

УДК 547.46'052

СИНТЕЗ 2,4-ДИАМИНО-6-АРИЛПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

© 2020 г. И. Н. Бардасов, А. Ю. Алексеева*, Д. Л. Михайлов, А. И. Ершова, О. В. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
428015, Россия, г. Чебоксары, Московский пр. 15
*e-mail: alekseeva.chem@mail.ru

Поступила в редакцию 10 апреля 2020 г.

После доработки 24 апреля 2020 г.

Принята к публикации 30 апреля 2020 г.

В результате нуклеофильного замещения атома брома в 4-амино-2-бром-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилах были синтезированы 2,4-диамино-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилы. Изучены оптические свойства синтезированных соединений и показано, что они обладают флуоресценцией в растворе и твердом состоянии в фиолетовой области спектра.

Ключевые слова: пиридины, аминопиридины, нуклеофильное замещение, флуоресценция.

DOI: 10.31857/S0514749220080200

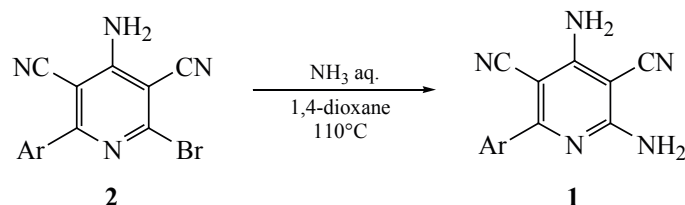
Пиридины, замещенные аминогруппами в положениях 2 и 4, часто выступают в качестве прекурсоров биологически активных соединений, либо сами проявляют различного рода активность. Так можно отметить работы, в которых получены соединения, обладающие ингибирующую активность по отношению с-Jun-N-терминальных киназ (JNK) [1], митоген-активируемой протеинкиназы-активируемой протеинкиназы 2 (MK2) [2], ДНК лигаз [3], тирозинкиназы [4], противоопухолевых соединений [5]. Также стоит отметить ингибиторы коррозии на основе 2,4-диаминопиридинов, аннелированных с пирановым циклом [6].

Одним из распространённых способов получения 2,4-диаминопиридинов, аннелированных с пирановым, пиридиновым и другими фрагментами являются мультикомпонентные реакции с участием димера малонитрила [6–16]. Методами точечной модификации соединений с целью введения аминогрупп и получения 2,4-диаминопири-

динов заданного строения является нуклеофильное замещение атома галогена [17–20] и восстановление азидогруппы [21, 22] соответствующих галоген- или азидопиридинов.

Представлен синтез ранее неизвестных 2,4-диамино-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** и исследование из оптических свойств. Ранее нами было показано, что галоген в 4-амино-2-бром-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилах **2** легко замещается на первичный и вторичный амин, с образованием соответствующих 2-алкиламинопиридинов [23]. Продолжая исследования было обнаружено, что в аналогичных условиях образования диаминопиридинов **1** не происходит. Исходя из литературных данных [19, 24] известно, что замещение атома галогена аммиаком протекает в жестких условиях. Подбирая условия для синтеза, найдено, что при взаимодействии 4-амино-2-бром-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **2** с водным раствором аммиака в автоклаве при температуре

Схема 1.



Ar = Ph (**a**); Ar = 4-CH₃C₆H₄ (**b**); Ar = 3,4-diClC₆H₄ (**c**);
Ar = 2-ClC₆H₄ (**d**); Ar = 3-NO₂C₆H₄ (**e**); Ar = 4-CH₃OC₆H₄ (**f**).

110°C за 6 ч образуются 2,4-диамино-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилы **1a–f** с выходами 73–85% (схема 1).

В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются сигналы протонов арильного заместителя и двух аминогрупп в виде уширенных синглетов в области 7.10–7.53 м.д. ИК спектры представлены полосами поглощения сопряженных цианогрупп при 2209–2220 см⁻¹ и аминогрупп в области 3230–3485 см⁻¹. В масс-спектрах всех соединений максимальный пик соответствует пику молекулярного иона.

Синтезированные соединения **1a–f** представляют собой кристаллические вещества белого цвета, растворимые в органических растворителях. Спектры поглощения соединений **1a–f** в 1,4-диоксане представлены широкими, плохо выраженными максимумами в области 297–326 нм (см. таблицу). Максимальное поглощение наблюдается для соединений **1b, f** с донорными заместителями в бензольном кольце. Флуоресцентные свойства соединений **1a–f** зависят от полярности растворителя – в полярных интенсивность испускания уменьшается, а максимум смещается в длинноволновую область. Спектры флуоресценции в 1,4-диоксане представлены максимумом в области 435–439 нм.

Испускание в твердом состоянии наблюдается только для соединений **1a, b, f**, причем интенсивность максимума флуоресценции и его смещение в длинноволновую область находятся в прямой зависимости с донорными свойствами заместителя в бензольном кольце.

Были синтезированы 2,4-диамино-6-арилпиридин-3,5-дикарбонитрилы **1** и исследованы их спектрально-люминесцентные свойства.

2,4-Диамино-6-фенилпиридин-3,5-дикарбонитрил (1a). Смесь 0.299 г (1 ммоль) галогенпиридина **2**, 6 мл водного раствора аммиака (25%) в 20 мл диоксана нагревали в автоклаве при 110°C в течение 6 ч. После окончания реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали, добавляли 50 мл дистиллированной воды, осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой. Перекристаллизовывали из смеси этанол–ацетонитрил. Выход 0.193 г (82%), т.пл. 251–252°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3480, 3430, 3341, 3235 (NH₂), 2217 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.18 уш.с (2H, NH₂), 7.39 уш.с (2H, NH₂), 7.47–7.52 м (3H, C₆H₅), 7.68–7.71 м (2H, C₆H₅). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 235 (100) [*M*]⁺. Найдено, %: С 66.26; Н 3.91; N 29.83.

Оптические свойства соединений **1**.

Соединение	λ _{абс.} , нм	ε _{макс}	λ _{флуо.} , нм	λ _{флуо.тв.} , нм ^a
1a	323	7960	438	405
1b	297, 326	11435, 8876	438	430
1c	298, 324	7979, 6735	436	–
1d	320	6043	435	–
1e	322	7112	439	–
1f	307	17505	435	432

^a Максимум испускания твердофазной флуоресценции.

$C_{13}H_9N_5$. Вычислено, %: С 66.37; Н 3.86; N 29.77. *M* 235.24.

Соединения **1b–f** получали аналогично.

2,4-Диамино-6-(*n*-толил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1b). Выход 75%, т.пл. 224–225°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3478, 3436, 3336, 3230 (NH_2), 2209 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 7.13 уш.с (2H, NH_2), 7.29 д (2H, C_6H_4 , J 8.1 Гц), 7.36 уш.с (2H, NH_2), 7.61 д (2H, C_6H_4 , J 8.1 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 249 (100) [M] $^+$. Найдено, %: С 67.34; Н 4.50; N 28.16. $C_{14}H_{11}N_5$. Вычислено, %: С 67.46; Н 4.45; N 28.10. *M* 249.27.

2,4-Диамино-6-(4-метоксифенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1c). Выход 73%, т.пл. 245–246°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3470, 3444, 3342, 3232 (NH_2), 2209 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.82 с (3H, OCH_3), 7.03 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц), 7.10 уш.с (2H, NH_2), 7.32 уш.с (2H, NH_2), 7.71 д (2H, C_6H_4 , J 8.8 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 265 (100) [M] $^+$. Найдено, %: С 63.42; Н 4.22; N 26.34. $C_{14}H_{11}N_5O$. Вычислено, %: С 63.39; Н 4.18; N 26.40. *M* 265.28.

2,4-Диамино-6-(3,4-дихлорфенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1d). Выход 78%, т.пл. 275–276°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3485, 3399, 3346, 3240 (NH_2); 2220 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.29 уш.с (2H, NH_2), 7.49 уш.с (2H, NH_2), 7.71 д.д (1H, C_6H_3 , J 8.4, 2.1 Гц), 7.78 д (1H, C_6H_3 , J 8.4 Гц), 7.94 д (1H, C_6H_3 , J 2.1 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 305 (63) [M] $^+$, 303 (100) [M] $^+$. Найдено, %: С 51.46; Н 2.39; N 22.93. $C_{13}H_7Cl_2N_5$. Вычислено, %: С 51.34; Н 2.32; N 23.03. *M* 304.13.

2,4-Диамино-6-(2-хлорфенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1e). Выход 85%, т.пл. 224–225°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3478, 3452, 3350, 3300 (NH_2), 2213 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.29 уш.с (2H, NH_2), 7.40–7.51 м (5H, C_6H_4 , NH_2), 7.56 д (1H, C_6H_4 , J 7.9 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 371 (31) [M] $^+$, 369 (100) [M] $^+$. Найдено, %: С 58.08; Н 2.90; N 25.90. $C_{13}H_8ClN_5$. Вычислено, %: С 57.90; Н 2.99; N 25.97. *M* 269.69.

2,4-Диамино-6-(3-нитрофенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1f). Выход 80%, т.пл. 268–269°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3478, 3426, 3371, 3227

(NH_2), 2210 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.33 уш.с (2H, NH_2), 7.53 уш.с (2H, NH_2), 7.81 т (1H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 8.20 д.т (1H, C_6H_4 , J 7.9, 1.4 Гц), 8.37 д.д.д (1H, C_6H_4 , J 8.3, 2.4, 0.9 Гц), 8.52 т (1H, C_6H_4 , J 2.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 280 (100) [M] $^+$. Найдено, %: С 55.85; Н 2.96; N 29.88. $C_{13}H_8N_6O_2$. Вычислено, %: С 55.72; Н 2.88; N 29.99. *M* 280.24.

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре ФСМ-2201 (Россия) в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР 1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (США) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MATINCOS-50 (ионизация ЭУ, 70 эВ) (США). Элементный анализ выполнен на FlashEA 1112 СНН анализаторе (США). Спектры поглощения сняты на спектрофотометре Cary 60 (США). Спектры флуоресценции сняты на приборе Cary Eclipse (США). Температуры плавления определены на автоматическом приборе OptiMelt MPA100 (США). Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, (элюент EtOAc, проявление УФ облучением, параами иода и термическим разложением). Бромпиридины **2** были синтезированы по методике [25, 26]. Аммиак водный (чда), 1,4-диоксан (чда), этанол (чда) и ацетонитрил (чда) являются коммерческими продуктами.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России, проект № 0849-2020-0003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Szczepankiewicz B.G., Kosogof C., Nelson L.T.J., Liu G., Liu B., Zhao H., Serby M.D., Xin Z., Liu M., Gum R.J., Haasch D.L., Wang S., Clampit J.E., Johnson E.F., Lubben T.H., Stashko M.A., Olejniczak E.T., Sun C., Dorwin S.A., Haskins K., Abad-Zapatero C., Fry E.H., Hutchins C.W., Sham H.L., Rondinone C.M., Trevillyan J.M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3563–3580. doi 10.1021/jm060199b

2. Anderson D.R., Hegde S., Reinhard E., Gomez L., Vernier W.F., Lee L., Liu S., Sambandam A., Snider P.A., Masih L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1587–1590. doi 10.1016/j.bmcl.2005.01.067
3. Murphy-Benenato K.E., Gingipalli L., Boriack-Sjodin P.A., Martinez-Botella G., Carcanague D., Eyermann C.J., Gowravaram M., Harang J., Hale M.R., Ioannidis G., Jahic H., Johnstone M., Kutschke A., Laganas V.A., Loch III J.T., Miller M.D., Oguto H., Patel S.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5172–5177. doi 10.1016/j.bmcl.2015.09.075
4. Thompson A.M., Bridges A.J., Fry D.W., Kraker A.J., Denny W.A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3780–3788. doi 10.1021/jm00019a007
5. El-Far M., Elmegeed G.A., Eskander E.F., Rady H.M., Tantawy M.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3936–3946. doi 10.1016/j.ejmech.2009.04.020
6. Verma C., Olasunkanmi L.O., Obot I.B., Ebenso E.E., Quraishi M.A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 53933–53948. doi 10.1039/c6ra04900a
7. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Y. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 1096–1101. doi 10.1080/00397911.2017.1313427
8. Chalyk B.A., Hrebenuk K.V., Gavrilenko K.S., Shablykin O.V., Yanshyna O.O., Bash D., Mykhailiuk P.K., Liashuk O.S., Grygorenko O.O. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *22*, 2753–2761. doi 10.1002/ejoc.201800311
9. Al-duaij O., Zaki M., El Gazzar A.-R. *Molecules.* **2016**, *21*, 1646. doi 10.3390/molecules21121646
10. Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Безгин Д.А., Насакин О.Е., Ершов О.В. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1168–1172. [Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Bezgin D.A., Nasakin O.E., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1179–1183.] doi 10.1134/s1070428018080109
11. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Yaschenko N.N., Zhitar S.V., Lyshchikov A.N. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, 269–273. doi 10.1515/hc-2017-0068
12. Алексеева А.Ю., Бардасов И.Н., Михайлов Д.Л., Ершов О.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1227–1232. [Alekseeva A.Y., Bardasov I.N., Mikhailov D.L., Ershov, O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1243–1248.] doi 10.1134/s1070428017080140
13. Бардасов И.Н., Алексеева А.Ю., Мальшккина Н.Л., Ершов О.В., Гришанов Д.А. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 844–847. [Bardasov I. N., Alekseeva A.Y., Malyshkina N.L., Ershov O.V., Grishanov D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 830–833.] doi 10.1134/S1070428016060117
14. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Mihailov D.L., Ershov O.V., Grishanov D.A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1830–1832. doi 10.1016/j.tetlet.2015.02.081
15. Алексеева А.Ю., Михайлов Д.Л., Бардасов И.Н., Тимрукова Д.В., Ершов О.В. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 1471–1475. [Alekseeva A.Y., Mikhailov D.L., Bardasov I.N., Timrukova D.V., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1463–1467.] doi 10.1134/s1070428016100158
16. Алексеева А.Ю., Бардасов И.Н., Михайлов Д.Л., Ершов О.В., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 1731–1732. [Alekseeva A.Y., Mikhailov D.L., Bardasov I.N., Ershov O.V., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1715–1717.] doi 10.1134/S1070428013110286
17. Ma C., Wang Y., Hou K., Liu Z., Yao Q. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 1299–1304. doi 10.1002/cjoc.201300534
18. Ma C., Liu Z., Yao Q. *Heterocycl. Commun.* **2016**, *22*, 251–254. doi 10.1515/hc-2016-0132
19. Kusov S.Z., Rodionov V.I., Vaganova T.A., Shundrina I.K., Malykhin E.V. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 461–465. doi 10.1016/j.jfluchem.2009.02.005
20. Максимова В.Н., Ершов О.В., Липин К.В., Еремкин А.В., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 429–431. [Maksimova V.N., Ershov O.V., Lipin K.V., Eremkin A.V., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 426–429.] doi 10.1134/S1070428012030153
21. Chapyshev S.V., Platz M.S. *Mendeleev Commun.* **2001**, *11*, 56–57. doi 10.1070/mc2001v011n02abeh001412
22. Mekheimer R.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**, *15*, 2183–2188. doi 10.1039/a901521c
23. Ершов О.В., Бардасов И.Н., Михайлов Д.Л., Иевлев М.Ю., Беликов М.Ю. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 869–873. [Ershov O.V., Mikhailov D.L., Bardasov I.N., Ievlev M.Y., Belikov M.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 886–890.] doi 10.1134/s1070428017060124
24. Chand P., Kotian P.L., Morris P.E., Bantia S., Walsh D.A., Babu Y.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2665–2678. doi 10.1016/j.bmc.2005.01.042
25. Bardasov I.N., Mihailov D.L., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Nasakin O.E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 21–22. doi 10.1016/j.tetlet.2012.10.015
26. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1398–1399. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.069

Synthesis of 2,4-Diamino-6-arylpyridin-3,5-dicarbonitriles and Study of Their Optical Properties

I. N. Bardasov*, A. U. Alekseeva, D. L. Mikhaylov, A. I. Ershova, and O. V. Ershov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii pr. 15

**e-mail: bardasov.chem@mail.ru*

Received April 10, 2020; revised April 24, 2020; accepted April 30, 2020

As a result of nucleophilic substitution of the bromine atom in 4-amino-2-bromo-6-arylpyridin-3,5-dicarbonitriles, 2,4-diamino-6-arylpyridin-3,5-dicarbonitriles were synthesized. The optical properties of the synthesized compounds were studied and it was shown that they have fluorescence in solution and in the solid state in the violet region of the spectrum.

Keywords: pyridines, aminopyridines, nucleophilic substitution, fluorescence