

*Посвящается выдающемуся ученому –
академику А. А. Ахрему в связи с его 95-летием*

Т. С. Хлебникова, В. Г. Исакова, Ф. А. Лахвич, П. В. Курман^а

**РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ИНДАЗОЛОНОВ НА ОСНОВЕ
2-АЦИЛЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОВ**

Взаимодействием 2-ацилциклогексан-1,3-дионов и их енольных метиловых эфиров, полученных метилированием исходных β,β' -трикетонов диметилсульфатом в присутствии прокаленного поташа, с гидрохлоридом 4-фторфенилгидразина и пентафторфенилгидразином с высоким выходом синтезированы новые региоизомерные индазолы, содержащие атомы фтора в ароматическом кольце. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектров.

Ключевые слова: 2-ацилциклогексан-1,3-дионы, фторсодержащие индазолы, региоселективный синтез.

В настоящее время интенсивно развиваются методы синтеза разнообразных фторсодержащих полифункциональных гетероциклических структур как потенциальных лекарственных препаратов [1, 2]. Индазолы являются важным классом органических соединений, при этом многие из них обладают противовоспалительной, анальгетической, противовирусной и другой физиологической активностью [3, 4].

Целью настоящей работы является получение новых фторсодержащих индазолонов на основе разнообразных 2-ацилциклогексан-1,3-дионов.

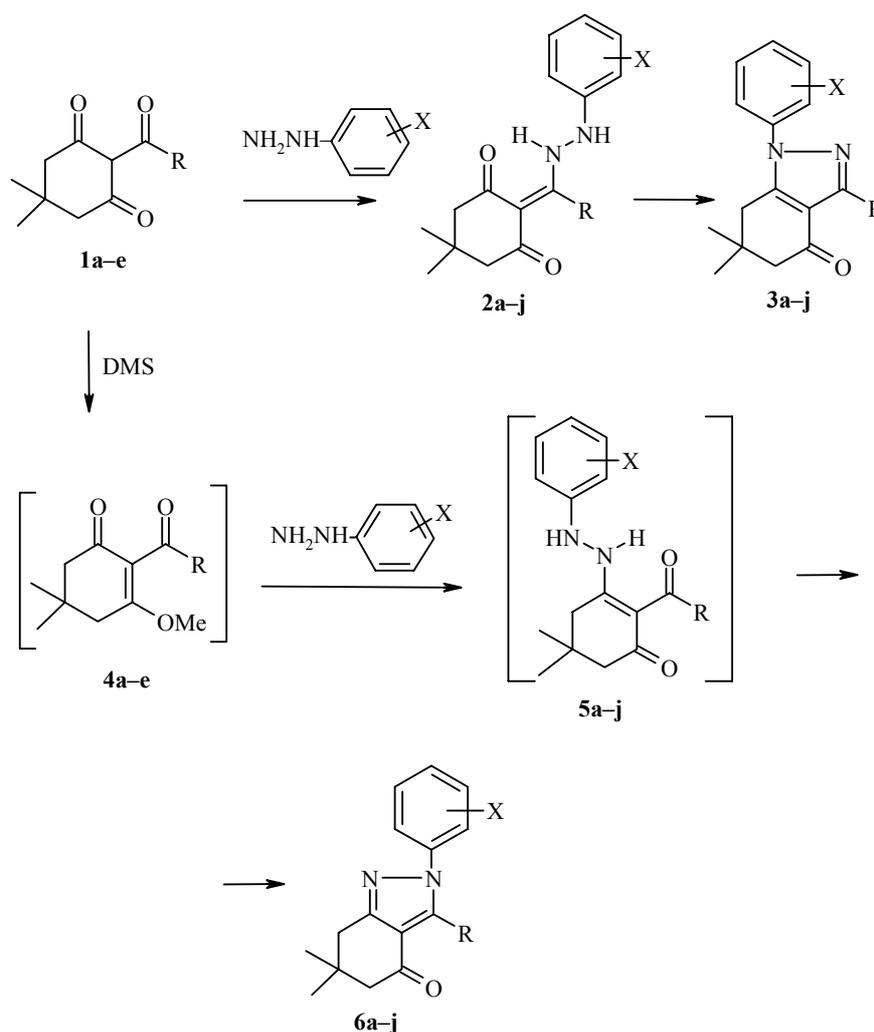
Благодаря своей полифункциональности и в зависимости от структуры боковой ацильной цепи и циклической части молекулы 2-ацилциклоалкан-1,3-дионы находят широкое применение в синтезе стероидов, простагландинов, антибиотиков и других биологически активных веществ [5–8]. Химические превращения существующих в енольной форме 2-ацилциклогексан-1,3-дионов могут затрагивать такие реакционные центры, как экзо- и эндоциклические карбонильные группы, а также смежные с ними метиленовые группы [9].

С целью синтеза новых производных индазолонов, содержащих атом фтора в положении 4 бензольного кольца либо полностью фторированное бензольное кольцо, нами изучено взаимодействие 2-ацилциклогексан-1,3-дионов **1a–e** и их метиловых эфиров с 4-фторфенилгидразином и пентафторфенилгидразином.

Взаимодействие 2-ацилциклогексан-1,3-дионов **1a–e** с небольшим избытком эквимольной смеси гидрохлорида 4-фторфенилгидразина и гидроксида натрия в этиловом спирте в течение 8 ч при комнатной температуре приводило с высоким выходом к продуктам гетероцик-

лизации – индазолонам **3a–e**, причем промежуточные гидразоны **2a–e** не были выделены.

Однако при реакции трикетонов **1a,b** с небольшим избытком пентафторфенилгидразина в этиловом спирте в течение 8 ч при комнатной температуре методом препаративной ТСХ были выделены как гидразоны **2f,g**, так и индазолы **3f,g** с выходами 79, 61 и 21, 39% соответственно. Между тем в тех же условиях для соединений **1c–e** были выделены только гетероциклические продукты **3h–j**. Индазолы **3f,g** получены в качестве единственных продуктов реакции при кипячении соединений **1a,b** в этаноле в течение 20 ч с небольшим избытком пентафторфенилгидразина.



1–6 a R = Me, **b** R = Et, **c** R = Ph, **d** R = 2-фурил, **e** R = *cyclo*-C₃H₅;
2, 3, 5, 6 f R = Me, **g** R = Et, **h** R = Ph, **i** R = 2-фурил, **j** R = *cyclo*-C₃H₅;
2–6 a–e X = 4-F; **f–j** X = F₅

Таким образом, конденсация 2-ацилциклогексан-1,3-дионов **1a–e** с фторсодержащими фенилгидразинами протекает по экзоциклической

карбонильной группе с последующей внутримолекулярной циклизацией промежуточных гидразонов **2a–j** и образованием индазолонов **3a–j**. Реакция проходила региоспецифично: всегда образовывался один региоизомер, как это было показано ранее для реакции 2-ацетилциклогексан-1,3-диононов с фенилгидразинами [10–13]. Следует отметить, что образование фторзамещенных индазолонов **3a–j** требует значительно больше времени, чем в случае незамещенных производных.

С целью получения региоизомерных фторсодержащих индазолонов нами предпринят синтез соответствующих енольных метиловых эфиров 2-ацилциклогексан-1,3-диононов **4a–e**, поскольку известно, что реакция енолэфиров по циклической кетогруппе 2-ацилциклогексан-1,3-диононов с фенилгидразином протекает по схеме винилового замещения [14].

Для синтеза метиловых эфиров 2-ацилциклогексан-1,3-диононов предложен ряд методов, среди которых алкилирование их серебряных солей иодистым метилом [15] или натриевых и тетрабутиламмониевых солей диметилсульфатом [16]. Однако применение этих методик в нашем случае оказалось неэффективным, поскольку по первому методу метиловые эфиры **4b–e** не были выделены совсем, по-видимому, из-за неустойчивости промежуточных серебряных солей, а по второму методу целевые метиловые эфиры **4a–e** были синтезированы с невысокими выходами. При этом оказалось, что енольные метиловые эфиры 2-ацилциклогексан-1,3-диононов **4a–e** представляют собой неустойчивые соединения и в процессе выделения и хранения легко гидролизуются до исходных трикетонов.

Нами показано, что наиболее оптимальным вариантом является проведение реакции алкилирования 2-ацилциклогексан-1,3-диононов **1a–e** диметилсульфатом в присутствии прокаленного поташа. При этом полученные енолэфиры из-за их нестабильности во избежание потерь использовались в реакции с фторсодержащими фенилгидразинами без выделения. Реакция осуществлялась взаимодействием енольных метиловых эфиров **4a–e** с гидрохлоридом 4-фторфенилгидразина или с пентафторфенилгидразином при перемешивании при комнатной температуре в этаноле в течение 5 ч. Как и ожидалось, взаимодействие эфиров **4a–e** с фенилгидразинами протекало по механизму винилового замещения с образованием гидразонов **5a–j**, последующая внутримолекулярная циклизация которых приводила к индазолонам **6a–j**, региоизомерным индазолонам **3a–j**.

Структура синтезированных соединений **2f,g**, **3a–j** и **6a–j** подтверждена данными элементного анализа, ИК, масс- и ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектров (табл. 1, 2). Спектрально индазолон **3f,g** и гидразон **2f,g** легко различимы. В спектрах ЯМР ^1H последних присутствуют два дополнительных сигнала протонов групп NH при δ 6.33 и 6.60 (N–H, синглет) и при 14.63 и 14.67 м. д. (синглет протонов N–H, связанных сильной внутримолекулярной связью с C=O) соответственно. В ИК спектрах гидразонов **2f,g**

ИК спектры и спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F синтезированных соединений 3а–j, ба–j

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР, δ , м. д. (J , Гц)		
		^1H	^{13}C	^{19}F
1	2	3	4	5
3а	1665, 1525, 1490	1.11 (6H, с, 2CH ₃); 2.39 (2H, с, CH ₂); 2.54 (3H, с, CH ₃); 2.75 (2H, с, CH ₂); 7.19 (2H, м, H _{Ar}); 7.46 (2H, м, H _{Ar})	13.34, 28.40, 35.82, 37.04, 52.39, 116.32 (д, $J = 23$); 116.85, 125.65 (д, $J = 9$); 134.79, 149.01 (C–N); 149.85 (C=N); 161.91 (д, $J = 249$); 193.34 (C=O)	–113.24 (1F, м)
3б	1670, 1520, 1500	1.11 (6H, с, 2CH ₃); 1.30 (3H, т, $J = 7.5$, CH ₃); 2.40 (2H, с, CH ₂); 2.75 (2H, с, CH ₂); 2.95 (2H, кв, $J = 7.5$, CH ₂); 7.19 (2H, м, H _{Ar}); 7.47 (2H, м, H _{Ar})	12.86, 21.28, 28.40, 35.76, 37.09, 52.48, 116.30 (д, $J = 23$); 116.40, 125.71 (д, $J = 9$); 134.86, 149.14 (C–N); 155.39 (C=N); 161.89 (д, $J = 249$); 193.06 (C=O)	–113.34 (1F, м)
3с	1670, 1520, 1480	1.13 (6H, с, 2CH ₃); 2.48 (2H, с, CH ₂); 2.79 (2H, с, CH ₂); 7.22 (2H, м, H _{Ar}); 7.41 (3H, м, H _{Ar}); 7.53 (2H, м, H _{Ar}); 8.14 (2H, м, H _{Ar})	28.24, 35.33, 37.31, 53.14, 115.81, 116.38 (д, $J = 23$); 126.19 (д, $J = 9$); 128.09, 128.85, 129.01, 131.66, 134.71, 150.19 (C–N); 151.68 (C=N); 162.16 (д, $J = 249$); 192.16 (C=O)	–112.60 (1F, м)
3д	1680, 1520, 1485	1.13 (6H, с, 2CH ₃); 2.48 (2H, с, CH ₂); 2.77 (2H, с, CH ₂); 6.54 (1H, м, H _{фуран}); 7.21 (2H, м, H _{Ar}); 7.53 (3H, м, 2H _{Ar} + 1H _{фуран}); 7.88 (1H, м, H _{фуран})	28.25, 35.32, 37.07, 52.85, 111.57, 114.00, 114.90, 116.40 (д, $J = 23$); 126.49 (д, $J = 9$); 134.51, 142.45 (C–N); 143.14, 146.55, 149.78 (C=N); 162.32 (д, $J = 250$); 191.61 (C=O)	–112.27 (1F, м)
3е	1670, 1525, 1500	1.00 (2H, м, H _{циклопропан}); 1.05 (2H, м, H _{циклопропан}); 1.11 (6H, с, 2CH ₃); 2.41 (2H, с, CH ₂); 2.63 (1H, м, H _{циклопропан}); 2.71 (2H, с, CH ₂); 7.16 (2H, м, H _{Ar}); 7.42 (2H, м, H _{Ar})	8.32, 9.15, 28.42, 35.63, 37.16, 52.59, 116.28 (д, $J = 23$); 117.01, 125.75 (д, $J = 9$); 134.94, 148.89 (C–N); 155.84 (C=N); 161.93 (д, $J = 249$); 193.29 (C=O)	–113.37 (1F, м)
3ф	1690, 1545, 1490	1.13 (6H, с, 2CH ₃); 2.42 (2H, с, CH ₂); 2.54 (5H, м, CH ₃ +CH ₂)	13.43, 28.27, 35.35, 35.87, 52.39, 113.72 (м); 117.00, 138.02 (д, м, $J = 258$); 142.26 (д, м, $J = 259$); 143.72 (д, м, $J = 255$); 151.73 (C–N); 152.86 (C=N); 192.89 (C=O)	–145.16 (2F, м); –150.77 (1F, т, $J = 22$); –160.17 (2F, м)
3г	1690, 1545, 1490	1.12 (6H, с, 2CH ₃); 1.30 (3H, т, $J = 7.5$, CH ₃); 2.42 (2H, с, CH ₂); 2.53 (2H, с, CH ₂); 2.96 (2H, кв, $J = 7.5$, CH ₂)	12.33, 21.36, 28.25, 35.37, 35.78, 52.46, 113.86 (м); 116.36, 138.00 (д, м, $J = 255$); 142.21 (д, м, $J = 259$); 143.79 (д, м, $J = 256$); 152.93 (C–N); 157.07 (C=N); 192.64 (C=O)	–144.98 (2F, м); –150.84 (1F, т, $J = 22$); –160.18 (2F, м)

3h	1690, 1540, 1520	1.16 (6H, c, 2CH ₃); 2.51 (2H, c, CH ₂); 2.60 (2H, c, CH ₂); 7.43 (3H, m, H _{Ar}); 8.10 (2H, m, H _{Ar})	28.12, 35.36, 35.70, 53.20, 113.75 (m); 116.03, 128.19, 128.93, 129.46, 130.96, 138.06 (д. м, <i>J</i> = 257); 142.52 (д. м, <i>J</i> = 260); 143.87 (д. м, <i>J</i> = 256); 153.56 (C–N); 153.79 (C=N); 191.61 (C=O)	–144.77 (2F, m); –150.24 (1F, т, <i>J</i> = 22); –159.91 (2F, m)
3i	1680, 1540, 1470	1.16 (6H, c, 2CH ₃); 2.52 (2H, c, CH ₂); 2.59 (2H, c, CH ₂); 6.54 (1H, м, H _{фуран}); 7.52 (1H, м, H _{фуран}); 7.91 (1H, м, H _{фуран})	28.12, 35.34, 35.46, 52.83, 111.69, 113.54 (m); 114.89, 115.05, 138.01 (д. м, <i>J</i> = 255); 142.48 (д. м, <i>J</i> = 255); 143.59, 143.93 (д. м, <i>J</i> = 257); 144.14 (C–N); 145.82, 153.41 (C=N); 191.11 (C=O)	–144.50 (2F, m); –149.79 (1F, т, <i>J</i> = 22); –159.85 (2F, m)
3j	1670, 1530, 1500	1.02 (4H, м, H _{циклопропан}); 1.13 (6H, c, 2CH ₃); 2.43 (2H, c, CH ₂); 2.50 (2H, c, CH ₂); 2.61 (1H, м, H _{циклопропан})	8.29, 9.48, 28.26, 35.37, 35.64, 52.57, 113.85 (m); 117.08, 138.05 (д. м, <i>J</i> = 253); 142.23 (д. м, <i>J</i> = 259); 143.79 (д. м, <i>J</i> = 256); 152.63 (C–N); 157.67 (C=N); 192.84 (C=O)	–145.01 (2F, m); –151.08 (1F, т, <i>J</i> = 21); –160.33 (2F, m)
6a	1670, 1575, 1530	1.13 (6H, c, 2CH ₃); 2.39 (2H, c, CH ₂); 2.57 (3H, c, CH ₃); 2.73 (2H, c, CH ₂); 7.20 (2H, м, H _{Ar}); 7.42 (2H, м, H _{Ar})	12.07, 28.51, 35.10, 36.93, 53.36, 115.98, 116.28 (д, <i>J</i> = 23); 127.13 (д, <i>J</i> = 9); 134.61, 141.77 (C–N); 156.14 (C=N); 162.29 (д, <i>J</i> = 249); 195.07 (C=O)	–112.45 (1F, m)
6b	1680, 1560, 1520	1.13 (6H, c, 2CH ₃); 1.18 (3H, т, <i>J</i> = 7.5, CH ₃); 2.40 (2H, c, CH ₂); 2.72 (2H, c, CH ₂); 2.92 (2H, кв, <i>J</i> = 7.5, CH ₂); 7.19 (2H, м, H _{Ar}); 7.41 (2H, м, H _{Ar})	13.17, 18.97, 28.52, 35.10, 36.96, 53.40, 115.12, 116.32 (д, <i>J</i> = 23); 127.59 (д, <i>J</i> = 9); 134.78, 147.93 (C–N); 156.28 (C=N); 162.50 (д, <i>J</i> = 249); 194.57 (C=O)	–112.07 (1F, m)
6c	1680, 1560, 1530	1.17 (6H, c, 2CH ₃); 2.43 (2H, c, CH ₂); 2.83 (2H, c, CH ₂); 7.00 (2H, м, H _{Ar}); 7.21 (2H, м, H _{Ar}); 7.35 (5H, м, H _{Ar})	28.49, 34.90, 37.19, 53.77, 115.78, 115.97 (д, <i>J</i> = 23); 127.26 (д, <i>J</i> = 9); 128.00, 128.20, 129.51, 130.35, 135.29, 143.36 (C–N); 156.60 (C=N); 161.85 (д, <i>J</i> = 249); 193.49 (C=O)	–113.10 (1F, m)
6d	1680, 1540, 1475	1.16 (6H, c, 2CH ₃); 2.47 (2H, c, CH ₂); 2.79 (2H, c, CH ₂); 6.50 (1H, м, H _{фуран}); 7.11 (2H, м, H _{Ar}); 7.28 (1H, м, H _{фуран}); 7.34 (2H, м, H _{Ar}); 7.63 (1H, м, H _{фуран})	28.39, 34.70, 37.09, 53.77, 111.79, 115.74 (д, <i>J</i> = 23); 116.22, 127.45 (д, <i>J</i> = 9); 136.71, 142.00, 143.74, 145.22 (C–N); 156.66 (C=N); 162.27 (д, <i>J</i> = 248); 193.07 (C=O)	–112.78 (1F, m)

1	2	3	4	5
6e	1685, 1530, 1445	0.95 (2H, м, H _{циклопропан}); 1.11 (6H, с, 2CH ₃); 1.19 (2H, м, H _{циклопропан}); 1.85 (1H, м, H _{циклопропан}); 2.37 (2H, с, CH ₂); 2.71 (2H, с, CH ₂); 7.19 (2H, м, H _{Ar}); 7.52 (2H, м, H _{Ar})	8.22, 8.29, 28.36, 34.75, 37.18, 53.85, 115.15, 116.08 (д, <i>J</i> = 23); 127.71 (д, <i>J</i> = 9); 135.36, 147.65 (C–N); 156.46 (C=N); 162.32 (д, <i>J</i> = 249); 193.56 (C=O)	–112.44 (1F, м)
6f	1690, 1580, 1540	1.14 (6H, с, 2CH ₃); 2.42 (2H, с, CH ₂); 2.48 (3H, с, CH ₃); 2.75 (2H, с, CH ₂)	10.84, 28.45, 35.09, 36.89, 53.30, 113.79 (м); 116.01, 137.97 (д, м, <i>J</i> = 253); 142.40 (д, м, <i>J</i> = 259); 143.79 (д, м, <i>J</i> = 256); 144.96 (C–N); 157.82 (C–N); 194.68 (C=O)	–144.70 (1F, м); –150.37 (1F, т, <i>J</i> = 22); –160.24 (2F, м),
6g	1680, 1570, 1540	1.15 (6H, с, 2CH ₃); 1.15 (3H, т, <i>J</i> = 7.5, CH ₃); 2.42 (2H, с, CH ₂); 2.75 (2H, с, CH ₂); 2.81 (2H, кв, <i>J</i> = 7.5, CH ₂)	12.54, 18.91, 28.44, 35.06, 53.35, 113.95 (м); 115.25, 137.90 (д, м, <i>J</i> = 253); 142.48 (д, м, <i>J</i> = 259); 144.11 (д, м, <i>J</i> = 256); 150.77 (C–N); 158.04 (C=N); 194.24 (C=O)	–144.68 (2F, м); –150.02 (1F, т, <i>J</i> = 21); –160.20 (2F, м)
6h	1690, 1560, 1540	1.18 (6H, с, 2CH ₃); 2.47 (2H, с, CH ₂); 2.84 (2H, с, CH ₂); 7.38 (5H, м, H _{Ar})	28.44, 34.90, 37.13, 53.67, 115.00 (м); 115.66, 126.78, 128.50, 129.17, 130.38, 137.68 (д, м, <i>J</i> = 253); 142.25 (д, м, <i>J</i> = 259); 143.86 (д, м, <i>J</i> = 256); 147.29 (C–N); 158.26 (C=N); 193.19 (C=O)	–144.49 (2F, м); –150.56 (1F, т, <i>J</i> = 22); –160.55 (2F, м)
6i	1690, 1550, 1475	1.17 (6H, с, 2CH ₃); 2.51 (2H, с, CH ₂); 2.80 (2H, с, CH ₂); 6.55 (1H, м, H _{фуран}); 7.30 (1H, м, H _{фуран}); 8.13 (1H, м, H _{фуран})	28.31, 34.54, 37.02, 53.74, 112.34, 114.07, 116.87 (м); 117.55, 136.43, 137.64 (д, м, <i>J</i> = 257); 142.19, 142.23 (д, м, <i>J</i> = 258); 144.22 (д, м, <i>J</i> = 259); 144.50, 145.24 (C–N); 158.24 (C=N); 192.67 (C=O)	–144.50 (2F, м); –149.79 (1F, т, <i>J</i> = 22); –159.85 (2F, м)
6j	1690, 1545, 1440	0.96 (2H, м, H _{циклопропан}); 1.12 (6H, с, 2CH ₃); 1.23 (2H, м, H _{циклопропан}); 1.64 (1H, м, H _{циклопропан}); 2.39 (2H, с, CH ₂); 2.72 (2H, с, CH ₂)	7.34, 28.31, 34.68, 37.14, 53.80, 114.84 (м); 115.07, 137.90 (д, м, <i>J</i> = 254); 142.32 (д, м, <i>J</i> = 259); 143.89 (д, м, <i>J</i> = 256); 150.64 (C–N); 158.20 (C=N); 193.34 (C=O)	–144.32 (2F, м); –150.64 (1F, т, <i>J</i> = 21); –160.53 (2F, м)

Характеристики синтезированных соединений 3а–j, 6а–j

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Масс спектр, <i>m/z</i> , [M] ⁺	Вы- ход, %
		С	Н	N			
3a	C ₁₆ H ₁₇ FN ₂ O	<u>70.73</u>	<u>6.31</u>	<u>10.35</u>	110–112	272	85
		70.57	6.29	10.29			
3b	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O	<u>71.48</u>	<u>6.75</u>	<u>9.87</u>	108–110	286	76
		71.31	6.69	9.78			
3c	C ₂₁ H ₁₉ FN ₂ O	<u>75.25</u>	<u>5.68</u>	<u>8.31</u>	181–184	334	86
		75.43	5.73	8.38			
3d	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₂	<u>70.23</u>	<u>5.19</u>	<u>8.51</u>	160–163	324	76
		70.36	5.28	8.64			
3e	C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O	<u>72.57</u>	<u>6.51</u>	<u>9.45</u>	159–162	298	87
		72.46	6.42	9.39			
3f	C ₁₆ H ₁₃ F ₅ N ₂ O	<u>55.69</u>	<u>3.73</u>	<u>8.06</u>	77–80	344	85
		55.82	3.81	8.14			
3g	C ₁₇ H ₁₅ F ₅ N ₂ O	<u>56.81</u>	<u>4.12</u>	<u>7.75</u>	59–61	358	83
		56.99	4.22	7.82			
3h	C ₂₁ H ₁₅ F ₅ N ₂ O	<u>62.16</u>	<u>3.78</u>	<u>6.96</u>	175–177	406	80
		62.07	3.72	6.89			
3i	C ₁₉ H ₁₃ F ₅ N ₂ O ₂	<u>57.43</u>	<u>3.26</u>	<u>6.98</u>	168–171	396	88
		57.58	3.31	7.07			
3j	C ₁₈ H ₁₅ F ₅ N ₂ O	<u>58.54</u>	<u>4.01</u>	<u>7.49</u>	172–175	370	87
		58.38	4.08	7.56			
6a	C ₁₆ H ₁₇ FN ₂ O	<u>70.43</u>	<u>6.22</u>	<u>10.22</u>	83–86	272	68
		70.57	6.29	10.29			
6b	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O	<u>71.29</u>	<u>6.61</u>	<u>9.67</u>	91–94	286	67
		71.31	6.69	9.68			
6c	C ₂₁ H ₁₉ FN ₂ O	<u>75.21</u>	<u>5.65</u>	<u>8.28</u>	172–175	334	73
		75.43	5.73	8.38			
6d	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₂	<u>70.47</u>	<u>5.35</u>	<u>8.71</u>	121–124	324	72
		70.36	5.28	8.64			
6e	C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O	<u>72.63</u>	<u>6.54</u>	<u>9.47</u>	67–70	298	69
		72.46	6.42	9.39			
6f	C ₁₆ H ₁₃ F ₅ N ₂ O	<u>55.98</u>	<u>3.87</u>	<u>8.28</u>	115–118	344	70
		55.82	3.81	8.14			
6g	C ₁₇ H ₁₅ F ₅ N ₂ O	<u>57.14</u>	<u>4.31</u>	<u>7.89</u>	56–59	358	71
		56.99	4.22	7.82			
6h	C ₂₁ H ₁₅ F ₅ N ₂ O	<u>62.20</u>	<u>3.81</u>	<u>6.95</u>	127–130	406	75
		62.07	3.72	6.89			
6i	C ₁₉ H ₁₃ F ₅ N ₂ O ₂	<u>57.41</u>	<u>3.20</u>	<u>6.96</u>	101–104	396	74
		57.58	3.31	7.07			
6j	C ₁₈ H ₁₅ F ₅ N ₂ O	<u>58.25</u>	<u>3.95</u>	<u>7.47</u>	98–101	370	72
		58.38	4.08	7.56			

наблюдается малоинтенсивная полоса поглощения сопряженного карбонила (1640 и 1660 см^{-1} соответственно), интенсивные полосы поглощения связи $\text{C}=\text{C}$ (1640 и 1650 см^{-1} соответственно) и $\text{C}-\text{N}$ при 1530 см^{-1} [17]. В масс-спектрах соединений **2f,g** пики молекулярных ионов отсутствуют, но присутствуют характерные пики, возникающие при отщеплении воды (m/z 344 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ и 358 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ для соединений **2f,g** соответственно).

Региоизомерные индазолы **3a-j** и **6a-j** различаются по своим физико-химическим свойствам. ИК спектры соединений **3a-j** характеризуются наличием интенсивных полос поглощения в областях 1670–1690 (сопряженный карбонил), 1520–1545 ($\text{C}=\text{C}$) и 1480–1500 см^{-1} ($\text{C}=\text{N}$), а в ИК спектрах региоизомерных индазолов **6a-j** имеются интенсивные полосы поглощения при 1680–1690 (сопряженный карбонил), в области 1545–1590 ($\text{C}=\text{C}$) и в области 1540 см^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). Эти области поглощения в ИК спектрах соединений **3a-j** и **6a-j** хорошо согласуются с данными ИК спектров, приведенными в литературе для региоизомерных индазолов, полученных исходя из 2-ацетилциклогексан-1,3-дионон [10–13] эфира 2-ацетилциклогексан-1,3-диона [14]. В спектрах ЯМР ^{13}C индазолов **3a-j** и **6a-j** помимо сигналов углерода метильных, метиленовых и метиновых групп присутствуют сигналы углерода в области δ 191–196 ($\text{C}=\text{O}$), сигналы углерода групп $\text{C}-\text{N}$ и $\text{C}=\text{N}$ в области δ 143–158 м. д. Наличие фтора подтверждается сигналом атома фтора в спектрах ЯМР ^{19}F при δ от –112 до –113 м. д. для соединений **3a-e** и **6a-e** и трех сигналов атомов фтора в областях δ –145, –150 и –160 м. д. для соединений **3f-j** и **6f-j**. В масс-спектрах всех соединений **3a-j** и **6a-j** наблюдаются пики молекулярных ионов.

Таким образом, благодаря региоселективности реакции 2-ацилциклогексан-1,3-дионон **1a-e** и их енольных метиловых эфиров **4a-e** с фенолгидразинами, содержащими атомы фтора в различных положениях бензольного кольца, нами с препаративными выходами получены новые региоизомерные фторсодержащие индазолы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F зарегистрированы на спектрометре Bruker AVANCE 500 (500, 125 и 470 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС (для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C) и трихлорфторметан (для спектра ЯМР ^{19}F). ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках КВг. Масс спектры (ЭУ, 70 эВ) получены на газовом хроматографе Hewlett-Packard 5890 с масс-селективным детектором HP 5972. Температуры плавления определены на нагревательном блоке типа Voetius. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (эфир–гексан, 3:1). Синтезированные соединения **2f,g**, **3a-j** и **6a-j** выделены методом препаративной ТСХ на силикагеле HF_{254} (Fluka) (эфир–гексан, 1:1).

2-Ацилциклогексан-1,3-дионон 1a-e получали путем $\text{O}-\text{C}$ -изомеризации соответствующих енолацилатов димедона под действием ацетонциангидрина по методикам [18, 19]. Енолацилаты димедона получали O -ацилированием димедона хлорангидридом карбоновой кислоты по методике [20] и использовали для последующей $\text{O}-\text{C}$ -изомеризации без выделения. Ацилдимедоны **1a-c**

синтезировали с выходами 86, 90, 84%, соответственно, их константы идентичны описанным в работе [20].

2-(Фуран-2-карбонил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (1d). Выход 88%. Т. пл. 41–44 °С (эфир–гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1570, 1470. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.13 (6H, с, 2CH_3); 2.44 (2H, с, CH_2); 2.61 (2H, с, CH_2); 6.57 (1H, м, $\text{H}_{\text{фуран}}$); 7.67 (1H, м, $\text{H}_{\text{фуран}}$); 7.78 (1H, м, $\text{H}_{\text{фуран}}$); 17.42 (1H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z : 234 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 66.98; Н 6.11. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.66; Н 6.02.

2-Циклопропанкарбонил-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (1e). Выход 95%. Т. пл. 57–60 °С (эфир–гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1660, 1550, 1450. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.09 (6H, с, 2CH_3); 1.12 (2H, м, $\text{CH}_{2\text{циклопропан}}$); 1.30 (2H, м, $\text{CH}_{2\text{циклопропан}}$); 2.40 (2H, с, CH_2); 2.53 (2H, с, CH_2); 3.59 (1H, м, $\text{H}_{\text{циклопропан}}$); 18.51 (1H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z : 208 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 69.11; Н 7.67. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.21; Н 7.74.

3,6,6-Триметил-1-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-он (3a), 6,6-диметил-1-(4-фторфенил)-3-этил-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-он (3b), 6,6-диметил-3-фенил-1-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-он (3c), 6,6-диметил-1-(4-фторфенил)-3-(фуран-2-ил)-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-он (3d), 6,6-диметил-1-(4-фторфенил)-3-циклопропил-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-он (3e) (табл. 1). К раствору 1 ммоль соответствующего трикетона **1a–e** в 5 мл этанола при перемешивании прибавляют 1.1 ммоль гидрохлорида 4-фторфенилгидразина и 1.1 ммоль гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивают 8 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя на роторном испарителе остаток растворяют в 50 мл хлороформа, промывают разбавленной HCl (3×15 мл), водой (2×15 мл) и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления хлороформа на роторном испарителе продукт реакции выделяют методом препаративной ТСХ в виде оранжево-красных кристаллов.

3,6,6-Триметил-1-пентафторфенил-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-он (3f), 6,6-диметил-1-пентафторфенил-3-этил-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-он (3g), 6,6-диметил-1-пентафторфенил-3-фенил-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-он (3h), 6,6-диметил-1-пентафторфенил-3-(фуран-2-ил)-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-он (3i), 6,6-диметил-1-пентафторфенил-3-циклопропил-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-он (3j). Раствор 1 ммоль соответствующего трикетона **1a–e** и 1.1 ммоль пентафторфенилгидразина в 5 мл этанола перемешивают 8 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют на роторном испарителе, остаток растворяют в 50 мл хлороформа, промывают разбавленной HCl (3×15 мл), водой (2×15 мл) и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления хлороформа на роторном испарителе методом препаративной ТСХ выделяют в случае соединений **1c–e** только индазолы **3g–j**, а в случае соединения **1a** – 79% гидразона **2f** и 21% индазолы **3f**, в случае соединения **1b** – 61% гидразона **2g** и 39% индазолы **3g**. Взаимодействие трикетонов **1a,b** с пентафторфенилгидразином при кипячении 20 ч дает целевые индазолы **3f,g** в качестве единственных продуктов. Соединения **3a–j** выделены в виде оранжево-красных кристаллов.

5,5-Диметил-2-[1-(2-пентафторфенилгидразино)этил]циклогексан-1,3-дион (2f). Светло-желтые кристаллы. Выход 79%, т. пл. 136–139 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640, 1590, 1530. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.05 (6H, с, 2CH_3); 2.38 (2H, с, CH_2); 2.42 (2H, с, CH_2); 2.76 (3H, с, CH_3); 6.33 (1H, уш. с, NH); 14.63 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 16.41, 28.21, 30.37, 50.71, 53.28, 107.68, 120.71 (м); 137.28 (д. м, $J = 250$); 138.24 (д. м, $J = 250$); 139.36 (д. м, $J = 246$); 172.84 (C=N); 196.48 (C=O); 196.80 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): –156.04 (2F, м); –162.03 (2F, м); –162.85 (1F, т, $J = 22$). Масс-спектр, m/z : 344 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. Найдено, %: С 53.16; Н 4.23; N 7.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 53.04; Н 4.17; N 7.73.

5,5-Диметил-2-[1-(2-пентафторфенилгидразино)пропил]циклогексан-1,3-

дион (**2g**). Светло-желтые кристаллы. Выход 61%, т. пл. 147–149 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1660, 1580, 1530. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (6H, с, 2CH_3); 1.24 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3); 2.40 (4H, с, CH_2); 3.30 (2H, кв, $J = 7.4$, CH_2); 6.60 (1H, уш. с, NH); 14.67 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 11.91, 21.95, 28.18, 30.27, 51.19, 53.46, 106.65, 120.84 (м); 137.20 (д. м, $J = 251$); 138.23 (д. м, $J = 251$); 139.36 (д. м, $J = 247$); 177.94 (C=N); 196.37 (C=O); 197.78 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -155.93 (2F, м); -162.10 (2F, м); -163.06 (1F, т, $J = 22$). Масс-спектр, m/z : 358 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. Найдено, %: C 54.38; H 4.60; N 7.51. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 54.26; H 4.55; N 7.44.

3,6,6-Триметил-2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-2H-индазол-4(5H)-он (6a), **6,6-ди-метил-2-(4-фторфенил)-3-этил-6,7-дигидро-2H-индазол-4(5H)-он (6b)**, **6,6-ди-метил-3-фенил-2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-2H-индазол-4(5H)-он (6c)**, **6,6-диметил-2-(4-фторфенил)-3-(фуран-2-ил)-6,7-дигидро-2H-индазол-4(5H)-он (6d)**, **6,6-диметил-2-(4-фторфенил)-3-циклопропил-6,7-дигидро-2H-индазол-4(5H)-он (6e)**, **3,6,6-триметил-2-пентафторфенил-6,7-дигидро-2H-индазол-4(5H)-он (6f)**, **6,6-диметил-2-пентафторфенил-3-этил-6,7-дигидро-2H-индазол-4(5H)-он (6g)**, **6,6-диметил-2-пентафторфенил-3-фенил-6,7-дигидро-2H-индазол-4(5H)-он (6h)**, **6,6-диметил-2-пентафторфенил-3-(фуран-2-ил)-6,7-дигидро-2H-индазол-4(5H)-он (6i)**, **6,6-диметил-2-пентафторфенил-3-циклопропил-6,7-дигидро-2H-индазол-4(5H)-он (6j)**. К раствору 1 ммоль соответствующего трикетона **1a–e** в 20 мл абсолютного толуола добавляют 6 ммоль прокаленного K_2CO_3 и 1 ммоль диметилсульфата. Реакционную смесь кипятят 10 ч, осадок отфильтровывают, промывают толуолом. После удаления толуола на роторном испарителе к раствору остатка в 5 мл этанола прибавляют 1 ммоль гидрохлорида 4-фтор-фенилгидразина и 1 ммоль гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивают 5 ч при комнатной температуре. После удаления этанола на роторном испарителе остаток растворяют в 50 мл хлороформа, промывают разбавленной HCl (3×15 мл), водой (2×15 мл) и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления хлороформа на роторном испарителе методом препаративной ТСХ выделяют индазолон **6a–e**. Для получения индазолонов **6f–j** вместо 1 ммоль гидрохлорида 4-фторфенилгидразина и 1 ммоль гидроксида натрия используют 1 ммоль пентафторфенилгидразина. Соединения **6a–j** выделены в виде оранжево-красных кристаллов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Kirsh, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Willey-VCH, Weinheim, 2004.
2. L. K. Kenneth, *J. Fluorine Chem.*, **127**, 1013 (2006).
3. H. Cerecetto, A. Gerge, M. Gonzáles, V. J. Arán, C. O. de Ocarizi, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **5**, 869 (2005).
4. S. A. M. El-Hawash, El-S. A.M. Badawey, I. M. El-Ashmawey, *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 155 (2006).
5. D. T. W. Chu, S. N. Huckin, E. Bernstein, D. L. Garmaise, *Can. J. Chem.*, **59**, 763 (1981).
6. R. Kirchlechner, *Chem. Ber.*, **115**, 2461 (1982).
7. F. A. Lakhvich, T. S. Khlebnicova, A. A. Akhrem, *Synthesis*, 784 (1985).
8. Т. С. Хлебникова, Ф. А. Лахвич, *ЖОрХ*, **36**, 1642 (2000).
9. D. B. Rubinov, I. L. Rubinova, A. A. Akhrem, *Chem. Rev.*, **99**, 1047 (1999).
10. И. А. Стракова, Э. М. Гудринице, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 128 (1963).
11. И. А. Стракова, Я. Я. Линаберг, Э. М. Гудринице, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 188 (1968).
12. А. Я. Страков, Н. Н. Тонких, М. В. Петрова, И. А. Стракова, *ХТС*, 516 (1997).

- [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 441 (1997)].
13. И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. В. Петрова, *ХГС*, 494 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 429 (2002)].
 14. А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков, М. Б. Андабурская, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2846 (1969).
 15. А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков, Ф. А. Лахвич, В. А. Криворучко, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2013 (1969).
 16. Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, Д. Б. Рубинов, Е. В. Борисов, *ЖОрХ*, **24**, 755 (1988).
 17. И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. Т. Страutzеле, Э. М. Гудринице, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 597 (1968).
 18. J. E. Oliver, K. R. Wilzer, R. M. Waters, *Synthesis*, 1117 (1990).
 19. V. G. Zaitsev, G. I. Polozov, F. A. Lakhvich, *Tetrahedron*, **50**, 6377 (1994).
 20. А. А. Akhrem, F. A. Lakhvich, S. I. Budai, T. S. Khlebnicova, I. I. Petrusevich, *Synthesis*, 925 (1978).

Государственное научное учреждение
Институт биоорганической химии
НАН Республики Беларусь,
Минск 220141
e-mail: khlebnicova@iboch.bas-net.by

Поступило 18.01.2007

^aРНТЦ "ЭКОМИР" НАН Республики Беларусь,
Минск 220012
