

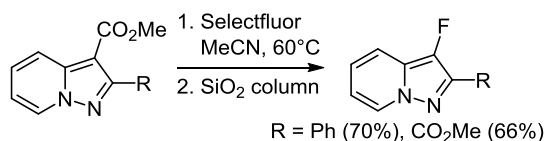
## Синтез 3-фторпиразоло[1,5-*a*]пиридинов фторированием метиловых эфиров пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоновых кислот

Сабина В. Алиева<sup>1,2</sup>, Алексей Ю. Воробьев<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,  
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: vor@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет,  
ул. Пирогова, 1, Новосибирск 630090, Россия

Поступило 23.03.2020  
Принято 24.04.2020



Взаимодействием метиловых эфиров пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2,3-дикарбоновой и 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоновой кислот с фторирующим реагентом Selectfluor получены метиловый эфир 3-фторпиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбоновой кислоты и 2-фенил-3-фторпиразоло[1,5-*a*]пиридин. Контроль за ходом реакции методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H показывает образование промежуточного фторсодержащего σ-комплекса.

**Ключевые слова:** пиразоло[1,5-*a*]пиридины, Selectfluor, электрофильное фторирование.

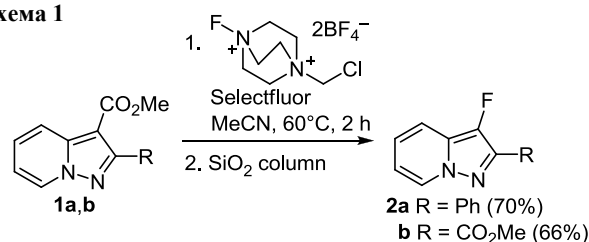
Пиразоло[1,5-*a*]пиридины, вследствие изостерности индолу и пурины, а также повышенной метаболической стабильности, находят широкое применение в дизайне лекарственных препаратов. Например, они использовались для получения противотуберкулезных препаратов,<sup>1</sup> антагонистов рецептора EP1,<sup>2</sup> ингибиторов киназы p38.<sup>3</sup> Разработанный в Японии препарат ибудиласт (2-метил-1-[2-(пропан-2-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил]пропан-1-он) является ингибитором фосфодиэстераз PDE4 и используется в терапии астмы и постинсультных состояний.<sup>4</sup> В последнее время ибудиласт рассматривается как перспективное средство для терапии множественного рассеянного склероза.<sup>5</sup>

В современной медицинской химии большое внимание уделяется введению атомов фтора в органические молекулы.<sup>6</sup> Действительно, около четверти новых низкомолекулярных лекарственных препаратов, одобренных FDA в 2015–2018 гг., содержат атомы фтора. В литературе имеются примеры использования фторпиразоло[1,5-*a*]пиридинового скелета в дизайне лекарств для терапии аутоиммунных заболеваний<sup>7</sup> и ингибиторов киназы PI3K-γ.<sup>8</sup> Основными методами получения фторпиразоло[1,5-*a*]пиридиновых структур являются аннелирование пиразольного цикла к производным солей *N*-аминопиридиния,<sup>2,9,10</sup> либо прямое фтори-

рование пиразольного цикла *N*-F-реагентами.<sup>11</sup> Отметим, что недавно предложенный метод фторирования гетероциклических соединений фтордекарбоксилированием соответствующих карбоновых кислот действием реагента Selectfluor<sup>12</sup> был успешно применен на пиразоло[1,5-*a*]пиридинах.<sup>7,8</sup>

Целью данной работы было изучение процесса фторирования 2,3-дизамещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов *N*-F-реагентами. В качестве модельных соединений были выбраны пиразолопиридины **1a,b** (схема 1), легко синтезируемые реакцией диметилацетилендикарбоксилата или метил-3-фенилпропиолата с пиридиной-*N*-имином.<sup>13</sup> При добавлении к раствору пиразолопиридина **1a,b** в безводном MeCN 1.2 экв. реагента Selectfluor наблюдалось полное расходование последнего. Дальнейшее упаривание реак-

Схема 1



ционной смеси при наличии в ней силикагеля и последующая очистка образовавшегося продукта на колонке с SiO<sub>2</sub> позволяет получить 3-фторпиразолопиридины **2a,b** (схема 1).

Попытки выделить соединения **2a,b** разбавлением реакционной смеси H<sub>2</sub>O с последующей экстракцией не привели к успеху – образовывалась сложная смесь неидентифицируемых продуктов с низким выходом. Понижение температуры значительно увеличивало время проведения реакции и при 20 °C полная конверсия реагентов достигалась за 1 сут без изменения выхода. В то же время при температуре выше 60 °C наблюдалось существенное уменьшение выхода продуктов. С менее активными фторирующими реагентами, такими как *N*-фторсульфонимид и тетрафторборат *N*-фторпиридиния, реакция не происходит.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов отмечаются характерные сигналы ABCD-системы пиридинового фрагмента и исчезает сигнал протонов группы CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. В спектрах ЯМР <sup>19</sup>F появляется сигнал при –184.3 м. д. (соединение **2a**) и –175.5 м. д. (соединение **2b**), что свидетельствует о наличии связи атома F с атомом C(sp<sup>2</sup>) гетероцикла. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **2a,b** наиболее характерными являются дублеты фрагментов C–F при 139.2 (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 246.0 Гц) и 140.7 м. д. (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 257.6 Гц) соответственно. Также для соединения **2b** наблюдается КССВ <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 1.0 Гц между атомами F и H-4. Можно отметить, что данные спектроскопии ЯМР соединений **2a,b** и аналогичных 3-фторпиразолопиридинов хорошо согласуются.<sup>10</sup> В масс-спектрах высокого разрешения соединений **2a,b** наблюдаются сигналы молекулярных ионов.

Для объяснения вероятного механизма реакции методом ЯМР <sup>1</sup>H при комнатной температуре было изучено взаимодействие соединения **1a** с реагентом Selectfluor в CD<sub>3</sub>CN. По ходу реакции происходит уменьшение интенсивности сигналов исходного пиразолопиридина и появление сигналов в слабом поле, которые не соответствуют ни исходному соединению, ни продукту (рис. 1).

Поскольку в процессе такой трансформации сохраняются сигналы группы 3-CO<sub>2</sub>Me, в спектре ЯМР <sup>19</sup>F

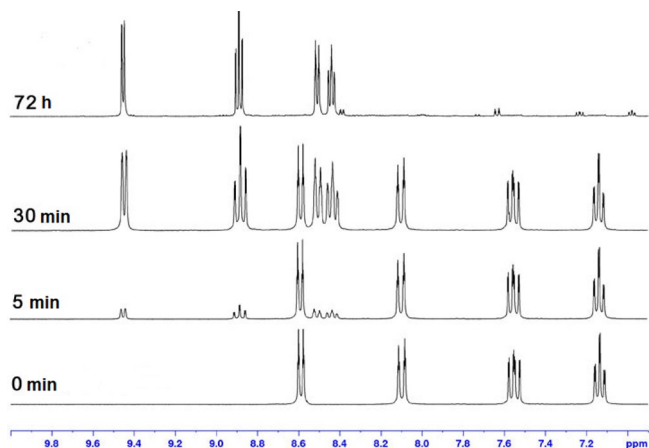
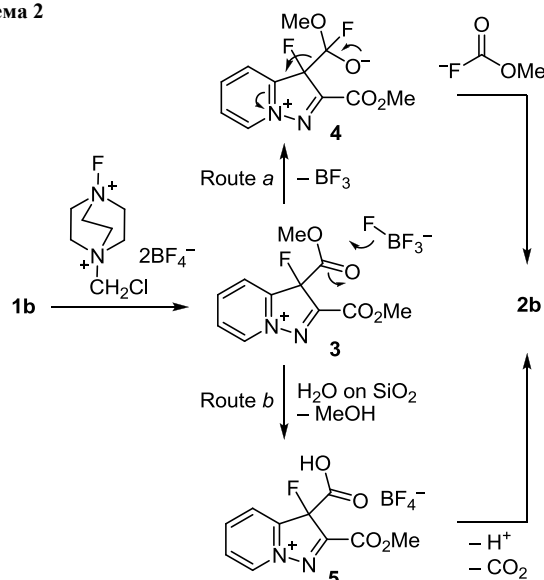


Рисунок 1. Изменения в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H смеси пиразолопиридина **1b** и Selectfluor в CD<sub>3</sub>CN.

появляется дублетный сигнал при –170.4 м. д. (*J* = 1.4 Гц), а в спектре <sup>13</sup>C имеется дублет при 97.8 м. д. (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 216.0 Гц), было сделано предположение о возможности образования промежуточного σ-комплекса **3** (схема 2). По-видимому, данный комплекс энергетически более выгоден чем аналогичный σ-комплекс, соответствующий атаке атома фтора по положению 2 гетероцикла, ввиду сохраняющейся ароматичности пиридинового цикла, что, в свою очередь, и обуславливает региоселективность реакции. В дальнейшем возможны два пути превращения интермедиата **3** в целевой продукт **2b**. Первый заключается в переносе фторид-аниона из BF<sub>4</sub><sup>–</sup> на карбоксильную группу с последующим элиминированием метилфторформата из промежуточного продукта **4** (схема 2, путь *a*). Второй связан с возможным гидролизом сорбированной на силикагеле H<sub>2</sub>O сложноэфирной группы с образованием кислоты **5**, декарбоксилирование которой приводит к пиразолопиридину **2b** (схема 2, путь *b*). Однако, поскольку ни в ходе реакции, ни в ходе хроматографирования не наблюдалось выделения газа, путь *b* кажется маловероятным. Интересно, что попытки ввести комплекс **3** в реакцию с такими нуклеофилами, как H<sub>2</sub>O, MeOH и морфолином, приводили к осмолению, и каких-либо определенных продуктов идентифицировано не было. Однако в отсутствие нуклеофилов комплекс **3** оказался стабильным и изменений в спектре ЯМР <sup>1</sup>H раствора в CD<sub>3</sub>CN не было зафиксировано даже спустя 3 сут.

Схема 2



В заключение можно отметить, что на примере метиловых эфиров пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоновых кислот была обнаружена необычная реакция замещения группы 3-CO<sub>2</sub>Me на атом фтора при действии реагента Selectfluor, которая приводит к 3-фторпиразоло[1,5-*a*]пиридинам. Показано, что такая реакция, наиболее вероятно, реализуется через образование σ-комплекса за счет электрофильного присоединения фторид-катиона по положению 3 пиразоло[1,5-*a*]пиридина.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  (300, 100 и 282 МГц соответственно) зарегистрированы на приборе Bruker AV-300. В качестве внутренних стандартов использованы остаточные сигналы растворителей  $\text{CDCl}_3$  (7.24 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и 77.16 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ) и  $\text{C}_6\text{F}_6$  (–164.9 м. д. для ядер  $^{19}\text{F}$ ). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **2b** выполнено с использованием методик  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMBC. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе DFS Thermo Electron, ионизация ЭУ (70 эВ). Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены. Для колоночной хроматографии использован силикагель Macherey-Nagel Silica 60 (0.040–0.060 мм). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil (силикагель) с визуализацией в УФ свете.

MeCN перегоняют над  $\text{P}_2\text{O}_5$  и хранят над молекулярными ситами 4 Å, остаточное количество  $\text{H}_2\text{O}$  0.01–0.02%, определяют методом Карла Фишера.  $\text{SnCl}_4$  перегоняют над  $\text{CaCl}_2$  перед использованием. Метилловые эфиры пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2,3-дикарбоновой и 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоновой кислот получают согласно ранее описанным методикам.<sup>13</sup> Реагент Selectfluor используют без дополнительной очистки.

**Фторирование пиразоло[1,5-*a*]пиридинов 1a,b реагентом Selectfluor.** Раствор 0.5 ммоль пиразоло[1,5-*a*]пиридина **1a,b** в 10 мл MeCN нагревают до 60 °С на масляной бане и при перемешивании порциями добавляют 212 мг (0.6 ммоль) Selectfluor (дитетрафторбората 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана). Смесь перемешивают в течение 2 ч до полного расходования Selectfluor (контроль реакционной смеси с помощью иодокрахмальной бумаги). Далее к раствору добавляют 1 г силикагеля, растворитель отгоняют на ротационном испарителе, полученный продукт хроматографируют на колонке с 20 г силикагеля, элюент  $\text{SnCl}_4$ , растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из гексана.

**3-Фтор-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (2a).** Выход 74.2 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 148–150 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.68 (1H, т. д.,  $J = 6.9$ ,  $J = 1.3$ , H Ar); 7.03 (1H, д. д.,  $J = 9.0$ ,  $J = 6.9$ , H Ar); 7.35–7.40 (1H, м, H Ar); 7.45–7.49 (3H, м, H Ar); 8.03 (2H, д.,  $J = 7.8$ , H Ar); 8.28 (1H, д.,  $J = 7.0$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 112.1; 115.2 (д.,  $^3J_{\text{CF}} = 4.1$ ); 122.6 (д.,  $^4J_{\text{CF}} = 2.0$ ); 127.0 (д.,  $^3J_{\text{CF}} = 4.2$ ); 128.2; 128.7; 128.8; 128.9; 129.0 (д.,  $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ ); 130.9 (д.,  $^2J_{\text{CF}} = 4.4$ ); 136.8; 138.0 (д.,  $^2J_{\text{CF}} = 4.8$ ); 139.2 (д.,  $^1J_{\text{CF}} = 246.0$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –184.3 (1F, с). Найдено,  $m/z$ : 212.0753  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FN}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 212.0750.

**Метилловый эфир 3-фторпиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбоновой кислоты (2b).** Выход 64.0 мг (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 132–134 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.99 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 6.87 (1H, т.,  $J = 7.0$ , H-6); 7.13 (1H, д. д.,  $J = 8.9$ ,  $J = 6.9$ , H-5); 7.57 (1H, д.,  $J = 8.9$ , H-4); 8.31 (1H, д.,  $J = 7.0$ , H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,

$\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 52.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 114.9 (C-6); 116.6 (д.,  $^3J_{\text{CF}} = 4.4$ , C-4); 123.3 (д.,  $^3J_{\text{CF}} = 2.3$ , C-5); 128.5 (C-7); 128.7 (д.,  $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ , C-3a); 129.5 (д.,  $^2J_{\text{CF}} = 4.3$ , C-2); 140.7 (д.,  $^1J_{\text{CF}} = 257.6$ , C-3); 161.6 (д.,  $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –175.5 (1F, д.,  $^4J_{\text{HF}} = 1.0$ ). Найдено,  $m/z$ : 194.1630  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 194.1625.

**Контроль за ходом реакции фторирования соединения 1a методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .** К раствору 12.0 мг (0.062 ммоль) соединения **1a** в 0.35 мл  $\text{CD}_3\text{CN}$  в ампуле для ЯМР добавляют раствор 21.9 мг (0.062 ммоль) реагента Selectfluor в 0.35 мл  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Ампулу помещают в спектрометр ЯМР и регистрируют спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$ . Ниже приведены данные спектров через 3 сут. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.84 (3H, с); 3.95 (3H, с); 8.45 (1H, д. д. д.,  $J = 8.0$ ,  $J = 6.2$ ,  $J = 1.4$ ,  $J = 0.7$ ); 8.53 (1H, д. д. д.,  $J = 7.8$ ,  $J = 1.2$ ,  $J = 0.6$ ); 8.90 (1H, т. д.,  $J = 7.8$ ,  $J = 1.2$ ); 9.47 (1H, д.,  $J = 6.2$ ,  $J = 1.2$ ,  $J = 0.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 56.0 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 56.4 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 97.8 (д.,  $^1J_{\text{CF}} = 216.0$ ); 126.7; 132.9; 142.4 (д.,  $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ ); 144.3; 152.1; 157.3 (2- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 160.6 (д.,  $^2J_{\text{CF}} = 30.8$ , 3- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 163.6 (д.,  $^2J_{\text{CF}} = 15.9$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –170.4 (1F, д.,  $J = 1.4$ ).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  соединений **2a,b**, а также спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  реакционной смеси соединения **1b** и Selectfluor в  $\text{CD}_3\text{CN}$ , доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 18-73-00133).

### Список литературы

- (a) Lu, X.; Tang, J.; Cui, S.; Wan, B.; Franzblauc, S. G.; Zhang, T.; Zhang, X.; Ding, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 41. (b) Lu, X.; Williams, Z.; Hards, K.; Tang, J.; Cheung, C.-Y.; Aung, H. L.; Wang, B.; Liu, Z.; Hu, X.; Lenaerts, A.; Woolhiser, L.; Hastings, C.; Zhang, X.; Wang, Z.; Rhee, K.; Ding, K.; Zhang, T.; Cook, G. M. *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 239.
- (a) Umei, K.; Nishigaya, Y.; Kondo, A.; Tatani, K.; Tanaka, N.; Kohno, Y.; Seto, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 2635. (b) Nishigaya, Y.; Umei, K.; Saito, Y.; Watanabe, H.; Kondo, T.; Kondo, A.; Kawamura, N.; Tatani, K.; Kohno, Y.; Tanaka, N.; Seto, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4044.
- Wu, H.-C.; Chu, J.-H.; Li, C.-W.; Hwang, L.-C.; Wu, M.-J. *Organometallics* **2016**, *35*, 288.
- (a) Rolan, P.; Hutchinson, M. R.; Johnson, K. W. *Expert Opin. Pharmacother.* **2009**, *10*, 2897. (b) Ledebuer, A.; Hutchinson, M. R.; Watkins, L. R.; Johnson, K. W. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2007**, *16*, 935.
- (a) Fox, R. J.; Coffey, C. S.; Conwit, R.; Cudkowicz, M. E.; Gleason, T.; Goodman, A.; Klawiter, E. C.; Matsuda, K.; McGovern, M.; Naismith, R. T.; Ashokkumar, A.; Barnes, J.; Ecklund, D.; Klingner, E.; Koepf, M.; Long, J. D.; Natarajan, S.; Thornell, B.; Yankey, J.; Bermeil, R. A.; Debbs, J. P.; Huang, X.; Jagodnik, P.; Lowe, M. J.; Nakamura, K.; Narayanan, S.; Sakaie, K. E.; Thoomukuntla, B.; Zhou, X.; Krieger, S.; Alvarez, E.; Apperson, M.; Bashir, K.; Cohen, B. A.; Coyle, P. K.; Delgado, S.; Dewitt, L. D.; Flores, A.; Giesser, B. S.; Goldman, M. D.; Jubelt, B.; Lava, N.

- Lynch, S. G.; Moses, H.; Ontaneda, D.; Perumal, J. S.; Racke, M.; Repovic, P.; Riley, C. S.; Severson, C.; Shinnar, S.; Suski, V.; Weinstock-Guttman, B.; Yadav, V.; Zabeti, A. *N. Engl. J. Med.* **2018**, 379, 846. (b) Goodman, A. D.; Gyang, T.; Smith, A. D., 3rd. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2016**, 25, 1231.
6. (a) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432. (b) Dutov, M. D.; Kachala, V. V.; Ugrak, B. I.; Korolev, V. A.; Popkov, S. V.; Aleksanyan, D. R.; Rusina, O. N.; Aleksanyan, K. G.; Koshelev, V. N. *Mendeleev Commun.* **2008**, 28, 437.
7. Dey, F.; Shen, H.; Xu, H.; Yun, H.; Zou, G.; Zhu, W. WO Patent 2019233941.
8. Shvartsbart, A.; Shepard, S.; Combs, A. P.; Shao, L.; Falahatpishen, N.; Zou, G.; Buesking, A. W.; Sparks, R. B.; Yue, E. US Patent 2017129899.
9. Cheung, M.; Harris, P. A.; Badiang, J. G.; Peckham, G. E.; Chamberlain, S. D.; Alberti, M. J.; Jung, D. K.; Harris, S. S.; Bramson, N. H.; Epperly, A. H.; Stimpson, S. A.; Peel, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 5428.
10. Motornov, V. A.; Tabolin, A. A.; Nelyubina, Y. V.; Nenajdenko, V. G.; Ioffe, S. L. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 1436.
11. Brocklehurst, C. E.; Koch, G.; Rothe-Pöllet, S.; La Vecchia, L. *Synlett* **2017**, 1636.
12. Yuan, X.; Yao, J.-F.; Tang, Z.-Y. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1410.
13. Supranovich, V. I.; Vorob'ev, A. Y.; Borodkin, G. I.; Gatilov, Y. V.; Shubin, V. G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1093.