

Микроволновый синтез производных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов (микрообзор)

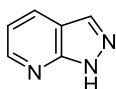
Людмила В. Дядюченко^{1*}, Ирина Г. Дмитриева²

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт биологической защиты растений, Краснодар-39, Краснодар 350039, Россия; e-mail: ludm.dyadiuchenko@yandex.ru

² Кубанский государственный аграрный университет им. И. Т. Трубилина, ул. Калинина, 13, Краснодар 350044, Россия

Поступило 4.07.2020

Принято 29.07.2020



В микрообзоре обобщены литературные данные по синтезу производных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов в условиях микроволновой активации, опубликованные с 2015 г., в том числе многокомпонентные реакции и синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, являющихся фрагментом полициклических структур.

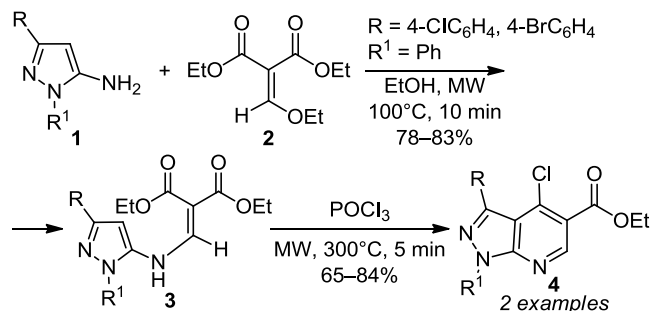
Введение

Пиразоло[3,4-*b*]пиридины многие десятилетия являются объектом повышенного внимания исследователей, что вызвано их огромным биологическим потенциалом в совокупности с широкими синтетическими возможностями. Им посвящены многочисленные обзоры,¹ анализирующие различные стратегии построения гетероциклической системы и новые подходы к методам синтеза. Большим преимуществом пиразолопиридинов является широкий спектр фармакологиче-

ской активности,^{1,2} сообщается также о пестицидных свойствах.³ В то же время в упомянутых обзорах синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов с привлечением микроволнового излучения представлен лишь единичными публикациями. Реакции при микроволновом облучении, в сравнении с традиционными, характеризуются более мягкими условиями, высокой скоростью, чистотой получаемых продуктов, поэтому приобретают все большую популярность.

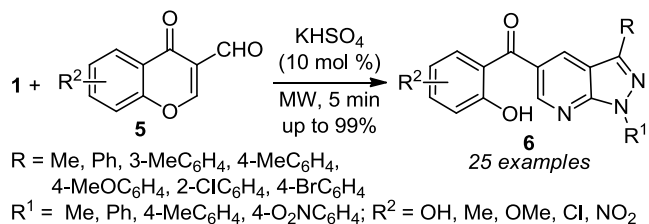
Двухкомпонентный синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов

Замещенные 5-аминопиразолы являются классическими синтонами в построении пиразолопиридиновой системы. Синтезы с их использованием широко представлены как в традиционных, так и в микроволновых реакциях получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. 5-Аминопиразолы **1** в условиях микроволнового облучения



взаимодействуют с диэтилэтоксиметилденмалонатом **2** с образованием производных **3**, которые при нагревании с POCl_3 с высокими выходами конденсируются в пиразолопиридины **4**.⁴

В реакции 5-аминопиразолов **1** с 3-формилхромонами **5** без растворителя с использованием многократного зеленого катализатора (KHSO_4) при микроволновом облучении получена серия пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **6**.⁵



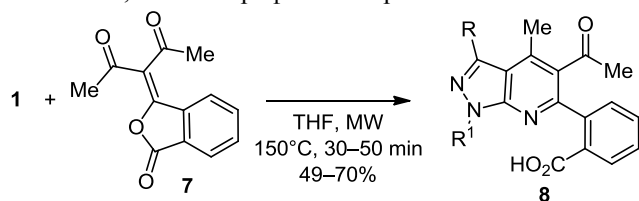
Людмила Всеволодовна Дядюченко защитила кандидатскую диссертацию в 1989 г. В настоящее время заведующая лабораторией регуляторов роста растений Всероссийского научно-исследовательского института биологической защиты растений. Круг научных интересов: химия азотсодержащих гетероциклов, синтез биологически активных веществ.



Ирина Геннадиевна Дмитриева защитила кандидатскую диссертацию в 2007 г. В настоящее время является доцентом кафедры химии Кубанского государственного аграрного университета им. И. Т. Трубилина. Область научных интересов: химия азот- и серосодержащих гетероциклов, синтез биологически активных веществ.

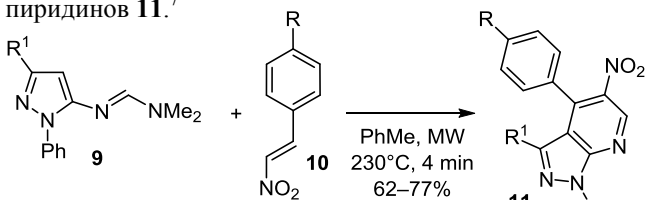
Двухкомпонентный синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов (окончание)

Разработан региоселективный синтез полизамещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **8** с помощью микроволновой реакции между 5-аминопиразолами **1** и 3-(3-оксо-2-бензофуран-1(3*H*)-илиден)пентан-2,4-дионом (**7**) в качестве 1,3-бизлектрофильного реагента.⁶



R = Me, *t*-Bu, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄
R¹ = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-HO₂CC₆H₄
10 examples

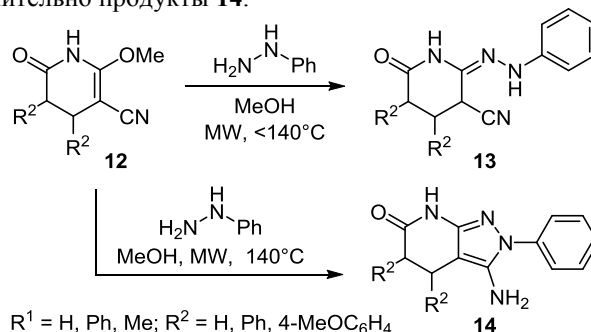
С помощью микроволновой аза-реакции Дильса–Альдера между пиразолилформимидами **9** и β-нитростиролами **10** в PhMe был получен ряд пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **11**.⁷



R = H, Cl, Br, Me, OMe; R¹ = Me, *t*-Bu
10 examples

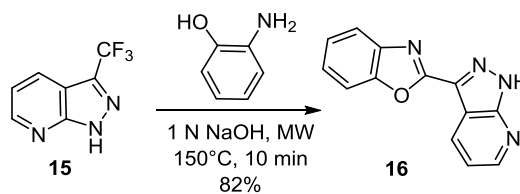
Было установлено,⁸ что в реакции пиридонов **12** с фенолгидразином при микроволновом облучении, независимо от характера и положения заместителей, при температуре ниже 140 °C образуются продукты

замещения **13**, в то время как при 140 °C – исключительно продукты **14**.

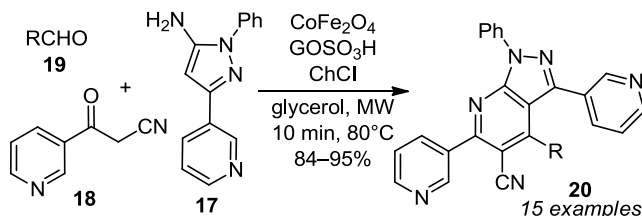


R¹ = H, Ph, Me; R² = H, Ph, 4-MeOC₆H₄

Широк с сотр. использовали 3-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (**15**) в качестве строительного блока для синтеза 3-замещенных 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **16**.⁹ Трифторметильное производное **15** в условиях микроволновой активации может вступать в реакцию в водном растворе NaOH и с другими нуклеофилами (морфолином, 1,2-диаминобензолом, 2-аминопиридин-3-олом, *N,N*-диметилкарботиоамидом, *N*-метил-*N*-фенилкарботиоамидом).

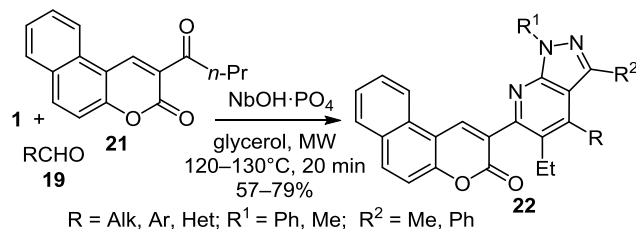
**Многокомпонентный синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов**

Многокомпонентные реакции возникли как эффективные методы сборки сложных циклических структур. Конденсацию 5-аминопиразола **17**, кетонитрила **18** и альдегидов **19** для получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **20** успешно осуществили в среде хлорида холина (ChCl)/глицерина в микроволновой печи.¹⁰ В качестве катализатора использовали наночастицы сульфокислоты, закрепленной оксидом графена (G).



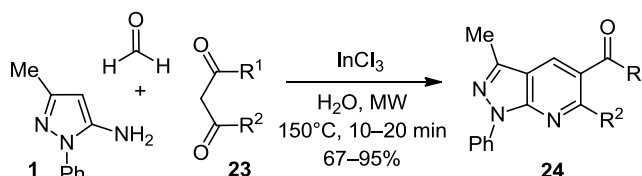
R = Ph, 2-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-O₂NC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄
15 examples

Микроволновой домино-реакцией 5-аминопиразола **1**, альдегидов **19** и производного кумарина **21** в глицерине с использованием в качестве катализатора ниобиевой кислоты, модифицированной фосфорной кислотой, синтезированы продукты **22**.¹¹ Неожиданно такие же продукты получены конденсацией кумарина **21** с 5-аминопиразолом **1** в EtOH при 120 °C, где EtOH участвовал в качестве реагента.¹²



R = Alk, Ar, Het; R¹ = Ph, Me; R² = Me, Ph

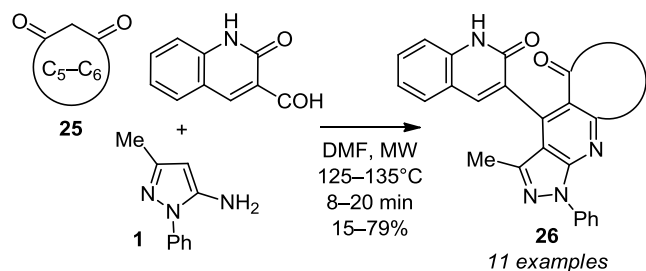
Поло и сотр. изучили трехкомпонентную реакцию 5-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразола (**1**), формальдегида (в виде параформальдегида) и β-дикетон **23** при микроволновом облучении в водной среде в присутствии катализатора InCl₃, что позволило получить серию продуктов **24** с высокими выходами (67–95%).¹³



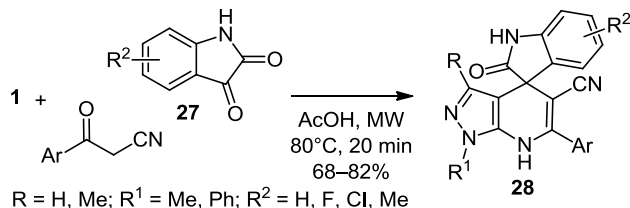
R¹, R² = Me, (CH₂)_n (n = 2,3), NHC(O)NH, NHC(S)NH, OMe₂O

Синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, включенных в состав полициклических молекул

В многокомпонентных реакциях успешно используются циклические кетоны **25**. Эффективный микроволновый синтез производных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **26**, содержащих в молекуле фрагмент фармакофора хинолина описан колумбийскими исследователями.¹⁴



Аналогичные продукты получены конденсацией изатина **27**, 5-аминопиразола **1** и СН-активных соединений в зеленом растворителе, состоящем из CHCl_3 и молочной кислоты.¹⁵ Доступные изатины **27** использовались также в domino-стратегии построения спиро[индолин-3,4'-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов] **28**.¹⁶

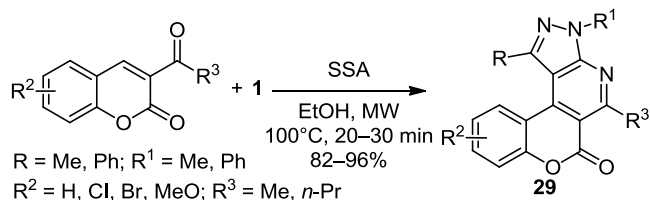


Высокоселективный способ микроволнового синтеза продуктов **29**, катализируемый кремнеземной серной кислотой (SSA), разработали Ванг и сотр.¹⁷

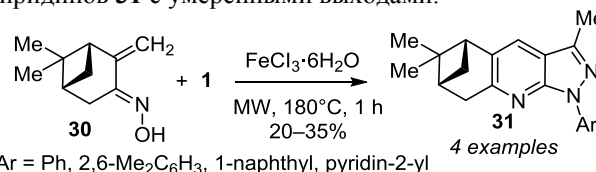
Работа выполнена согласно Государственному заданию № 075-00376-19-00 Министерства науки и высшего образования РФ в рамках научно-исследовательской работы по теме № 0686-2019-0013.

Список литературы

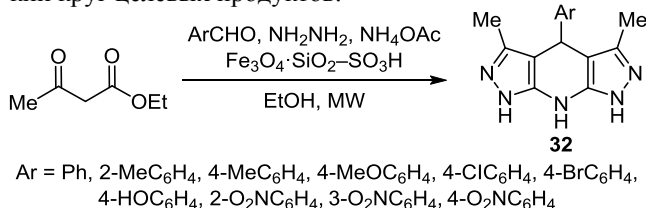
- (a) Gouda, M. A.; Berghot, M. A.; El Ghani, G. E. A.; Khalil, A.-G. M. *Lett. Org. Chem.* **2020**, *17*, 2. (b) Panchal, V.; Variya, H. H.; Patel, G. R. *Int. J. Appl. Eng. Res.* **2019**, *14*, 43. (c) Aggarwal, R.; Kumar, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 203. (d) Shaabani, A.; Nazeri, M. T.; Afshari, R. *Mol. Diversity* **2019**, *23*, 751. (e) Driowya, M.; Saber, A.; Marzag, H.; Demange, L.; Benhida, R.; Bougrin, K. *Molecules* **2016**, *21*, 492.
- Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 347. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 347.]
- (a) Дядюченко, Л. В.; Тараненко, В. В.; Дмитриева, И. Г. РФ Патент 2690884; *Бюл. изобрет.* **2019**, (16). (b) Dmitrieva, I. G.; Dyadyuchenko, L. V.; Strelkov, V. D.; Kaigorodova, E. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 1267. [Химия гетероцикл. соединений **2008**, *44*, 1267.]
- Patil, V. M.; Chaudhari (Patil), S. A.; Chavan, S. M.; Aware, P. B.; Watpade, R. A.; Toche, R. B.; Jachak, M. N. *Pharma Chem.* **2016**, *8*(7), 124.
- Qin, J.; Li, Z.; Sun, X.; Jin, Y.; Su, W. *Heterocycles* **2019**, *98*, 1408.
- Charris-Molina, A.; Castillo, J.-C.; Macias, M.; Portilla, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12674.



Реакцией оксима пинокарвона **30** с 5-аминопиразолом **1** без растворителя в присутствии катализатора FeCl_3 осуществлен синтез хиральных 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **31** с умеренными выходами.¹⁸



Иранскими и колумбийскими исследователями¹⁹ разработаны подходы к синтезу новых производных трициклической системы **32**. Так, использование нанокатализатора $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$ в реакции этилацетоцетата, альдегида, гидразингидрата и AcONH_4 в условиях микроволнового облучения позволяет получить широкий круг целевых продуктов.^{19a}



- Quiroga, J.; Villarreal, Y.; Galves, J.; Ortiz, A.; Insuasty, B.; Abonia, R.; Raimondi, M.; Zacchino, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 143.
- Bou-Petit, E.; Picas, E.; Puigjaner, C.; Font-Bardia, M.; Ferrer, N.; Sempere, J.; de la Bellacasa, R. P.; Batllori, X.; Teixido, J.; Estrada-Tejedor, R.; Cajal, S. R.; Borrell, J. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 3668.
- Schirok, H.; Griebenow, N.; Fürstner, C.; Dilmac, A. M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5597.
- Zhang, M.; Liu, P.; Liu, Y.-H.; Shang, Z.-R.; Hu, H.-C.; Zhang, Z.-H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 106160.
- Lin, W.; Zhuang, C.; Hu, X.; Yang, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 408.
- Lin, W.; Zhuang, C.; Hu, X.; Zhang, J.; Wang, J. *Molecules* **2019**, *24*, 2835.
- Polo, E.; Ferrer-Pertus, K.; Trilleras, J.; Quiroga, J.; Gutierrez, M. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 50044.
- Insuasty, D.; Abonia, R.; Insuasty, B.; Quigora, J.; Laali, K. K.; Nogueras, M.; Cobo, J. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 555.
- Zhang, W.-H.; Chen, M.-N.; Hao, Y.; Jiang, X.; Zhou, X.-L.; Zhang, Z.-H. *J. Mol. Liq.* **2019**, *278*, 124.
- Gao, X.; Yang, Z.; Hao, W.-J.; Jiang, B.; Tu, S.-J. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 2434.
- Wang, J.; Lin, W.; Liu, H.; Hu, M.; Feng, X.; Ren, J.; Huang, Z.; Shi, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 927.
- Ustimenko, Yu. P.; Agafontsev, A. M.; Komarov, V. Yu.; Tkachev, A. V. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 584.
- (a) Safaei-Ghomi, J.; Shahbazi-Alavi, H. *Scientia Iranica* **2017**, *24*, 1209. (b) Garcia, M.; Romero, I.; Portilla, J. *ACS Omega* **2019**, *4*, 6757.