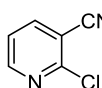


Синтез производных 2-хлорникотинонитрила (2-хлорпиридин-3-карбонитрила) (микрообзор)

Олег В. Ершов^{1*}, Анастасия И. Ершова¹

¹ 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

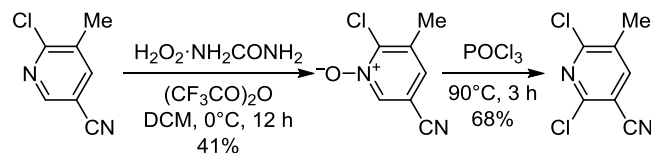
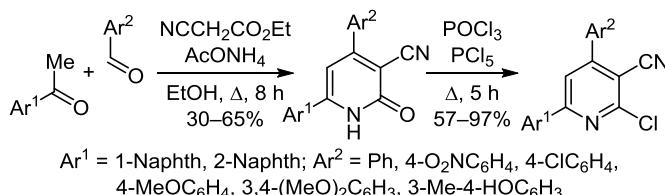
Производные 2-хлорникотинонитрила широко используются в медицинской химии¹ и химии материалов.² Соединения, содержащие данный фрагмент, часто служат важными прекурсорами при получении биологически активных веществ. Из 2-хлорникотинонитрилов синтезируют различные гетероциклические соединения, которые демонстрируют селективное воздействие на различные биологические мишени. Так, на их основе были получены селективные ингибиторы рецепторов

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

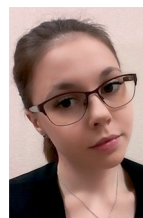
Синтез 2-хлорникотинонитрилов на основе производных никотинонитрила (пиридин-3-карбонитрила)

Наиболее известным и часто используемым методом синтеза производных 2-хлорникотинонитрила является реакция замещения оксогруппы в 3-цианопиридонах (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилах).^{1a–e,g,h} При синтезе ингибиторов VEGFR-2 на первом этапе с помощью четырехкомпонентной реакции получают пиридоны, кипячение которых в растворе POCl₃ с добавлением PCl₅ приводит к образованию 2-хлорникотинонитрилов.^{1a}

Еще один метод синтеза основан на получении *N*-оксида никотинонитрила и его последующем превращении под действием POCl₃.³



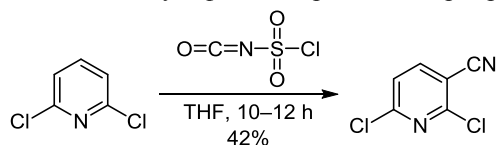
Олег Вячеславович Ершов родился в 1975 г. в п. Петровка, Одесской области, Украина. Окончил Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова в 1997 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2000 г. В настоящее время является доцентом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского 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.



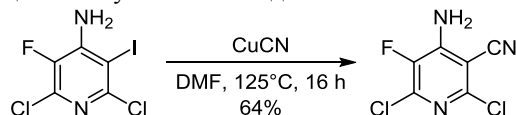
Анастасия Игоревна Ершова родилась в 1994 г. в п. Иноземцево, Ставропольского края, Россия. Окончила Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова в 2017 г. В настоящее время работает младшим научным сотрудником кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета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

Синтез 2-хлорникотинонитрилов на основе производных 2-хлорпиридина

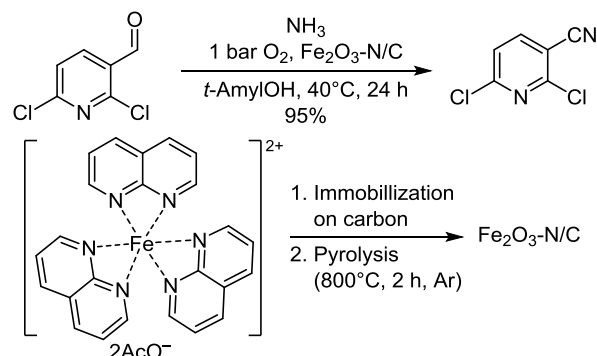
Введение цианогруппы в 2-хлорпиридины представляет собой альтернативу реакциям внедрения атома хлора.^{4–6} Цианирование осуществляют путем воздействия изоцианата сульфонилхлорида на хлорпиридин.⁴



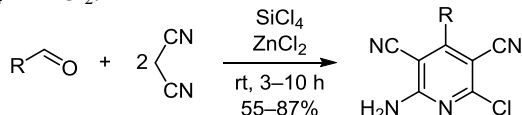
Замещение атома галогена на цианогруппу проводят при действии на 2,3-дихлорпиридины цианида меди(I).^{5a,b} В качестве реагента можно использовать гексацианоферрат(II) калия, однако выход в данном случае снижается и составляет 36%.^{5c} Легче в реакцию замещения вступает атом иода.



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

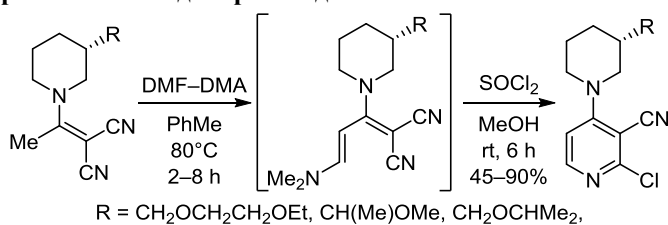
**Синтез 2-хлорникотинонитрилов на основе малонитрила и его илиденпроизводных**

Малонитрил⁷ и его илиденпроизводные⁸ 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 SiCl₄ и ZnCl₂.^{7a}

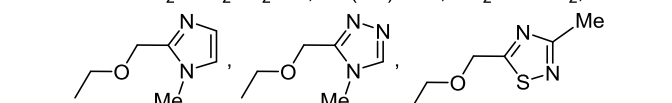


R = Me, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3(4)-ClC₆H₄, 2(3)-BrC₆H₄, 2(3,4)-O₂NC₆H₄, 2-furyl, 2-thienyl, styryl

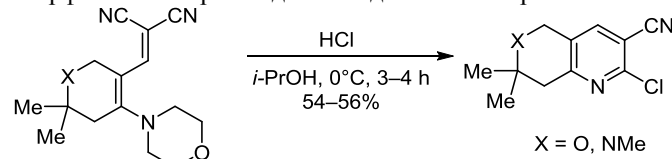
Взаимодействие пиперидинилэтиленпроизводных малонитрила с DMF–DMA, а затем обработка промежуточного енамина SOCl₂, приводят к образованию 2-хлорникотинонитрилов, которые используются для разработки пероральных костных анаболических агентов.^{8a}



R = CH₂OCH₂CH₂OEt, CH(Me)OMe, CH₂OCHMe₂,



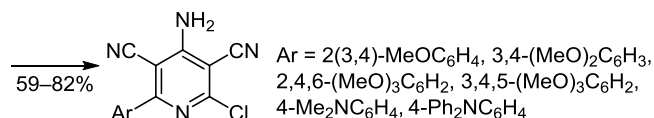
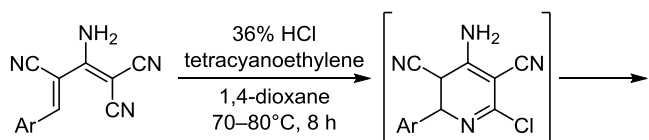
Производные 2-хлорникотинитрила получают реакцией морфолиновых производных илиденмалонитрила с HCl.^{8b}



X = O, NMe

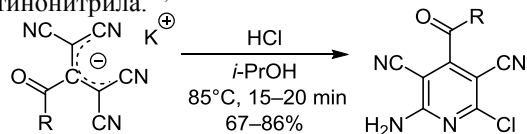
Гетероциклизация полинитрилов

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



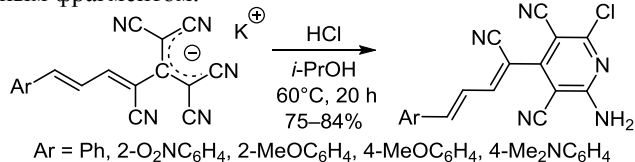
Ar = 2(3,4)-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2,4,6-(MeO)₃C₆H₂, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 4-Me₂NC₆H₄, 4-Ph₂NC₆H₄

Ацилтетрацианопрпениды взаимодействуют с HCl, формируя полифункциональные производные 2-хлорникотинитрила.^{9a,b}



R = *t*-Bu, Ph, 4-MeC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-thienyl

Илиденпроизводные тримера малонитрила вступают в реакцию с HCl с образованием донорно-акцепторных хромофоров с акцепторным 2-хлорникотинитрильным фрагментом.^{2b}

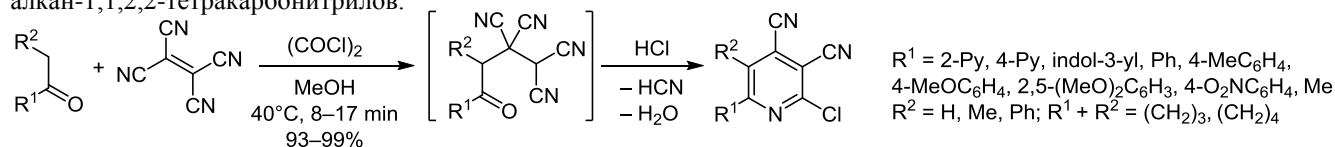


Ar = Ph, 2-O₂NC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄

Гетероциклизация полинитрилов (окончание)

Тетрацианопропены могут выступать в качестве промежуточных соединений, например в ходе одно-реакторного превращения тетрацианоциклопропанов при действии NaH и далее HCl.^{9c}

Тетрацианоэтилен вступает в реакцию с карбонильными соединениями в присутствии HCl^{9d} или HCl, генерируемого *in situ*, с образованием производных 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрила.^{9e} 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 Pigment.* **2022**, *197*, 109914. (b) Bardasov, I. N.; Ievlev, M. Yu.; Chunikhin, S. S.; Alekseeva, A. U.; Ershov, O. V. *Dyes Pigment.* **2023**, *217*, 111432. (c) Chunikhin, S. S.; Bardasov, I. N.; Akasov, R. A.; Ershov, O. V. *Dyes Pigment.* **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.