

УДК 547.829

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ХЛОРПИРИДИН-3,4-ДИКАРБОНИТРИЛОВ С АНИЛИНАМИ. СИНТЕЗ 2-(АРИЛАМИНО)ПИРИДИН-3,4-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

© 2021 г. С. В. Федосеев^а*, А. И. Ершова^а, К. В. Липин^а, Е. А. Мельник^б, О. В. Ершов^а

^а ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
химико-фармацевтический факультет, Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15

^б ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН»,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 31

*e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com

Поступила в редакцию 15.03.2021 г.

После доработки 25.03.2021 г.

Принята к публикации 27.03.2021 г.

Взаимодействие 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов с анилинами в среде пропан-2-ола в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) в герметичном флаконе при температуре 120°C приводит к нуклеофильному замещению атома хлора и образованию 2-(ариламино)пиридин-3,4-дикарбонитрилов.

Ключевые слова: пиридин-3,4-дикарбонитрил, анилины, 2-(ариламино)пиридин

DOI: 10.31857/S0514749221080115

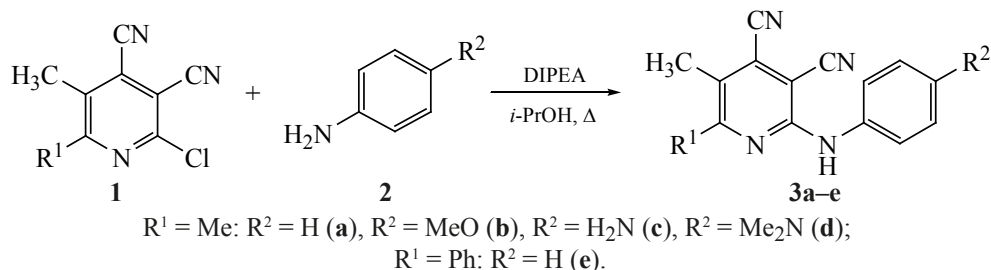
В настоящее время интерес к соединениям с 2-(ариламино)пиридиновым фрагментом вызван тем, что он представляет структурный элемент молекул с разной биологической активностью, которые могут применяться в качестве нестероидных противовоспалительных [1], антимиотических [2], антибактериальных препаратов [3], лигандов аденозиновых рецепторов с антинейропатической активностью [4], индукторов апоптоза [5] и ингибиторов тубулина с антипролиферативным действием [6–8], ингибиторов гена FER тирозинкиназы человека [9], дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH) для лечения аутоиммунных заболеваний [10], ВИЧ-1 [11]. В связи с этим, цель данного исследования – получение новых производных 2-(ариламино)пиридина.

Ранее нами сообщалось, что в результате реакции 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **1** [12–14] со вторичными аминами были получены 2-ди-

этиламино- и 2-циклоалкиламинопиридин-3,4-дикарбонитрилы [15, 16], обладающие уникальным свойством эффективно флуоресцировать в растворе и твёрдом состоянии (dual-state emission, DSE).

Продолжая исследования по замещению атома галогена в 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилах **1** на аминосоставляющую, была изучена реакция с производными анилина. Скрининг условий реакции показал, что для прохождения взаимодействия необходимо длительное нагревание, что, по-видимому, связано с более слабыми нуклеофильными свойствами ариламинов. Найдено, что при взаимодействии производных 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрила **1** и анилина **2** в среде пропан-2-ола в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA) в герметичном флаконе при температуре 120°C образуются 2-ариламинопиридин-3,4-дикарбонитрилы **3a–e** с выходом 59–71% (схема 1).

Схема 1



Данное взаимодействие протекает с использованием диизопропилэтиламина (DIPEA) в качестве катализатора, тогда как в ароматических системах без CN-групп замещение неактивного атом галогена требует использование специальных палладиевых катализаторов [17].

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3** присутствуют сигналы протонов алкильных заместителей при пиридиновом кольце в области 2.29–2.42 м.д. и заместителей анилинового фрагмента в области 2.74–2.87 м.д., аминогруппа соединения **3c** при 4.94 м.д. Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H соединений **3** имеются сигналы протонов фенильных заместителей в области 6.53–7.59 м.д. и NH-группы в области 8.91–9.54 м.д. Спектры ЯМР ^{13}C соединений **3** характеризуются наличием сигналов углеродов, согласующихся с предлагаемой структурой. Для масс-спектров соединений **3** и **4** характерны пики молекулярных ионов с интенсивностью 37–68%.

5,6-Диметил-2-(фениламино)пиридин-3,4-дикарбонитрил (3a). К раствору 0.191 г (1 ммоль) 5,6-диметил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрила **2a** в 5 мл пропан-2-ола в пенициллиновом флаконе (ФО-10 мл) добавляли 0.112 г (1.2 ммоль) анилина и 0.194 г (1.5 ммоль) *N*-изопропил-*N*-этилпропан-2-амина (DIPEA, Диизопропилэтиламин, основание Хунига). Флакон закрывали резиновой пробкой, обжимали алюминиевым колпачком (К-2-20) и перемешивали на магнитной мешалке при температуре 120°C. По окончании реакции (ТСХ) выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из пропан-2-ола, сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl_2 . Выход 0.146 г (59%), т.пл. 177–178°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3335, 2226, 1621, 1576. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 2.42 с (3H, CH_3), 7.05 т (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.30 т (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.53 д

(2H_{аром}, J 8.5 Гц), 9.34 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 125.76 Гц), δ , м.д.: 16.96, 24.24, 90.91, 115.12, 115.25, 121.87, 123.82, 124.98, 125.70, 129.03, 139.92, 154.47, 163.79. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 (68) [M]⁺. Найдено, %: С 73.21; Н 5.02; N 22.87. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 72.56; Н 4.87; N 22.57. M 248.29.

Соединения **3b–e** получали аналогично.

5,6-Диметил-2-[(4-метоксифенил)амино]пиридин-3,4-дикарбонитрил (3b). Выход 0.178 г (64%), т.пл. 174–175°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3392, 2218, 1621, 1579. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 2.39 с (3H, CH_3), 2.74 с (3H, CH_3O), 6.89 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.39 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 9.21 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278 (37) [M]⁺. Найдено, %: С 70.11; Н 5.39; N 21.03. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 69.05; Н 5.07; N 20.13. M 278.32.

2-[4-(Аминофенил)амино]-5,6-диметилпиридин-3,4-дикарбонитрил (3c). Выход 0.176 г (67%), т.пл. 172–173°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415, 3362, 2215, 1676, 1621, 1580. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 2.29 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 4.94 с (2H, NH_2), 6.53 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.06 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 8.91 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 263 (57) [M]⁺. Найдено, %: С 69.51; Н 5.39; N 27.12. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5$. Вычислено, %: С 68.42; Н 4.98; N 26.60. M 263.30.

5,6-Диметил-2-[[4-(диметиламино)фенил]амино]пиридин-3,4-дикарбонитрил (3d). Выход 0.207 г (71%), т.пл. 217–218°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 2223, 1613, 1580. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 2.87 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 6.69 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 7.26–7.29 м (2H_{аром}), 9.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 125.76 Гц), δ , м.д.: 16.84, 24.26, 41.04, 88.98, 112.92, 115.27, 115.44,

124.18, 124.50, 124.60, 124.78, 128.83, 148.15, 155.21, 163.86. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 (54) $[M]^+$. Найдено, %: С 71.13; Н 6.27; N 24.91. $C_{17}H_{17}N_5$. Вычислено, %: С 70.08; Н 5.88; N 24.04. M 291.36.

5-Метил-6-фенил-2-(фениламино)пиридин-3,4-дикарбонитрил (3e). Выход 0.189 г (61%), т.пл. 228–229°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3341, 2221, 1612, 1581. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 2.40 с (3H, CH_3), 7.04 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.29 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.49–7.52 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.54–7.59 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 9.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , 125.76 Гц), δ , м.д.: 17.77, 92.30, 114.53, 114.58, 121.48, 123.42, 124.09, 126.74, 128.35, 128.46, 128.96, 130.39, 138.05, 139.19, 153.79, 161.85. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 310 (59) $[M]^+$. Найдено, %: С 78.67; Н 5.14; N 19.01. $C_{20}H_{14}N_4$. Вычислено, %: С 77.40; Н 4.55; N 18.05. M 310.36.

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (элюент – этилацетат) на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли с помощью УФ облучения, паров иода, термического разложения. Температуру плавления определяли на приборе OptiMelt MPA100. ИК спектры снимали на приборе ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 (для ^1H) и 125.76 (для ^{13}C) МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (электронный удар, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе Perkin Elmer-2400.

ВЫВОДЫ

В ходе данной работы взаимодействием 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **1** с анилинами **2** в присутствии катализатора – диизопропилэтиламина (DIPEA) – в результате реакции нуклеофильного замещения в ароматическом кольце были синтезированы 2-(ариламино)пиридин-3,4-дикарбонитрилы **3a–e**.

БЛАГОДАРНОСТИ

Часть работы выполнена в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Федосеев Сергей Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0749-2613>

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

Липин Константин Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3643-9387>

Мельник Елена Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1004-7879>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Liantonio A., Picollo A., Babini E., Carbonara G., Fracchiolla G., Loiodice F., Tortorella V., Pusch M., Camerino D.C. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *69*, 165–173. doi 10.1124/mol.105.017384
- Kamal A., Subba Rao A.V., Vishnuvardhan M.V.P.S., Srinivas Reddy T., Swapna K., Bagul C., Subba Reddy N.V., Srinivasulu V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4879–4895. doi 10.1039/c5ob00232j
- El-Gammal O.A., Mohamed F.Sh., Rezk G.N., El-Bindary A.A. *J. Mol. Liq.* **2021**, *326*, 115223–115239. doi 10.1016/j.molliq.2020.115223
- Betti M., Catarzi D., Varano F., Falsini M., Varani K., Vincenzi F., Pasquini S., di Cesare Mannelli L., Ghelardini C., Lucarini E., Dal Ben D., Spinaci A., Bartolucci G., Menicatti M., Colotta V. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6894–6912. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00106
- Sultana F., Saifi M.A., Riyaz S., Mani G.S., Shaik S.P., Osas Godshelp E., Godugu C., Shahjahan S., Kamal A. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 7150–7161. doi 10.1039/c8nj06517a
- Kamal A., Reddy V.S., Vishnuvardhan M.V.P.S., Kumar G.B., Shaik A.B., Chourasiya S.S., Reddy M.K., Sayeed I.B., Adiyala P.R., Jain N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 97367–97380. doi 10.1039/c5ra19468g

7. Kamal A., Ashraf M., Basha S.T., Ali Hussaini S.M., Singh S., Vishnuvardhan M.V.P.S., Kiran B., Sridhar B. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1382–1394. doi 10.1039/c5ob02022k
8. Wang M., Liu T., Chen S., Wu M., Han J., Li Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *209*, 112874–112891. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112874
9. 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/acsmchemlett.8b00631
10. Lewis T.A., Sykes D.B., Law J.M., Muñoz B., Rustiguel J.K., Nonato M.C., Scadden D.T., Schreiber S.L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1112–1117. doi 10.1021/acsmchemlett.6b00316
11. Corona A., Onnis V., Del Vecchio C., Esposito F., Cheng Y.-C., Tramontano E. *Molecules.* **2020**, *25*, 1338–1356. doi 10.3390/molecules25061338
12. Ершов О.В., Липин К.В., Максимова В.Н., Еремкин А.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 484–485. [Ershov O.V., Lipin K.V., Maksimova V.N., Eremkin A.V., Kayukov Ya.S., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 475–476.] doi 10.1134/S1070428009030269
13. Ершов О.В., Беликов М.Ю., Максимова В.Н., Федосеев С.В., Леготин С.А., Насакин О.Е. *ХТС.* **2014**, *50*, 1145–1147. [Ershov O.V., Belikov M.Yu., Maksimova V.N., Fedoseev S.V., Legotin S.A., Nasakin O.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1057–1059.] doi 10.1007/s10593-014-1564-6
14. Chunikhin S.S., Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Tafeenko V.A. *Dyes Pigm.* **2018**, *156*, 357–368. doi 10.1016/j.dyepig.2018.04.024
15. Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Naidenova A.I., Maksimova V.N., Tafeenko V.A. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 34886–34891. doi 10.1039/c7ra06217f
16. Ershova A.I., Ievlev M.Y., Maksimova V.N., Belikov M.Y., Ershov O.V. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 7243–7248. doi 10.1002/slct.202001710
17. Topchiy M.A., Dzhevakov P.B., Rubina M.S., Morozov O.S., Asachenko A.F., Nechaev M.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *10*, 1908–1914. doi 10.1002/ejoc.201501616

Interaction of 2-Chlorpyridine-3,4-dicarbonitriles with Anilines. Synthesis of 2-(Arylamino)pyridine-3,4-dicarbonitriles

S. V. Fedoseev^{a, *}, A. I. Ershova^a, K. V. Lipin^a, E. A. Mel'nik^b, and O. V. Ershov^a

^a I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Cheboksary, Moskovskiy prosp., 15, Cheboksary, 428015 Russia

^b Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninskiy prosp., 31, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com

Received March 15, 2021; revised March 25, 2021; accepted March 27, 2021

The interreaction of 2-chloropyridine-3,4-dicarbonitriles in propan-2-ol in the presence of diisopropylethylamine (DIPEA) in a sealed vial at 120°C leads to nucleophilic substitution of the chlorine atom and the formation of 2-(arylamino)pyridine-3,4-dicarbonitriles.

Keywords: pyridine-3,4-dicarbonitrile, anilines, 2-(arylamino)pyridine