

УДК 547.859.1

ВЗАЄМОДІЯ 1,3-ДИМЕТИЛ-5-АМІНОПІРАЗОЛА З 3-АРОЇЛАКРИЛОВИМИ КИСЛОТАМИ: СИНТЕЗ ПІРАЗОЛО[3,4-В]ПІРИДИНІВ

© 2011 Н. М. Колос, М. В. Череватенко, М. В. Толстолужський

Реакцією 3-ароїлакрилових кислот з 1,3-диметил-5-амінопіразолом в ацетонітрилі синтезовано 6-арил-1,3-диметил-4-карбокси-4,5-дигідро-1Н-піразоло[3,4-в]піридини. Проведено окислювальне декарбоксілювання ряду дигідропіразоло[3,4-в]піридинів у присутності церій-амоній нітрату.

Ключові слова: 3-ароїлакрилові кислоти, 1-метил-3-*R*-5-амінопіразоли, 6-арил-1,3-диметил-4-карбокси-4,5-дигідро-1Н-піразоло[3,4-в]піридини, 6-арил-1,3-диметил-1Н-піразоло[3,4-в]піридини, синтез, окислювальне декарбоксілювання.

Добре відомо, що 3-ароїлакрилові кислоти та їх похідні є зручними поліелектрофільними реагентами в синтезі шестичленних гетероциклів [1-5]. Формальні схеми [4+2], [3+3] або [2+4]-циклопрієднання характеризують взаємодію цих сполук з 1,4-, 1,3- або 1,2-бінуклеофілами, відповідно. Особливий інтерес викликають реакції 3-ароїлакрилових кислот з α -аміноазолами - типовими 1,3-бінуклеофілами, бо дозволяють здійснювати регіоселективний синтез азотовмісних гетероциклів. Так нами було показано, що естери 3-ароїлакрилових кислот з 1-феніл-3-метил-(**2a**) і 3-(*n*-метилфеніл)-5-амінопіразолами (**3a**) утворюють дигідропіразоло[3,4-в]піридинові (**4**) або дигідропіразоло[1,5-а]піримідинові (**5**) структури, відповідно [6].

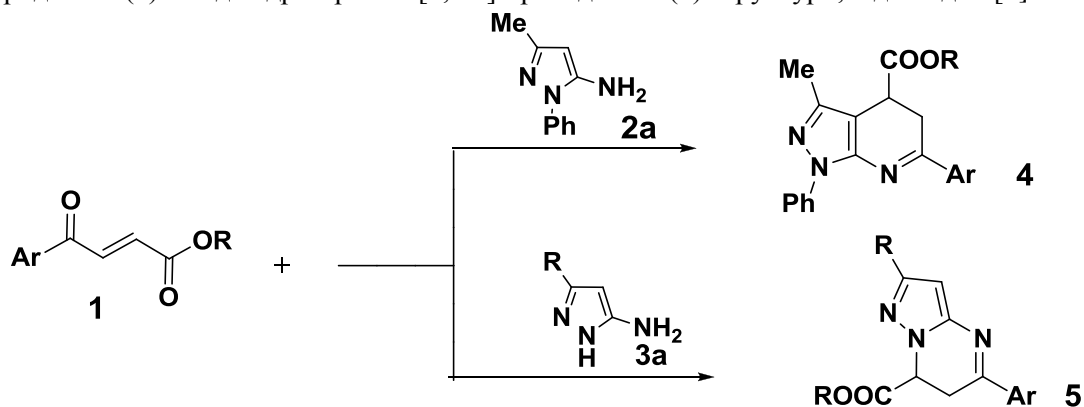
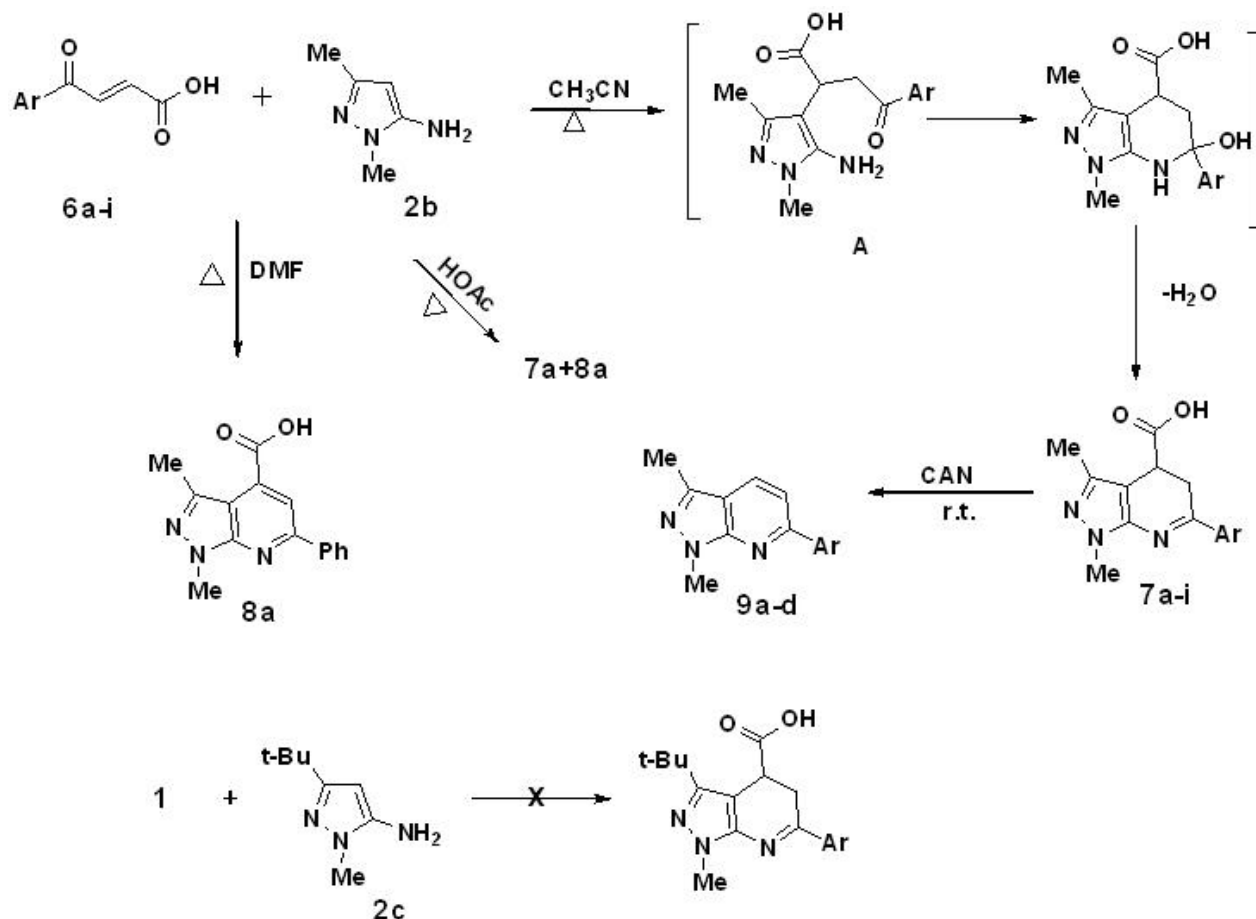


Схема 1

Ця робота присвячена синтезу нових похідних піразоло[3,4-в]піридину на основі β -ароїлакрилових кислот **6a-i**, 1,3-диметил- та 1-метил-3-третбутил-5-амінопіразолів **2b,c**. Літературні дані свідчать про широкий спектр фармакологічної активності цього класу сполук. Їм притаманна антибактеріальна [7, 8], антидіабетична [9], канцеростатична активності [10], деякі похідні виступають інгібіторами аденозинових рецепторів [11,12], інгібіторами глікогенсинтез [13].

Обговорювана реакція включає утворення іонних інтермедіатів, тому для проведення синтезу нами були випробувані полярні розчинники. Однак, проведення реакції в метанолі (умови взаємодії естерів **1** з 5-амінопіразолами, схема 1) зумовило низький вихід цільових продуктів. Використання оцтової кислоти дозволило підвищити вихід, але при цьому спостерігалось утворення суміші двох продуктів (контроль ТШХ). Найкращі результати було отримано при кип'ятінні кислот **6a-i** з амінопіразолом **2b** в ацетонітрилі, де продукти **7a-i** випадали у осад із реакційної суміші в ході реакції.



6,7a-i: Ar = Ph (a), Ar = 4-ClC₆H₄ (b), Ar = 4-FC₆H₄ (c), Ar = 2-FC₆H₄ (d), Ar = 3,4-(F)₂C₆H₃ (e), Ar = 3-CF₃C₆H₄ (f), Ar = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (g), Ar = 4-CH₃SO₂C₆H₄ (h); Ar = 2-CH₃C₆H₄ (i);
9a-d: Ar = 4-FC₆H₄ (a), Ar = 2-FC₆H₃ (b), Ar = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (c), Ar = 4-CH₃SO₂C₆H₄ (d).

Схема 2

Взаємодія проходить через стадію нуклеофільного приєднання за α -положенням кислоти **6** з наступною циклізацією, що підтверджується виділенням близьких за структурою α -адуктів С-нуклеофільного приєднання в реакції 1,2-діаміно-4-фенілімідазолу та 3-ароїлакрилових кислот [14]. Утворення інтермедиату **A** є лімітуючою стадією процесу, однак виділити його не вдається, що пов'язано з швидким проходженням стадії конденсації [15,16]. Хотілося б зазначити, що використання різноманітних розчинників (спирти, ДМФА, НОАс, ацетонітрил), варіювання умов реакції не привели до утворення нових продуктів у випадку кислот **6** і амінопіразолу **2c**: із реакційної суміші виділялися тільки вихідні компоненти. Відсутність взаємодії у цьому випадку зумовлена стеричним ефектом трет-бутильної групи на стадії нуклеофільного приєднання, що опосередковано підтверджує запропоновану вище схему утворення сполук **7a-i**.

Формування піразолопіридинового біциклу в даній реакції було очікуваним [17, 18] і є додатковим підтвердженням висновку зробленого нами раніше, що 1,3-бінуклеофіли на стадії утворення α -адукта **A** реагують за карбонільною групою, тоді як 1,4-бінуклеофіли – за карбоксильною (або функціоналізованою карбоксильною) групою [19].

Виходи цільових сполук **7a-i** є задовільними і варіюються від характеру замісника в фенільному ядрі. Найкращі результати спостерігаються за наявності сильних електроноакцепторних груп (сполуки **7e-h**) в ароїльному фрагменті. Замісники в *o*-положенні ароматичного ядра (кислоти **6d,i**) дещо зменшують вихід і збільшують час проходження реакції, що, скоріш за все, зумовлено стеричними ускладненнями на стадії циклізації.

Встановлення будови дигідропіразоло[3,4-*b*]піридинів **7a-i** здійснювалось з використанням елементного аналізу, ЯМР ¹H та ¹³C спектроскопії. Особливістю спектрів ЯМР ¹H продуктів **7a-i** є типова AMX система протонів СН- та СН₂-груп дигідроциклу: дублети дублетів протонів

метиленової групи і дублет дублетів протонів метинової групи в області 2.8-3.9 м.ч. Характерними є набір мультиплетів ароматичних протонів, сигналів протонів метильних груп піразольного циклу близько 3.75 і 2.10 м.ч. Слабопольний синглет протону карбоксильної групи зникає при додаванні дейтероводи і знаходиться біля 12.5 м.ч.

Структура піразолопіридинового біциклу підтверджується і спектрами ЯМР ^{13}C на прикладі сполуки **7e**. В спектрі проявляються сигнали всіх атомів карбону, а використання DEPT процедури дозволило провести їх коректне віднесення. Так, на спектрограмі ЯМР ^{13}C DEPT-135 сполуки **7e** проявляються сигнали метильних груп при 12.02 м.ч. і 33.4 м.ч., відповідно; сигнал метиленової групи знаходиться в протифазі при 27.65 м.ч.; метинової групи близько 33.9 м.ч. Також присутні сигнали третинних атомів карбону ароматичного ядра – синглет при 124 м.ч., дублети в області 115 і 117 м.ч.

Таким чином, продуктами реакції аміну **2b** з кислотами **6a-i** в ацетонітрилі є 4,5-дигідропохідні піразолопіридину **7a-i**, що мають карбоксильну групу в положенні 4.

Кип'ятіння кислоти **6a** і аміну **2b** в ДМФА приводить до утворення ароматизованого продукту - 1,3-диметил-6-арил-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонової кислоти **8a**. Про це свідчить поява при 7.9 м.ч. сигналу протона в положенні 5 піридинового циклу, відсутність сигналів протонів метиленової та метинової груп.

Відомо, що дигідропіразолопіридини можуть існувати як в імінній, так енамінній таутомерній формах [20]. Одержані сполуки **7a-i** в розчинах ДМСО- d_6 практично повністю існують в імінній таутомерній формі. Вміст же енамінної форми за даними спектрів ЯМР ^1H не перевищує 5% і знаходиться в межах похибки метода, про що свідчить наявність розширених дублетів протонів H_4 і H_5 дигідроциклу при 4.4 та 5.0 м.ч, відповідно.

Нами була проведена реакція окислювального декарбоксілювання дигідропіразоло[3,4-*b*]піридинів **7** в присутності церій-амоній нітрату (CAN) за умов тривалого перемішування вихідних реагентів в суміші ацетон - вода у співвідношенні 10:1. Отримані таким шляхом продукти **9a-d** не потребували подальшої очистки. Їх спектри ЯМР ^1H засвідчили наявність типової АВ системи *o*-протонів заміщеного піридинового кільця ($J_{4,5} = 8.0$ Гц). Характерним для сполук **9a-d** є зміщення сигналів протонів метильних груп піразольного циклу в область слабого поля (див. експ. частину).

Отже, 3-ароїлакрилові кислоти з 1,3-диметил-5-амінопіразолом в ацетонітрилі утворюють дигідропохідні піразоло[3,4-*b*]піридину, тоді як реакція в ДМФА приводить до гетероароматичного похідного піразоло[3,4-*b*]піридину **8a**, а в оцтовій кислоті нами було одержано суміш дигідро- та ароматизованого продуктів. Встановлено, що дигідропіразоло[3,4-*b*]піридини зазнають окислювального декарбоксілювання у присутності церій-амоній нітрату.

Експериментальна частина

Контроль за перебігом реакцій і чистотою одержаних сполук здійснювався за допомогою ТШХ на пластинах Silufol UV-254 в етилацетаті або в системі метанол/толуен/етилацетат 1:1:1 (УФ, пари йоду). Спектри ЯМР ^1H зареєстровано на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в DMSO- d_6 , внутрішній стандарт ТМС; спектри ЯМР ^{13}C - на спектрометрі Bruker DRX-400 (200 МГц). Елементний аналіз проведено на приладі LECO CHNS-900. Температури плавлення визначено на приладі Кофлера. 3-Ацилакрилові кислоти було одержано за описаними в літературі методиками [21,22]. В синтезі були використані комерційні амінопіразоли **2b,c** фірми Merck.

1,3-Диметил-6-арил-4,5-дигідро-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонової кислоти (7a-i). Загальна методика. Суміш 0.001 моль β -ароїлакрилової кислоти **6** та 0.001 моль аміну **2b** в 2-3 мл ацетонітрилу кип'ятять із зворотним холодильником 1 год. Осад, що утворився фільтрують, промивають ацетонітрилом і 2-3 рази водою порціями по 5 мл. За необхідності продукт кристалізують із суміші етанол-вода (1:1).

1,3-Диметил-6-феніл-4,5-дигідро-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонова кислота (7a). Світло-жовті кристали. Вихід 50 %, т.пл. 222-224°C. Знайдено (%): С 66.51; Н 5.51; N 15.47. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Розраховано (%): С 66.90; Н 5.61; N 15.60. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., $J/\text{Гц}$): 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.86 (dd, 1H, 5- H_A , $J = 17.7, 9.3$), 3.50 (dd, 1H, 5- H_B , $J = 17.7, 3.0$), 3.76 (s, 3H, N- CH_3),

3.84 (dd, 1H, 4-H, $J = 9.3, 2.8$), 7.45-7.50 (m, 3H, Ph), 8.05 (d, 2H, Ph, $J = 8.0$), 12.40 (розш. s, 1H, COOH).

1,3-Диметил-6-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-карбонова кислота (7b). Світло-жовті кристали. Вихід 55 %, т.пл. 226-228°C. Знайдено (%): C 59.51; H 4.51; N 13.57. $C_{15}H_{14}ClN_3O_2$. Розраховано (%): C 59.31; H 4.65; N 13.83. Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., $J/Гц$): 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.86 (dd, 1H, 5- H_A , $J = 17.7, 9.3$), 3.47 (dd, 1H, 5- H_B , $J = 17.7, 3.0$), 3.75 (s, 3H, N- CH_3), 3.84 (dd, 1H, 4-H, $J = 9.3, 2.8$), 7.55 (d, 2H, Ar, $J = 8.5$), 8.06 (d, 2H, Ar, $J = 8.5$), 12.50 (розш. s, 1H, COOH).

1,3-Диметил-6-(4-фторофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-карбонова кислота (7c). Світло-жовті кристали. Вихід 60 %, т.пл. 214-216°C. Знайдено (%): C 62.55; H 4.87; N 14.57. $C_{15}H_{14}FN_3O_2$. Розраховано (%): C 62.71; H 4.91; N 14.63. Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., $J/Гц$): 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.85 (dd, 1H, 5- H_A , $J = 17.7, 9.4$), 3.49 (dd, 1H, 5- H_B , $J = 17.7, 3.0$), 3.75 (s, 3H, N- CH_3), 3.84 (dd, 1H, 4-H, $J = 9.3, 3.0$), 7.32 (t, 2H, Ar, $J = 8.8$), 8.11 (dd, 2H, Ar, $J = 8.7, 5.6$ Гц), 12.50 (розш. c, 1H, COOH).

1,3-Диметил-6-(2-фторофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-карбонова кислота (7d). Білі кристали. Вихід 56 %, т.пл. 187-189°C. Знайдено (%): C 62.50; H 4.97; N 14.47. $C_{15}H_{14}FN_3O_2$. Розраховано (%): C 62.71; H 4.91; N 14.63. Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., $J/Гц$): 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.96 (dd, 1H, 5- H_A , $J = 17.7, 9.4$), 3.49 (dd, 1H, 5- H_B , $J = 17.7, 3.0$), 3.73 (s, 3H, N- CH_3), 3.81 (dd, 1H, 4-H, $J = 9.3, 3.0$), 7.30 - 7.55 (m, 3H, Ar), 7.86 (t, 1H, Ar, $J = 8.7$), 12.50 (розш. s, 1H, COOH).

1,3-Диметил-6-(3,4-дифторофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-карбонова кислота (7e). Світло-жовті кристали. Вихід 65 %, т.пл. 231-233°C. Знайдено (%): C 59.10; H 4.27; N 13.67. $C_{15}H_{13}F_2N_3O_2$. Розраховано (%): C 59.01; H 4.29; N 13.76. Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., $J/Гц$): 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.85 (dd, 1H, 5- H_A , $J = 17.8, 9.2$), 3.47 (д.д, 1H, 5- H_B , $J = 17.8, 3.1$), 3.75 (s, 3H, N- CH_3), 3.81 (dd, 1H, 4-H, $J = 9.3, 3.0$), 7.55 - 7.90 (m, 2H, Ar), 8.02-8.05 (m, 1H, Ar), 12.40 (розш. s, 1H, COOH). ЯМР ^{13}C : 12.0, 27.7, 33.4, 33.9, 99.1, 115.9, 117.6, 124.4, 135.3, 142.9, 145.1, 148.1, 152.3, 163.3, 173.9. DEPT: 12.0 (1- CH_3), 27.7 (5- CH_2), 33.4 (3- CH_3), 33.9 (4-CH), 115.9, 117.6, 124.4 (Ar).

1,3-Диметил-6-(3-трифторометилфеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-карбонова кислота (7f). Світло-жовті кристали. Вихід 65 %, т.пл. 240-242°C. Знайдено (%): C 56.80; H 4.22; N 12.50. $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$. Розраховано (%): C 56.97; H 4.18; N 12.46. Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., $J/Гц$): 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.96 (dd, 1H, 5- H_A , $J = 17.8, 9.3$), 3.51 (dd, 1H, 5- H_B , $J = 17.8, 3.3$), 3.77 (s, 3H, N- CH_3), 3.86 (dd, 1H, 4-H, $J = 9.3, 3.3$), 7.79- 8.31 (m, 4H, Ar), 12.45 (розш. s, 1H, COOH).

1,3-Диметил-6-(3,5-біс(трифторометил)феніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-карбонова кислота (7g). Світло-жовті кристали. Вихід 70 %, т.пл. 197-199 °C. Знайдено (%): C 50.40; H 3.25; N 10.40. $C_{17}H_{13}F_6N_3O_2$. Розраховано (%): C 50.38; H 3.23; N 10.37. Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., $J/Гц$): 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.90 (dd, 1H, 5- H_A , $J = 17.7, 9.0$), 3.58 (dd, 1H, 5- H_B , $J = 17.7, 3.0$), 3.79 (s, 3H, N- CH_3), 3.89 (dd, 1H, 4-H, $J = 9.3, 3.0$), 7.97 (s, 1H, Ar), 8.10. (s, 2H, Ar), 12.75 (розш. s, 1H, COOH).

1,3-Диметил-6-(4-(метилсульфоніл)феніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-карбонова кислота (7h). Світло-жовті кристали. Вихід 68 %, т.пл. 205-207°C. Знайдено (%): C 55.40; H 4.85; N 12.17. $C_{16}H_{17}N_3O_4S$. Розраховано (%): C 55.32; H 4.93; N 12.10. Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., $J/Гц$): 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.93 (dd, 1H, 5- H_A , $^2J = 17.7, 9.3$), 3.25 (s, 3H, CH_3), 3.51 (dd, 1H, 5- H_B , $^2J = 17.7, 3.2$), 3.77 (s, 3H, N- CH_3), 3.88 (dd, 1H, 4-H, $J = 9.5, 3.2$), 8.02 (d, 2H, Ar, $J = 8.6$), 8.12. (d, 2H, Ar, $J = 8.6$), 12.65 (розш. s, 1H, COOH).

1,3-Диметил-6-(2-метил)феніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-карбонова кислота (7i). Світло-жовті кристали. Вихід 40 %, т.пл. 215-217°C. Знайдено (%): C 67.80; H 6.10; N 14.80. $C_{16}H_{17}N_3O_3S$. Розраховано (%): C 67.83; H 6.05; N 14.83. Спектр ЯМР 1H (δ , м.ч., $J/Гц$): 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.89 (dd, 1H, 5- H_A , $J = 17.6, 9.1$), 3.17 (dd, 1H, 5- H_B , $J = 17.6, 2.6$), 3.69 (s, 3H, N- CH_3), 3.80 (dd, 1H, 4-H, $J = 9.1, 2.6$), 7.27-7.37 (m, 3H, Ar), 7.60 (m, 1H, Ar), 12.55 (розш. s, 1H, COOH).

1,3-Диметил-6-феніл-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-карбонова кислота (8a). Суміш 0.001 моль кислоти **6a** і 0.001 моль аміну **2b** в 3 мл ДМФА кип'яють із зворотним холодильником 45 хв. До розчину додають 3 мл бензолу і відфільтровують світло-жовтий осад продукту **8a**, який

кристалізують із бензолу. Одержано 0.17 г (65%) кислоти **8a**, т.пл. 235-237°C. Знайдено (%): С 67.51; Н 4.71; N 15.47. C₁₅H₁₃N₃O₂. Розраховано (%): С 67.40; Н 4.90; N 15.72. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J/Гц): 2.33 (s, 3H, CH₃), 4.09 (s, 3H, N-CH₃), 7.47-7.54 (m, 3H, Ph), 7.90 (s, 1H, 5-H), 8.15 (d, 2H, o-Ph, J = 8.5), 12.60 (розш. s, 1H, COOH).

1,3-Диметил-6-арил-1H-піразоло[3,4-b]піридини (9a-d). Загальна методика. Розчиняють 0.001 моль кислоти **7** в суміші, що вміщує 2.5 ммоль церій-амоній нітрату, 9 мл ацетону і 1 мл води. Розчин перемішують при кімнатній температурі впродовж 2.5-3 год. (контроль ТШХ). В кінці додають 5 мл води, розчинник відганяють на роторному випаровувачі, а осад, що утворився, промивають водою і метанолом.

1,3-Диметил-6-(4-фторофеніл)-1H-піразоло[3,4-b]піридин (9a). Кристали кремового кольору. Вихід 60 %, т.пл. 182-184°C. Знайдено (%): С 69.60; Н 5.05; N 17.47. C₁₄H₁₂FN₃. Розраховано (%): С 69.70; Н 5.01; N 17.42. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J/Гц): 2.49 (s, 3H, CH₃), 4.00 (s, 3H, N-CH₃), 7.34 (t, 2H, J = 8.5, Ar), 7.74 (d, 1H, J = 8.0, 4-H), 8.29-8.22 (m, 3H, Ar + 5-H).

1,3-Диметил-6-(2-фторофеніл)-1H-піразоло[3,4-b]піридин (9b). Кристали кремового кольору. Вихід 55 %, т.пл. 202-203°C. Знайдено (%): С 69.55; Н 5.10; N 17.50. C₁₄H₁₂FN₃. Розраховано (%): С 69.70; Н 5.01; N 17.42. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J/Гц): 2.50 (s, 3H, CH₃), 3.99 (s, 3H, N-CH₃), 7.30-7.56 (m, 4H, (Ar + 4-H), 7.98 (t, 1H, J = 7.5, Ar), 8.28 (d, 1H, J = 8.0, 5-H).

1,3-Диметил-6-(3,5-біс(трифторометил)феніл)-1H-піразоло[3,4-b]піридин (9c). Кристали кремового кольору. Вихід 65 %, т.пл. 195-196°C. Знайдено (%): С 53.60; Н 3.05; N 11.57. C₁₆H₁₁F₆N₃. Розраховано (%): С 53.49; Н 3.09; N 11.70. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J/Гц): 2.52 (s, 3H, CH₃), 4.04 (s, 3H, N-CH₃), 8.06 (d, 1H, J = 8.0, 4-H), 8.20 (s, 1H, Ar), 8.37 (d, 1H, J = 8.0, 5-H), 8.83 (s, 2H, Ar).

1,3-Диметил-6-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразоло[3,4-b]піридин (9d). Кристали кремового кольору. Вихід 55 %, т.пл. 185-186°C. Знайдено (%): С 59.80; Н 5.00; N 13.87. C₁₅H₁₅N₃O₂S. Розраховано (%): С 59.78; Н 5.02; N 13.94. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., J/Гц): 2.50 (s, 3H, CH₃), 3.26 (s, 3H, SO₂CH₃), 4.02 (s, 3H, N-CH₃), 7.84 (d, 1H, J = 8.0, 4-H), 8.05 (d, 2H, J = 8.0, Ar), 8.32 (d, 1H, J = 8.0, 5-H), 8.43 (d, 2H, J = 8.0, Ar).

Література

1. N. Kolos, T. Beryozkina, V. Orlov. Cyclocondensations of β-aroilacrylic acids with heterocyclic *o*-diamines. *Heterocycles*, 2003, Vol. 60, N 9, p. 2115–2123.
2. A. Dandia, M. Sati, A. Loupy. Dry-media one-pot syntheses of fluorinated-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines under microwave activation. *Green Chem.*, 2002, Vol.4, p. 599-602.
3. T. Seki, H. Sakata, Y. Iwanami. 3-Phenacylidene-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-ones and 2-phenacylidene-1,2-dihydro-4H-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-ones. *J. Heterocycl. Chem.*, 1995, Vol. 32, p. 347-348.
4. Р.Дж. Хачикян, Н.В. Карамян, Г.А. Паносян, М.Г. Инджикян. Взаимодействие β-ароилакриловых кислот с N-нуклеофилами. *Изв. АН, Сер. хим.*, 2005, №8, с. 1923-1927.
5. Р.Дж. Хачикян, Н.В. Товмасян, М.Г. Инджикян. Реакция β-ароилакриловых кислот с бромидом трифенилфосфина и определение конечных продуктов. *Журн. общ. химии*, 2005, Т. 75, №12, с. 1984-1988.
6. Л.Ю. Коваленко. Естери та аміди β-ароїлакрилових кислот в реакціях з 1,3- та 1,4-бінуклеофілами. Дис. канд. хім. наук, Харків, 2008.
7. B. Leal, I.F Afonso, C.R Rodrigues P.A Abreu. Antibacterial profile against drug-resistant *Staphylococcus epidermidis* clinical strain and structure-activity relationship studies of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine and thieno[2,3-b]pyridine derivatives. *Bioorganic & Medical Chem.*, 2008, Vol. 16, p. 196-204.
8. H. Foks, D. Pancechowska-Ksepko, A. Kedzia, Z. Zwolska, M. Janowiec, E. Augustynowicz-Kopec. Synthesis and antibacterial activity of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazine and –pyridine derivatives. *Farmaco*, 2005, Vol. 60, p. 513-517.
9. H. Höhn, I. Polacek, E. Schulze. Potential antidiabetic agents. Pyrazolo(3,4-b)pyridines. *J. Med. Chem.*, 1973, Vol. 16, p. 1340-1346.

10. P. Nantka-Namirski, L. Kaczmarek. Cancerostatica. I. synthesis of some pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1978, Vol. 30, p. 563-568.
11. T. Tuccinardi, S. Schenone, F. Bondavalli, C. Brullo, O. Bruno, L. Mosti, A.T. Zizzari, C. Tintori, F. Manetti, O. Ciampi, M.L. Trincavelli, C. Martini, A. Martinelli, M. Botta. Substituted pyrazolo[3,4-b]pyridines as potent A1 adenosine antagonists: synthesis, biological evaluation, and development of an A1 bovine receptor model. *ChemMedChem.*, 2008, Vol. 3, p. 898-913.
12. F. Manetti, S. Schenone, F. Bondavalli, C. Brullo, O. Bruno, A. Ranise, L. Mosti, G. Menozzi, P. Fossa, M.L. Trincavelli, C. Martini, A. Martinelli, C. Tintori, M. Botta. Synthesis and 3D QSAR of new pyrazolo[3,4-b]pyridines: potent and selective inhibitors of A1 adenosine receptors. *J. Med. Chem.*, 2005, Vol. 48, p. 7172-7185.
13. J. Witherington, V. Bordas, A. Gaiba, N.S. Garton, A. Naylor, A.D. Rawlings, B.P. Slingsby, D.G. Smith, A.K. Takle, R.W. Ward. 6-Aryl-pyrazolo[3,4-b]pyridines: potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). *Bioorg & Med Chem Lett.*, 2003, Vol. 13, p. 3055-3057.
14. N. N. Kolos, T. V. Beryozkina, V. D. Orlov. Regioselective interaction of β -aroylacrylic acids with 1,2-diaminoimidazoles. *Mendeleev Commun.*, 2002, N 3 P. 91-92.
15. Н. Н. Колос, А. А. Тищенко, В. Д. Орлов. Бензоилакриловая кислота в реакции с замещенными *орто*-фенилендиаминами. *ХГС*, 2001, №10, с. 1407-1414.
16. Н. Н. Колос, Т. В. Березкина, В. Д. Орлов. Взаимодействие 3-бензоил-2,3-дибромпропионовой кислоты с замещенными *орто*-фенилендиаминами. *ХГС*, 2002, №12, с. 1690-1695.
17. J. Quiroga, J. Trilleras, B. Insuasty. Regioselective formylation of pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine systems using Vilsmeier-Haack conditions. *Tetrahedron Lett.*, 2008, Vol. 49, p. 2689-2691.
18. Н.Л. Нам, И.И. Гранберг, В.И. Сорокин. Конденсация 1-замещенных 5-аминопиразолов с β -дикарбонильными соединениями. *Химия гетероцикл. соединений*, 2003, №7, с.1080-1085.
19. Н.Н. Колос, Л.Ю. Коваленко, С.В. Шишкина, О.В. Шишкин, И.С. Коновалова. О взаимодействии эфиров β -ароилакриловых кислот с *о*-фенилендиаминами и 1,2-диамино-4-фенилимидазолом. *Химия гетероцикл. соединений*, 2007, №11, с. 1646-1654.
20. С.М. Десенко. Дигидропиримидины с узловым атомом азота: синтез, реакции, таутомерия. *Химия гетероцикл. соединений*, 1995, №2, с. 147-159.
21. K. Onoue, T. Shintou, C.S. Zhang, I. Itoh. An efficient synthesis of β -aroylacrylic acid ethyl ester by Friedel – Crafts reaction in the presence of diethyl sulfate. *Chem. Lett.*, 2006, Vol. 35, N1, p. 22-23.
22. N.V. Tolstoluzhsky, N.Yu. Gorobets, N.N. Kolos, S.M. Desenko. Efficient ytterbium triflate catalyzed microwave-assisted synthesis of 3-acylacrylic acid building blocks. *J. Comb. Chem.*, 2008, N 10, p.893-896.

References

1. N. Kolos, T. Beryozkina, V. Orlov. Cyclocondensations of β -aroylacrylic acids with heterocyclic *o*-diamines. *Heterocycles*, 2003, Vol. 60, N 9, p. 2115–2123.
2. A. Dandia, M. Sati, A. Loupy. Dry-media one-pot syntheses of fluorinated-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines under microwave activation. *Green Chem.*, 2002, Vol. 4, p. 599-602.
3. T. Seki, H. Sakata, Y. Iwanami. 3-Phenacylidene-3,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-ones and 2-phenacylidene-1,2-dihydro-4H-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-ones. *J. Heterocycl. Chem.*, 1995, Vol. 32, p. 347-348.
4. R. Dj. Khachikyan, N. V. Karamyan, H. A. Panosyan, M. H. Injikyan. Reactions of β -aroylacrylic acids with N-nucleophiles. *Russ. Chem. Bull.*, 2005, N 8, p. 1982-1986.

5. R. Dzh. Khachikyan, N.V. Tovmasyan, M.G. Indzhikyan. Reaction of β -aroylacrylic acids with triphenylphosphine hydrobromide and certain reactions of the resulting products. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2005, Vol. 75, N12, p. 1895-1898.
6. L.Yu. Kovalenko. Esters and amides β -aroylacrylic acids in the reactions of 1,3 - and 1,4-binucleophiles. Dis. candidate khim. sciences, Kharkiv, 2008.
7. B. Leal, I.F Afonso, C.R Rodrigues P.A Abreu. Antibacterial profile against drug-resistant *Staphylococcus epidermidis* clinical strain and structure-activity relationship studies of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine and thieno[2,3-b]pyridine derivatives. *Bioorganic & Medical Chem.*, 2008, Vol. 16, p. 196-204.
8. H. Foks, D. Pancechowska-Ksepko, A. Kedzia, Z. Zwolska, M. Janowiec, E. Augustynowicz-Kopec. Synthesis and antibacterial activity of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine and –pyridine derivatives. *Farmaco*, 2005, Vol. 60, p. 513-517.
9. H. Höhn, I. Polacek, E. Schulze. Potential antidiabetic agents. Pyrazolo(3,4-b)pyridines. *J. Med. Chem.*, 1973, Vol. 16, p. 1340-1346.
10. P. Nantka-Namirski, L. Kaczmarek. Cancerostatica. I. synthesis of some pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1978, Vol. 30, p. 563-568.
11. T. Tuccinardi, S. Schenone, F. Bondavalli, C. Brullo, O. Bruno, L. Mosti, A.T. Zizzari, C. Tintori, F. Manetti, O. Ciampi, M.L. Trincavelli, C. Martini, A. Martinelli, M. Botta. Substituted pyrazolo[3,4-b]pyridines as potent A1 adenosine antagonists: synthesis, biological evaluation, and development of an A1 bovine receptor model. *ChemMedChem.*, 2008, Vol. 3, p. 898-913.
12. F. Manetti, S. Schenone, F. Bondavalli, C. Brullo, O. Bruno, A. Ranise, L. Mosti, G. Menozzi, P. Fossa, M.L. Trincavelli, C. Martini, A. Martinelli, C. Tintori, M. Botta. Synthesis and 3D QSAR of new pyrazolo[3,4-b]pyridines: potent and selective inhibitors of A1 adenosine receptors. *J. Med. Chem.*, 2005, Vol. 48, p. 7172-7185.
13. J. Witherington, V. Bordas, A. Gaiba, N.S. Garton, A. Naylor, A.D. Rawlings, B.P. Slingsby, D.G. Smith, A.K. Takle, R.W. Ward. 6-Aryl-pyrazolo[3,4-b]pyridines: potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). *Bioorg & Med Chem Lett.*, 2003, Vol. 13, p. 3055-3057.
14. N. N. Kolos, T. V. Beryozkina, V. D. Orlov. Regioselective interaction of β -aroylacrylic acids with 1,2-diaminoimidazoles. *Mendeleev Commun.*, 2002, N 3 P. 91-92.
15. N. N. Kolos, A. A. Tishchenko, V. D. Orlov, T. B. Berezkina, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin. Benzoylacrylic acid in reaction with substituted o-phenylenediamines., 2001, N 10, 1407-1414.
16. N. N. Kolos, T. V. Beryozkina, V. D. Orlov, Yu. N. Surov, I. V. Ivanova. Interaction of 3-benzoyl-2,3-dibromopropionic acid with substituted ortho-phenylenediamines. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2002, N 12, c. 1690-1695.
17. J. Quiroga, J. Trilleras, B. Insuasty. Regioselective formylation of pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine systems using Vilsmeier-Haack conditions. *Tetrahedron Lett.*, 2008, Vol. 49, p. 2689-2691.
18. N. L. Nam, I.I. Grandberg, V.I. Sorokin. Condensation of 1-substituted 5-aminopyrazoles with β -dicarbonyl compounds. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2003, Vol. 39, N 7, p. 937-942.
19. N. N. Kolos, L.Yu. Kovalenko, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, I.S. Konovalova. On the interaction of esters of β -aroylacrylic acids with o-phenylenediamine and 1,2-diamino-4-phenylimidazole. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2007, Vol. 43, N 11, p. 1397-1405.
20. S.M. Desenko. Dihydroazolopyrimidines with a nodal nitrogen atom: Synthesis, reactions, tautomerism. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1994, Vol. 31, N 2, c. 125-136.
21. K. Onoue, T. Shintou, C.S. Zhang, I. Itoh. An efficient synthesis of β -aroylacrylic acid ethyl ester by Friedel – Crafts reaction in the presence of diethyl sulfate. *Chem. Lett.*, 2006, Vol. 35, N 1, p. 22-23.
22. N.V. Tolstoluzhsky, N.Yu. Gorobets, N.N. Kolos, S.M. Desenko. Efficient ytterbium triflate catalyzed microwave-assisted synthesis of 3-acylacrylic acid building blocks. *J. Comb. Chem.*, 2008, N 10, p.893-896

Поступила в редакцию 15 июля 2011 г.

Н. М. Колос, М. В. Череватенко, М. В. Толстолужский. Взаимодействие 1,3-диметил-5-аминопиразола с 3-ароилакриловыми кислотами: синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов.

Реакцией 3-ароилакриловых кислот с 1,3-диметил-5-аминопиразолом в ацетонитриле синтезированы 6-арил-1,3-диметил-4-карбокси-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридины. Осуществлено окислительное декарбоксилирование ряда дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридинов под действием церий-аммоний нитрата.

Ключевые слова: 3-Ароилакриловые кислоты, 1-метил-3-*R*-5-аминопиразолы, 6-арил-1,3-диметил-4-карбокси-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридины, 6-арил-1,3-диметил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридины, синтез, окислительное декарбоксилирование.

N. N. Kolos, M. V. Cherevatenko, M. V. Tolstoluzhsky. Interaction of 1,3-dimethyl-5-aminopyrazole with 3-aroilacrylic acids: synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine.

A series of 6-aryl-1,3-dimethyl-4-carboxy-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives were synthesized by the condensation 3-aroilacrylic acids with 1,3-dimethyl-5-aminopyrazole in acetonitrile. The oxidative decarboxylation of dihydropyrazolo[3,4-*b*]pyridine was carried out in the presence of cerium-ammonium nitrate.

Key words: 3-Aroilacrylic acids, 1-methyl-3-*R*-5-aminopyrazole, 6-aryl-1,3-dimethyl-4-carboxy-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, 6-aryl-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, synthesis, oxidative decarboxylation.

Kharkov University Bulletin. 2011. № 976. Chemical Series. Issue 20(43).