

Beiträge zur Chemie der Enaminoketone, 2. Mitt.:

Darstellung von Pyrazolo-pyridinen aus Enaminoketonen

Von

H. Junek und Ilse Wrtilek

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 19. April 1969)

Es wird über die Verwendung von Enaminoketonen zur Synthese von Pyrazolo[3,4-*b*]pyridinderivaten aus Aminopyrazolen berichtet. Mit Aminomethylencyclohexanon wird ein Pyrazolo[3,4-*c*]isochinolin erhalten. IR- und NMR-Spektren sowie Vergleiche mit bereits bekannten Substanzen bestätigen die Strukturen.

Contributions to the Chemistry of Enamino Ketones, II: Synthesis of Pyrazolo-pyridines Starting from Enamino Ketones

The application of enamino ketones in the synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives from aminopyrazoles is reported. With aminomethylencyclohexanone a pyrazolo[3,4-*c*]isoquinoline is obtained. The structures are proved by IR- and NMR-spectra and by comparison with known substances.

Die wichtigsten Methoden zur Synthese von Pyrazolo[3,4-*b*]pyridinen bzw. Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinen stellen die Bicyclisierung der Cyanacetylhydrazone von 1,3-Diketonen nach Ried¹ sowie die von Papini² beschriebene Kondensation von 3-Aminopyrazolon mit 1,3-Dicarbonylverbindungen dar. Die Umsetzung von Enaminoketonen mit Glutazin zu 1,6-Naphthylpyridinderivaten³ ließ eine analoge Reaktion der ersteren

¹ W. Ried und E. Koecher, Ann. Chem. **647**, 116 (1961); s. auch W. Ried und K.-P. Peuchert, Ann. Chem. **660**, 104 (1962).

² P. Papini und P. Venturini, Gazz. chim. ital. **83**, 861 (1953); M. Ridi, S. Checchi und P. Papini, ibid. **84**, 769 (1954); S. Checchi, P. Papini und M. Ridi, ibid. **85**, 1558 (1955); P. Papini, S. Checchi und M. Ridi, ibid. **87**, 931 (1957); M. Ridi, P. Papini und S. Checchi, ibid. **91**, 973 (1961).

³ H. Junek und A. R. O. Schmidt, Mh. Chem. **100**, 570 (1969).

mit dem strukturell verwandten 3-Aminopyrazolon (1) erwarten. Darüber soll im folgenden berichtet werden. Die Verwendung von Enaminoketonen zur Darstellung von Pyrazolopyridinen hat den Vorteil, daß verschieden substituierte Enaminoketone leicht zugänglich sind^{4, 5} und die Kondensation mit dem Pyrazolon in Eisessig eine einfache, kurze Reaktion mit sehr guten Ausbeuten ist. Aus β -Benzoyl-N-dimethylvinylamin (3) und 1 wird so das 4-Phenyl-3,7-dihydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-on (5) in einer Ausb. von 93% d. Th. erhalten.

Ried und Koecher¹, Dornow und Siebrecht⁶ sowie Schmidt⁷ haben darauf hingewiesen, daß bei der Kondensation von Dicarboxylverbindungen mit Aminopyrazolon ein Isomerengemisch auftreten kann, da neben 1 auch die tautomere Form 1a zu erwarten ist. Bei der Umsetzung des Enaminoketons 4 wird primär das 6-Methyl-4-phenyl-3,7-dihydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-on (6) isoliert. Aus der Mutterlauge kann noch das isomere 5-Methyl-7-phenyl-1,2-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-on (8) gewonnen werden, dessen Bildung im nachstehenden Formelschema durch die Annahme eines Zwischenproduktes veranschaulicht wird. Das nach Ried und Koecher¹ aus Benzoylacetone und 1 hergestellte Vergleichspräparat ist mit 8 identisch. Die IR- und NMR-Spektren von 6 und 8 bestätigen die angegebenen Strukturen (s. exper. Teil).

Bei Verwendung von unsymm. Dicarboxylverbindungen ist eine weitere Möglichkeit der Isomerie gegeben¹. Enaminoketone zeigen diese Erscheinung unseren Erfahrungen nach in Eisessig als Kondensationsmittel nicht. Die Reaktion läuft unter diesen Bedingungen stets so, daß die Carbonylgruppe der Enaminoketone mit der angebotenen Methylenkomponente reagiert und die prim., sek. oder tert. Aminogruppe der Enaminoketone sich mit der Aminogruppe kondensiert.

Auch das N-Phenyl-aminopyrazolon (2) ist zu Kondensationen mit Enaminoketonen geeignet. Auf diese Weise wird aus 3 das Diphenylpyrazolo[3,4-*b*]pyridin 7 und durch Umsetzung mit dem Aminomethylen-cyclohexanon (9) das tricyclische Hexahydro-pyrazolo[3,4-*c*]isochinolin (11) dargestellt.

Bei den angeführten Pyrazolo-pyridinen 5, 6 und 7, ferner beim Pyrazolopyrimidin 8 sowie beim Pyrazoloisochinolin 11 ist die Ausbildung tautomerer Formen gegeben, wobei durch Prototropie eine Hydroxylgruppe anstelle des Carbonyls auftreten würde⁸. In den IR-Spektren der angegebenen Verbindungen finden sich dafür Hinweise.

⁴ Houben-Weyl, Meth. Organ. Chemie, XI/1, S. 170, Thieme, Stuttgart 1957.

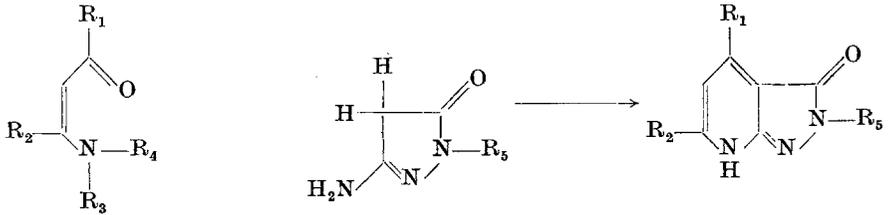
⁵ S. Hünig, E. Benzinger und E. Lücke, Chem. Ber. **90**, 2833 (1957).

⁶ A. Dornow und M. Siebrecht, Chem. Ber. **93**, 1106 (1960).

⁷ P. Schmidt, K. Meier und J. Druey, Angew. Chem. **70**, 344 (1958); P. Schmidt, K. Eichenberger und M. Wilhelm, *ibid.* **73**, 15 (1961).

⁸ Susanne Refn, Spectrochim. Acta **17**, 40 (1961).

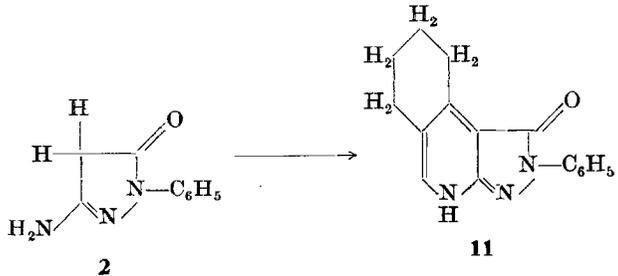
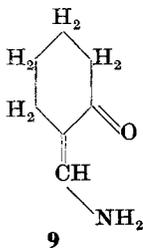
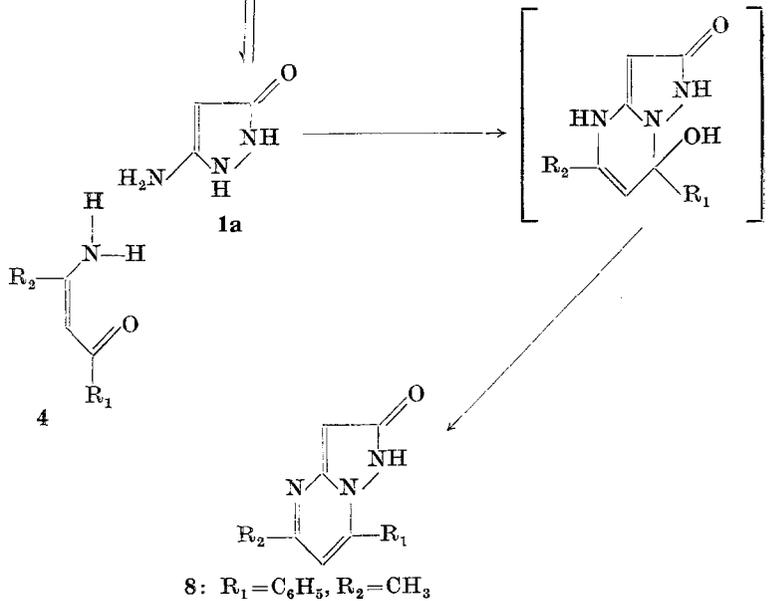
Ebenso wie bei den 1,3-Dicarbonylverbindungen kann für einen Ringschluß zu N-Heterocyclen auch 5-Amino-3-methyl-1-phenyl-pyrazol

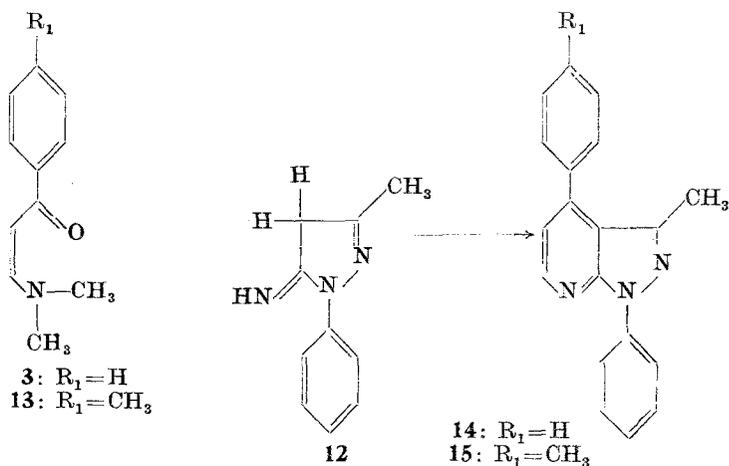


3: $R_1 = C_6H_5, R_2 = H, R_3 = R_4 = CH_3$
 4: $R_1 = C_6H_5, R_2 = CH_3, R_3 = R_4 = H$

1: $R_5 = H$
 2: $R_5 = C_6H_5$

5: $R_1 = C_6H_5, R_2 = R_5 = H$
 6: $R_1 = C_6H_5, R_2 = CH_3, R_5 = H$
 7: $R_1 = R_5 = C_6H_5, R_2 = H$





(12) eingesetzt werden⁹⁻¹¹. Mit den Enaminoketonen 3 und 13 gelangt man so zu den Pyrazolo[3,4-*b*]pyridinen 14 bzw. 15. Beim Einsatz von Aminothiazol, Aminopyridin und Aminopyrimidin können keine analogen Cyclisierungsprodukte, sondern nur offenkettige Substitutionsprodukte gefaßt werden. Über die Struktur und Eigenschaften dieser Verbindungen wird gesondert berichtet werden.

Die Anfertigung und Auswertung der Spektren verdanken wir Herrn Dr. *H. Sterk* am hiesigen Institut.

Experimenteller Teil

1. 4-Phenyl-3,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-on (5)

0,8 g 3-Amino-5-pyrazolon (1) werden mit 1,4 g 3-Dimethylamino-1-phenyl-2-propen-1-on (3) in 15 ml Eisessig 10 Min. zum Sieden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit wenig Wasser versetzt und so 1,5 g Rohprodukt (93% d. Th.) erhalten. Zur Reinigung wird 5 aus Eisessig/Wasser, Äthanol oder Nitrobenzol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 279° (u. Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. Ber. C 68,23, H 4,29, N 19,90.
Gef. C 68,01, H 4,10, N 20,02.

2. 6-Methyl-4-phenyl-3,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-on (6) und 5-Methyl-7-phenyl-1,2-dihydro-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-on (8)

Man erhitzt 0,9 g 3-Amino-5-pyrazolon (1) und 0,8 g 3-Amino-3-methyl-1-phenyl-2-propen-1-on (4) in 10 ml Eisessig für 15 Min. zum Sieden. Durch

⁹ *C. Bülow*, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 3401 (1910).

¹⁰ *H. Dorn* und *A. Zubek*, Angew. Chem. **79**, 981 (1967).

¹¹ *M. Ridi*, *S. Checchi* und *P. Papini*, Gazz. chim. ital. **85**, 1558 (1955); *S. Checchi*, *P. Papini* und *M. Ridi*, ibid. **86**, 631 (1956).

Abkühlen wird ein Niederschlag erhalten (0,2 g), der aus Eisessig, Nitrobenzol oder Chlorbenzol umkristallisiert wird. Gelbe Nadeln (8), die bei 245—246° schmelzen.

$C_{13}H_{11}N_3O$. Ber. C 69,30, H 4,92, N 18,66.
Gef. C 68,97, H 4,60, N 18,27.

Die Mutterlauge des Reaktionsgemisches wird mit wenig Wasser versetzt, worauf 6 in hellgelben Nadeln anfällt (0,9 g). Zur Vorreinigung wird mehrmals in Eisessig gelöst, vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat wieder mit Wasser versetzt. Farblose Nadeln aus Nitrobenzol oder Chlorbenzol vom Schmp. 237—242°.

$C_{13}H_{11}N_3O$. Ber. C 69,30, H 4,92, N 18,66.
Gef. C 69,31, H 4,73, N 18,65.

3. 2,4-Diphenyl-3,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-on (7)

Durch Erhitzen von 0,9 g 3-Amino-1-phenyl-5-pyrazolon (2) mit 0,9 g des Enaminoketons 3 in 10 ml Eisessig für 5 Min. wird aus der dunkelroten Lösung ein Niederschlag erhalten (0,9 g = 63% d. Th.), der aus Nitrobenzol oder Chlorbenzol umkristallisiert wird. Farblose Nadeln, Schmp. 251°.

$C_{18}H_{13}N_3O$. Ber. C 75,24, H 4,56, N 14,63.
Gef. C 75,46, H 4,67, N 14,79.

4. 2-Phenyl-2,4,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]isochinolin-1-on (11)

0,9 g 3-Amino-1-phenyl-5-pyrazolon (2), 0,63 g Aminomethylencyclohexanon 9, 10 ml Eisessig, 5 Min. Siedetemp. Das Reaktionsgemisch wird noch in der Hitze mit 10 ml Wasser versetzt, worauf 0,7 g (53% d. Th.) Rohprodukt erhalten werden. Rote Prismen aus Chlorbenzol, die bei 238—240° u. Zers. schmelzen.

$C_{16}H_{15}N_3O$. Ber. C 72,43, H 5,69, N 15,84.
Gef. C 72,37, H 5,39, N 15,88.

5. 3-Methyl-1,4-diphenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (14)

0,9 g 5-Amino-3-methyl-1-phenyl-pyrazol (12) mischt man mit 0,9 g 3-Dimethylamino-1-phenyl-2-propen-on (3), gibt 10 ml Eisessig zu und erhitzt 2 Min. zum Sieden. Nach dem Erkalten wird mit 10 ml Wasser und 2 ml Aceton versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol wird von wenig, leichtlöslichem Nebenprodukt abgetrennt und 0,8 g 14 in langen, gelblichen Nadeln erhalten, die bei 126—128° schmelzen.

$C_{19}H_{15}N_3$. Ber. C 79,98, H 5,30, N 14,72.
Gef. C 79,94, H 5,24, N 14,64.

6. 3-Methyl-4-p-methylphenyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (15)

1,7 g 5-Amino-3-methyl-1-phenyl-pyrazol (12), 1,9 g 3-Dimethylamino-1-p-methylphenyl-2-propen-1-on (13), 17 ml Eisessig, 20 Min. Siedetemperatur. Nach dem Erkalten wird mit 5 ml Wasser und 2 ml Äthanol versetzt und damit angerieben (Ausb. 1,45 g = 48% d. Th.). Gelbe Prismen aus Äthanol, Schmp. 106—108°.

$C_{20}H_{17}N_3$. Ber. C 80,24, H 5,72, N 14,04.
Gef. C 79,77, H 5,33, N 14,05.

7. Angaben zu den IR- und NMR-Spektren

Eine Analyse der IR-Spektren (in KBr) der angeführten Verbindungen zeigt, daß charakteristische Unterschiede vor allem im Bereich um 1600 K liegen, wie aus nachfolgender Zusammenstellung ersichtlich ist:

Verbindung:	5	6	7	8	11	14	15
K:	1630	1610	1640	1620	1660, 1620	1590	1590

Die N-phenyl-substituierten Heterocyclen **7** und **11** weisen also eine Absorption bei 1660 und 1640 K auf, während **5**, **6** und **8** starke, breite Absorptionssignale im Bereich von 1630—1600 K zeigen. Die tiefe Bandenlage spricht für die Annahme einer Tautomerie im Sinne der Ausbildung einer Hydroxylgruppe, da die durch Konjugation und H-Brücken hervorgerufene Verschiebung der C=O-Absorption nur zu einem Erwartungswert von 1640—1630 K führen müßte.

Die Protonenresonanzspektren von **6** und **8** lassen die Isomerie dieser beiden Verbindungen erkennen. Im NMR-Spektrum von **8** erscheint die Methylgruppe bei 2,5 ppm, das Proton in Position **3** bei 5,8, sowie das aromatische Proton (Stelle **6**) bei 6,8 ppm. Der Aromat (AA'BB'C) absorbiert bei 7,5—8,2 ppm. Bei Verbindung **6** findet sich das Proton der Position **5** bei 7,5 ppm, die Methylgruppe bei 2,7; der Aromat (AA'BB'C) erscheint bei 7,5 bis 8,2 ppm.

Die Angaben der chemical shifts erfolgten in ppm (δ -Werte) bezogen auf TMS als inneren Standard.