

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені В. Н. Каразіна

Кафедра органічної хімії

УДК 547.759.3, 547.789

До захисту допускаю



Завідувач кафедри

“ ” 2024 р. д. х. н., проф. А.О. Дорошенко

СИНТЕЗ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ КОНДЕНСОВАНИХ
2-ТІЄНОПІРИДИНХАЛЬКОГЕНОНІВ ТА ЇХ МОДИФІКАЦІЯ

Кваліфікаційна робота магістра II курсу
хімічного факультету
групи - ХМ23
Гречишкіна Олександра Васильовича



Науковий керівник

к.х.н.



Олександр НІКІШИН

Харків - 2024

РЕФЕРАТ

Робота складається з 54 сторінок і містить 2 розділи, 6 рисунків, 1 таблиці та 58 літературних посилань на першоджерела.

Метою дослідження була розробка нових та вдосконалення існуючих методик синтезу анелюваних халькогеновмісних тієнопіридинів або їх аналогів та вивчення деяких хімічних властивостей цих сполук.

Було виявлено, що анелювання піридинтіолатів у положення 1,2 відбуваються при взаємодії з α -галогенкарбонільними сполуками, що приводить до утворення похідних тiazол[3,2-а]піридинів та піридо[2,1-б][1,3]тіазинів.

Анелювання піридинтіолатів за положенням 2,3 можливе при алкілюванні тіолатної групи хлорацетамідом в основному середовищі.

Ключові слова: тієнопіридини, піридинхалькогенони, спіросполуки, анелювання, гетероциклізація, алкілювання, конденсація, обмін, спектроскопія.

ABSTRACT

The work consists of 54 pages and includes 2 chapters, 6 figures, 1 table, and 58 literature references, as well as appendices.

The objective of the study was to establish new and improve existing methods for the synthesis of annulated chalcogen-containing thienopyridines or their analogues and to investigate certain chemical properties of these compounds.

It was found that the annulation of pyridiniothiolates at the 1,2-position occurs through interaction with α -halogenocarbonyl compounds, leading to the formation of thiazolo[3,2-a]pyridine and pyrido[2,1-b][1,3]thiazine derivatives. Annulation of pyridiniothiolates at the 2,3-position is possible through alkylation of the thiolate group with chloroacetamide in a basic medium.

Keywords: thienopyridines, pyridinochalcogenones, spiro compounds, annulation, heterocyclization, alkylation, condensation, exchange, spectroscopy.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	7
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	8
1.1. Синтез тієнопіридинів та їх споріднених структур.	8
1.1.1. Синтез тієно[2,3- <i>b</i>]піридинів.	8
1.1.2. Методи синтезу тієно[3,2- <i>b</i>]піридинів та їх похідних.	17
1.1.3. Синтез тієно[2,3- <i>c</i>]піридинів та їх похідних.....	18
1.2. Методи синтезу тіазолопіридинів та їх конденсованих аналогів.	20
1.2.1. Синтез тіазол[3,2- <i>a</i>]піридинів.	20
1.2.2. Синтез тіазол[4,5- <i>b</i>]піридинів.	23
1.2.3. Синтез тіазол[4,5- <i>c</i>]піридинів.	25
1.3. Синтез дитієнопіридинів та їх конденсованих аналогів.....	26
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	29
2.1. Обговорення результатів дослідження.....	29
2.1.1. Анелювання 4,4-диметилпіридинхалькогенону з боку « <i>a</i> ».....	29
2.1.2. Анелювання 4,4-диметилпіридинхалькогенону з боку « <i>b</i> ».	38
2.2. Методики синтезу отриманих речовин та деякі дані елементарного аналізу.	40
ВИСНОВКИ.....	47
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ПЕРШОДЖЕРЕЛ	48

ВСТУП

До найбільш регулярно застосованих медичних препаратів понад 10% припадає на частку сполук, що мають піридинове кільце. Серед них: вітаміни (В3, В6, РР), анальгетики, аналептики, антиарітміки, антисептики, антидепресанти, спазмолітики, нейролептики, транквілізатори; препарати антигіпертензивного, антигістамінного, антипаркінсонічних, діуретичного, протизапальної, протитуберкульозного, протипухлинного, протиблювотної і багатьох інших видів фармакологічної дії.

Конденсовані піридиновмісні системи ряду тієнопіридину або їх аналогів, з точки зору фізіологічної дії, представляють значно більший інтерес, ніж складові їх відповідні моноциклічні сполуки. Вирішальну роль при цьому відіграє виникнення якісно нових властивостей анельованої молекули, збільшення можливості зміни фармакофорних груп у різних положеннях, а також здатність взаємодіяти з більш широким колом рецепторів, які знаходяться в різних конформаціях. Серед таких гетероциклічних систем особливе місце займають похідні тієнопіридини. Це обумовлено в рівній мірі як унікальними хімічними властивостями подібних речовин, так і суто утилітарними інтересами - можливістю використання їх у повсякденній практиці. Широкий спектр фармакологічної дії конденсованих сполук, які містять фрагмент тієнопіридину, включає кардіотонічну, нейротропну, фунгіцидну, бактерицидну, антивірусну (в тому числі антиСНІДову), протисудомну і багато інших видів активностей [1-5].

Останнім часом одним з пріоритетних напрямків вивчення ативірусна активність щодо коронавіруса. Відомо, що коронавірусна інфекція COVID-19 призводить до вивільнення великої кількості вірусних глікопротеїнів, що викликає порушення гомеостазу ендоплазматичного ретикулума (ER) і, таким чином, серйозно впливає на його функціонування. Модулятори S1R (сигма-1 рецептори) та S2R (сигма-2 рецептори) були визнані ключовими регуляторами

як стресу ER, так і UPR (реакції на нерозгорнуті білки), і також включені в інтерактом SARS-CoV-2.

Серед препаратів, затверджених FDA, Тесей та інші дослідили два лікарські засоби: похідний від хіноліну препарат HCQ та тієнопіридиновий препарат тиклопідин, щоб оцінити їх здатність зв'язуватися з SRs. Ефективність індукції UPR-відповіді була протестована на різних лініях ракових клітин, виявивши, що тиклопідин має вищу ефективність у підвищенні експресії білків-ефекторів UPR, зокрема BIP, ATF4 і CHOP.

Таким чином, тиклопідин може зменшувати стрес ER, регулюючи UPR-відповідь через взаємодію з S1R. Ці висновки підтверджують ідею, що тиклопідин має перспективний потенціал у лікуванні вірусних захворювань і деяких видів раку. Відповідно, тиклопідин може бути ефективним у боротьбі з інфекцією COVID-19, впливаючи на взаємодію хазяїна з вірусом.

Важливо, що використання антитромбоцитарного препарату, такого як тиклопідин та його похідних за будовою, може мати певні переваги над іншими затвердженими лікарськими засобами [6].

Враховуючи практичну значимість анельованих піридинхалькогенонів ряду тієнопіридину та його модифікованих аналогів, які складають значну частину лікарських препаратів на їх основі, актуальною задачею є синтез нових конденсованих сполук зазначеної будови. Отже, отримання таких препаратів найчастіше спонукає на розробку і використання нетривіальних синтетичних методів і прийомів.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

FDA – Food and Drug Administration — Управління з контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами.

HCQ – це аббревіатура від Hydroxychloroquine (гідроксихлорохін).

UPR – Unfolded Protein Response — відповідь на нерозгорнуті білки

COVID – розшифровується як Coronavirus Disease (Коронавірусна хвороба)

ER – ендоплазматичний ретикулум

ДМФА (DMF) – диметилформамід

ДМСО – диметилсульфоксид

VEGFR – Vascular Endothelial Growth Factor Receptor типи рецепторів тирозинкіназ

p75NGF – (p75 Neurotrophin Receptor) рецептор нейротрофінів

ЯМР – ядерно-магнітний резонанс

ПМР – протонний магнітний резонанс

UV - 254 – ультрафіолетове випромінювання 254 нм

GC — Gas Chromatography (газова хроматографія)

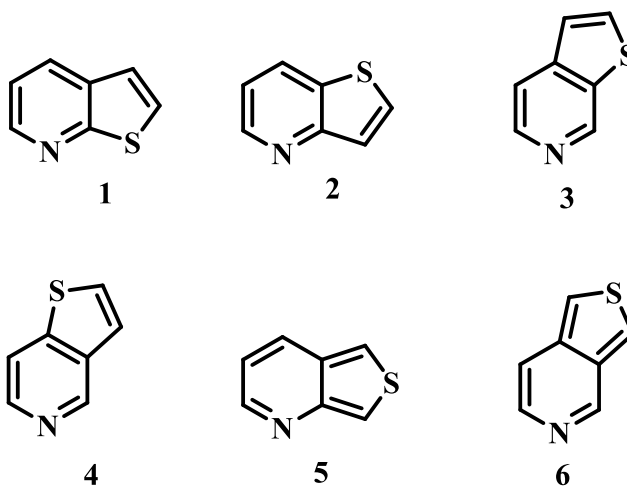
MS — Mass Spectrometry (мас-спектрометрія)

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Синтез тієнопіридинів та їх споріднених структур.

Серед різноманіття конденсованих структур, що містять фрагменти піридину та сульфуровмісних п'ятичленних гетероциклічних систем, одним з найбільш вивчених серед численних класів сполук такого типу безсумнівно є тієнопіридини.

Відомо шість ізомерних тієнопіридинових структур з різним типом анелювання: тієно[2,3-*b*]піридин (1), тієно[3,2-*b*]піридин (2), тієно[2,3-*c*]піридин (3), тієно[3,2-*c*] піридин (4), тієно[3,4-*b*]піридин (5) та тієно[3,4-*c*]піридин (6). З них найбільш вивченні перші чотири ізомерні структури; інформація о «ізоструктурах» (5,6) носять обмежений і не систематичний характер.

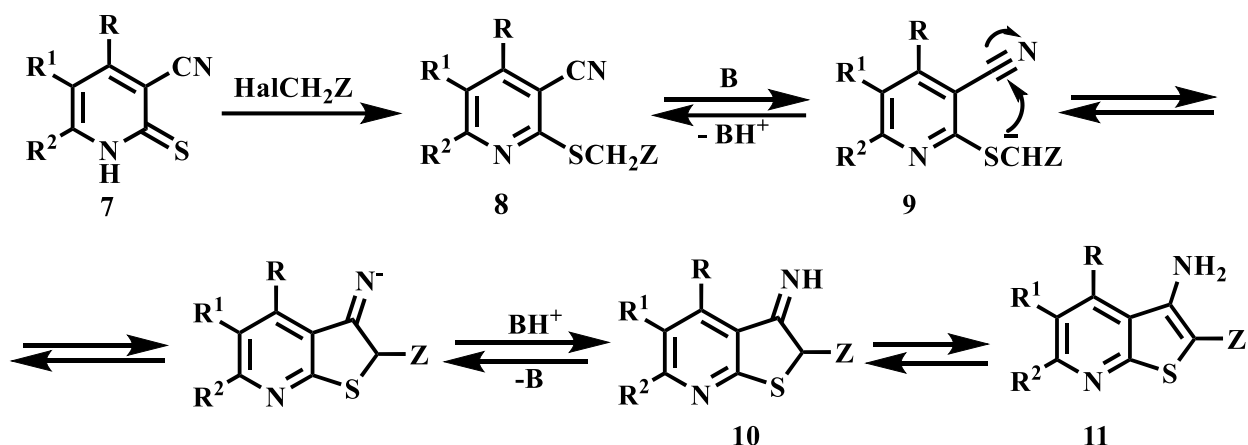


1.1.1. Синтез тієно[2,3-*b*]піридинів.

Тієно[2,3-*b*]піридини та їх похідні є більш вивченими серед розмаїття тієнопіридинів. Це в першу чергу обумовлено тим, що вони мають велику практичну значимість у фармацевтичній промисловості. Спектр біологічної дії цього класу сполук досить великий і включає в себе протизапальний, антидепресивний, антибактеріальний і протимікробний, антивірусний, протипухлинний види активності та інші.

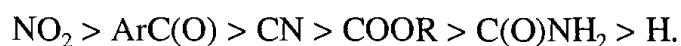
Синтез тієно[2,3-*b*]піридинів та їх конденсованих аналогів включає в себе два підходи: замикання тіофенового циклу, виходячи з похідних піридину, та замикання піридинового циклу на основі похідних тіофенового ряду. У даній роботі будуть розглянуті деякі приклади першого методу синтезу тієно[2,3-*b*]піридинів.

До першого методу синтезу перш за все треба віднести ізомеризацію заміщених 2-алкілтіо-3-ціанопіридинів по Торпу. До числа переваг цього підходу слід віднести доступність і варіабельність вихідних 3-ціанопіридин-2(1*H*)-тіонів (7) та високі виходи продуктів. Механізм цих перетворень може бути представлений наступною схемою [7-13]:



де Z - електроноакцепторна група; B – основа; $\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}$.

Основним чинником, що впливає на швидкість циклізації, є електроноакцепторний ефект замісника Z , що визначає стабільність і концентрацію карбаніону (9). Таутомерна рівновага ($10 \leftrightarrow 11$) повністю зміщена у бік аміноформи (11). Емпірично встановлено, що ряд активності акцепторних замісників Z виглядає наступним чином:

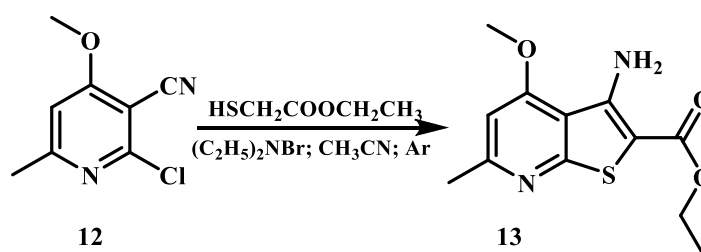


Раніше були описані деякі загальні препаративні аспекти циклізації - вибір каталізаторів, розчинників і т.ін. Тим не менш, за останні роки в літературі з'явилося багато нових прикладів використання реакції Торпа в синтезі похідних тієнопіридинів.

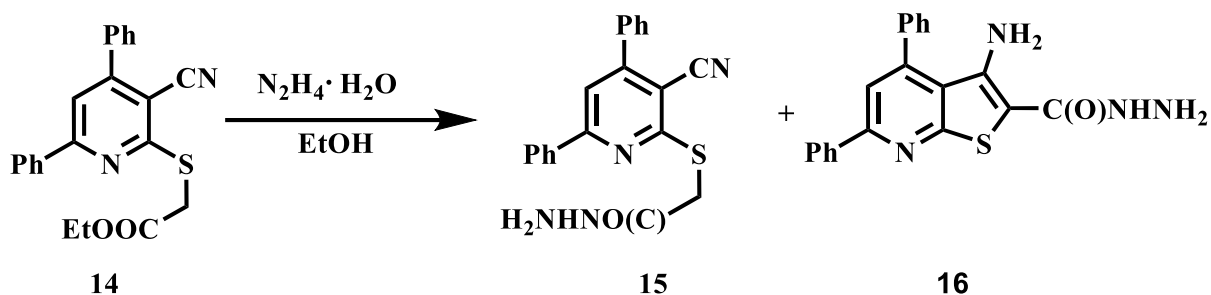
Умови проведення реакції можуть змінюватися в досить широких межах. Як правило, циклізація відбувається в основному середовищі; рідше застосовується кислотний катализ. Найбільш зручними реагентами є 10%-вий водний розчин КОН/ДМФА, а також КОН/EtOH, K_2CO_3 /EtOH, K_2CO_3 /ДМФА та EtONa / EtOH. Рідше використовуються системи Na_2CO_3 / / EtOH, K_2CO_3 /ацетон, 7% MeONa / EtOH, КОН/ EtOH/H₂O, AcONa/абс EtOH, Et₃N/діоксан, Et₃N/EtOH, Et₃N/ДМСО.

У даних реакціях застосовують як надлишкові, так і каталітичні кількості основ. Іноді замикання циклу спонтанно відбувається вже при спробі алкілювання тіонів (7) у присутності еквімолярних кількостей основ, при цьому інтермедіати типу (8) не можуть бути виділені. Як правило, синтез тієнопіридинів легко здійснюється вже на холододу, хоча у деяких випадках використовують нагрівання. Відомі приклади циклізації у киплячому піридині, а також в умовах міжфазного каталізу з використанням тетрабутиламоній броміду.

За літературними даними знайдено декілька нестандартних прикладів тієно[2,3-*b*]піридинів, які носять більш обмежений характер. Так, слід відзначити метод, заснований на електролізі етилтіогліколяту за присутністю 2-хлор-3-ціанопіридину (12), який утворює продукт циклоконденсації (13). Застосування такого підходу особливо доцільно при отриманні речовин, нестійких до лужного середовища. Вихід продукту становить 62% [12].

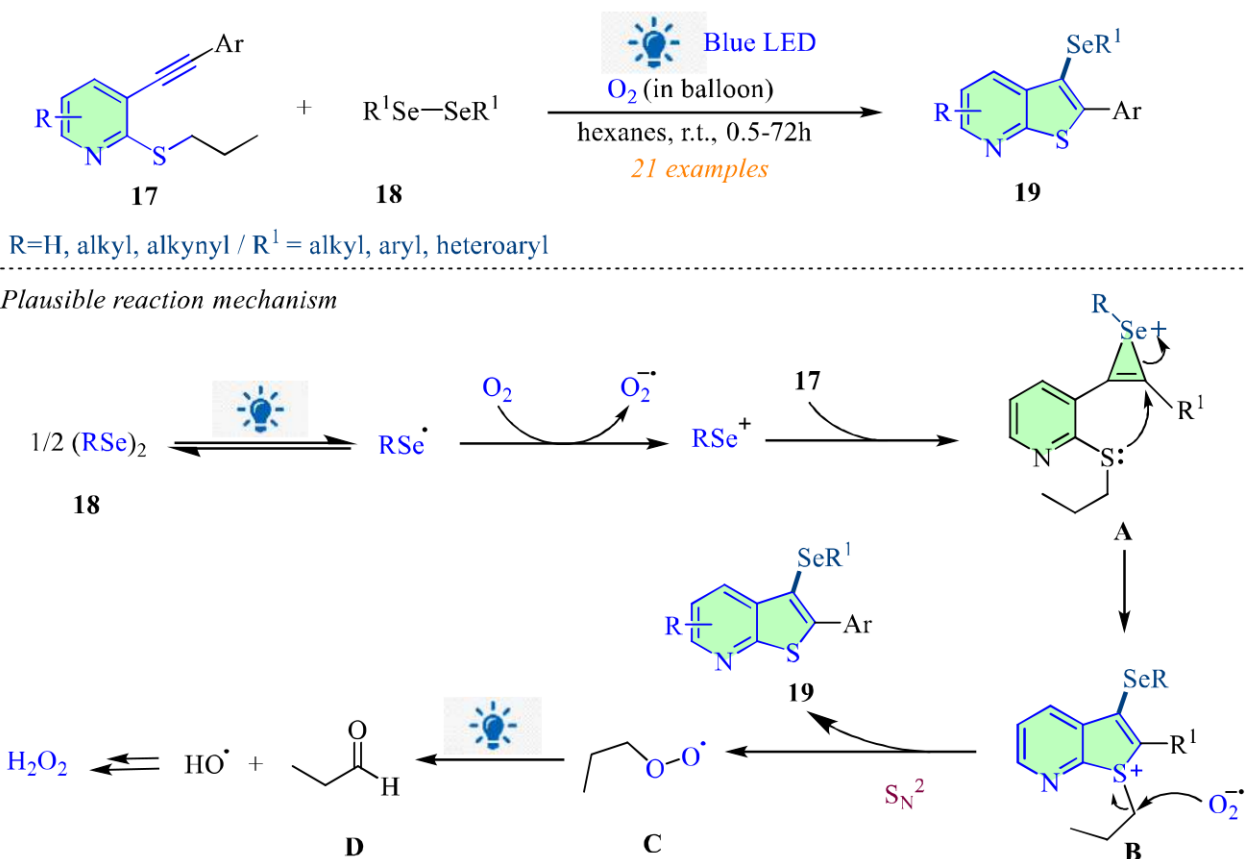


Показано, що гідразіноліз естеру (14) може супроводжуватися циклізацією за методом Торпа поряд з очікуваними гідрازیдами (15) були отримані їх циклічні ізомери (16). Реакцію проводять у абсолютному спирті та кип'ятять 3 години[7-13].



Нещодавно Бартц та ін. описали просту й екологічно сприятливу процедуру циклізації 3-(арилетиніл)-2-(алкілтіо)піридинів (17) із двофункціоналізованими (алкільними й арильними замісниками) диселенідними субстратами (18) як джерелом селену для отримання відповідних 3-органоселенілтїєно[2,3-*b*]піридинових (19) похідних із високими виходами (92–98) [14]. Розщеплення Se–Se зв'язку за допомогою синього світлодіода ініціює утворення органоселенового радикального проміжного продукту. Ці радикали швидко реагують із атмосферним киснем, що призводить до утворення високореактивного органоселенового катіона й кисневого аніон-радикала.

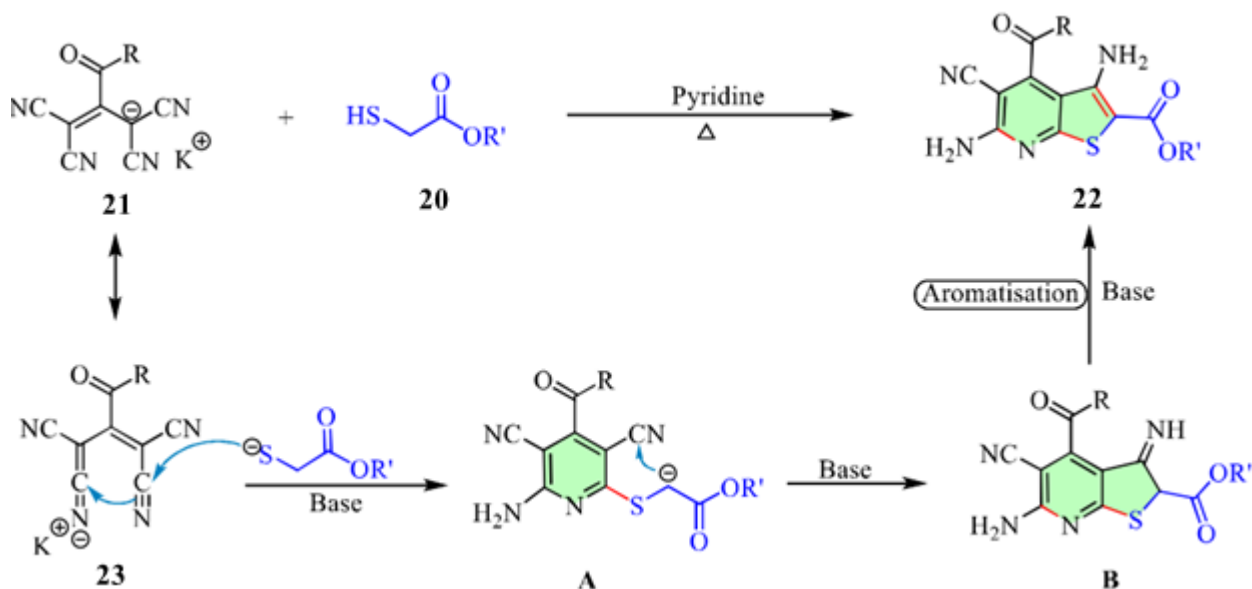
Цей селеновий катіон потім атакує алкіновий вуглець, утворюючи селеніренійний вид А. Далі неспарена електронна пара сірки здійснює нуклеофільну атаку на кільце селенірену, що призводить до утворення високонестабільного п'ятичленного тіофенового фрагмента В. Нарешті, тієнопіридиновий продукт отримують через деалкілювання, цьому сприяє наявність кисневого аніон-радикалу. Реакції ефективно проходили в різних розчинниках, таких як THF, MeCN, ацетон і EtOH. Однак слід зазначити, що реакції не працюють у DMSO.



Тоді як група Карпова повідомила про каскадну реакцію. Тіогліколяти (20) з легкодоступними калій 2-ацетил-1,1,3,3-тетраціанопропенідами (21) в піридиновому середовищі дають можливість отримати багатофункціоналізовані тієно[2,3-*b*]піридинові продукти (22) [15]. Кільцева структура тієно[3,2-*b*]піридинів може бути утворена шляхом сполучення C-2 і C-3 піридинового кільця з C-3 і C-2 тіофенового кільця відповідно за годинниковою стрілкою у процесі формування кільця. Загалом, тієно[3,2-*b*]піридини є чудовими антибактеріальними агентами, подібно до їхніх ізомерів [2,3-*b*]. Крім того, цей клас сполук має різноманітні фармакологічні властивості, включаючи використання як лігандів γ -аміномаслянокислотних рецепторів, імунорегуляторів, блокаторів кальцієвих каналів, антагоністів α -1-адренорецептора, лейкотрієнових та ендотелінових рецепторів, модулюючих синаптичну передачу, інгібіторів топоізомерази, 5-ліпоксигенази, а також зв'язування фактора росту нейронів із рецепторами p75NGF. Окрім цього, окремі тієно[3,2-*b*]піридини продемонстрували потужну активність з низьким значенням IC₅₀ у наномолярному діапазоні

проти VEGFR/c-Met, що супроводжується сприятливими фармакокінетичними властивостями.

Тим часом, деякі аналоги тієно[3,2-*b*]піридинів є високоефективними інгібіторами активності Src-кінази *in vitro*.



Циклічна структура тієно[3,2-*b*]піридинів може бути утворена шляхом поєднання положень С-2 і С-3 піридинового кільця з положеннями С-3 і С-2 тіофенового кільця відповідно за годинниковою стрілкою у процесі формування кільця. Загалом, тієно[3,2-*b*]піридини є чудовими антибактеріальними агентами, подібно до їхніх ізомерів [2,3-*b*]. Крім того, цей клас сполук має різноманітні фармакологічні властивості, включаючи використання як лігандів γ -аміномаслянокислотних рецепторів, імунорегуляторів, блокаторів кальцієвих каналів, антагоністів α -1-адренорецептора, лейкотрієнових та ендотелінових рецепторів, модулюючих синаптичну передачу, інгібіторів топоізомерази, 5-ліпоксигенази, а також зв'язування фактора росту нейронів із рецепторами p75NGF. Окрім цього, окремі тієно[3,2-*b*]піридини продемонстрували потужну активність з низьким значенням IC_{50} у наномолярному діапазоні проти VEGFR/c-Met, що супроводжується сприятливими фармакокінетичними властивостями.

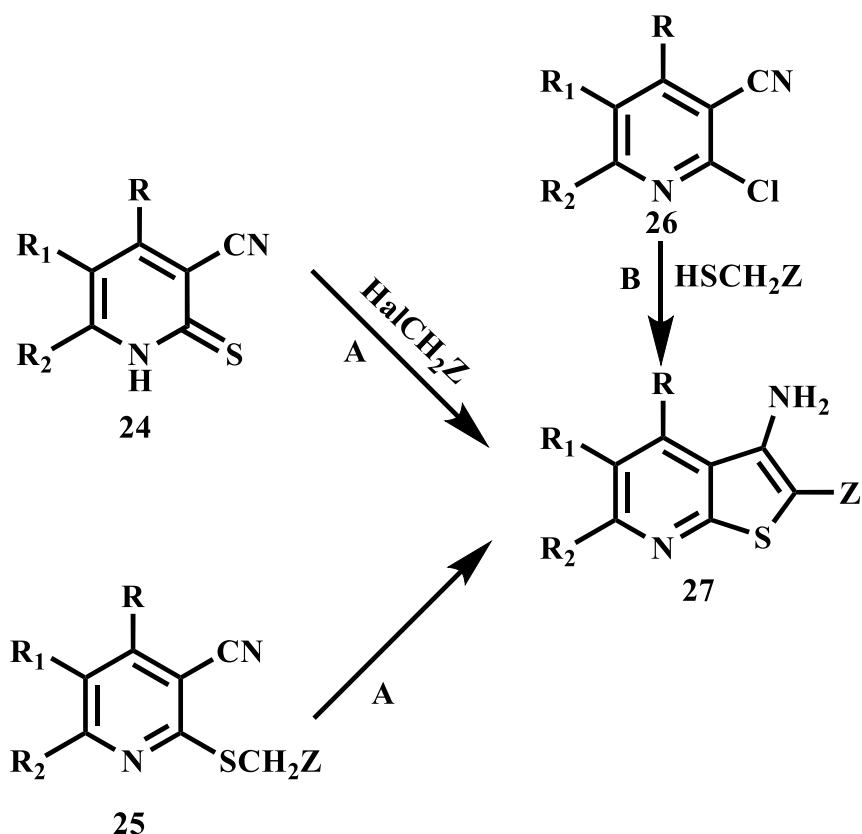
Деякі аналоги тієно[3,2-*b*]піридинів є високоефективними інгібіторами активності Src-кінази *in vitro*.

Виходячи з будови вихідних реагентів, можна виділити кілька основних шляхів утворення тіофенового циклу по Торпу (А-Б):

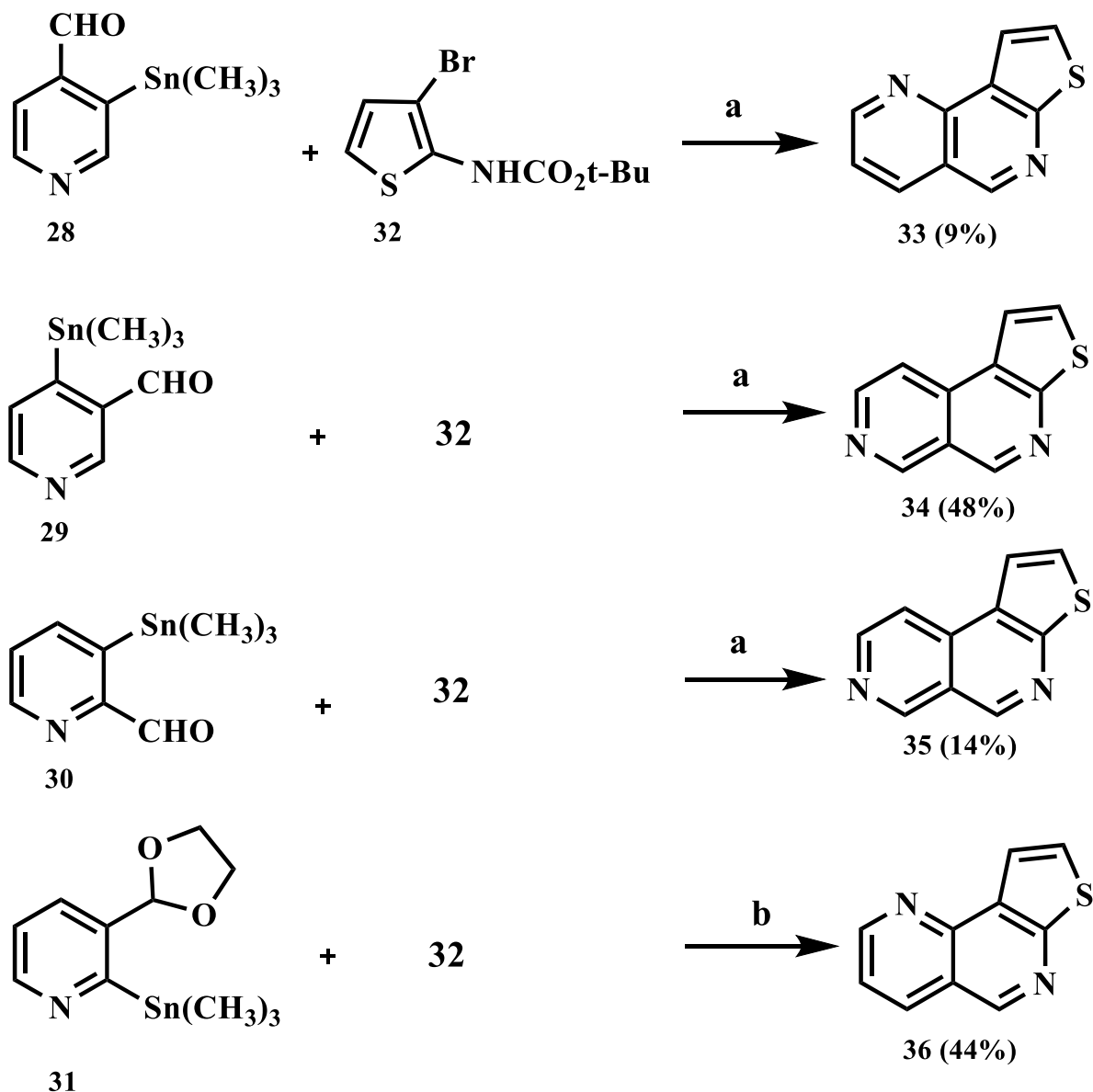
А. Тієно[2,3-*b*]піридини (27) утворюються при ізомеризації 2-алкілтіо-3-ціанопіридинів типу (25), які традиційно отримують, виходячи з 3-ціанопіридин-2-(1*H*)-тіонів (24) (або відповідних їм тіолатів) і алкілюючого агенту, що містить електроноакцепторні замісники в α -положенні по відношенню до атому галогену. Часто застосовують іншу модифікацію даного методу - зазначену циклізацію проводять без проміжного виділення структур, подібних сульфідів (25), що дозволяє у більшості випадків збільшити вихід цільового продукту реакції.

В. Вихідним матеріалом слугують 2-хлор-3-ціанопіридини (26) та похідні тіогліколевої кислоти. У цьому випадку спочатку відбувається нуклеофільне заміщення, з наступним замиканням тіофенового циклу в умовах основного каталізу.

С. Формування біциклічної тієнопіридинової системи відбувається з різноманітних ациклічних попередників у результаті полікомпонентних "*one pot*" процесів. Найбільш поширеним є метод А.

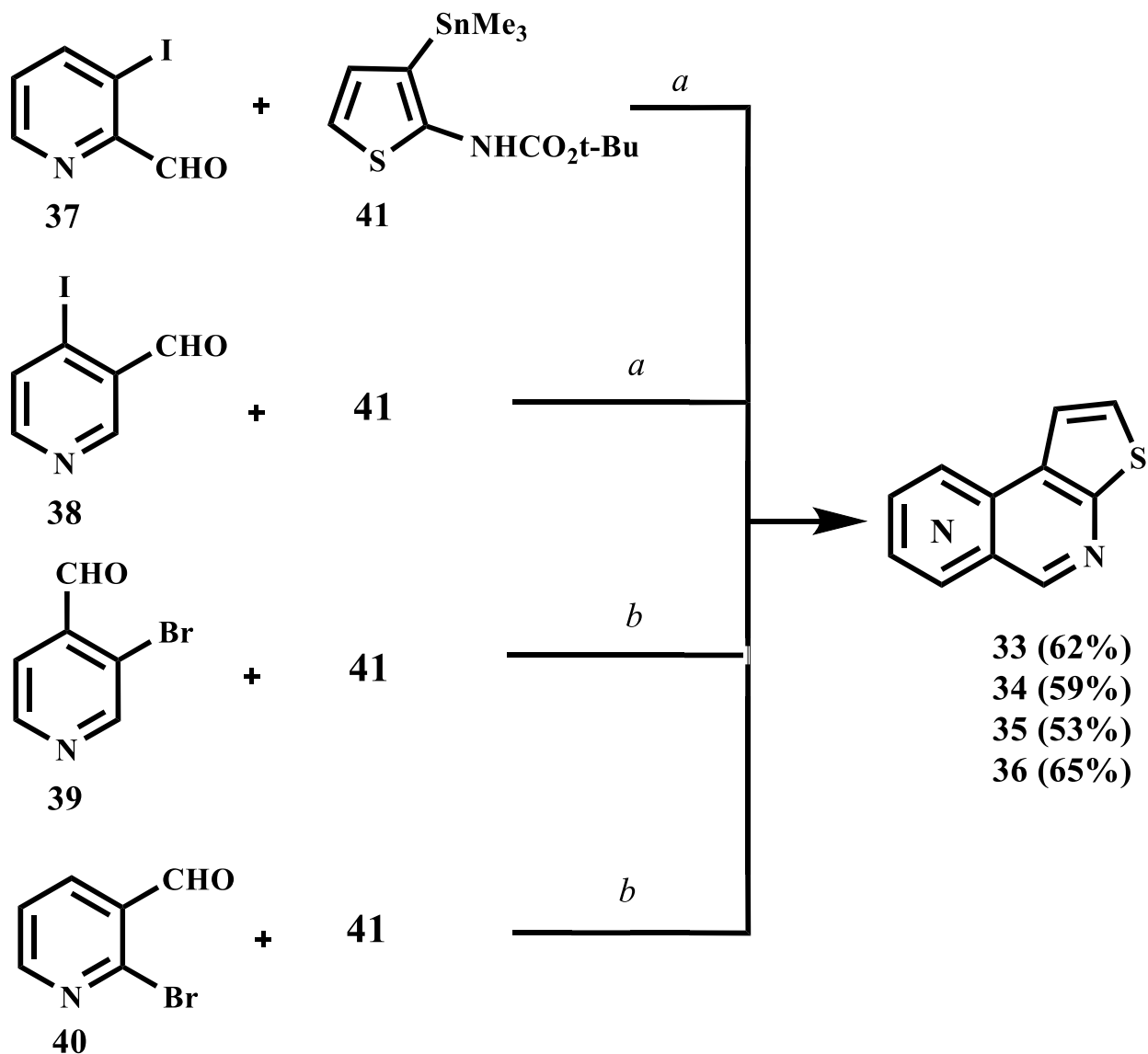


Крім реакції Торпа і аналогічних їй перетворень, існують і інші зручні підходи до одержання похідних тієно[2,3-*b*]піридинів. Серед таких альтернативних напрямків синтезу тієноазинів в першу чергу необхідно відзначити результати фундаментальних досліджень професора С. Гроновіца: для отримання ізомерних незаміщених тієно[*b*]нафтиридинів було запропоновано два загальних підходи, які засновані на реакціях крос-приєднання Стілле. Перший з них полягає у взаємодії *o*-форміл (триалкілстаніл) піридинів (28-30) або ацеталю (31) з *o*-бромтієнілкарбаматом, і, зокрема, з *трет*-бутил-*N*(3-бром-2-тієніл) карбаматом (32) при каталізі сполуками Pd (0) або Pd (II). Тим не менш, даний метод не є оптимальним, і виходи тієно[2,3-*b*]нафтіридину (33-36) в ряді випадків незадовільні [16-17].



де (а) PdCl_2 , CuO , N_2 , ДМФА, 100°C ; (б) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuO , N_2 , ДМФА, 100°C , 80 хв.

Інший підхід виглядає більш вдалим. Вихідними реагентами в цьому випадку виступають *o*-галогенпіридинкарбальдегіди (37-40) та карбамат (41); крос-поєднання протікає в тих же умовах, але виходи цільових продуктів помітно вищі. Обидва підходи універсальні й придатні для отримання регіоізомерних тієнонафтиридинів [17].

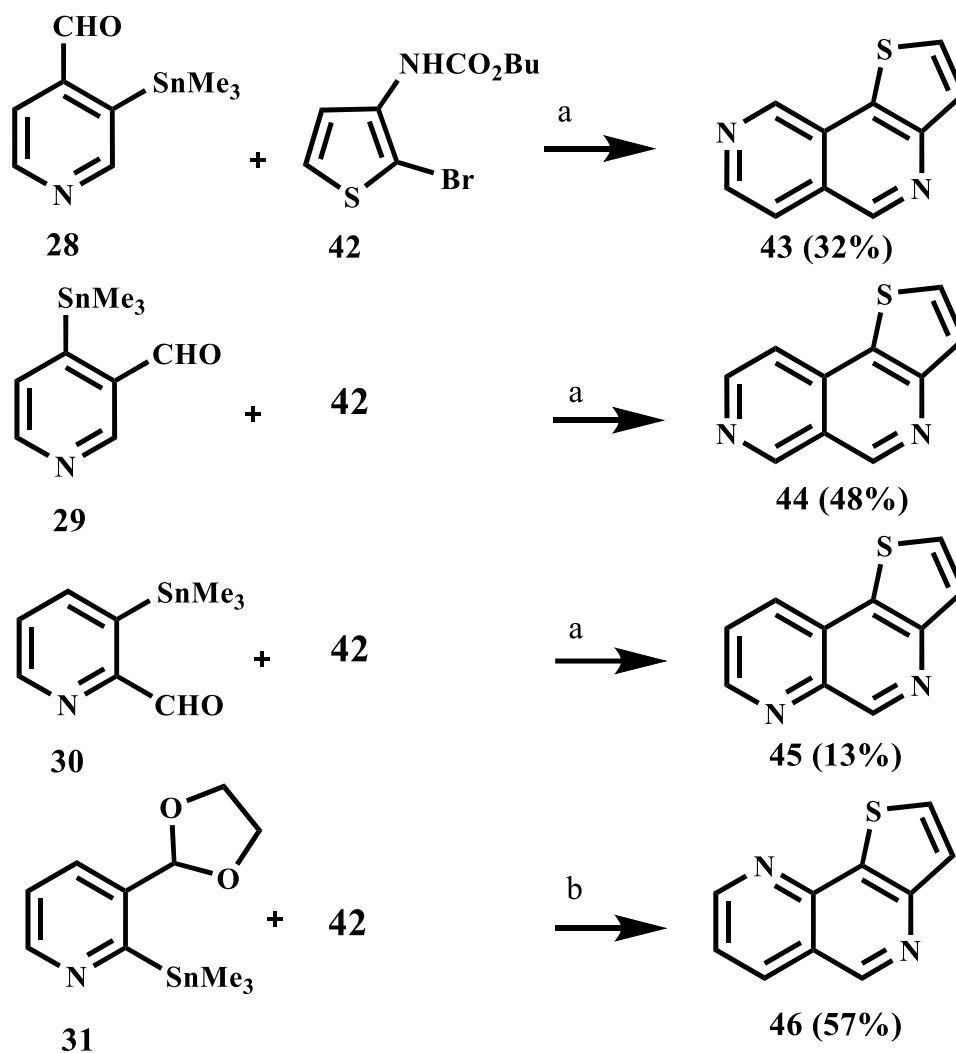


де (a) PdCl_2 , N_2 , ДМФА, 100°C , 2 години; (b) PdCl_2 , CuO , N_2 , ДМФА, 100°C , 2 години.

1.1.2. Методи синтезу тієно[3,2-b]піридинів та їх похідних.

Методи отримання і властивості похідних тієно [3,2-b] піридину порівняно з даними для [2,3-b]-ізомеру представлені у меншому обсязі.

Так введення тієніл-3-карбамату (42) у реакцію крос-поєднання Стілла з *o*-форміл(триметілстанніл)піридином (28-30) або ацеталь (31) дозволяє отримати ряд ізомерних тієнонафтиридинів (43-46). Встановлено, що додавання CuO у реакційну суміш сприяє збільшенню швидкості протікання реакції [18-19].



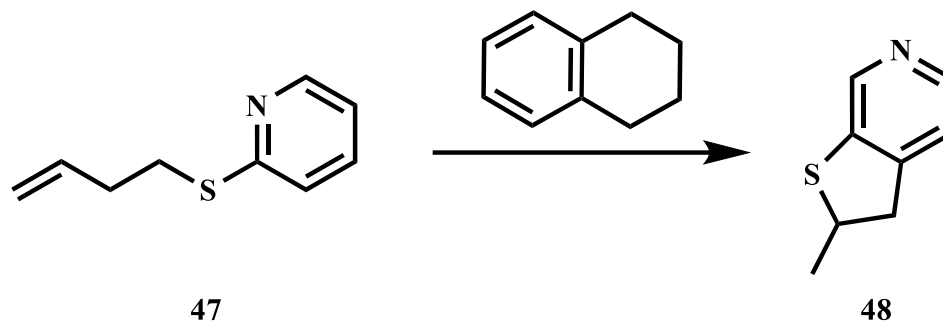
де (a) PdCl_2 , N_2 , ДМФА, 100°C ; (б) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuO , N_2 , ДМФА, 100°C , 3 години.

1.1.3. Синтез тієно[2,3-с]піридинів та їх похідних.

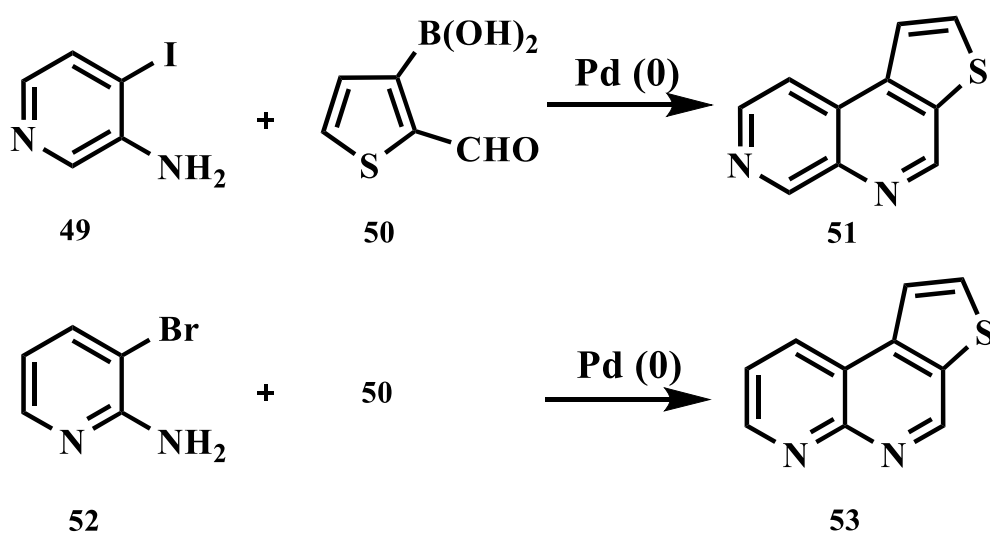
Протягом тривалого періоду з'являється все більше робіт, присвячених розгляду методів отримання та перетворень тієно[2,3-с]піридинів. Очевидно, такий інтерес пов'язаний в рівній мірі як з перспективністю їх застосування у якості вихідних речовин для отримання поліциклічних структур, так і з біологічною активністю.

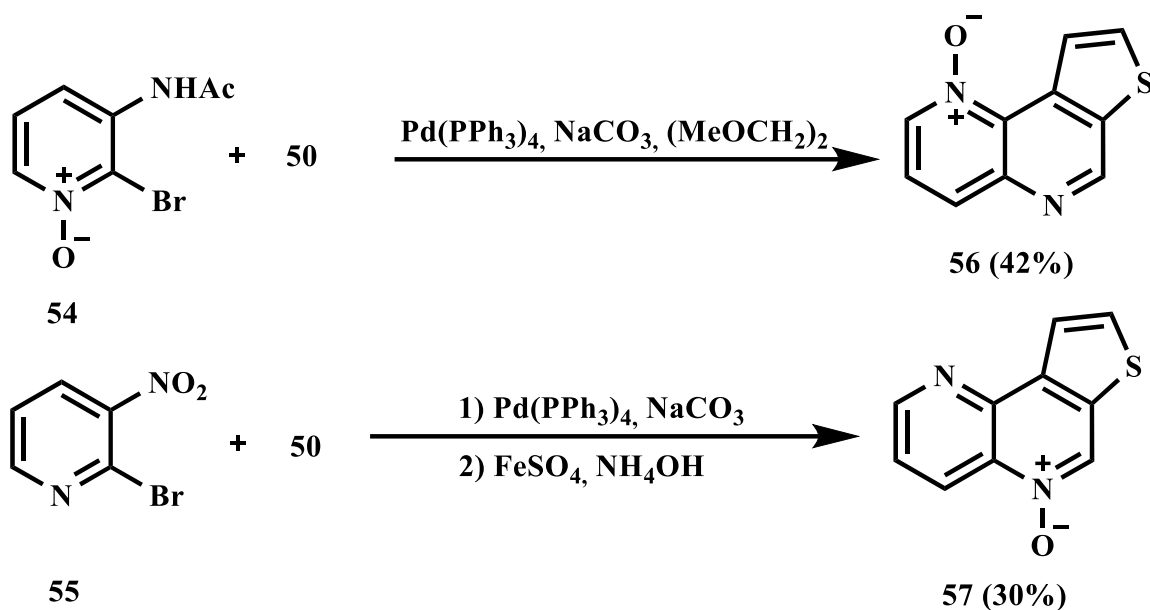
Один з найпростіших представників ряду тієно[2,3-с]піридинів, а саме їх 2-алкілзаміщений 2,3-дегідротієно[2,3-с]піридин (48) може бути отриманий у результаті внутрішньомолекулярної циклізації при температурі 190°C аліл-2-

піридинсульфіду (47) у 1,2,3,4-тетрагідронафталіні з виходом продукту 82% [20].



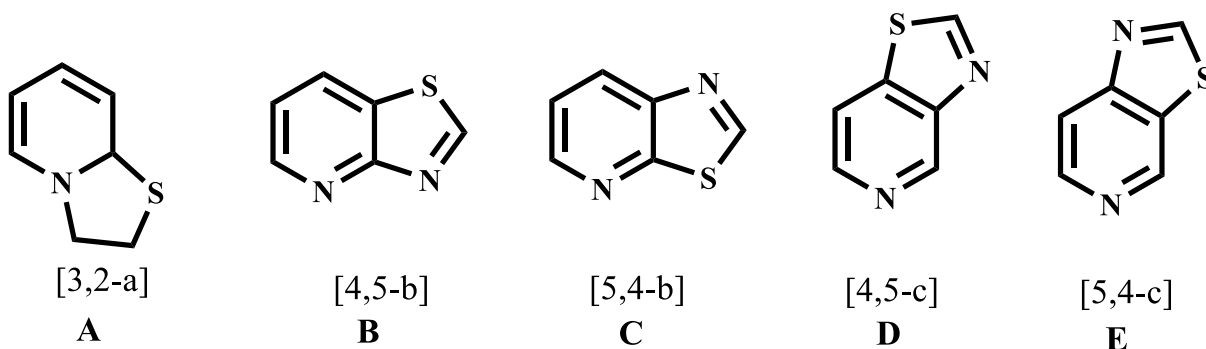
Здійснено синтез ряду ізомерних тієнонафтиридинів з використанням підходів, заснованих на реакції Сузукі. Так, взаємодією 2-форміл-3-тіофенборної кислоти (49) з амінопіридином (50), (51) отримані тієно[2,3-с] [1,7] нафтиридину (52) і тієно[2,3-с] [1,8] нафтиридину (53). Цим же способом вдалося отримати ізомерні N-оксиди (54) і (55) з піридин-N-оксидів (56) і (57) [14].





1.2. Методи синтезу тіазолопіридинів та їх конденсованих аналогів.

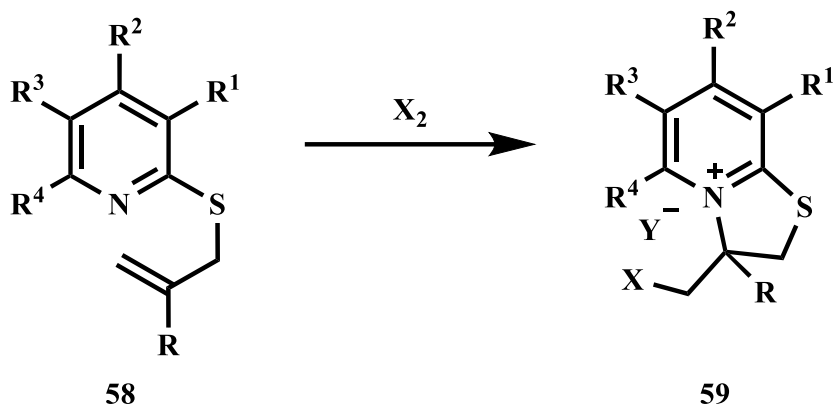
Хімія тіазолопіридинів вивчена досить детально, тим не менш, поява за останні роки маси нових даних викликало необхідність узагальнення наявного матеріалу. Як і у випадку похідних тієнопіридину, матеріал систематизовано за приналежністю до того чи іншого класу ізомерних тіазолопіридинів (A-E).



1.2.1. Синтез тіазол[3,2-a]піридинів.

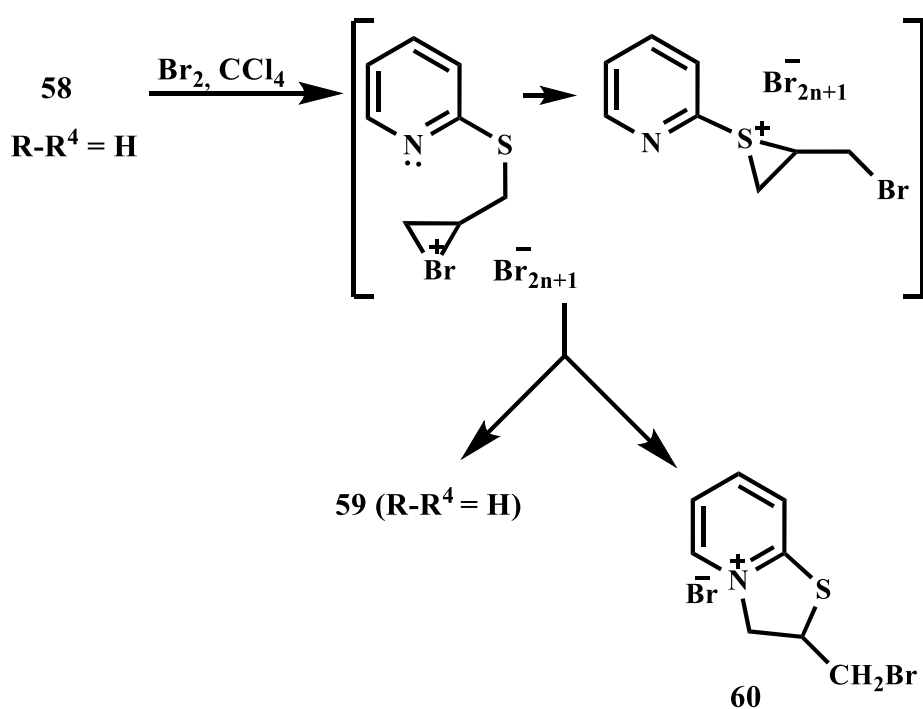
Тіазол[3,2-a]піридини представлені найбільш порівняно з представниками класів з іншим типом аелювання. Говорячи про біологічну дію похідних тіазол[3,2-a]піридинових систем, в першу чергу слід вказати на властивий їм широкий спектр високої антибактеріальної активності. В першу чергу, необхідно зазначити такий відомий синтетичний метод, як внутрішньомолекулярна електрофільна циклізація, яка відбувається під дією

галогенів на 2-алілтіопіридину (58) і призводить до похідних тiazолопіридинію (59) [21-28].

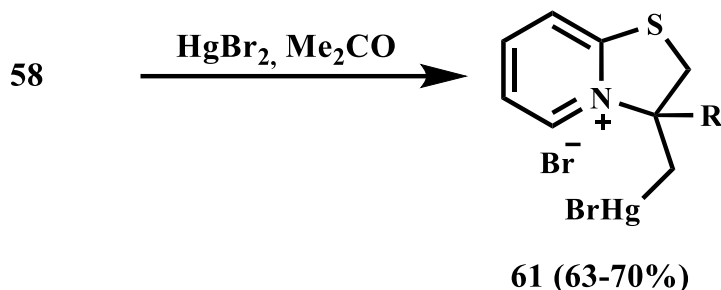


де $X = Br_2, I_2$; $Y = Br^-, I^-$.

У даному випадку відзначається висока регіоселективність даної гетероциклізації, утворюються тільки 3-заміщені похідні тiazолопіридину (59). Тим не менш, під час бромовання 2-алілтіопіридину (58) спостерігається утворення бромиду 2-бромометил-2,3-дигідротiazоло[3,2-а]піридинію (60) поряд з очікуваним ізомером (59). Передбачається, що в якості інтермедіатів виступають ізомерні бромонієві і тієранієві йони, причому внутрішньомолекулярна циклізація останньої структури носить неселективний характер [29-30].

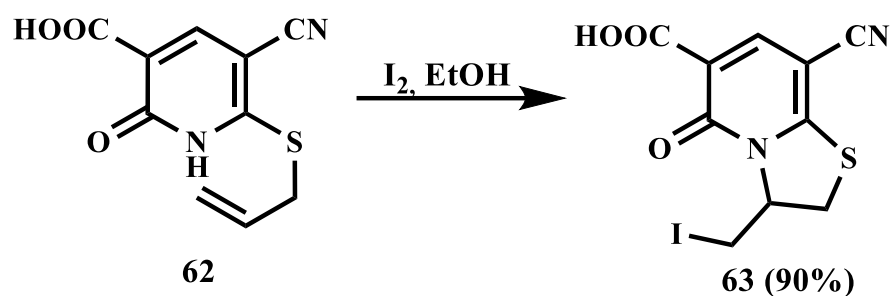


Описана реакція меркуроциклізації сполук (58) під дією броміду меркурію (II) при 25°C. Кінцеві продукти являють собою броміди 3-бром-меркурометилтіазоло[3,2-а]піридинію (61) і утворюються з хорошими виходами [29].

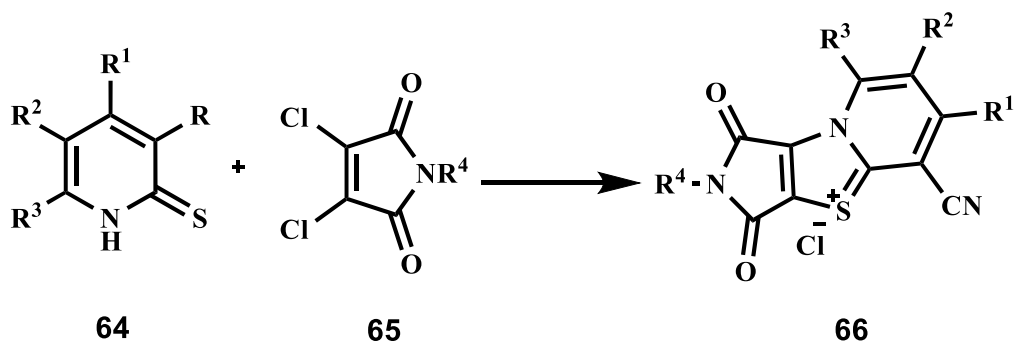


де $R = \text{H}, \text{CH}_3$

У реакцію галогенциклізації, можуть вступати 6-аллілтіопірид-2(1*H*)-они. Так, йодування з'єднання (62) при нагріванні призводить до утворення тіазолопіридину (63) з високим виходом [31-33].

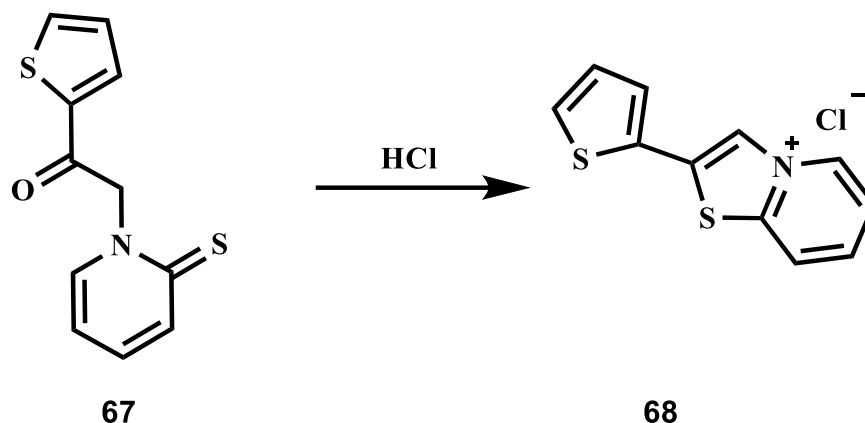


Описано реакції похідних піридин-2(1*H*)-тіонів (64) з диелектрофільними 1,2-дихлоридами. Наприклад, в результаті взаємодії тіону (64) з 3,4-дихлор-малеїнімідами (65) виділені азолієві солі (66) [34].



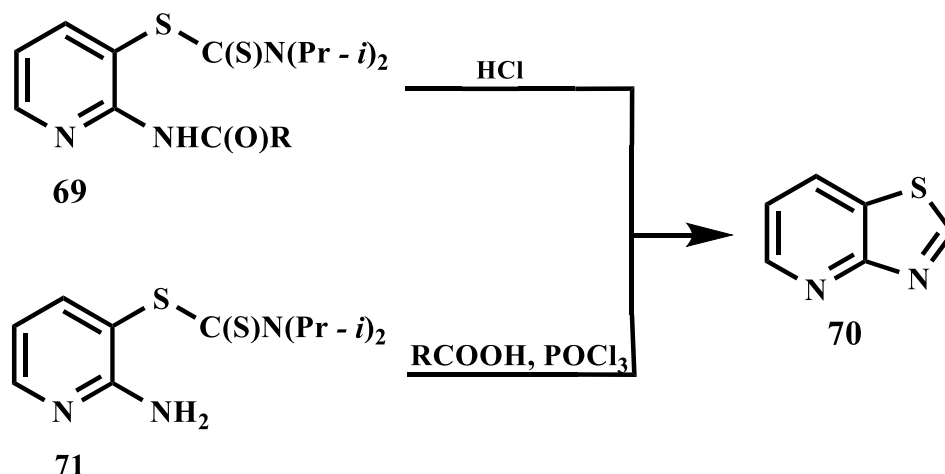
$R^{1-4} = \text{CN}; \text{CH}_3$

Також похідні тiazолопіридинію (68) утворюються у результаті внутрішньо молекулярної циклізації тiофентіоксипіридинетанону (67) під час барботування гідроген хлоридом [35].

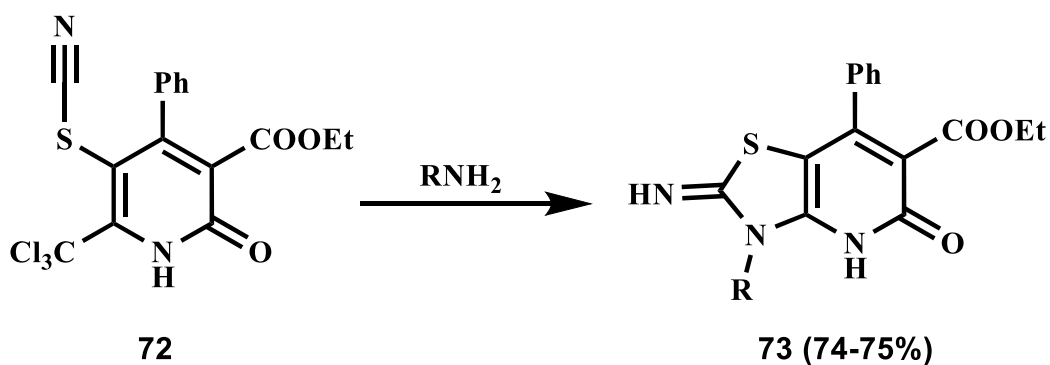


1.2.2. Синтез тiazол[4,5-*b*]піридинів.

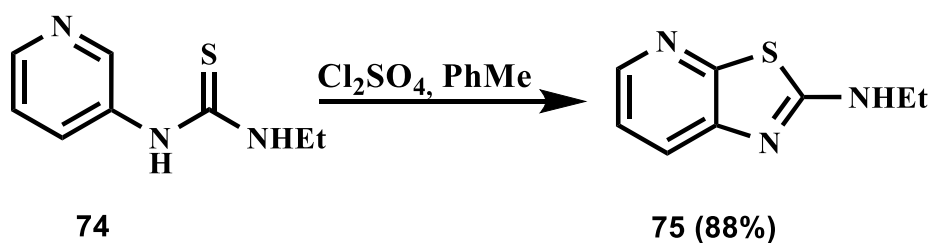
Серед заміщених тiazол[4,5-*b*]піридинів та їх конденсованих аналогів виявлені бактерициди, фунгіциди, противиразкові препарати, активні аналоги гербіциду беназоліну, інсектициди, і т.п. Більшість відомих методів отримання [4,5-*b*]-конденсованих тiazолопіридинів передбачає анелювання піридинового кільця за тiazольним напрямком але є і зворотній механізм. Менш вивчений альтернативний підхід, який передбачає анелювання тiazольного кільця до піридинового. Так 3-(диізопропілдітіокарбамато)-2-(ациламіно)-піридини (69) можуть бути переведені в 2-заміщені тiazоліл[4,5-*b*]піридини (70) кип'ятінням у розбавленій хлоридній кислоті. Модифікація даного методу полягає в обробці дитіокарбаматів (71) карбоновими кислотами в присутності POCl_3 при 4-х годинному кип'ятінні. [36-38]



Функціональнозаміщений піридин (72) під дією первинних амінів циклізується з утворенням конденсованих піридин-2 (1*H*)онів (73) [39].

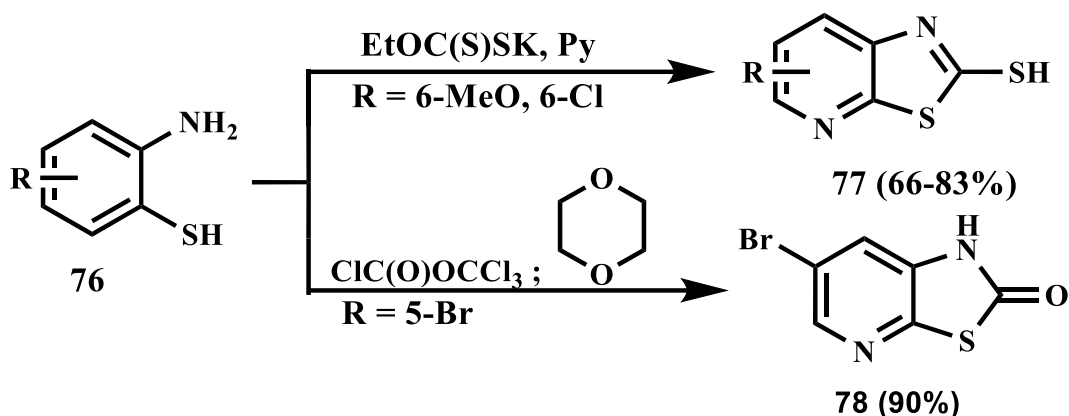


Внутрішньомолекулярна окислювальна циклізація N-(пірид-3-іл)тіосечовини (74) під дією сульфурілхлориду відбувається у м'яких умовах і з високим виходом приводить до утворення єдиного продукту - 2-етил-амінотіазол[5,4-*b*]піридину (75) [40].

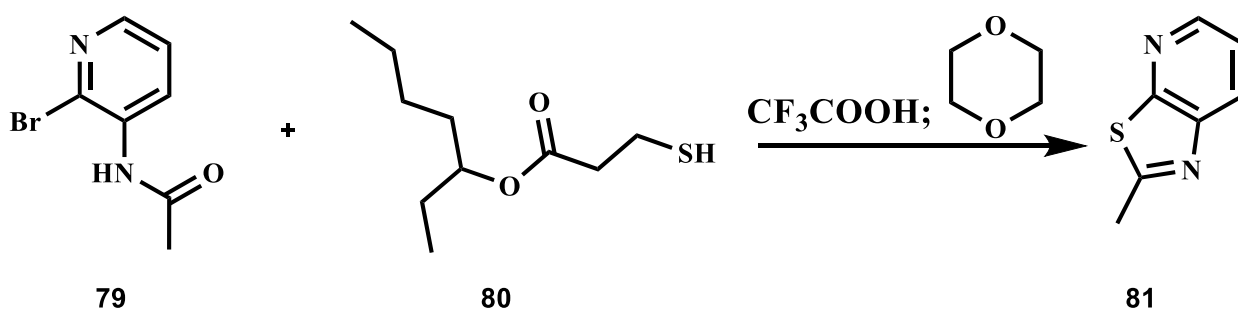


Зручними вихідними реагентами для отримання тіазол[5,4-*b*]піридинів є заміщені 3-аміно-2-меркаптопіридини (76). Зокрема, обробкою останніх О-етилксантогенатом калію при кип'ятінні були отримані тіоли (77); використання дифосгену в якості агента циклізації дозволило отримати

конденсований тіазолон (78) - інтермедіат синтезу антиастматичних препаратів [41].



Алкіл похідні тіазол[5,4-*b*]піридинів (81) можна отримати при взаємодії *N*-(2-бромпіридин-3-іл)ацетаміду (79) з гептан-3-іл 3-меркаптопропанолі (80) у 1,4-діоксані та каталітичних кількостей трифторацетату [41].

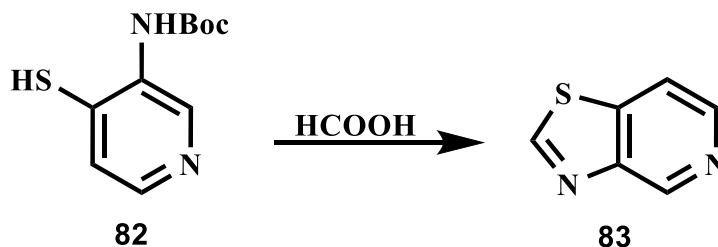


1.2.3. Синтез тіазол[4,5-*c*]піридинів.

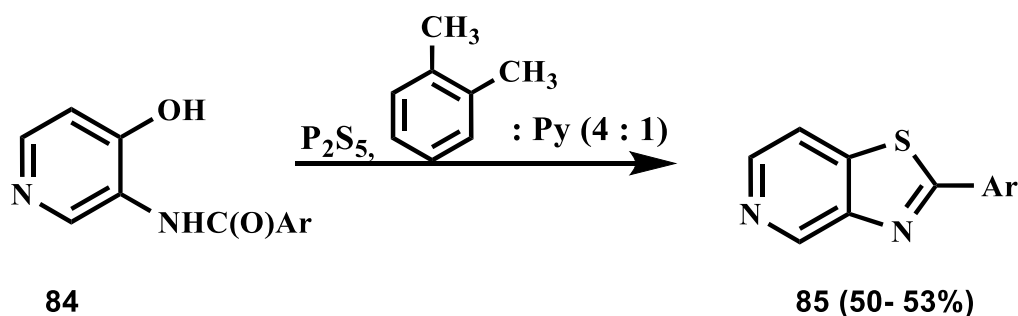
До теперішнього часу багато представників даного класу тіазолопіридинів встигли зарекомендувати себе в якості сполук з різноманітним набором корисних властивостей. Відомо отримання напівпродуктів синтезу дисперсних і катіонних барвників; похідні 2-амінотіазоло[4,5-*c*]піридинів надають ділаторну дію на нефроваскулярний тракт.

Більшість підходів до синтезу тіазол[4,5-*c*]піридинів орієнтоване на формування тіазольного циклу. У той же час, єдиного загального методу анелювання немає.

Циклізація 3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-меркаптопіридину (82) у киплячій мурашиній кислоті є зручним методом синтезу найпростішого тiazол[4,5-с]піридину (83) [42].



Тіонірування 3-ароїламіно-4-гідроксипіридинів (84) пентасульфідом фосфору при кип'ятінні протягом 18 годин супроводжується циклізацією і веде до утворення сполук (85) [43].

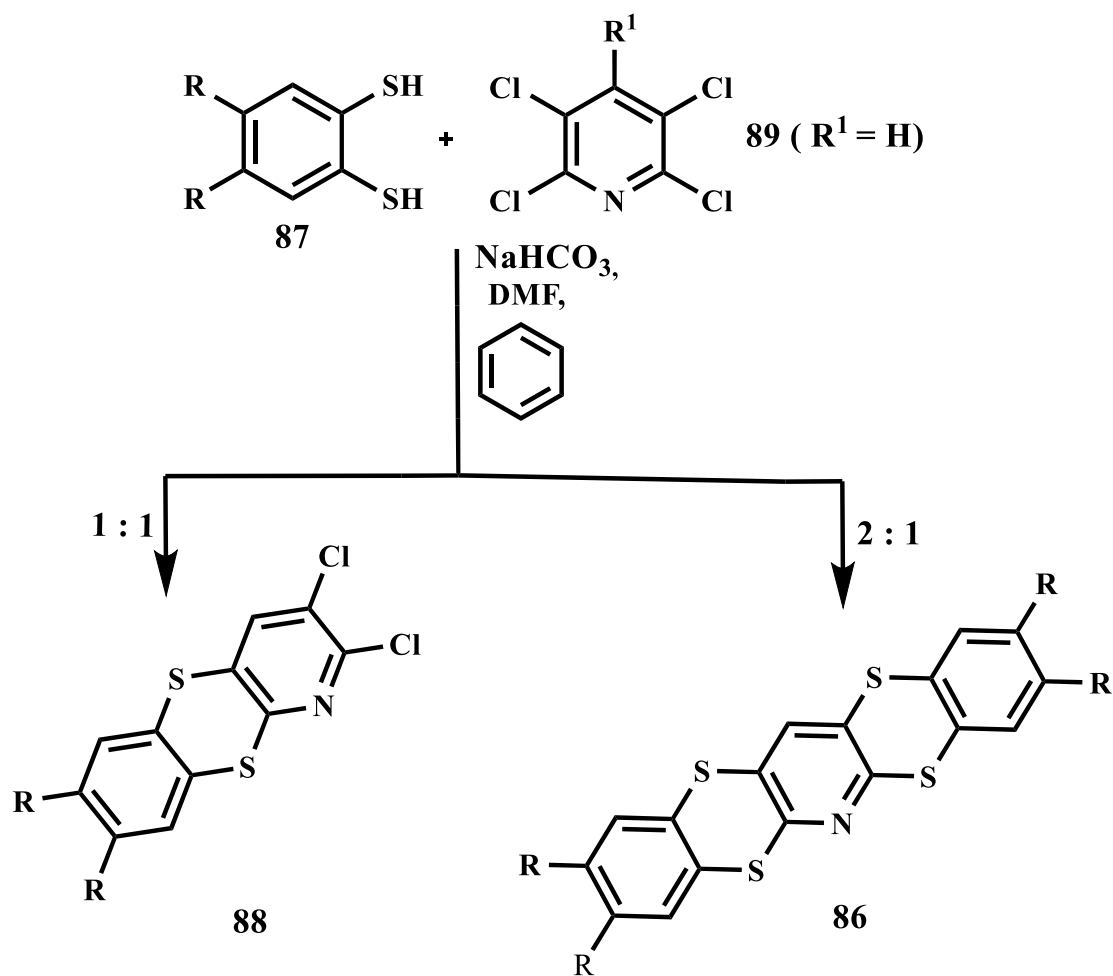


де Ar = 3- NO₂C₆H₄, 4- NO₂C₆H₄.

1.3. Синтез дитієнопіридинів та їх конденсованих аналогів.

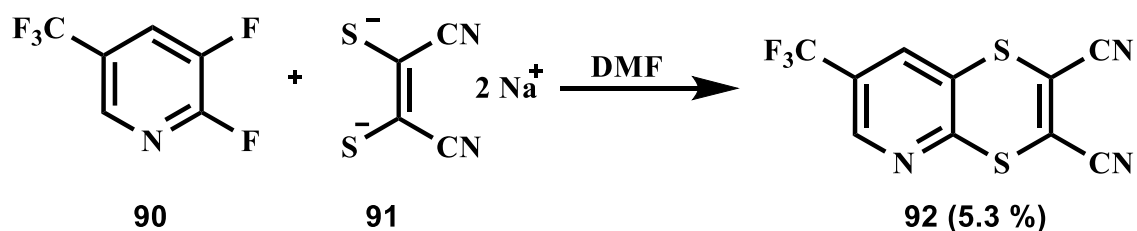
Похідні дитієнопіридину, є блокаторами кальцієвих каналів та володіють кардіоваскулярною, антиастматичною і бронхоспазмолітичною дією.

Представники нового класу електронних донорів, ди[1,4]бензодитієно[2,3-b;2,3-e]піридинів (86), отримані в ході реакції 1,2-димеркаптоаренів (87) з 2,3,5,6-тетрахлорпіридином (88) ($R^1 = \text{H}$) у співвідношенні 2:1; в еквімолярних кількостях, початкові реагенти конденсуються з утворенням похідних [1,4]бензодитієно[2,3-b]піридину (89) [44].

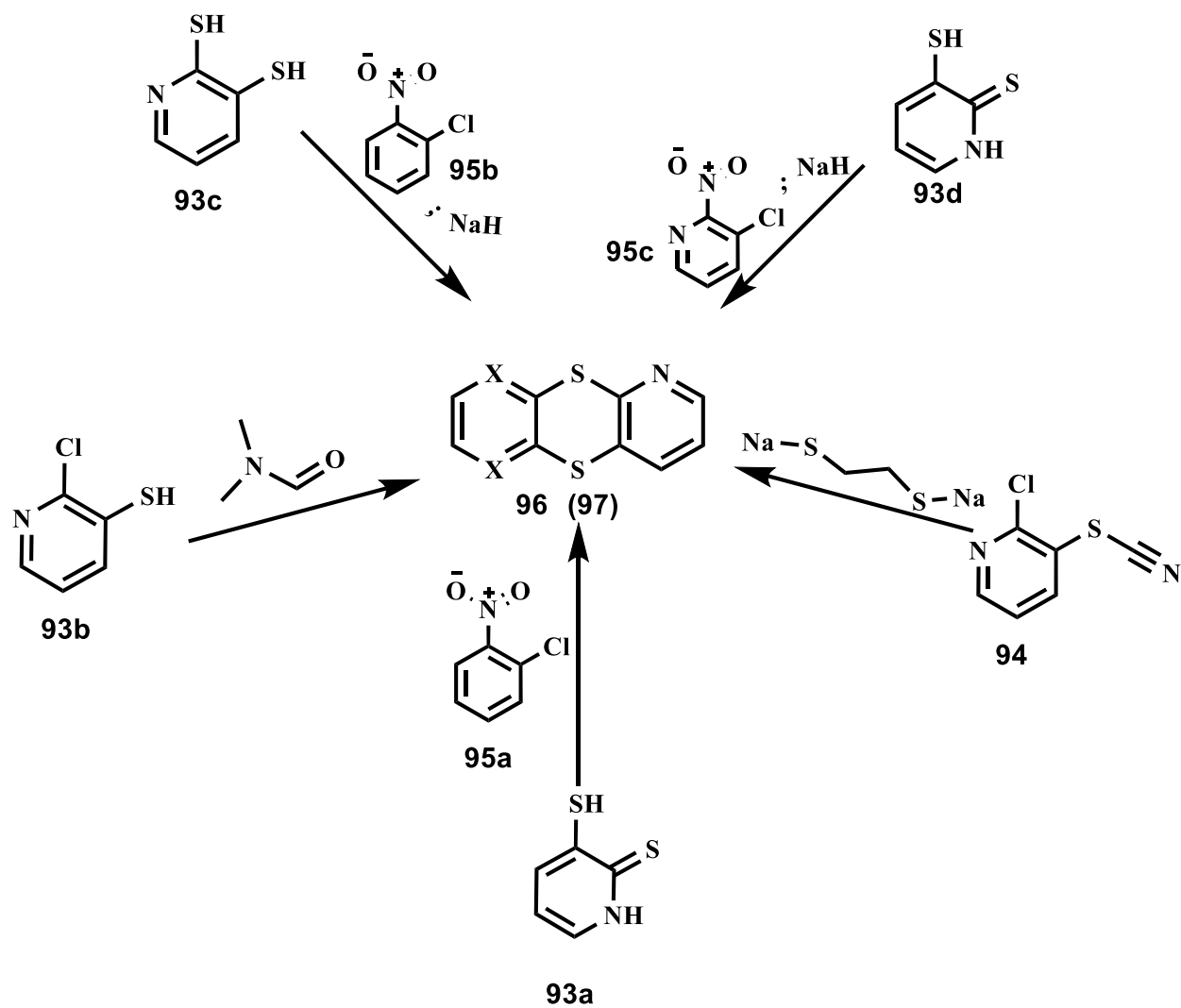


де $R = H, Me, MeO$

При взаємодії 2,3-дифтор-5-трифторметилпіридину (90) з дитіолатом (91) поряд з ациклічними продуктами нуклеофільного заміщення при 90°C протягом 24 годин з низьким виходом утворюється дитієнопіридин (92) [45].



1,4-Дитієнобіпіридини (96) можуть бути отримані у ході реакції меркаптопіридинів (93a-d) з галоген заміщеними нітропіридинами (95a-c) у присутності сильного конденсуючого агенту гідриду натрію. [1,4]бензодитієно[2,3-b]піридини (97) отримуються аналогічними методами. Піридинтіюанати (94) у лужному середовищі також дають 1,4-дитієнобіпіридини (96) [46-50].



де X = H або N

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Обговорення результатів дослідження

За літературними даними, вивчення анелювання частково гідрованих тієнопіридонхалькогенонів залишається недостатньо дослідженим напрямком. Водночас, ці сполуки проявляють широкий спектр біологічної активності. З огляду на це, ця робота присвячена розробці нових методів синтезу та вдосконаленню вже існуючих підходів до отримання таких сполук.

Об'єктом дослідження в контексті анелювання обрано 4,4-диметил-6-оксо-3,5-диціано-1,4,5,6-тетрагідропіридинтіолат (98). Дослідження проводилося у двох основних напрямках щодо тіолату (98):

вивчення можливості анелювання з боку "а";

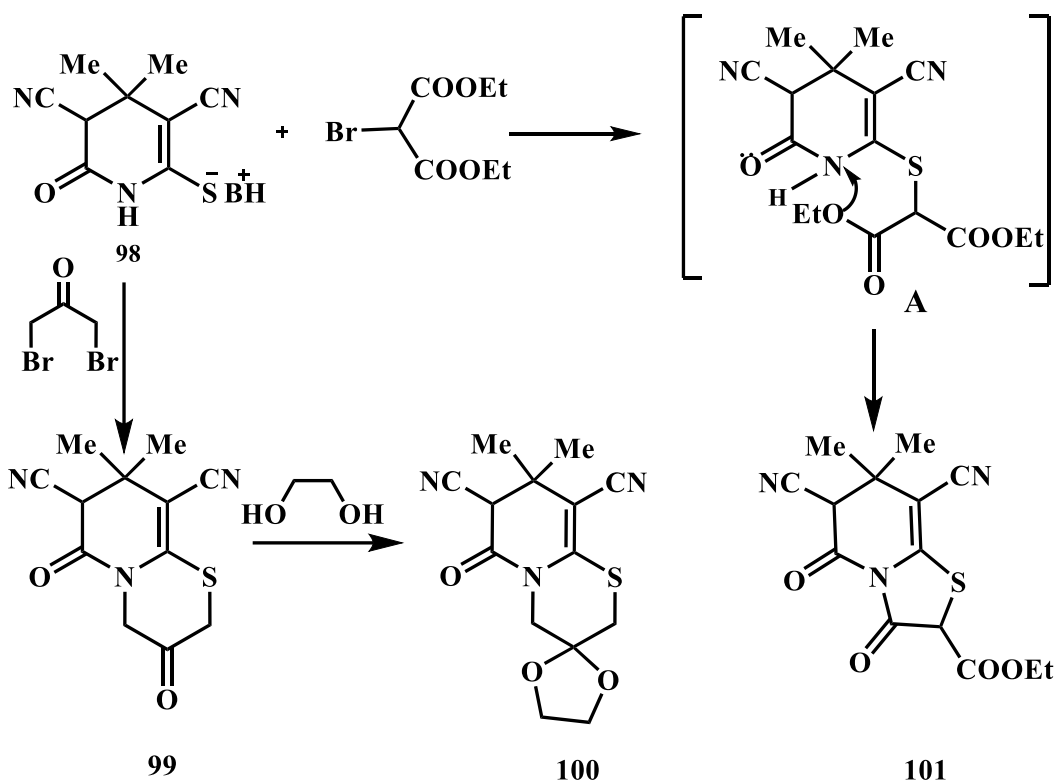
аналіз перспектив анелювання з боку "b".

З огляду на будову сполуки (98), можна зробити висновок про її виражені нуклеофільні властивості. Тому в якості анелюючих білдинг-блоків було використано біфункціональні електрофільні реагенти.

2.1.1. Анелювання 4,4-диметилпіридинхалькогенону з боку «а»

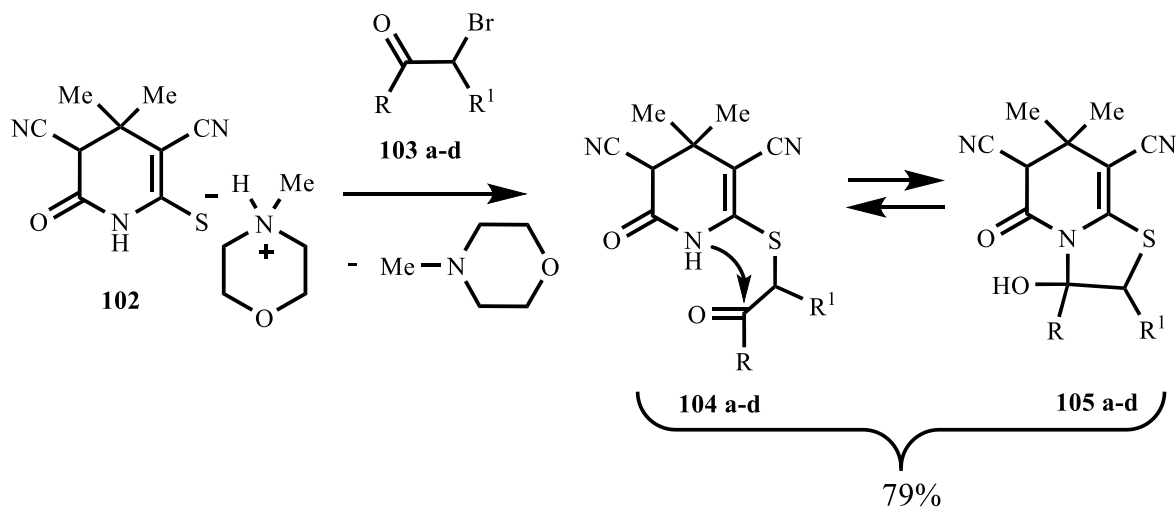
Реакція зазначеної солі (98) із діетиловим естером моноброммалонової кислоти через нестабільні лінійні адукти (А) дала можливість отримати 4,4-диметилтіазолопіридон (99).

Застосування 1,3-дибромацетону як діелектрофіла привело до синтезу 8,8-диметил-3,6-діоксо-2,3,4,6,7,8-гексагідропіrido[2,1-b][1,3]тіазин-7,9-дикарбонітрилу (100). Ця сполука, своєю чергою, здатна взаємодіяти з етиленгліколем, утворюючи спіропохідний циклічний естер (101).



В = *N*-метилморфолін

Варто зазначити, що використання α -галогенкарбонільних сполук як алкілюючих реагентів дозволяє синтезувати гетероконденсовані похідні піридонтіолатів. Зокрема, взаємодія тіолату (102) з α -бромоекарбонільними сполуками (103 a-d) приводить до утворення заміщених тетрагідропіридинів. У розчині ДМСО- d_6 ці сполуки існують у вигляді рівноважної суміші ізомерів (104 a-d) і (105 a-d) у приблизно однакових кількостях.



a R=Ph, R¹=H; **b** 4-ClC₆H₄, R¹=H; **c** R=кумарин-3-іл, R¹=H;

d R+R¹ = цикло-(CH₂)₄

Це підтверджується подвоєнням сигналів протонів SCHR¹ та C³H у спектрах ЯМР ¹H. Для ІЧ-спектрів синтезованих сполук (104 a-d, 105 a-d) характерна наявність смуг поглинання, що відповідають валентним коливанням спряжених і неспряжених ціаногруп, у діапазонах 2248–2256 см⁻¹ і 1190–2200 см⁻¹ відповідно, а також смуг поглинання амідного фрагменту в межах 1665–1678 см⁻¹.

У спектрах ЯМР ¹H спостерігаються сигнали, що відповідають протонам двох метильних груп, метиленової групи тіоетерного фрагменту та C5–H. Подвоєння цих сигналів зумовлено наявністю двох ізомерів (104 a-d, 105 a-d). Вони проявляються у відповідних хімічних зсувах δ м.ч. (деталі наведено в експериментальній частині та на рис. 1, 2).

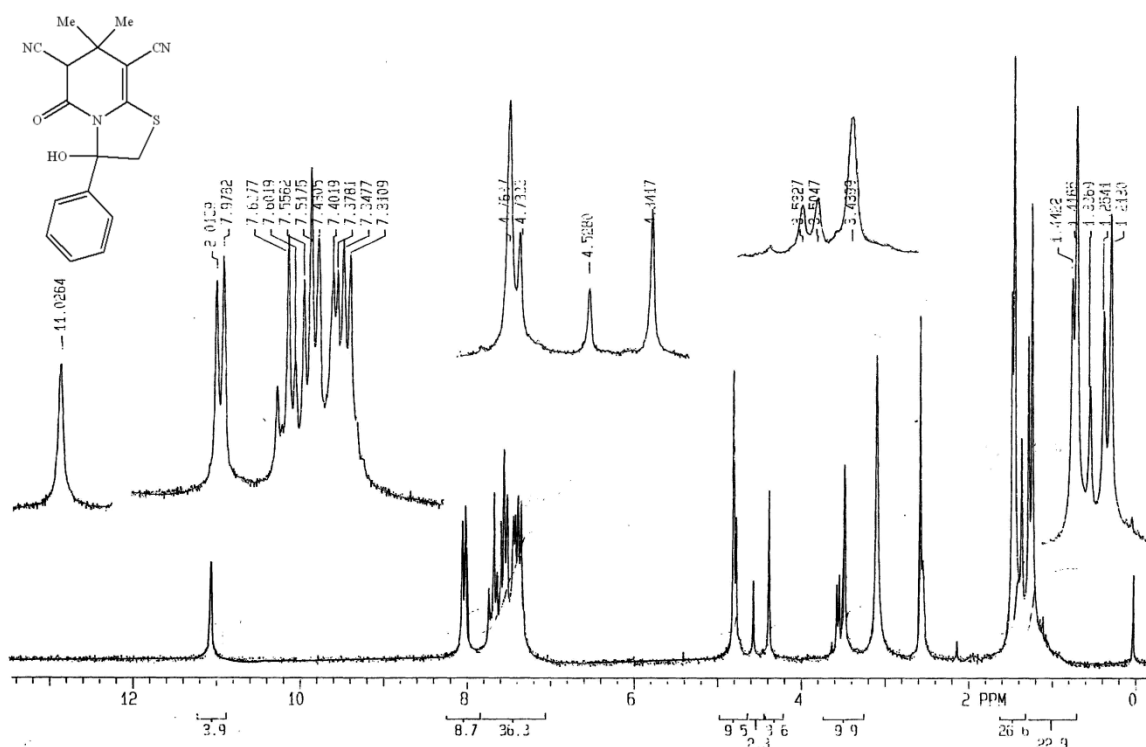
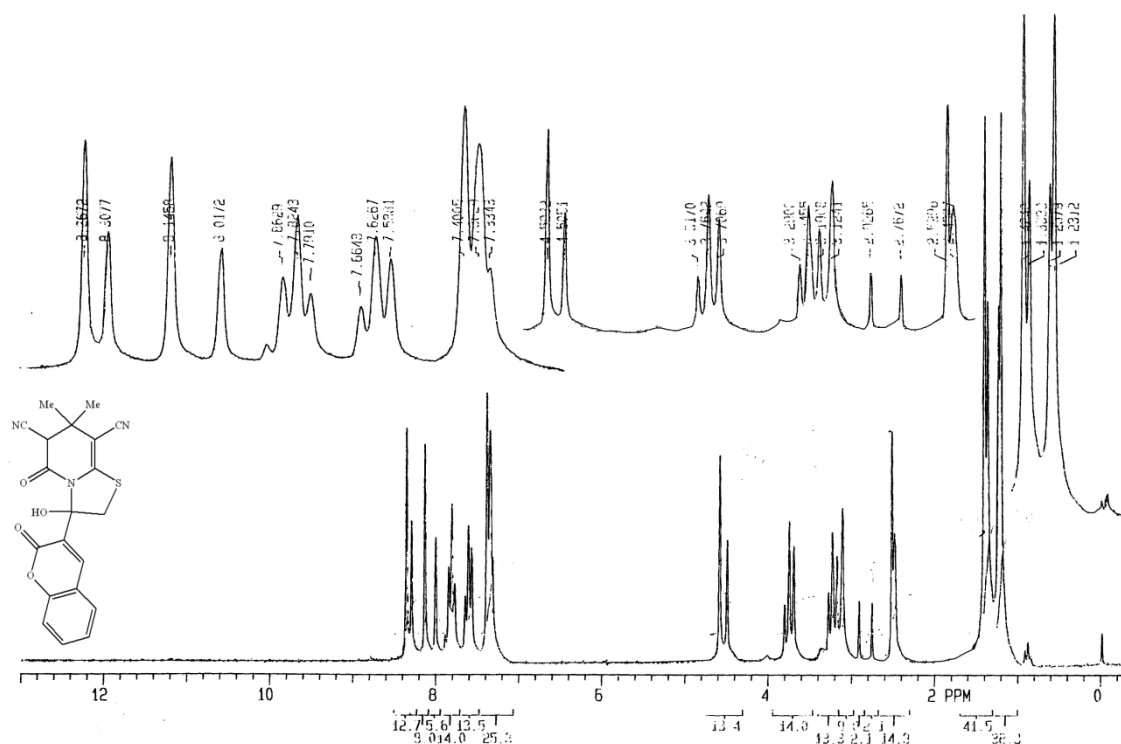
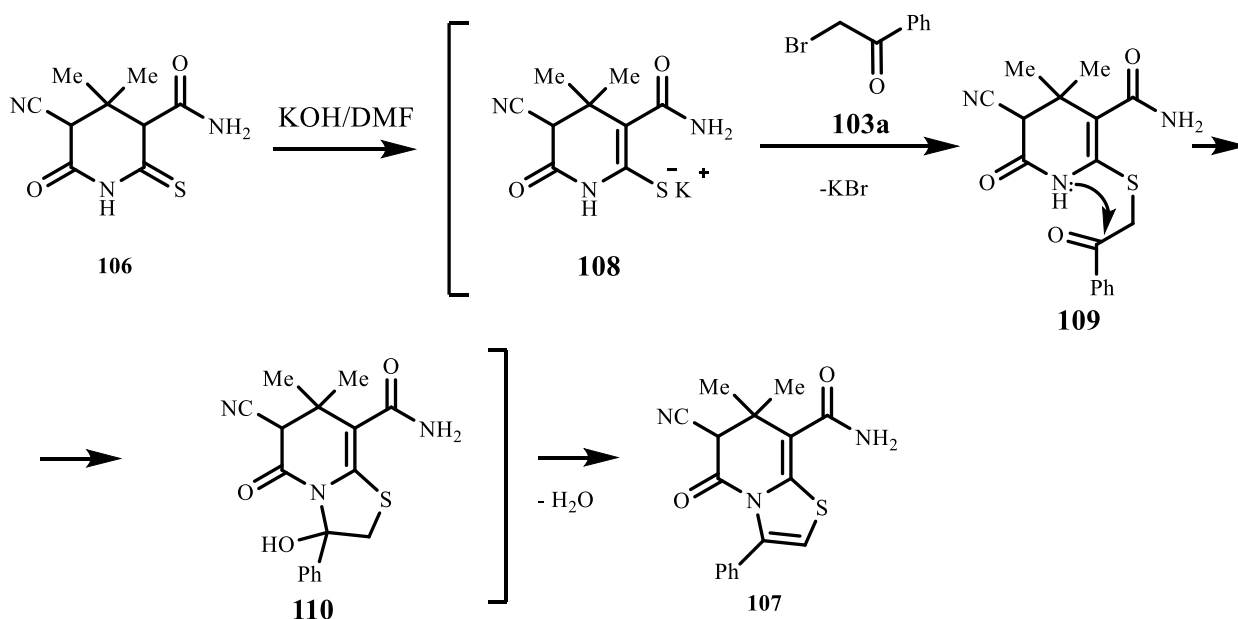


Рисунок 2.1 Спектр ЯМР ¹H сполуки (105 а)

Мас-спектри синтезованих сполук демонструють низькоінтенсивні піки [M+2]⁺, що свідчить про наявність атома сульфуру у складі цих молекул (детальні дані наведені в експериментальній частині).

Рисунок 2.2 Спектр ЯМР ^1H сполуки (105 b)

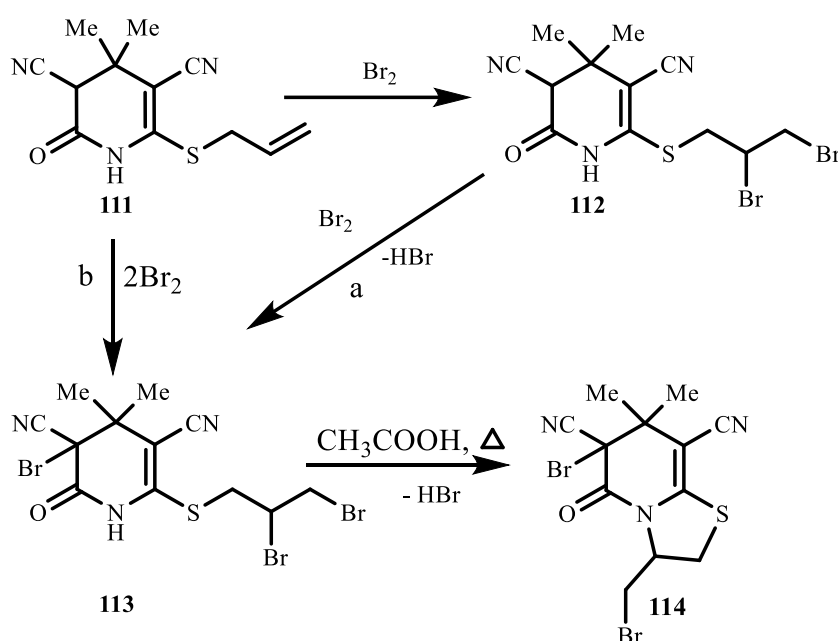
Реакція алкілювання 4,4-диметил-6-оксо-2-тіоксо-5-ціанопіперидин-3-карбоксаміду (106) фенацилбромідом (103 а) у лужному середовищі утворює дегідратованого 7,7-диметил-5-оксо-3-феніл-6-ціано-6,7-дигідро-5Н-тіазоло[3,2-а]піридин-8-карбоксамід (107).



Імовірно, в ході реакції спочатку утворюється калійна сіль заміщеного тетрагідропіридин-2-тіолату (108), взаємодія якої з фенацилбромідом (103 а) не зупиняється на стадії утворення тіоестеру (109), а відбувається

інтрамолекулярна циклоконденсація за N¹-атомом піридинового циклу з бензоїльним фрагментом, що приводить до анелювання у дигідротіазолу (110), який в умовах реакції елімінує воду та утворює тіазолопіридон (107).

Вивчення хімічних властивостей алілпохідного тіоестеру (111) у реакціях внутрішньомолекулярного алкілювання дало несподівані результати. Сполука (111) легко піддається бромованню алільного фрагмента бромом у крижаній оцтовій кислоті, утворюючи дибромпохідне (112). Подальше бромовання цієї сполуки призводить до синтезу 3-бром-6-(2,3-дибромпропілтіо)-4,4-диметил-2-оксо-3,5-диціано-1,2,3,4-тетрагідропіридину (113) (метод а).



Цю ж сполуку можна одержати при обробці двократним надлишком бромом алілітіопохідного естеру (113) (метод б).

Під час нагрівання до кипіння в оцтовій кислоті сполука (113) циклізується за напрямком інтрамолекулярного алкілювання в заміщений 2,3,4,5,6,7-гексагідротіазоло[3,2-а]піридин (114).

Будова синтезованих сполук (112–114) була підтверджена за допомогою спектральних методів, зокрема ЯМР ¹H, ІЧ, мас-спектроскопії, а також рентгеноструктурного аналізу для сполуки (114). Послідовність хімічних перетворень підтверджується спектром ЯМР ¹H для сполуки (112), де у слабкому полі на 11.06 м.ч. спостерігається сигнал протону, пов'язаного з ендациклічним атомом нітрогену, а також характеристичний сигнал протону

в положенні C^5H у сильнішому полі на 4.29 м.ч. (деталі див. на рис. 3).

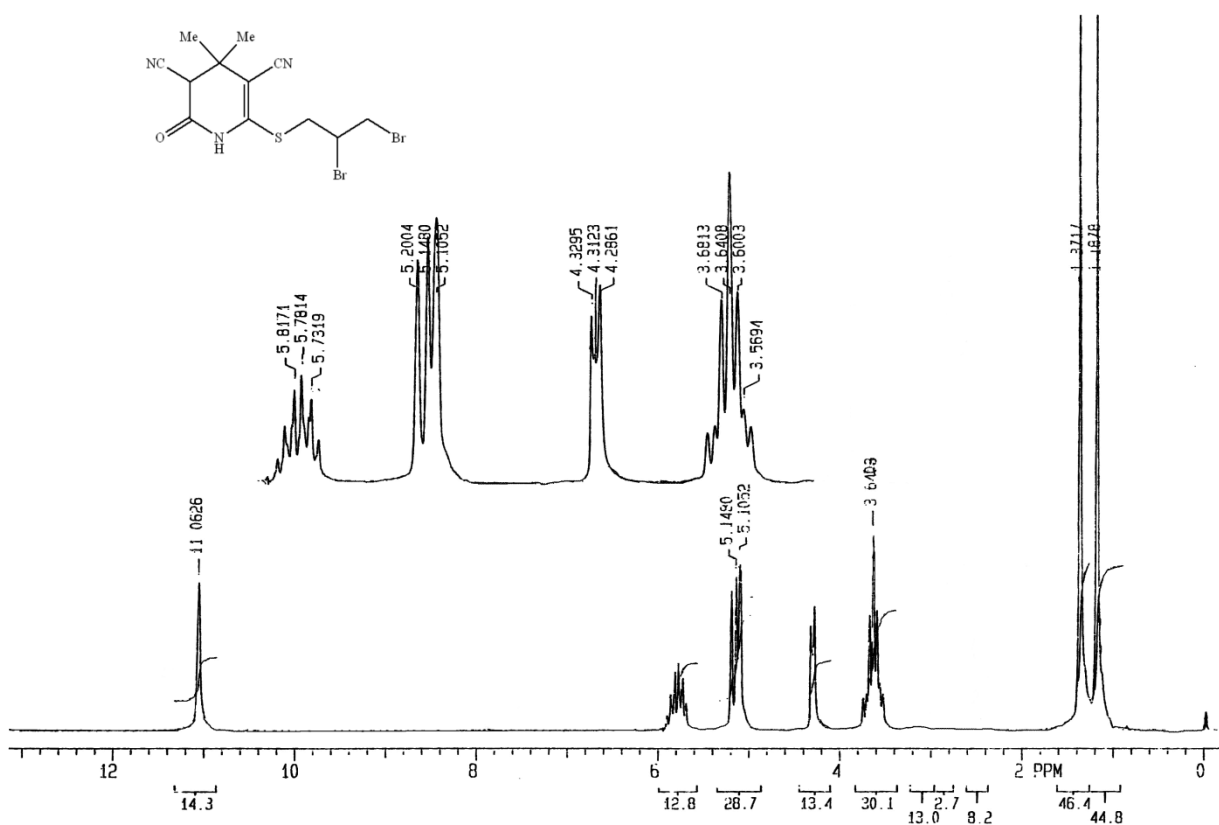
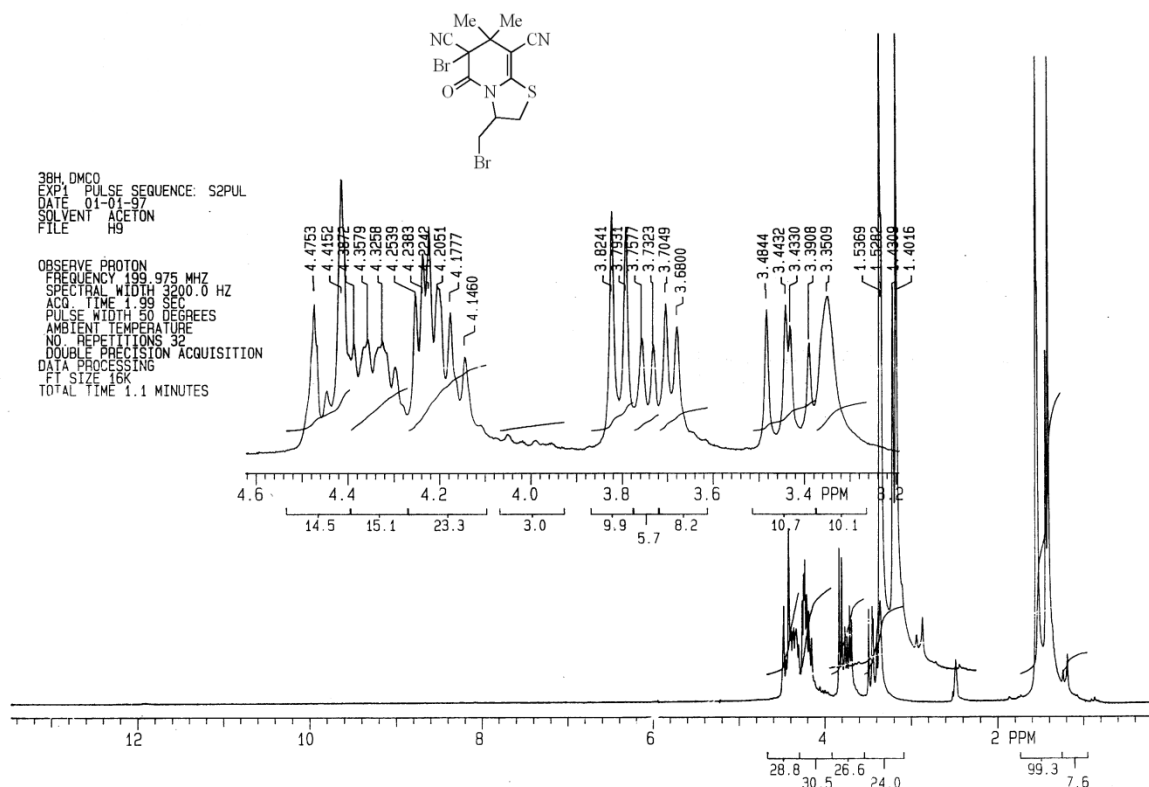


Рисунок 2.3 Спектр ЯМР H^1 сполуки (112)

Однак, при подальшому бромованні дибропохідного піридинхалькогенону (113) та обробці крижаною оцтовою кислотою під час нагрівання вище зазначені характеристичні сигнали протонів CONH та C^5H зникають. Останнє свідчить про відповідну стадійність даного перетворення, яке закінчується утворенням 6-бром-3-бромметил-7,7-диметил-6,8-диціано-2,3,4,5,6,7-гексагідротіазоло[3,2-а]піридин-5-ону (114) (див. рис. 2.4).

Рисунок 2.4 Спектр ЯМР ^1H сполуки (114)

Молекулярну та кристалічну будову сполуки (114) було досліджено методом рентгеноструктурного аналізу (РСА) (див. рис. 2.8, 2.9 і табл. 1). Центральна біциклічна система цієї сполуки виявилася суттєво непланарною: відхилення атомів від середньоквадратичної площини сягають 0.401 Å. Непланарність спостерігається як у шестичленному циклі (N)(1)C(1-5), так і в п'ятичленному гетероциклі S(1)N(1)C(5)C(10)C(11). У першому з них угруповання N(1)C(1)C(4)C(5) є майже планарним з відхиленням в межах 0.053 Å, тоді як атоми C(2) і C(3) виходять із цієї площини на -0.310 та 0.385 Å відповідно.

Згідно з модифікованими параметрами Кремера–Попла, конформація гетероциклу N(1)C(1-5) характеризується як напівванна ($S = 0.42$, $\theta = 48.2^\circ$, $\Psi = 27.6^\circ$). П'ятичленний цикл має конформацію конверта: атоми S(1), N(1), C(5), C(10) є копланарними з відхиленням у межах 0.059 Å, а «куточок» S(1)C(10)C(11) утворює з цією площиною двогранний кут у 151.9° . Щодо замісника CH_2Br , то він займає аксіальне положення, причому зв'язок C(11)-

C(12) орієнтований під кутом 75.5° до площини S(1)N(1)C(5)C(10).

Атом N(1) демонструє плоскотрігональну конфігурацію валентних зв'язків, із сумарним значенням валентних кутів, рівним 360.0° . Спряження $n(N(1))-\pi(C(1)=O(1))$ та $n(N(1))-\pi(C(4)=C(5))$ призводить до значного скорочення довжин зв'язків N(1)-C(1) до 1.358(13) Å і N(1)-C(5) до 1.397(12) Å, що є меншими за стандартні значення одинарного зв'язку N(sp²)-C(sp²) у діапазоні 1.43–1.45 Å. Довжини зв'язків S(1)-C(5) (1.745(11) Å) та S(1)-C(11) (1.819(10) Å) відповідають типовим значенням [76–83].

Таблиця 2.1 Основні довжини зв'язків (*d*) і валентні кути (ω)
в молекулі сполуки (114)

Зв'язок	<i>d</i> , Å	Угол	ω , град.
Br(1)-C(2)	1.978(10)	C(5)-S(1)-C(11)	92.9(5)
Br(2)-C(12)	1.949(10)	C(1)-N(1)-C(5)	122.5(8)
S(1)-C(5)	1.745(11)	C(1)-N(1)-C(10)	123.3(8)
S(1)-C(11)	1.819(10)	C(5)-N(1)-C(10)	114.2(8)
O(1)-C(1)	1.226(12)	O(1)-(1)-N(1)	122.2(9)
N(1)-C(1)	1.358(13)	O(1)-C(1)-C(2)	121.7(9)
N(1)-C(5)	1.397(12)	N(1)-C(1)-C(2)	116.0(9)
N(1)-C(10)	1.476(12)	C(1)-C(2)-C(3)	112.8(9)
N(2)-C(6)	1.153(14)	C(2)-C(3)-C(4)	106.2(8)
N(3)-C(9)	1.132(13)	C(3)-C(4)-C(5)	120.3(9)
C(1)-C(2)	1.51(2)	C(4)-C(5)-N(1)	121.9(9)
C(2)-C(3)	1.572(14)	C(4)-C(5)-S(1)	127.0(8)
C(3)-C(4)	1.51(2)	N(1)-C(5)-S(1)	111.1(7)
C(4)-C(5)	1.346(13)	S(1)-C(11)-C(10)	105.6(7)
C(10)-C(11)	1.51(2)	N(1)-C(10)-C(11)	107.1(8)

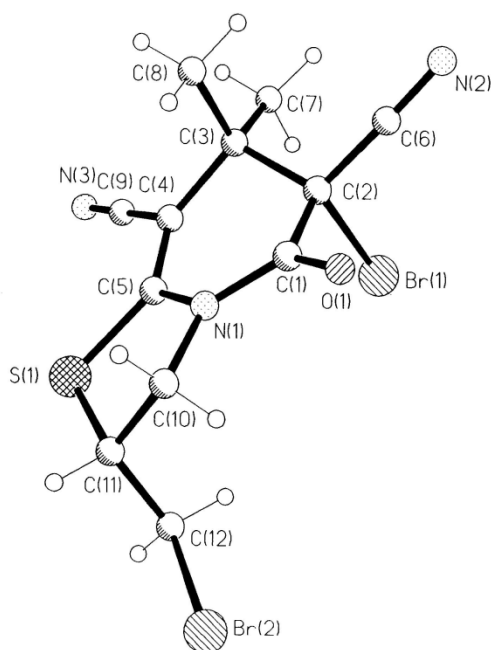


Рисунок 2.5 Загальний вигляд молекули (114) із нумерацією атомів
У кристалі молекули сполуки (114) (рис. 6) з'єднані силами Ван-дер-Ваальса.

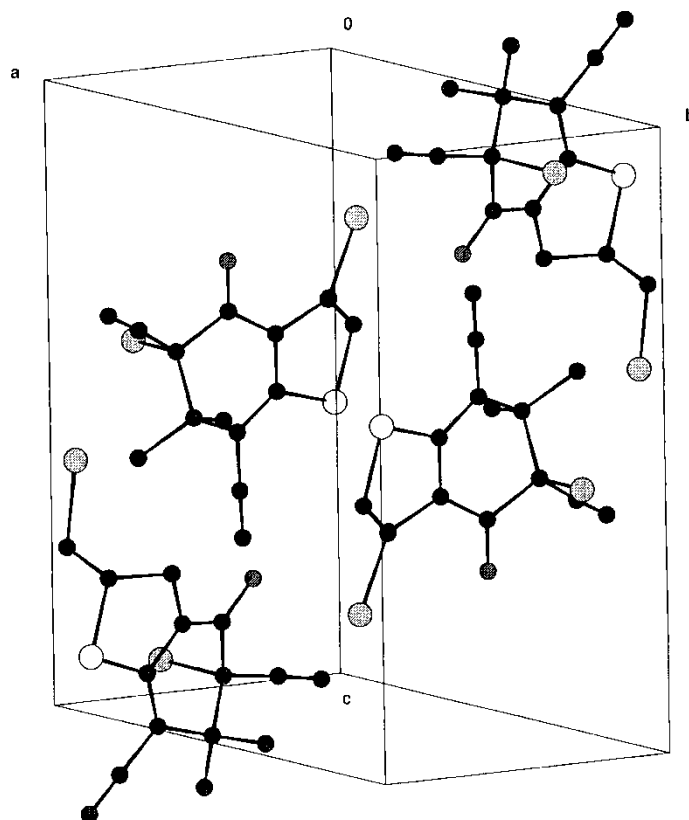


Рисунок 2.6 Кристалічне упакування сполуки (114)

2.1.2. Аелювання 4,4-диметилпіридинхалькогенону з боку «b».

Під час дослідження синтезу нових біологічно активних речовин на основі 4,4-дизаміщених піридинхалькогенонів була здійснена конденсація диметилкетону з етиловим естером ціанооцтової кислоти та ацетилацетоном. У результаті цього процесу отримано відповідні алкени (115). Надалі ці алкени вступали в реакцію Міхаеля з ціанотіоацетамідом (116), що мало призвести до утворення заміщеного 4,4-диметилпіридинхалькогенону (117).

Проте було виявлено, що реакція йде за механізмом метиленового обміну. Взаємодія 1,3-дикарбонільної сполуки (119) з ціанотіоацетамідом (116) у реакційній суміші приводила до формування нової СН-кислоти (119) та алкену – ізопропіліденціанотіоацетаміду (120) через проміжний аддукт Міхаеля (118). Далі ці речовини вступали в циклоконденсацію, яка забезпечувала утворення заміщених піридин-2-тіолатів (121). Отримання цих сполук також можливе за альтернативним відомим методом (метод Б).

Алкілювання солей (121) за допомогою α -хлорацетаміду (122) у лужному середовищі дозволяє аелювати структуру до тісно[2,3-b]піридину (123). Подальше кип'ятіння цього продукту з циклогексаном давало змогу отримати поліциклічну спіропохідну гетероциклічну систему тієнового ряду (124). Будову всіх отриманих сполук підтверджено за допомогою фізико-хімічних методів, таких як ПМР, ІЧ-спектроскопія та мас-спектрометрія.



Виходячи з вище вказаного можна стверджувати, що 4,4-дизаміщений частково гідрований піридинтіолат (**98**) може бути анелюван за сторонами **a** та **b**, але вже анелювання негідрованого аналогу (121) в подібних умовах за стороною **a** вже не відбувається.

2.2. Методики синтезу отриманих речовин та деякі дані елементарного аналізу.

ІЧ спектри синтезованих сполук записували на приладі ІЧС-40 у вазеліновому маслі. Спектри ЯМР ^1H реєстрували на приладах Gemini-200, (199.975 мГц), BrukerBioSpinGmbH (400.13 мГц), Bruker Analytische Messtechnik GmbH (500.07 мГц) у розчинах ДМСО – d_6 з ТМС у якості внутрішнього стандарту. Мас-спектри записували на спектрометрах Kratos MS-890 (70 eV) із прямим введенням речовини в іонне джерело і Chrommas GC/MS-hewlett-packard 5890/5972, колонка HP-5 MS (70 eV) у розчині CH_2Cl_2 . Температури топлення визначали на блоці Кофлера. Контроль за ходом реакції й чистотою отриманих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, елюент – суміш ацетон-гексан (3:5), проявники – пари йоду й УФ-опромінення.

Монотіомалондіамід (116)

До суспензії 42 г (0.5 моль) ціаноацетаміду в 100 мл. піридину при 20°C додавали 1 мл. триетиламіну, починали пропускати помірний струмінь гідрогенсульфіду і підігрівали реакційну суміш на водяній бані. Нагрівання припиняли після повного розчинення ціаноацетаміду. Через 4 год. припиняли пропускання сірководню, реакційну суміш розбавляли 50 мл. етанолу і залишали в холодильнику на 48 год. Утворений осад у вигляді білих кристалів відфільтровували, промивали холодним етанолом. Вихід 81%, т. топл. 104-106°C (із етанолу).

4,4-Диметил-3,5-диціано-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридин-2-тіолат N-метилморфолінію (98).

До розчину 10 ммоль естера у 15 мл. абс. етанолу при 20 °C додають 15 ммоль N-метилморфоліна та 10 ммоль ціанотіоацетаміда і перемішують 10 хв. Вихід 88%. т. топл. = 190-192 °C. ІЧ спектр: 3150 (NH), 2253, 2200 (CN), 1700 cm^{-1} (CONH). Спектр ЯМР ^1H , σ , м.ч.: 9.47 (1H, розш. с., NH); 4.17 (1H, с, $\text{C}^5\text{-H}$); 3,80 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.22 (4H, CH_2NCH_2); 2,83 (3H, с, NCH_3); 1,22 (3H,

c, CH₃); 1.05 м.ч. (3H, c, CH₃).

Знайдено, %: C 54.70; H 6.33; N 17.95; S 10.31. C₁₄H₂₀N₄O₂S.

Обчислено, %: C 54.52; H 6,54; N 18,17; S 10,40.

*8,8-Диметил-3,6-діоксо-2,3,4,6,7,8-гексагідропіридо[2,1-*b*][1,3]тіазін-7,9-дикарбонітрил (99).*

До розчину 10 ммоль піридинтіолату (98) в 20мл. абс. етанолу при 20 °C додають 10 ммоль 1,3-дибромацетону і перемішують 4 години. Через 30 годин утворений осад (99) відділяють і промивають етанолом та гексаном. ІЧ спектр: 2257, 2213 (CN), 1704 см⁻¹ (CONH). Спектр ЯМР¹H, σ, м.ч.: 4.05-3.95 (2CH₂); 3.45 (1H, c, C⁴H), 1.25 (3H, CH₃); 1.2 (3H, CH₃).

Знайдено, %: C, 55.03; H, 4.10; N, 16.01, S, 12.27. C₁₂H₁₁N₃O₂S.

Обчислено, %: C, 55.16; H, 4.24; N, 16.08; S, 12.27.

*8',8'-Диметил-6'-оксо-4',6',7',8'-тетрагідро-2H-спиро[[1,3]діоксан-2,3'-піридо[2,1-*b*][1,3]тіазин]-7',9'-дикарбонітрил (100).*

У розчин 10 ммоль тіазину (100) в 20мл. абс. етанолі при 20 °C додають 10 ммоль етиленгліколю і кип'ятять 8 годин. Після ставлять в холодильник і через 24 години утворений осад (101) відділяють і промивають етанолом та гексаном. ІЧ спектр: 2257, 2213 (CN), 1704 см⁻¹ (CONH). Спектр ЯМР¹H, σ, м.ч.: 4.05-3.95 (2CH₂); 3.46,3.13 (с 2H); 3.45 (1H, c, C⁴H), 1.25 (3H, CH₃); 1.2 (3H, CH₃). Вихід 54%. Т.пл.=203-204°C. Вихід 45%. Т.пл.=220-222°C.

Знайдено, %: C, 55.07; H, 4.87; N, 13.71, S, 10.51. C₁₄H₁₅N₃O₃S.

Обчислено, %: C, 55.07; H, 4.95; N, 13.76; S, 12.27.

*Етиловий естер 6,8-диціано-7-етил-7-метил-3,5-діоксо-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піридин-2-карбонової кислоти (101).*

До розчину 10 ммоль піридинтіолату (98) в 15 мл. абс. етанолу при 20 оC додають 10 ммоль діетиловий естер монобромомалонової кислоти і перемішують 4 години. Через 24 години утворений осад (101) відділяють і промивають етанолом та гексаном. Вихід 47%. Т.пл.=171-172 оC.

Знайдено, %: C, 54.01; H, 4.50; N, 12.55, S, 9.58. C₁₅H₁₅N₃O₄S.

Обчислено, %: C, 54.04; H, 4.54; N, 12.60; S, 9.62.

6-Бензоїлметилтіо-4,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридин-3,5-дикарбонітрил (104a) та його ізомер (105a).

До розчину, що перемішується, 2.25 г (10 ммоль) піперидин-2-тіону (102) в 10 мл ДМФА послідовно додавали 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного розчину КОН і 2.0 г (10 ммоль) фенацилброміду (103a), перемішували 2 год і відставляли. Через добу реакційну суміш розбавляли рівним об'ємом води й відфільтровували осад, що утворювався. Промивали послідовно водою, етанолом і гексаном. Вихід 2.4 г (74%), безбарвні кристали т. топл. 172-174 °С (АсОН). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3198 (NH), 2254, 2196 (C≡N), 1715 (C=O), 1663 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 11.03 розш. с (1H, NH), 7.98 д (1H, Ph, *J* 7.14 Гц), 7.60 т (2H, Ph, *J* 7.14 Гц), 7.31-7.57 м (2H, Ph), 4.75 с і 4.34 с (2H, CH₂), 3.53 с і 3.44 с (1H, H³), 1.44 с і 1.42 с (3H, Me), 1.25 с і 1.21 с (3H, Me). Сигнал протону ОН не проявляється, вірогідно, внаслідок швидкого дейтерообміну з ДМСО-d₆. Мас-спектр, *m/z* (I_{відн.}, %): 324 (100) [M-1]⁺. Знайдено, %: C 62.69; H 4.58; N 12.85. C₁₇H₁₅N₃O₂S. Обчислено, %: C 62.75; H 4.65; N 12.91.

4,4-Диметил-6-(4-хлорбензоїлметилтіо)-3,5-диціано-1,2,3,4-тетрагідропіридин-2-он (104b) та його ізомер (105b).

Отримали аналогічно сполуці (104a) при використанні в якості алкілюючого агента (10ммоль) 4-хлорфенацилброміду (103a). Отримали ізомери (104b-105b) з виходом 79%, т.топл. = 172-174 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3198 (NH), 2254, 2196 (C≡N), 1715 (C=O), 1663 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 11.03 розш. с (1H, NH), 7.31 та 7.17 д (4H, C₆H₄, *J* 7.31 Гц та *J* 7.17 Гц), 4.22 с та 4.39 с (2H, CH₂), 3.27 с та 3.34 с (1H, H³), 1.40 с та 1.43 с (3H, Me), 1.23с та 1.19 с (3H, Me). Сигнал протону ОН не проявляється, вірогідно, внаслідок швидкого дейтерообміну. Знайдено, %: C 56.72; H 3.81; N 11.61; S 8.87. C₁₇H₁₄ClN₃O₂S. Обчислено, %: C 56.74; H 3.92; N 11.68; S 8.91.

4,4-Диметил-2-оксо-6-[2-оксо-2-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)етилтіо]-1,2,3,4-тетрагідропіридин-3,5-дикарбонітрил (104с) та його ізомер (105с). Одержували аналогічно сполуці (104а) при відповідному використанні 2.7 г (10 ммоль) галогенпохідного α -ацетилкумарину (103с). Вихід 3.1 г (79%), білий порошок, т. топл. 193-195 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3212 (NH), 2249, 2201 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1670 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 8.37 розш. с і 8.31 розш. с (1H, NH і OH), 8.15 с і 8.02 с (1H, $\text{H}^4_{\text{кумарину}}$), 7.82 т (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.72 Гц), 7.63 т (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.62 Гц), 7.23-7.42 м (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 4.59 с і 4.51 с (1H, H^3), 3.76 м і 3.25 м (по 1H, CH_2), 1.42 с і 1.39 с (3H, Me), 1.28 с і 1.23 с (3H, Me). Знайдено, %: C 60.92; H 3.72; N 10.55. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: C 61.06; H 3.84, N 10.68.

9a-Гідрокси-3,3-диметил-1-оксо-2,3-диціано-2,3,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-(1H)-бензо[4,5]тіазоло[3,2-a]піридин (104d) та його ізомер (105d) одержували аналогічно сполуці (2.6a) при відповідному використанні 2.7 г (10 ммоль) α -бромциклогексанону (104d). Вихід 3.1 г (54%), жовтий порошок, т. топл. 183-185 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3325 (NH), 2255, 2201 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1705 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.53 розш. с і 7.41 розш. с (1H, обидва OH), 3.10 т (1H, SCH), 4.03 с (1H, C^3), 1.60-2.15 м (8H, $(\text{CH}_2)_4$), 1.26 с і 1.19 с (3H, Me). Знайдено, %: C 59.32; H 5.63; N 13.75; S 10.52. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 59.38; H 5.65; N 13.85; S, 10.57.

7,7-Диметил-5-оксо-3-феніл-6-ціано-6,7-дигідро-5H-тіазоло[3,2-a] піридин-8-карбоксамід (107).

До розчину, що перемішується, 2.25 г (10 ммоль) піперидин-2-тіону (106) в 10 мл ДМФА послідовно додавали 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного розчину KOH і 2.0 г (10 ммоль) фенацилброміду (103a), перемішували 2 год. і відставляли. Через добу реакційну суміш розбавляли рівним об'ємом води й відфільтровували осад, що утворювався. Промивали послідовно водою, етанолом і гексаном. Вихід 2.6 г (80%), жовті кристали. т. топл. 275-276 °С (AcOH). ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3411, 3295, 3115 (NH_2), 2252 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1669 (CONH).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 11.99 розш. с (1H, NH), 11.46 розш. с (1H, NH_2), 7.93-8.12 м (2H, Ph), 7.24-7.63 м (3H, Ph), 6.5 с (1H, $=\text{CH}$), 3.50 с (1H, $\text{H}^6_{\text{піридину}}$), 1.29 с (3H, Me), 1.19 с (3H, Me). Знайдено, %: C 62.63; H 4.59; N 12.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 62.75; H 4.65; N 12.91.

6-(2,3-Дибромпропілтіо)-4,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридин-3,5-дикарбонітрил (112).

До розчину, що перемішується, 2.5 г (10 ммоль) тіоетеру (111) у 15 мл крижаній оцтовій кислоті додавали розчин 0.51 моль (10 ммоль) бром у в зі швидкістю знебарвлення розчину. Потім реакційну суміш розбавляли рівним об'ємом води й відфільтровували осад, що утворювався. Промивали водою, етанолом і гексаном. Вихід 2.9 г (71%), безбарвні кристали, т. топл. 203-205 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3194 (NH), 2250, 2199 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1665 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 11.06 розш. с (1H, NH), 5.63-5.98 м (1H, CHBr), 5.03-5.22 м (2H, CH_2Br), 4.29 с (1H, H^5), 3.44-3.89 м (2H, SCH_2), 1.37 с (3H, Me), 1.19 с (3H, Me). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 407 (3) $[\text{M}]^+$, 325 (24), 310 (100), 246 (31), 230 (82), 204 (11), 179 (65), 119 (17), 82 (70), 73 (76). Знайдено, %: C 35.29; H 3.14; N 10.29. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OS}$. Обчислено, %: C 35.40; H 3.22; N 10.32.

3-Бromo-6-(2,3-дибромпропілтіо)-4,4-диметил-2-оксо-3,5-диціано-1,2,3,4-тетрагідропіридин (113).

Метод а. До розчину 4.07 г (10 ммоль) диброміду (112) в 20 мл оцтової кислоти додавали 0.51 мл (10 ммоль) бром у під час інтенсивного освітлення, перемішували 2 год і розбавляли рівним об'ємом води. Осад, що утворювався, відфільтровували, промивали водою, етанолом і гексаном. Вихід 3.0 г (62%), безбарвні кристали, т. топл. 123-125 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3211 (NH), 2255, 2195 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1671 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.19 розш. с (1H, NH), 4.27-4.52 м (1H, BrCH), 3.89-4.25 м (2H, BrCH_2), 3.41-3.72 м (2H, SCH_2), 1.52 с (3H, Me), 1.35 с (3H, Me). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 488 (6) $[\text{M}+2]^+$, 487 (22) $[\text{M}+1]^+$, 486 (22) $[\text{M}]^+$, 472 (8) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 406 (35) $[\text{M}-\text{Br}]^+$, 398 (31), 326 (64), 311 (69), 284 (37), 272 (14), 246 (15), 230 (55), 201 (100), 179 (92), 119 (94), 108 (52), 73 (34),

41 (56). Знайдено, %: С 29.58; Н 2.35; N 8.58. $C_{12}H_{12}Br_3N_3OS$. Обчислено, %: С 29.66; Н 2.49; N 8.65.

Метод б. До розчину, що перемішується, 5 г (10 ммоль) тіоетеру (111) в 15 мл крижаної оцтової кислоти додавали 1.02 мл (20 ммоль) бромиду під час інтенсивного освітлення зі швидкістю знебарвлення бромиду. Потім реакційну суміш розбавляли рівним об'ємом води й відфільтровували осад, що утворювався. Промивали водою, етанолом і гексаном. Вихід 3.1 г (64%).

6-Бром-3-бромметил-7,7-диметил-6,8-диціано-2,3,4,5,6,7-гекса-гідротіазоло-[3,2-а]піридин-5-он (116).

До розчину 2.5 г (10 ммоль) сполуки (113) в 15 мл киплячий оцтовий кислоті додають по краплях (щоразу після знебарвлення реакційної суміші) 1 мл (20 ммоль) бромиду. Суміш витримують 2 доби при кімнатній температурі, потім розбавляють 2 мл H_2O . Білий осад, що утворився, відфільтровують, промивають етанолом і гексаном. Одержують сполуку (114). Вихід 86 %. т. топл. = 193-195 °С. ІЧ-спектр: 2205, 2250 (CN); 1695 cm^{-1} (CONH). Спектр ПМР: 4.12-4.28 м (3H, $BrCH_2CH$); 3.89 м (1H, SCH); 3.35-3.39 м (1H, SCH); 1.53 с і 1.43 с (6H, 2 CH_3). Знайдено, %: С 35.41; Н 2.85; N 10.14. $C_{12}H_{11}Br_2N_3OS$. Обчислено, %: С 35.58; Н 2.74; N 10.37. Мас-спектр, m/z ($I_{відн.}$, %): 405 $[M]^+$ (18), 390 (13), 324 (41), 309 (59), 179 (78), 108 (46), 73 (60), 39(100).

3-Аміно-4,6-диметилтиено[2,3-б]піридин-2-карбоксамід (123).

До розчину 10 ммоль піридинтіолату (121) в 20мл. DMF при 20 °С додають 10 ммоль хлор ацетаміду та надлишкову кількість 10%-ного розчину КОН і перемішують 4 години. Через 24 години утворений осад (123) відділяють і промивають етанолом та гексаном. Спектр ЯМР 1H , σ , м.ч.: 7.85 (2H, уш. с, NH_2), 6.87 (1H, уш. с. NH_2), 6,27 (1H, с, NH_2), 2.61 (3H, CH_3); 2.53 (3H, CH_3). Вихід 83%. Т.пл.=184-186°С. Вихід 42%. Т.пл.=233-235°С.

Знайдено, %: С, 52.23; Н, 3.89; N, 20.32, S, 15.51. $C_{18}H_{16}N_6O_2S_2$.

Обчислено, %: С, 52.41; Н, 3.91; N, 20.37; S, 15.55.

7,9-Диметил-1H-спіро[циклогексан-1,2-піридо][3,2:4,5]тієно-[3,2-d]піримідин]-4(3H)-он (124).

У розчин 10 ммоль тіазолопіридону (123) в 50мл. крижаної оцтової кислоти при 20 °С додають 10 ммоль циклогексанону та кип'ятять. Через 24 години утворений осад (124) відділяють і промивають етанолом та гексаном. Спектр ЯМР¹H, σ, м.ч.: 8.01 (1H, уш. с, NH), 6.87 (1H, CH), 5.28 (1H, уш. с. NH), 2.61 (3H, CH₃); 2.53 (3H, CH₃), 1.49-1.70 (10H, м, CH₂). Вихід 83%. Т.пл.=184-186 °С.

Знайдено, %: C, 54.20; H, 4.95; N, 18.85, S, 14.42. C₁₀H₁₁N₃OS.

Обчислено, %: C, 54.28; H, 5.01; N, 18.99; S

ВИСНОВКИ

1. При взаємодії частково гідрованого 4,4-диметилпіридин-2-тіолату з 1,3-дибромацетоном відбувається анелювання за положенням 1,2, що приводить до утворення похідних 8,8-диметил-3,6-діоксо-2,3,4,6,7,8-гексагідропіридо[2,1-*b*][1,3]тіазин-7,9-дикарбонітрилу.
2. Реакція частково гідрованого 4,4-диметилпіридин-2-тіолату з діетиловим естером монобромомалонової кислоти відбувається за положенням 1,2, що приводить до утворення похідного 6,8-диціано-7-етил-7-метил-3,5-діоксо-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піридин-2-карбонової кислоти.
3. Бромованням 2-алілтіопохідних естерів піридинхалькогенонів та послідовним інтрамолекулярним їх анелюванням можна отримати 2,3,4,5,6,7-гексагідротіазоло[3,2-*a*]піридин.
4. Алкілювання 4,4-дизаміщених тіолатів *N*-арилпохідними α -хлорацетаміду з послідовною циклізацією Торпа-Циглера в лужному середовищі дозволяє отримати поліфункціональні похідні тієно[2,3-*b*]піридину.
5. Тієно[2,3-*b*]піридини можуть бути джерелом поліконденсованих систем, які утворюються при взаємодії з циклічними кетонами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ПЕРІОДЖЕРЕЛ

1. Grigor'ev, A. A., Karpov, S. V., Kayukov, Y. S., Nasakin, O. E., Gracheva, I. A., & Tafenko, V. A.. A new route to highly substituted thieno [2,3-b] pyridines via cascade heterocyclization of 2-acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenide salts. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2017**, 53(3), 230–235.
2. El-Gazzar, M. G., Youssef, M. M., El-Serwy, W. S., & Abo-Haded, E. K. (2020). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking of new thienopyridines as anti-inflammatory and antioxidant agents. *Journal of Molecular Structure*. **2020**, 1201, 127203.
3. Mamani, J. B., Oliveira, C. B., & Sabino, J. R. Synthesis of thieno[2,3-b]pyridines as antimicrobial and anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2019**, 182, 111632.
4. Kuzmin, S. V., Shevchenko, N. E., Ivanov, S. N., & Mamedov, V. A. (2018). Synthesis and biological activity of substituted thieno[3,2-b]pyridines. *Russian Journal of Organic Chemistry*. **2018**, 54(10), 1551–1560.
5. Tzanakakis, G. N., Tzika, E. D., & Theocharis, A. D. (2021). Advances in thieno[3,2-b]pyridine derivatives as kinase inhibitors: Structure-activity relationships and therapeutic potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2020**, 40, 116155.
6. A. Tesei, M. Cortesi, M. Bedeschi, N. Marino, G. Rossino, R. Listro, D. Rossi, P. Linciano, S. Collina, Repurposing the antiplatelet agent ticlopidine to counteract the acute phase of ER stress condition: an opportunity for fighting coronavirus infections and cancer, *Molecules*. **2022**, 27 (14), 4327.
7. V.D. Dyachenko, A.V. Turov, Yu.A. Sharanin. Sintez i prevrasheniya 4-(2-furil)-3-tsiano-2(1H)-piridinselenonov. *Ykr. Xim. Zh.* **1990**, 56, 65-69.
8. V.P. Litvinov, V. Yu. Mortikov, Yu.A. Sharanin, A.M. Shestjpalov. Condensed pyridines; 1. A convenient method for synthesis of novel 3-cyanopyridine-2(1H)-selenones and 3-aminoselenolo[2,3-b]pyridines. *Synthesis, Brd.* **1985**, 1, 98-99.

9. В.П. Литвинов, В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско. Химия тиенопиридинов и родственных систем. Ин-т органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. - М.: Наука. **2006**, 407.
10. A. Baba, A. Mori, T. Yasuma. Hydrogen sulfide as a signaling molecule in the central nervous system. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, p. 993.
11. Литвинов В.П., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А. Шестопалов А.М. Итоги науки и техники. Органическая химия. М.: ВИНТИ. **1989**, Т.17, – С. 72, 158.
12. Кайгородова Е.А., Василин В.К., Крапивин Г.Д. Аминотиено[2,3-*b*]пиридины в синтезе конденсированных гетероциклов. **2001**, Краснодар. –. №1901В20001.
13. Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П. и др. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и СН-, ОН- и SH- групп. **1985**, Киев: Наук. Думка.
14. R.H. Bartz, T.J. Peglow, F. Penteado, R.G. Jacob, E.J. Lenardao, G. Perin, Visible light-promoted synthesis of 2-aryl-(3-organoselanyl)thieno[2,3-*b*]pyridines, *Green Chem. Lett. Rev.* **2022**, 15, 373–382.
15. A.A. Grigor'ev, S.V. Karpov, Y.S. Kayukov, O.E. Nasakin, I.A. Gracheva, V.A. Tafenko, A new route to highly substituted thieno [2,3-*b*] pyridines via cascade heterocyclization of 2-acyl-1,1,3,3-tetracyanopropenide salts, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 230–235.
16. Wójcicka, A. Synthesis and Biological Activity of 2,7-Naphthyridine Derivatives: An Overview // *Current Organic Chemistry.* **2021**, 25(22), 2535–2550.
17. Synthetic Strategies, Reactivity and Applications of 1,5-Naphthyridines. *Molecules (MDPI).* **2021**, 26(10), – Article ID: 2631.

18. Gronowitz, S., Bjoork, P., Malm, J., & Hornfeldt, A. B. The effect of some additives on the Stille Pd-catalyzed cross-coupling reaction. *Journal of Organometallic Chemistry*. **1993**, 460, 127.
19. Salo Gronowitz,* Kålmån J. Szabo, and Mohamed Ali Hassant. Experimental and Theoretical study of the orientation in lithiation of dithieno[2,3-b:3',2'-d]pyridine. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4552-4555.
20. V.V. Litvinova, V.E. Solodovnikov, A.V. Anisimov, E.A. Viktorova. Obrazovanie kondensirovannyx seroazotsoderzhashchix geterotsiklicheskich soedinenij pri prevrashcheniyax allil-2-piridilsulfida I – sulfoksida. *Ximiya Geterotsikl. Soed.* **1989**. – P. 851-853.
21. V. N. Nesterov, V. D. Dyachenko, Yu. A. Sharanin & Yu. T. Struchkov. Synthesis, properties, and structure of 2-allylseleno-3,5-dicyano-6-hydroxy-4-phenylpyridine. *Russian Chemical Bulletin*. **1994**, 43, 118–120.
22. L. A. Rodinovskaya,* E. V. Belukhina, A. M. Shestopalov, and V. P. Litvinov. Regioselective synthesis of 5,6-polymethylene-3-cyanopyridine-2(1H)- thiones and fused heterocycles based on them *Russian Chemical Bulletin*. **1994**. 43, 3, 449.
23. Ким Д.Г., Слепухин П.А., Андреев В.О. XX Всерос. конф. по химии и технологии орган, соединений серы: (Тез. докл.). **1999**. 181.
24. Ким Ц.Т., Брисюк Н.П., Гончарова Н.А. Бром- и йоддиклизиция 2-аллилтио(окси)пиридинов. **1990**. Деп. в ФНИИТЭХИМ № 692-хп90.
25. Ким Д.Г., Пряхина О.В.. Синтез, химические свойства и биологическая активность 2-амино-4-оксазолинонов и таутомерных им 2-имино-4-оксазолидоном (обзор). *ХГС*, **1996**, с. 1026 – 1037.
26. Ким Д.Г., Гаврилова Л.В. Синтезы и свойства S-, O-, N-аллильных производных ароматических азинов (обзор). **1997**, 12, с. 1614 – 1621.
27. М. Ю. Онисько, В. Г. Лендел. Галогенгетероциклизиция 2-аллил-(пропаргил)оксихинолин-3-карбальдегидов. *Химия гетероцикл. соединений*. **2007**, 8, с.1204-1207.

28. Nikishin A. A. V. D. Dyachenko, A. N. Chernega. Unexpected Formation of 4,4,6-Trimethyl-2-oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-carbonitrile via Tandem Knoevenagel Condensation–Michael Addition–Intramolecular Cyclization. *Журн. орган. химии*. **2009**, 45, 10, 1544–1545.
29. Ким Д.Г., Слепухин П.А., Андреев В.О.. XX Всерос. конф. по химии и технологии орган, соединений серы: (Тез. докл.). **1999**, - с.181.
30. Ким Ц.Т., Брисюк Н.П., Гончарова Н.А.. Бром- и йоддиклизиция 2-аллилтио(окси)пиридинов. **1990**, Деп. в ФНИИТЭХИМ № 692-хп90.
31. Нікішин О.О., Дяченко В.Д. Ц Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тези доп. Міжнар. конф. "ХАГ 2000"). Харків. **2000**. - с. 137.
32. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Т. и др. // Сучасні проблеми хімії: (Тез. доп. III Всеукр. конф. студентів та аспірантів). - Київ, 2002. - С. 104
33. Авакян А.П., Кааарян С.Т., Геворгян Г.Л., Норовян А.С. // Органический синтез и комбинаторная химия: (Тез. докл. Междунар. науч. конф.). - М.; Звенигород, **1999**. П-9. - С. 34.
34. Фролова Н.Г., Савин Е.Д., Неделькин В.И. Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры: (Тез. докл. Второй Междунар. конф. молодых ученых). - СПб., **1999**, с.190.
35. B. Blank, N.W. Ditullio, A.J. Krog, H.L. Saunders. Synthese und hypoglykaemische aktivitaet einiger substituierter 2-arylthiazolo[3,2-a]pyridiniumsalze. *J. Med. Chem.* **1978**. 21, 5. 489-492.
36. Smith K., Anderson D., Matthews I. A Convenient Synthesis of 2-substituted thiazolo[4,5-b]pyridines via Directed Metalation [Novel Heterocyclic Systems. Part 36]. *Sulfur Lett.* **1995**, 18, p.79.
37. El-Hiti G A. A. Convenient procedure for the formation of 2-substituted thiazolopyridines. *Monatsh. Chem.* **2003**. Bd. 134. p. 837.

38. Smith K., Anderson D., Matthews I. First Synthesis of 3-Mercapto-2(1H)-pyridinone, a Simple Disubstituted Pyridine Useful for Synthesis of the 4-Azaphenoxathiine Ring System and Its Novel Diazaphenoxathiine Analogs: 1,6-Diazaphenoxathiine and 2,6-Diazaphenoxathiine. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, p. 662.
39. Capps N.K., Davies G M , Loakes D., Joung D.V. Reductive and catalytic rearrangements of 2-vinyl-1,3-thiazetidines. *Tetrahedron*. **1992**, 48, p.10149.
40. Ana Castro, Ana Martinez. Intramolecular Oxidative Cyclization in Heteroarylthioureas: A Versatile Pathway to Bridgehead Heterocyclic Systems. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 991-995.
41. A Novel Practical Synthesis of Benzothiazoles via Pd-Catalyzed Thiol Cross-Coupling / Ito Takahiro, Mase Toshiaki // *Org.Lett.* – 2007. – Vol. 9, №18. – P. 3687-3689.
42. Haginoya N., Komoriya S., Osanai K.[et al.] For the synthesis of the 5-Boc derivative, see. *Heterocycles*. **2004**, 63, p.1555.
43. Пат. 6440992. Oxazolo, thiazolo and selenazolo [4,5-c]-quinolin-4-amines and analogs thereof.
44. Marti, C., Irurre, J., Alvarez-Larena, A., Piniella, J. F., Brillas, E., Fajari, L., Alemañ, C. & Julia, L. Synthesis, properties, and X-ray structure of 6-aza-5,7,12,14-tetrathiapentacene as a novel polyheterocyclic electron donor, and related compounds. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6200-6207.
45. Пат. 5171743 CIIA. Compounds composition and use of substituted 1,3-dithiolo- and 1,4-dithino-pyridines as an antimicrobial.
46. Chen, K. Ted; Flowers [et. al.]. A facile synthesis of the 1,30-dithiolo[4,5-b]pyridine ring system via pyridylthiocyanates. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 6, 1569 -1571.

47. J.S. Davies, K. Smith [et. al.]. Neue heterocyclische systeme. 3. Das erste dipyrido-oxathiin, und neue wegezu einem dipyridodioxin und rinem dipyridodithiin. Tetrahedron lett. **1979**, 52, 5053-5038.
48. S. Puig-Torres, S. Martin [et. al.]. Chemistry of the phenoxathiins and isosterically related heterocycles. XXIII. 1-azathianthrene: first reported synthesis of a monoazathianthrene and the snvestigation of the ^{13}C -NMR spectrum using two-dimensional NMR techniques. J. Heterocycl. Chem. 1982, 19, 6. 1441-1446.
49. Y. Lindsay, M. Charles [et. al.]. Novel heterocyclic systems. Part 27. The synthesis of various diazathianthrenes and the diatrimination of isomeric structures using ^{13}C -NMR and lanthanide induced shift data. J. Heterocycl. Chem. **1987**, 24, 5, 1357-1362.
50. S. Puig-Torres, C.H. Womak [et. al.]. Chemistry of the phenoxathiins and isosterically related heterocycles. XXV(1). Synthesis of 1,6-diazathianthrene from 3-mercaptopyridin-2(1*H*)-thione via a novel dehydrothiolation reaction in the precence of triethylamine. J. Heterocycl. Chem. **1982**, 19, 6. p. 1561-1563.
51. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson [et al.]. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part. 1. Bond lengths in organic compounds. J. Chem. Soc., Perkin Trans II. **1987**. № 12. 1–19.
52. Зефи́ров Н. С., В. А. Па́люлин Метод Зефи́рова-Па́люлина – расчет параметров складчатости. Докл. АН СССР. **1980**. Т. 252. 111.
53. M. Burke-Laing, M. Laing. Structures of nitrogen-containing aromatic compounds. III. Benzalazine, redetermination and refinement. Acta Crystallogr. **1976**, T. B32, 12, p.3216–3224.
54. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson [et al.]. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part. 1. Bond lengths in organic compounds. J. Chem. Soc., Perkin Trans II. **1987**, 12, p. 1–19.
55. Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. Определение строения

органических соединений. – М. : Мир, БИНОМ, Лаборатория знаний, **2006**, с. 438.

56. D. A. Pople, J. A. Cremer. General Definition of Ring Puckering Coordinates. J. Am. Chem. Soc. **1975**, 97, p. 1354.
57. R. W. Alder, N. C. Goode, T. J. King [et al.] 1,5-Diazabicyclo[3.3.3]-undecane derivative with almost planar bridgehead nitrogens. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 5, p. 173–174.
58. В. А. Наумов, О. Н. Катаева. Молекулярное строение органических соединений кислорода и серы. М. : Наука, **1990**, 192 с.