

УДК 547.779+542.959

ИССЛЕДОВАНИЕ ПИРАЗОЛОВ

XLVI. СИНТЕЗ ПИРАЗОЛОПИРИДОНОВ

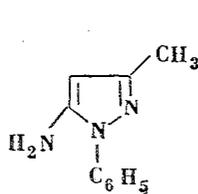
С. В. Табак, И. И. Грандберг, А. Н. Кост

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

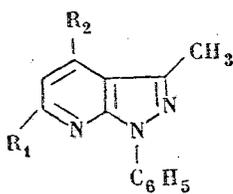
Поступило 30 X 1963

Осуществлены циклизации ацетоацетидампиразолов и кротоноватов соответствующих аминопиразолов в пиразолопиридины с оксигруппами в пиридиновом ядре. В случае аминогруппы в положении 5 ядра пиразола циклизация идет и с ацетилацетоном. Показано, что структура пиразолопиридола, предложенная Бюловом, была ошибочной.

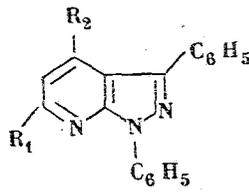
При нагревании 1-фенил-3-метил-5-аминопиразола (I) с β-дикарбонильными соединениями был получен ряд пиразолопиридинов, которым приписано строение II и III<sup>2</sup>.



I



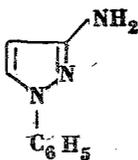
II R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> алкил или арил  
III R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = OH



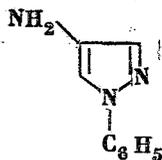
IV R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OH;  
V R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

Позднее<sup>3</sup> из 1,3-дифенил-5-аминопиразола с ацетоуксусным эфиром (при 150°) получено соединение, для которого предложена формула IV или V, так как нельзя априорно (как это было сделано<sup>2</sup>) утверждать, что OH-группа находится в положении 4 или 6 пиридинового ядра.

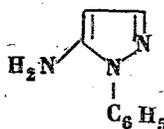
Ранее<sup>1</sup> мы синтезировали продукты конденсации аминопиразолов с ацетоуксусным эфиром по карбонильной или по карбоксильной группе и теперь попытались решить вопрос о направлении конденсации. Мы исследовали поведение 1-фенил-3-амино-(VI), 1-фенил-4-амино-(VII), 1-фенил-5-аминопиразола (VIII) и уже исследованного<sup>2</sup> вещества I при взаимодействии с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном.



VI

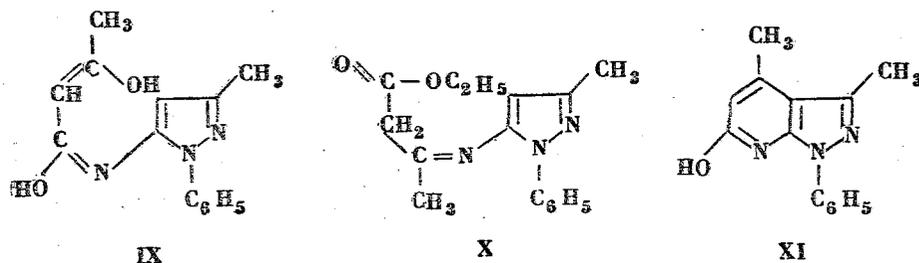


VII

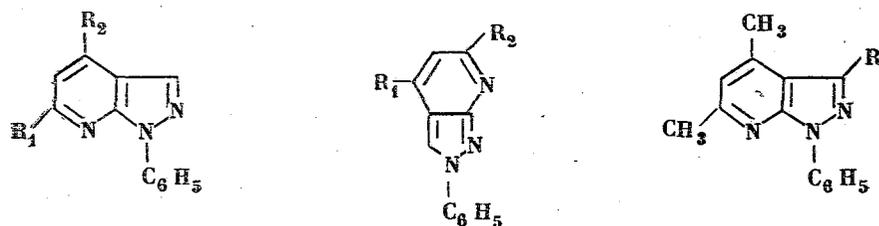


VIII

В условиях, указанных в<sup>2</sup>, лишь амины I и VIII давали продукты конденсации, а VI и VII превращались в ацетильные производные с отщеплением β-дикарбонильного соединения. Для выяснения строения продукта конденсации I с ацетоуксусным эфиром мы синтезировали<sup>1</sup> промежуточные соединения IX и X.



При нагревании X до 130° в течение 40 минут без растворителя или в даутерме при 210° мы получили пиразолопиридон с т. пл. 214°, которому естественно придать структуру III. При циклизации IX образовался изомер, синтезированный ранее<sup>2</sup>, но имеющий, очевидно, структуру XI. Ацетоацетамидная структура IX устойчива к гидролитическому действию уксусной кислоты; при 120° наступает циклизация с образованием XI. Кротонат же X при нагревании в уксусной кислоте частично превращается в амид IX<sup>4</sup>, который и циклизуется в пиразолопиридон<sup>5</sup> XI. Ацетоацетамиды из аминов VI и VII гидролизуются при кипячении с уксусной кислотой и образованием ацилированных аминов. Из кротонатов аминов VI, VII и VIII путем конденсации в даутерме мы получили соответствующие пиразолопиридоны XII a, XIII и XIV.



XIV  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ;

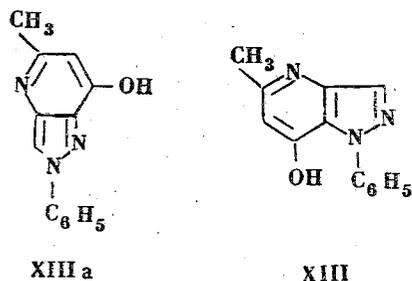
XII  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ;

XV  $R = \text{H}$

XIVa  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ;

XIIa  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ;

XVa  $R = \text{CH}_3$



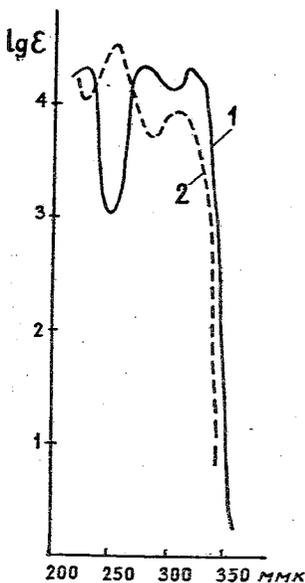
\* Полные названия полученных соединений приведены в таблице: 1-фенил-3,4-диметил-6-окси-7-азиндазол может быть назван также 1-фенил-3,4-диметил-6-оксипиразоло[5,4-b]пиридином.

Ацетоацетамид, полученный из аминопиразола VI при конденсации под действием серной кислоты<sup>5</sup>, был превращен в пиразолопиридон XIIIa. Ацетоацетамид, полученный из амина VII, нам не удалось зациклизовать, по-видимому, потому, что в циклизации должен был принимать участие атом водорода в положении 5, наименее склонный к реакциям электрофильного замещения.

Как известно<sup>6,7</sup>, УФ спектры пиразоло[4,3-*b*]пиридинов и пиразоло[5,4-*b*]пиридинов резко различаются. Аналогично для наших структур (см. рисунок) УФ спектры систем, конденсированных за счет положений 4—5 пиразольного ядра, имеют два максимума в области 245—255 и 295—305 мк, когда же конденсирование идет за счет положений 3—4 пиразола, максимумы сдвигаются в длинноволновую область (275—285 и 315—320 мк). В частности, продукт конденсации кротоната амина VII имеет максимумы в области 239 и 309 мк, причем общий ход кривой спектра совпадает с таковым для пиразолопиридинов, конденсированных за счет положений 4—5. Это позволило приписать ему строение XIII, а не XIIIa.

Все пиразолооксипиридины с гидроксилом в положении 6 ядра пиридина (тип XIVa) не образуют пикратов. Пиразолооксипиридины с оксигруппой в положении 4 (очевидно, за счет большей основности) легко образуют пикраты. Это может лишний раз служить подтверждением строения образующихся веществ.

С ацетилацетоном нам удалось провести циклизацию с образованием структур XV и XVa лишь для аминопиразолов I и VIII с аминогруппой в положении 5, во всех остальных случаях циклизация с серной кислотой не шла. Попытки осуществить циклизацию в щелочных средах (по аналогии с<sup>8</sup>) оказались неудачными, и мы выделили исходные аминопиразолы, а также небольшие количества ацетоацетамидов.



УФ спектры:

1 — 1-фенил-4-метил-6-окси-3-азайндазола (XII); 2 — 1-фенил-3, 6-диметил-4-окси-7-азайндазола (III) (СФ-4, растворитель метанол).

ными, и мы выделили исходные аминопиразолы, а также небольшие количества ацетоацетамидов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Конденсация с уксусной кислотой.** Смесь 0,1 мол аминопиразола, 0,15 мол ацетоуксусного эфира и 60 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 5 часов. Затем добавляли 30 мл воды, закристаллизовавшееся вещество отделяли и перекристаллизовывали из 60% метанола. Таким образом были получены соединения XI и XIVa и аналогично при конденсации с ацетилацетоном — XV и XVa (таблица).

**Конденсация с серной кислотой.** К 3 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 80° медленно присыпали 0,01 мол ацетоацетамидопиразола<sup>1</sup>, затем нагревали на водяной бане при 80° еще 15 минут и разбавляли 50 мл воды. Реакционную массу нейтрализовали бикарбонатом натрия до pH 5 и отсасывали осадок. Его перекристаллизовывали из 60% метанола. Таким образом было получено соединение XII.

**Конденсация в даутерме.** К 20 г кипящего даутерма (смесь дифенил-оксида и дифенила 1:1) медленно присыпали 0,01 мол соответствующую

Пиразолопиридоны

№ соединения	Соединение	Т. пл., °С	Выход, %	Найдено, %		УФ спектры*		Т. пл. пикрата, °С
				С	Н	$\lambda_{max}$ , мкм	Ig E	
XI	1-Фенил-3,4-диметил-6-окси-7-азаиндазол	189—190	70	70,50, 70,35	5,68, 5,64 <sup>a</sup>	257, 296	4,41, 4,11	Не дает
III	1-Фенил-3,6-диметил-4-окси-7-азаиндазол	214	90	69,78, 69,84	5,73, 5,71 <sup>a</sup>	248, 296	4,39, 4,04	183
XIV	1-Фенил-6-метил-4-окси-7-азаиндазол	178	30	68,97, 68,91	5,23, 5,07 <sup>b</sup>	244, 294	4,37, 4,13	—
XIVa	1-Фенил-4-метил-6-окси-7-азаиндазол	180	71		N 18,66, 18,85 <sup>b</sup>	253, 310	4,41, 4,30	Не дает
XIII	1-Фенил-5-метил-7-окси-4-азаиндазол	303	84	69,61, 69,39	5,24, 5,14 <sup>b</sup>	239, 309	4,42, 4,30	232
XII	1-Фенил-4-метил-6-окси-3-азаиндазол	315	96		N 18,55, 18,61 <sup>b</sup>	228, 285, 321	4,34, 4,34, 4,30	223
XIIa	1-Фенил-4-окси-6-метил-3-азаиндазол	240	20	69,21, 69,03	5,04, 4,89 <sup>b</sup>	273, 314	4,13, 4,15	Не дает
XV	1-Фенил-4,6-диметил-7-азаиндазол	65	70	75,20, 75,08	5,96, 5,87 <sup>b</sup>	252, 304	4,46, 3,94	108
XVa	1-Фенил-3, 4, 6-триметил-7-азаиндазол	128	72	76,33, 76,33	6,46, 6,35 <sup>г</sup>	255, 310	4,52, 3,95	Не дает

\* СФ-4, растворитель метанол.

<sup>a</sup> C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: С 70,27, Н 5,48%.

<sup>b</sup> C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено: С 69,31, Н 4,92, N 18,65%.

<sup>в</sup> C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено: С 75,37, Н 5,86%.

<sup>г</sup> C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено: С 75,92, Н 6,37%.

щего кротоната<sup>1</sup> и продолжали нагревание до кипения еще 20 минут при размешивании. После охлаждения разбавляли реакционную массу 100 мл петролейного эфира и отсасывали осадок. Его перекристаллизовывали из 60% метанола. Таким образом получены соединения III, IIIa, XIII, XIV.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. В. Табак, И. И. Грандберг, А. Н. Кост, ЖОХ, 1964, 34, 2756.
2. С. Bülow, Ber., 1910, 43, 3401.
3. S. Checchi, M. Ridi, P. Papini, Gazz., 1955, 85, 1160.
4. C. Hauser, G. Reynolds, J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2402.
5. Синт. орг. преп., 1955, 3, 580.
6. I. Finar, R. Hurlock, J. Am. Chem. Soc., 1958, 3259.
7. И. И. Грандберг, ЖОХ, 1961, 31, 2307.
8. E. Taylor, I. Barton, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 2448.

## STUDIES OF PYRAZOLES

## XLVI. SYNTHESIS OF PYRAZOLOPYRIDONES

S. V. Tabak, I. I. Grandberg, A. N. Kost

M. V. Lomonosov State University, Moscow

*Received October 30, 1963*

Cyclization of acetoacetamidopyrazoles and crotonates of the corresponding aminopyrazoles to pyrazolopyridines with hydroxy groups in the pyridine ring has been accomplished. If the amino group is in the 5-position of the pyrazole ring cyclization proceeds also with acetylacetone. It was shown that the structure of pyrazolopyridone as proposed by Bülow<sup>2</sup> was incorrect.