

П. С. Лебедь\*, Н. Г. Мозговая, П. О. Кос, М. В. Вовк

**ЭТИЛ-5-АМИНО-3-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-1*H*-ПИРАЗОЛ-1-КАРБОКСИЛАТ В СЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ПИРАЗОЛО[3,4-*b*]ПИРИДИН-3-ОНОВ**

Этил-5-амино-3-оксо-1,2-дигидро-1*H*-пиразол-1-карбоксилат подвергается селективной циклоконденсации с 1,3-дикарбонильными соединениями или их синтетическими эквивалентами с образованием этил-3-оксо-1,2-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-карбоксилатов, которые легко превращаются в их 1-незамещенные аналоги.

**Ключевые слова:** 5-аминопиразол-3-он, 5-амино-1-этоксикарбонил-1,2-дигидро-1*H*-пиразол-3-он, 1,3-дикарбонильные соединения, пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-оны, циклоконденсация.

Частично гидрированные пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-оны – биологически важный и перспективный тип конденсированных гетероциклических систем. Среди них выявлены соединения с выраженной противосудорожной [1], антидепрессантной [2] и цитотоксической [3] активностью, а также ингибиторы гормон-чувствительной липазы [4, 5].

В литературе описаны два пути построения указанной системы: аннелирование пиразольного цикла к 2-функциональным производным никотиновой кислоты [6, 7] или конденсация 5-амино-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (**1**) с 1,3-дикарбонильными соединениями. С учётом доступности реагентов второй путь является более приемлемым, хотя наличие в молекуле соединения **1** трёх нуклеофильных центров, как правило, является причиной неселективности циклоконденсации и образования наряду с целевыми дигидропиразолопиридинонами также производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидина за счёт участия в реакции групп 1-NH и 5-NH<sub>2</sub>.

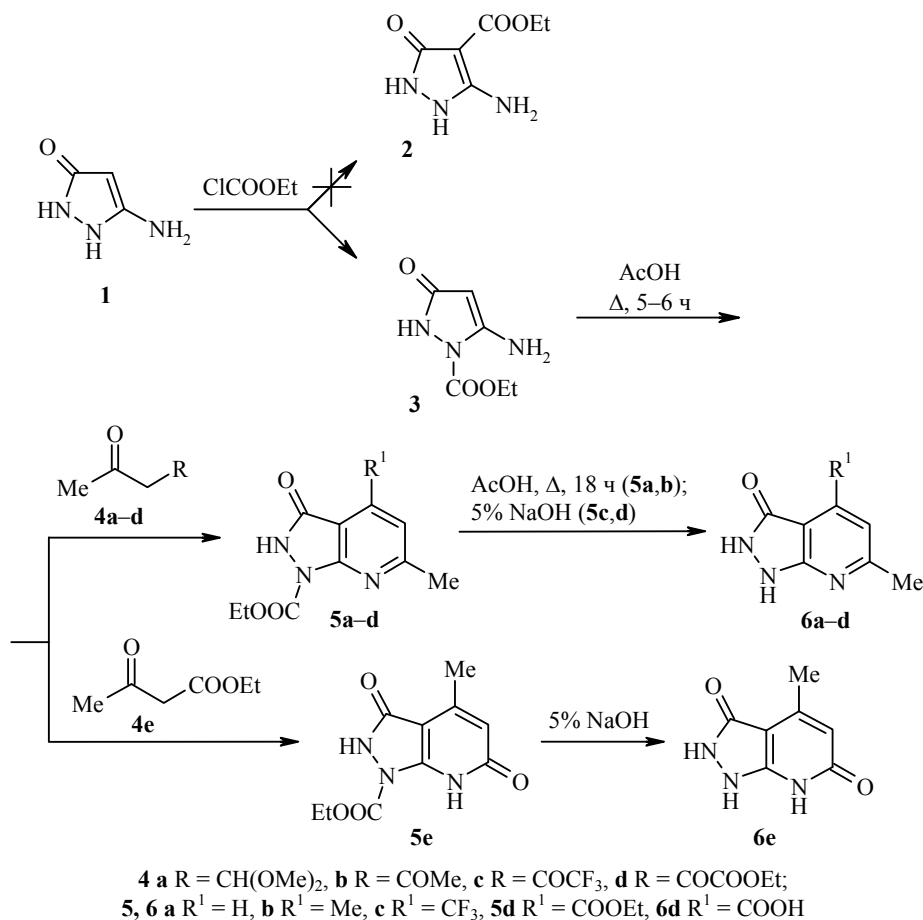
Ранее в результате взаимодействия аминодигидропиразолона **1** с этиловым эфиром ацетилпировиноградной кислоты в уксусной кислоте была получена смесь этилового эфира 3-оксо-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты (выход 80%) и соответствующего 2,3-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-она (выход 10%) [8]. Однако при многократных попытках воспроизведения описанной методики мы установили, что содержание последнего продукта составляет не менее 25–30%. Проведение нами такой же реакции без растворителя при 120 °С по другой известной методике [9] позволило получить целевой продукт с выходом не более 20%. Согласно данным работ [8, 10], в результате конденсации соединения **1** с 3-оксо-бутаналем или 1,3-дикетонами в среде уксусной или соляной кислоты во всех случаях образуется смесь соответствующих дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридина и дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина. В то же время показано, что использование натриевой или калиевой соли пиразолона **1** позволяет получать с высокими выходами производные 2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она [10–13]. Однако натриевая соль оказалась неэффективной в реакции с ацетоуксусным эфиром. Удовлетворительный выход соответствующего дигидро-

пиразоло[3,4-*b*]пиридиниона был достигнут лишь при проведении конденсации в соляной кислоте [8, 10, 14, 15].

Приведённые выше данные свидетельствуют о том, что разработка общего региоспецифического метода синтеза частично гидрированных пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-онов является весьма актуальной задачей. Для её решения нами изучена возможность защиты нуклеофильного центра на атоме N-1 соединения **1** группой COOEt и последующей конденсации полученного этоксикарбонильного производного с рядом метиленактивных соединений.

Ранее сообщалось, что взаимодействие соединения **1** с этиловым эфиром хлоругольной кислоты происходит по атому C-4 и приводит к этиловому эфиру 5-амино-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (**2**) [16]. Нами показано, что в условиях, описанных в работе [16], реакция происходит по атому N-1 и образуется этиловый эфир 5-амино-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-1-карбоновой кислоты (**3**), что подтверждают данные его спектров ЯМР. Так, ЯМР <sup>1</sup>H спектр содержит синглетный сигнал протона Н-4 при 4.63 м. д. и уширенный сигнал группы NH<sub>2</sub> при 6.50 м. д., а в спектре ЯМР <sup>13</sup>C имеется характерный сигнал атома C-4 при 75.6 м. д.

Изучение взаимодействия соединения **3** с соединениями **4a–e**, имеющими активную метиленовую группу, показало, что оно с успехом может быть использовано в региоспецифическом синтезе как известных, так и новых производных дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она. Так, на примерах его циклоконденсации с ацеталем 3-оксобутанала **4a** и ацетилацетоном (**4b**) мето-



дами ЯМР  $^1\text{H}$  и хромато-масс-спектрометрии было обнаружено, что при шестичасовом кипячении реагентов в уксусной кислоте наряду с 1-этоксикарбонилзамещёнными соединениями **5a,b** с выходами до 10–15% образуются также продукты их декарбоксилирования **6a,b**; дальнейшее 18-часовое кипячение реакционной смеси позволяет получить последние с выходами 50–53%. В случае трифторацетилацетона **4c** образующийся эфир **5c** не подвергается декарбоксилированию в указанных условиях, и для его превращения в соединение **6c** (с выходом 89%) необходимо получасовое кипячение в 5% водном растворе NaOH. Аналогично из этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты **4d** с выходом 83% получен диэфир **5d**, щелочная обработка которого с почти количественным выходом привела к кислоте **6d**. Описанное превращение может рассматриваться как новый удобный метод синтеза 6-алкил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоновых кислот. Применение в реакции с ацетоуксусным эфиром **4e** 1-этоксикарбонилзамещённого **3** имеет препаративное преимущество по сравнению с незащищённым по N-1 аналогом последнего, поскольку 2,3,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-3,6-дион **5e** образуется практически чистым и легко омыляется действием 5% NaOH в целевое соединение **6e** (выход 96%).

Таким образом, предварительное *N*(1)-ацилирование 5-амино-1,2-дигидропиразол-3-она хлоругольным эфиром является эффективным вариантом повышения селективности его взаимодействия с 1,3-дикарбонильными соединениями или их синтетическими эквивалентами.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт TMS.

Исходное соединение **1** синтезировано по методике [17].

**Этиловый эфир 5-амино-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-1-карбоновой кислоты (3)** получен по методике [16]. Выход 56%. Т. пл. 155–157 °С (т. пл. 155–160 °С [16]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, т, *J* = 7.0,  $\text{CH}_3$ ); 4.30 (2H, к, *J* = 7.0,  $\text{CH}_2$ ); 4.63 (1H, с, Н-4); 6.50 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 10.19 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.0 ( $\text{CH}_3$ ); 62.7 ( $\text{CH}_2$ ); 75.6 (C-4); 150.5 (C=O); 153.0 (C-5); 165.2 (C=O).

**Производные пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-карбоновой кислоты 5с–е** (общая методика). Смесь 2.5 ммоль соединения **3** и 2.5 ммоль трифторацетилацетона (**4c**), этилового эфира ацетилпировиноградной кислоты (**4d**) или ацетоуксусного эфира **4e** в 8 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 5–6 ч. Полученный при охлаждении осадок соответствующего продукта **5** отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из этанола.

**Этил-6-метил-3-оксо-4-трифторметил-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-карбоксилат (5с)**. Выход 81%. Т. пл. 177–178 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1735 (C=O), 1760 (C=O), 3350 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.37 (3H, т, *J* = 7.0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.72 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 4.43 (2H, к, *J* = 7.0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.67 (1H, с, Н-5); 12.26 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 45.71; Н 3.47; N 14.50.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 45.68; Н 3.49; N 14.53.

**Диэтил-6-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1,4-дикарбоксилат (5d)**. Выход 83%. Т. пл. 221–222 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1690 (C=O), 1760 (C=O), 3450 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.42 (6H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.71 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 4.44 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.51 (1H, с, Н-5); 11.74 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 53.17; Н 5.17; N 14.31.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 53.24; Н 5.16; N 14.33.

**Этил-4-метил-3,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-карбоксилат (5e).** Выход 48%. Т. пл. 237–239 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1675 (C=O), 1725 (C=O), 3345 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.32 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.39 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 4.36 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.21 (1H, с, H-5); 11.49 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 50.59; H 4.59; N 17.70.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 50.63; H 4.67; N 17.71.

**6-Метил-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-оны 6a, 6b** (общая методика). Смесь 0.43 г (2.5 ммоль) соединения **3** и 2.5 ммоль диметилацетата 3-оксобутанала **4a** или ацетилацетона **4b** в 8 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 24 ч, растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из этанола.

**6-Метил-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-он (6a).** Выход 53%. Т. пл. 278–280 °С (т. пл. 282–283 °С [8]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.49 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 6.21 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-4); 6.90 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-5); 11.36 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: C 56.39; H 4.78; N 28.15.  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 56.37; H 4.73; N 28.17.

**4,6-Диметил-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-он (6b)** Выход 50%. Т. пл. > 300 °С (т. пл. 355 °С [8, 10]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.44 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.51 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.67 (1H, с, H-5); 11.16 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: C 58.91; H 5.59; N 25.72.  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 58.89; H 5.56; N 25.75.

**6-Метил-4-трифторметил-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-он (6c), 6-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоновая кислота (6d), 4-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3,6(2H,7H)-дион (6e)** (общая методика). Суспензию 1.4 ммоль соединения **5c–e** в 10 мл 5% водного раствора NaOH кипятят 0.5 ч, охлаждают, подкисляют разбавленным раствором HCl до pH 5, образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой и сушат.

**6-Метил-4-трифторметил-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-он (6c).** Выход 89%. Т. пл. 253–254 °С (т. пл. 255–256 °С [11]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.61 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 7.27 (1H, с, H-5); 11.09 (1H, уш. с, NH); 12.48 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 44.26; H 2.80; N 19.33.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 44.25; H 2.79; N 19.35.

**6-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоновая кислота (6d).** Выход 95%. Т. пл. > 300 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1650 (C=O), 1680 (C=O), 3410 (N–H), 3480 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.56 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.30 (1H, с, H-5). Найдено, %: C 49.73; H 3.67; N 21.70.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 49.75; H 3.65; N 21.75.

**4-Метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3,6(2H,7H)-дион (6e).** Выход 96%. Т. пл. > 300 °С. (т. пл. > 300 °С [8, 10]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.32 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 5.78 (1H, с, H-5); 11.11 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: C 50.88; H 4.30; N 25.41.  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 50.91; H 4.27; N 25.44.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сирикян, А. С. Норавян, Р. Г. Пароникян, И. А. Джагатс-панян, *Хим.-фарм. журн.*, **35**, № 1, 9 (2001).
2. R. M. Schelkun, P.-W. Yuen, US Pat. Appl. 2006116376.
3. M. Manpadi, P. Y. Uglinskii, S. K. Rastogi, K. M. Cotter, Y.-S. C. Wong, L. A. Anderson, A. J. Ortega, S. Slambrouck, W. F. A. Steelant, S. Rogelj, P. Tongwa, M. Y. Antipin, I. V. Magedov, A. Kornienko, *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 3865 (2007).
4. G. Zoller, S. Petry, G. Muller, H. Heuer, K.-H. Bar-Inghaus, WO Pat. Appl. 2005073199.
5. G. Zoller, S. Petry, G. Muller, H. Heuer, K.-H. N. Tennagels, US Pat. Appl. 2008287448.

6. A. Chandra Sheker Reddy, B. Narsaiah, R. V. Venkataratnam, *Synth. Commun.*, **27**, 2217 (1997).
7. З. А. Калме, Б. Ролофф, Ю. Э. Пелчер, Ю. Ю. Попелис, Ф. Хаген, Г. Я. Дубур, *XTC*, 1218 (1992). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 1031 (1992).]
8. R. Balicki, *Pol. J. Chem.*, **57**, 1251 (1983).
9. P. Papini, S. Checchi, M. Ridi, *Gazz. Chim. Ital.*, **87**, 931 (1957).
10. J.-L. Imbach, R. Jacquier, J.-L. Vidal, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1929 (1970).
11. R. Balicki, P. Nantka-Nemirski, *Pol. J. Chem.*, **54**, 2175 (1980).
12. E. C. Taylor, J. W. Barton, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2448 (1959).
13. W. Ried, E. U. Kocher, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **647**, 116 (1961).
14. G. Zoller, S. Petry, G. Muller, H. Hever, K.-H. N. Tennagels, WO Pat. Appl. 2007110216.
15. R. Balicki, *Pol. J. Chem.*, **56**, 711 (1982).
16. P. Papini, S. Checchi, M. Ridi, *Gazz. Chim. Ital.*, **84**, 769 (1954).
17. B. Graham, H. D. Porter, A. Weissberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 983 (1949).

Институт органической химии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина  
e-mail: p\_lebed@rambler.ru

Поступило 30.09.2010  
После доработки 16.05.2011