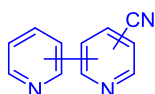


## Современные методы синтеза цианосодержащих производных бипиридина (микрообзор)

Никита С. Майоров<sup>1</sup>, Михаил Ю. Иевлев<sup>1\*</sup>

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

Поступило 17.03.2022  
Принято после доработки 30.05.2022



В микрообзоре обобщены наиболее часто используемые методы синтеза цианосодержащих производных бипиридина за последние 5 лет. Большинство описанных в литературе подходов к получению таких соединений основаны на реакциях кросс-сочетания, гетероциклизации пиридинсодержащих субстратов, а также на различных многокомпонентных процессах.

### Введение

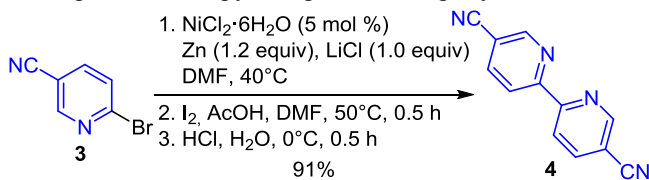
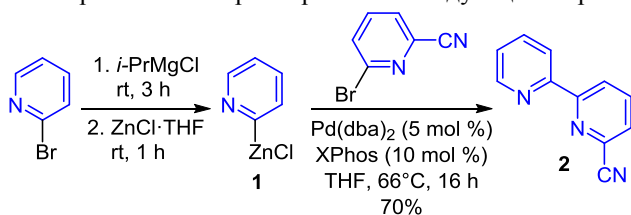
Бипиридины представляют собой широко распространенный класс практически значимых гетероциклических соединений. Так, 2,2'-бипиридины используются в качестве эффективных хелатирующих агентов,<sup>1</sup> входят в состав многих каталитических систем,<sup>2,3</sup> а также выступают в качестве селективных хемосенсоров ионов металлов.<sup>4,5</sup> Фрагменты несимметричных бипиридинов, в свою очередь, являются незаменимой частью ряда биологически активных веществ.<sup>6,7</sup>

Несмотря на распространенность соединений бипиридинового ряда, их цианосодержащие производные являются гораздо менее изученными объектами, хоть и находят применение в качестве радиолигандов,<sup>8</sup> строительных блоков супрамолекулярных ансамблей,<sup>9</sup> а также полезных синтетических интермедиатов.<sup>10,11</sup> В настоящем микрообзоре обобщены современные подходы к синтезу цианосодержащих бипиридинов, опубликованные в научной литературе за последние 5 лет.

### Реакции кросс-сочетания

Большинство реакций кросс-сочетания основано на взаимодействии галогенсодержащих и металлоорганических субстратов с образованием новой связи C–C. Наглядным примером использования этого подхода для синтеза цианосодержащих бипиридинов **2** является реакция Негиши. Исходный 2-бромпиридин обрабатывают реактивом Гриньяра с последующим транс-

металлированием в цинковое производное **1**, которое затем вступает в реакцию кросс-сочетания.<sup>12</sup> Похожий метод представляет собой восстановительное сочетание двух молекул галогенпиридина **3** в присутствии соли никеля и металлического цинка.<sup>13</sup> Отмечается, что промежуточный металлокомплекс не приводит к ингибированию реакции, как это часто бывает,<sup>14</sup> а наоборот катализирует образование продукта **4**.<sup>15</sup>



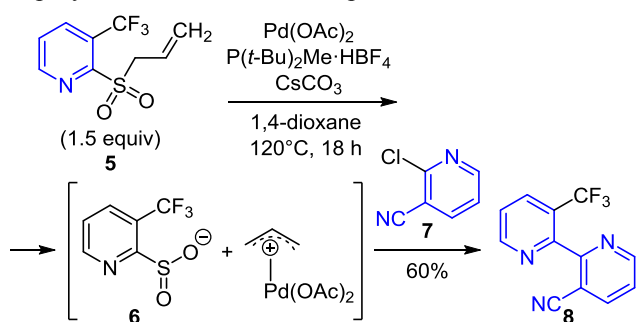
**Никита Сергеевич Майоров** родился в 1999 г. в Чебоксарах, Россия. Окончил Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова в 2020 г., получив степень бакалавра химии. В настоящее время продолжает обучение в магистратуре на кафедре органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: гетероциклические органические лиганды, хемосенсоры ионов металлов, современные методы экологического мониторинга и защиты окружающей среды.



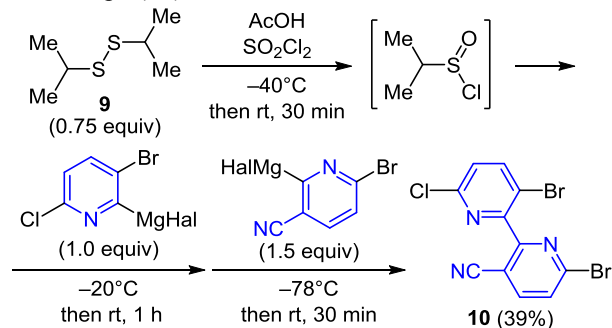
**Михаил Юрьевич Иевлев** родился в 1992 г. в Чебоксарах, Россия. Окончил Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова в 2015 г. Защитил кандидатскую диссертацию в 2017 г. В настоящее время является доцентом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия органических нитрилов, дизайн флуоресцентных и фотохромных гетероциклов, физико-химические методы исследования органических веществ.

**Реакции кросс-сочетания (окончание)**

В последнее время в качестве субстратов для реакций кросс-сочетания эффективно используются гетероциклические сульфинаты. Однако синтез и очистка некоторых из них могут быть достаточно проблематичными.<sup>16</sup> Было показано, что гетероциклический аллилсульфон **5** может использоваться в качестве исходного соединения для *in situ* генерирования сульфинатного агента **6**, в результате взаимодействия которого с гетерилгалогенидом **7** в присутствии Pd(0) образуется желаемый бисгетерил **8**.<sup>16</sup>

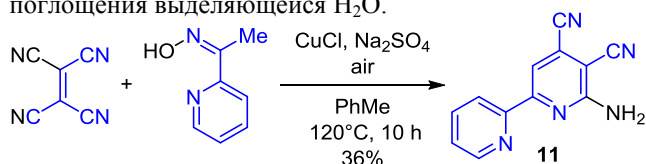


Известно, что реакции кросс-сочетания азотсодержащих гетероциклов часто сопровождаются определенными трудностями, вызванными координацией оснований Льюиса с металлом, что препятствует восстановительному элиминированию.<sup>17</sup> Поэтому в синтетической практике часто применяются альтернативные катализаторы без участия переходных металлов. Одним примером реализации такого подхода является получение цианосодержащего бипиридина **10**, катализируемое соединениями серы(IV) **9**.<sup>18</sup>

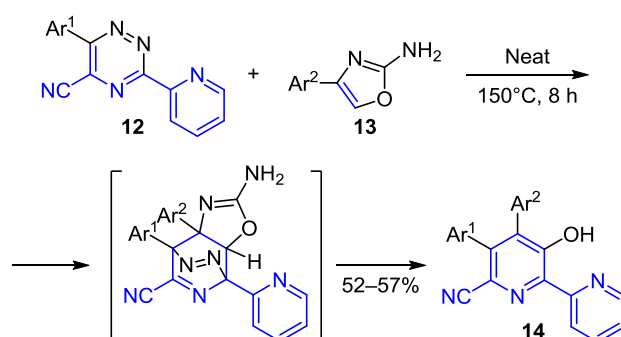
**Гетероциклизации пиридинсодержащих субстратов**

Наряду с реакциями кросс-сочетания для синтеза цианосодержащих бипиридинов успешно применяются реакции, основанные на наращивании пиридинового цикла к уже готовым пиридинсодержащим субстратам. Этот подход позволяет получать необходимые структуры в практически любом функциональном оформлении.

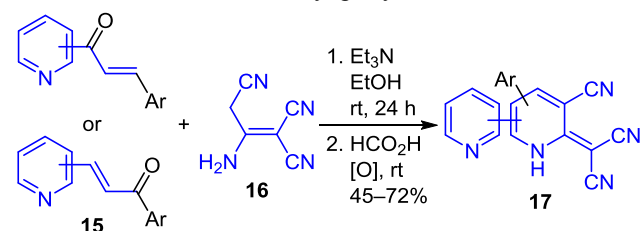
Так, взаимодействие тетрацианоэтилена с оксимом 2-ацетилпиридина в присутствии солей меди(I) приводит к получению 6-амино-[2,2'-бипиридин]-4,5-дикарбонитрила (**11**).<sup>19</sup> Наибольший выход продукта реакции достигается при использовании PhMe в качестве растворителя, а также добавки Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> для поглощения выделяющейся H<sub>2</sub>O.



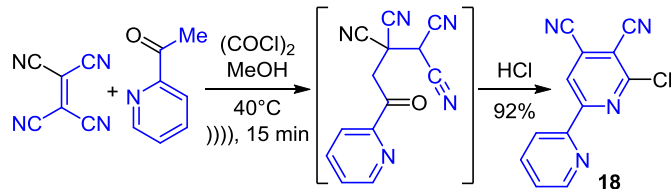
Оригинальный синтез цианосодержащих производных 2,2'-бипиридина **14** продемонстрирован на примере обратной по электронному требованию реакции Дильса–Альдера с участием замещенных производных 1,2,4-триазина **12** и оксазолов **13**.<sup>20</sup> Триазин **12** может подвергаться широкому спектру предварительных функционализаций, что делает его перспективным субстратом для направленного синтеза замещенных бипиридинов с помощью данного метода.



Простым и эффективным подходом к синтезу полицианосодержащих производных бипиридина является вовлечение азахалконов **15** в гетероциклизацию с димером малондинитрила **16**.<sup>21,22</sup> Данный метод позволяет получать бипиридины **17** различной природы, а само взаимодействие осуществляется в мягких условиях и может быть реализовано в одну стадию без выделения полупродуктов.

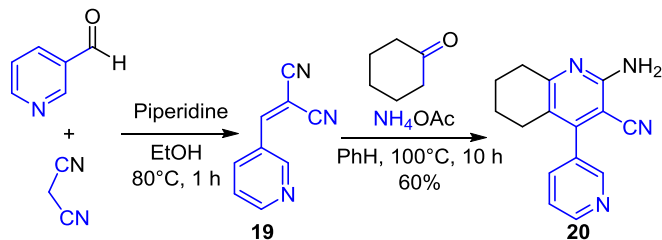
**Многокомпонентные реакции**

В современной синтетической практике часто применяются многокомпонентные реакции, позволяющие получать сложные соединения за минимальное число стадий. Так, для синтеза дицианосодержащего бипиридина **18** предложен трехкомпонентный метод на основе тетрацианоэтилена, 2-ацетилпиридина и генерируемого *in situ* HCl.<sup>23</sup>

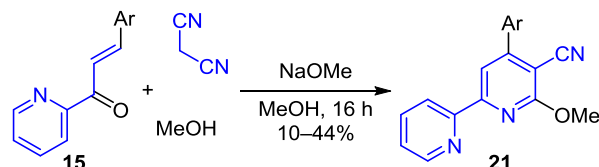


**Многокомпонентные реакции (окончание)**

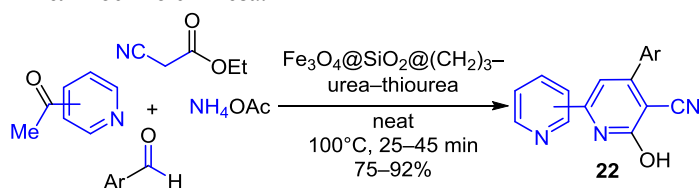
Еще одним примером трехкомпонентного синтеза цианосодержащей бипиридиновой системы **20** является взаимодействие  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , циклогексанона и 2-(пиридин-3-илметилден)малононитрила (**19**), получаемого по реакции Кнёвенагеля из доступных малондинитрила и пиридин-3-карбальдегида.<sup>24</sup>



Похожий подход реализуется в ходе трехкомпонентной реакции между азалконами **15** (или их аналогами), малондинитрилом и MeOH.<sup>25</sup> Впрочем, этот подход характеризуется меньшими выходами продуктов **21** и большей продолжительностью синтеза, по сравнению с реакциями упомянутых выше аналогов, но зато является более универсальным.



Для получения цианосодержащих бипиридинов могут применяться и более сложные четырехкомпонентные системы. Так, например, предложен наномангнитный катализатор на основе производного мочевины–тиомочевины для реализации многокомпонентного одно-реакторного синтеза с использованием различных ацилпиридинов, ароматических альдегидов, этилового эфира цианоуксусной кислоты и  $\text{NH}_4\text{OAc}$ .<sup>26</sup> Это взаимодействие характеризуется высокими выходами целевых продуктов **22**, а также короткой продолжительностью синтеза.

**Заключение**

Таким образом, проведенный анализ современных методов построения цианосодержащего бипиридинового каркаса показал, что классические подходы, основанные на процессах кросс-сочетания и гетероциклизации, продолжают совершенствоваться и успешно применяться для синтеза функционализированных про-

изводных бипиридина, однако в последние годы все большее внимание уделяется разработке атом-экономных многокомпонентных методов. Мы надеемся, что данный обзор будет гармоничным дополнением обзорных работ, посвященных известным методам синтеза бипиридинов<sup>27,28</sup> и цианосодержащих пиридинов.<sup>29,30</sup>

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (проект МК-708.2021.1.3, соглашение № 075-15-2021-082).*

**Список литературы**

- Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M. W. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553.
- Zhang, H.; Toy, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 215.
- Bazzini, C.; Giarrusso, A.; Porri, L. *Macromol. Rapid Commun.* **2002**, *23*, 922.
- Zhang, J. F.; Bhuniya, S.; Lee, Y. H.; Bae, C.; Lee, J. H.; Kim, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3719.
- Hagimori, M.; Uto, T.; Mizuyama, N.; Temma, T.; Yamaguchi, Y.; Tominaga, Y.; Saji, H. *Sens. Actuators, B* **2013**, *181*, 823.
- Bagheri, M.; Tabatabae Far, M. A.; Mirzaei, H.; Ghasemi, F. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2019**, *34*, 51.
- Jang, J.; Song, J.; Lee, H.; Sim, I.; Kwon, Y. V.; Jho, E.-h.; Yoon, Y. *Exp. Mol. Med.* **2021**, *53*, 407.
- Gao, Y.; Horti, A. G.; Kuwabara, H.; Ravert, H. T.; Hilton, J.; Holt, D. P.; Kumar, A.; Alexander, M.; Endres, C. J.; Wong, D. F.; Dannals, R. F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3814.
- Duric, S.; Tzschucke, C. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2310.
- Jing, L.; Tang, Y.; Xiao, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1386.
- Nakamura, R. L.; Burlingame, M. A.; Yang, S.; Crosby, D. C.; Talbot, D. J.; Chui, K.; Frankel, A. D.; Renslo, A. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*.
- Downs, R. P.; Chin, A. L.; Dean, K. M.; Carrick, J. D. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 3008.

- Tahir, N.; Muniz-Miranda, F.; Everaert, J.; Tack, P.; Heugebaert, T.; Leus, K.; Vincze, L.; Stevens, C. V.; Van Speybroeck, V.; Van Der Voort, P. *J. Catal.* **2019**, *371*, 135.
- Hapke, M.; Brandt, L.; Lützen, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2782.
- Samann, C.; Schade, M. A.; Yamada, S.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9495.
- Markovic, T.; Murray, P. R. D.; Rocke, B. N.; Shavnya, A.; Blakemore, D. C.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15916.
- Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1058.
- Zhou, M.; Tsien, J.; Qin, T. *Synlett*, **2020**, *31*, 1962.
- Han, Z.; Lv, J.; Zhang, J. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2162.
- Krinochkin, A. P.; Reddy, G. M.; Kopchuk, D. S.; Slepukhin, P. A.; Shtaitz, Y. K.; Khalymbadza, I. A.; Kovalev, I. S.; Kim, G. A.; Ganebnykh, I. N.; Zyryanov, G. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 542.
- Ievlev, M. Yu.; Mayorov, N. S.; Shishlikova, M. A.; Belikov, M. Yu.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 1051.
- Ievlev, M. Yu.; Mayorov, N. S.; Shishlikova, M. A.; Belikov, M. Yu.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1961.
- Arafa, W. A. A.; Hussein, M. F. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 501.
- Kurt, Z. B. *Mol. Diversity* **2019**, *23*, 625.
- Jorns, M. S.; Jackson, M. R.; Cox, K. D.; Lam, P. Y. S.; Baugh, S. D. P. WO Patent 2020146636A1, 2020.
- Karimi, F.; Yarie, M.; Zolfigol, M. A. *Mol. Catal.* **2020**, *497*, 111201.
- Rubtsov, A. E.; Malkov, A. V. *Synthesis* **2021**, *53*, 2559.
- Hagui, W.; Periasamy, K.; Soulé, J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 5388.
- Gouda, M. A.; Berghot, M. A.; Abd El Ghani, G. E.; Khalil, A. E.-G. M. *Synth. Commun.* **2013**, *44*, 297.
- Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 577.