

СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ [1,2'-БИПИРИДИН]-1-ИЯ ХЛОРИДОВ

© 2024 г. П. И. Туткин^а, А. И. Ершова^а, С. В. Карпов^а, В. В. Андреева^а, О. В. Ершов^{а, *}

^а ФГБОУ ВО “Чувацкий государственный университет им. И.Н. Ульянова”,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15

*e-mail: oleg.ershov@mail.ru

Поступила в редакцию 23.02.2024 г.

После доработки 11.03.2024 г.

Принята к публикации 13.03.2024 г.

Разработан способ получения полифункциональных производных пиридина — 6'-амино-4'-арил-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлоридов на основе простых предшественников малонитрила и альдегидов.

Ключевые слова: пиридин, цианогруппа, замещение, никотинитрил, рециклизация

DOI: 10.31857/S0514749224100122, **EDN:** QKVZUA

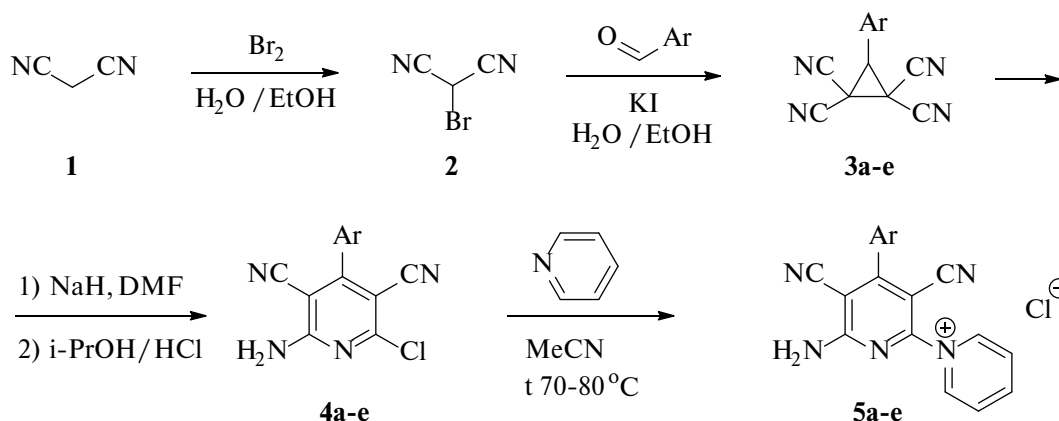
Производные 2-амино-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрила являются важными прекурсорами в синтезе органических соединений и часто используются в качестве реагентов для получения лекарственных препаратов и красителей [1–9]. Например, на их основе получают ингибиторы дигидрофолатредуктазы [1, 2], ингибиторы тирозинкиназы FER с противоопухолевой активностью [3], вещества с противодиабетической [4], антифолатной [5] и противоаллергической активностью [6]. Некоторые 2-аминопиридин-3,5-дикарбонитрилы способны “переключать” флуоресценцию под действием слабых оснований [7] или кислот [8], также среди них найдены производные с твердотельной флуоресценцией от синего до красного цвета в том числе с эмиссией, индуцированной агрегацией (AIEgens) [9]. В связи с этим целью данной работы была разработка способа получения новых полифункциональных производных пиридина — 6'-амино-4'-арил-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-иум

хлоридов, содержащих легко модифицируемые группы.

Общая схема синтеза целевых соединений **5** из простых предшественников основана на первоначальном бромировании малонитрила (**1**) (схема). Далее полученный броммалонитрил (**2**) вовлекали в реакцию Видеквиста, что приводило к образованию тетрацианоциклопропанов **3** [10]. Последние подвергали рециклизации до полифункциональных пиридинов **4** [11]. Далее был разработан способ получения пиридиниевых солей **5a–e**. Для этого хлорпиридины **4** вовлекали во взаимодействие с пиридином в ацетонитриле. В результате с выходами 87–99% синтезированы целевые соединения **5a–e**.

Разработанный способ получения пиридиниевых солей **5** позволил синтезировать сопряженные системы, содержащие в арильном фрагменте заместители как электронодонорного, так и электроноакцепторного характера.

Схема



3-5, Ar = Ph (a), 4-FC₆H₄ (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (d), 4-NO₂C₆H₄ (e).

Соединения **3d**, **4d** и **5a-e** ранее не описаны в литературе.

3-(3,4-Диметоксифенил)циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрил (3d). К 1.66 г (0.01 моль) 3,4-диметоксибензальдегида и 3.05 г (0.021 моль) броммалононитрила в 30 мл этанола прибавляли 4.98 г (0.03 моль) йодида калия, растворенного в 15 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, спиртом и затем диэтиловым эфиром. Выход 2.56 г (94%), т.пл. 178–179°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.79 с (3H, OCH₃), 3.78 с (3H, OCH₃), 5.17 с (1H, CH), 7.04 д (1H, C₆H₃, ³J_{HH} 8.5 Гц), 7.33 д.д (1H, C₆H₃, ³J_{HH} 8.4 Гц, ⁴J_{HH} 1.9 Гц), 7.55 д (1H, C₆H₃, ⁴J_{HH} 2.1 Гц). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 278 [*M*]⁺ (100). Найдено, %: С 64.85; Н 3.64; N 20.08. C₁₅H₁₀N₄O₂. Вычислено, %: С 64.74; Н 3.62; N 20.13.

2-Амино-4-(3,4-диметоксифенил)-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрил (4d). В 10 мл абсолютного ДМФА растворяли 1.39 г (5 ммоль) циклопропана **3d**, затем при охлаждении порциями прибавляли 0.14 г (6 ммоль) NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле). Реакционную массу перемешивали в течение 50–60 мин при комнатной температуре до завершения реакции (контроль по ТСХ до исчезновения циклопропана **3**). Затем сразу добав-

ляли 10 мл 15%-ного раствора хлороводорода в пропан-2-оле. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4–5 ч (ТСХ). По окончании реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении до 5 мл. Осадок отфильтровывали, промывали пропан-2-олом, затем водой и снова пропан-2-олом. Выход 1.40 г (89%), т.пл. 247–249°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 3.85 с (3H, OCH₃), 3.89 с (3H, OCH₃), 7.22 д (1H, C₆H₃, ³J_{HH} 8.6 Гц), 7.57 д.д (1H, C₆H₃, ³J_{HH} 8.6 Гц, ⁴J_{HH} 2.1 Гц), 7.71 д (1H, C₆H₃, ⁴J_{HH} 2.1 Гц), 8.11 (1H, уш.с, NH₂), 8.58 (1H, уш.с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 314 [*M* (³⁵Cl)]⁺ (100), 316 [*M* (³⁷Cl)]⁺ (33). Найдено, %: С 57.43; Н 3.56; N 17.70. C₁₅H₁₁ClN₄O₂. Вычислено, %: С 57.24; Н 3.52; N 17.80.

Соединения **5a-d** (общая методика). К раствору 2 ммоль соответствующего хлорпиридина **4** в 5 мл ацетонитрила добавляли 0.79 г (10 ммоль) пиридина. Раствор перемешивали в течение 48 ч при 70–80°C до завершения реакции (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом.

6'-Амино-4'-фенил-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлорид (5a). Выход 0.63 г (94%), т.пл. 191–192°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.65–7.70 м (5H, Ph), 8.53 т (2H, ³J_{HH} 7.4 Гц, пиридиный), 8.65 уш.с (1H, NH₂),

9.04 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, пиридиний), 9.12 уш.с (1H, NH₂), 9.62 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц, пиридиний). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 92.5 (β -Py), 92.7 (β -Py), 113.8 (2C $\equiv$ N), 128.4 (Py⁺), 128.6 (Ph), 129.1 (Ph), 131.3 (Ph), 133.1 (Ph), 144.3 (Py⁺), 150.4 (Py⁺), 155.8 (Py), 160.2 (Py), 160.8 (Py). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 [M]⁺ (3). Найдено, %: С 64.98; Н 3.65; N 20.93. C₁₈H₁₂ClN₅. Вычислено, %: С 64.77; Н 3.62; N 20.98.

6'-Амино-4'-(4-фторфенил)-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлорид (5b). Выход 0.69 г (99%), т.пл. 227–229°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.54 т (2H, J 8.8 Гц, C₆H₄), 7.77–7.80 м (2H, C₆H₄), 8.52 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц, пиридиний), 8.66 уш.с (1H, NH₂), 9.03 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц, пиридиний), 9.10 уш.с (1H, NH₂), 9.57 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц, пиридиний). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 92.7 (β -Py), 92.8 (β -Py), 115.0 (2C $\equiv$ N), 116.4 д (*o*-F-Ar, $J^{\text{C-F}}$ 22 Гц), 128.5 (Py⁺), 129.5 д (*p*-F-Ar, $J^{\text{C-F}}$ 3 Гц), 131.4 д (*m*-F-Ar, $J^{\text{C-F}}$ 9 Гц), 144.3 (Py⁺), 150.5 (Py⁺), 155.7 (Py), 159.8 (Py), 160.2 (Py), 163.7 д (F-Ar, $J^{\text{C-F}}$ 250 Гц). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 [M]⁺ (7). Найдено, %: С 61.58; Н 3.18; N 19.86. C₁₈H₁₁ClFN₅. Вычислено, %: С 61.46; Н 3.15; N 19.91.

6'-Амино-4'-(4-метоксифенил)-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлорид (5c). Выход 0.70 г (97%), т.пл. 236–237°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.88 с (3H, OCH₃), 7.22 д (2H, 3J 8.8 Гц, C₆H₄), 7.69 д (2H, 3J 8.8 Гц, C₆H₄), 8.54 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц, пиридиний), 8.62 уш.с (1H, NH₂), 9.04 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц, пиридиний), 9.09 уш.с (1H, NH₂), 9.65 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7 Гц, пиридиний). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.4 (CH₃O), 89.6 (β -Py), 96.2 (β -Py), 114.2 (C₆H₄), 114.5 (C $\equiv$ N), 114.6 (C $\equiv$ N), 125.4 (C₆H₄), 128.4 (Py⁺), 130.3 (C₆H₄), 144.3 (Py⁺), 150.3 (Py⁺), 155.3 (Py), 160.1 (Py), 160.4 (Py), 161.1 (C₆H₄). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 [M]⁺ (4). Найдено, %: С 62.90; Н 3.92; N 19.19. C₁₉H₁₄ClN₅O. Вычислено, %: С 62.73; Н 3.88; N 19.25.

6'-Амино-4'-(3,4-диметоксифенил)-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлорид (5d). Выход 0.68 г (87%), т.пл. 177–178°C (разл.). Спектр

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.87 с (3H, OCH₃), 3.89 с (3H, OCH₃), 7.29 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц, C₆H₃), 7.66 д.д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц, $^4J_{\text{HH}}$ 2.0 Гц, C₆H₃), 7.79 д (1H, $^4J_{\text{HH}}$ 2.1 Гц, C₆H₃), 8.50 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц, пиридиний), 8.55 уш.с (1H, NH₂), 8.90 уш.с (1H, NH₂), 9.01 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц, пиридиний), 9.58 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц, пиридиний). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.7 (CH₃O), 55.9 (CH₃O), 93.3 (β -Py), 93.9 (β -Py), 99.1 (C₆H₃), 106.1 (C₆H₃), 113.9 (C₆H₃), 114.0 (C $\equiv$ N), 114.1 (C $\equiv$ N), 128.4 (Py⁺), 131.4 (C₆H₃), 144.4 (Py⁺), 150.3 (Py⁺), 157.5 (C₆H₃), 155.8 (Py), 158.6 (Py), 160.1 (Py), 163.3 (C₆H₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 358 [M]⁺ (4). Найдено, %: С 60.88; Н 4.11; N 17.71. C₂₀H₁₆ClN₅O₂. Вычислено, %: С 61.00; Н 4.10; N 17.78.

6'-Амино-4'-(4-нитрофенил)-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлорид (5e). Выход 0.73 г (97%), т.пл. 179–180°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8.01 д (2H, 3J 8.7 Гц, C₆H₄), 8.52–8.56 м (4H, C₆H₄, пиридиний), 8.78 уш.с (1H, NH₂), 9.04 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц, пиридиний), 9.24 уш.с (1H, NH₂), 9.59 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц, пиридиний). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 92.5 (β -Py), 92.6 (β -Py), 113.5 (C $\equiv$ N), 113.6 (C $\equiv$ N), 124.3 (C₆H₄), 128.4 (Py⁺), 130.5 (C₆H₄), 139.2 (C₆H₄), 144.3 (Py⁺), 149.1 (C₆H₄), 150.6 (Py⁺), 155.7 (Py), 158.8 (Py), 160.1 (Py). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 [M]⁺ (7). Найдено, %: С 57.21; Н 2.95; N 22.12. C₁₈H₁₁ClN₅O₂. Вычислено, %: С 57.08; Н 2.93; N 22.19.

Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (Германия), рабочая частота 500.13 МГц (^1H) и 125.76 МГц (^{13}C), растворитель — ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Shimadzu GCMS-QP2020 (Япония) (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе FlashEA 1112 CHN (США). Температуры плавления веществ определены на приборе OptiMelt MPA100 (США). В работе использованы коммерчески доступные растворители и реактивы (АО “ВЕКТОН”, Россия; Shanghai Macklin Biochemical Technology, Китай).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод синтеза полифункциональных производных пиридина — 6'-амино-4'-арил-3',5'-дициано[1,2'-бипиридин]-1-ия хлоридов. Соединения этого ряда представляют интерес в качестве исходных структур для получения донорно-акцепторных хромофоров с практически важными свойствами [7] или биологически активных соединений [1–6].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России (проект № FEGR-2023-0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Туктин Петр Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1137-9129>

Ершова Анастасия Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-6122>

Карпов Сергей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9890-5008>

Андреева Вера Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-4158>

Ершов Олег Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0938-4659>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gangjee A., Adair O., Queener S.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2929–2935. doi 10.1016/S0968-0896(01)00223-1
2. Graffner-Nordberg M., Kolmodin K., Åqvist J., Queener S.F., Hallberg A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2391–2402. doi 10.1021/jm010856u
3. Taniguchi T., Inagaki H., Baba, D., Yasumatsu I., Toyota A., Kaneta Y., Kiga M., Iimura S., Odagiri T., Shibata Y., Ueda K., Seo M., Shimizu H., Imaoka T., Nakayama K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 737–742. doi 10.1021/acsmmedchemlett.8b00631
4. Catarzi D., Varano F., Varani K., Vincenzi F., Pasquini S., Ben D.D., Volpini R., Colotta V. *Pharmaceuticals* **2019**, *12*, 159. doi 10.3390/ph12040159
5. Piper J.R., McCaleb G.S., Montgomery J.A., Kisliuk R.L., Gaumont Y., Sirotinak F.M. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1080–1087. doi 10.1021/jm00156a029
6. Quintela J.M., Peinador C., Veiga C., González L., Botana L.M., Alfonso A., Riguera R. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1911–1925. doi 10.1016/S0968-0896(98)00150-3
7. Karpov S.V., Kaukov Y.S., Ievlev M.Y., Nasakin O.E. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *133*, 154852. doi 10.1016/j.tetlet.2023.154852
8. Bardasov I.N., Ievlev M.Y., Chunikhin S.S., Alekseeva A.U., Ershov O.V. *Dyes Pigm.* **2023**, *217*, 111432. doi 10.1016/j.dyepig.2023.111432
9. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershova A.I., Ershov O.V. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *76*, 153232. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153232
10. Каюкова О.В., Каюков Я.С., Лаптева Е.С., Бардасов И.Н., Ершов О.В., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1427–1429. [Kayukova O.V., Kayukov Ya.S., Lapteva E.S., Bardasov I.N., Ershov O.V., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1414–1416]. doi 10.1134/S1070428006090302
11. Ершова А.И., Насакин О.Е., Ершов О.В. *ХТС*, **2023**, *59*, 610–613. [Ershova A.I., Nasakin O.E., Ershov O.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, *59*, 610–613.] doi 10.1007/s10593-023-03240-9

Synthesis of Polyfunctional [1,2'-Bipyridine]-1-ium Chlorides

P. I. Tutkin, A. I. Ershova, S. V. Karpov, V. V. Andreeva, and O. V. Ershov*

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Moskovskii prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia

**e-mail: oleg.ershov@mail.ru*

Received February 23, 2024; revised March 11, 2024; accepted March 13, 2024

A method has been developed for the preparation of polyfunctional pyridine derivatives — 6'-amino-4'-aryl-3',5'-dicyano-[1,2'-bipyridine]-1-ium chlorides based on simple precursors of malononitrile and aldehydes.

Keywords: pyridine, cyano group, substitution, nicotinonitrile, recyclization