

Theodor Denzel und Hans Höhn

Synthese von 1 H-Pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ketonen

Chemische Fabrik von Heyden GmbH, Regensburg
(Eingegangen am 11. Juni 1975)

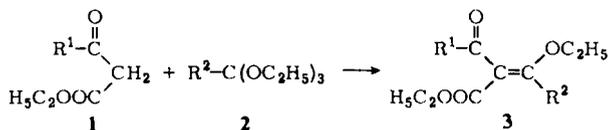
Die Darstellung einer Reihe von neuen 1H-Pyrazolo[3,4-b]-pyridin-5-ketonen wird beschrieben. In einer modifizierten *Gould-Jacobs*-Reaktion dienen dabei die 5-Aminopyrazole 4 und Aethoxymethylen- β -keto-ester 3 als Ausgangsverbindungen. Sind die Ketoester 1 schlecht zugänglich, wird die Synthese der Ketone nach der Cadmium-Grignard-Methode durchgeführt.

Synthesis of 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-ketones

The synthesis of a series of new 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-ketones is described. 5-Aminopyrazoles 4 and ethoxymethylene- β -ketoesters 3 are used as starting materials in a modified *Gould-Jacobs*-reaction. If the preparation of β -ketoesters 1 is rather difficult, the synthesis of the ketones is accomplished by means of the cadmium-Grignard-method.

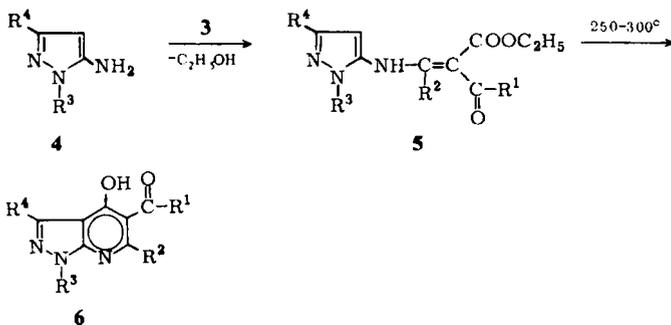
1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridinderivate besitzen eine Vielzahl biologischer Eigenschaften¹⁻⁶). Im Rahmen unserer Untersuchungen über Verbindungen mit entzündungshemmender Wirkung interessierten besonders solche Pyrazolopyridine, die in 5-Stellung eine Ketogruppierung tragen und in 4-Stellung verschieden substituiert werden können.

Die Synthese dieser Pyrazolo[3,4-b]pyridinderivate kann mit Hilfe einer modifizierten *Gould-Jacobs*-Reaktion durchgeführt werden. An Stelle des Aethoxymethylenmalonesters verwendet man die entsprechenden Aethoxymethylen- β -ketoester 3, die aus den β -Ketoestern 1 durch Umsetzung mit Orthoestern 2 zugänglich sind. (Tab. 1).

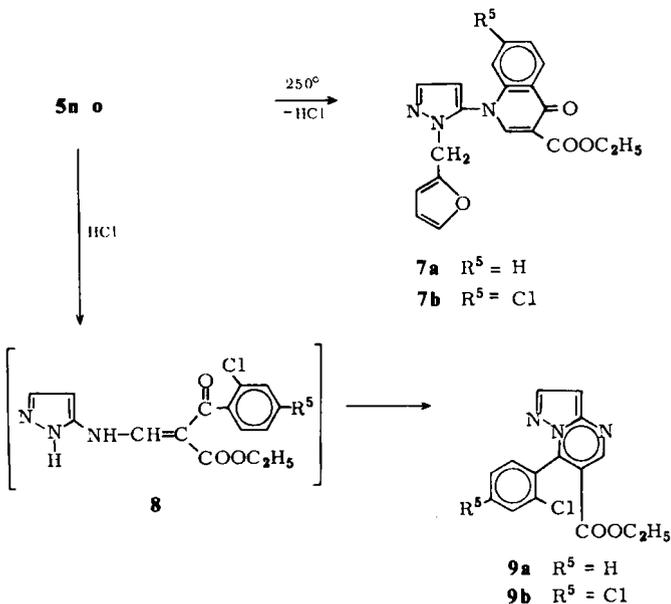


- 1 A. Dornow und M. Siebrecht, Chem. Ber. 93, 1106 (1960).
- 2 H. Dorn und A. Zubeck, Angew. Chem. 79, 981 (1967).
- 3 H. Dorn und A. Zubeck, DP (Wirtschaftspatent DDR) 63 508 (1968).
- 4 Ciba, British Patent 1 115 254 (1968).
- 5 M. Chasin, Fed. Proc. 30, 1268 (1971).
- 6 M. Chasin, V.S. Paik und S.M. Hess, Fed. Proc. 30, 1268 (1971).

Die Verbindungen **3** kondensieren mit den 5-Aminopyrazolen⁷⁾ **4** zu den Enaminen **5**, (Tab. 2), die meistens ohne Schwierigkeiten in Diphenyläther oder ohne Lösungsmittel beim Erhitzen auf 250–300° Alkohol abgeben und zu den 4-Hydroxypyrazolopyridinketonen **6** cyclisieren (Tab. 4).



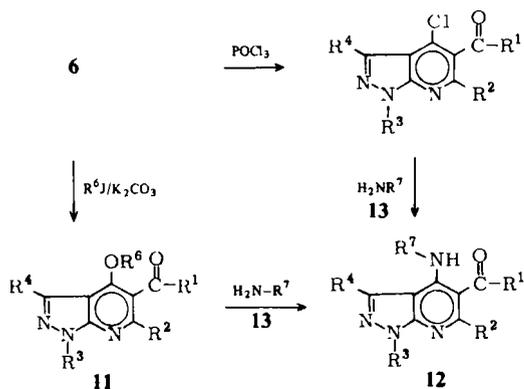
Die Ringschlußreaktionen von **5 n** und **5 o** (Tab. 2), die in der Benzoylgruppierung ein ortho-ständiges Halogen tragen, nehmen einen anderen Verlauf. Dabei wird das ortho-ständige Chloratom von dem Enamin-Stickstoff substituiert, so daß es zur Bildung des Chinolons **7** kommt.



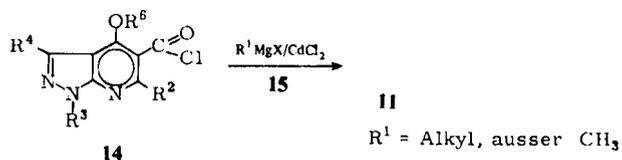
7 H. Höhn, Z. Chem. 10, 386 (1970).

Die bei der Substitution freiwerdende Salzsäure bewirkt bei noch nicht umgesetzttem **5** unter den Reaktionsbedingungen eine hydrolytische Abspaltung des Furfurylrestes, so daß zunächst das 1-unsubstituierte Enamin **8** entsteht, das allerdings nicht isoliert werden kann, sondern sofort weiter zum Pyrazolo[1,5-a]-pyrimidin **9** cyclisiert^{8,9}.

Ausgehend von den so dargestellten 4-Hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-5-ketonen **6** können in die 4-Stellung des Moleküls die verschiedensten Substituenten eingeführt werden. Durch Chlorierung erhält man die 4-Chlorverbindungen **10** und durch Alkylierung die Alkoxyderivate **11**. In **10** und **11** ist sowohl das Halogen, als auch die Alkoxygruppe gut gegen nucleophile Gruppen wie z.B. Amine austauschbar.



Da die zur Herstellung aliphatischer Pyrazolopyridinketone benötigten β -Ketoester **1** ($\text{R}^1 = \text{Alkyl}$, ausgenommen CH_3) in größeren Mengen meist sehr schlecht zugänglich sind, wurde für solche Verbindungen die Umsetzung des Säurechlorids **14** mit Cadmium-Grignard-Reagenzien **15** herangezogen.

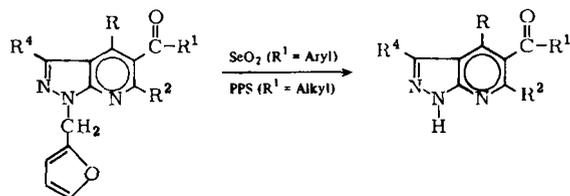


Sollen letztlich die Pyrazolopyridine **6**, **11**, **12** in 1-Stellung unsubstituiert sein, so muß das 5-Aminopyrazol **4** durch eine Furfurylgruppe in der 1-Position geschützt werden, um eine Cyclisierung wie bei $\mathbf{8} \rightarrow \mathbf{9}$ zu verhindern. Handelt es sich bei R^1 um einen aromatischen Rest, wird die Schutzgruppe durch Oxidation mit Selendioxyd von den

8 H. Reimlinger, M.A. Peiren und R. Merenyi, Chem. Ber. 103, 3252 (1970).

9 Y. Makisumi, Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo), 10, 620 (1962).

Verbindungen **6,11,12** wieder abgespalten¹⁰⁾ unter Bildung der entsprechenden unsubstituierten Derivate **16,17** und **18**.



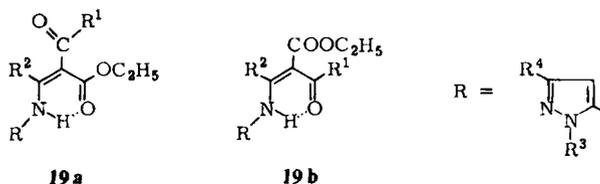
6 R = OH
11 R = OR⁶
12 R = NHR⁷

16 R = OH
17 R = OR⁶
18 R = NHR⁷

Ist in **6,11,12** aber R¹ durch einen Alkylrest repräsentiert, so ist eine Abspaltung der Schutzgruppe mittels Selendioxid nicht möglich, da gleichzeitig die Alkylgruppe angegriffen würde. In diesen Fällen läßt sich der Furfurylrest durch Behandlung mit Polyphosphorsäure (PPS) entfernen. Der Mechanismus dieser Reaktion wird zur Zeit noch untersucht.

In den 1-unsubstituierten Verbindungen **17** ist der Alkoxyrest genau wie bei **11** gegen Amine austauschbar, so daß **18** auch durch Umsetzung von **17** mit **13** hergestellt werden kann.

Die IR- und NMR-Spektren der dargestellten Verbindungen stimmen mit den angegebenen Strukturen überein. Die IR-Spektren der Enamine **5** zeigen eine schwache breite Bande bei 3140–3220 cm⁻¹, entsprechend einer assoziierten NH-Gruppe. Dies deutet auf eine Wasserstoffbrückenbindung mit den im Molekül vorhandenen Carbonylgruppen hin. Dementsprechend besitzen auch die beiden Carbonylbanden bei 1710–1680 und 1675–1625 cm⁻¹ eine Lage, die den Werten von wasserstoffbrückengebundenen α,β -ungesättigten- β -Amino-Estern, bzw. -Ketonen ähnlich sind¹²⁾. Wie bei analogen Verbindungen¹³⁾ sollte **5** daher in den Formen **19a** und **19b** vorliegen, wobei in **19a** die Wasserstoffbrückenbindung mit der Estergruppe und in **19b** mit der Ketogruppe erfolgt.



¹⁰ Th. Denzel, Arch. Pharmaz. 307, 177 (1974).

¹¹ H. Höhn, Th. Denzel und W. Janßen, J. Heterocycl. Chem. 9, 235 (1972).

¹² L.J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chem. Konstitution, Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966, S. 112, 146.

¹³ M.S. Puar, B.T. Keeler und A.I. Cohen, J. org. Chemistry 36, 219 (1971).

Die Aussagen aus dem IR werden durch das NMR-Spektrum voll bestätigt, da neben den üblichen Signalen für die Pyrazolprotonen und die Reste $R^1 - R^4$ das olefinische ($R^2 = H$) und das NH-Proton als 2 Dubletts erscheinen, die **19a** und **19b** zugeordnet werden müssen. Die Kopplungskonstante ($J_{CHNH} = 12 \text{ Hz}$) deutet ferner auf eine Transanordnung des CH und NH-Wasserstoffes hin¹³), wie es für die beiden Formen **19a** und **19b** Bedingung ist.

In den Hydroxyverbindungen **6** und **16**, sowie in den Aminoverbindungen **12** und **18** ist die Carbonylbande im IR von $1610 - 1650 \text{ cm}^{-1}$ infolge einer Wasserstoffbrückenbindung mit der benachbarten Hydroxy- bzw. Aminogruppe deutlich nach tieferen Wellenlängen verschoben. In Verbindungen **10**, **11** und **17**, bei denen keine Wasserstoffbrückenbindung möglich ist, rückt die Bande wieder in die für Di-arylketone charakteristische Lage von $1650 - 1695 \text{ cm}^{-1}$ ¹²). Sind die Pyrazolo-pyridine in 1-Stellung unsubstituiert, wie die Verbindungen **16**, **17** und **18**, so tritt für das NH eine sehr breite Bande von $2400 - 3300 \text{ cm}^{-1}$ auf.

Beschreibung der Versuche

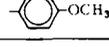
IR-Spektren: Acculab IV Beckmann. NMR-Spektren: T 60 Varian. TMS innerer Standard.

Aethoxymethylen- β -ketoester 3

Die β -Ketoester **1** wurden durch Acylierung von Malonester¹⁴⁾ und Spaltung der Acylmalonester durch Wasser und katalytische Mengen p-Toluolsulfonsäure hergestellt analog Baker¹⁵⁾.

1 Mol der β -Ketoester **1** wird mit 1,5 Mol Orthoester **2**, 2,5 Mol Acetanhydrid und evtl. 1 g Zinkchlorid unter Rühren entsprechend den in Tab. 1 angegebenen Bedingungen umgesetzt.

Tab. 1: Reaktionsbedingungen zur Herstellung der Aethoxymethylen- β -ketoester **3**

Verbindung	R^1	R^2	Reaktionszeit(Std.)	Reaktionstemp.	Katalysator	Rohausbeute %
3a		CH_3	2	140°	—	65
3b		H	24	Raumtemp.	ZnCl_2	64
3c		H	24	Raumtemp.	ZnCl_2	73
3d		H	24	Raumtemp.	ZnCl_2	65
3e		H	24	Raumtemp.	ZnCl_2	62
3f		H	4	140°	—	70
3g		H	5	170°	ZnCl_2	45

14 R.E. Bowman, J. chem. Soc. (London) 1950, 324.

15 B.R. Baker, D.V. Santi und H.S. Shapiro, J. Pharm. Sci., 53, 1317 (1964).

Die niedrig siedenden Bestandteile entfernt man im Wasserstrahlvak. bis 140° (Oelbadtemp.) und destilliert den Rückstand mit Hilfe einer Kurzweg-Destillationsapparatur bei 150° und 10⁻⁴ Torr.

Die Aethoxymethylen- β -ketoester 3 fallen in ausreichendem Reinheitsgrad an und werden unmittelbar weiter umgesetzt. Aethoxymethylenacetessigester wurde analog Claisen¹⁶⁾ und Aethoxymethylenbenzoylessigester nach R. Wein et al.¹⁷⁾ hergestellt.

Pyrazol-5-yl-aminomethylen- β -ketoester 5 (Tab. 2)

1 Mol 3 und 1 Mol des entsprechenden 4⁷⁾ werden 30 Min. auf 120–130° unter Rühren erhitzt, wobei der entstehende Alkohol fortlaufend abdestilliert wird.

4-Hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ketone 6a–6m durch Ringschluß von 5 (Tab. 3,4)

a) ohne Lösungsmittel

0,5 Mol der Enamine 5 werden im offenen Kolben in ein heißes Ölbad getaucht und nach Beginn der Alkoholentwicklung die in Tab. 3 angegebene Zeit bei der Reaktionstemp. belassen. (Menge, Temp. und Zeit sind einzuhalten, da sonst die Ausbeute an 6 wegen Zersetzung stark absinkt). Am Ende der Reaktionszeit kühlt man den Kolben so rasch wie möglich auf Raumtemp. ab und kristallisiert durch Zugabe von wenig Methanol.

b) mit Diphenyläther

1 Mol 5 wird in 600 ml Diphenyläther auf die Reaktionstemp. gebracht (Tab. 3) und unter Rühren die angegebene Zeitdauer erhitzt. Den entstehenden Alkohol destilliert man fortlaufend ab. I. Vak. entfernt man den Diphenyläther (Sdp._{0,4} 95–96°) und kristallisiert den Rückstand mit wenig Methanol.

Tab. 3: Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung der Enamine 3 zu den 4-Hydroxypyrazolopyridin-ketonen 6

Ausgangsprodukt	Pyrazolopyridin	Temp.°	Reaktionszeit(min.)	Lösungsmittel
5a	6a	230	60	Diphenyläther
5b	6b	260	7–10	–
5c	6c	230	60	Diphenyläther
5d	6d	250	10	–
5e	6e	240	90	Diphenyläther
5f	6f	260	30	–
5g	6g	250	10	–
5h	6h	270	5	–
5i	6i	210	60	Diphenyläther
5j	6j	260	10	–
5k	6k	270	10	–
5l	6l	270	5	–
5m	6m	240	90	Diphenyläther

16 L. Claisen, Liebigs Ann. Chem. 297, 1 (1897).

17 R. Wein und K. Weidich, Monatsh. Chem. 47, (1926).

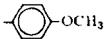
Tab. 2: Enaminoverbindungen 5

Verbindg.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Summenformel (Mol.Gew.)	Analyse Ber.: C Gef.:
5a	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₃ (251,3)	57,35 57,52
5b	CH ₃	H	CH ₂ 	H	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ (303,3)	59,40 59,22
5c		H	C ₂ H ₅	H	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ (313,4)	65,15 64,93
5d		CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ (327,4)	66,03 65,92
5e		H	CH ₂ 	CH ₃	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ (379,4)	66,48 66,39
5f		CH ₃	CH ₂ 	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ (379,4)	66,48 66,71
5g		H	CH ₂ 	H	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ (399,8)	60,07 59,84
5h		H	CH ₂ 	H	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ (399,8)	60,07 60,18
5i		H	CH(CH ₃) ₂	H	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ (327,4)	66,03 65,81
5j		H	CH ₂ 	H	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃ (375,4)	70,39 70,58
5k		H	CH ₂ 	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ (379,4)	66,48 66,45
5l		H	CH ₂ 	H	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅ (395,4)	63,79 64,07
5m		H	CH ₂ 	H	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄ (365,4)	65,74 65,64
5n		H	CH ₂ 	H	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ (399,8)	60,07 60,05
5o		H	CH ₂ 	H	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ (434,3)	55,31 55,17

a = Methanol, b = Essigester/Petroläther, c = ölige Produkte werden bei 220°/005 im Kugelrohr destilliert, d = gemessen als Film.

H	N	Schmp. °	Ausb. %	IR (KBr)		NMR (CDCl ₃) δ (ppm)	
				cm ⁻¹ ν _{NH}	ν _{CO}	CH Olefin	NH
6,82	16,72	53-55 ^{a)}	72	3200	1705	d.8,35	d.11,90
6,92	16,80				1645	d.8,15	d.10,75
5,65	13,85	93-95 ^{b)}	70	3140	1710	d.8,10	d.10,70
5,51	14,10				1640	d.8,00	d.10,50
6,11	13,41	oelig ^{c)}	75	3180	1690	d.8,90	d.12,7
6,25	13,56				1645	d.8,30	d.11,5
6,46	12,83	72-75 ^{b)}	55	3180	1685	-	s.11,5
6,81	12,71				1640	-	
5,58	11,07	oelig ^{c)}	78	3190 ^{d)}	1685	d.8,10	d.11,95
5,46	11,39				1640	d.7,95	d.10,70
5,58	11,07	119-121 ^{a)}	81	3180	1690	-	s.12,2
5,67	11,18				1645	-	
4,53	10,51	105-108 ^{a)}	90	3150	1710	d.8,20	d.12,25
4,45	10,52				1625	d.8,85	d.11,00
4,53	10,51	60-62 ^{a)}	93	3190	1705	d.8,15	d.10,30
4,33	10,62				1660	d.7,85	d. 9,00
6,46	12,83	80-81 ^{b)}	84	3220	1690	d.8,20	d.12,20
6,54	12,61				1615	d.7,90	d.10,80
5,64	11,19	oelig ^{c)}	88	3160 ^{d)}	1695	d.7,90	d.11,40
5,92	11,16				1675	d.7,60	d.10,20
5,58	11,07	91-92 ^{b)}	88	3200	1672	d.7,95	d.12,30
5,69	10,95				1635	d.7,70	d.11,10
5,35	10,63	87-89 ^{b)}	95	3200	1675	d.8,50	d.12,50
5,31	10,63				1640	d.8,15	d.11,25
5,24	11,50	75-77 ^{a)}	90	3180	1680	d.8,25	d.12,35
5,24	11,53				1650	d.7,85	d.11,10
4,53	10,51	86-88 ^{a)}	88	3195	1685	d.8,25	d.11,15
4,45	10,71				1650	d.8,15	d. 9,90
3,95	9,68	oelig ^{c)}	87	3220 ^{d)}	1680	d.8,35	d.11,25
4,23	9,72				1645	d.8,15	d.10,05

Tab. 4: 4-Hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ketone 6, 16

Verbindg.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C
6a	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ (205,2)	58,53 58,80
6b	CH ₃	H	CH ₂ - 	H	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃ (257,3)	60,70 60,98
6c		H	C ₂ H ₅	H	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ (267,3)	67,40 67,19
6d		CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ (281,3)	68,32 68,18
6e		H	CH ₂ - 	CH ₃	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ (333,4)	68,46 68,33
6f		H ₃ C	CH ₂ - 	H	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ (333,4)	68,46 68,51
6g		H	CH ₂ - 	H	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ (353,8)	61,11 60,98
6h		H	CH ₂ - 	H	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ (353,8)	61,11 61,17
6i		H	CH(CH ₃) ₂	H	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ (281,3)	68,31 68,11
6j		H	CH ₂ - 	H	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ (329,4)	72,93 72,70
6k		H	CH ₂ - 	H	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ (333,4)	68,45 68,26
6l		H	CH ₂ - 	H	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₄ (349,4)	65,32 65,51
6m		H	CH ₂ - 	H	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ (319,3)	67,70 67,59
16a		H	H	H	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₂ (239,2)	65,25 65,14
16b	CH ₃	H	H	H	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ (177,2)	54,23 54,11

a = Aethanol, b = Butanol, c = Methanol, d = Essigester, e = Propanol, f = CDCl₃,
g = DMSOd₆, h = DCOOD

Ber.:		Schmp. °	Ausb. %	IR (KBr)		NMR δ (ppm)	
Gef.:				ν_{OH}	ν_{CO}	H ₃	H ₆
H	N						
5,40	20,48	152–154 ^{a)}	55	3280	1650	8,3	8,9 ^{f)}
5,30	20,29						
4,31	16,33	123–125 ^{a)}	52	3220	1630	8,2	8,8 ^{f)}
4,28	16,11						
4,90	15,72	151–153 ^{b)}	68	3200	1640	8,3	8,8 ^{f)}
5,13	16,01						
5,37	14,94	300–302 ^{b)}	54	3225	1635	8,1 ^{g)}	–
5,22	15,08						
4,54	12,61	130–131 ^{a)}	60	3220	1641	–	8,45 ^{g)}
4,65	12,62						
4,54	12,61	215–216 ^{b)}	48	3220	1645	8,4 ^{g)}	–
4,62	12,81						
3,42	11,88	125–126 ^{b)}	72	3250	1630	8,55	9,00 ^{f)}
3,36	12,09						
3,42	11,88	120–122 ^{e)}	45	3200	1635	8,15	8,35 ^{g)}
3,52	12,01						
5,37	14,94	123–134 ^{d)}	62	3215	1645	8,3	8,4 ^{g)}
5,48	15,09						
4,59	12,76	142–144 ^{b)}	65	3200	1640	8,2	8,7 ^{f)}
4,30	13,03						
4,53	12,61	129–131 ^{b)}	64	3300	1628	8,0	8,6 ^{f)}
4,50	12,72						
4,33	12,03	125–127 ^{e)}	50	3200	1630	8,8	8,9 ^{g)}
4,39	11,96						
4,10	13,16	100–102 ^{e)}	62	3220	1643	8,3	8,8 ^{f)}
4,22	12,98						
3,79	17,57	300–301 ^{b)}	79	3300	1635	8,2	8,5 ^{g)}
3,81	17,72						
3,98	23,72	286–289 ^{b)}	51	3220	1645	9,0	9,4 ^{h)}
4,08	23,85						

Tab. 5: Analytische Daten der Verbindungen 7 und 9

Verbindung	R ⁵	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		Ber.: Gef.:	
			C	H	N	Cl
7a	H	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄ (363,4)	66,11	4,71	11,56	--
			65,92	4,56	11,81	--
7b	Cl	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ (397,8)	60,38	4,05	10,56	8,91
			60,21	3,83	10,49	8,87
9a	H	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (301,7)	59,71	4,01	13,93	11,75
			59,82	3,96	13,90	11,81
9b	Cl	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ (336,2)	53,59	3,30	12,50	21,10
			53,72	3,28	12,34	20,96

a) 7 wurde in CDCl₃ und 9 in DMSOd₆ gemessen.

Tab. 6: 4-Chlor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ketone 10

Verbind.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse C
10a	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ O (223,7)	53,69 53,51
10b		H	C ₂ H ₅	H	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O (285,7)	63,06 62,85
10c		H		H	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (337,8)	64,00 63,83
10d		CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O (299,8)	64,10 64,27

a = Essigester, b = Petroläther

Schmp.°	Ausb. %	IR(KBr) (cm ⁻¹) ν_{CO}	NMR ^{a)} δ (ppm)
172-176	28	1730	t=1,4; q=4,4; d=5,15; m=6,1; d=6,5 m=6,8,7,2,7,5; d=7,7 s=8,3; m=8,5
188-190	35	1720	t=1,3; q=4,3; d=5,1,6,1,6,5,6,7,7,1 7,2,7,3,7,7; s=8,1,8,2,8,4
141-143	31	1720	t=1,0; q=4,1; d=6,9; m=7,5; d=8,2; s=8,8
163-164	25	1710	t=1,1; q=4,4; d=6,8; m=7,7; d=8,2; s=8,9

Ber.:		Schmp.°	Ausb. %	IR(KBr) cm ⁻¹ $\nu_{C=O}$	NMR(CDCl ₃) δ (ppm)	
Gef.:	H				N	H ₃
4,51	18,78	54-55 ^{a)}	75	1695	8,1	8,8
4,72	18,56					
4,23	14,71	140-142 ^{a)}	83	1675	8,1	8,4
3,98	14,51					
3,58	12,44	78-79 ^{b)}	10	1670	8,0	8,4
3,64	12,24					
4,71	14,02	88-90 ^{b)}	80	1670	8,0	--
4,71	13,99					

Tab. 7: 4-Alkoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine 11, 17

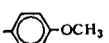
Verbindg.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C
11a	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ (247,3)	63,14 62,85
11b	C ₄ H ₉	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ (275,4)	65,42 65,56
11c	C ₁₀ H ₂₁	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂ (359,5)	70,16 70,14
11d		H		H	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ (347,4)	69,15 68,85
11e		H		CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ (361,4)	69,79 69,72
11f		H		H	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ (381,8)	62,91 62,83
11g		H		H	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ (377,4)	66,83 66,57
11h		H		H	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ (361,4)	69,79 69,69
11i		H ₃ C		H	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ (361,4)	69,79 69,91
11j		H		H	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃ (389,5)	70,93 71,12
11k	CH ₃	H		H	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ (285,3)	63,15 63,33
11l		H	CH(CH ₃) ₂	H	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ (309,4)	69,88 69,66
11m		H		H	C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ (357,4)	73,93 73,65
17a		H	H	H	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ (267,3)	67,40 67,61
17b		H ₃ C	H	H	C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ (281,3)	68,31 68,42
17c		H	H	H	C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ (281,3)	68,31 68,05
17d		H	H	H	C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ (297,3)	64,64 64,46
17e		H	H	H	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (301,7)	59,70 59,66
17f		H	H	H	C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ (295,3)	69,13 68,92
17g		H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ (281,3)	68,31 68,19
17h		H	H	H	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (301,7)	59,70 59,76
17i	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ (205,1)	58,56 58,48

a = Methanol, b = Butanol, c = Propanol, d = Essigester, e = DMF, f = Petroläther, g = CDCl₃,

Ber.: Gef.:		Schmp. °	Ausb. %	IR (KBr) $\nu_{C=O}$ cm ⁻¹	NMR δ ppm	
H	N				H ₃	H ₄
6,92	16,99	103-105 ^{d)}	58	1670	8,3	8,5 ^{h)}
7,10	17,15					
7,68	15,26	90-93 ^{f)}	52	1670	8,1	8,3 ^{g)}
7,81	15,11					
9,25	11,69	47-48 ^{f)}	60	1675	8,2	8,8 ^{g)}
9,01	11,58					
4,93	12,09	82-84 ^{a)}	83	1665	8,15	8,55 ^{g)}
5,02	12,01					
5,30	11,63	115-118 ^{a)}	78	1660	-	8,5 ^{g)}
5,24	11,53					
4,22	11,01	134-136 ^{d)}	80	1670	8,15	8,5 ^{g)}
4,03	10,90					
5,07	11,13	122-124 ^{a)}	82	1665	8,7	8,8 ^{h)}
4,22	11,34					
5,30	11,63	104-105 ^{a)}	83	1660	8,2	8,5 ^{g)}
5,23	11,54					
5,30	11,63	78-79 ^{b)}	76	1660	8,1 ^{g)}	-
5,18	11,38					
5,95	10,79	55-56 ^{f)}	51	1665	8,15	8,55 ^{g)}
5,89	10,83					
5,30	14,73	139-141 ^{b)}	68	1670	8,2	8,6 ^{g)}
5,25	14,76					
6,19	13,58	88-90 ^{d)}	75	1650	8,1	8,45 ^{g)}
6,18	13,63					
5,36	11,76	82-84 ^{d)}	76	1665	8,05	8,5 ^{g)}
5,33	11,73					
4,90	15,72	198-200 ^{b)}	63	1680	8,4	8,5 ^{h)}
4,98	15,82					
5,37	14,94	202-203 ^{e)}	68	1675	8,5 ^{h)}	-
5,61	14,84					
5,37	14,94	247-249 ^{b)}	62	1660	9,0	9,3 ⁱ⁾
5,40	14,68					
5,09	14,14	244-246 ^{b)}	65	1660	9,0	9,2 ⁱ⁾
5,14	14,11					
4,01	13,92	200-202 ^{b)}	65	1665	8,45	9,3 ⁱ⁾
4,01	13,61					
5,80	14,24	188-190 ^{c)}	50	1670	8,45	8,5 ^{h)}
5,88	14,52					
5,37	14,94	238-240 ^{b)}	75	1660	-	8,65 ^{g)}
4,97	14,86					
4,01	13,92	238-240 ^{b)}	49	1660	8,4	8,4 ^{h)}
4,19	14,05					
5,41	20,49	139-141 ^{b)}	25	1665	9,7	9,8 ⁱ⁾
5,39	20,68					

h = DMSO₆, i = DCOOD

Tab. 8: 4-Amino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ketone 12, 18

Verbindg.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	Summenformel (Mol.-Gew.)
12a	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O (260,3)
12b		H	C ₂ H ₅	H		C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O (344,4)
12c	C ₄ H ₉	H	C ₂ H ₅	H	C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₆ N ₄ O (302,4)
12d	C ₁₀ H ₁₁	H	C ₂ H ₅	H	C ₄ H ₉	C ₂₃ H ₃₈ N ₄ O (386,6)
12e		H		H	H	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O (328,4)
12f		H	CH(CH ₃) ₂	H	H	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O (280,3)
12g		CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O (336,4)
12h		H		H	C ₄ H ₉	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ (374,4)
18a		H	H	H		C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O (314,4)
18b		H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O (308,4)
18c		H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ (324,4)
18d	CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O (232,4)
18e		H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O (328,8)
18f		H	H	CH ₃	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O (308,4)
18g		H	H	H	C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O (295,0)
18h		H	H	H	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O (328,8)

a = Butanol, b = Aethanol, c = Petroläther, d = DMF, e = Ausbeute aus der Umsetzung von 10

Analyse C	Ber.: Gef.:		Schmp.°	Ausb. %	IR (KBr)		NMR δ (ppm)	
	H	N			ν NH ass.	ν CO	H ₃	H ₆
64,60 64,91	7,74 7,52	21,53 21,80	66–68 ^{a)}	85,88 ^{e)}	3220	1630	8.0	8.7 ^{g)}
66,27 66,23	4,68 4,71	24,41 24,33	99–101 ^{b)}	65 ^{e)}	3220	1650	8.5	8.6 ^{g)}
67,52 67,42	8,67 8,46	18,52 18,58	37–39 ^{c)}	71	3280	1650	8.15	8.85 ^{g)}
71,46 71,39	9,91 10,14	14,49 14,59	58–59 ^{c)}	65	3120	1630	7.8	8.6 ^{g)}
73,16 72,94	4,91 5,05	17,06 16,82	182–184 ^{a)}	68	3280	1640	8.0	8.1 ^{g)}
68,56 68,67	5,75 5,57	19,99 20,03	177–179 ^{b)}	70	3180	1620	7.9	7.9 ^{g)}
71,40 71,23	7,19 7,19	16,65 16,63	88–90 ^{c)}	72,83 ^{e)}	3170	1630	7,9 ^{g)}	–
70,58 70,29	5,92 6,05	14,96 15,00	111–113 ^{c)}	83 ^{e)}	3250	1630	8.0	8.45 ^{g)}
72,60 72,59	4,49 4,59	17,83 18,19	259–261 ^{a)}	65	3220	1620	8.4	8.9 ^{a)}
70,10 69,98	6,54 6,48	18,17 17,98	203–204 ^{a)}	69	3210	1615	10.4	10.75 ^{h)}
66,65 66,57	6,21 6,17	17,27 17,21	196–197 ^{a)}	71	3220	1610	7.9	8.4 ^{g)}
62,05 61,85	6,94 6,75	24,12 24,37	140–143 ^{a)}	74	3180	1600	9.1	9.4 ^{a)}
62,10 52,04	5,21 5,12	17,04 16,87	216–218 ^{a)}	75	3250	1620	8.1	8.5 ^{g)}
70,11 70,34	6,54 6,48	18,17 18,30	198–199 ^{a)}	81	3240	1620	–	8.3 ⁱ⁾
69,45 69,51	6,15 6,17	18,99 18,93	205–207 ^{a)}	52 ^{f)}	3200	1600	8.15	8.55 ⁱ⁾
62,10 62,18	5,21 5,33	17,04 17,10	169–170 ^{a)}	60	3120	1625	8.1	8.5 ^{g)}

mit Amin, f = durch SeO₂ Oxidation von 12h, g = CDCl₃, h = DCOOD, i = DMSOd₆

5-Benzoyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin 16a durch Oxidation von 6m

31,9 g 6m (0,1 Mol) und 12,2 g Selenoxid (0,11 Mol) werden in 100 ml Diäthylenglykoldimethyläther unter Rühren 1 Std. auf 160° erhitzt. Noch heiß filtriert man vom gebildeten Selen ab. Beim Abkühlen kristallisiert 16a aus (s. Tab. 4).

5-Acetyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin 16b aus 6b

25,7 g 6b (0,1 Mol) werden fein pulverisiert und in 100 ml Polyphosphorsäure bei 60° eingeehrt. Bei dieser Temp. läßt man 24 Std. stehen. Man verdünnt unter Kühlung mit 150 ml Wasser, gibt Aktivkohle zu und filtriert ab. Durch Zugabe von 10proz. Ammoniak bringt man auf pH 7. Beim Stehen kristallisiert 16b aus (s. Tab. 4).

Ringschlußversuch von 5n und 5o

0,1 Mol 5n bzw. 5o erhitzt man in 50 ml Diphenyläther 20 Min. unter Rühren auf 240–250°. Nach Abdestillieren des Diphenyläthers i. Vak. und Zugabe von wenig Methanol kristallisiert beim Stehen über Nacht ein Gemisch von 7a und 9a, bzw. von 7b und 9b. Durch Umkristallisieren aus Eisessig sind die beiden Produkte trennbar. Das Pyrimidin 9a bzw. 9b kristallisiert aus, während das Chinolon 7a bzw. 7b in Lösung bleibt und erst nach Einengen des Filtrates und Umkristallisieren des Rückstandes aus Butanol erhalten wird (s. Tab. 5).

4-Chlor-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ketone 10a–d

1 Mol 6a, 6c, 6d oder 6m wird mit 700 ml Phosphoroxidchlorid versetzt und unter Rühren 12 Std. zum Rückfluß erhitzt (6a darf nur bei 70° gehalten werden). Das überschüssige Chlorierungsmittel destilliert man i. Vak. ab und gießt den öligen Rückstand auf Eis. Man schüttelt 3 mal mit je 200 ml Chloroform aus, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, engt ein und kristallisiert um (Tab. 6). Bei der Chlorierung von 6m bleibt nach dem Abziehen des Chloroforms ein schwarzer, harziger Rückstand, der dreimal mit 200 ml Benzin ausgekocht wird. Die Benzinphasen werden mit Aktivkohle behandelt, auf 200 ml eingeeengt und abgekühlt. 10c kristallisiert aus.

4-Alkoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ketone 11a–m

1 Mol 6 wird mit 1,5 Mol Kaliumcarbonat und 1,5 Mol Alkyljodid in 700 ml Dimethylformamid unter Rühren 12 Std. auf 70–80° erwärmt. Die Mischung engt man i. Vak. ein und kocht mit 1 l Aceton eine halbe Std. Die unlöslichen anorganischen Bestandteile werden in der Hitze abgesaugt, der Niederschlag mit heißem Aceton nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt. Der meist kristalline Rückstand 11 wird umkristallisiert (Tab. 7).

4-Aethoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ketone 11a–c

Zu 0,1 Mol einer aus Alkylbromid nach Cason¹⁸⁾ bereiteten Cadmium-Grignard-Lösung in 100 ml Benzol gibt man unter Stickstoffschutz und starkem Rühren in der Siedehitze portionsweise 0,075 Mol des Carbonsäurechlorids 14 ($R^2 = H$; $R^3 = C_2H_5$; $R^4 = H$; $R^6 = C_2H_5$)¹¹⁾ zu. Danach wird 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Ansäuern mit verd. Essigsäure trennt man die benzolische Phase ab und schüttelt die wässrige noch zweimal mit je 50 ml Aether. Die vereinigten organischen Phasen werden durch Schütteln mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. (Tab. 7)

18 J. Cason, Chem. Rev. 40, 15 (1974).

4-Alkoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-ketone 17a-h

0,5 Mol 11d-j und 0,6 Mol Selendioxid erhitzt man in 500 ml Diäthylenglykoldimethyläther 2 Std. unter Rühren zum Sieden. Danach filtriert man noch heiß vom entstandenen Selen ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. (Tab. 7)

5-Acetyl-4-äthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin 17i aus 11k

28,5 g 11k (0,1 Mol) werden bei 50° in 100 ml Polyphosphorsäure eingerührt und bei dieser Temp. 12 Std. belassen. Danach gießt man in 200 ml Eiswasser, versetzt mit Aktivkohle und filtriert ab. Nachdem das Filtrat mit 30proz. Ammoniak alkalisch gemacht wurde, kristallisiert 17i aus (Tab. 7).

Aminoverbindungen 12 und 18 aus den Alkoxyverbindungen 11 und 17

0,1 Mol der entsprechenden Aethoxyverbindung 11 oder 17 werden in 50 ml Amin 10 Std. unter Rückfluß gekocht. (Bei Umsetzungen mit Ammoniak in den Fällen 12e und 12f erhitzt man im Autoklaven mit 50 ml 30proz. Ammoniak und 50 ml Butanol 10 Std. auf 150°). Die Lösung wird zur Trockne eingengt. (Tab. 8).

Aminoverbindungen 12 aus den Chlorverbindungen 10

0,1 Mol 10 wird in 50 ml Methanol gelöst und mit 0,2 Mol Amin 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Danach engt man zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit Wasser, saugt ab und kristallisiert um (Tab. 8).

5-Benzoyl-4-butylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin 18g durch Oxidation von 12h

3,7 g 12h (0,01 Mol) werden in 20 ml Diäthylenglykoldimethyläther mit 1,3 g Selendioxid (0,012 Mol) 2 Std. auf 160° erhitzt. Noch heiß filtriert man vom Selen ab, engt i. Vak. ein und kristallisiert um (Tab. 8).

Anschrift: Dr. Th. Denzel, 84 Regensburg, Postfach 177.

[Ph 606]

Hans Möhrle und Christian-Michael Seidel

Eine neue Synthese für Arborin und strukturanaloge 4(1H)-Chinazolinone, I. Mitt.

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 13. Juni 1975)

Acylaminale vom Typ in 2-Stellung substituierter 2,3-Dihydro-1-methyl-4(1H)-chinazolinone wurden aus N-Methylanthranilsäureamid und den entsprechenden Aldehyden in einer intramolekularen *Mannich*reaktion dargestellt.