содержит 2 молекулы. Соответственно в таблицах приведены значения, характеризующие как первую, так вторую кристаллографически независимую молекулу.

В целом форма молекулы близка к планарной, атом C(5) несколько приподнят над основной плоскостью молекулы, образуя конформацию кресла. В кристалле отсутствуют водородные связи и укороченные межмолекулярные контакты.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе Bruker 300 (300 МГц), для соединения **5b** в  $\text{DMSO-d}_6$ , для всех остальных в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ГМДС ( $\delta$  0.05 м. д.). ИК спектры получены на спектрометре Specord M-80 в хлороформе в концентрации 0.01 моль/л. Масс-спектры записаны на приборе Finigan MAT Incos 50 (70 эв, ЭУ). Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ свете или парами брома.

Впервые полученные 2-ароилциклогексаноны **2a–d** синтезированы по методике, приведенной в работе [4]. Все соединения перекристаллизованы из изопропилового спирта.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 4a.** Кристаллы  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$  принадлежат к моноклинной сингонии:  $a = 8.279(17)$ ,  $b = 11.382(2)$ ,  $c = 24.807(5)$  Å,  $\beta = 91.00(3)^\circ$ ,  $V = 2337.2(8)$  Å<sup>3</sup>,  $M$  213.27,  $d_{\text{выч}} = 1.212$  г/см<sup>3</sup>,  $Z = 8$ , пространственная группа  $P2_1/c$ . Набор экспериментальных отражений получен в автоматическом 4-кружном дифрактометре KM-4 (KUMA DIFFRACTION) с  $\chi$ -4, геометрией методом  $\omega/2\theta$  сканирования на монохроматизированном  $\text{MoK}\alpha$ -излучении

( $2\theta \leq 50$ ). Всего измерено 4964 независимых отражений ( $R_{\text{int}} = 0.0276$ ). Поправки на поглощение не вводили ( $\mu = 0.076 \text{ мм}^{-1}$ ). Структура определена прямым методом по программе SIR 92 [6] с последующей серией расчётов карт электронной плотности. Все атомы водорода заданы геометрически. Полноматричное анизотропное (неводородных атомов) уточнение МНК по программе SHELXL-97 [7] завершено при  $R_1 = 0.0579$  по 3661 отражениям с  $I \geq 2\sigma(I)$ .  $\text{Goof} = 1.005$ .

**3-Арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы 3a,b.** К раствору 10 ммоль кетона **2a** или **2b** в 10 мл кипящего 2-пропанола прибавляют 0.7 мл (15 ммоль) 70% раствора гидразингидрата. Смесь кипятят 30 мин, охлаждают до 20 °С, разбавляют 50 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

**3-Арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолы 4a,b.** К раствору 10 ммоль кетона **2a** или **2c** в 10 мл кипящего 2-пропанола, прибавляют раствор смеси 1.40 г (20 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina в смеси с 0.8 г (20 ммоль) NaOH. Реакционную смесь обрабатывают аналогично методике для соединений **3a,b**.

**2-спиро-(2-Арилциклогексил)-1,2-дигидробензимидазолы 5a,b.** Раствор 10 ммоль кетона **2a** или **2b**, 1.08 г (10 ммоль) *o*-фенилендиамина в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 30 мин. Раствор охлаждают до 20 °С, разбавляют 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством аммиака, а затем снова водой, сушат и перекристаллизовывают.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дж. Джоуль, К. Миллс, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 2004.
2. Н. К. Hombrecher, G. Horter, *Synthesis*, 389 (1990).
3. Н. Bredereck, R. Gompper, G. Morlock, *Chem. Ber.*, **90**, 942 (1958).
4. *Органикум*, Мир, Москва, 2008, т. 2, с. 221.
5. S. Hunig, H. Hoch, *Fortshr. Chem. Forsch.*, **14**, 235 (1970).
6. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Gualardi, *J. Appl. Crystallogr.*, **26**, 343 (1993).
7. G. M. Sheldrick, SHELXL97, Programs for Crystal Structure Analysis, Univ. of Göttingen, Germany, 2332 (1998).

Пермская государственная  
фармацевтическая академия  
Пермь 614990, Россия  
e-mail: perm@pfa.ru

Поступило 22.08.2009

<sup>a</sup>Институт проблем химической физики РАН,  
Черноголовка 142432, Московская область, Россия  
e-mail: aliev@icp.ac.ru