

Д. Танаев, В. Лусис, Д. Муценице

РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ
4-НЕЗАМЕЩЕННОГО 4,5-ДИГИДРО-1Н-ИНДЕНО[1,2-*b*]ПИРИДИНА

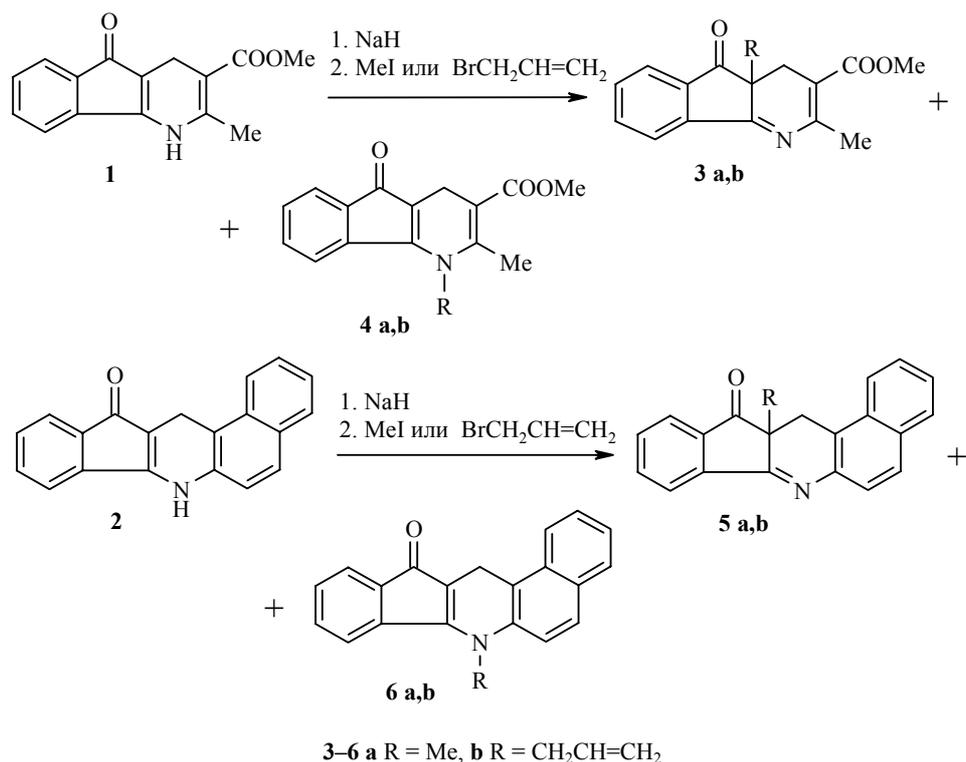
Алкилирование 2-метил-3-метоксикарбонил-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-индено[1,2-*b*]-пиридина и 7-аза-12-оксо-12,13-дигидро-7Н-индено[1,2-*b*]фенантрена иодистым метилом или аллилбромидом в растворе ДМФА в присутствии NaH проходит с высокой региоселективностью и приводит к соответствующим С-алкилпроизводным с высоким выходом. Изучено кислотное расщепление 4а-алкилпроизводных 2-метил-3-метоксикарбонил-5-оксо-4а,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридина.

Ключевые слова: 12,13- и 12,12а-дигидро-7-азаиндено[1,2-*b*]фенантрены, 4,5- и 4а,5-дигидро-1Н-индено[1,2-*b*]пиридины, алкилирование, кислотное расщепление дигидропиридинового цикла.

Ранее мы показали [1], что при алкилировании производных 4-арил-4,5-дигидро-1Н-индено[1,2-*b*]пиридина в анионной форме диметилсульфатом или метиловым эфиром *n*-толуолсульфоновой кислоты образуются исключительно N-метилпроизводные, а в реакции с иодистым метилом проявляется их двойственная реакционная способность и образуется смесь N- и С-метилпродуктов. Если в качестве алкилирующих реагентов используются аллил- и пропаргилбромиды или этиловый эфир бромуксусной кислоты и алкилирование проводится в апротонной среде в присутствии NaH, то наблюдается высокая селективность С-алкилирования [2]. Эти результаты хорошо согласуются с принципом жестких-мягких кислот и оснований – мягкие алкилирующие агенты, к которым относятся реагенты, содержащие легко поляризуемые кратные связи, взаимодействуют преимущественно с атомом С-4а, т. е. с более мягким центром амбидентного аниона.

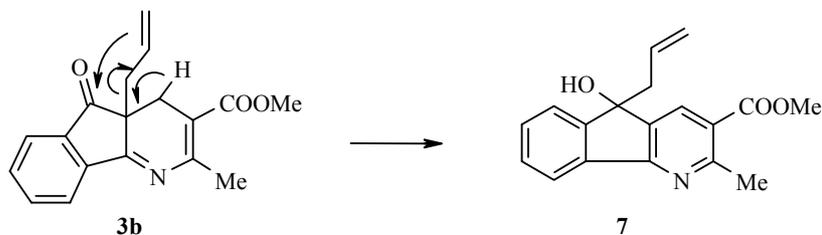
В настоящей работе рассматриваются реакции алкилирования и кислотного расщепления производных незамещенного у атома С-4 5-оксо-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридина **1** и его аналога – индено[1,2-*b*]фенантренона **2**.

При алкилировании соединений **1** и **2** иодистым метилом в растворе ДМФА в присутствии NaH была достигнута высокая селективность С-алкилирования и метилпроизводные **3а** и **5а** получены с выходом 69 и 96% соответственно. Образовавшиеся при алкилировании N-метилпроизводные **4а** и **6а** выделены из реакционной смеси с незначительным выходом 6 и ~1% соответственно.

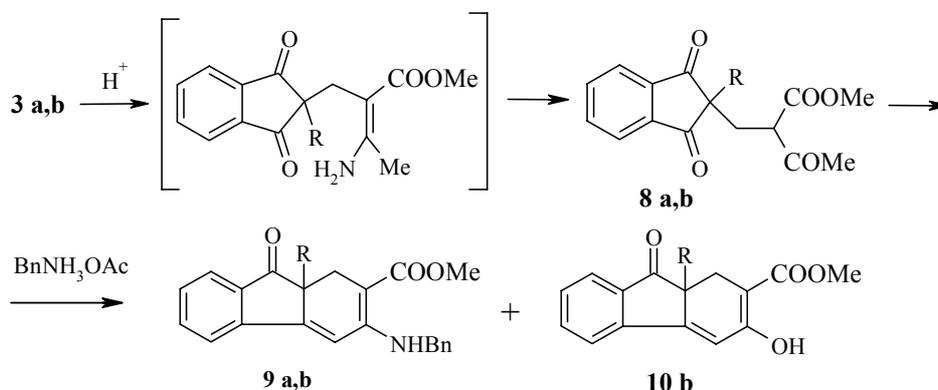


Ранее для образования аниона дигидропиридина вместо NaH мы применяли KOH [1], но Na⁺ более прочно связывается с жестким центром реакции и таким образом экранирует атом азота, однако соотношение C- и N-метилпроизводных (~10:1) в случае 4-незамещенного инденопиридина **1** явно выше наблюдаемого при алкилировании 4-фенилинденопиридина, для которого соотношение продуктов C- и N-метилирования 2.2:1. Очевидно, отсутствие заместителя у атома C-4 способствует образованию 4a-метилпроизводного **3a**. Высокая селективность C-алкилирования подтверждена также синтезом C-аллилпроизводных **3b** и **5b**, полученных с выходом 71 и 86% соответственно. Выход соответствующих N-аллилпроизводных **4b** и **6b** составляет 13 и 4.3%.

Интересно отметить, что при аллилировании дигидроинденопиридина **1** был выделен неожиданный побочный продукт – 5-аллилпроизводное инденопиридина **7**. Можно предположить, что соединение **7** является результатом перегруппировки аллилпроизводного **3b**, но механизм реакции не известен.



Из-за сравнительно медленного хода реакции происходит также побочное окисление кислородом воздуха алкилируемого аниона, поэтому алкилирование следует проводить в инертной атмосфере.



8–10 a R = Me, **b** R = CH₂CH=CH₂

Согласно [3, 4], 4a-замещенные 4-фенилдигидроинденопиридины при кислотном расщеплении в результате внутримолекулярной конденсации образуют производные флуоренона, что в случае 4-незамещенных инденопиридинов **3a,b** не было выявлено. Продуктами кислотного гидролиза 4a-алкилпроизводных 4-незамещенных дигидроинденопиридинов **3a,b** являются производные α-ацетил-β-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-пропионовой кислоты **8a,b**. Однако интересно заметить, что в реакции этих 2,2-диалкилзамещенных-1,3-индандионов с ацетатом бензиламина образуются производные флуоренона. Основными продуктами циклизации являются 3-бензиламинопроизводные **9a** и **9b**, а в качестве побочного продукта выделен 3-гидроксифлуоренон **10b**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H получены на приборе Varian Mercury-200 (200 МГц) в CDCl₃ (соединения **3a,b–6a,b**, **7**, **8a,b**, **9a,b** и **10b**) и DMSO-d₆ (соединения **1** и **2**), внутренний стандарт TMS. Масс-спектр снят на хромато-масс-спектрометре HP 6890 GCMS, энергия ионизации 70 эВ. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель марки Acros Kieselgel (0.035–0.070 мм).

2-Метил-3-метоксикарбонил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-индено[1,2-b]пиридин (1) получают по аналогии с [5]. Выход 27%, т. пл. 265–267 °С (из уксусной кислоты). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.30 (3H, с, CH₃); 3.10 (2H, с, 4-CH₂); 3.63 (3H, с, OCH₃); 7.28–7.55 (4H, м, C₆H₄); 9.76 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 70.42; Н 5.01; N 5.28. C₁₅H₁₃NO₃. Вычислено, %: С 70.58; Н 5.13; N 5.49.

7-Аза-12-оксо-12,13-дигидро-7H-индено[1,2-b]фенантрен (2). Смесь 6.00 г (42 ммоль) 2-нафтиламина и 1.26 г (42 ммоль) параформа в 75 мл этилового спирта доводят до кипения и прибавляют раствор 6.10 г (42 ммоль) индандиона-1,3 в 75 мл этанола. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Т. пл. 258–264 °С. Выход 5.64 г (47%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.92 (2H, с, 13-CH₂); 7.29–7.92 (10H, м, Ar); 9.40 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 84.30; Н 4.50; N 4.73. C₂₀H₁₃NO. Вычислено, %: С 84.78; Н 4.62; N 4.94.

Реакция метилового эфира 2-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-индено[1,2-*b*]-пиридин-3-карбоновой кислоты с метилиодидом (общая методика). В атмосфере аргона при перемешивании в 80 мл ДМФА растворяют 1.50 г (5.88 ммоль) исходного соединения **1**. Добавляют 0.28 г NaH (1.2 экв, 7.06 ммоль, 60% суспензия в масле). После прекращения выделения водорода прибавляют 0.73 мл (11.76 ммоль) MeI и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель упаривают, а остаток делят на колонке, используя в качестве элюента гексан–ацетон, 4:1. Выделяют следующие фракции:

2-метил-3-метоксикарбонил-5-оксоиндено[1,2-*b*]пиридин. Выход 0.10 г (6.8%), т. пл. 185 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.96 (3H, с, CH₃); 3.94 (3H, с, OCH₃); 7.43–7.96 (4H, м, Ar); 8.4 (1H, с, 4-CH). Найдено, %: С 70.60; Н 4.21; N 5.40. C₁₅H₁₁NO₃. Вычислено, %: С 71.14; Н 4.38; N 5.53;

4а,5-дигидро-2,4а-диметил-3-метоксикарбонил-5-оксо-4H-индено[1,2-*b*]-пиридин (3а). Выход 1.10 г (69%), т. пл. 165–170 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.16 (3H, с, 4а-CH₃); 2.25 (1H, д, д, *J* = 17.7, *J* = 2.7, 4-CH₂); 2.50 (3H, д, д, *J* = 1.0, *J* = 2.7, CH₃); 2.98 (1H, д, д, *J* = 17.7, *J* = 1.0, 4-CH₂); 3.80 (3H, с, OCH₃); 7.61–8.07 (4H, м, Ar). Найдено, %: С 71.89; Н 5.08; N 5.22. C₁₆H₁₅NO₃. Вычислено, %: С 71.36; Н 5.61; N 5.20;

1,2-диметил-3-метоксикарбонил-5-оксо-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (4а). Выход 0.10 г (6.3%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, т, *J* = 1.1, CH₃); 3.20 (2H, уш. с, CH₂); 3.54 (3H, с, N-CH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 7.17–7.46 (4H, м, Ar).

Реакция метилового эфира 2-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-индено[1,2-*b*]-пиридин-3-карбоновой кислоты с аллилбромидом. Аналогично предыдущему из 2.0 г (7.8 ммоль) инденопиридина **1**, 0.37 г (9.3 ммоль) NaH, 1.35 мл (15.6 ммоль) аллилбромид и 80 мл ДМФА получают и выделяют соединения **3b**, **4b** и **7**.

4а-Аллил-2-метил-3-метоксикарбонил-5-оксо-4а,5-дигидро-4H-индено[1,2-*b*]-пиридин (3b). Выход 1.64 г (71%), т. пл. 78–80 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.22 (1H, д, д, *J* = 2.6, *J* = 18.0, 4-CH₂); 2.32 (2H, д, *J* = 7.5, CH₂-CH=); 2.57 (3H, д, д, *J* = 1.1, *J* = 2.6, CH₃); 3.10 (1H, д, д, *J* = 1.1, *J* = 18.0, 4-CH₂); 3.79 (3H, с, OCH₃); 4.88–5.00 (2H, м, -CH=CH₂); 5.49 (1H, м, -CH=CH₂); 6.66–8.12 (4H, м, Ar). Найдено, %: С 73.16; Н 5.80; N 4.59. C₁₈H₁₇NO₃. Вычислено, %: С 73.20; Н 5.80; N 4.74.

1-Аллил-2-метил-3-метоксикарбонил-5-оксо-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (4b). Выход 0.13 г (13%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.57 (3H, с, CH₃); 2.21 (1H, д, *J* = 14.6, 4-CH₂); 2.92 (1H, д, *J* = 14.6, 4-CH₂); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.92 (2H, м, CH₂-CH=); 5.10–5.25 (2H, м, -CH=CH₂); 5.96–6.20 (1H, м, -CH=CH₂); 7.48–7.86 (4H, м, Ar).

5-Аллил-5-гидрокси-2-метил-3-метоксикарбонилиндено[1,2-*b*]пиридин (7). Выход 0.36 г (15%), т. пл. 160 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.60 (1H, уш. с, OH); 2.70–2.96 (2H, м, CH₂-CH=); 2.82 (3H, с, CH₃); 3.93 (3H, с, OCH₃); 4.90–5.05 (2H, м, CH=CH₂); 5.45–5.70 (1H, м, CH₂-CH=); 7.36–7.88 (4H, м, Ar); 8.23 (1H, с, 4-CH). Найдено, %: С 72.76; Н 5.69; N 4.61. C₁₈H₁₇NO₃. Вычислено, %: С 73.20; Н 5.80; N 4.74.

Реакция 7-аза-12,13-дигидро-12-оксо-7H-индено[1,2-*b*]фенантрена с метилиодидом. Из 2.0 г (7.0 ммоль) фенантрена **2**, 0.33 г (8.4 ммоль) NaH, 0.87 мл (14 ммоль) метилиодида и 80 мл ДМФА по аналогии с реакцией инденопиридина **1** получают соединения **5а**, **6а**.

7-Аза-12а-метил-12-оксо-12,12а-дигидро-13H-индено[1,2-*b*]фенантрен (5а). Выход 2.00 г (96%), т. пл. 148–149 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.17 (3H, с, CH₃); 2.95 (1H, д, *J* = 16.6, 4-CH₂); 3.73 (1H, д, *J* = 16.6, 4-CH₂); 7.43–8.42 (10H, м, Ar). Найдено, %: С 84.89; Н 5.00; N 4.69. C₂₁H₁₅NO. Вычислено, %: С 84.82;

Н 5.08; N 4.71.

7-Аза-7-метил-12-оксо-12,13-дигидроиндено[1,2-*b*]фенантрин (6а). Выход 0.01 г (0.48%), т. пл. 243–247 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.31 (3H, с, CH₃); 3.85 (1H, д, *J* = 10.1, 4-CH₂); 4.02 (1H, д, *J* = 10.1, 4-CH₂); 7.26–9.19 (10H, м, Ar).

Реакция 7-аза-12,13-дигидро-12-оксо-7Н-индено[1,2-*b*]фенантрена с аллилбромидом. Из 1.38 г (4.8 ммоль) исходного вещества **2**, 0.2 г (5.0 ммоль) NaH, 0.83 мл (9.6 ммоль) аллилбромида и 70 мл ДМФА аналогично получают и выделяют соединения **5b**, **6b**.

12а-Аллил-12-оксо-12,12а-дигидро-13Н-индено[1,2-*b*]фенантрин (5b). Выход 1.33 г (86%), т. пл. 112–114 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.25 (2H, д, *J* = 7.3, CH₂–CH=); 2.87 (1H, д, *J* = 16.8, 4-CH₂); 3.83 (1H, д, *J* = 16.8, 4-CH₂); 4.66–4.93 (2H, м, –CH=CH₂); 5.40–5.65 (1H, м, CH₂–CH=); 7.42–8.30 (10H, м, Ar). Найдено, %: С 85.46; Н 5.27; N 4.32. С₂₃H₁₇NO. Вычислено, %: С 85.42; Н 5.30; N 4.33.

7-Аза-7-аллил-12-оксо-12,13-дигидроиндено[1,2-*b*]фенантрин (6b). Выход 0.06 г (4.3%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.10 (2H, с, 4-CH₂); 4.79–4.85 (2H, м, CH₂–CH=); 5.37–5.53 (2H, м, CH=CH₂); 6.11–6.31 (1H, м, CH₂–CH=); 7.23–8.00 (10H, м, Ar).

Метилловый эфир α-ацетил-β-(2-метил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)пропионовой кислоты (8а). Суспензию 0.36 г (1.3 ммоль) инденопиридина **3а** в 75 мл 80% этилового спирта и 0.6 мл 0.1 М HCl (15 экв.) кипятят 5 ч. Реакционную смесь разбавляют 40 мл воды, экстрагируют хлороформом (3 × 40 мл) и сушат Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток фракционируют на колонке с силикагелем (элюент гексан–ацетон, 4:1). Выход 0.33 г (90%), т. пл. 96–98 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, с, CH₃); 2.20 (3H, с, COCH₃); 2.35 (1H, д, *J* = 6.4, CH₂); 2.40 (1H, д, *J* = 6.4, CH₂); 3.63 (3H, с, COOCH₃); 3.69 (1H, т, *J* = 6.4, CH); 7.83–8.00 (4H, м, Ar).

Метилловый эфир α-ацетил-β-(2-аллил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)пропионовой кислоты (8b). В 40 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 1.31 г (4.4 ммоль) исходного вещества **3b**, добавляют 4 мл конц. H₂SO₄ и перемешивают при комнатной температуре 2 сут, после чего смесь разбавляют 50 мл воды, нейтрализуют Na₂CO₃ (рН 8) и экстрагируют этилацетатом (3 × 100 мл). Экстракт сушат Na₂SO₄, растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем (элюент гексан–ацетон, 4 : 1). Выход продукта **8b** 1.06 г (77%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.14 (3H, с, COCH₃); 2.31 (1H, д, д, *J* = 6.8, *J* = 14.8, CH₂); 2.38 (1H, д, д, *J* = 6.1, *J* = 14.8, CH₂); 2.48 (1H, д, д, д, *J* = 2.9, *J* = 7.4, *J* = 13.4, CH₂–CH=); 2.51 (1H, д, д, д, *J* = 1.2, *J* = 7.4, *J* = 13.4, CH₂–CH=); 3.58 (3H, с, OCH₃); 3.61 (1H, д, д, *J* = 6.8, *J* = 6.1, CH); 4.87 (1H, д, т, *J* = 1.2, *J* = 10.0, CH=CH₂); 4.99 (1H, д, д, д, *J* = 1.2, *J* = 3.0, *J* = 16.9, CH=CH₂); 5.40 (1H, д, д, т, *J* = 7.4, *J* = 10.0, *J* = 16.9, CH₂–CH=); 7.76–7.95 (4H, м, Ar).

3-(Бензиламино)-9а-метил-2-метоксикарбонил-9-оксо-9,9а-дигидро-1Н-флуорен (9а). К раствору 0.05 г (0.17 ммоль) соединения **8а** в 20 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 0.33 г (2 ммоль) ацетата бензиламина. Перемешивают 6 ч при 50 °С, потом реакционную смесь разбавляют 40 мл воды и экстрагируют метилхлоридом (3 × 40 мл). Экстракт сушат Na₂SO₄, растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток фракционируют на колонке с силикагелем (элюент гексан–ацетон, 4 : 1). Выход **9а** 0.04 г (66%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.17 (3H, с, CH₃); 2.26 (1H, д, *J* = 15.9, 1-CH₂); 3.02 (1H, д, *J* = 15.9, 1-CH₂); 3.73 (3H, с, OCH₃); 4.60 (2H, д, *J* = 6.2, NH–CH₂–Ph); 6.62 (1H, с, 4-CH); 7.28–7.90 (9H, м, Ar); 9.27 (1H, уш. т, *J* = 6.2, NH).

Реакция метилового эфира α-ацетил-β-(2-аллил-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)пропионовой кислоты с ацетатом бензиламина. Раствор 0.62 г (1.9 ммоль) соединения **8b** и 0.33 г (2 ммоль) ацетата бензиламина в 20 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 50 °С в течение 6 ч.

Реакционную

смесь разбавляют 40 мл воды, экстрагируют метиленхлоридом (3 × 40 мл) и сушат Na₂SO₄. Растворитель упаривают, остаток фракционируют как в предыдущем примере и получают соединения **10b** и **9b**.

Метилловый эфир 9a-аллил-3-гидрокси-9-оксо-9,9a-дигидро-1H-флуорен-2-карбоновой кислоты (10b). Выход 0.02 г (3.5%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.32 (1H, д, J = 16.4, 1-CH₂); 2.31–2.40 (2H, м, CH₂–CH=); 3.03 (1H, д, J = 16.4, 1-CH₂); 3.82 (3H, с, OCH₃); 4.84–4.98 (2H, м, CH=CH₂); 5.39–5.63 (1H, м, –CH=CH₂); 6.51 (1H, с, 4-CH); 7.33–7.90 (4H, м, Ar); 12.17 (1H, с, OH).

Метилловый эфир 3-(бензиламино)-9a-аллил-9-оксо-9,9a-дигидро-1H-флуорен-2-карбоновой кислоты (9b). Выход 0.27 г (37%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.23 (1H, д, J = 16.1, 1-CH₂); 2.35 (2H, д, J = 7.4, CH₂–CH=); 3.12 (1H, д, J = 16.1, 1-CH₂); 3.72 (3H, с, OCH₃); 4.60 (2H, д, J = 6.4, N–CH₂); 4.74–4.87 (2H, м, CH=CH₂); 5.30–5.54 (1H, м, CH=CH₂); 6.65 (1H, с, 4-CH); 7.20–7.80 (9H, м, Ar); 9.28 (1H, уш. т, J = 6.4, NH). ESI-MS, m/z: 386 [M + H]⁺.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. К. Лусис, Д. Х. Муцениеце, А. З. Зандерсонс, И. Б. Мажейка, Г. Я. Дубур, *XTC*, 393 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 318 (1984)].
2. Д. Муцениеце, С. Ступникова, В. Лусис, *XTC*, 1071 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 982 (2001)].
3. V. Lusic, D. Muceniece, G. Duburs, *Tetrahedron*, **42**, 1547 (1986).
4. S. Stupnikova, Dz. Muceniece, V. Lusic, *XTC*, 249 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 197 (2007)].
5. Э. И. Станкевич, Г. Я. Ванаг, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 311 (1962).

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006, Латвия
e-mail: muceniece@osi.lv

Поступило 10.11.2008