

ALFRED DORNOW und MANFRED SIEBRECHT

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXII¹⁾

Über die Synthese einiger Pyrazolo[3.4-b]pyridine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover
(Eingegangen am 22. Dezember 1959)

Durch Umsetzung von 5-Amino-pyrazolon-(3) mit β -Dicarbonylverbindungen wurden in guter Ausbeute Pyrazolo-pyridine erhalten. Bei der Kondensation von 2-Methyl-butanon-(3)-al-(1) mit 5-Amino-pyrazolon-(3) wurde als Hauptprodukt das entsprechende Pyrazolo-pyrimidin isoliert. Die Konstitution der synthetisierten Verbindungen wurde bewiesen.

Beim Hofmannschen Abbau von 2-Amino-nicotinsäureamiden hatten wir Imidazolo-pyridine erhalten. Die Bildung von Pyrazolo-pyridinen konnten wir hierbei nicht feststellen, obgleich ihre Entstehung durchaus möglich wäre, zumal man beim Hofmannschen Abbau von 2.6-Diamino-pyrimidin-carbonsäure-(5)-amid neben dem Imidazol die Bildung des Pyrazolo-pyrimidins festgestellt hat²⁾.

Wir wollten daher jetzt die entsprechenden Pyrazolo-pyridine zum Vergleich mit den von uns erhaltenen Imidazolo-pyridinen synthetisieren. Sie sollten als Purin-antagonisten auch auf cytostatische Wirksamkeit getestet werden.

Die Darstellung dieser Verbindungen gelang durch Umsetzung von 5-Amino-pyrazolon-(3) mit β -Dicarbonylverbindungen. Damit reiht sich diese Arbeit an frühere von uns an, bei denen wir Amidine mit β -Dicarbonylverbindungen kondensierten, um zu klären, ob hierbei Pyrimidine oder Pyridine entstehen.

Nach PAPINI³⁾ führt die Umsetzung von 5-Amino-pyrazolon-(3) mit Acetessigestern zu 3.4-Dihydroxy-6-methyl-1-pyrazolo[3.4-b]pyridin. Eine zweite Möglichkeit der Ringbildung wird dabei nicht diskutiert. Auf Grund unserer Strukturermittlung ordnen wir dieser Substanz aber die Konstitution eines 3.6-Dihydroxy-4-methyl-1-pyrazolo[3.4-b]pyridins (Ia) zu.

Zur Synthese setzten wir das Na-Salz des 5-Amino-pyrazolons-(3) in wäßriger Lösung mit Acetessigestern um. In ähnlicher Weise wie dieser β -Ketosäureester reagieren 1.3-Dicarbonsäureester und β -Ketoaldehyde.

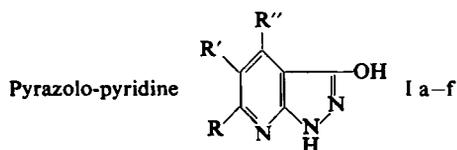
Alle Kondensationen verliefen mit sehr guter Ausbeute. Die Ketoaldehyde wurden ebenfalls als Natriumverbindungen umgesetzt.

¹⁾ XXI. Mitteil.: A. DORNOW und H. TECKENBURG, Chem. Ber. 93, 1103 [1960], vorstehend.

²⁾ W. WOLSTENHOLME und C. O'CONNOR, The Chemistry and Biology of Purines, S. 33, Verlag J. A. Churchill Ltd., London 1957.

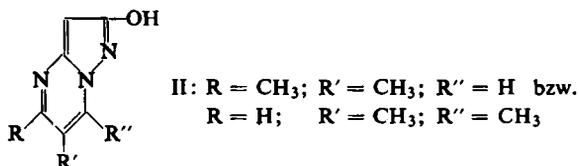
³⁾ P. PAPINI, S. CHECHI und M. RIDI, Gazz. chim. ital. 84, 772 [1954].

Die folgende Übersicht zeigt die dargestellten Pyrazolo-pyridine.



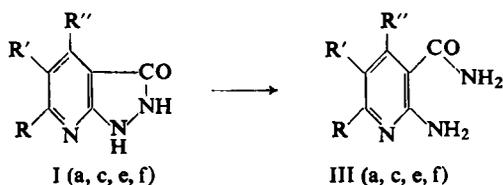
β -Dicarbonylverbindung	Pyrazolo-pyridin		
Acetessigester	Ia: R = OH	R' = H	R'' = CH ₃
Malonester	Ib: R = OH	R' = H	R'' = OH
Formyl-aceton	Ic: R = CH ₃	R' = H	R'' = H
ω -Formyl-acetophenon	Id: R = C ₆ H ₅	R' = H	R'' = H
2-Methyl-butanon-(3)-al-(1)	Ie: R = CH ₃	R' = CH ₃	R'' = H
1-Formyl-cyclohexanon-(2)	If: R, R' = -[CH ₂] ₄ -		R'' = H

Das 2-Methyl-butanon-(3)-al-(1) lieferte das Pyrazolo-pyridin Ie nur in geringer Ausbeute. Als Hauptprodukt entstand das Pyrazolo-pyrimidin II:

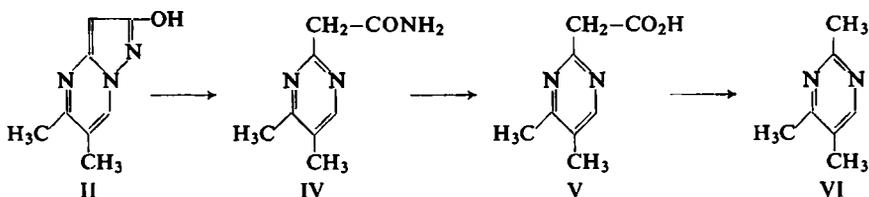


Ebenfalls ein Pyrazolo-pyrimidin bildet sich bei der Umsetzung von 5-Amino-pyrazolon-(3) mit Acetylaceton, wie inzwischen P. SCHMIDT, K. MEIER und J. DRUEY⁴⁾ festgestellt haben.

Die Konstitution der synthetisierten Pyrazolo-pyridine ermittelten wir durch hydrierende Spaltung. Mit Hilfe von Raney-Nickel wurde in alkoholischer Lösung die N-N-Bindung des Pyrazolonringes gespalten, so daß 2-Amino-nicotinsäureamide (IIIa, c, e, f) entstanden, deren Konstitution gesichert ist.



Der umgekehrte Weg, aus 2-Amino-nicotinsäureamiden durch Dehydrierung Pyrazolo-pyridine zu erhalten, führte nicht zum Ziel.



⁴⁾ Angew. Chem. 70, 344 [1958].

Durch hydrierende Spaltung von II mit Raney-Nickel wurde 4.5-Dimethyl-pyrimidin-essigsäure-(2)-amid (IV) erhalten, das zu 4.5-Dimethyl-pyrimidin-essigsäure-(2) (V) verseift wurde. Dessen Decarboxylierung ergab schließlich 2.4.5-Trimethyl-pyrimidin (VI). Damit ist die Konstitution von II bewiesen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

5-Amino-pyrazolon-(3): Vom Cyanessigsäure-äthylester ausgehend, wurde nach R. v. ROTHENBURG⁵⁾ Cyanessigsäure-hydrazid hergestellt.

99 g (1 Mol) *Cyanessigsäure-hydrazid* wurden mit einer Lösung von 89 g (1.3 Mol) *Natriumäthylat* in 400 ccm Äthanol 1 Stde. auf 100° erhitzt. Schon nach 5 Min. fiel ein gelber Niederschlag aus. Nach dem Abkühlen wurde das Salz abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 116 g (97% d. Th.).

Aus einer konz. wäßrigen Lösung des Na-Salzes wurde das freie *5-Amino-pyrazolon-(3)*⁶⁾ durch Eisessig gefällt. Schmp. 204°.

3.6-Dihydroxy-4-methyl-1-pyrazolo[3.4-b]pyridin (Ia): Die Lösung von 12.1 g des *Na-Salzes des 5-Amino-pyrazolons-(3)* (0.1 Mol) in 45 ccm Wasser wurde unter kräftigem Rühren mit 13.0 g *Acetessigester* (0.1 Mol) langsam erwärmt, bis eine klare Lösung entstand. Nach dem Abkühlen erstarrte die Lösung zu einem weißen Kristallbrei. Das Salz wurde abfiltriert, in Wasser gelöst und die Lösung mit Eisessig angesäuert. Es fiel die freie *Verbindung Ia* in weißen Kristallen an. Ausb. 16.2 g (98% d. Th.). Schmp. 335° (Zers.) (aus Methanol). Ia ist sehr leicht löslich in Alkalien, löslich in Dimethylformamid, schwer löslich in Methanol und Äthanol und sehr schwer löslich in Wasser.

C₇H₇N₃O₂ (165.2) Ber. C 50.91 H 4.27 N 25.45 Gef. C 51.12 H 4.39 N 25.62

3.4.6-Trihydroxy-1-pyrazolo[3.4-b]pyridin (Ib): Eine Lösung von 10.5 g *Natriumäthylat* in 100 ccm Äthanol wurde mit 8 g *Malonsäure-diäthylester* (0.05 Mol) und 4.95 g *5-Amino-pyrazolon-(3)* (0.05 Mol) etwa 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Man filtrierte die ausgefallenen grauweißen Kristalle ab und löste sie in Wasser. Diese alkalische Lösung wurde mit Eisessig angesäuert, und die ausgefallenen weißen Kristalle wurden abfiltriert. Ausb. 7.1 g (85.5% d. Th.). Schmp. 370° (aus Eisessig). Ib ist sehr leicht löslich in Alkalien, löslich in Eisessig und Dimethylformamid, schwer löslich in Wasser.

C₆H₅N₃O₃ (167.1) Ber. C 43.12 H 3.02 N 25.15 Gef. C 43.23 H 3.14 N 25.12

3-Hydroxy-6-methyl-1-pyrazolo[3.4-b]pyridin (Ic): Als Dicarboxylkomponente wurde das Na-Salz des Formyl-acetons benutzt, das wir in Abänderung der Literaturangaben⁷⁾ analog dem Na-Salz des [Hydroxymethylen-methyl]-äthylketons⁸⁾ herstellten.

Eine Lösung von 12.1 g *Na-Salz des 5-Amino-pyrazolons-(3)* (0.1 Mol) in 30 ccm Wasser wurde mit 11.1 g *Na-Salz des Formyl-acetons* (0.12 Mol) in 15 ccm Wasser in Gegenwart von 2.5 g Piperidinacetat 2 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, wobei sie sich rot färbte. Nach dem Abkühlen wurde mit Eisessig neutralisiert. Dabei fiel Ic in gelben Kristallen aus. Ausb. 9.9 g (66% d. Th.). Schmp. 282° (aus Äthanol). Die Substanz ist sehr leicht löslich in Alkalien und Dimethylformamid, leicht löslich in warmem Äthanol und Methanol und löslich in Wasser.

C₇H₇N₃O (149.2) Ber. C 56.37 H 4.73 N 28.18 Gef. C 56.48 H 4.94 N 28.32

⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 687 [1894].

⁶⁾ B. HEPNER und S. FAJERSZTEJN, Bull. Soc. chim. France 4, 854 [1937].

⁷⁾ W. S. JOHNSON, E. WOROCH und F. J. MATHEWS, J. Amer. chem. Soc. 69, 570 [1947].

⁸⁾ E. BENARY, H. MEYER und K. CHARISIUS, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 109 [1926].

Der Misch-Schmp. mit dem entsprechenden 2-Hydroxy-5-methyl-1-imidazo[b]pyridin (286°) war erwartungsgemäß erniedrigt (247°).

3-Hydroxy-6-phenyl-1-pyrazolo[3.4-b]pyridin (Id): Eine Lösung von 6 g *Na-Salz des 5-Amino-pyrazolons-(3)* (0.05 Mol) in 30 ccm Wasser wurde mit 8.5 g des *Na-Salzes des ω -Formyl-acetophenons* in 20 ccm Wasser in Gegenwart von 2 g Piperidinacetat 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sie sich rot färbte. Nach dem Abkühlen wurde mit Eisessig schwach angesäuert. Beim Reiben mit dem Glasstab fiel *Id* als gelblich-weißer Niederschlag aus. Ausb. 6.7 g (64% d. Th.). Schmp. 288° (aus Methanol). *Id* ist sehr leicht löslich in Alkalien und Dimethylformamid, leicht löslich in warmem Methanol und Äthanol, löslich in Wasser, Methanol und Äthanol und läßt sich auch aus Dimethylformamid/Wasser (1:1) umkristallisieren.

$C_{12}H_9N_3O$ (211.2) Ber. C 68.24 H 4.29 N 19.90 Gef. C 68.31 H 4.50 N 19.88

3-Hydroxy-5.6-dimethyl-1-pyrazolo[3.4-b]pyridin (Ie) und 2-Hydroxy-5.6-dimethyl-pyrazolo[2.3-a]pyrimidin bzw. 2-Hydroxy-6.7-dimethyl-pyrazolo[2.3-a]pyrimidin (II): Eine Lösung von 6 g *Na-Salz des 5-Amino-pyrazolons-(3)* (0.05 Mol) in 20 ccm Wasser wurde mit einer filtrierten Lösung von 6 g *Na-Salz des 2-Methyl-butanon-(3)-als-(1)⁷⁾* in 10 ccm Wasser und 2 g Piperidinacetat 2 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Die Lösung verfärbte sich rot und wurde wie üblich aufgearbeitet. Der mit Essigsäure gefällte Niederschlag (ein Gemisch von *Ie* und *II*) zeigte eine orange Farbe. Gesamtausb. 5.1 g (62% d. Th.).

a) Der Niederschlag wurde mit heißem Äthanol extrahiert. Beim Erkalten des Äthanols kristallisierte *II* aus. Ausb. 3.4 g (67% des Kondensationsproduktes). Schmp. 239° (aus Äthanol); Sintern ab 226°. Die Substanz ist sehr leicht löslich in Alkalien, Dimethylformamid und warmem Äthanol, leicht löslich in Methanol und Äthanol und löslich in Wasser.

$C_8H_9N_3O$ (163.2) Ber. C 58.88 H 5.56 N 25.76 Gef. C 58.91 H 5.57 N 25.91

b) Der Extraktionsrückstand (*Ie*) fiel in einer Menge von 1.7 g an. Schmp. 343°. Die Substanz ist sehr leicht löslich in Alkalien, leicht löslich in Dimethylformamid, löslich in warmem Methanol und sehr schwer löslich in Äthanol und Wasser.

$C_8H_9N_3O$ (163.2) Ber. C 58.88 H 5.56 N 25.76 Gef. C 58.96 H 5.60 N 25.96

3-Hydroxy-5.6.7.8-tetrahydro-1-pyrazolo[3.4-b]chinolin (If): Die Aufschlammung von 3 g *5-Amino-pyrazolon-(3)* (0.25 Mol) und 3.7 g *Na-Salz des 1-Formyl-cyclohexanons-(2)* in 40 ccm absol. Äthanol wurde 2 Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach weiteren 2 Stdn. wurde vom Niederschlag abfiltriert. Der Filtrerrückstand wurde in wenig Wasser gelöst und mit Eisessig neutralisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 297° (aus Äthanol). Ausb. 3.4 g (73% d. Th.).

$C_{10}H_{11}N_3O$ (189.2) Ber. C 63.48 H 5.86 N 22.21 Gef. C 63.61 H 5.91 N 22.24

Strukturbeweis durch hydrierende Spaltung

6-Hydroxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureamid (IIIa): Die Suspension von 1 g *Ia* und 10 g Raney-Nickel in 230 ccm Äthanol wurde 2 Stdn. unter Rühren erhitzt, die heiße Lösung filtriert und der Alkohol vom Filtrat abdestilliert. Der Rückstand, 0.65 g (65% d. Th.), wurde mit Äther gewaschen und zweimal aus Toluol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit *6-Hydroxy-2-amino-4-methyl-nicotinsäureamid*⁹⁾ 250°.

2-Amino-6-methyl-nicotinsäureamid (IIIc): Wie *IIIa* durch 2¹/₂stdg. Erhitzen von 0.5 g *Ic* und 8 g Raney-Nickel in 200 ccm Äthanol. Ausb. 0.45 g (90% d. Th.). Schmp. (aus Toluol) und Misch-Schmp. mit *2-Amino-6-methyl-nicotinsäureamid*⁹⁾ 219°.

⁹⁾ A. DORNOW und E. NEUSE, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287, 364 [1954].

2-Amino-5.6-dimethyl-nicotinsäureamid (IIIe): Aus 0.5 g *Ie* durch 3stdg. Erhitzen mit 8 g Raney-Nickel in 200 ccm Äthanol. Ausb. 0.5 g (99% d. Th.). Schmp. 230° (aus Toluol). Der Misch-Schmp. mit *2-Amino-5.6-dimethyl-nicotinsäureamid*¹⁰⁾ war ohne Depression.

2-Amino-5.6.7.8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3)-amid (III f): Durch 3stdg. Erhitzen von 2 g *If* mit 12 g Raney-Nickel in 300 ccm Äthanol. Ausb. 1.2 g (55% d. Th.). Schmp. 223° (aus Toluol). Misch-Schmp. mit *2-Amino-5.6.7.8-tetrahydro-chinolin-carbonsäure-(3)-amid*⁹⁾ ohne Depression.

4.5-Dimethyl-pyrimidin-essigsäure-(2)-amid (IV): Durch 3 $\frac{1}{2}$ stdg. Erhitzen von 1.5 g *II* mit 15 g Raney-Nickel in 500 ccm Äthanol. Ausb. 1.3 g (87% d. Th.). Schmp. 182° (aus Toluol).

$C_8H_{11}N_3O$ (165.2) Ber. C 58.16 H 6.71 N 25.44 Gef. C 58.31 H 6.88 N 25.53

4.5-Dimethyl-pyrimidin-essigsäure-(2) (V): 0.7 g *IV* wurden in 5 ccm konz. Salzsäure gelöst und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der Neutralisation mit Natriumhydroxyd/Natriumacetatlösung fielen weiße Kristalle aus. Ausb. 0.6 g (85.5% d. Th.). Schmp. 258° (aus Methanol). *V* ist sehr leicht löslich in Alkalien.

$C_8H_{10}N_2O_2$ (166.2) Ber. C 55.83 H 6.06 N 16.90 Gef. C 56.07 H 5.88 N 17.25

2.4.5-Trimethyl-pyrimidin (VI): 3 g *V* wurden im Metallbad auf 250° erwärmt. Unter CO_2 -Entwicklung destillierte bei etwa 235° eine farblose Flüssigkeit über. Sdp.₁₂ 107°. Ausb. 2.1 g (90% d. Th.) *VI*.

$C_7H_{10}N_2$ (122.2) Ber. C 68.80 H 8.25 N 22.93 Gef. C 68.75 H 8.37 N 23.11

Mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung fällt das *Pikrat von VI*. Schmp. 198° (aus Äthanol).

$C_7H_{10}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (351.3) Ber. C 44.47 H 3.73 N 19.94 Gef. C 44.50 H 3.97 N 20.06

¹⁰⁾ A. DORNOW und E. NEUSE, Chem. Ber. 84, 300 [1951].