

УДК 547.826.2

## ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 3-(4-КАРБОКСИФЕНИЛ)ПИРИДИН- 2,6-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. А. П. Криночкин<sup>a, b</sup>, О. В. Шабунина<sup>a</sup>, М. И. Савчук<sup>a, b</sup>, Е. А. Кудряшова<sup>a</sup>,  
С. С. Рыбакова<sup>a</sup>, Е. Д. Ладин<sup>a</sup>, Д. С. Копчук<sup>a, b</sup>, Г. В. Зырянов<sup>a, b, \*</sup>, О. Н. Чупахин<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,  
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>b</sup> ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН),  
Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22, ГСП-147

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 20.12.2021 г.

После доработки 24.12.2021 г.

Принята к публикации 26.12.2021 г.

Разработан эффективный синтетический подход к 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновой кислоте, основанный на использовании «1,2,4-триазиновой» методологии. Данное соединение представляет практический интерес, в частности, для получения металлорганических каркасных структур (MOF). Ранее в литературе метод синтеза этого соединения описан не был.

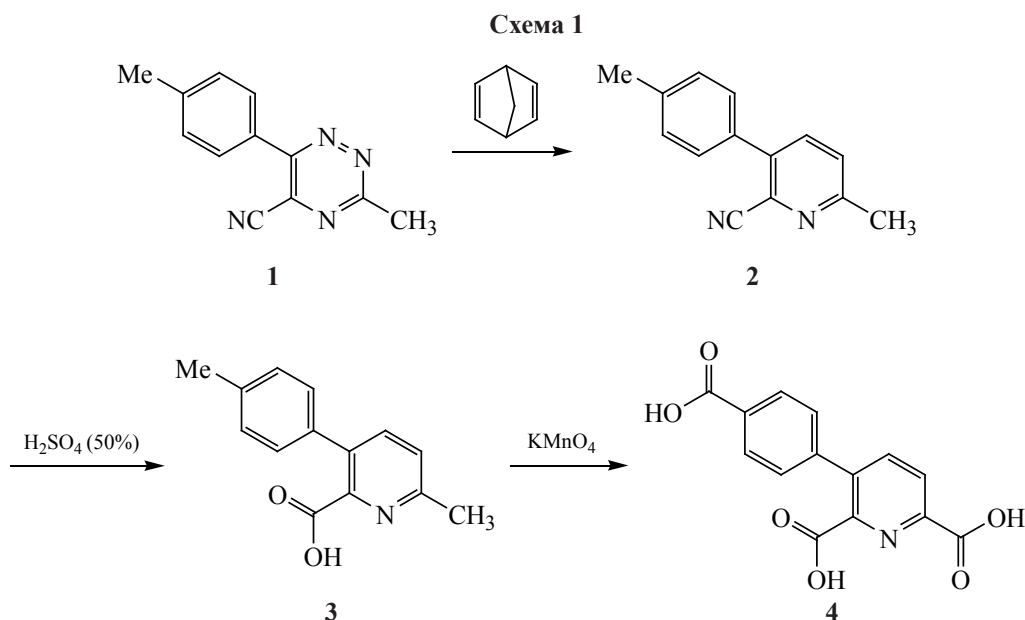
**Ключевые слова:** 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота, окисление, 1,2,4-триазины, аза-реакция Дильса–Альдера

**DOI:** 10.31857/S0514749222060088, **EDN:** CXBEJG

Металлорганические каркасные структуры (MOF) находят широкое практическое применение [1–3] в таких областях как хранение и разделение газа, катализ, иммобилизация ферментов, доставка лекарственных средств, создание электрохимических накопителей энергии [4] и нанокатализаторов [5]. 3-(4-Карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота является распространенным компонентом для получения MOF, например, используемых для определения третичного бутилгидрохинона [6]. Кроме этого, данная кислота использовалась как лиганд для катиона никеля(II) [7], а также как прекурсор для создания координационных полимеров с катионами лантаноидов, при этом в ходе синтеза происходит декарбонирование по положению C<sup>2</sup> пиридинового кольца [8].

Нами разработан рациональный метод получения 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты. Нужно отметить, что ранее в литературе синтез этого соединения не был описан.

Предложенный подход основан на методе получения олигопиридинов на основе их 1,2,4-триазиновых предшественников [9, 10]. Так, в результате прямого цианирования соответствующего 1,2,4-триазин-4-оксида был синтезирован исходный 5-циано-1,2,4-триазин (**1**) [11, 12]. Последующая аза-реакция Дильса–Альдера и гидролиз цианогруппы соединения **2** в среде 50%-ной серной кислоты по методике, предложенной нами ранее для сходных объектов [13], приводят к образованию монокарбоновой кислоты **3** (схема 1). На финальной стадии синтеза нами было осуществлено одновременное окисление двух метильных



групп избытком перманганата калия. При этом целевая 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота (**4**) являлась единственным выделяемым продуктом.

Структура соединений **2–4** подтверждена на основании данных спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, при переходе к соединению **2** имеет место появление 2 характеристичных дублетов протонов образовавшегося пиридинового кольца. При переходе к соединению **4** можно отметить исчезновение в спектре ЯМР <sup>1</sup>H сигналов обеих метильных групп, а также появление трехпротонного уширенного синглета в области 12.80–13.50 м.д., соответствующего протонам карбоксильных групп. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **4** отсутствуют сигналы в области 20–25 м.д., а также присутствуют сигналы 3 атомов углерода в области 165.3–167.4 м.д., которые соответствуют атомам углерода карбонильных групп. По данным масс-спектрометрии (электронный удар) были зафиксированы сигналы молекулярного иона, а также ионов, образованных за счет моно- и дидекарбонирования. В случае применения в качестве метода ионизации электроспрея основным пиком является [2M – H]<sup>–</sup> при наличии также пика моноаниона [M – H]<sup>–</sup>.

**6-Метил-3-*p*-толилпиколионитрил (**2**).** Триазин **1** (631 мг, 3 ммоль) суспендировали в 40 мл

толуола, добавляли 1.22 мл (12 ммоль) 2,5-норборнадиена, полученную смесь кипятили в течение 10 ч. К смеси добавляли дополнительно 0.61 мл (6 ммоль) 2,5-норборнадиена и кипятили еще в течение 10 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент – хлороформ). Аналитический образец получали перекристаллизацией из ацетонитрила. Выход 450 мг (2.16 ммоль, 72%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.44 с (3H, MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.61 с [3H, Me (Py)], 7.32–7.37 м (2H, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.43–7.49 м (2H, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.60 д (1H, H-5, *J* 8.4 Гц), 7.88 д (1H, H-4, *J* 8.4 Гц). Масс-спектр (электронный удар), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 209 (100) [M + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 80.86; H 5.72; N 13.32. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 80.74; H 5.84; N 13.45.

#### **6-Метил-3-*p*-толилпиколиновая кислота (**3**).**

Соединение **2** (209 мг, 1 ммоль) было суспендировано в 6 мл 50%-ной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 10 ч. К реакционной смеси прибавляли воду (12 мл), сформированный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 98 мг (0.43 ммоль, 43%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.40 (3H, MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.57 с [3H, Me (Py)], 7.20–7.24 м (2H, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.26–7.29 м (2H, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.36 д (1H, H-5, *J* 8.0 Гц) 7.67 д (1H, H-4, *J* 8.0 Гц). Масс-спектр (электронный удар), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 227 (12) [M]<sup>–</sup>, 183 (100) [M – CO<sub>2</sub>]<sup>–</sup>.

**3-(4-Карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновая кислота (4).** Кислоту **3** (115 мг, 0.51 ммоль) суспендировали в 20 мл воды. Смесь кипятили при перемешивании при добавлении небольшими порциями  $\text{KMnO}_4$  (480 мг, 3.04 ммоль). Последующую порцию прибавляли после исчезновения характеристической окраски. После прибавления последней порции  $\text{KMnO}_4$  смесь перемешивали при кипячении в течение 30 мин. Затем реакционную смесь отфильтровывали, осадок промывали горячей водой. К охлажденному до комнатной температуры фильтрату по каплям прибавляли соляную кислоту до pH 5.0. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили. Выход 71 мг (0.25 ммоль, 49%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1680 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.52–7.60 м (2H, 4- $\text{HO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.01–8.10 м (3H, 4- $\text{HO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , H-Пу), 8.22 д (1H, H-Пу,  $J$  7.6 Гц), 12.80–13.50 м (3H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 125.8, 128.6, 129.5, 130.7, 136.7, 139.7, 141.2, 146.9, 150.1, 165.3, 166.9, 167.4. Масс-спектр (электронный удар),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 243 (31) [ $M - \text{CO}_2$ ] $^-$ , 199 (100) [ $M - 2\text{CO}_2$ ] $^-$ . Найдено, %: C 58.69; H 2.98; N 5.01.  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{NO}_6$ . Вычислено, %: C 58.75; H 2.82; N 4.89. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 286.04 (16) [ $M - \text{H}$ ] $^-$ , 573.08 (100) [ $2M - \text{H}$ ] $^-$ .

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт –  $\text{SiMe}_4$ . Масс-спектр (тип ионизации – электронный удар) записан на хроматомасс-спектрометре GCMS-QP2010 Ultra фирмы «Shimadzu» (Япония), тип ионизации – электроспрей, записан на приборе Agilent Infinity II фирмы «Agilent Technologies» (Санта Клара, США). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. ИК спектр записан на спектрометре Bruker Alpha, приставка НПВО (ZnSe). Все остальные реагенты коммерчески доступны.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен эффективный метод синтеза 3-(4-карбоксифенил)пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты, которая представляет практический интерес с различных точек зрения, в частности, для получения металлоорганических каркасных структур (MOF).

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 18-73-10119-П).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Криночкин Алексей Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6712-1136>

Шабунина Ольга Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5896-1988>

Савчук Мария Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-1527>

Кудряшова Екатерина Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7031-5230>

Рыбакова Светлана Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2408-7166>

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhang X., Chen Z., Liu X., Hanna S.L., Wang X., Taheri-Ledari R., Maleki A., Li P., Farha O.K. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 7406–7427. doi 10.1039/D0CS00997K
- Баркова М.И. Дис. ... канд. хим. наук. М. **2014**.
- Papaefstathiou G.S., MacGillivray L.R. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *246*, 169–184. doi 10.1016/S0010-8545(03)00122-X
- Baumann A.E., Burns D.A., Liu B., Thoi V.S. *Commun. Chem.* **2019**, *2*, 86. doi 10.1038/s42004-019-0184-6
- Wang Q., Astruc D. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1438–1511. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00223
- Liu X., Zhang X., Li R., Du L., Feng X., Ding Y. *Dyes Pigm.* **2020**, *178*, 108347. doi 10.1016/j.dyepig.2020.108347
- Liu X., Du L., Wang Y., Li R., Feng X., Ding Y. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1186*, 224–229. doi 10.1016/j.molstruc.2019.03.036

8. You L.-X., Li Zh.-G., Ding F., Wang Sh.-J., Ren B.-Y., Sun Ya.-G. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *46*, 340–343. doi 10.1016/j.inoche.2014.05.011
9. Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1153–1176. doi 10.1007/s10593-012-1117-9
10. Boger D.L., Panek J.S., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2179–2182. doi 10.1021/jo00323a044
11. Kopchuk D.S., Chepchugov N.V., Taniya O.S., Khasanov A.F., Giri K., Kovalev I.S., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5639–5643. doi 10.1016/j.tetlet.2016.11.008
12. Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 744–750. doi 10.1023/A:1019631610505
13. Krinochkin A.P., Kopchuk D.S., Kozhevnikov D.N. *Polyhedron.* **2015**, *102*, 556–561. doi 10.1016/j.poly.2015.09.055

## The Efficient Method for the Synthesis of 3-(4-Carboxyphenyl)pyridine-2,6-dicarboxylic Acid

A. P. Krinochkin<sup>a, b</sup>, O. V. Shabunina<sup>a</sup>, M. I. Savchuk<sup>a, b</sup>, E. A. Kudryashova<sup>a</sup>,  
S. S. Rybakova<sup>a</sup>, E. D. Ladin<sup>a</sup>, D. S. Kopchuk<sup>a, b</sup>, G. V. Zyryanov<sup>a, b, \*</sup>, and O. N. Chupakhin<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> The Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,  
ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

<sup>b</sup> Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS,  
ul. S. Kovalevskoi/Academicheskaya, 22/20, Yekaterinburg, 620990, Russia

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received December 20, 2021; revised December 24, 2021; accepted December 26, 2021

The efficient synthetic approach to 3-(4-carboxyphenyl)pyridine-2,6-dicarboxylic acid based on the “1,2,4-triazine” methodology has been developed. This compound is of practical interest, in particular, for the preparation of metal-organic framework structures (MOF). Its synthesis has not been previously described in the literature.

**Keywords:** 3-(4-carboxyphenyl)pyridine-2,6-dicarboxylic acid, oxidation, 1,2,4-triazines, aza-Diels-Alder reaction