

ПРИМЕНЕНИЕ НИКЕЛЕВЫХ КОМПЛЕКСОВ 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ СИНТЕЗА КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ С ЯДРОМ 4-АМИНОПИРИДИНА

© 2020 г. Р. Н. Выджак, С. Я. Панчишин, В. С. Броварец*

*Институт биоорганической химии и нефтехимии имени В. П. Кухаря Национальной академии наук Украины,
ул. Мурманская 1, Киев, 02094 Украина*

**e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua*

Поступило в Редакцию 27 марта 2020 г.

После доработки 27 марта 2020 г.

Принято к печати 10 апреля 2020 г.

Проведена оценка принципиальной возможности использования никелевых комплексов 1,3-дикарбонильных соединений для превращения гетероциклических аминонитрилов в конденсированные системы с ядром 4-аминопиридина. Показана возможность введения ацидофобных групп в молекулы конденсированных соединений.

Ключевые слова: никелевые комплексы 1,3-дикарбонильных соединений, оксадиазоло[3,4-*b*]пиридины, триазоло[4,5-*b*]пиридины, пиразоло[3,4-*b*]пиридины

DOI: 10.31857/S0044460X20080119

На протяжении последних десятилетий особое внимание многих исследователей направлено на разработку и усовершенствование синтетических подходов к получению азолоазинов. Среди таких конденсированных азотсодержащих гетероциклов важное место принадлежит производным 4-аминопиридина, которые являются перспективными структурами для поиска биологически активных соединений.

В литературе описаны следующие подходы к синтезу таких соединений:

- восстановление нитропроизводных азолопиридинов, однако этот метод практически не используется из-за малой доступности нитропроизводных [1–4];

- замещение атома галогена или алкоксигруппы на аминогруппу, главным недостатком данного подхода является труднодоступность соответствующих галоген- и алкоксиазолопиридинов [5–7];

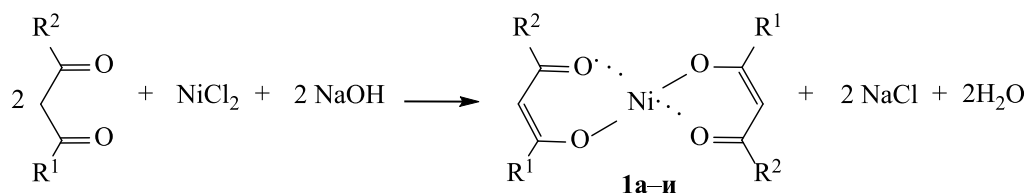
- замещение атома галогена на азидогруппу с последующим восстановлением до аминогруппы [8, 9];

- аннелирование азольного фрагмента к замещенному 4-аминопиридину используется не часто, так как требует получения специфически замещенных 4-аминопиридинов [10–12];

- взаимодействие гетероциклических аминонитрилов с карбонильными соединениями в присутствии кислот Люиса (ZnCl_2 , AlCl_3 , SnCl_4) чаще других используется для получения азолопиридинов [13–19], однако выход конечных продуктов, как правило, не превышает 50%, а также накладываются значительные ограничения на наличие функциональных групп в молекулах исходных реагентов;

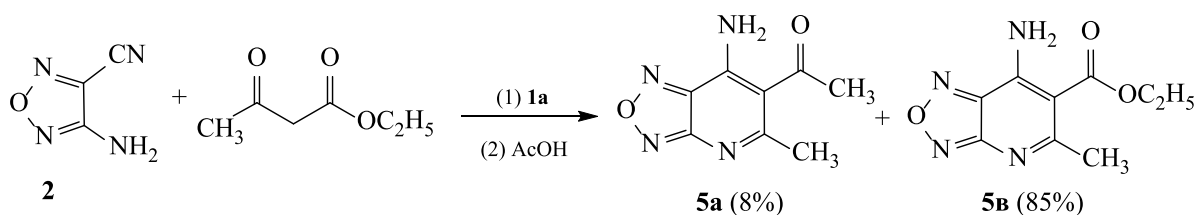
- присоединение карбонильных соединений к нитрильной группе цианоазолов в присутствии оснований с дальнейшим превращением промежуточных продуктов в производные азолопиридина [20–24]. В качестве оснований используют алколяты щелочных металлов, карбонат калия, амины или комплексы 1,3-дикарбонильных соединений с переходными металлами.

Схема 1.



$R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3$ (**а**), OCH_3 (**б**), OC_2H_5 (**в**), $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**г**), $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (**д**), $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (**е**);
 $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$ (**ж**); $R^1 = \text{циклопропил}$, $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$ (**з**); $R^1 = \text{CHF}_2$, $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$ (**и**).

Схема 2.



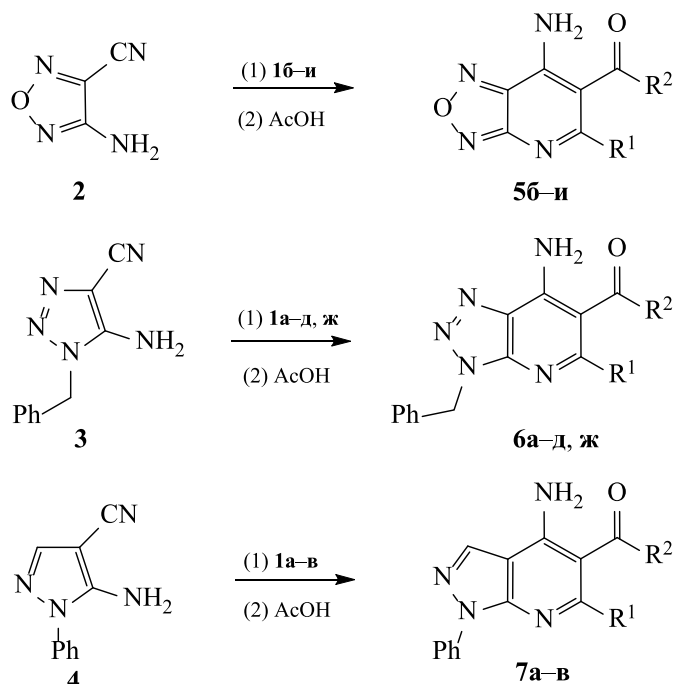
Известно также, что ацетилацетонат никеля в мягких условиях присоединяет дициан [25] и другие электрофильные гетероциклические нитрилы [24]. Он также является эффективным катализатором для получения аддуктов Михаэля ацетилацетона с непредельными соединениями. Выходы конечных продуктов всегда значительно выше, чем в традиционных синтезах с использованием сильных оснований [26].

Целью данной работы является оценка возможности использования никелевых комплексов 1,3-дикарбонильных соединений для аннелирования пиридинового цикла к азольным системам, а также сравнение полученных результатов с описанными в литературе данными по построению таких конденсированных систем. В качестве модельных соединений были выбраны: 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрил (присоединение к нему никелевого комплекса ацетилацетона описано в литературе [24]), 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрил (близок по акцепторным свойствам нитрильной группы к нитрильной группе оксадиазола) и 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил (аннелированные производные на его основе описаны в литературе [17, 18], и акцепторные свойства нитрильной группы отличаются от таковых для нитрильной группы оксадиазола), а также никелевые комплексы ацетилацетона и коммерчески доступных эфиров ацетоуксусных кислот.

Никелевые комплексы 1,3-дикарбонильных соединений получали смешением хлорида никеля, соответствующего дикарбонильного соединения и гидроксида натрия в водном этаноле (схема 1). Полученный осадок отфильтровывали, растворяли в хлористом метиле, нерастворившуюся часть отделяли, растворитель удаляли в вакууме и соединения **1a–и** очищали кристаллизацией из водного этанола в виде гидратов, которые легко теряют воду при нагревании до 90–100°C в вакууме.

Использование ацетилацетоната никеля **1a** в качестве катализатора для присоединения этилового эфира ацетоуксусной кислоты к 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрилу **2**, как описано в литературе [24], показало, что вначале присоединение протекает довольно быстро, но со временем реакция замедляется и приостанавливается. Поэтому нужно постоянно контролировать ход процесса и добавлять новые порции никелевого комплекса **1a**. После упаривания и обработки реакционной смеси уксусной кислотой в этаноле получены соединения **5a** (8%) и **5b** (85%) (схема 2), которые были разделены хроматографически. Образование смеси продуктов **5a** и **5b** объясняется присоединением к цианогруппе как ацетоуксусного эфира, так и ацетилацетона, входящего в состав никелевого комплекса. Поэтому нами решено использовать комплексы никеля с тем дикарбонильным соединением, которое нужно ввести в реакцию. Для ускорения процесса мы проводили присоединение

Схема 3.



$R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3$ (**a**), OCH_3 (**б**), OC_2H_5 (**в**), $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**г**), $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (**д**), $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (**е**);
 $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$ (**ж**); $R^1 = \text{циклопропил}$, $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$ (**з**); $R^1 = \text{CHF}_2$, $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$ (**и**).

гетероциклических аминонитрилов **2–4** непосредственно к никелевым комплексам при соотношении 2:1.

Присоединение оксадиазола **2** к соединениям **1a–и** происходит за 30–40 мин в хлористом метиле при температуре 35–40°C. К цианотриазолу **3** и цианопиразолу **4** при кипячении в хлористом метиле никелевые комплексы не присоединяются. С триазолом **3** реакция происходит в кипящем дихлорэтано, а в случае пиразола **4** – при нагревании в хлорбензоле при 100–110°C (схема 3).

Способность нитрильной группы присоединять никелевые комплексы 1,3-дикарбонильных соединений сильно зависит от акцепторных свойств гетероциклического фрагмента: чем более выражены акцепторные свойства, тем легче происходит присоединение. Наличие электроакцепторной группы в никелевом комплексе уменьшает его реакционную способность: присоединение соединения **1к** к оксадиазолу **2** происходит при кипячении в дихлорэтано. Продукты присоединения гетероциклических аминонитрилов к комплексам **1a–к** не выделяли в индивидуальном состоянии. Их об-

рабатывали уксусной кислотой в этаноле и получали конденсированные производные **5–7**.

Превращение цианофуразана **2** в оксадиазо-ло[3,4-*b*]пиридина **5b–и** протекает легко, эти соединения выделены с высокими выходами в чистом виде с помощью кристаллизации. Превращение цианотриазола **3** в триазоло[4,5-*b*]пиридина **6** сопровождается незначительным осмолением. Соединения **6a–в** выделены кристаллизацией, соединения **6г, д, ж** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **7** сопровождается значительным осмолением реакционной смеси, поэтому соединения **7a–в** возможно очистить только с помощью хроматографии. Данный подход удобен для получения соединений **5** и **6**, а производные **7** проще получать взаимодействием цианопиразола **4** с дикарбонильными соединениями в присутствии SnCl_4 , как описано в литературе [17, 18].

Состав соединений **5–7** подтвержден данными элементного анализа, строение доказано с помощью ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. В ИК спектрах соединений **5b–и** присутствуют полосы

поглощения валентных колебаний C=O группы, а также валентных и деформационных колебаний NH₂-группы. В ИК спектрах соединений **6** в области 1700–1580 см⁻¹ присутствуют три характерные полосы поглощения почти одинаковой интенсивности, а также полосы валентных колебаний аминогруппы. В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений присутствуют сигналы всех атомов водорода, а в спектрах ЯМР ¹³C – атомов углерода.

Предложенный подход для аннелирования 4-аминопиридинового фрагмента к гетероциклическим аминонитрилам может быть альтернативным по сравнению с существующими методами синтеза. Он отличается простотой исполнения и его существенным преимуществом является возможность введения лабильных функциональных групп в молекулы конденсированных систем. Одним из недостатков предложенного метода является сильное влияние природы гетероциклического фрагмента на способность присоединения никелевых комплексов к нитрильной группе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрометре Vertex 70 в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker AVANCE DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в растворе DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ проведен в аналитической лаборатории Института биоорганической химии и нефтехимии им. В.П. Кухаря Национальной академии наук Украины. Температуры плавления определяли на приборе Fischer Johns.

4-Амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрил [27], 5-амино-1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрил [28] и 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил [29] получали по соответствующим методикам.

Общая методика получения никелевых комплексов 1,3-дикарбонильных соединений 1а–и. К раствору 4.76 г (0.02 моль) гексагидрата хлорида никеля(II) в 50 мл воды добавляли 50 мл этанола и 0.05 моль дикарбонильного соединения. При перемешивании и охлаждении до 0–5°C добавляли раствор 1.6 г (0.04 моль) гидроксида натрия в 20 мл воды в течение 15 мин. Смесь перемешивали 2 ч, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе, затем растворяли в хлористом

метиле. Полученный раствор фильтровали, упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из водного этанола, затем сушили в вакууме (1 мм рт. ст.) при 90–100°C в течение 2 ч. Характеристики соединения **1а** приведены в работе [24].

Комплекс 1б. Выход 4.92 г (85.1%). Найдено, %: C 41.05; H 4.82. C₁₀H₁₄NiO₆. Вычислено, %: C 41.57; H 4.88.

Комплекс 1в. Выход 5.11 г (80.6%). Найдено, %: C 44.96; H 5.83. C₁₂H₁₈NiO₆. Вычислено, %: C 45.47; H 5.72.

Комплекс 1г. Выход 7.27 г (82.4%). Найдено, %: C 59.37; H 5.11. C₂₂H₂₂NiO₆. Вычислено, %: C 59.90; H 5.03.

Комплекс 1д. Выход 5.08 г (68.1%). Найдено, %: C 51.09; H 6.93. C₁₆H₂₆NiO₆. Вычислено, %: C 51.51; H 7.02.

Комплекс 1е. Выход 4.96 г (65.8%). Найдено, %: C 44.16; H 5.72. C₁₄H₂₂NiO₈. Вычислено, %: C 44.60; H 5.88.

Комплекс 1ж. Выход 5.32 г (77.1%). Найдено, %: C 48.35; H 6.39. C₁₄H₂₂NiO₆. Вычислено, %: C 48.74; H 6.43.

Комплекс 1з. Выход 5.24 г (71.0%). Найдено, %: C 51.79; H 5.94. C₁₆H₂₂NiO₆. Вычислено, %: C 52.07; H 6.01.

Комплекс 1и. Выход 5.09 г (65.4%). Найдено, %: C 36.59; H 3.69. C₁₂H₁₄F₄NiO₆. Вычислено, %: C 37.06; H 3.63.

1-(7-Амино-5-метил[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]-пиридин-6-ил)этанон (5а) и этил-7-амино-5-метил[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (5в). К раствору 5.5 г (0.05 моль) соединения **2** в 150 мл хлористого метилена добавляли 9.75 г (0.075 моль) этилового эфира ацетоксусной кислоты и 0.39 г (0.0015 моль) никелевого комплекса **1а**. Смесь перемешивали при температуре 35–40°C, через 6 ч добавляли 0.13 г комплекса **1а** и через 4 ч еще 0.13 г комплекса **1а** и продолжали перемешивание еще в течение 12 ч. Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли 150 мл этанола и 10 мл уксусной кислоты. Смесь кипятили 2 ч, затем растворитель упаривали в вакууме. К остатку добавляли 50 мл воды, осадок отфильтровывали и промывали водой. Полученную смесь продуктов разделяли с помощью колоночной хро-

матографии на силикагеле (элюент – хлороформ–этилацетат, 75:15 с градиентом метанола от 5 до 8%). Выделены соединения **5а** (0.77 г, 8%) и **5в** (9.44 г, 85%).

1-(7-Амино-5-метил[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]-пиридин-6-ил)этанол (5а). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 194–196°C (этанол) (т. пл. 197–198°C [24]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3277, 3142, 1650, 1622, 1597, 1541, 1508, 1449, 1378, 1358, 1308, 1258, 1189, 1088, 1030. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.49 с (3H, CH_3), 2.55 с (3H, CH_3), 8.30 уш. с (2H, NH_2). Найдено, %: C 49.75; H 4.12; N 28.82. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 50.00; H 4.20; N 29.15.

Этил-7-амино-5-метил[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (5в). Бесцветные кристаллы, т. пл. 178–179°C (этанол) (т. пл. 179–180°C [24]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3349, 3270, 3174, 2991, 1677, 1623, 1515, 1443, 1381, 1361, 1276, 1203, 1098, 1078, 1030, 1004. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 2.61 с (3H, CH_3), 4.35 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 8.57 уш. с (2H, NH_2). Найдено, %: C 48.90; H 4.77; N 24.97. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 48.65; H 4.54; N 25.21.

Соединение **5в** также было получено из 0.55 г (0.005 моль) соединения **2** и 0.79 г (0.0025 моль) никелевого комплекса **1в**. Выход 1.03 г (92.8%). Проба смешения образцов соединения **5в**, полученных разными способами, не давала депрессии температуры плавления. Их спектральные данные идентичны.

Метил-7-амино-5-метил[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (5б). К раствору 1.1 г (0.01 моль) соединения **2** в 50 мл хлористого метилена добавляли 1.44 г (0.005 моль) никелевого комплекса **1б** и две капли метилового эфира ацетоксусной кислоты. Смесь перемешивали 30 мин при температуре 35–40°C, растворитель упаривали в вакууме. К остатку добавляли 20 мл этанола и 3 мл уксусной кислоты. Полученную смесь кипятили 1 ч, затем часть этанола упаривали в вакууме, к остатку добавляли 30 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой и соединение **5б** очищали кристаллизацией. Выход 1.91 г (91.8%), т. пл. 193–194°C (этанол–вода, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3349, 3270, 3174, 2991, 1677, 1623, 1515, 1443, 1381, 1361, 1276, 1203, 1098,

1078, 1030, 1004. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.59 с (3H, CH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 8.67 уш. с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 28.0, 52.5, 102.6, 140.3, 145.9, 158.4, 167.3, 170.2. Найдено, %: C 46.31; H 3.82; N 27.10. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 46.16; H 3.87; N 26.91.

Бензил-7-амино-5-метил[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (5г) получали аналогично из 0.55 г (0.005 моль) соединения **2** и 1.11 г (0.0025 моль) никелевого комплекса **1г**. Выход 1.25 г (88%), т. пл. 159–161°C (этанол–вода, 3:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3348, 3270, 3178, 3035, 1679, 1626, 1601, 1513, 1438, 1385, 1362, 1307, 1271, 1202, 1077. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.60 с (3H, CH_3), 5.37 с (2H, CH_2), 7.34–7.48 м (5H, C_6H_5), 8.52 уш. с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 28.3, 67.1, 102.5, 128.6, 128.9, 130.0, 136.2, 140.3, 146.4, 158.5, 166.9, 170.1. Найдено, %: C 58.96; H 4.32; N 20.01. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59.15; H 4.25; N 19.71.

трет-Бутил-7-амино-5-метил[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (5д) получали аналогично из 0.55 г (0.005 моль) соединения **2** и 0.94 г (0.0025 моль) никелевого комплекса **1д**. Выход 1.03 г (82%), т. пл. 174–175°C (этанол–вода, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3378, 3278, 3182, 3145, 2978, 1683, 1624, 1514, 1442, 1371, 1295, 1252, 1206, 1163, 1103, 1082, 1031. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.58 с [9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.63 с (3H, CH_3), 8.55 уш. с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 28.4, 28.8, 83.0, 103.8, 140.3, 146.2, 158.3, 166.6, 170.1. Найдено, %: C 52.64; H 5.80; N 22.11. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 52.79; H 5.64; N 22.39.

2-Метоксиэтил-7-амино-5-метил[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (5е) получали аналогично из 0.55 г (0.005 моль) соединения **2** и 0.95 г (0.0025 моль) никелевого комплекса **1е**. Выход 0.98 г (78%), т. пл. 126–128°C (бензол–этанол, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3372, 3276, 3206, 2998, 2939, 2841, 1679, 1641, 1599, 1538, 1516, 1449, 1381, 1287, 1201, 1108, 1073, 1019. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.50 с (3H, CH_3), 3.32 с (3H, OCH_3), 3.65–3.69 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 4.41–4.45 м (2H, $\text{OCH}_2\text{C}-\text{H}_2\text{OCH}_3$), 8.90 уш. с. (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 27.9, 58.4, 64.0, 69.8, 102.5, 140.2, 146.1, 158.4, 166.6, 170.2. Найдено, %: C 46.83; H 4.72; N 22.43. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 46.62; H 4.80; N 22.21.

Этил-7-амино-5-этил[1,2,5]оксадиазо-ло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (5ж) получали аналогично из 0.55 г (0.005 моль) соединения **2** и 0.87 г (0.0025 моль) никелевого комплекса **1ж**. Выход 1.07 г (90.7%), т. пл. 150–151°C (этанол–вода, 3:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3373, 3020, 2991, 2970, 1688, 1638, 1598, 1504, 1445, 1382, 1284, 1248, 1206, 1110, 1016. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.19 т (3H, CH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 1.32 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 2.93 к (2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 4.36 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 8.45 уш. с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 13.1, 14.3, 32.3, 61.6, 103.4, 140.2, 145.4, 158.7, 167.0, 173.9. Найдено, %: C 51.05; H 5.22; N 23.53. C₁₀H₁₂N₄O₄. Вычислено, %: C 50.84; H 5.12; N 23.72.

Этил-7-амино-5-циклопропил[1,2,5]оксадиазо[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (5з) получали аналогично из 0.55 г (0.005 моль) соединения **2** и 0.93 г (0.0025 моль) никелевого комплекса **1з**. Выход 1.04 г (83.9%), т. пл. 158–160°C (этанол–вода, 3:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3378, 3275, 3184, 2992, 1681, 1627, 1597, 1535, 1505, 1450, 1400, 1270, 1205, 1092, 1011. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.97–1.04 м (2H, циклопропил), 1.12–1.18 м (2H, циклопропил), 1.32 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 2.37–2.46 м (1H, циклопропил), 4.37 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 8.31 уш. с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 12.3, 14.4, 17.5, 61.8, 104.9, 140.1, 144.2, 158.9, 167.1, 173.3. Найдено, %: C 53.01; H 4.99; N 22.83. C₁₁H₁₂N₄O₄. Вычислено, %: C 53.22; H 4.87; N 22.57.

Этил-7-амино-5-(дифторметил)[1,2,5]оксадиазо[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (5и). К раствору 0.55 г (0.005 моль) соединения **2** в 20 мл дихлорэтана добавляли 0.97 г (0.0025 моль) никелевого комплекса **1к** и две капли этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноата. Смесь кипятили 8 ч, соединение **5и** выделяли аналогично соединению **5б**. Выход 0.97 г (75.2%), т. пл. 119–120°C (бензол–этанол, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3395, 3273, 1685, 1607, 1518, 1408, 1381, 1288, 1208, 1133, 1094, 1066, 1018. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.33 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 4.38 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 7.30 т (1H, CHF₂, ²J_{HF} = 53.6 Гц), 9.15 д (2H, NH₂). Найдено, %: C 41.61; H 3.26; N 21.43. C₉H₈F₂N₄O₃. Вычислено, %: C 41.87; H 3.12; N 21.70.

1-(7-Амино-3-бензил-5-метил-3H[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-ил)этанон (6а). К раствору 0.50 г (0.0025 моль) соединения **3** в 15 мл дихлорэтана добавляли 0.32 г (0.0013 моль) никелевого комплекса **1а** и две капли ацетилацетона. Смесь кипятили 16 ч, соединение **6а** выделяли аналогично соединению **5б**. Выход 0.51 г (72.5%), т. пл. 158–160°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3419, 3293, 3234, 3186, 1629, 1581, 1486, 1448, 1419, 1342, 1273, 1222, 1109. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.51 с (3H, CH₃), 2.54 с (3H, CH₃), 5.76 с (2H, CH₂), 7.27–7.37 м (5H, C₆H₅), 7.71 уш. с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 25.9, 32.7, 49.5, 114.9, 127.2, 128.1, 128.4, 129.2, 136.7, 145.8, 146.1, 159.3, 203.9. Найдено, %: C 63.81; H 5.49; N 25.07. C₁₅H₁₅N₅O. Вычислено, %: C 64.04; H 5.37; N 24.89.

Метил-7-амино-3-бензил-5-метил-3H[1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксилат (6б) получали аналогично из 0.50 г (0.0025 моль) соединения **3** и 0.41 г (0.0013 моль) никелевого комплекса **1б**. Выход 0.51 г (72.5%), т. пл. 167–169°C (метанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3397, 3279, 3229, 3177, 1678, 1638, 1583, 1428, 1385, 1364, 1339, 1277, 1249, 1102, 1071. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.61 с (3H, CH₃), 3.85 с (3H, OCH₃), 5.75 с (2H, CH₂C₆H₅), 7.27–7.38 м (5H, C₆H₅), 7.92 уш. с (2H, NH₂). Найдено, %: C 60.88; H 5.17; N 23.30. C₁₅H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: C 60.60; H 5.09; N 23.55.

Этил-7-амино-3-бензил-5-метил-3H[1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксилат (6в) получали аналогично из 0.50 г (0.0025 моль) соединения **3** и 0.36 г (0.0013 моль) никелевого комплекса **1в**. Выход 0.52 г (66.7%), т. пл. 125–127°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 3296, 3244, 3192, 1694, 1640, 1583, 1477, 1364, 1314, 1276, 1245, 1104, 1082, 1017. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.33 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 2.64 с (3H, CH₃), 4.35 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 5.76 с (2H, CH₂C₆H₅), 7.28–7.37 м (5H, C₆H₅), 7.92 уш. с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 14.5, 27.4, 49.5, 61.2, 103.3, 127.1, 128.1, 128.4, 129.2, 136.6, 145.9, 148.7, 162.4, 168.2. Найдено, %: C 61.58; H 5.67; N 22.64. C₁₆H₁₇N₅O₂. Вычислено, %: C 61.72; H 5.50; N 22.49.

Бензил-7-амино-3-бензил-5-метил-3H[1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксилат (6г) получали аналогично из 0.50 г (0.0025 моль) соединения **3** и 0.56 г (0.0013 моль) никелевого ком-

плекса **1г**. Соединение **6г** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат, 3:1). Выход 0.76 г (81.7%), т. пл. 134–135°C (гексан–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3395, 3279, 3232, 3182, 1673, 1631, 1584, 1492, 1422, 1381, 1336, 1275, 1237, 1104. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.76 с (3H, CH₃), 5.36 с (2H, CH₂C₆H₅), 5.72 с (2H, CH₂C₆H₅), 7.23–7.45 м (10H, C₆H₅), 7.85 уш.с (2H, NH₂). Найдено, %: C 67.82; H 5.21; N 18.49. C₂₁H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: C 67.55; H 5.13; N 18.75.

трет-Бутил-7-амино-3-бензил-5-метил-3H[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксилат (6д) получали аналогично из 0.50 г (0.0025 моль) соединения **3** и 0.47 г (0.0013 моль) никелевого комплекса **1д**. Соединение **6д** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат, 4:1). Выход 0.47 г (55.3%), т. пл. 177–179°C (гексан–этилацетат, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3413, 3285, 3238, 3186, 1681, 1631, 1588, 1389, 1366, 1340, 1306, 1282, 1253, 1164, 1112. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.60 с [9H, C(CH₃)₃], 2.68 с (3H, CH₃), 5.71 с (2H, CH₂C₆H₅), 7.27–7.37 м (5H, C₆H₅), 7.87 уш. с (2H, NH₂). Найдено, %: C 63.91; H 6.35; N 20.48. C₁₈H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: C 63.70; H 6.24; N 20.63.

Этил-7-амино-3-бензил-5-этил-3H[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксилат (6ж) получали аналогично из 0.50 г (0.0025 моль) соединения **3** и 0.36 г (0.0013 моль) никелевого комплекса **1ж**. Соединение **6ж** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат, 7:2). Выход 0.52 г (64.2%), т. пл. 151–152°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3392, 3275, 3229, 3179, 1669, 1632, 1583, 1478, 1443, 1375, 1334, 1248, 1097, 1069. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.20 т (3H, CH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 1.31 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 2.92 к (2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.4 Гц), 4.33 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 5.74 с (2H, CH₂C₆H₅), 7.26–7.37 м (5H, C₆H₅), 7.75 уш. с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.2, 14.4, 31.6, 49.6, 61.3, 103.7, 126.8, 128.2, 128.4, 129.1, 136.5, 146.0, 148.1, 166.3, 168.1. Найдено, %: C 62.59; H 6.01; N 21.28. C₁₇H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: C 62.76; H 5.89; N 21.52.

1-(4-Амино-6-метил-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)этанон (7а). К раствору 0.46 г (0.0025 моль) соединения **3** в 15 мл хлор-

бензола добавляли 0.32 г (0.0013 моль) никелевого комплекса **1а** и две капли ацетилацетона. Смесь перемешивали 30 ч при температуре 100–110°C. Соединение **7а** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат, 5:2). Выход 0.27 г (40.6%), т. пл. 196–198°C (этанол) (т. пл. 166–168°C [18]). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.54 с (3H, CH₃), 2.58 с (3H, CH₃), 7.29–7.32 м (1H_{ар}), 7.50–7.54 м (2H_{ар}), 7.62 уш. с (2H, NH₂), 8.24–8.28 м (2H_{ар}), 8.48 с (1H, C³H). Найдено, %: C 67.91; H 5.45; N 20.67. C₁₅H₁₄N₄O. Вычислено, %: C 67.65; H 5.30; N 21.04.

Метил-4-амино-6-метил-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилат (7б) получали аналогично из 0.46 г (0.0025 моль) соединения **4** и 0.41 г (0.0013 моль) никелевого комплекса **1б**. Соединение **7б** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат, 3:1). Выход 0.15 г (21.3%), т. пл. 128–129°C (метанол) (т. пл. 125–126°C [17]). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.66 с (3H, CH₃), 3.85 с (3H, OCH₃), 7.26–7.30 м (1H_{ар}), 7.51–7.55 м (2H_{ар}), 7.70 уш. с (2H, NH₂), 8.24–8.28 м (2H_{ар}), 8.50 с (1H, C³H). Найдено, %: C 63.59; H 5.11; N 20.14. C₁₅H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: C 63.82; H 5.00; N 19.85.

Этил-4-амино-6-метил-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилат (7в) получали аналогично из 0.46 г (0.0025 моль) соединения **4** и 0.41 г (0.0013 моль) никелевого комплекса **1в**. Соединение **7в** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат, 3:1). Выход 0.23 г (31.1%), т. пл. 130–131°C (этанол) (т. пл. 130–132°C [18]). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.33 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 2.66 с (3H, CH₃), 4.34 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 7.26–7.30 м (1H_{ар}), 7.51–7.55 м (2H_{ар}), 7.76 уш. с (2H, NH₂), 8.23–8.27 м (2H_{ар}), 8.51 с (1H, C³H). Найдено, %: C 65.14; H 5.59; N 19.17. C₁₆H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: C 64.85; H 5.44; N 18.91.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schneller S.W., Luo J.-K. // J. Org. Chem. 1980. Vol. 45. N 20. P. 4045. doi 10.1021/jo01308a021

2. Klemm L.H., Louris J.N., Boisvert W., Higgins C., Muchiri D. R. // J. Heterocycl. Chem. 1985. Vol. 22. N 5. P. 1249. doi 10.1002/jhet.5570220522
3. Klemm L.H., Wang J., Sur S.K. // J. Heterocycl. Chem. 1990. Vol. 27. N 6. P. 1537. doi 10.1002/jhet.557027063
4. Meade E.A., Beauchamp L.M. // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. N 2. P. 303. doi 10.1002/jhet.5570330215
5. Hohn H., Denzel Th., Janssen W. // J. Heterocycl. Chem. 1972. Vol. 9. N . P. 235. doi 10.1002/jhet.5570090212
6. Bare T.M., McLaren C.D., Campbell J.B., Firor J.W., Resch J.F., Walters C.P., Salama A.I., Meiners B.A., Patel J.B. // J. Med. Chem. 1989. Vol. 32. N 12. P. 2561. doi 10.1021/jm00132a011
7. Hulpia F., Noppen S., Schols D., Andrei G., Snoeck R., Liekens S., Vervaeke P., Van Calenbergh S. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 157. P. 248. doi 10.1016/j.eimech.2018.07.062
8. Kendre D.B., Toche R.B., Jachak M.N. // Tetrahedron. 2007. Vol. 63. N 45. P. 11000. doi 10.1016/j.tet.2007.08.052
9. Russell R.K., Lever W.O. // Synth. Commun. 1993. Vol. 23. N 20. P. 2931. doi 10.1080/00397919308012615
10. Rochling H., Buchel K.H. // Chem. Ber. 1971. Vol. 104. N 1. P. 344. doi 10.1002/cber.19711040140
11. Mascal M., Hext N.M., Warmuth R., Arnall-Culiford J.R., Moore M.H., Turkenburg J.R. // J. Org. Chem. 1999. Vol. 64. N 23. P. 8479. doi 10.1021/jo990719t
12. Комарова Е.С., Макаров В.А., Алексеева Л.М., Авраменко Г.В., Граник В.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2007. Т. 56 № 11. С. 2258; Komarova E.S., Makarov V.A., Alekseeva L.M., Avramenko G.V., Granik V.G. // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. N 11. P. 2337. doi 10.1007/s11172-007-0369-5
13. Silva D., Chioua M., Samadi A., Carmo C., Jimero M.-L., Mendes E., Rios C., Romero A., Villarroja M., Lopez M., Marco-Contelles J. // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. N 9. P. 4676. doi 10.1016/j.ejmech.2011.05.068
14. Corre L., Tak-Tak L., Guillard A., Prestat G., Gravier-Delletier C., Busca D. // Org. Biomol. Chem. 2015. Vol. 13. N 2. P. 409. doi 10.1039/C4OB01951B
15. Rodrigues L.M., Francisco C.S., Oliveira-Campos A.M., Salaheldin A.M. // Synth. Commun. 2008. Vol. 38. N 24. P. 4369. doi 10.1080/00397910802331638
16. Thomae D., Perspicate E., Hesse S., Kirsch G., Seck P. // Tetrahedron. 2008. Vol. 64. N 39. P. 9309. doi 10.1016/j.tet.2008.07.017
17. Hu H., Song L., Fang Q., Zheng J., Meng Z. Luo Y. // Molecules. 2011. Vol. 16. N 2. P. 1878. doi 10.3390/molecules16021878
18. Потапов А.Ю., Вандышев Д.Ю., Кошелева Е.А., Поликарчук В.А., Потапов М.А., Шихалиев Х.С. // ХГС. 2017. Т. 53 № 2. С. 207; Potapov A.Yu., Vandyshhev D.Yu., Kosheleva Y.A., Polikarchuk V.A., Potapov M.A., Shikhaliev V.S. // Chem. Heterocycl. Compv. 2017. Vol. 53. N 2. P.207. doi 10.1007/s10593-017-2041-9
19. Frasson I., Spano V., Di Martino S., Nadai M., Doria F., Parrino B., Carbone A., Cascioferro S.M., Diana P., Cirrincione G., Freccero M., Barraja P., Richter S.N., Montalbano A. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 162. P. 176. doi 10.1016/j.ejmech.2018.10.071
20. Forbes I.T., Johnson G.N., Thompson M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1992. N 2. P. 275. doi 10.1039/P19920000275
21. Thomae D., Kirch G., Seck P. // Synthesis. 2007. N 7. P. 1027. doi 10.1055/s-2007-965944
22. Lalezari I. // J. Heterocycl. Chem. 1979. Vol. 16. N 3. P. 603. doi 10.1002/jhet.5570160341
23. Song Y.-H., Seo J. // J. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 44. N 12. P. 1439. doi 10.1002/jhet.5570440631
24. Васильев Л.С., Шереметев А.Б., Хоа Н.К., Демьянец З.К., Дмитриев Д.Е., Дорохов В.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2001. Т. 50. № 7. С. 1220. // Vasil'ev L.S., Sheremetev A.V., Khoa N.K., Dem'yanets Z.K., Dmitriev D.E., Dorokhov V.A. // Russ. Chem. Bull. 2001. Vol. 50. N 7. P. 1280. doi 10.1023/A:1014075327382
25. Corain B., Basato M., Ballota C., Ahmed M. // Inorg. Chim. Acta. 1984. Vol. 87. N 1. P. 105. doi 10.1016/S0020-1693(00)83629-4
26. Nelson J.H., Howells P.N., DeLullo G.C., Landen G.L., Henry R.A. // J. Org. Chem. 1980. Vol. 45. N 7. P. 1246. doi 10.1021/jo01295a017
27. Яровенко В.Н., Краюшкин М.М., Лысенко О.В., Кустов Л.М., Заварзин И.В. //Изв. АН. Сер. хим. 1994. Т. 43 № 3. С. 444; Yarovenko V.N., Krayushkin M.M., Lysenko O.V., Kustov L.M., Zavarzin I.V. // Russ. Chem. Bull. 1994. Vol. 43. N 3. P. 402. doi 10.1007/BF01169715
28. Cabbe G., Gadts F., Toppet S. // Bull. Soc. Chim. Belg. 1985. Vol. 94. N 7. P. 441. doi 10.1002/bscb.19850940702
29. Cheng C.C., Robins R.K. // J. Org. Chem. 1956. Vol. 21. N 11. P. 1240. doi 10.1021/jo0117a010

Application of Nickel Complexes with 1,3-Dicarbonyl Compounds for Synthesis of Fused 4-Aminopyridine-Based Systems

R. N. Vydzhak, S. Ya. Panchishin, and V. S. Brovarets*

*V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Kiev, 02094 Ukraine*

**e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua*

Received March 27, 2020; revised March 27, 2020; accepted April 10, 2020

A potential of using nickel complexes with 1,3-dicarbonyl compounds for the transformation of heterocyclic aminonitriles into fused systems with a 4-aminopyridine core was evaluated. A possibility of introducing acidophobic groups into the molecules of fused compounds was shown.

Keywords: nickel complexes with 1,3-dicarbonyl compounds, oxadiazolo[3,4-*b*]pyridines, triazolo[4,5-*b*]pyridines, pyrazolo[3,4-*b*]pyridines