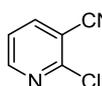


## Синтез производных 2-хлорникотинонитрила (2-хлорпиридин-3-карбонитрила) (микрообзор)

Олег В. Ершов<sup>1\*</sup>, Анастасия И. Ершова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия; e-mail: oleg.ershov@mail.ru

Поступило 16.07.2024  
Принято после доработки 17.09.2024



В микрообзоре представлены методы синтеза производных 2-хлорникотинонитрила, описанные за 2017–2023 гг. В зависимости от синтонов, из которых формируется целевая структура, можно выделить четыре подхода: синтез через производные никотинонитрила или 2-хлорпиридина, а также реакции построения пиридинового цикла из малонитрила или полицианосоединений.

### Введение

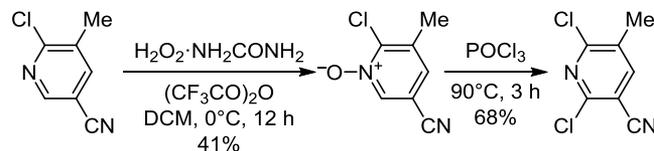
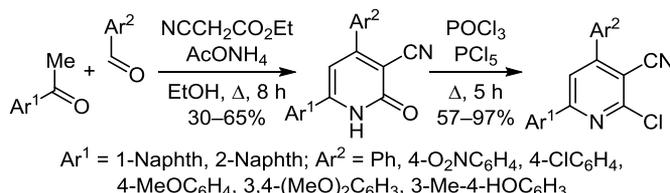
Производные 2-хлорникотинонитрила широко используются в медицинской химии<sup>1</sup> и химии материалов.<sup>2</sup> Соединения, содержащие данный фрагмент, часто служат важными прекурсорами при получении биологически активных веществ. Из 2-хлорникотинонитрилов синтезируют различные гетероциклические соединения, которые демонстрируют селективное воздействие на различные биологические мишени. Так, на их основе были получены селективные ингибиторы рецепторов

фактора роста эндотелия сосудов типа 2 (VEGFR-2),<sup>1a</sup> ингибиторы Pim киназ,<sup>1b</sup> ингибиторы экто-5'-нуклеотидазы (CD73),<sup>1c</sup> ингибиторы деацетилазы гистонов (HDACs),<sup>1d</sup> антагонисты рецепторов P2Y12,<sup>1e</sup> агонисты аденозиновых рецепторов A1,<sup>1f</sup> соединения, которые проявляют нейротропную,<sup>1g</sup> инсектицидную и фунгицидную активность.<sup>1h</sup> Производные 2-хлорникотинонитрила нашли применение при конструировании молекул флуоресцирующих в двух состояниях (DSE) и хемосенсоров.<sup>2</sup>

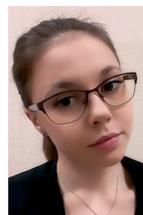
### Синтез 2-хлорникотинонитрилов на основе производных никотинонитрила (пиридин-3-карбонитрила)

Наиболее известным и часто используемым методом синтеза производных 2-хлорникотинонитрила является реакция замещения оксогруппы в 3-цианопиридонах (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилах).<sup>1a–e,g,h</sup> При синтезе ингибиторов VEGFR-2 на первом этапе с помощью четырехкомпонентной реакции получают пиридоны, кипячение которых в растворе POCl<sub>3</sub> с добавлением PCl<sub>5</sub> приводит к образованию 2-хлорникотинонитрилов.<sup>1a</sup>

Еще один метод синтеза основан на получении *N*-оксида никотинонитрила и его последующем превращении под действием POCl<sub>3</sub>.<sup>3</sup>



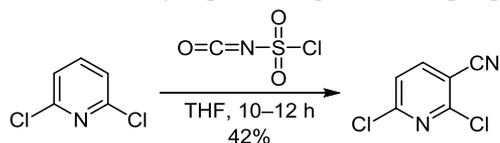
**Олег Вячеславович Ершов** родился в 1975 г. в п. Петровка, Одесской области, Украина. Окончил Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова в 1997 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2000 г. В настоящее время является доцентом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов, стереохимические особенности протекания реакций, гетероциклические флуоресцентные и биологически активные соединения, домино-реакции, донорно-акцепторные хромофоры.



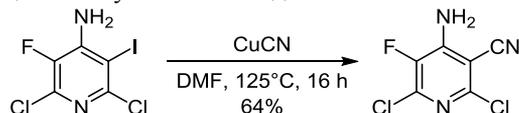
**Анастасия Игоревна Ершова** родилась в 1994 г. в п. Иноземцево, Ставропольского края, Россия. Окончила Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова в 2017 г. В настоящее время работает младшим научным сотрудником кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов, флуоресцентные и биологически активные соединения пиридинового ряда, реакции каскадной гетероциклизации, донорно-акцепторные хромофоры.

**Синтез 2-хлорникотинитрилов на основе производных 2-хлорпиридина**

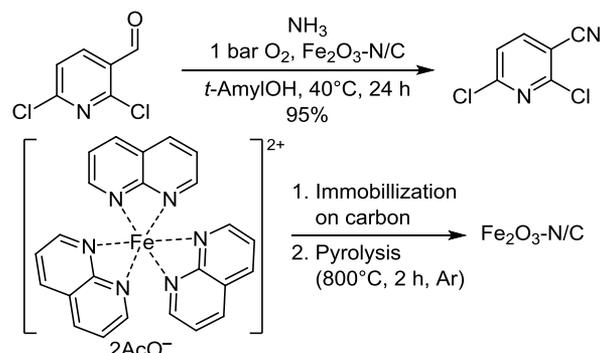
Введение цианогруппы в 2-хлорпиридины представляет собой альтернативу реакциям внедрения атома хлора.<sup>4–6</sup> Цианирование осуществляют путем воздействия изоцианата сульфонилхлорида на хлорпиридин.<sup>4</sup>



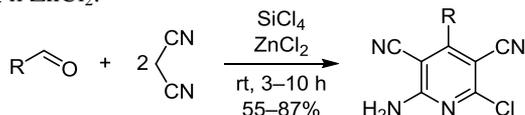
Замещение атома галогена на цианогруппу проводят при действии на 2,3-дихлорпиридины цианида меди(I).<sup>5a,b</sup> В качестве реагента можно использовать гексацианоферрат(II) калия, однако выход в данном случае снижается и составляет 36%.<sup>5c</sup> Легче в реакцию замещения вступает атом иода.



Другим методом введения цианогруппы является окислительный аммонолиз соответствующих альдегидов.<sup>6</sup> Такое превращение осуществляется при использовании комбинации катализатора на основе железа и доступных реагентов, таких как атмосферный кислород и аммиак,<sup>6a</sup> или с использованием персульфата аммония как окислителя и источника азота.<sup>6b</sup>

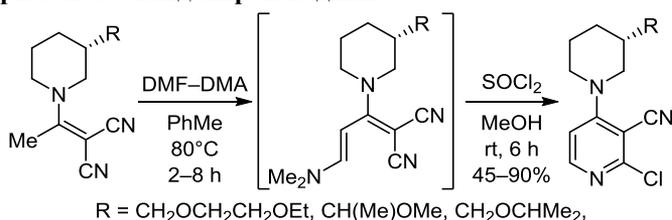
**Синтез 2-хлорникотинитрилов на основе малонитрила и его илиденпроизводных**

Малонитрил<sup>7</sup> и его илиденпроизводные<sup>8</sup> могут выступать в качестве базового реагента для построения пиридинового цикла. Производные 2-амино-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрила получают путем взаимодействия альдегидов с малонитрилом в присутствии SiCl<sub>4</sub> и ZnCl<sub>2</sub>.<sup>7a</sup>

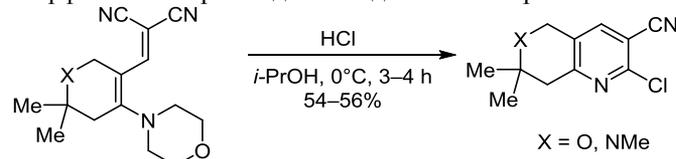


R = Me, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3(4)-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2(3)-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2(3,4)-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-furyl, 2-thienyl, styryl

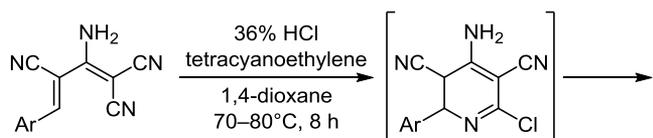
Взаимодействие пиперидинилэтиленпроизводных малонитрила с DMF–DMA, а затем обработка промежуточного енамина SOCl<sub>2</sub>, приводят к образованию 2-хлорникотинитрилов, которые используются для разработки пероральных костных анаболических агентов.<sup>8a</sup>



Производные 2-хлорникотинитрила получают реакцией морфолиновых производных илиденмалонитрила с HCl.<sup>8b</sup>

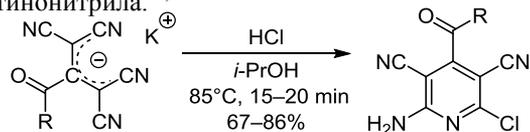
**Гетероциклизация полинитрилов**

Одним из универсальных методов синтеза полифункциональных производных 2-хлорникотинитрила является гетероциклизация полинитрилов под действием HCl.<sup>2,9</sup> Илиденпроизводные димера малонитрила гетероциклируются в полифункциональные производные 2-хлорникотинитрила при действии HCl в присутствии окислителя.<sup>2a</sup>



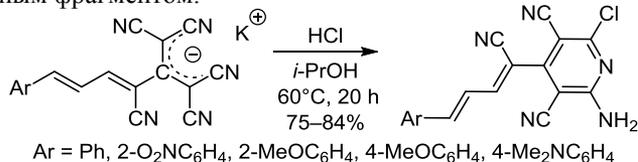
59–82% Ar = 2(3,4)-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4,6-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Ph<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Ацилтетрацианопрпениды взаимодействуют с HCl, формируя полифункциональные производные 2-хлорникотинитрила.<sup>9a,b</sup>



R = *t*-Bu, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-thienyl

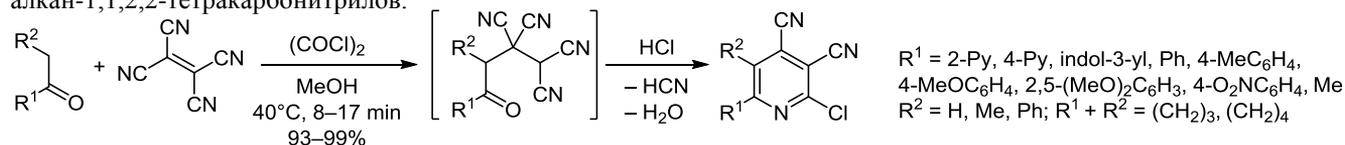
Илиденпроизводные тримера малонитрила вступают в реакцию с HCl с образованием донорно-акцепторных хромофоров с акцепторным 2-хлорникотинитрильным фрагментом.<sup>2b</sup>



**Гетероциклизация полинитрилов (окончание)**

Тетрацианопропены могут выступать в качестве промежуточных соединений, например в ходе одно-реакторного превращения тетрацианоциклопропанов при действии NaH и далее HCl.<sup>9c</sup>

Тетрацианоэтилен вступает в реакцию с карбонильными соединениями в присутствии HCl<sup>9d</sup> или HCl, генерируемого *in situ*, с образованием производных 2-хлорпиридин-3,4-дигетероциклопропанов при действии NaH и далее HCl.<sup>9c</sup> Взаимодействие протекает через промежуточное формирование 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.

**Заключение**

Анализ литературных данных за 2017–2023 гг. показал, что описанные методы синтеза производных 2-хлорникотинитрила предоставляют возможность выбрать оптимальный синтетический путь для получения целевой молекулы с заданными заместителями разнообразной природы в 4, 5 и 6 положениях пиридинового цикла. Среди рассмотренных подходов наиболее универсальным и перспективным является гетероциклизация полинитрилов, которая позволяет синтезировать поли-

функциональные производные с высокими выходами. Синтез на основе производных 3-цианопиридонов, несмотря на свою простоту и распространенность, имеет ограниченные возможности для модификации структуры, что снижает его применимость при получении сложных молекул с разнообразными заместителями. Однако данный подход остается одним из наиболее эффективных при получении 2-хлорникотинитрилов с минимальными структурными изменениями.

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

**Список литературы**

- (a) AbdelHaleem, A.; Mansour, A. O.; AbdelKader, M.; Arafá, R. K. *Bioorg. Chem.* **2020**, *103*, 104222. (b) Aboukhatwa, S. M.; Ibrahim, A. O.; Aoyama, H.; Al-Behery, A. S.; Shaldam, M. A.; El-Ashmawy, G.; Tawfik, H. O. *Bioorg. Chem.* **2022**, *129*, 106126. (c) Ghoteimi, R.; Braka, A.; Rodriguez, C.; Cros-Perrial, E.; Duvauchelle, V.; Uttaro, J.-P.; Mathé, C.; Ménétrier-Caux, C.; Jordheim, L. P.; Chaloin, L.; Peyrottes, S. *ChemMedChem* **2023**, *18*, e202200594. (d) Hernández-Borja, F.; Mercado-Sánchez, I.; Alcaraz, Y.; García-Revilla, M. A.; Gómez, C. V.; Ordaz-Rosado, D.; Santos-Martínez, N.; García-Becerra, R.; Vazquez, M. A. *DARU J. Pharm. Sci.* **2021**, *29*, 291. (e) Kong, D.; Xue, T.; Guo, B.; Cheng, J.; Liu, S.; Wei, J.; Lu, Z.; Liu, H.; Gong, G.; Lan, T.; Hu, W.; Yang, Y. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 3088. (f) Meibom, D.; Albrecht-Küpper, B.; Diedrichs, N.; Hübsch, W.; Kast, R.; Krämer, T.; Krenz, U.; Lerchen, H.-G.; Mittendorf, J.; Nell, P. G.; Süßmeier, F.; Vakalopoulos, A.; Zimmermann, K. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 728. (g) Dabaeva, V. V.; Bagdasaryan, M. R.; Dashyan, Sh. Sh.; Dzhagatspanyan, I. A.; Nazaryan, I. M.; Akopyan, A. G.; Paronikyan, R. G. *Pharm. Chem. J.* **2019**, *52*, 844. (h) Li, H.; Yang, N.; Xiong, L.; Wan, B. *Molecules* **2021**, *26*, 5649. (i) Gouda, M. A.; Attia, E.; Helal, M. H.; Salem, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 2224. (j) Gouda, M. A.; Hussein, B. H. M.; Helal, M. H.; Salem, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 1524.
- (a) Ershova, A. I.; Alekseeva, A. U.; Ershov, O. E.; Ievlev, M. Yu.; Bardasov, I. N. *Dyes Pigm.* **2022**, *197*, 109914. (b) Bardasov, I. N.; Ievlev, M. Yu.; Chunikhin, S. S.; Alekseeva, A. U.; Ershov, O. V. *Dyes Pigm.* **2023**, *217*, 111432. (c) Chunikhin, S. S.; Bardasov, I. N.; Akasov, R. A.; Ershov, O. V. *Dyes Pigm.* **2022**, *205*, 110516.
- (a) Degnan, A. P.; Kumi, G. K.; Tebben, A. J.; Huang, A.; Park, P. K.; Bilder, D. M.; Cherney, E.; Purandare, A. V. WO Patent 2021194914. (b) Blencowe, P.; Charles, M.; Ekwuru, T.; Finch, H.; Heald, R.; Mccarron, H.; Stockley, M. WO Patent 2021028643.
- Xu, P.; Hu, J.; Ji, W. CN Patent 113698342A.
- (a) Wu, H.; Xu, R.; Lu, Y.; Zhang, H.; Wang, D.; Zheng, H.; Tan, Y.; Wang, Z.; Lu, J.; Li, S.; Du, Y.; Shi, Z.; Li, Z.; Wang, G.; Chen, X.; Zhou, Q.; Lan, H.; Wang, J.; Ding, L. WO Patent 2023138524. (b) Dai, X.; Yang, H.; Huang, X.; Niu, H.; Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, Q.; Liu, Y.; Jiang, Y.; Tao, L.; Weng, J.; Shi, Z.; Wang, Y. WO Patent 2022042630. (c) Zhang, H.; Zhuo, S.; Hu, Y.; Dai, C.; Chen, J.; Cheng, H.; Chen, Y.; Wang, W.; Pan, W. WO Patent 2023143354.
- (a) Murugesan, K.; Senthamarai, T.; Sohail, M.; Sharif, M.; Kalevaru, N. V.; Jagadeesh, R. V. *Green Chem.* **2018**, *20*, 266. (b) Nandi, J.; Leadbeater, N. E. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9182.
- (a) Elmorsy, S. S.; Sheta, A. M.; Mashaly, M. M. A.; Said, S. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 540. (b) Wang, Z.; Li, N.; Zhao, X.; Chai, Y.; Yao, G. WO Patent 2022156792.
- (a) Saito, K.; Shinozuka, T.; Nakao, A.; Kunikata, T.; Nakai, D.; Nagai, Y.; Naito, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *54*, 128440. (b) Nakache, P.; Erez, O.; Botti, S.; Goutopoulos, A. WO Patent 2021095032.
- (a) Kayukov, Y. S.; Karpov, S. V.; Grigor'ev, A. A.; Nikiforova, A. L.; Nasakin, O. E.; Shchegravina, E. S.; Kayukova, O. V.; Tafeenko, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 568. (b) Grigor'ev, A. A.; Kayukov, Y. S.; Nikiforova, A. L.; Karpov, S. V.; Shchegravina, E. S.; Kayukova, O. V.; Tafeenko, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 167. (c) Ershova, A. I.; Nasakin, O. E.; Ershov, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, *59*, 610. (d) Ershova, A. I.; Fedoseev, S. V.; Blinov, S. A.; Ievlev, M. Yu.; Lipin, K. V.; Ershov, O. V. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 7935. (e) Arafá, W. A. A.; Hussein, M. F. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 501.