

М. В. Вовк, Н. В. Мельниченко, В. А. Сукач, Н. Г. Чубарук

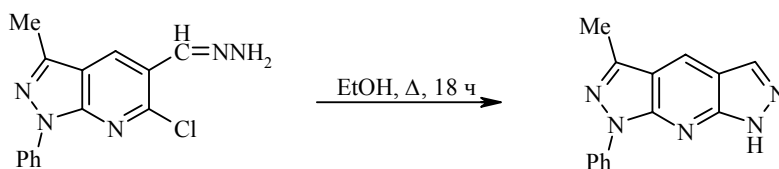
СИНТЕЗ

6-АРИЛ-1,6-ДИГИДРОДИПИРАЗОЛО[3,4-*b*:4,3-*e*]ПИРИДИНОВ

6-Азидо-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридино-5-карбальдегиды реагируют с ароматическими аминами с образованием соответствующих N-арилиминов, которые при нагревании в кипящем толуоле циклизируются в 6-арил-1,6-дигидродипиразоло[3,4-*b*:4,3-*e*]пиридины.

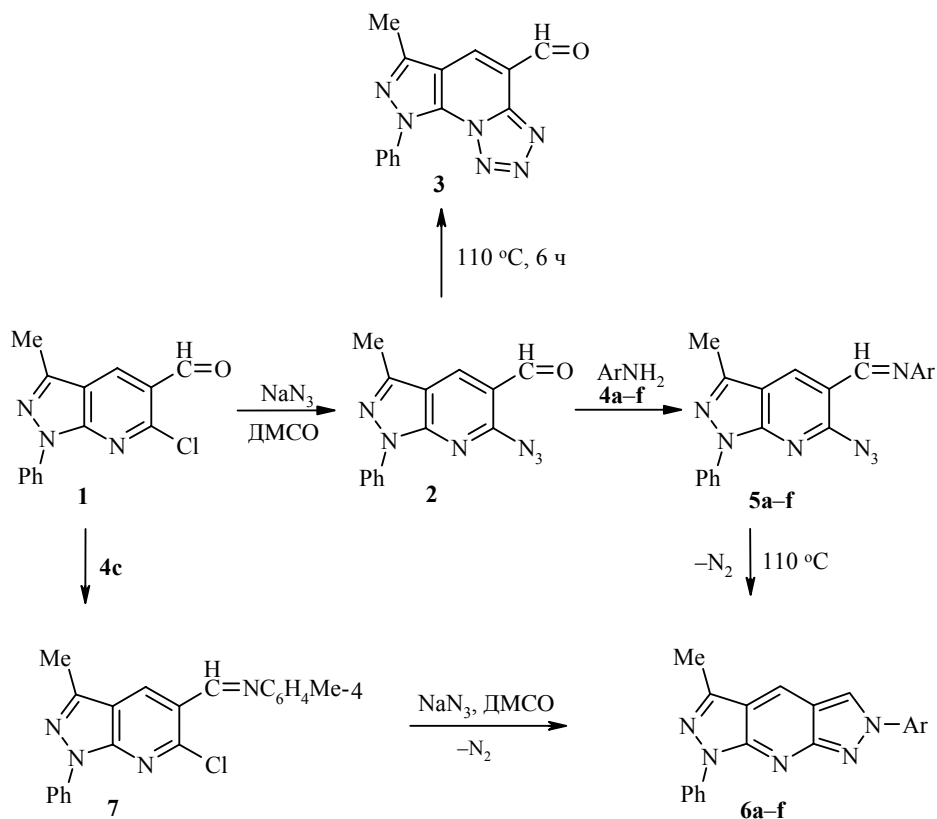
Ключевые слова: N-арил-6-азидо-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбальдимины, 6-арил-1,6-дигидродипиразоло[3,4-*b*:4,3-*e*]пиридины, термолиз.

Дипиразоло[3,4-*b*:4,3-*e*]пиридины являются примерами конденсированных гетероциклических соединений со значительной фармакологической активностью, например, бактерицидной [1], седативной [2], антиастматической [3]. Кроме этого, среди них найдены вещества, обладающие выраженными электролюминесцентными свойствами [4, 5]. Описанные циклизации 2,6-дихлор-3,5-диформилпиридина с гидразинами [6], 5-аминопиразолов с карбонильными соединениями [7–10], пиразолин-5-онов с альдегидами и ариламинами [11] позволяют синтезировать только 1,7-дизамещенные дипиразоло[3,4-*b*:4,3-*e*]пиридины. Внутримолекулярная циклоконденсация гидразона 6-хлорпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбальдегида была использована для получения 3-метил-1-фенил-1,7-дигидродипиразоло[3,4-*b*:4,3-*e*]пиридина [12].



Данные о 1,6-дигидроаналогах указанной гетероциклической системы в литературе отсутствуют. По этой причине в настоящем сообщении нами рассмотрен препаративно удобный подход к их синтезу.

В качестве исходного соединения для синтеза целевых объектов был предложен 3-метил-1-фенил-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбальдегид (**1**), полученный по реакции Вильсмайера–Хаака из 5-ацетил-амино-3-метил-1-фенилпиразола [12]. Соединение **1**, подобно 5-хлорпиразол-4-карбальдегидам [13–15], при действии NaN₃ в ДМСО в присутствии катализатора межфазного переноса Bu₄N⁺Γ⁻ было превращено с выходом 85% в 6-азидопиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбальдегид **2**.



4–6 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-ClC₆H₄, **c** Ar = 4-MeC₆H₄, **d** Ar = 3-MeOC₆H₄,
e Ar = 4-MeOC₆H₄, **f** Ar = 3,4-Me₂C₆H₃

Исследование термических свойств последнего показало, что в отличие от ближайшего аналога – 2-азидо-7-метилхинолин-3-карбальдегида, который превращается в соответствующий тетразолохинолин уже при 40 °С [16], он является достаточно стабильным и подвергается циклизации в пиразоло[3,4-*e*][1,2,3,4]тетразоло[1,5-*a*]пиридин **3** только при 6 ч кипячении в толуоле. Поэтому предполагалось, что при проведении конденсации азидоальдегида **2** с ариламинами в более мягких условиях в продуктах реакции азидогруппа будет сохраняться. Действительно, нагревание соединения **2** с ариламинами **4a–f** в кипящем этаноле в течение 4–5 ч приводит к *N*-арилиминам **5a–f**, из которых были выделены в аналитически чистом виде и охарактеризованы соединения **5c, f**.

По данным работы [17], при термоллизе *o*-азидобензилиденаминов с высоким выходом получают 2-замещенные индазолы. С учетом этого факта представлялось целесообразным использовать термическое разложение азидоиминов **5a–f** для пиразолоаннелирования пиридинового цикла. Найдено, что при кипячении соединений **5a–f** в толуоле в течение 5–6 ч с высокими выходами образуются 6-арил-1,6-дигидропиразоло-[3,4-*b*:4,3-*e*]пиридины **6a–f**.

Характеристики синтезированных соединений

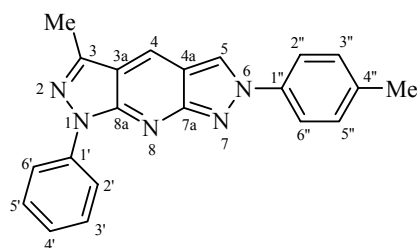
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель)	[M] ⁺ , m/z	Выход, %
		С	Н	N			
2	C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O	60.70	3.54	30.05	174–175 (CH ₃ CN)		85
		60.42	3.62	30.20			
3	C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O	60.69	3.54	29.62	245–246 (CH ₃ CN)		76
		60.42	3.62	30.20			
5c	C ₂₁ H ₁₇ N ₇	68.71	4.72	26.33	151–154 (EtOH–H ₂ O)		78
		68.65	4.66	26.69			
5f	C ₂₂ H ₁₉ N ₇	68.94	5.18	25.91	161–163 (CH ₃ CN)		74
		69.27	5.02	25.71			
6a	C ₂₀ H ₁₅ N ₅	74.08	4.72	21.39	94–196 (CH ₃ CN)	325	73
		73.83	4.65	21.52			
6b	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₅	66.99	4.11	19.03	242–243 (CH ₃ CN)	360	66
		66.76	3.92	19.46			
6c	C ₂₁ H ₁₇ N ₅	74.70	5.18	20.27	223–224 (CH ₃ CN)	339	74
		74.31	5.04	20.63			
6d	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O	71.34	4.91	20.05	175–176 (CH ₃ CN)	355	65
		70.97	4.82	19.71			
6e	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O	70.72	4.89	19.56	227–229 (CH ₃ CN–диоксан)	355	72
		70.97	4.82	19.71			
6f	C ₂₂ H ₁₉ N ₅	74.46	5.43	20.03	230–231 (CH ₃ CN)	353	68
		74.76	5.42	19.82			
7	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄	70.93	4.48	15.30	200–201 (CH ₃ CN)		67
		70.71	4.62	15.11			

Отметим, что с целью препаративного упрощения процесса соединения **5a–f** не подвергались дополнительной очистке и после удаления этанола использовались для термоллиза.

Нами также была исследована возможность синтеза соединений типа **6** по схеме первоначального преобразования альдегидной группы в азометиновую с последующим замещением хлора на азидогруппу. С этой целью реакцией хлоральдегида **1** с *n*-толуидином был получен имин **7**, превращенный в дипиразолопиридин **6a** при нагревании в течение 20 ч с азидом натрия в ДМСО при 70–72 °С. Однако выход соединения **6a** при этом уменьшается на 19% по сравнению с первым вариантом реакции. Такое замедление процесса, по-видимому, вызвано как пониженной подвижностью атома хлора, обусловленной меньшей акцепторностью иминогруппы, так и требуемым более низким температурным режимом.

Синтезированные соединения **6a–f** (табл. 1) – высокоплавкие желтые кристаллические вещества, флуоресцирующие светло-желтой окраской в смеси растворителей ДМСО–CCl₄, 2:1. Их строение согласуется с данными ЯМР ¹H и масс-спектров (табл. 2). Характерным для масс-спектров является наличие пиков молекулярных ионов с *I*_{max} 100% для всех соединений.

Структура соединений **6** также подтверждается данными спектра ЯМР ¹³C соединения **6c**:



δ , м. д.: 12.33 (CH₃-3), 20.49 (CH₃-4''), 112.77 (C-3a), 117.60 (C-4a), 118.84 (C-2', 6'), 120.19 (C-2'', 6''), 124.25 (C-4), 125.90 (C-5), 126.12 (C-4'), 128.92 (C-3'', 5''), 130.07 (C-3', 5'), 137.40 (C-1'), 138.17 (C-1''), 139.61 (C-4''), 144.68 (C-3), 152.06 (C-8a), 157.78 (C-7a)

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹Н синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)
2	2.60 (3H, с, CH ₃ -3); 7.32 (1H, т, $J = 7.6$, H-4'); 7.52 (2H, т, $J = 7.8$, H-3', 5'); 8.18 (2H, д, $J = 8.1$, H-2', 6'); 8.65 (1H, с, H-4); 10.17 (1H, с, CH=O)
3	2.62 (3H, с, CH ₃ -3); 7.26 (1H, т, $J = 7.9$, H-4'); 7.53 (2H, т, $J = 8.1$, H-3', 5'); 8.31 (2H, д, $J = 8.2$, H-2', 6'); 8.94 (1H, с, H-4); 10.12 (1H, с, CH=O)
5с	2.36 (3H, с, CH ₃ -4''); 2.58 (3H, с, CH ₃ -3); 7.14–7.32 (5H, м, H _{Ar}); 7.50 (2H, т, $J = 7.8$, H-3', 5'); 8.21 (2H, д, $J = 7.8$, H-2', 6'); 8.62 (1H, с, 5-CH=); 8.78 (1H, с, H-4)
5f	2.26 (3H, с, CH ₃ -4''); 2.28 (3H, с, CH ₃ -3''); 2.59 (3H, с, CH ₃ -3); 6.94–7.30 (3H, м, H _{Ar}); 7.50 (2H, т, $J = 7.8$, H-3', 5'); 8.21 (2H, д, $J = 7.5$, H-2', 6'); 8.62 (1H, с, 5-CH=); 8.77 (1H, с, H-4)
6а	2.64 (3H, с, CH ₃ -3); 7.22 (1H, т, $J = 7.8$, H-4'); 7.46–7.62 (5H, м, H _{Ar}); 8.18 (2H, д, $J = 7.8$, H-2'', 6''); 8.45 (2H, д, $J = 8.1$, H-2', 6'); 8.80 (1H, с, H-4); 9.37 (1H, с, H-5)
6b	2.63 (3H, с, CH ₃ -3); 7.22 (1H, т, $J = 7.6$, H-4'); 7.52 (2H, т, $J = 7.8$, H-3', 5'); 7.62 (2H, д, $J = 8.7$, H-3'', 5''); 8.20 (2H, д, $J = 8.7$, H-2'', 6''); 8.44 (2H, д, $J = 7.8$, H-2', 6'); 8.76 (1H, с, H-4); 9.36 (1H, с, H-5)
6с	2.47 (3H, с, CH ₃ -4''); 2.65 (3H, с, CH ₃ -3); 7.21 (1H, т, $J = 7.5$, H-4'); 7.39 (2H, д, $J = 8.7$, H-3'', 5''); 7.53 (2H, т, $J = 7.8$, H-3', 5'); 8.05 (2H, д, $J = 8.7$, H-2'', 6''); 8.46 (2H, д, $J = 8.1$, H-2', 6'); 8.80 (1H, с, H-4); 9.31 (1H, с, H-5)
6d	2.64 (3H, с, CH ₃ -3); 3.92 (3H, с, OCH ₃ -3''); 7.01 (2H, д, $J = 8.1$, H-4''); 7.22 (1H, т, $J = 7.6$, H-4'); 7.51–7.75 (5H, м, H _{Ar}); 8.47 (2H, д, $J = 7.8$, H-2', 6'); 8.78 (1H, с, H-4); 9.38 (1H, с, H-5)
6е	2.65 (3H, с, CH ₃ -3); 3.87 (3H, с, OCH ₃ -4''); 7.12 (2H, д, $J = 9.0$, H-3'', 5''); 7.22 (1H, т, $J = 7.6$, H-4'); 7.52 (2H, т, $J = 7.8$, H-3', 5'); 8.08 (2H, д, $J = 9.0$, H-2'', 6''); 8.46 (2H, т, $J = 8.4$, H-2', 6'); 8.77 (1H, с, H-4); 9.24 (1H, с, H-5)
6f	2.31 (3H, с, CH ₃ -4''); 2.36 (3H, с, CH ₃ -3''); 2.64 (3H, с, CH ₃ -3); 7.26 (1H, т, $J = 7.8$, H-4'); 7.37 (1H, д, $J = 8.4$, H-5''); 7.56 (2H, д, $J = 7.8$, H-3', 5'); 7.89 (1H, д, $J = 8.4$, H-6''); 7.99 (1H, с, H-2''); 8.43 (2H, д, $J = 8.4$, H-2', 6'); 8.89 (1H, с, H-4); 9.37 (1H, с, H-5)
7	2.37 (3H, с, CH ₃ -4''); 2.67 (3H, с, CH ₃ -3); 7.20–7.36 (5H, м, H _{Ar}); 7.54 (2H, т, $J = 7.9$, H-3', 5'); 8.19 (2H, д, $J = 8.1$, H-2', 6'); 8.88 (1H, с, H-4); 8.96 (1H, с, 5-CH=)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и однородностью синтезированных соединений осуше-
1720

ствляли хроматографически на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ–метанол, 20 : 1. ИК спектры регистрировали на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C в смеси ДМСО- d_6 – CCl_4 , 2 : 1, измеряли на спектрометре Varian-Gemini (300 и 75 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре МХ-1321 с использованием прямого ввода образца в источник ионов, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура камеры ионизации 150 °С.

6-Азидо-3-метил-1-фенилпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбальдегид (2). К раствору 9.0 г (33 ммоль) альдегида **1** в 45 мл ДМСО прибавляют 2.58 г (40 ммоль) NaN_3 , 1.48 г (4 ммоль) VCl_4 и перемешивают при 50 °С в течение 8 ч. Затем реакционную смесь выливают в 100 мл ледяной воды, осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 2120 (N_3).

3-Метил-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-*e*][1,2,3,4]тетразоло[1,5-*a*]пиридин-5-карбальдегид (3). Суспензию 0.280 г (1 ммоль) азидоальдегида **2** в 15 мл толуола кипятят 6 ч. После охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывают и кристаллизуют. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (C=C).

N-(*n*-Толлил)-6-азидо-3-метил-1-фенилпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбальдимин (5с). К суспензии 0.56 г (2 ммоль) азидоальдегида **2** в 15 мл этанола прибавляют 0.26 г (2.4 ммоль) *n*-толуидина **4с** и кипятят 4 ч. После охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

Соединение 5f получают аналогично.

6-Арил-3-метил-1-фенил-1,6-дигидропиразоло[3,4-*b*:4,3-*e*]пиридины 6а–f. К суспензии 2 ммоль азидоальдегида **2** в 30 мл этанола прибавляют 2.4 ммоль ариламина **4а–f** и кипятят 4 ч. Затем этанол упаривают, к остатку прибавляют 25 мл толуола и снова кипятят 6 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

N-(*n*-Толлил)-3-метил-1-фенил-6-хлор[3,4-*b*]пиридин-5-карбальдимин (7). К суспензии 0.54 г (2 ммоль) хлоркарбальдегида **1** в 25 мл этанола прибавляют 0.21 г (2 ммоль) *n*-толуидина и кипятят 4 ч. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

Взаимодействие соединения 7 с NaN_3 . К раствору 0.37 г (1 ммоль) имина **7** в 20 мл ДМСО прибавляют 0.08 г (1.2 ммоль) NaN_3 , 0.044 г (0.12 ммоль) VCl_4 и перемешивают при 70–72 °С в течение 20 ч. Реакционную смесь выливают в 40 мл ледяной воды, осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Получают соединение **6с**. Выход 55%.

Выражаем благодарность старшему научному сотруднику ФХИ им. А. В. Богатского НАН Украины А. В. Мазене за регистрацию масс-спектров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. C. Joshi, K. Dubey, A. Dandia, *Pharmazie*, **36**, 336 (1981).
2. H. Hoehn, T. Denzel, Pat. BRD 2159600; *Chem. Abstr.*, **77**, 114401 (1972).
3. H. Hoehn, E. Schulze, Pat. BRD 2333603; *Chem. Abstr.*, **80**, 108514 (1974).
4. G.-H. W. Milburn, P. Tomasik, A. Danel, Z. He, D. Rasola, PCT Int. Appl. WO 98 28, 296; *Chem. Abstr.*, **129**, 115441 (1998).
5. G.-H. W. Milburn, P. Tomasik, A. Danel, Z. He, PCT Int. Appl. WO 98 49, 219; *Chem. Abstr.*, **129**, 343818 (1998).
6. M. Weißenfels, S. Kaubisch, *Z. Chem.*, **22**, 23 (1982).
7. М. А. Михалева, Л. Н. Ильченко, В. П. Мамаев, *ХГС*, 823 (1974).
8. L. Hennig, J. Hofmann, M. Alva-Astudillo, G. Mann, *J. Prakt. Chem.*, **332**, 351 (1990).
9. L. Hennig, T. Müller, M. Groshe, *J. Prakt. Chem.*, **332**, 693 (1990).
10. V. K. Ahluwalia, A. Dahiya, V. K. Gard, *Indian J. Chem.*, **36B**, 88 (1997).
11. V. K. Ahluwalia, P. Sharma, B. Goual, *Indian J. Chem.*, **36B**, 1059 (1997).
12. A. Simay, K. Takacs, L. Toth, *Acta Chim. Hung.*, **109**, 175 (1982).
13. P. Molina, A. Argues, M. V. Vinadei, *J. Org. Chem.*, **53**, 4654 (1988).

14. J. Becher, P. L. Jorgensen, K. Plute, N. K. Krake, B. Falt-Hansen, *J. Org. Chem.*, **57**, 2127 (1996).
15. V. K. Ahluwalia, B. Goual, *Synth. Commun.*, **26**, 1341 (1991).
16. O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, R. Hayaes, A. S. Rhouati, A. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2509 (1981).
17. L. Krbeček, Takimoto, *J. Org. Chem.*, **29**, 1150 (1964).

*Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: mvovk@i.com.ua*

Поступило в редакцию 05.07.2002
