

Д. Муцениеце, С. Ступникова, В. Лусис

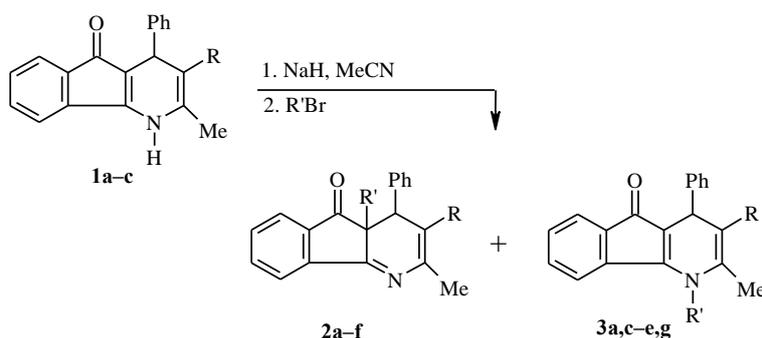
**4а-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫЕ
5-ОКСО-4Н-4а,5-ДИГИДРОИНДЕНО[1,2-*b*]ПИРИДИНА**

Обнаружена высокая селективность С-алкилирования амбидентных анионов 5-оксо-1Н-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридинов этиловым эфиром бромуксусной кислоты, аллил-, пропаргил- и фенацилбромидами, которая приводит к образованию соответствующих 4а-замещенных 5-оксо-4Н-4а,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридинов с высокими выходами.

Ключевые слова: дигидроиндено[1,2-*b*]пиридины, алкилирование.

Метилирование 5-оксо-1Н-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридинов в щелочной среде приводит к образованию смеси соответствующих N- и C_(4a)-метилпроизводных [1], причем последние используются для синтеза ангулярно замещенных 1Н-флуорен-9-онов [2].

В настоящей работе рассматривается метод препаративного получения 4а-замещенных 5-оксоиндено[1,2-*b*]пиридинов, содержащих у атома C_(4a) ненасыщенную или модифицированную карбонильной функцией алкильную цепь. Вариант алкилирования, разработанный для синтеза C_(4a)-метилпроизводных, оказался неприемлемым, так как применяемые бромистые алкилы (аллил- и пропаргилбромиды, этиловый эфир бромуксусной кислоты и фенацилбромид) быстрее гидролизуются избытком щелочи, чем взаимодействуют с анионом дигидроинденопиридина. Из-за сравнительно медленного хода алкилирования происходит также побочное окисление анионной формы дигидроинденопиридина кислородом воздуха, что обуславливает необходимость проведения реакции в инертной атмосфере.



1a, 2a, 3a R = H; **1b, 2b** R = COMe; **1c, 2c-2f, 3c-e, g** R = COOEt;
2a-c, 3a,c R' = CH₂CH=CH₂; **2d, 3d** R' = CH₂C≡CH; **2e, 3e** R' = CH₂COOEt;
2f R' = CH₂COPh; **3g** R' = CH=C=CH₂

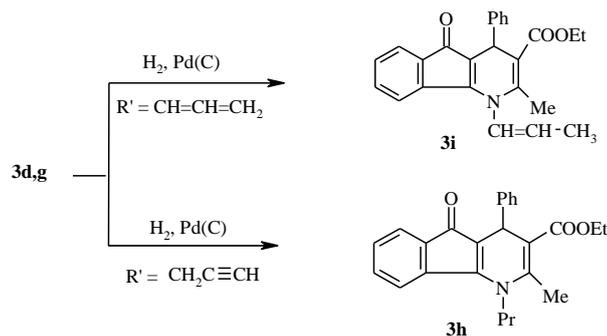
Алкилирование дигидроиндено[1,2-*b*]пиридинов в апротонных растворителях приводит к смеси N- и C_(4a)-алкилпроизводных. Так, при

использовании иодистого метила и КОН (для генерирования аниона дигидроинденопиридина) наивысший выход 4а-метилпроизводного был достигнут в среде ацетонитрила, причем соотношение продуктов N- и C-алкилирования составило 1 : 3.1 [1]

Используя в качестве алкилирующих реагентов названные выше бромалкилпроизводные и проводя алкилирование 5-оксо-1Н-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридинов **1** в апротонной среде (ацетонитрил, гексаметапол) в присутствии NaN, мы неожиданно наблюдали очень высокую селективность C-алкилирования. В ацетонитриле соответствующие N-алкилпроизводные **3** образуются с незначительным выходом ($\leq 5\%$), что позволяет получить 4а-алкилдигидроинденопиридины **2** в чистом виде с выходами 70–80% простой кристаллизацией продуктов реакции. Гексаметапол, как и следовало ожидать, повышает выход N-алкилпроизводных, однако селективность C-алкилирования остается высокой: соотношение продуктов C- и N-алкилирования в пределах 4 : 1 – 10:1.

Алкилирование анионной формы дигидроинденопиридинов хорошо согласуется с принципом ЖМКО – мягкие алкилирующие агенты взаимодействуют преимущественно с атомом C_(4a), т. е. с более мягким центром амбидентного аниона. Используемые нами алкилирующие агенты содержат у реакционного центра легко поляризуемые двойные связи и могут быть отнесены к группе мягких реагентов. Жесткость/мягкость алкилирующего агента характеризуется жесткостью как алкильного остатка, так и уходящей группы. В рассматриваемых случаях такой группой является Br (более жесткий, чем I), поэтому столь резкое повышение селективности C-алкилирования алкилбромидами по сравнению с CH₃I – типичным мягким алкилирующим агентом – является неожиданным. Дополнительный вклад в повышение селективности вносит, по-видимому, замена противоиона (нами использованы Na-производные дигидроинденопиридинов; ранее при исследовании метилирования применялись калиевые соли). Известно, что к алкилированию способны как свободно диссоциированные амбидентные ионы, так и образованные ими ионные пары. Переход от K к Na в качестве противоиона обычно повышает долю ионных пар, а в ионной паре Na связывается с более жестким центром, причем в рассматриваемых примерах предпочтительнее с атомом азота, что приводит к экранированию последнего.

При алкилировании дигидроинденопиридина **1c** пропаргилбромидом в гексаметаполе кроме преобладающего 4а-пропаргилпроизводного **2c** выделены два продукта N-замещения. Один из них охарактеризован как N-пропаргилпроизводное **3d**, а для другого установлена структура N-алленилдигидроинденопиридина **3g**. Образование последнего свидетельствует о том, что в гексаметаполе реакция алкилирования смещена в S_N1/S_N2 пограничную область. Формирование N-алленилпроизводного является следствием перегруппировки пропаргилкатиона в алленилкатион. В результате каталитического гидрирования (10% Pd/C, 2 атм H₂) пропаргилпроизводное **3d** было восстановлено до N-пропилдигидроинденопиридина (**3h**), а алленилпроизводное **3g** – только до N-(пропен-1-ил)дигидроинденопиридина (**3i**).



Восстановление двойной связи N-пропенильного заместителя не происходило даже при повышении давления до 5 атм. Судя по спектру ЯМР ^1H , связь C=C N-пропенильного фрагмента соединения **3i** имеет Z-конфигурацию. В спектрах ЯМР ^1H всех исследованных 4a-замещенных 5-оксо-4H-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридинов **2** наблюдается аллильное спин-спиновое взаимодействие между протоном 4-Н и группой 2-CH₃. Подобное взаимодействие полностью отсутствует в спектрах N-замещенных изомеров **3**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) для растворов в CDCl₃ (внутренний стандарт ТМС), ИК спектры – на спектрометре Perkin-Elmer 580B в нуйоле; масс-спектры – на приборе AEI MS-50. Контроль за ходом реакции осуществлялся при помощи ТСХ (Silufol UV-254, EtOAc-гексан, 3 : 8).

Исходные дигидроинденопиридины **1a**, **в** и **1c** получены по известным методикам [3] и [4] соответственно.

Алкилирование производных 4,5-дигидро-1H-индено[1,2-*b*]пиридина 1. (Общая методика). А. К раствору 1.2 г (3.5 ммоль) инденопиридина **1** в 150 мл ацетонитрила в атмосфере аргона при перемешивании и нагревании (50–60 °С) добавляют 0.16 г (4.2 ммоль) NaH (60% суспензия в толуоле). После прекращения выделения водорода (через 15–30 мин) к темно-синему раствору добавляют 7.0 ммоль алкилирующего агента и продолжают перемешивание до исчезновения синей окраски (0.5–1.0 ч). Раствор фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растирают с 3–5 мл этанола и выделяют желтый осадок продукта C-алкилирования **2**, который перекристаллизовывают из этанола (выходы см. ниже).

В. Алкилирование 3.5 ммоль инденопиридина в 6 мл ГМФА проводят аналогично. По окончании реакции (~1 ч) к реакционной смеси добавляют последовательно 1–2 мл этанола и 50 мл воды. Выпавший осадок, представляющий собой смесь продуктов C- и N-алкилирования **2** и **3**, кристаллизуют из этанола и выделяют продукты **2**. Фильтрат упаривают и колоночной хроматографией (силикагель L 0.037–0.07 мм, EtOAc–гексан, 3 : 8) выделяют N-замещенные продукты **3** (выходы см. ниже), а также дополнительное количество соответствующих C-алкилпроизводных **2** (общий выход **2c** – 78%, **2d** – 55%, **2e** – 63%). При алкилировании пропаргилбромидом кроме C- и N-пропаргилпроизводных **2d** и **3d** выделен N-аллилинденопиридин **3g**.

4a-Аллил-2-метил-5-оксо-4-фенил-4H-4a,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (2a). Выход 78%. Т. пл. 95–96 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1720 (5-C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., *J* (Гц): 2.28 (3H, т, *J* = 1.0, 2-CH₃); 2.60 (2H, д, *J* = 7.4, 4a-CH₂); 3.69 (1H, м, 3J = 6.6, 5J = 1.0, 4-Н); 4.94 (1H, м, =CH₂); 5.04 (1H, м, =CH₂); 5.48 (1H, м, 3J = 6.6, 4J = 1.0, 3-Н); 5.33–5.89 (1H, м, –CH=); 7.02 (5H, с, 4-Ph); 7.37–7.87 (3H, м, 7-, 8- и 9-Н); 7.98–8.19 (1H, м, 6-Н). Найдено, %: С 84.16; Н 6.12; N 4.43. C₂₂H₁₉NO. Вычислено, %: С 84.31; Н 6.11; N 4.47.

4a-Аллил-3-ацетил-2-метил-5-оксо-4-фенил-4H-4a,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин

(2b). Выход 77%. Т. пл. 113–114 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1723 (5-C=O); 1670 (3-C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.18 (3H, с, COCH_3); 2.54 (2H, д, $J = 6.8$, 4a- CH_2); 2.65 (3H, д, $J = 1.0$, 2- CH_3); 4.23 (1H, к, $J = 1.0$, 4-H); 4.98 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.09 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.32–5.87 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$); 6.98 (5H, с, 4-Ph); 7.38–7.79 (3H, м, 7-,8- и 9-H); 7.94–8.16 (1H, м, 6-H). Найдено, %: С 80.97; Н 5.96; N 3.89. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 81.10; Н 5.96; N 3.94.

4а-Аллил-2-метил-5-оксо-4-фенил-3-этоксикарбонил-4Н-4а,5-дигидроиндено[1,2-*b*]-пиридин (2с). Выход 77%. Т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 (5-C=O); 1694 (3-C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.16 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 2.47 (2H, д, $J = 6.8$, 4a- CH_2); 2.63 (3H, д, $J = 1.0$, 2- CH_3); 4.05 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2); 4.16 (1H, к, $J = 1.0$, 4-H); 4.91 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.07 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.23–5.76 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$); 6.97 (5H, с, 4-Ph); 7.32–7.78 (3H, м, 7-,8- и 9-H); 8.03 (1H, м, 6-H). Найдено, %: С 77.89; Н 6.04; N 3.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 77.90; Н 6.01; N 3.63.

2-Метил-5-оксо-4а-пропаргил-4-фенил-3-этоксикарбонил-4Н-4а,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (2d). Выход 70%. Т. пл. 195–197 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3258 ($\equiv\text{CH}$); 1720 (5-C=O); (1690,3-C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.15 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 1.75 (1H, т, $J = 2.8$, $\equiv\text{CH}$); 2.67 (3H, д, $^5J = 1.0$, 2- CH_3); 2.70 (2H, д, $J = 2.8$, 4a- CH_2); 4.11 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2); 4.33 (1H, к, $J = 1.0$, 4-H); 6.98 (5H, с, 4-Ph); 7.40–7.83 (3H, м, 7-,8- и 9-H); 7.98–8.15 (1H, м, 6-H). Найдено, %: С 78.29; Н 5.52; N 3.60. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 78.31; Н 5.52; N 3.65.

2-Метил-5-оксо-4-фенил-3-этоксикарбонил-4а-(этоксикарбонил)метил-4Н-4а,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (2е). Выход 77%. Т. пл. 134–135 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1732 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 1720 (5-C=O); 1698 (3-C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 0.93 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3 в R'); 1.18 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3 в R); 2.69 (3H, д, $J = 1.0$, 2- CH_3); 3.00 (2H, с, 4a- CH_2); 3.84 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2 в R'); 4.13 (2H, к, $J = 6.9$, CH_2 в R); 4.38 (1H, уш.с, 4-H); 6.78–7.16 (5H, м, 4-Ph); 7.42–7.84 (3H, м, 7-,8- и 9-H); 8.00–8.22 (1H, м, 6-H). Найдено, %: С 72.34; Н 5.89; N 3.16. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 72.37; Н 5.84; N 3.25.

2-Метил-5-оксо-4а-фенацил-4-фенил-3-этоксикарбонил-4Н-4а,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (2f). Выход 35%. Т. пл. 172–173 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 (5-C=O); 1690 (3-C=O); 1682 (COPh). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.20 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.63 (3H, д, $J = 0.8$, 2- CH_3); 3.77 (2H, с, CH_2CO); 4.11 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2); 4.39 (1H, уш. с, 4-H); 6.64–7.14 (5H, м, 4-Ph); 7.31–7.89 (8H, м, 7-,8-,9-Н и COPh); 7.94–8.17 (1H, м, 6-H). Найдено, %: С 77.67; Н 5.42; N 2.99. $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 77.73; Н 5.44; N 3.02.

1-Аллил-2-метил-5-оксо-4-фенил-1Н-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (3а). Выход 6%. Т. пл. 152–154 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1654 (ш., C=O и C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.01 (3H, т, $J = 0.6$, 2- CH_3); 4.55 (3H, м, 3-Н и CH_2); 5.02 (1H, м, $^3J = 4.8$, $^5J = 0.6$, 4-Н); 5.20–5.37 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.43 (1H, м, $=\text{CH}_2$); 5.79–6.32 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$); 6.90–7.54 (9H, м, 6-,7-,8-,9-Н и 4-Ph). Найдено, %: С 83.66; Н 6.12; N 4.43. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено, %: С 84.31; Н 6.11; N 4.47.

1-Аллил-2-метил-5-оксо-4-фенил-3-этоксикарбонил-1Н-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (3с). Выход 8%. Т. пл. 134–135 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705 и 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.10 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 2.53 (3H, с, 2- CH_3); 4.02 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2); 4.57 (2H, уш. с, CH_2); 5.01 (1H, с, 4-Н); 5.09–5.55 (2H, м, $=\text{CH}_2$); 5.78–6.29 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$); 6.93–7.40 (9H, м, 6-,7-,8-,9-Н и 4-Ph). Найдено, %: С 77.82; Н 6.21; N 3.37. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 77.90; Н 6.01; N 3.63.

2-Метил-5-оксо-1-пропаргил-4-фенил-3-этоксикарбонил-1Н-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (3d). Выход 8%. Т. пл. 156–158 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3278 ($\equiv\text{CH}$); 2118 (C \equiv C); 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.13 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 2.58 (1H, т, $J = 2.0$, $\equiv\text{CH}$); 2.67 (3H, с, 2- CH_3); 4.04 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2); 4.67 (2H, т, $J = 2.0$, CH_2); 5.00 (1H, с, 4-Н); 7.00–7.56 (9H, м, 6-,7-,8-,9-Н и 4-Ph). Найдено, %: С 78.12; Н 5.53; N 3.56. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 78.31; Н 5.52; N 3.65.

2-Метил-5-оксо-4-фенил-3-этоксикарбонил-1-(этоксикарбонил)метил-1Н-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (3е). Выход 11%. Т. пл. 136–138 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1760 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 1680 и 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.08 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3 в R'); 1.23 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3 в R); 2.47 (3H, д, $J = 0.8$, 2- CH_3); 4.04 (2H, к, $J = 6.9$, CH_2 в R); 4.29 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2 в R'); 4.69 (2H, с, CH_2); 4.96 (1H, уш.с, 4-Н); 6.83–7.43 (9H, м, 6-,7-,8-,9-Н и 4-Ph). Найдено, %: С 72.33; Н 5.84; N 3.23. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 72.37; Н 5.84; N 3.25.

1-Аллил-2-метил-5-оксо-4-фенил-3-этоксикарбонил-1Н-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]-

пиридин (3g). Выход 10%. Т. пл. 115–116 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1700 и 1676 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.13 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 2.56 (3H, с, 2- CH_3); 4.04 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2); 4.98 (1H, с, 4-H); 5.22 (1H, м, = CH_2); 5.29 (1H, м, = CH_2); 6.71 (1H, т, $J = 6.0$, = $\text{CH}=\text{}$); 7.02–7.47 (9H, м, 6-,7-,8-,9-H и 4-Ph). Найдено, %: С 78.29; Н 5.52; N 3.60. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 78.31; Н 5.52; N 3.65.

2-Метил-5-оксо-1-пропил-4-фенил-3-этоксикарбонил-1H-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]-пиридин (3h) получают восстановлением N-пропаргилинденопиридина **3d** в метаноле в присутствии 10% Pd/C (давление водорода 2.5 атм) в течение 2 ч. Выход количественный, Т. пл. 136–138 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1698 и 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.01 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3 в Pr); 1.12 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3 в Et); 1.81 (2H, секст., $J = 7.1$, CH_2 в Pr); 2.56 (3H, с, 2- CH_3); 3.97 (2H, т, $J = 7.1$, N- CH_2); 4.02 (2H, к, $J = 6.9$, CH_2 в Et); 5.01 (1H, с, 4-H); 6.91–7.47 (9H, м, 6-,7-,8-,9-H и 4-Ph). Найдено, %: С 76.90; Н 6.49; N 3.51. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 77.49; Н 6.50; N 3.61. Масс-спектр, m/z (%): 387 (25) $[\text{M}]^+$, 372 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$.

2-Метил-5-оксо-1-(пропен-1'-ил)-4-фенил-3-этоксикарбонил-1H-4,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридин (3i) получают аналогично. Т. пл. 153–155 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1700 и 1678 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.10 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 1.67 (3H, д, д, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.6$, = $\text{CH}-\text{CH}_3$); 2.44 (3H, с, 2- CH_3); 4.04 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2); 5.04 (1H, с, 4-H); 5.98 (1H, квинт., $J = 6.8$, = $\text{CH}-\text{CH}_3$); 6.56 (1H, д, к, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.6$, N- CH); 7.00–7.53 (9H, м, 6-,7-,8-,9-H и 4-Ph). Найдено, %: С 77.72; Н 6.23; N 3.35. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 77.90; Н 6.01; N 3.63. Масс-спектр, m/z (%): 385 (40) $[\text{M}]^+$, 370 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. К. Лусис, Д. Х. Муценице, А. З. Зандерсонс, И. Б. Мажейка, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 393 (1984).
2. V. Lusic, D. Muceniece, G. Duburs, *Tetrahedron*, **42**, 1548 (1986).
3. I. Petrov, I. Saper, B. Sturgeon, *J. Chem. Soc.*, 2134 (1949)
4. Э. Я. Озола, Г. Я. Ванаг, *ХТС*, 103 (1969).

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

Поступило в редакцию 25.08.2000