

УДК 547.754.07

КОНДЕНСАЦИИ 1-ФЕНИЛ-3-АМИНОПИРАЗОЛОНА-5 И 3-АМИНОПИРАЗОЛОНА-5 С Р-ДИКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Н.Л. НАМ, И.И.ГРАНДБЕРГ

(Кафедра органической химии)

Исследованы направления конденсации бифункциональных 3-аминопиразолонов-5 с (3-дикарбонильными соединениями. Термическая конденсация при 170°C приводит к смеси продуктов. При нагревании в уксусной кислоте удалось выделить чистые пиразоло [3,4-Б] пиридины, а также пиразоло [1,5-а] пиримидин.

Ранее были подробно исследованы конденсации разнообразных аминопиразолов с симметричными Р-дикетонами и эфирами р-кетокислот [1-3], а также конденсация пиразолонов с Р-дикарбонильными соединениями [4,5]. Было показано, что Nj-замещенные 5-аминопиразолы реагируют с Р-дикетонами с образованием пиразоло [4,5-Б] пиридинов, а с эфирами Р-кетокислот образуют, как правило, 6-оксопиразоло [4,5-Б] пиридины.

В случае л-незамещенных 5-аминопиразолов во всех случаях конденсации с симметричными Р-дикетонами (кроме гексафторацетилацетона) образовывались пиразоло [1,5-а] пиримидины, а в случае эфиров Р-кетокислот — 7-оксопиразоло [1,5-а]пиримидины.

Пиразолон-5, как замещенные по Nj, так и незамещенные реагировали с эфирами Р-кетокислот с образованием пирано [2,3-с]пиразол-6-онов. С Р-дикетонами подобные конденсации не протекали.

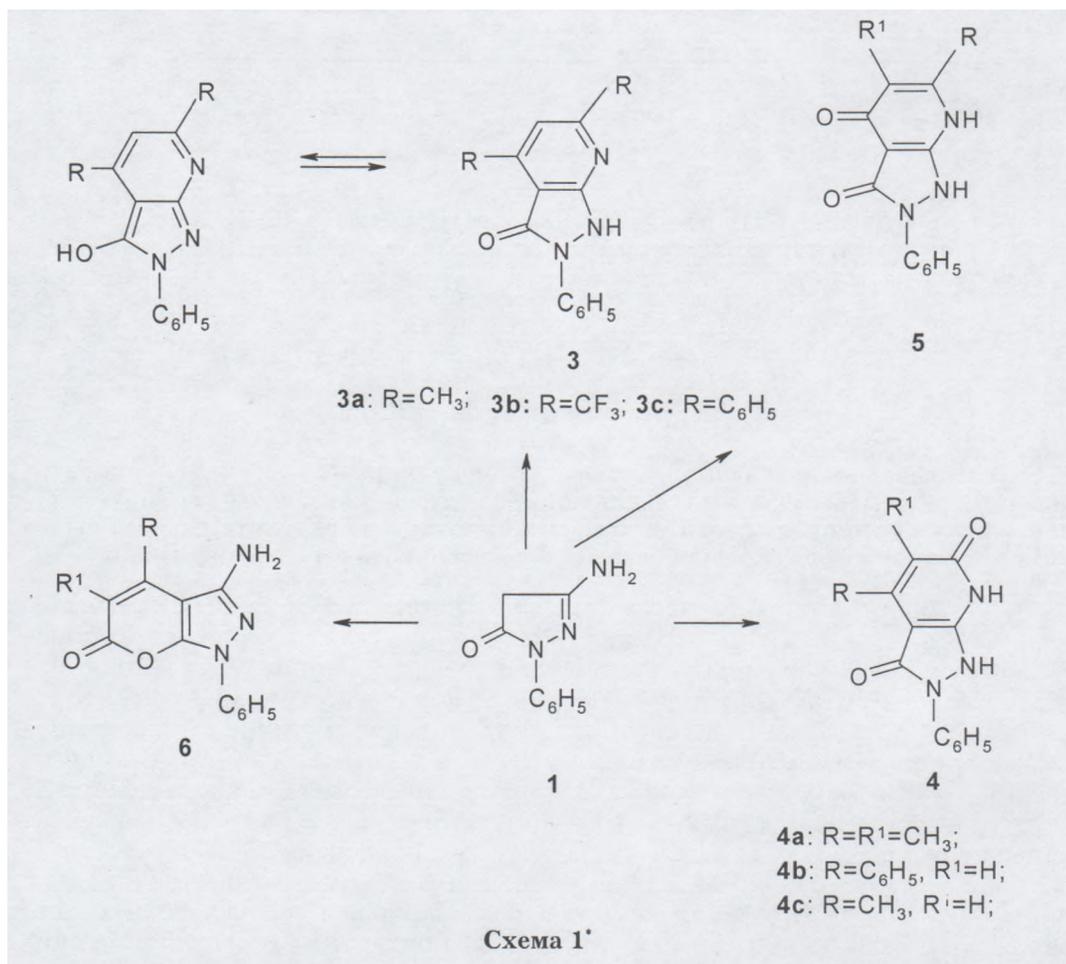
В настоящей работе исследовали конденсации подобного типа для 1-фенил-3-аминопиразолона-5 (1) и

3-аминопиразолона-5 (2) с целью сравнения реакционной способности кето- и аминогрупп в конкретных конденсационных процессах.

Если при реакции аминопиразолона 1 с симметричными Р-дикетонами можно было ожидать (схема 1) единственное направление конденсации с образованием пиразолопиридинов 3, то при взаимодействии с Р-кетозэфирами теоретически можно было получить как оксопиразолопиридины 4 или 5, так и пиранопира-

□□□□□

В случае Nj-незамещенного аминопиразолона 2 число возможных продуктов конденсации с р-дикарбонильными соединениями возрастает за счет участия в реакции таутомерной формы 2а (схема 2). В результате при взаимодействии с симметричными Р-дикетонами можно было ожидать образования наряду с пиразолопиридинами 7 также и пиразолопиримидинов 8. Аналогичным образом при реакции с Р-кетозэфирами могли образовываться как оксопиразолопиридины 9 или 10 и пиранопиразолы 11, так и оксопиразолопиримидины 12 и 13.



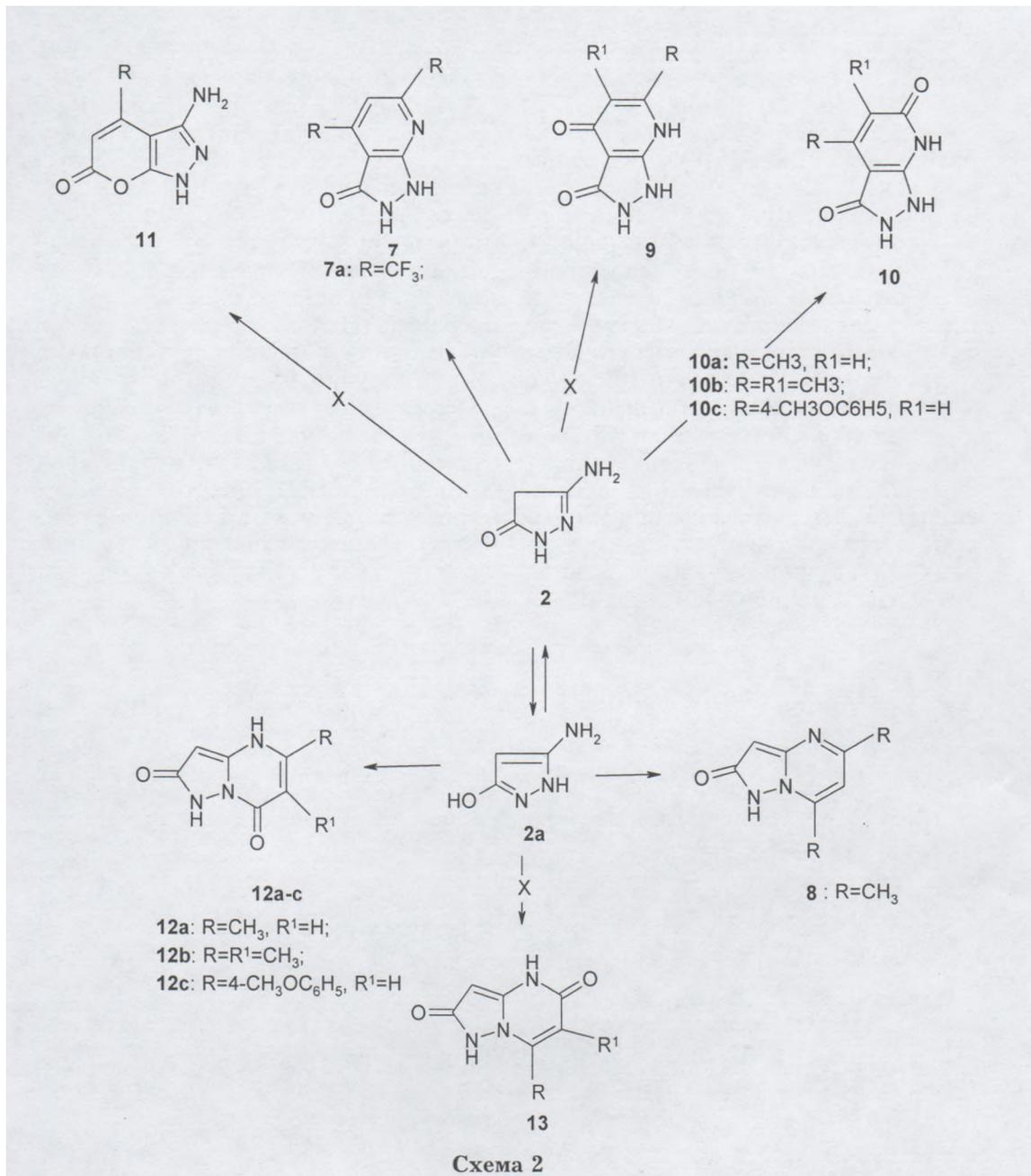
В вышеуказанных работах [1—5] конденсации проводили при нагревании до 150-180°C с отгонкой воды и спирта. Попытка применить эти условия для аминопиразолонов была неудачной. Во всех случаях были получены трудноразделимые смеси и выделить индивидуальные соединения не удалось.

Более результативным оказалось кипячение раствора компонентов в уксусной кислоте. При этом взаимодействие аминопиразолона 1 с Р-дикетонами приводило к образованию с хорошими выходами пи-

разолопиридинов 3а-с, а при реакции с (3-кетозфирами — пиразоло [3,4-В] пиридин-3,6-дионов 4а-с (схема 1), структуры которых были подтверждены данными их ИК- и ЯМРШ-спектров. При установлении структуры учитывали закономерности, установленные в предыдущих работах:

1. Р-дикетоны не конденсируются с пиразолонами-5 с образованием циклических структур;
2. Пиразолоны-3 вообще не реагируют с Р-дикарбонильными соединениями.

На схемах 1 и 2 не учтены возможные варианты кето-енольной и лактим-лактамой таутомерии.



3. Если возможно образование пиразолопиримидинов, то образуются именно они, а не пиразолопиридины.

4. При образовании пиразолопиримидонов кетогруппа непосредственно связана с кольцом пира-

зола (12, а не 13). Учитывали также данные ИК-спектров и реакцию с FeCl₃.

Nj-незамещённый аминопиразолон 2 однозначно реагировал только с гексафторацетилацетоном с образованием пиразолопиримидина 7

с выходом 78% и с ацетилацетоном, причем в последнем случае реагировала таутомерная форма 2а, что привело к образованию пиразолопиримидина (8) с выходом 80% (схема 2).

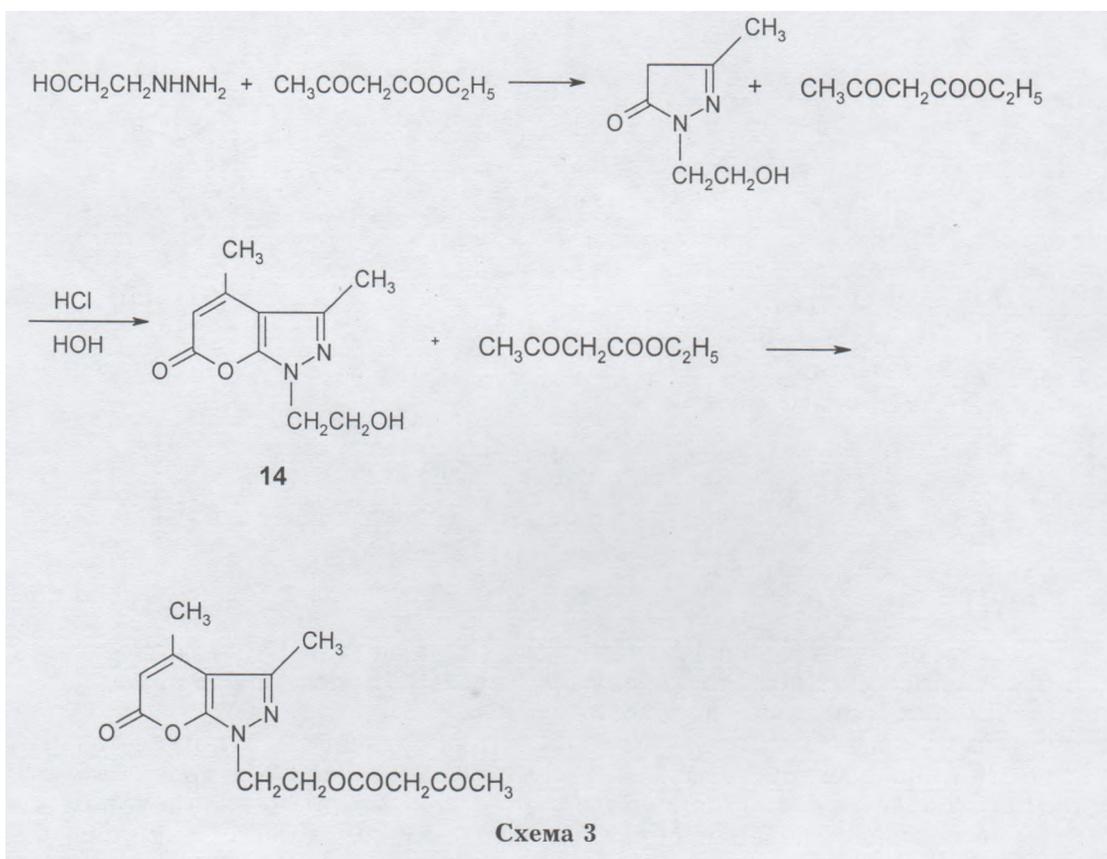
Взаимодействие аминопиразолона 2 с ацетоуксусным и метилацетоуксусным эфиром протекало сложнее, нам удалось лишь по спектрам ЯМР!!! зафиксировать образование смеси примерно равных количеств соединений соответственно 12а и 10а, а также □□ и □□□□ а при реакции с п-метоксibenзоилуксусным эфиром смеси 12с и Юс в соотношении ~ 15:85.

Таким образом, во всех случаях конденсации участвовали аминогруппы пиразолонов и либо соседняя CH₂-группа пиразолона, либо NH-группа пиразольного ядра. Ке-

тогруппа пиразолона не участвовала в этих конденсациях.

В одном из ранних сообщений [5] нами был описан синтез 3,4-диметил-1-(Р-оксиэтил)пирано [2,3-с] пиразол-6-она (14) по схеме 3 с выходом только 23% за счет больших потерь при кислотном гидролизе ацилированной оксиэтильной группы и получении нужного пирано-пиразола (14).

Проводя реакцию без избытка ацетоуксусного эфира и в более мягких температурных условиях, нам удалось увеличить выход пиранопиразола (14) до 64%. В этих условиях последняя стадия реакции на схеме 3 не проходила. В работе [7], где был описан синтез пиранопиразола (14), выход вообще не был указан.



Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на приборе Perkin-Elmer в табл. КВг. УФ-спектры на спектрометре Specord M-40 в спирте; спектры ЯМР *Н зарегистрированы на приборе Bruker AM-300 в ДМСО-dg. ТСХ выполнялась на пластинках «Силуфол».

Общая методика конденсации.

0.01 Моль 3-аминопиразолона-5 (2) или 1-фенил-3-аминопиразолона-5 (1) и 0.011 моль Р-дикарбонильного соединения растворяли в 5 мл ледяной уксусной кислоты и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. В кипящую смесь добавляли 2.5 мл воды и оставляли охлаждаться в холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали 8 мл 50% этанола, затем абсолютным эфиром (около 12 мл) и сушили в вакууме.

4,6-Диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразоло [3,4-Б] пиридин-3-он (3а) получен по стандартной методике из пиразолона (1) и ацетил ацетона с выходом 67%.

Т. пл. 202-203°C (в запаянном капилляре), R_f = 0.46 (бензол-ацетон, 3:1). Найдено, %: С 70.5, Н 5.3. С₁₄Н₁₃Н₃0. Вычислено, %: С 70.3, Н 5.4. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1280, 1300, 1320, 1355, 1480, 1495, 1570, 1585, 1600, 1650 (С=0), 2900-3100. УФ-спектр, X, нм (lgs): 225(4.31), 270(4.57), 318(4.08), 448(3.22). Спектр ЯМР'Н, 5, м.д.: 2.45(3Н, с, 4-СН₃); 2.61(3Н, с, 6-СН₃); 7.09(1Н, т, п-Н_{аром}); 7.37(2Н, т, ж-Н_{аром}); 8.02(2Н, д, о-Н_{аром}), 11.8 (широкий сигнал NH и OH обеих таутомерных форм).

4,5-Диметил- 2-фенил- -1Я-пиразоло [3,4-Б] пиридин-3,6[7Н]-дион (4а) получен по стандартной методике из пиразолона (1) и метилацетоуксусного эфира при нагрева-

нии в течение 5 ч с выходом 63%. Т. пл. 333-336°C (в запаянном капилляре), R_f=0.50 (бензол-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 66.0, Н 4.8. С₁₄Н₁₃Н₃0₂. Вычислено, %: С 65.9, Н 5.1. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1340, 1370, 1415, 1455, 1595, 1600, 1620 (широкая полоса) (С=0). УФ-спектр, X, нм (lgs): 255(4.00), 296(4.13), 312(4.11), 365.(3.23). Спектр ЯМР'Н, 6, м.д.: 2.00(3Н, с, 5-СН₃); 2.48(3Н, с, 4-СН₃); 7.11(1Н, т, п-Н_{аром}); 7.37(2Н, т, ж-Н_{аром}); 7.75(2Н, д, о-Н_{аром}), 10.60 (широкая полоса NH и OH обеих таутомерных групп).

4,6-Бис (трифторметил)-2-фенил-1Н-пиразоло [3,4-Б] пиридин-3(1Н)-он (3Б) получен по стандартной методике из пиразолона (1) и гексафторацетилацетона при нагревании в течение 1 ч с выходом 95%. Т. пл. 216-218°C (в запаянном капилляре). R_f=0.70 (бензол-ацетон, 5:1). Найдено, %: С 48.4, Н 1.8. С₁₄Н₇Ф₆Н₃0. Вычислено, %: С 48.4, Н 2.0. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1270, 1410, 1500, 1595, 1660(С=0), 2980. УФ-спектр, X, нм (lgs): 273(4.45), 310(4.10), 397(3.73). Спектр ЯМРШ, 8, м.д.: 7.62(1Н, с, 5-Н); 7.35(1Н, т, п-Н_{аром}); 7.45(2Н, т, ^-Н_{аром}); 7.86(2Н, д, о-Н_{аром}); 12.8(широкий сигнал NH).

2,4-Дифенил-1Н-пиразоло [3,4-Б] пиридин-3,6[7Н]-дион (4Б) получен по стандартной методике из пиразолона (1) и бензоилуксусного эфира с выходом 62%. Т. пл. 274-276°C (в запаянном капилляре), R_f=0.38 (бензол-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 70.7, Н 4.9. С₁₈Н₁₃Н₃0₂. Вычислено, %: С 71.3, Н 4.3. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1300, 1365, 1430, 1450, 1490, 1590, 1630(С=0), 2600-2900. УФ-спектр, X, нм (lgs): 257(4.37), 393(4.10), 388(3.10). Спектр ЯМР^, 8, м.д.: 6.18(1Н, с, 5-Н); 7.15-7.75(м, Н_{аром}); 11.10 (широкий сигнал NH и OH обеих таутомерных групп).

2,4,6-Трифенил-1,2-дигидро-3Я-пиразоло [3,4-Б] пиридин-3-он (3с)

получен по стандартной методике из пиразолона (1) и дибензоилметана. Продукт выделился в виде темно-красного масла, которое далее нагревали до кипения со смесью 10 мл этилацетата и 6 мл бензола. После охлаждения с кристаллической массы декантировали растворители и снова нагревали до кипения с 15 мл абс. эфира. Сушили в вакууме. Выход пиразолопиридина 60%, т. пл. 231-233°C (в запаянном капилляре). $R_f=0.68$ (бензол-ацетон, 5:1). Найдено, %: С 78.1, Н 5.2. $C_{24}H_{17}N_3O$. Вычислено, %: С 79.3, Н 4.7. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1360, 1395, 1425, 1490, 1560, 1580, 1645 (C=O). УФ-спектр, X , нм (lgs): 254 (4.47), 279(4.43), 318(4.44). Спектр ЯМР¹H в целом плохо разрешим, но видны три дублета о-фенильных заместителей (7.87, 7.96 и 8.17 м.д.), а также триплет тг-протона фенильного заместителя в положении 2 (7.19 м.д.). Общий широкий сигнал NH и OH групп обеих таутомерных форм (11.35 м.д.). Остальные 9 ароматических протонов в т. ч. и 5-Н дают мультиплет (7.45-7.55 м.д.).

4-Метил-2-фенил-1ff-пиразоло [3,4-Б] пиридин-3,6(7й)-дион (4с)

получен по стандартной методике из 0.02 моль пиразолона (1) и ацетоуксусного эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали 50%-й уксусной кислотой, 50%-м этанолом, затем абс.эфиром. Продукт сушили в вакууме. Получено 4.22 г (88%) пиразолопиридина с т. пл. 335-337°C (в запаянном капилляре). Найдено, %: С 64.9, Н 4.8. $C_{13}H_9N_3O_2$. Вычислено, %: С 64.7, Н 4.6. Реакция на $FeCl_3$ отрицательная. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1360, 1375, 1490, 1585, 1625, 1665, 2650-3050. УФ-Спектр, X , нм (lge)!

265(4.27), 291(4.31), 305(4.26). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: 2.47(3H, с, 4-CH₃); 6.09 (1H, с, 5-Н). 7.1Ц1H, т, TM-H_{аром}); 7.39(2H, т, ж-Н_{аром}); 7.77(2H, д, о-Н_{аром}); 11.00 (широкий сигнал NH).

4.6-бис (трифторметил)-1,2-дигидро-3Й-пиразоло [3,4-Б] пиридин-3-он (7а).

Смешивали 1.12 г (0.0115 моль) 3-аминопиразолона-5, 2.55 г (0.0121 моль) гексафторацетилацетона в 5 мл уксусной кислоты. При этом произошла экзотермическая реакция и смесь затвердела. Нагревали 1 ч на кипящей водяной бане, добавляли 25 мл воды и охлаждали. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 60%-й уксусной кислоты. Сушили в вакууме. Получено 2.42 г (78%) чистого продукта. $R_f=0.41$ (бензол-ацетон, 5:1), т.пл. 303-307°C (в запаянном капилляре, возгонка при 270°C). Найдено, %: С 35.8, Н 1.4. $C_8H_3F_6N_3O$. Вычислено, %: С 35.4, Н 1.1. Реакция с $FeCl_3$ положительная. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1400, 1420, 1515, 1565, 1610, 2550-3200. УФ-спектр, X , нм (lge): 238(4.35), 286(3.58), 294(3.49), 351(3.21). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: 7.51(1H, с, 5-Н); 13.10 (широкий сигнал NH); 11.20 (широкий сигнал OH).

5.7-диметилпиразоло [1,5-а] пиридин-2(1й)-он (8) получен по стандартной методике из 0.02 моль пиразолона 2 и ацетилацетона. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали смесью этилацетат-этанол (4:1), затем эфиром. Получено 2.6 г (80%) пиразолопиридина с т.пл.232-234°C (в запаянном капилляре), $R_f=0.40$ (бензол-ацетон, 3:1). Найдено, %: С 59.1, Н 5.7. $C_8H_9N_3O$. Вычислено, %: С 58.9, Н 5.5. Реакция с $FeCl_3$ положительная. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1340, 1370, 1425, 1530, 1610, 2600-3100. УФ-спектр, X , нм (lge): 238(4.54), 263(3.46)

Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: 2.41(3H, с, 5-CH₃); 2.56(3H, с, 7-CH₃); 5.59(1H, с, 3-H); 6.43(1H, с, 6-H), 11.30 (широкий сигнал OH)

1-(2-Оксиэтил)-3,4-диметилпирано [2,3-с] пиразол-6(1H)-он (14). В колбу на 250 мл помещали 30.4 г (0.04 м) свежеперегнанного Р-оксиэтилгидразина и при размешивании медленно прикапывали (приблизительно за 1 ч) 104 г (0.8 м) свежеперегнанного ацетоуксусного эфира. Реакционную смесь оставляли на ночь. Затем ее нагревали в открытой колбе на кипящей водяной бане в течение 2 ч. Колбу перенесли в металлическую баню и нагревали еще 3 ч при температуре бани 140°C с отгонкой воды и спирта. Затвердевший осадок перекристаллизовывали из этилацетата. Получено 53 г (64%) пиранопиразола с т.пл. 157-159°C. $R_f=0.21$ (бензол-ацетон, 3:1), проявление йодом с последующим нагреванием. Найдено, %: С 58.1, Н 5.7. C₁₀H₁₂ N₂O₂. Вычисле-

но, %: С 58.8, Н 5.9. Реакция на FeCl₃ положительная. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1720, 2600-3200. УФ-спектр, λ , нм (lge): 228(3.65), 320(3.95). Спектр ЯМР¹³C, δ , м.д.: 2.38(3H, с, 3-CH₃); 2.40(3H, д, J=1.11X 4-CH₃); 4.05(2H, м, 1-CH₂CH₂OH); 3.72(2H, т, 1-CH₂CH₂OH); 4.81(1H, т, OH); 5.74(1H, кв, J=1.11X 5-H).

ЛИТЕРАТУРА

1. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И. // ХГС, 2003. № 9. 1379. — 2. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И. // ХГС, 2002. № 11. 1555. — 3. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И. // ХГС, 2003. № 7. 1080. — 4. Нам Н.Л., Грандберг И.И. // ХГС, 2005. № 3. 444. — 5. Нам Н.Л., Грандберг И.И. // Конденсация N-замещенных пиразолонов-5 с эфирами (3-кетокислот. Синтез пирано [2,3-с] пиразол-6-онов // ХГС в печати. — 6. Elguero J., Jacquier R., Tarrago G. // Bull Chem. de France, 1967. № 10. 3780. — 7. Sheng-Chu Kuo, Li-Jian Huang, Nakamura H. // J. Med. Chem., 1984. 27. 539.

Статья поступила
22 апреля 2005 г.

SUMMARY

Directions of condensation of bifunctional 3-aminopyrazolone-5 with b-dicarbonyl compounds were investigated. In consequence of thermal condensation under 170°C the mixture of products were obtained. The pure pyrazolo[3,4-b]pyridines and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine were obtained by heating in acetic acid.