Державний заклад
«Луганський національний університет імені Тараса Шевченка»
Міністерство освіти і науки України
Державний вищий навчальний заклад
«Український державний хіміко-технологічний університет»
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТВЕРДОХЛІБ НАТАЛІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 547.759.4+547.77+547.82+547.83

ДИСЕРТАЦІЯ
«Синтез та реакційна здатність солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-хлоропіридинію»

02.00.03 – органічна хімія
02 – Хімічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела
_____ Н. М. Твердохліб

Науковий керівник: Хорошилов Геннадій Євгенович, к. х. н, доцент

Дніпро – 2019

АНОТАЦІЯ

Твердохліб Н. М. «Синтез та реакційна здатність солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-хлоропіридинію»: – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (02 – Хімічні науки). – ДЗ «Луганський національний університет імені Тараса Шевченка»; ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерство освіти і науки України, Дніпро, 2019.

Актуальність дослідження. Різноманіття тактик та стратегій сучасного органічного синтезу з великим успіхом дозволяє вирішити різноманітні практичні задачі, в тому числі і синтез нових гетероциклічних сполук з комплексом практично цінних біологічних властивостей. Значним синтетичним потенціалом відзначаються солі 2-галогено-*N*-алкілпіридинію, які не втрачають своєї актуальності та важливості і дотепер, хоча відомі з середини XX ст. Їх використання у різноманітних типах реакцій та з широким спектром реагентів відкриває доступ до нових класів сполук. Проте синтетичний потенціал солей 2-галогено-*N*-алкілпіридинію до кінця не вивчений. Отримані на основі таких солей конденсовані гетероциклічні системи з вузловим атомом Нітрогену (індолізини, імідазопіридини, тіазолопіридини) характеризуються широким спектром фармакологічних властивостей. Ці сполуки мають виражену антибактеріальну, протипухлину, протизапальну, аналгетичну, противірусну дії. Крім того, деякі з них – потужні антиоксиданти, що інгібують процеси перекисного окиснення ліпідів. Фрагменти таких нітрогеновмісних гетероциклічних систем також містяться в структурі багатьох алкалоїдів.

Перспективний синтетичний потенціал солей 2-галогено-*N*-алкілпіридинію та широкий спектр активності синтезованих на їх основі гетероциклічних похідних переконливо свідчать про доцільність проведення хімічних досліджень, спрямованих на конструювання нових

поліфункціональних гетероциклічних ансамблів з метою виявлення нових речовин, корисних для практичного використання.

Дана дисертація *присвячена* розробці нових методів синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію, дослідження хімічних властивостей солей у реакціях із *C*-нуклеофілами – похідними ацетонітрилу.

В роботі вперше запропоновано альтернативний простий та препаративно зручний метод синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію та *N*-аліл-2-галогенопіридинію, який не передбачає використання розчинника. При цьому показано утворення суміші піридинієвих солей з частковим обміном галогенів у циклі та сольової частини. Експериментально доведено, що наявність суміші не впливає на подальше успішне використання цих солей в якості вихідних реагентів у вивчених нами реакціях.

В ході дослідження взаємодії *N*-алкілпіридинієвих солей з *C*-нуклеофілами експериментально встановлено поетапний перебіг процесів. Спочатку утворюються піридини, як продукти заміщення атома галогену генерованим в умовах реакції карбаніоном. Наступним етапом є трансформація проміжних піридинів в умовах внутрішньомолекулярної циклізації Торпа у нові поліфункціональні конденсовані гетероциклічні сполуки – заміщені 2-аміноіндолізини.

Виявлено залежність будови реагентів на напрямок перебігу реакції та характер утворених продуктів. А саме, зменшення СН-кислотності метиленової групи як заміщеного ацетонітрилу, так і алкільного замісника піридинієвої солі приводить до зниження виходів продуктів реакції. Наявність у заміщеному ацетонітрилі додаткових функціональних груп приводить до утворення додаткових продуктів. Так, конденсація солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію з ціаноацетамідом протікає в конкуруючих напрямках з утворенням 2-аміноіндолізин-1-карбоксаміду та 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу. В

той же час, симетричний малонодинітрил в умовах цієї реакції з солями дає виключно 2-аміноіндолізин-1-карбоксилати.

Виявлено, що ціанотіоацетамід з солями *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію реагує як *S*-нуклеофіл, тому основними продуктами реакції є *N*-заміщені піридин-2(1*H*)-тіони. При аналогічній взаємодії з ціанотіоацетамідом порівняно сильніша СН-кислотність солей Крьонке сприяє підвищенню виходів відповідних піридин-2(1*H*)-тіонів та не змінює загальний перебіг реакції.

В роботі вперше запропоновано метод синтезу нової трициклічної структури – піридо[3,2-*a*]індолізину, який полягає у взаємодії солей 2-галогенопіридинію та димеру малонодинітрилу за принципом реакції доміно. Солі з низькою кислотністю – *N*-аліл-2-галогенопіридинію та *N*-метоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію реагують з димером малонодинітрилу та утворенням продуктів заміщення атома галогену в піридиновому кільці – піридинів, які циклізуються у індолізини. При збільшенні кислотності субстратів (солей Крьонке) проміжні піридини не виділяються, а через ланцюг каскадних перетворень з реакційної суміші відокремлено проміжні індолізини. У всіх випадках (за винятком алільних солей) при використанні KOH отримано нові поліфункціональні трициклічні сполуки.

Вперше досліджено взаємодію солей 2-галогенопіридинію з арилметиленмалонодинітрилами та з’ясовано, що перебіг реакції може проходити за двома напрямками і також залежить від СН-кислотності *N*-алкільного фрагменту солей. Так, сіль *N*-етоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію дає етил-2-[2-(дицианометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-акрилати з помірними виходами та невеликою кількістю 2-аміно-1-ціаноіндолізин-3-карбоксилату. У випадку солі *N*-аліл-2-галогено-піридинію з нижчою СН-кислотністю відповідного акрилату в даних умовах реакції взагалі не утворюється, а продуктом реакції є сполука без включення ариліденового фрагмента – *N*-аліл-2-дицианометилен-1,2-

дигідропіридин. Крім того, через нижчу СН-кислотність солі *N*-аліл-2-галогенопіридинію в даних умовах реакції не відбувається циклізація утвореного *N*-аліл-2-дицианометилен-1,2-дигідропіридину у відповідний 2-аміно-1-ціано-3-вініліндолізин.

Будову всіх одержаних сполук надійно доведено за допомогою комплексу фізико-хімічних методів дослідження, а саме, елементного аналізу, мас-спектрометрії, інфрачервоної спектроскопії, одномірної (^{1}H, ^{13}C) та двомірної (NOESY, COSY, HSQC) спектроскопії ядерного магнітного резонансу, рентгеноструктурних досліджень.

В дисертаційній роботі *вперше*:

(1) Запропоновано оптимальні умови синтезу солі *N*-етоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію та синтезовано солі *N*-метоксикарбонілметил-(аліл)-2-галогенопіридинію.

(2) Досліджено реакцію нуклеофільного заміщення-елімінування з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією Торпа за участю солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та похідних ціанооцтової кислоти, в якій синтезовано нові функціональні гетероциклічні сполуки, зокрема: 2-аміноіндолізин-3-карбоксилати, піридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрил та 2,4-діаміно-3-ціано-піридо[3,2-*a*]індолізини.

(3) Встановлено, що конденсація солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію з ціаноацетамідом протікає в конкуруючих напрямках з утворенням 2-аміноіндолізин-1-карбоксамідів та 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу.

(4) Виявлено, що ціанотіоацетамід з солями 2-галогенопіридинію в м'яких умовах (EtOH, Et_3N, 25 °C) реагує як *S*-нуклеофіл.

(5) Запропоновано метод синтезу нової трициклічної структури – піридо[3,2-*a*]індолізину, отриманої взаємодією солей 2-галогено-піридинію та димеру малонодинітрилу за принципом реакції доміно.

(6) З'ясовано, що перебіг реакції солей 2-галогенопіридинію з арилметиленмалонодинітрилами може проходити за двома напрямками та залежить від СН-кислотності *N*-алкільного фрагменту солей.

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці загальних простих препаративних методів синтезу раніше невідомих сполук ряду функціонально заміщених індолізинів, які є зручними субстратами для синтезу більш складних гетероциклічних систем.

Ключові слова: солі 2-галогенопіридинію, СН-кислоти, арилметиленмалонодинітрили, 2-аміноіндолізини, 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрил, 2,4-діамінопіридо[3,2-*a*]індолізин-3-карбонітрили, 2-(2-(дицианометилен)піридин-1(2*H*)-іл)-акрилати.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Список публікацій, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Simple stepwise route to 1-substituted 2-amino-3-ethoxycarbonyl-indolizines / Gennadiy E. Khoroshilov, Natalia M. Tverdokhleb, Vladimir S. Brovarets, Eugene V. Babaev // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – P. 4353–4357. *Основний внесок здобувача: виконання експериментальн-ого дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*
2. Бифункционализация смеси галогенидов *N*-этоксикарбонилметил-2-хлор(бром)пиридиния арилметиленмалононитрилами в основной среде / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов, Р. И. Зубатюк, О. В. Шишкин // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – №5. – С. 772–777. *Основний внесок здобувача: виконання експериментального дослідження,*

інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

3. Поэтапный синтез 2-амино-3-винилиндолизинов с использованием смеси галогенидов *N*-аллил-2-галогенпиридиния и СН-кислот – производных ацетонитрила / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – №8. – С. 1226–1231. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*
4. Cascade synthesis of pyrido[3,2-*a*]indolizines by reaction of Kröhnke–Mukaiyama salts with malononitrile dimer / Natalia M. Tverdokhleb, Gennadiy E. Khoroshilov, Victor V. Dotsenko // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – P. 6593–6595. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*
5. Амид и тиоамид цианоуксусной кислоты в реакциях типа Ad_NE с солями 2-галогенпиридиния / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов // Химия гетероцикл. соединений. – 2015. – №1. – С. 56–59. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

Список публікацій, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Постадийный синтез 2-амино-1-тиазолил-3-этоксикарбонил-индолизинов на основе соответствующей соли 2-хлорпиридиния / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов, К. А. Котов // Сборник тезисов докладов IV Всеукраинской научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Хімічні проблеми сьогодення». –

Донецк. – 2010. – С. 140. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

7. Поведінка броміду *N*-алкоксикарбонілметил-2-хлоропіридинію з похідними нітрилу малонової кислоти / Н. М. Твердохліб, Г. Є. Хорошилов, В. С. Броварець // Збірка тез доповідей XXII Української конференції з органічної хімії. – Ужгород. – 2010. – С. 252. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
8. Некоторые синтетические возможности бромида *N*-этоксикарбонилметил-2-хлорпиридиния / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов, А. Н. Торопов // Сборник тезисов докладов IV молодежной конференции ИОХ РАН. – Москва. – 2010 г. – С. 174-175. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
9. Двойная функционализация *N*-этоксикарбонилметил-2-хлорпиридиния несимметричными олефинами / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов, М. С. Курскова // Сборник тезисов докладов V Всеукраинской научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Хімічні проблеми сьогодення». – Донецк. – 2011. – С. 92. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
10. Каскадный синтез 2,4-диамино-3-циано-10-этоксикарбонил-пиридо[3,2-а]индолизина. Изучение биологической активности продуктов реакции / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов, А. В. Онопченко // Сборник тезисов докладов V Всеукраинской научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Хімічні проблеми сьогодення». – Донецк. – 2011. – С. 96. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
11. Каскадная гетероциклизация с участием солей Кренке и димера малонодинитрила: синтез 2,4-диамино-3-циано-10-EWG-пиридо[3,2-*a*]індолизинов / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов // Сборник тезисов

докладов Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва. – 2011. – С. 206. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

12. Соли 2-хлорпиридиния в синтезе конденсированных полигетероциклов с мостиковым атомом азота / Н. М. Твердохлеб, А. Н. Торопов // Сборник тезисов докладов XIV Конференции молодых ученых и студентов-химиков южного региона Украины». – Одесса. – 2012. – С. 67. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
13. Синтез и реакционная способность бромида *N*-аллил-2-хлор-пиридиния / Н. М. Твердохлеб, Ю. А. Циганская // Сборник тезисов докладов XIV Конференции молодых ученых и студентов-химиков южного региона Украины». – Одесса. – 2012. – С. 71. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
14. Гетероциклизация солей 2-хлорпиридиния и димера малонодинитрила по типу [3+2] / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов // Сборник тезисов докладов Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва. – 2012. – С. 277. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
15. Synthesis and reactivity of 3-alkoxycarbonyl-2-amino-1-tolylcarbamoylindolizines / N. M. Tverdokhleb, G. E. Khoroshilov // Book of Abstracts 6th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. – Kharkov. – 2012. – P. 63. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
16. Поведение цианотиоацетамида и производных ацетонитрила с солями 2-хлорпиридиния / Н. М. Твердохлеб, Г. Е. Хорошилов // Сборник тезисов докладов V Всеукраинской научной конференции «Домбровські хімічні читання 2012». – Ніжин. – 2012. – С. 58. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

17. Поведінка ціанотіоацетаміду в реакціях з солями 2-хлоропіридинію / Н. М. Твердохліб, Г. Є. Хорошилов, О. О. Меженська // Збірка тез доповідей XXIII Української конференції з органічної хімії. – Чернівці. – 2013. – С. 175. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
18. Spectral effects *N*-substitution pyridines and indolizine systems / N. M. Tverdokhleb, G. E. Khoroshilov // Book of Abstracts 7th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. – Kharkov. – 2015. – P. 2. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
19. Невалентні внутрішньомолекулярні взаємодії 2-аміно-1-ціано-індолізнів / Г. Є. Хорошилов, Н. М. Твердохліб, І. О. Таран // Збірка тез доповідей XXIV Української конференції з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 172 *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*
20. 2-Cyanoacetamide in reactions with 2-halopyridinium salts / G. E. Khoroshilov, N. M. Tverdokhleb, Strebkova A. N., Kaliuzhna M. S. // Book of Abstracts 8th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles in memoriam of Prof. Valeriy Orlov. – Kharkov. – 2018. – P. 92. *Основний внесок здобувача: здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

SUMMARY

Tverdokhleb N. M. Synthesis and reactivity 2-chloro-1-(2-alkoxy-2-oxoethyl)pyridinium salts. – Qualifying scientific work, the manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – State Higher Educational institution «Luhansk Taras Shevchenko National University», Ministry of Education and Science of Ukraine. State Higher Educational institution «Ukrainian State University of Chemical Engineering», Ministry of Education and Science of Ukraine, Dnepro, 2019.

Actuality of the subject. The variety of tactics and strategies of modern organic synthesis with great success allows to solve various practical problems, including the synthesis of new heterocyclic compounds with a complex of almost valuable biological properties. Significant synthetic potential is noted for salts of 2-halo-N-alkyl-pyridinium, which do not lose their relevance and importance until now, although known since the middle of XX century. Their use in various types of reactions and with a wide range of reagents opens up access to new classes of compounds. However, the synthetic potential of 2-halo-*N*-alkyl-pyridinium salts has not been fully studied. The condensed heterocyclic systems with a nodal nitrogen atom (indolizines, imidazopyridines, thiazolopyridines) obtained on the basis of such salts are characterized by a wide range of pharmacological properties. These compounds have pronounced antibacterial, antitumor, anti-inflammatory, analgesic, antiviral activity. In addition, some of them are potent antioxidants that inhibit lipid peroxidation processes. Fragments of such nitrogen-containing heterocyclic systems are also contained in the structure of many alkaloids.

The promising synthetic potential of 2-halogeno-N-alkylpyridinium salts and the wide range of activity of heterocyclic derivatives synthesized on their basis clearly demonstrate the feasibility of conducting chemical studies aimed at constructing new multifunctional heterocyclic ensembles for the purpose of detecting the use.

The dissertation is devoted to study of nucleophilic substitution of chlorine (bromine) atom in 2-halopyridinium salts with active methylenes, namely, acetonitrile derivatives, and further heterocyclization of products. The general principles of the reactions were found; the influence of substituent's nature on the yields of target products and general directions of studies reactions were established.

The optimal conditions for the synthesis of 2-halo-*N*-ethoxycarbonyl-methylpyridinium halides without solvent and the first synthesis of 2-halo-*N*-methoxycarbonylmethyl- and 2-halo-*N*-allylpyridinium halides were proposed. The formation of a mixture of pyridinium salts with partial exchange of halogens in the cycle and the salt part is shown. It is experimentally proved that the presence of the mixture does not affect the further successful use of these salts as starting reagents in the reactions we have studied.

During the study of the interaction of *N*-alkylpyridinium salts with *C*-nucleophiles experimentally established a stepwise process. Initially, pyridines are formed as products of substitution of the halogen atom generated under the conditions of the carbonation reaction. The next step is the transformation of intermediate pyridines under the conditions of intramolecular cyclization of Thorpe into new polyfunctional condensed heterocyclic compounds - substituted 2-aminoindolizines.

A mixture of pyridine-2-thiones and 2-amino-1-cyanoindolizines was obtained by condensation of *N*-[(alkoxycarbonyl)methyl]- or *N*-[(aroyl)methyl]-2-halo-pyridinium halides in the presence of 2 equivalents of triethylamine. Furthermore, reacting cyanoacetamide with *N*-[(alkoxycarbonyl)methyl]-2-halopyridinium salts afforded a mixture of 2-amino-1-carbamoylindolizine-3-carboxylates and a novel heterocyclic system, 2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepine-1-carbonitrile.

An efficient protocol for the synthesis of highly functionalized 2-amino-indolizines and pyrido[3,2-*a*]indolizines has been achieved via the reaction of *N*-RC(O)CH_2-2-halopyridinium halides with 2-amino-1,1,3-tricyanopropene. The

reaction of *N*-allyl-2-halopyridinium halides with 2-amino-1,1,3-tricyanopropene in the presence of Et_3N gives 3-[1-allylpyridin-2(1*H*)-ylidene]-2-aminoprop-l-ene-1,1,3-tricarbonitrile, which could be cyclized to give [2-amino-(2-amino-3-vinylindolizin-1-yl)methylene]malononitrile upon treatment with KOH-DMF.

The two-component condensation of 2-halo-*N*-ethoxycarbonylmethyl-pyridinium halides and aryl- or hetarylmethylidenemalononitriles gave ethyl 2-[2-(dicyanomethylidene)pyridin-1(2*H*)-yl]-3-arylacrylates. In all cases, 2-amino-1-cyano-3-ethoxycarbonylindolizine was formed as a by-product in addition to the major products ethyl 2-[2-(dicyanomethylidene)pyridin-1(2*H*)-yl]-3-arylacrylates. 2-Halo-*N*-allylpyridinium salts react with 2-benzylidenemalono-nitrile in the presence of two equivalents of triethylamine to give product of nucleophilic substitution, namely, 2-(1-allylpyridin-2(1*H*)-ylidene)-malononitrile.

The structure of the synthetized compounds was reliably proved by the complex of physico-chemical methods, particularly, elemental analysis,mass-spectrometry, infrared spectroscopy, one- (^{1}H, ^{13}C) and two-dimensional (HMBC, HSQC, NOESY) nuclear magnetic resonance spectroscopy, X-ray analysis.

In the Thesis *for the first time*:

(1) The optimal conditions for the synthesis of 2-halo-*N*-ethoxycarbonyl-methylpyridinium halides without solvent and the first synthesis of 2-halo-*N*-methoxycarbonylmethyl- and 2-halo-*N*-allylpyridinium halides were proposed.

(2) reacting cyanoacetamide with *N*-[(alkoxycarbonyl)methyl]-2-halopyridinium salts afforded a mixture of 2-amino-1-carbamoylindolizine-3-carboxylates and a novel heterocyclic system, 2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyrido[1,2-*d*][1,4]diazepine-1-carbonitrile.

(3) A mixture of pyridine-2-thiones and 2-amino-1-cyanoindolizines was obtained by condensation of *N*-[(alkoxycarbonyl)methyl]- or *N*-[(aroyl)methyl]-2-halo-pyridinium halides in the presence of 2 equivalents of triethylamine/

(4) An efficient protocol for the synthesis of highly functionalized 2-amino-indolizines and pyrido[3,2-*a*]indolizines has been achieved via the reaction of *N*-RC(O)CH_2-2-halopyridinium halides with 2-amino-1,1,3-tricyanopropene.

(5) The two-component condensation of 2-halo-*N*-ethoxycarbonylmethyl-pyridinium halides and aryl- or hetarylmethylidenemalononitriles gave ethyl 2-[2-(dicyanomethylidene)pyridin-1(2*H*)-yl]-3-arylacrylates.

The practical significance of the results is to develop common simple preparative methods for the synthesis of previously unknown compounds of a number of functionally substituted indolysins, which are convenient substrates for the synthesis of more complex heterocyclic systems.

Keywords: 2-bromo(chloro)pyridinium salts, CH-acid, 2-(argiomethylene)-malononitrile, 2-aminoindolizines, 2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[1,2-*d*][1,4]diazepine-1-carbonitrile, ethyl 2,4-diamino-3-cyanopyrido[3,2-*a*]indolizine-10-carboxylate, 2,4-diamino-10-benzoyl-pyrido[3,2-*a*]indolizine-3-carbonitriles, ethyl 2-(2-(dicyanomethylene)-pyridin-1(2*H*)-yl)acrylates.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ……..…….. 17

ВСТУП……. 18

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ І СИНТЕТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ СОЛЕЙ 2-ГАЛОГЕНОПІРИДИНІЮ ТА ЇХ АНАЛОГІВ……...…….. 23

1.1 Синтез та ідентифікація солей 2-галогенопіридинію та їх аналогів…..... 23

1.2 Синтетичний потенціал солей 2-галогенопіридинію та їх структурних аналогів…...……...……...…… 29

1.2.1 Реакції нуклеофільного приєднання-елімінування Ad_NE…..... 29

А. Реакції з *C*-нуклеофілами……..…....….. 29

В. Реакції з *N*-нуклеофілами……...….. 34

С. Реакції з *O*- і *S*-нуклеофілами……..……...….. 40

1.2.2 Реакції солей 2-галогенопіридинію з активованими олефінами……...…….....…… 44

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ СОЛЕЙ *N*-АЛКОКСИКАРБОНІЛМЕТИЛ-(АЛІЛ)-2-ГАЛОГЕНОПІРИДИНІЮ…….…… 49

Експериментальна частина……..…… 53

РОЗДІЛ 3. РЕАКЦІЇ СОЛЕЙ *N*-АЛКОКСИКАРБОНІЛМЕТИЛ-(АЛІЛ)-2-ГАЛОГЕНОПІРИДИНІЮ З СН-КИСЛОТАМИ……..... 56

3.1 Взаємодія солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогено-піридинію з похідними ціанооцтової кислоти…….……. 57

3.1.1 Взаємодія солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогено-піридинію з динітрилом малонової кислоти……...…. 57

3.1.2 Взаємодія солей 2-галогенопіридинію з естером ціаноцтової кислоти…….……..…….. 61

3.1.3 Взаємодія солей 2-галогенопіридинію з ціаноацетамідом…..… 63

3.1.4 Взаємодія солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію з анілідами ціанооцтової кислоти……... 66

3.1.5 Взаємодія солей 2-галогенопіридинію з ціанотіоацетамідом…. 68

3.2 Взаємодія солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію з тіазолілзаміщеними ацетонітрилами……...… 71

3.3 Взаємодія солей 2-галогенопіридинію з димером малонодинітрилу……..…....… 73

Експериментальна частина…….…… 82

РОЗДІЛ 4. ВЗАЄМОДІЯ ГАЛОГЕНІДІВ *N*-АЛКОКСИКАРБОНІЛМЕТИЛ(АЛІЛ)-2-ГАЛОГЕНОПІРИДИНІЮ З АРИЛМЕТИЛЕНМАЛОНОДИНІТРИЛАМИ…… 117

Експериментальна частина…… 124

ВИСНОВКИ……..……..……..... 135

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……... 136

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ЯМР	ядерний магнітний резонанс
ЯМР ^{1}H	ядерний магнітний резонанс на ядрах ^{1}H
ЯМР ^{13}C	ядерний магнітний резонанс на ядрах ^{13}C
ІЧ-спектроскопія	інфрачервона спектроскопія
ТШХ	тонкошарова хроматографія
COSY	Correlation Spectroscopy (кореляційна спектроскопія)
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (двомірний ядерний ефект Оверхаузера)
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation (гетероядерна одноквантова кореляція)
EWG	електроноакцепторний замісник
ЯМР (1D та 2D)	ядерний магнітний резонанс (одно- та двомірний)
ДМСО-d_6	дейтерований диметилсульфоксид
РСД	рентгеноструктурні дослідження
м.ч.	мільйонні частки
EI	Electron Impact Ionization (електронна іонізація, або іонізація електроним ударом, найбільш поширений у мас-спектроскопії метод іонізації сполук у газовій фазі)
DMF	диметилформамід
EtOH	етанол
i-PrOH	ізопропанол
ν	частота коливань, см$^{-1}$
с	синглет
д	дублет
т	триплет
м	мультиплет
шс	уширений синглет

ВСТУП

Актуальність дослідження. Різноманіття тактик та стратегій сучасного органічного синтезу з великим успіхом дозволяє вирішити різноманітні практичні задачі, в тому числі і синтез нових гетероциклічних сполук з комплексом практично цінних біологічних властивостей. Значним синтетичним потенціалом відзначаються солі 2-галогено-*N*-алкілпіридинію, які не втрачають своєї актуальності та важливості і дотепер, хоча відомі з середини XX ст. Їх використання у різноманітних типах реакцій та з широким спектром реагентів відкриває доступ до нових класів сполук. Проте синтетичний потенціал солей 2-галогено-*N*-алкілпіридинію до кінця не вивчений. Отримані на основі таких солей конденсовані гетероциклічні системи з вузловим атомом Нітрогену (індолізини, імідазопіридини, тіазолопіридини) характеризуються широким спектром фармакологічних властивостей. Ці сполуки володіють виразною антибактеріальною, протипухлинною, протизапальною, анальгетичною, противірусною дією. Крім того, деякі з них – потужні антиоксиданти, що інгібують процеси перекисного окиснення ліпідів. Фрагменти таких нітрогеновмісних гетероциклічних систем також містяться в структурі багатьох алкалоїдів.

Перспективний синтетичний потенціал солей 2-галогено-*N*-алкілпіридинію та широкий спектр активності синтезованих на їх основі гетероциклічних похідних переконливо свідчать про доцільність проведення хімічних досліджень, спрямованих на конструювання нових поліфункціональних гетероциклічних ансамблів з метою виявлення нових речовин, корисних для практичного використання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана дисертаційна робота є складовою частиною досліджень кафедри хімії та біохімії Луганського національного університету імені Тараса Шевченка і виконувалася в рамках наукової теми «Подвійна функціоналізація 2-галогенозаміщенніх солей Крьонке. Стерео- та регіоселектив-

ність (специфічність) цих перетвореннь» (№ держреєстрації 0116U005510). Індивідуальний внесок автора полягає в розробці методів синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-хлоро(бромо)піридинію (солей *N*-аліл-2-галогенопіридинію) та нових конденсованих систем на їх основі.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка нових методів синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію, дослідження хімічних властивостей солей у реакціях із *C*-нуклеофілами – похідними ацетонітрилу. Для досягнення мети необхідно було виконати такі завдання:

– синтезувати солі *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію взаємодією естерів бромоцтової кислоти (алілброміду) шляхом кватернізації 2-хлоропіридину та оптимізувати умови їх отримання;
– дослідити реакцію нуклеофільного заміщення-елімінування за участю солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та похідних ацетонітрилу; дослідити взаємодію отриманих продуктів реакції в умовах внутрішньомолекулярної циклізації Торпа;
– дослідити взаємодію солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогено-піридинію з адуктами Міхаеля.

Об'єкт дослідження – солі *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та конденсовані гетероциклічні системи, отримані на їх основі.

Предмет дослідження – реакція нуклеофільного заміщення-елімінування за участю солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогено-піридинію із *C*-нуклеофілами; внутрішньомолекулярна циклізація Торпа.

Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова хроматографія (ТШХ), набір фізико-хімічних і спектральних методів доведення будови органічних сполук: ІЧ, ЯМР ^{1}H і ^{13}C спектроскопія з використанням гомо- і гетероядерних кореляцій ^{1}H-COSY, NOESY, ^{1}H-^{13}C-HSQC, мас-спектрометрія та рентгеноструктурне дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. В роботі вперше:

– запропоновано оптимальні умови синтезу солі *N*-етоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію та синтезовано солі *N*-метоксикарбонілметил-(аліл)-2-галогенопіридинію;
– досліджено реакцію нуклеофільного заміщення-елімінування з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією Торпа за участю солей *N*-алкокси-карбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та похідних ацетонітрилу, в якій синтезовано нові функціоналізовані гетероциклічні сполуки, а саме, 2-аміноіндолізин-3-карбоксилати, 3-вініліндолізин-2-аміни, 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрил та 2,4-діаміно-3-ціанопіриридо[3,2-*a*]індолізин-10-карбоксилати;
– встановлено, що конденсація солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію з ціаноацетамідом протікає в конкуруючих напрямках з утворенням нових 2-аміноіндолізин-1-карбоксамідів та 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу;
– виявлено, що ціанотіоацетамід з солями 2-галогенопіридинію в етанолі та присутності Et_3N реагує як *S*-нуклеофіл, тому основними продуктами реакції є *N*-заміщені піридин-2(1*H*)-тіони;
– запропоновано метод синтезу нової трициклічної структури – піридо[3,2-*a*]індолізину, отриманої взаємодією солей 2-галогено-піридинію та димеру малонодинітрилу за принципом реакції доміно;
– досліджено взаємодію солей 2-галогенопіридинію з арилметилен-малонодинітрилами та з’ясовано, що перебіг реакції може проходити за двома напрямками та залежить від СН-кислотності *N*-алкільного фрагменту солей.

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці загальних простих препаративних методів синтезу раніше невідомих сполук ряду функціонально заміщених індолізинів, які є зручними субстратами для синтезу більш складних гетероциклічних систем.

Особистий внесок здобувача полягає у зборі, аналізі та систематизації літературних даних за темою дисертації, проведенні експериментів із синтезу вихідних та цільових сполук, дослідженні закономірностей перебігу реакцій, інтерпретації фізико-хімічних та значної частини спектральних характеристик синтезованих сполук; узагальнені отриманих результатів, формулюванні висновків; написанні статей, дисертації та автореферату. Обговорення та інтерпретація результатів дослідження проводилися спільно з науковим керівником к.х.н., доц. Г.Є. Хорошиловим.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження доповідалися і обговорювалися на засіданнях кафедри хімії і біохімії Луганського національного університету імені Тараса Шевченка (2010-2013 рр.), IV Українській науковій конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (2010 р., Донецьк), IV Молодіжній конференції ІОХ РАН (2010 р., Москва), XXII Українській конференції з органічної хімії (2010 р., Ужгород), V Українській науковій конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (2011 р., Донецьк), Російській науковій конференції «Успехи синтеза и комплексообразования» (2011, 2012 рр., Москва), XIV Конференції молодих вчених та студентів-хіміків південного регіону України» (2012 р., Одеса), V Українській науковій конференції «Домбровські хімічні читання 2012» (2012 р., Ніжин), VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (2012 р., Харків), XXIII Українській конференції з органічної хімії, присвяченій 95-річчю НАН України (2013 р., Чернівці), VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (2015 р., Харків), XXIV Українській конференції з органічної хімії (2016 р., Полтава), VIII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, in memoriam of Prof. Valeriy Orlov (2018 р., Харків).

Публікації. Результати дисертації опубліковано у 20 наукових працях, у тому числі у 5 статтях в спеціалізованих наукових журналах, 15 тезах доповідей міжнародних та українських конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, який включає 156 найменувань. У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів одержання та хімічного потенціалу солей 2-галогенопіридинію. В другому розділі розглядається методологія синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію. У третьому та четвертому розділах описана структурна модифікація солей 2-галогенопіридинію СН-кислотними компонентами та арилметиленмалонодинітрилами. Дисертаційна робота викладена на 155 сторінках машинопису і містить 13 таблиць, 88 схем та 10 рисунків.

РОЗДІЛ 1.
СИНТЕЗ І СИНТЕТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ СОЛЕЙ 2-ГАЛОГЕНОПІРИДИНІЮ ТА ЇХ АНАЛОГІВ

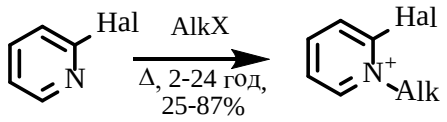
(огляд літературних даних)

Розробка простих, зручних, економічних та екологічно безпечних методів синтезу поліфункціональних азагетероциклів з містковим атомом Нітрогену постійно знаходиться в центрі уваги дослідників [1–15]. Серед речовин цього класу відомі сполуки, які входять до складу фармацевтичних препаратів з антибактеріальною, противірусною, протираковою активністю, тощо. Солі 2-галогенопіридинію та велика кількість їх заміщених похідних мають широкий спектр біологічної активності [16–30], а також виявилися складовими фрагментами алкалоїдів [31–39]. У цьому контексті виявилося доцільним проаналізувати, узагальнити та систематизувати літературні джерела, які стосуються методів синтезу та синтетичних властивостей солей 2-галогенопіридинію в реакціях, що протікають із заміщенням атома галогену в піридиновому циклі.

1.1. Синтез та ідентифікація солей 2-галогенопіридинію та їх аналогів.

З появою у 1928 р. [40] першого представника – 2-хлоро-1-метилхіноліній метилсульфату – пройшло майже пів століття до початку систематійного вивчення хімії цього класу сполук. Солі *N*-алкілпіридинію та *N*-алкіл(ізо)хінолінію знайшли ряд застосувань в органічному синтезі як реагенти для отримання інших класів речовин. Найбільш яскравими прикладами служать дослідження Мукаями, які відкрили унікальну здатність цих солей при легкому заміщенні атому галогену перетворюватися в *N*-алкілпіридонові проміжні продукти, відбираючи при цьому іон оксигену у багатьох оксигеновмісних нуклеофілів, перетворюючи останні у електрофіли [41]. Солі *N*-алкілпіридинію згодом стали називатися

солями Мукаями або реагентами Мукаями. Схожими властивостями володіють солі інших α-галогенозаміщених гетероциклів. Пізніше методи синтезу солей Мукаями **1.1** успішно було вдосконалено (схема 1.1) [42–55].

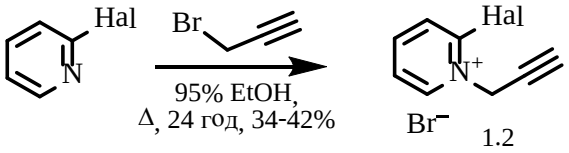


1.1

Alk = Me, Et; X = Cl, Br, I

Схема 1.1

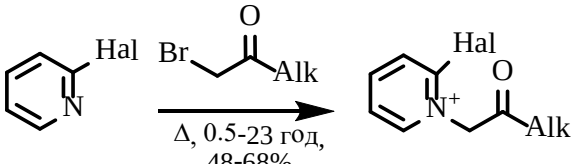
Згодом реакція кватернізації була застосована до 2-галогенопіридинів з пропаргілбромідом (схема 1.2) [56] та аліфатичними *α*-бромокетонами (схема 1.3) [15, 57–61]. Невисокі виходи продуктів **1.2** та **1.3** припускають можливість утворення побічних продуктів реакції.



1.2

X = Cl, Br

Схема 1.2



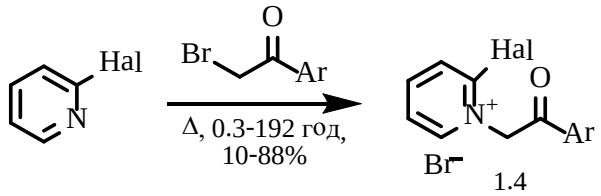
1.3

Alk = Me, *i*-Pr, *t*-Bu, циклопропіл; X = Cl, Br

Схема 1.3

У літературі найбільш грунтовно розглянуті приклади кватернізації 2-галогенопіридину ароматичними α-бромокетонами (вперше синтез броміду 2-хлоро-1-(2-оксо-2-фенилетил)піридинію **1.4** описано Ф. Крьонке в 1937 р [62]). Синтез солей **1.4** полягає в нагріванні вихідних реагентів в апротонних розчинниках: бензені, толуені, ацетонітрилі або сульфолані (схема 1.4) [5, 11, 57, 59, 60, 63–67]. Можливе здійснення кватернізації і без

розчинника. При тривалому нагріванні реакційної суміші при температурі 80ºС [68].



Ar = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$MeSC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$O_2NC_6H_4$, 3,4-$(HO)_2C_6H_3$, 3,4-$(Me)_2C_6H_3$, 2-тієніл; X = Cl, Br

Схема 1.4

У той же час, взаємодія 2-бромо-6-метилпіридину з фенацилбромідом при охолодженні, при кип'ятінні в ацетоні або толуені не протікає. У киплячому ацетонітрилі через 40 год утворюються лише слідові кількості продукту. Однак при короткочасному нагріванні реагентів в нітробензені при 150-190ºС спостерігається утворення значної кількості кристалів. Утворена сполука – бромід 2-феніл-5-метилоксазоло[3,2-*a*]піридинію **1.5**, ймовірно, утворюється завдяки єнолізації *N*-фенацильної групи й подальшої циклізації (схема 1.5) [13].

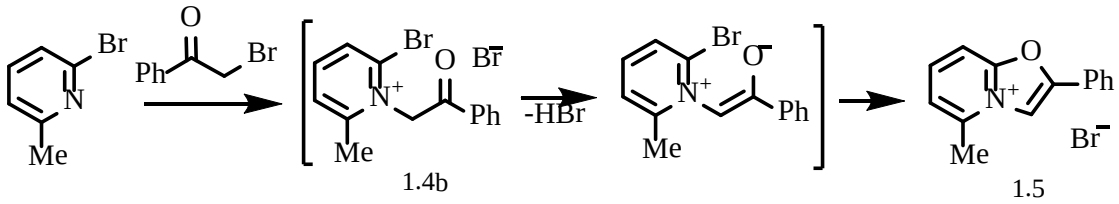
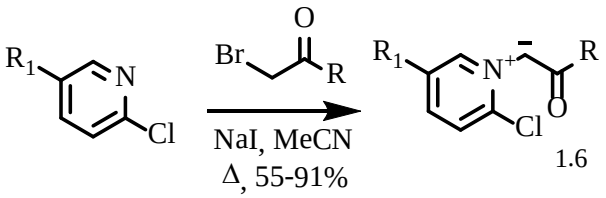


Схема 1.5

При взаємодії 2-хлоропіридинів в ацетонітрилі з еквімолярною кількістю галогенкетону в присутності натрій йодиду виділено яскраво забарвлені речовини – іліди **1.6** (схема 1.6) [59, 70]. Такий висновок зроблено на підставі елементного аналізу та спектрів ЯМР ^{1}H: відсутній характерний сигнал метиленової групи в спектрі та спостерігається однопротонний сигнал у слабких полях [69].



R = Ph, 4-FC_6H_4, Me, *t*-Bu; R_1 = H, PhCO

Схема 1.6

Аналогічно з утворенням солей 2-галогенопіридинію реагують 2-галогенопіридини та етилові естери бромо(хлоро)оцтової кислоти. Еквімолярні кількості вихідних реагентів при довготривалому нагріванні у присутності або без розчинника взаємодіють з утворенням бромідів **1.7a,b** [70, 71]. Етиловий естер хлорооцтової кислоти і 2-хлоропіридин реагують в умовах реакції Фінкельштейна з утворенням відповідного піридиній йодиду **1.7c** (схема 1.7) [69].

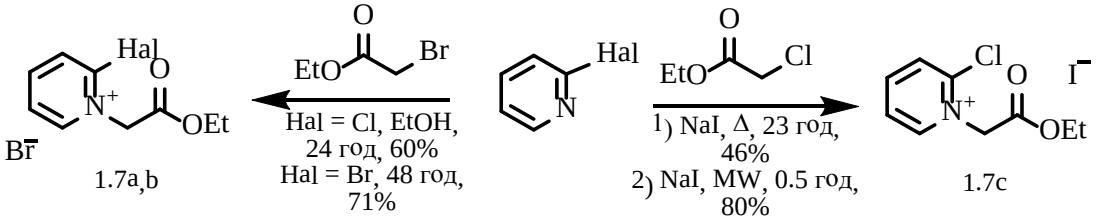
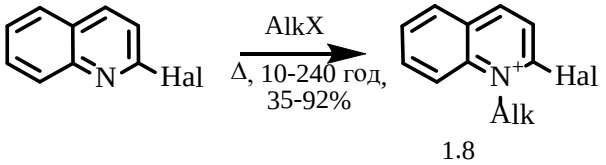


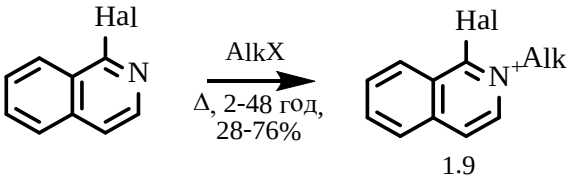
Схема 1.7

2-Галогенохіноліни [40, 72–74] і 2-галогеноізохіноліни [75] як конденсовані системи з фрагментом піридину піддаються алкілюванню алкілгалогенідами при тривалому нагріванні з утворенням відповідних солей **1.8** та **1.9** (схеми 1.8 та 1.9).



Alk = Me, Et; X = I

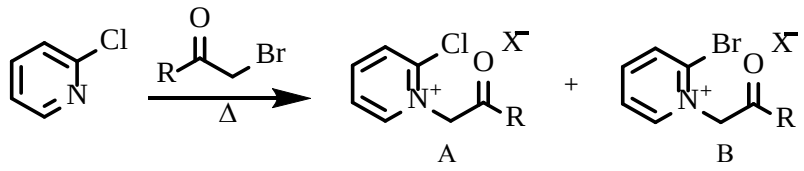
Схема 1.8



Alk = Me, Et; X = Br, I

Схема 1.9

Існують кілька робіт [27, 54, 55, 73, 74], в яких зазначено утворення йодовмісних солей із 2-хлоропіридинів і 2-хлоро(ізо)хінолінів з алкілйодидами. В ході реакції протікає обмін галогенів, особливо при тривалому нагріванні реакційної суміші. Дана проблема детально вивчена в 1950 рр. при алкілюванні 2-галогенопіридинів метилйодидом [52]. Виявилося, що 2-бромо(хлоро)піридини в цій реакції перетворюються в йодиди 2-йодопіридинію. Схожі результати отримано авторами роботи [63] при алкілюванні 2-хлоропіридину 4-нітрофенацилбромідом (схема 1.10).



R = 4-$O_2NC_6H_4$; X = Cl, Br

Схема 1.10

Кватернізацію 3-хлороізохіноліну з фенацилбромідом проводять в присутності двократної кількості останнього, щоб виключити можливість проходження реакції за вище згаданим шляхом. У результаті короткочасного нагрівання вихідних реагентів без розчинника при 110-115ºС у цьому випадку вдається отримати бажану сіль **1.10** з високим виходом (схема 1.11) [76].

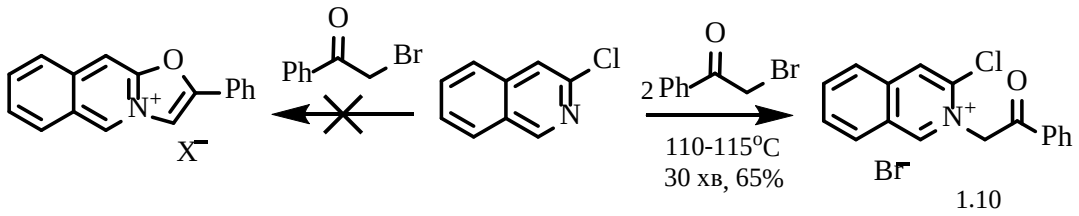
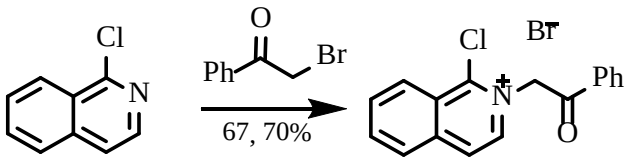


Схема 1.11

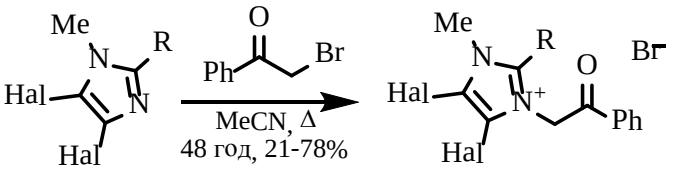
При довготривалому нагріванні (до чотирьох діб) в ацетонітрилі або етанолі еквімолярні кількості 1-хлороізохіноліну та фенацилброміду реагують з утворенням солі **1.11** (схема 1.12) [77, 78].



1.11

Схема 1.12

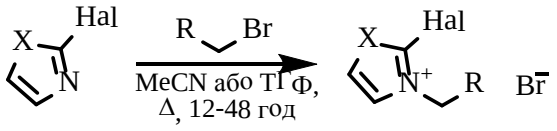
Кватернізації піддаються не тільки π-дефіцитні, а й π-надлишкові системи з піридиновим атомом азоту – α-галогеноазоли з утворенням близьких структурних аналогів до солей Крьонке. Так, 2-хлоротіазолу в ацетонітрилі необхідно 24 години для утворення солі **1.12** (схема 1.13) [77]. Алкілування заміщених імідазолів в ацетонітрилі або тетрагідрофурані проходить вдвічі довше (схема 1.14) [79, 80]. У той же час у роботі [81] пропонується синтез солей імідазолію скоротити до 12 годин, не змінюючи розчинник (MeCN).



1.12

R = H, Me, Ph, $HOCH_2$; Hal =Br, I

Схема 1.13



1.13

X = S, MeN; R = COPh, COMe, CO_2Me, CN

Схема 1.14

Докази структур солей 2-галогенопіридинію та їх аналогів зазвичай обмежуються даними елементного аналізу, але існують роботи [82, 83] де не наведено жодних відомостей про виходи і чистоту отриманих сполук.

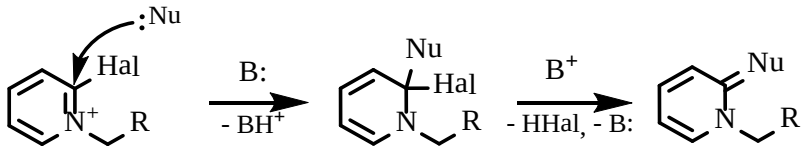
Таким чином, 2-галогенозамещені солі Мукаями і Крьонке – клас реагентів, одержуваних алкілюванням відповідних 2-галогенопіридинів та

2-галогено(ізо)хінолінів різними алкілюючими реагентами. При чому, іноді синтез солей ускладнений наявністю побічних продуктів.

1.2. Синтетичний потенціал солей 2-галогенопіридинію та їх структурних аналогів.

1.2.1. Реакції нуклеофільного приєднання – елімінування Ad_NE.

Центром атаки нуклеофілу в 2-галогенопіридинієвих солях є атом Карбону, з’єднаний з галогеном (електроно-дефіцитний центр). В залежності від нуклеофільного реагенту (*C*-, *N*- або *S*-нуклеофілу) утворюються різні продукти взаємодії, реакції зазвичай протікають за механізмом Ad_NE (схема 1.15).



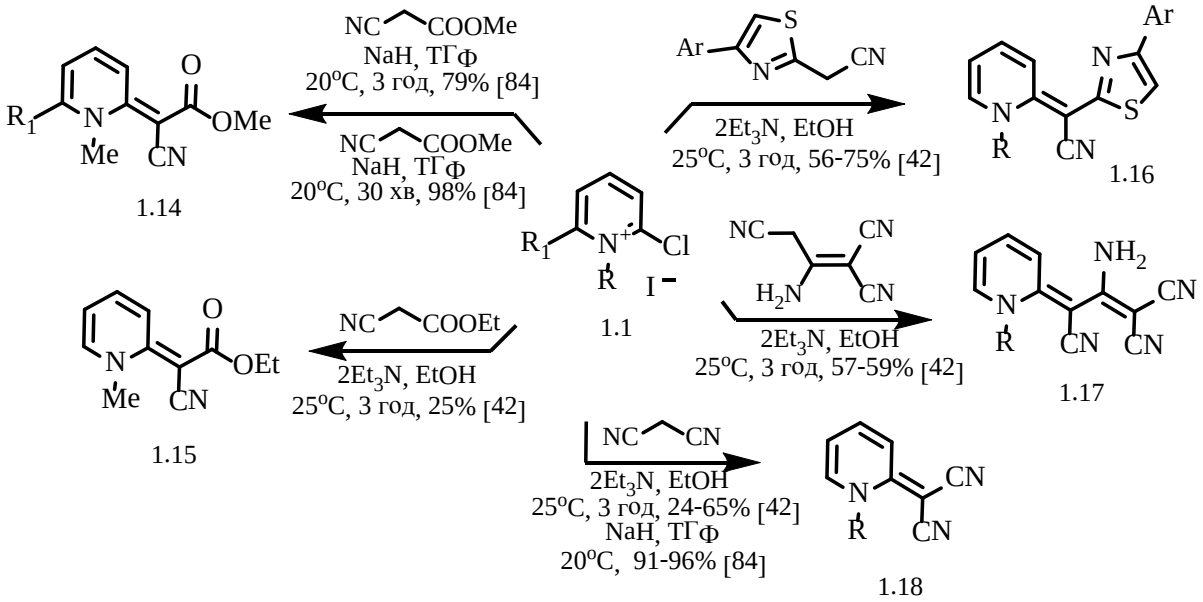
R = H, COAlk, CO_2Alk, COAr; B = основа

Схема 1.15

А. Реакції з *C*-нуклеофілами.

Реагенти Мукаями **1.1** легко вступають в реакцію нуклеофільного заміщення атома хлору з активними СН-кислотами – похідними ацетонітрилу з електроноакцепторними замісниками (схема 1.16) [42, 84].

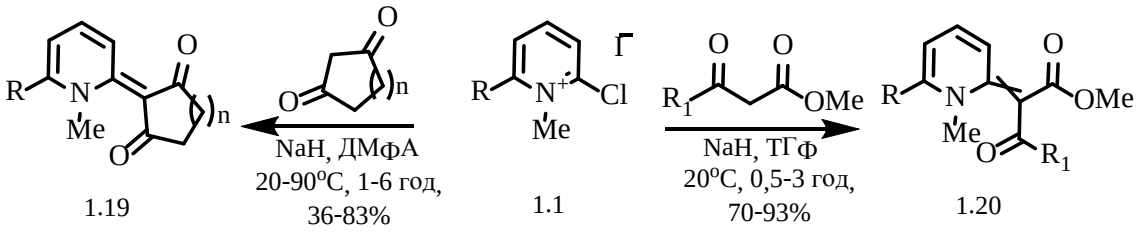
На думку авторів, невисокі виходи сполук **1.15** і **1.18**, отриманих за методикою, описаною в роботі [42], пов'язані з досить високою розчинністю кінцевих продуктів в етанолі. Варто відзначити *π*-стереоселективність цих реакцій (виділені і описані *E*-стереоізомери сполук **1.14–1.17**).



R = Me, Et; R_1 = H, MeS

Схема 1.16

Реагенти Мукаями **1.1** також легко реагують із циклічними β-дикетонами та естером ацетооцтової кислоти (схема 1.17) [84–86].



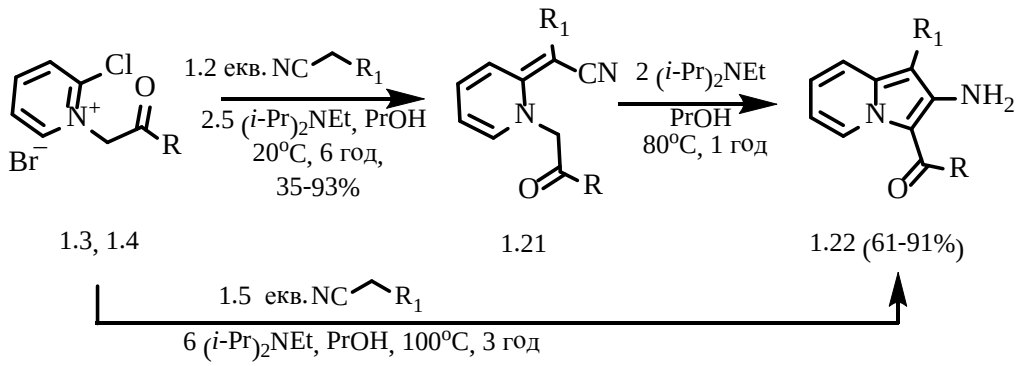
R = H, MeS; R_1 = H, MeO; n = 1, 2

Схема 1.17

Основне застосування реагенту Мукаями полягає в синтезі естерів, кетонів, амідів, лактамів, лактидів, простагландинів, терпенів і терпеноїдів [41, 46, 87–104].

В аналогічних синтезах 2-галогенозамещених солей Крьонке **1.4** із СН-кислотами, що містять нітрильну групу, зазвичай реакція не зупиняється на утворенні продуктів Ad_NE. Після подальшої внутрішньомолекулярної циклізації виділяються індолізини. Одним із перших прикладів таких перетворень є робота Х. Поля і Ф. Крьонке (1977 рр.) [15]. 2-Галогенозамещені солі **1.3** та **1.4**, реагують з СН-кислотами – малонодинітрилом або ціаноцтовим естером, у пропанолі

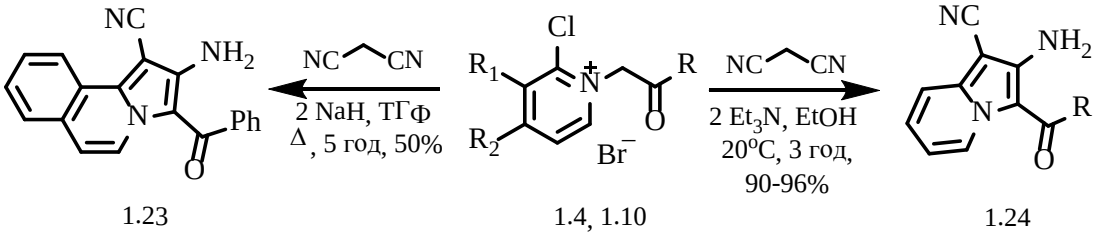
та присутності $(i\text{-Pr})_2NEt$ і утворюють ациклічні продукти Ad_NE **1.21**. Нетривале нагрівання отриманих проміжних сполук в присутності основи дозволяє пройти внутрішньомолекулярній циклізації з утворенням циклічних продуктів **1.22** завдяки вигідному розташуванню нітрильної та метиленактивної групи. Прямий синтез індолізинів **1.22** вдало здійснюється при тригодинному кип'ятінні в PrOH і шестикратної кількості основи (схема 1.18) [15].



R = Me, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-BrC_6H_4; R_1 = CN, CO_2Et

Схема 1.18

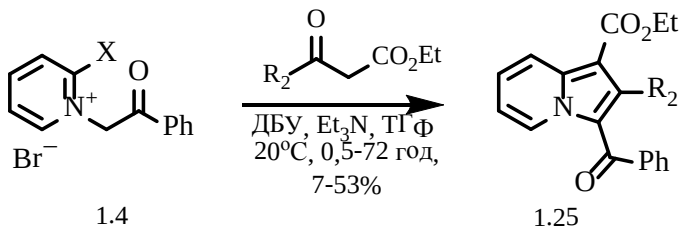
Малонодинітрил із ізохінолінієвою сіллю **1.10** при кип'ятінні у тетрагідрофурані в присутності двох еквівалентів NaH дозволяє отримати 2-аміно-3-бензоїлпіроло[2,1-*a*]ізохінолін-1-карбонітрил **1.23** (50%) [105]. В більш м'яких умовах у присутності триетиламіну з малонодинітрилом реагують солі Крьонке **1.4** (схема 1.19) [106].



R = Ph, 4-ClC_6H_4; R_1 = R_2 = H, $(CH)_4$

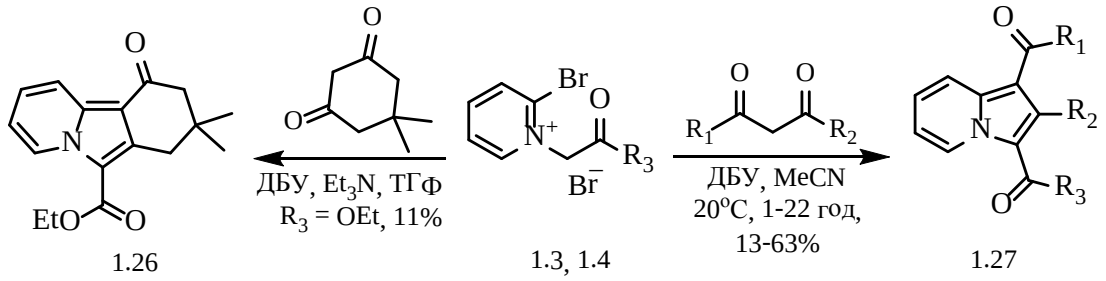
Схема 1.19

Реакція солей 2-галогенопіридинію **1.3**, **1.4** з етиловим естером ацетооцтової кислоти, димедоном або циклічними β-дикетонами є зручним способом синтезу заміщених індолізинів **1.25-1.27** (схеми 1.20 та 1.21) [15].



R_2 = Me, *i*-Pr, Ph, HO

Схема 1.20



R_1 = R_3 = Me, *i*-Pr, Ph; R_2 = Me, *i*-Pr, Ph, HO

Схема 1.21

Аналогічно реагує при нагріванні в тетрагідрофурані ізохінолінієва сіль **1.10** з СН-кислотами – похідними малонової кислоти в присутності двох еквівалентів натрій гідриду (схема 1.22) [78].

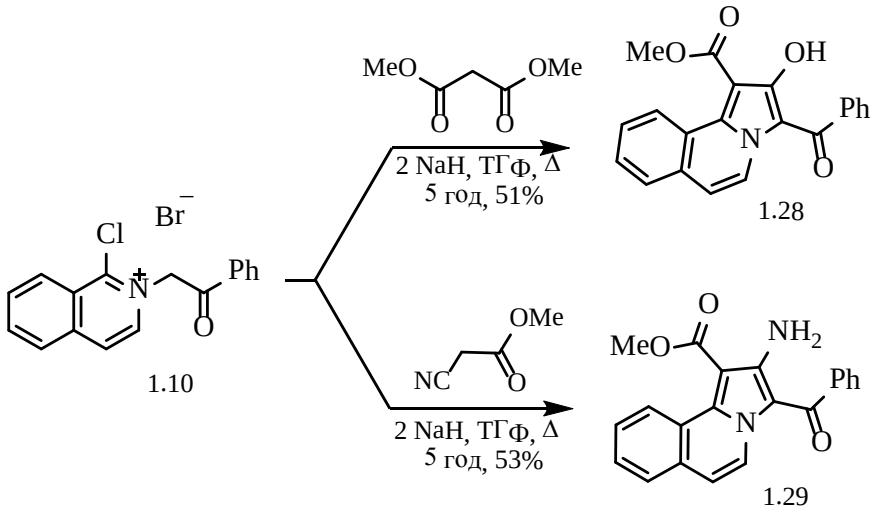
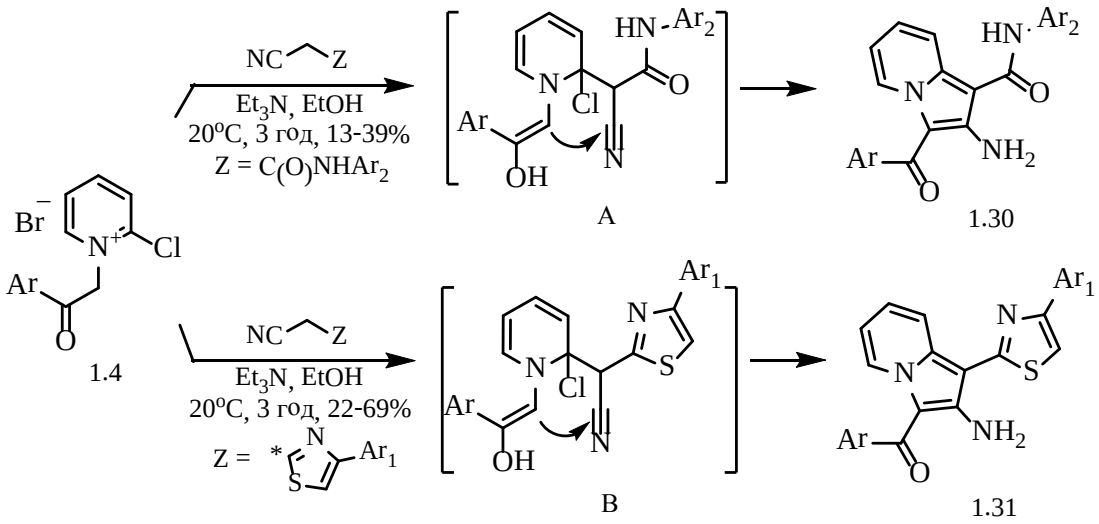


Схема 1.22

Взаємодія бромідів 2-хлоропіридинію **1.4** з анілідами та тіазолами Ганча в EtOH під дією Et_3N приводить до утворення конденсованих систем **1.30** і **1.31** (схеми 1.23) [68]. Автори припускають, що реакція протікає через

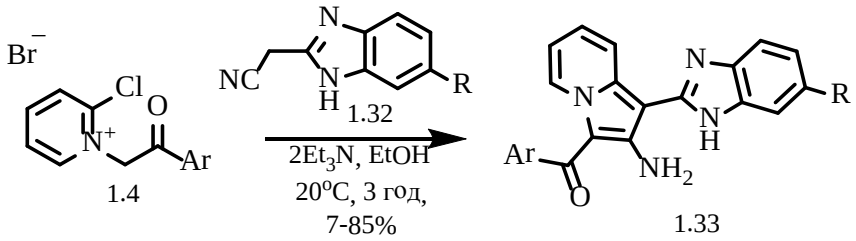
стадію утворення інтермедіатів **A** та **B**. Подальша циклізація за Торпом і наступне дегідрохлорування дає 2-аміно-3-ароїліндолізини.



Ar = Ph, 4-ClC_6H_4; Ar_1 = 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$; Ar_2 = Ph, 3-FC_6H_4

Схема 1.23

В аналогічних умовах протікає реакція бромідів *N*-ароїлметил-2-хлоропіридинію **1.4** і заміщених 2-бензімідазолілацетонітрилів **1.32** (схема 1.24) [107].



Ar = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$; R = H, Me, NO_2

Схема 1.24

Нітрометан із сіллю Крьонке **1.4** поводить себе як *C*-нуклеофіл, що підтверджено одиничним синтезом 1-нітроіндолізину **1.34** в 1995 р (схема 1.25) [108].

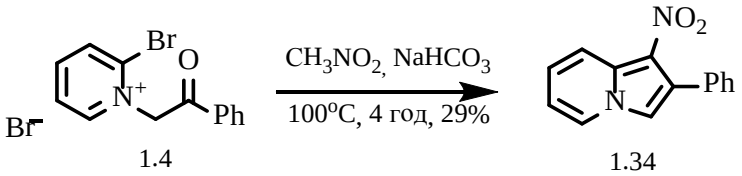
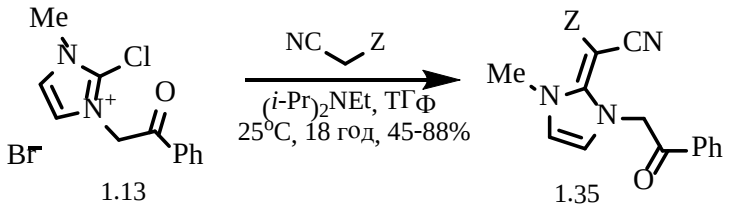


Схема 1.25

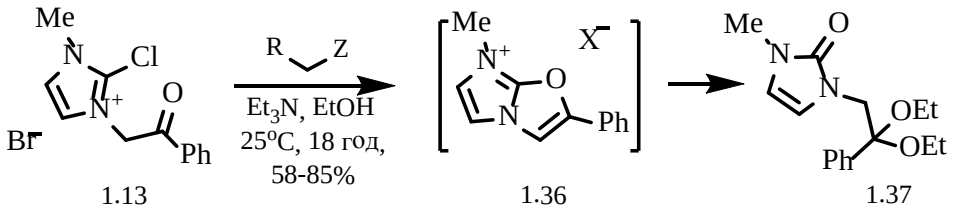
Подібними є перетворення близьких структурних аналогів до солей Крьонке з іншим гетероциклічним ядром, що містить кватернізований піридинієвий атом та атом галогену в ядрі в орто положенні. Так сіль 2-хлороімідазолію **1.13** із малонодинітрилом або ціаноцтовим естером в ацетонітрилі за присутності $(i\text{-Pr})_2NEt$ утворює продукти Ad_NE **1.35** (схема 1.26) [80].



Z = CN, CO_2Me

Схема 1.26

Сіль **1.13** із широким спектром СН-кислот в спирті та присутності Et_3N не реагує, а піддається внутрішньомолекулярній циклізації з утворенням інтермедіату **1.36**. Останній розщеплюється розчинником і приводить до утворення 1-(2,2-діетокси-2-фенілетил)-3-метил-1*H*-імідазолону **1.37** (схема 1.27) [80].

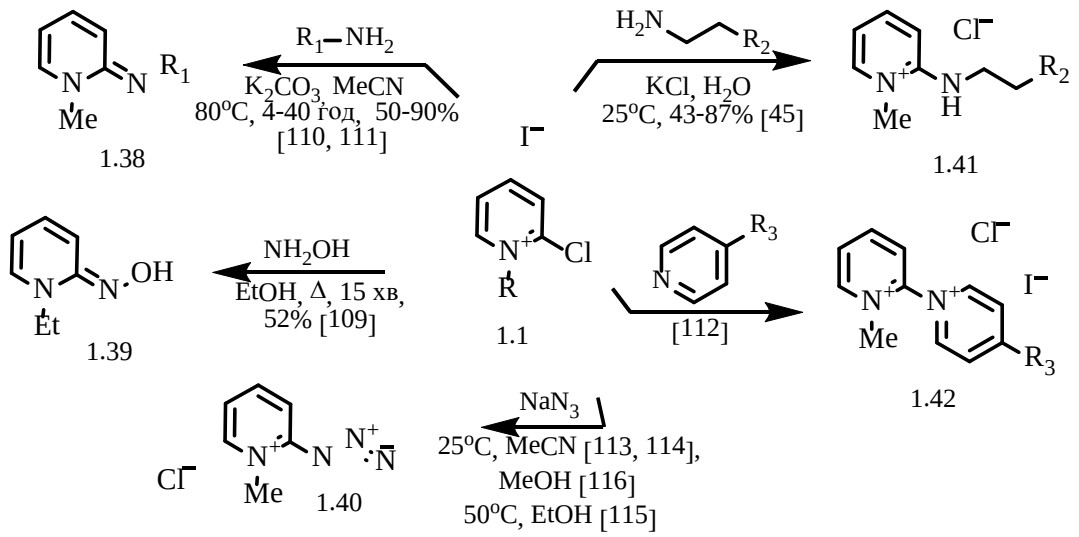


R = Ph, CN, CO_2Me, COMe; Z = CN, CO_2Me, COMe

Схема 1.27

В. Реакції з *N*-нуклеофілами.

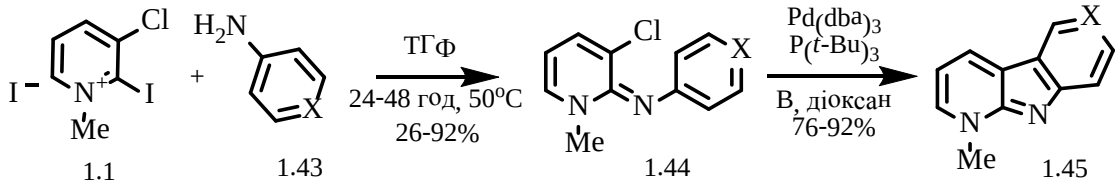
Реагенти Мукаями **1.1** легко вступають в реакції нуклеофільного заміщення з *N*-нуклеофілами та утворенням відповідних продуктів (схема 1.28) [45, 109–116].



R = Me, Et; R_1 = $H_2N(CH_2)_2$, $PhCH_2$, Ph, *t*-Bu; R_2 = NH_2, Me; R_3 = Py

Схема 1.28

Сполука **1.1** реагує з ароматичними амінами **1.43** (у співвідношенні 1:5) в атмосфері азоту при тривалому нагріванні. Продукт Ad_NE **1.44** піддається внутрішньомолекулярній циклізації з утворенням 1-метил-1*H*-піридо[2,3-*b*]індолу **1.45**. Остання стадія синтезу триває 17 годин, але при застосуванні мікрохвильового опромінення тривалість реакції скорочується до 10 хв (схема 1.29) [55, 117].



X = CH, MeO-C, O_2N-C, N

Схема 1.29

Синтез броміду 1-бензил-2-гідрокси-2-фенил-2,3-дигідро-1*H*-імідазо[1,2-*a*]піридинію **1.46** протікає при взаємодії солі **1.4** з бензиламіном (схема 1.30) [118].

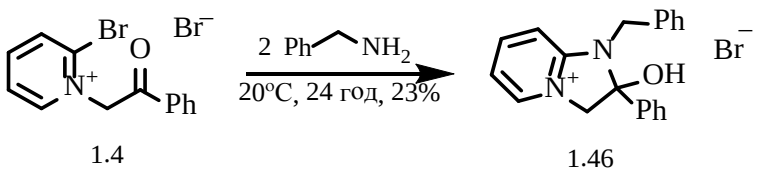


Схема 1.30

При взаємодії з амоніаком бромід 1-фенацил-2-хлоропіридинію **1.4** у співвідношенні 3:1 піддається циклізації з утворенням 2-фенілімідазо[1,2-*a*]піридину **1.47** [119]. Однак, при заміні амоніаку на бінуклеофільний реагент – гідроксиламін, реакція значно ускладнюється. Основним продуктом є піридон **1.48**, який утворюється через присутність води в реакційній суміші. Разом з тим в суміші виявлено імідазопіридини **1.47** (8%) та **1.49** (3%), а також сполука **1.50,** склад і будова якої визначено за допомогою даних ІЧ- та хромато-мас-спектроскопії (схема 1.31) [5]. Аналогічна реакція солі **1.4** але вже з KOCN приводить також до утворення суміші імідазо[1,2-*a*]піридину **1.49** та піридин-2-ону **1.48** [12].

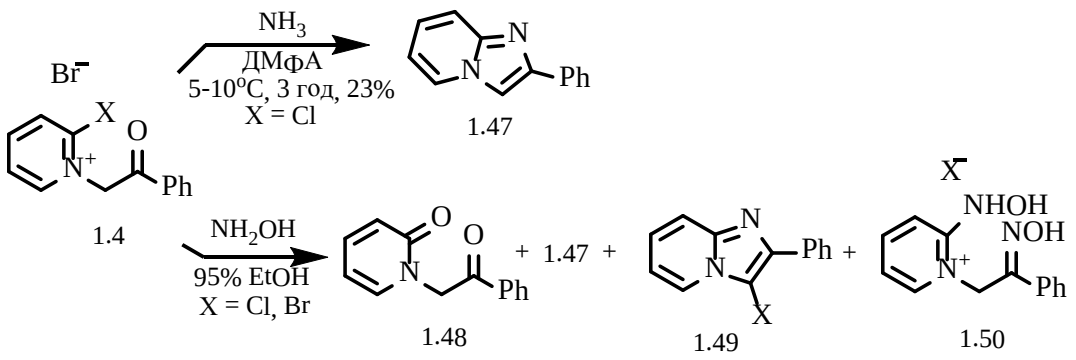


Схема 1.31

Разом з тим, взаємодія солі **1.2** з гідроксиламіном дозволяє отримати циклічний продукт **1.51** (схема 1.32) [56].

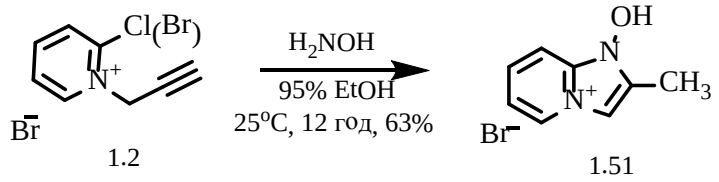


Схема 1.32

Солі 2-галогенопіридинію **1.2** здатні вступати в реакцію з метилгідразином і симетричним диметилгідразином. Вихідні реагенти нагрівають тривалий час (24 год) у спиртовому або водному розчині. В якості продуктів виділяють солі дигідро- **1.52** і тетрагідропіридо[2,1-*c*][1,2,4]триазинію **1.53** (схема 1.33) [56].

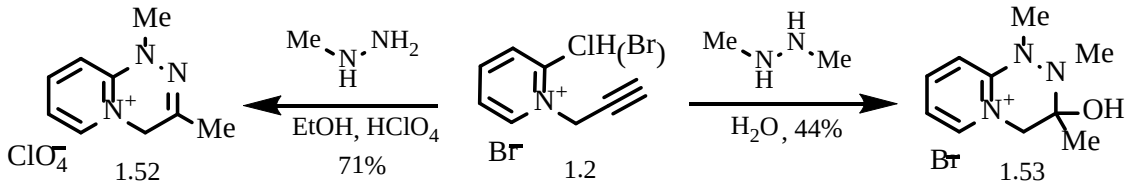


Схема 1.33

На відміну від галогенідів **1.2**, бромід 2-хлоро-*N*-етоксикарбоніл-метилпіридинію **1.7** з гідразином **1.54** і його заміщеними похідними дозволяє синтезувати відповідні піридинотриазини **1.55** та **1.56** або бромід імідазо[1,2-*a*]піридинію **1.57** (схеми 1.34 та 1.35) [70].

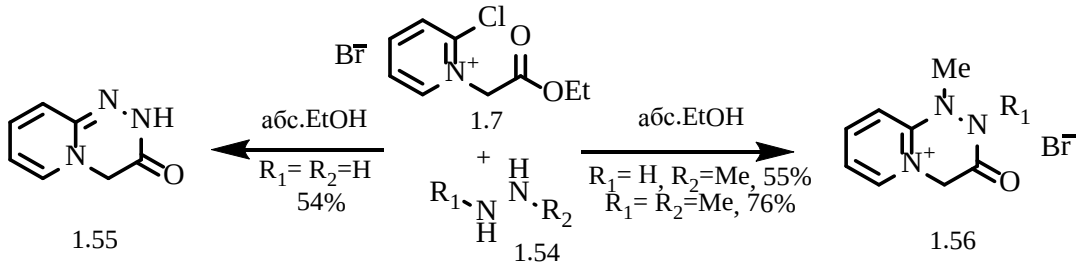


Схема 1.34

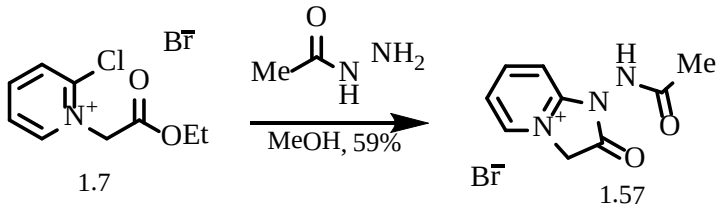


Схема 1.35

При взаємодії броміду 2-хлоропіридинію **1.4** із солями арилдіазонію протікає реакція азосполучення з утворенням похідних [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридинію **1.58** (схема 1.36) [120].

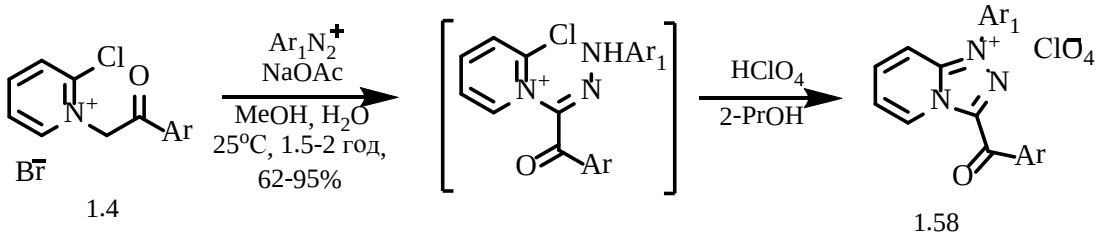
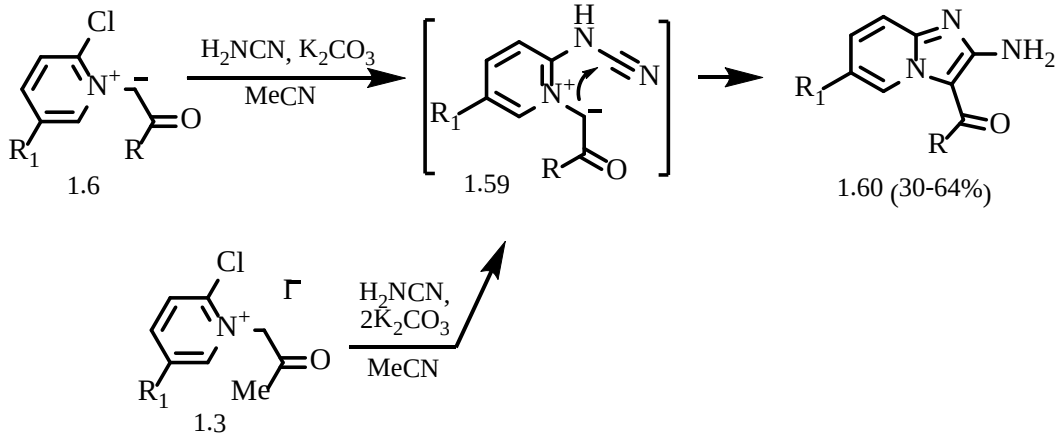


Схема 1.36

Авторами статті [58] вивчено взаємодію стійких ілідів **1.6** або 2-хлоропіридиній йодиду **1.3** з ціанамідом в присутності калій карбонату.

Реакція протікає через стадію утворення відповідного інтермедіату **1.59**. Подальша внутрішньомолекулярна циклізація за Торпом приводить до формування 2-аміноімідазо[1,2-*a*]піридинів **1.60** (схема 1.37).



R = Me, *t*-Bu, Ph, 4-FC_6H_4; R_1 = MeNH(O)CCH=C(Ph)

Схема 1.37

При введенні в реакцію з ціанамідом солі 2-хлоро-1-(2-етокси-2-оксоетил)піридинію **1.7** виділено продукт Ad_NE **1.61**. Гетероциклізація останнього в імідазолопіридин **1.62** протікає в тетрагідрофурані в присутності літій диізопропіламіду (ЛДА) [69]. Утворення кінцевого продукту **1.62** може бути здійснено одностадійно при взаємодії вихідних реагентів в присутності двох еквівалентів основи (схема 1.38).

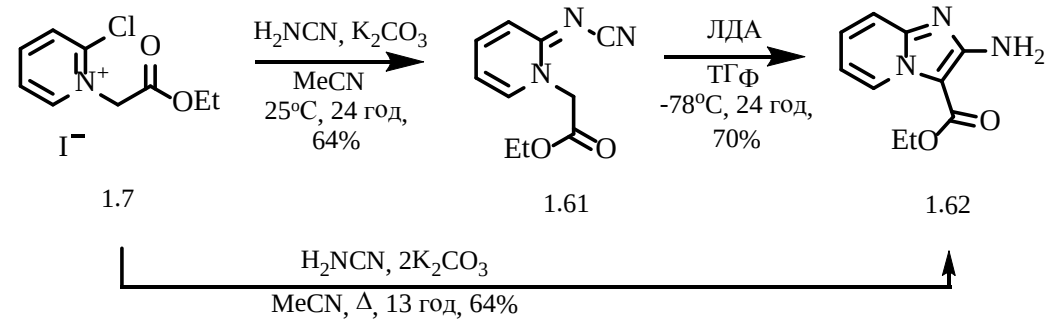


Схема 1.38

Взаємодією броміду 3-хлоро-2-фенацилізохінолінію **1.10** з аніліном та його заміщеним похідним **1.43** отримана система 1,2-дифеніл-1*H*-імідазо[1,2-*b*]ізохінолінію **1.63** (схема 1.39) [76].

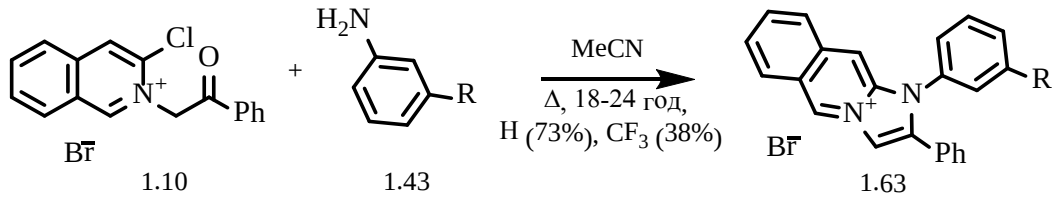
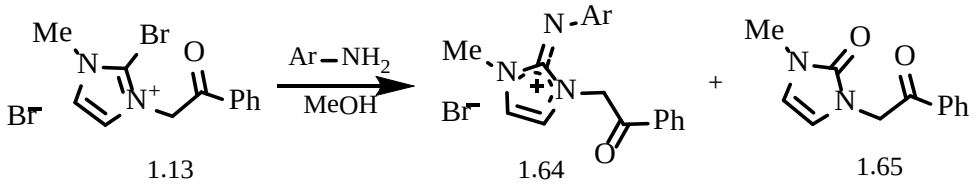


Схема 1.39

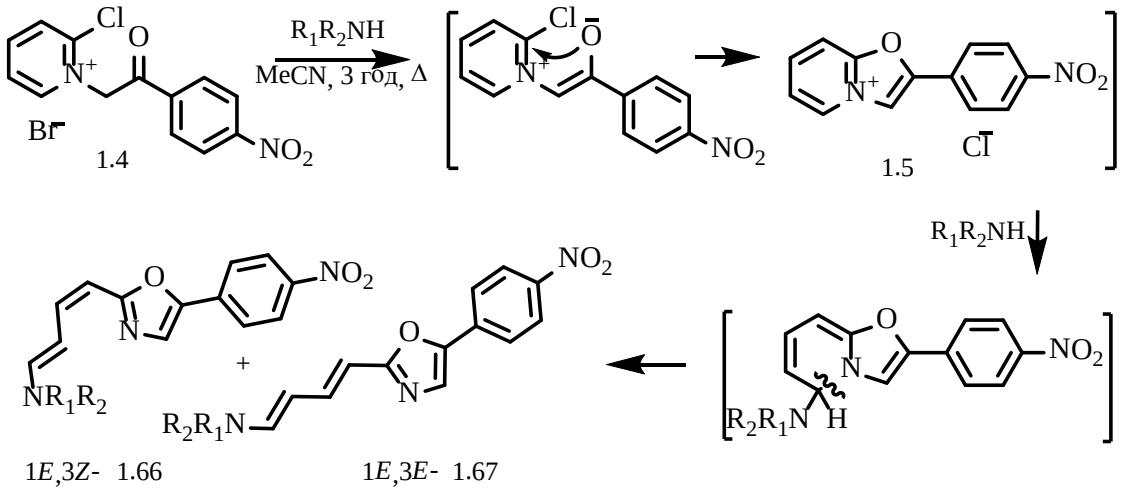
Нагрівання в метанолі солі 2-бромо-*N*-фенілімідазолію **1.13** з ариламінами приводить до суміші відповідних бромідів 2-(ариламін)-*N*-фенацилімідазолію **1.64** (22-44%) та імідазолону **1.65** з виходом ~ 10% (схема 1.40) [80].



Ar = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 3-$MeOC_6H_4$

Схема 1.40

В реакції з вторинними амінами бромід 1-(4-нітрофенацил)-2-хлоропіридинію **1.4** на першому етапі піддається внутрішньомолекулярній циклізації з утворенням проміжного продукту – солі оксазолію **1.5**. Надалі сполука **1.6** під дією надлишку вторинного аміну рециклізується з утворенням суміші π-ізомерів бутадієну-1,3 **1.66** і **1.67** (співвідношення ізомерів варіюється від 1:2 до 1:10) (схема 1.41) [121–123].

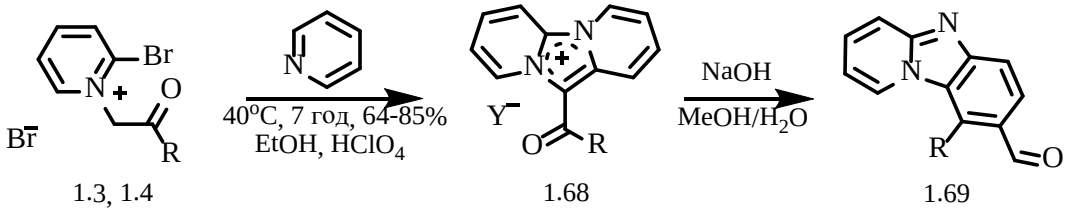


1*E*,3*Z*- 1.66 1*E*,3*E*- 1.67

$R_1 = R_2$ = Me, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_6$, $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, $(CH_2)_2NMe(CH_2)_2$

Схема 1.41

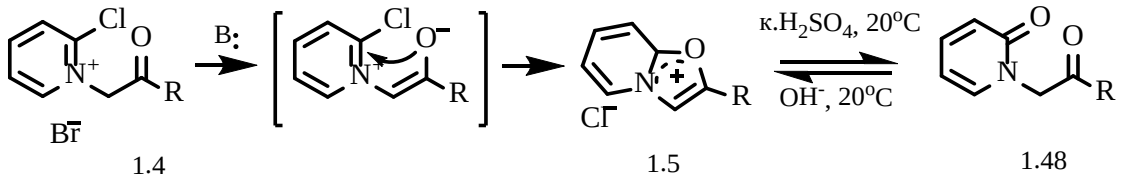
Взаємодією солей 2-галогенопіридинію **1.3** і **1.4** з піридином синтезована конденсована система **1.68** [14, 57, 77]. При нетривалому нагріванні в розчині лугу солі **1.68** піддаються рециклізації з утворенням похідних піридо[1,2-*a*]бензімідазолу **1.69**, що містять альдегідну групу (схема 1.42).



R = Me, 4-BrC_6H_4; Y = Br, ClO_4

Схема 1.42

В той же час, реакція солей з третинними амінами (триетиламіном, *N,N*-диметиланіліном або етилдиізопропіламіном) протікає з утворенням систем оксазоло[3,2-*a*]піридинію **1.5** (схема 1.43) [4, 6, 57].

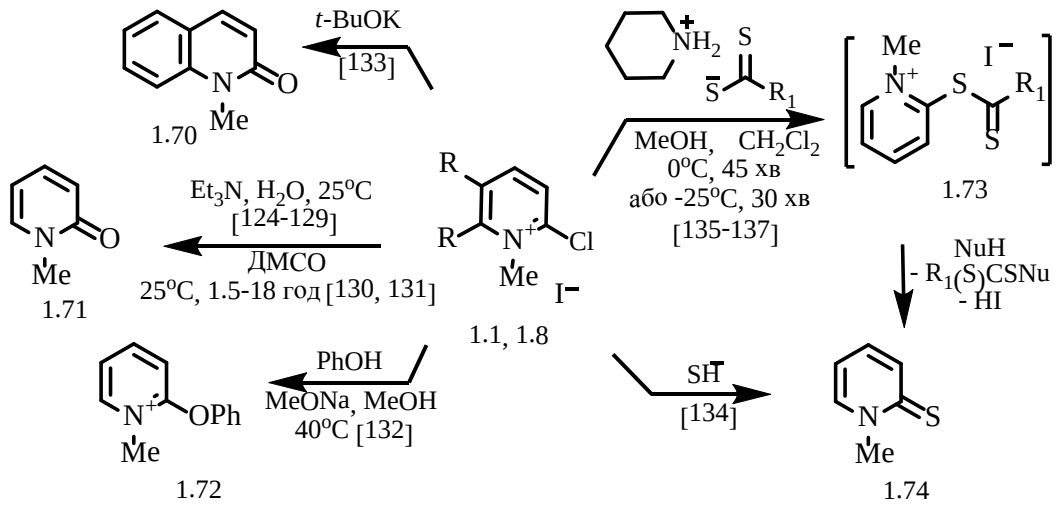


R = Ph, 4-MeC_6H_4

Схема 1.43

С. Реакції з *O*- та *S*-нуклеофілами.

Реагент Мукаями **1.1** та його аналоги взаємодіють з різними сульфур- і оксигеновмісними нуклеофілами, що дозволяє виділити наступні продукти (схема 1.44) [124–137]:



R = H, $(CH_2)_4$; R_1 = Me, Et, Bu, Ph

Схема 1.44

При дії насиченого розчину $NaHCO_3$ на сіль 2-хлоро-1-фенацил-піридинію **1.4** отримано піридон **1.48** (схема 1.45) [67]. Реакція KOCN із сіллю **1.4** у метанолі також дозволяє виділити піридон **1.48** (40%) [12].

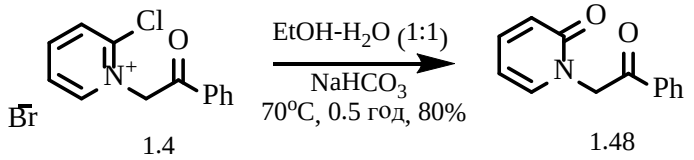
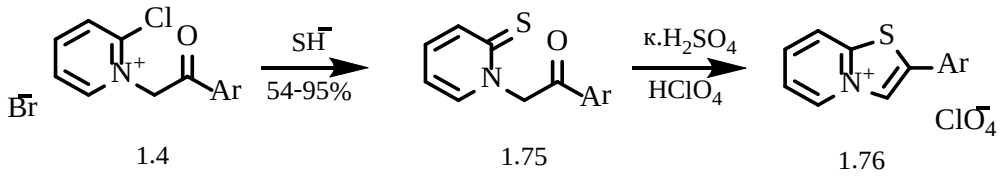


Схема 1.45

Аналогічно реагують солі Крьонке **1.4** з натрій (калій) гідросульфідом з утворенням тіонів **1.75**, які легко у кислому середовищі циклізуються у перхлорати тіазоло[3,2-*a*]піридинію **1.76** (схема 1.46) [3, 11, 16, 60, 64].



Ar = Ph, 4-BrC_6H_4, 4-$O_2NC_6H_4$, 4-$H_2NC_6H_4$, 4-$MeSC_6H_4$, 4-$MeO_2SC_6H_4$

Схема 1.46

Сіль **1.7** із надлишком NaSH в оцтовій кислоті перетворюється в очікуваний тіон **1.77** із виходом 67%. Однак конкуруючий процес, що починається із взаємодії солі та іліду, приводить до утворення домішки – індолізин-3-карбонової кислоти **1.78** (схема 1.47) [59].

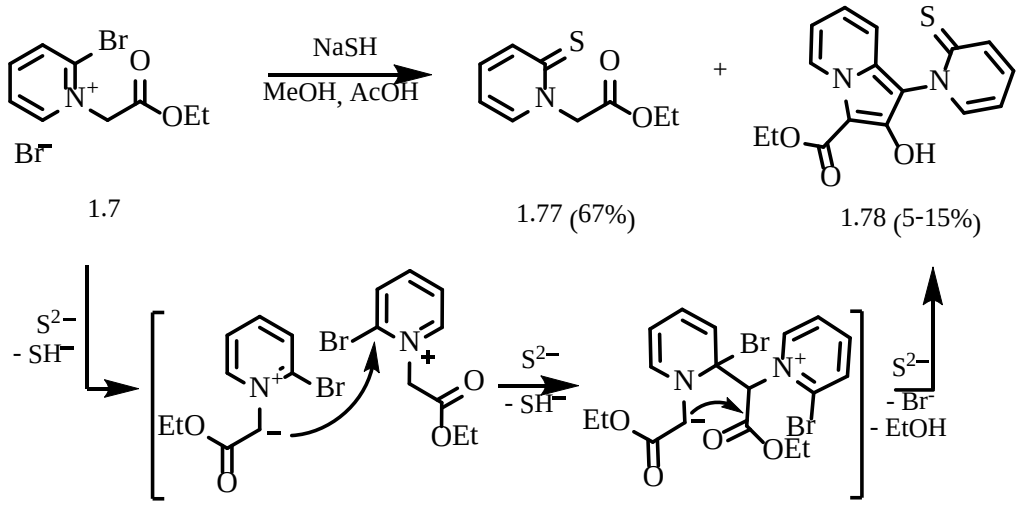


Схема 1.47

Солі **1.4** здатні реагувати з калій тіоціанатом (схема 1.48), реакція протікає при нагріванні впродовж 5-10 хв у гетерогеному (ацетонітрил) і гомогеному середовищі (водний етанол) з утворенням сполук **1.79** [8, 9].

Ar = Ph, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-$O_2NC_6H_4$; X = SCN, ClO_4

Схема 1.48

При взаємодії солі імідазолію **1.13** та KSCN у співвідношенні 1:3 при кімнатній температурі утворюється продукт Ad_NE –*N*-фенацилімідазол-2-тіон **1.80** (схема 1.49) [80].

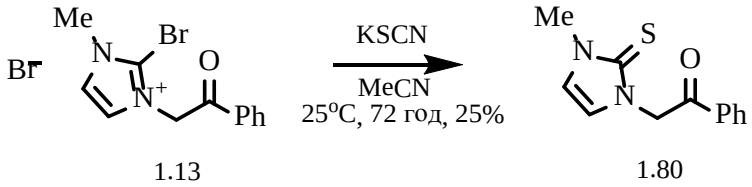
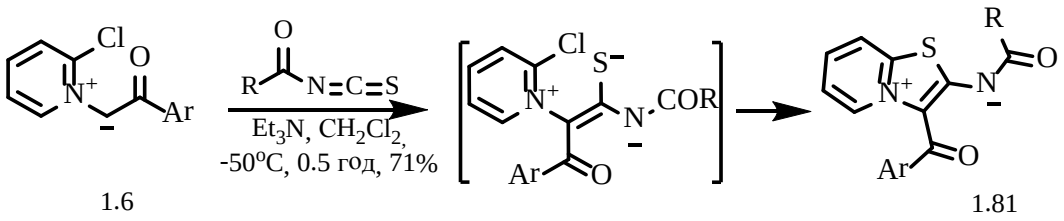


Схема 1.49

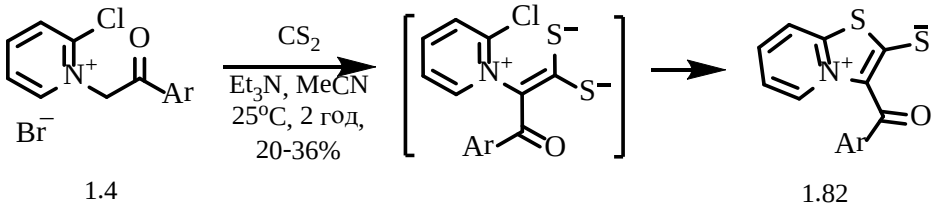
При взаємодії іліду **1.6** з 4-метилбензоїлізотіоціанатом виділено продукт **1.81**. Авторами запропоновано ймовірний механізм реакції (схема 1.50) [138].



Ar = 4-$O_2NC_6H_4$, R = 4-MeC_6H_4

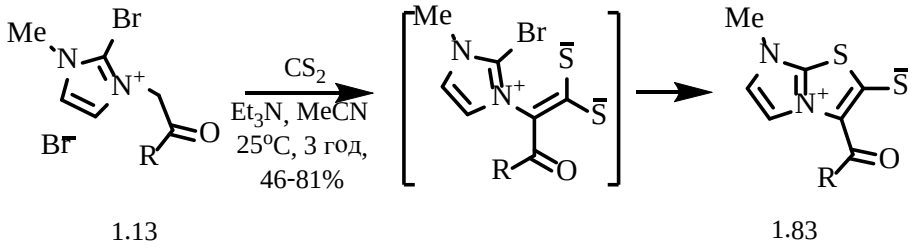
Схема 1.50

Аналогічний механізм реакції запропонований для взаємодії солі 2-галогенопіридинію **1.4** з CS_2 в присутності триетиламіну, що приводить до піридо[3,2-*a*]тіазол-2-тіолатів **1.82** (схема 1.51) [3, 7]. Подібно реагують солі 2-бромо-1-метил-1*H*-імідазолію **1.13** (схема 1.52) [81].



Ar = 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-$O_2NC_6H_4$

Схема 1.51



R = Me, Ph, 4-MeC_6H_4, 3-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, MeO

Схема 1.52

Реакція між карбоноксосульфідом та сіллю **1.4** приводить до 3-(4-нітробензоїл)тіазол[3,2-*a*]піридин-2-олату **1.84** з низьким виходом (схема 1.53) [3].

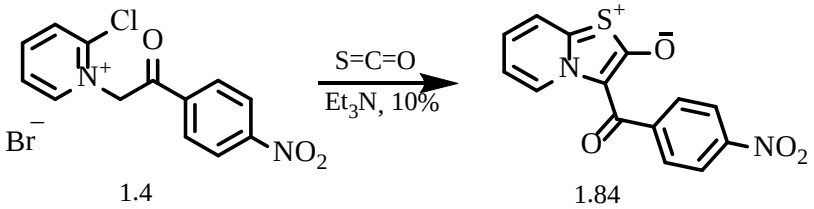


Схема 1.53

Сіль **1.7** з CS_2 навіть при чотириразовому надлишку останнього реагує у співвідношенні 2:1 з утворенням бетаїну **1.85** (схема 1.55) [10].

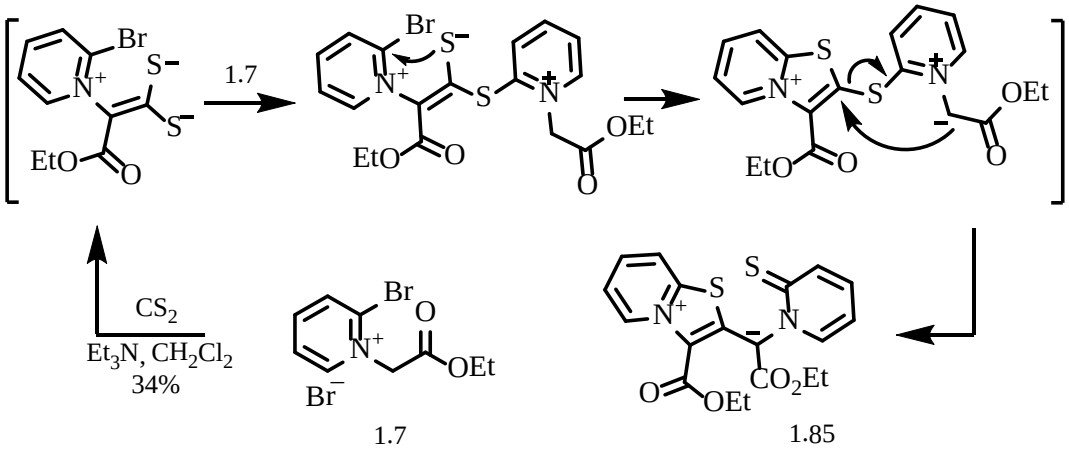


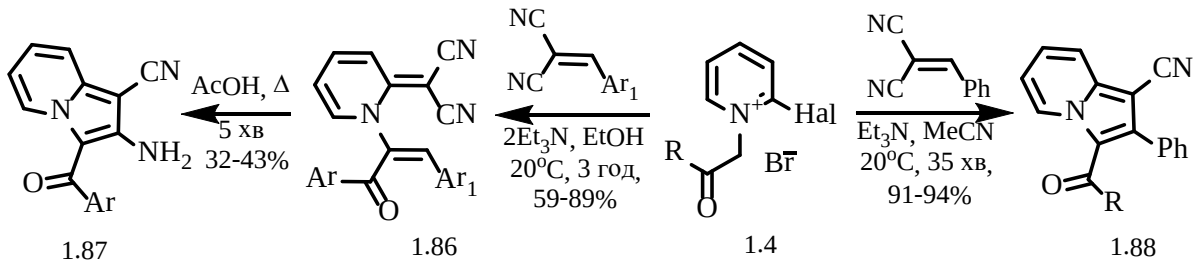
Схема 1.54

Таким чином, солі 2-галогенопіридинію в синтезах із реагентами, що містять нуклеофільний і електрофільний центри, дозволяють отримувати в одну стадію конденсовані гетероциклічні системи з містковим атомом нітрогену. Реакції часто протікають складно, що залежить від характеру і положення замісників, а також особливостей будови і властивостей реагентів. Не останню роль відіграють і умови проведення реакції такі як: розчинник, основа, температура, тривалість. Необхідно відзначити, що більшість запропонованих у розділі механізмів реакцій із різними нуклеофілами потребують уточнення, особливо для солей, здатних генерувати іліди піридинію.

1.2.2. Реакції солей 2-галогенопіридинію з активованими олефінами.

Реакції солей 2-галогенопіридинію з активованими олефінами можна поділити на дві категорії – із заміщенням або зі збереженням атома галогену. Перший тип взаємодії характерний для реакції солей 2-галогено-піридинію **1.4** з арилметиленмалонодинітрилами. Перебіг процесу метатезису олефінів зумовлено ймовірним формуванням відповідного інтермедіату та подальшим утворенням сполук **1.86**, які при

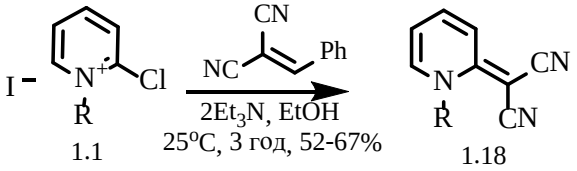
перекристалізації з AcOH циклізуються в індолізини **1.87** (схема 1.55) [107]. Тим часом, проведення реакції бензиліденмалонодинітрилу та солей **1.4** при ультразвуковому опроміненні в апротонному розчиннику дозволяє виділити 2-феніл-1-ціаноіндолізини **1.88** (схема 1.55) [139].



R = Ph, 4-ClC_6H_4, MeO;
Ar_1 = Ph, 4-FC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 3,4-$(MeO)_2C_6H_3$

Схема 1.55

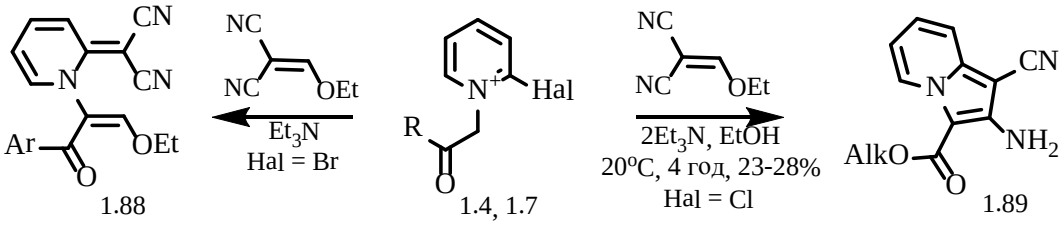
Взаємодія бензиліденмалононітрилу з реагентом Мукаями **1.1**, в присутності двох еквівалентів триетиламіну приводить до піридинів **1.18** (схема 1.56) [42].



R = Me, Et

Схема 1.56

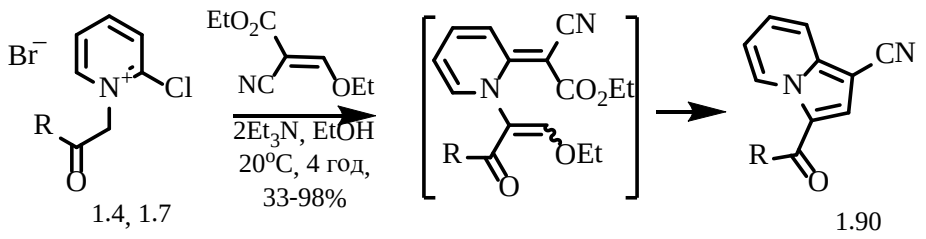
Авторами статті [140] на трьох прикладах описано взаємодію солей Крьонке **1.4** з етоксиметиленмалононітрилом. Отримані сполуки виділено у вигляді *Z*-ізомерів **1.88**. В той же час, заміна в солях 2-галогено-піридинію *N*-ароїльного фрагменту на естерний приводить до формування поліфункціональної гетероароматичної системи **1.89** (схема 1.57) [141].



Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, Alk = Me, Et

Схема 1.57

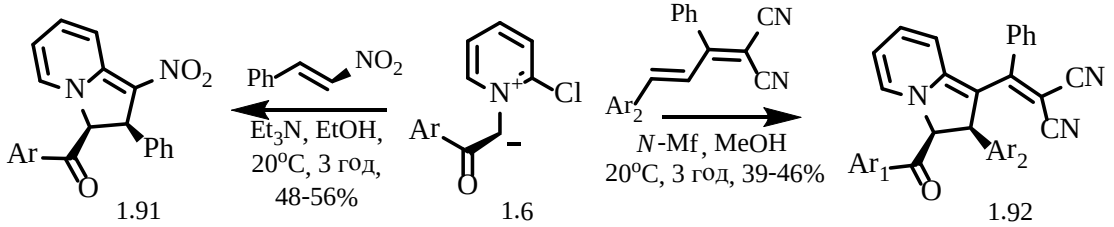
При введенні в реакцію із солями **1.4** та **1.7** етил 2-ціано-3-етоксиакрилату отримані інші результати (схема 1.58) [141]. Процес протікає з розривом подвійного етиленового зв'язку олефінів з подальшою циклізацією та декарбоксилюванням.



R = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, MeO, EtO

Схема 1.58

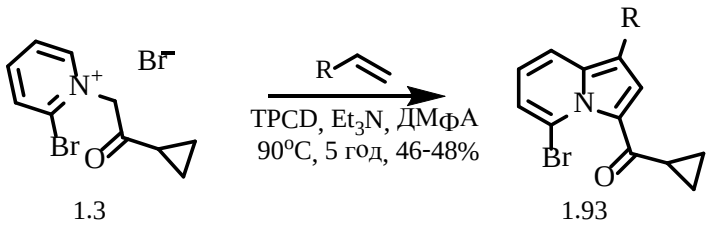
Наступними прикладами реакції солей із заміщенням атому галогену є взаємодія ілідів 2-хлоропіридинію **1.6** з ω-нітростиреном і *транс*-1,1-диціано-1,3-бутадієнами (схема 1.59) [142–144].



Ar = Ph, 4-EtC_6H_4, 4-ClC_6H_4; Ar_1 = Ph, 4-$MeOC_6H_4$; Ar_2 = Ph, 4-ClC_6H_4

Схема 1.59

Існує кілька реакцій із заміщеними олефінами, при яких атом галогену в 2-галогенопіридинієвих солях зберігається. Так, бромід 2-циклопропіл-2-оксоетилпіридинію **1.3** здатний до регіоселективного [3+2] циклоприєднання під дією TPCD (діхромат тетракіспіридинкобальту (II)) [61], взаємодіючи з акрилонітрилом або метилакрилатом (схема 1.60).



R = $MeCO_2$, CN

Схема 1.60

Професором Є. В. Бабаєвим і його колегами встановлено [145, 146], що взаємодія солі **1.4** (Ar = 4-$O_2NC_6H_4$) з диметиловом естером ацетилендикарбонової кислоти дає похідні 3-ацил-5-галогеноіндолізину **1.94**. Отримані сполуки **1.94** при тривалому зберіганні (в сухому вигляді або в розчині хлороформу), а також при дії Al_2O_3 перетворюються в тетрациклічну структуру **1.95** (схема 1.61).

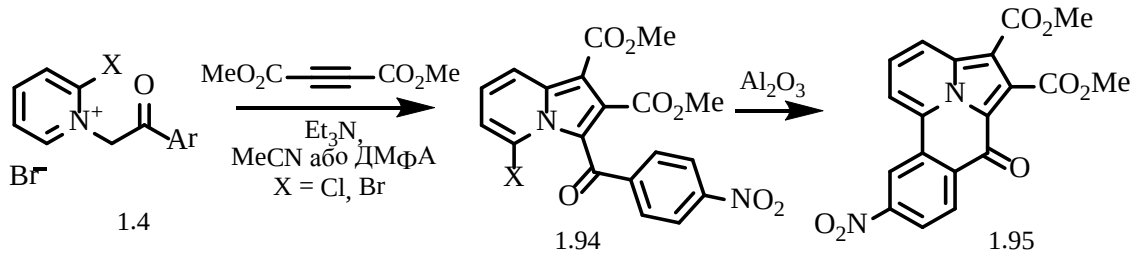


Схема 1.61

Аналогічно, з утворенням двох ізомерів реагує сіль **1.7** з диметиловим естером ацетилендикарбонової кислоти [147] (схема 1.62).

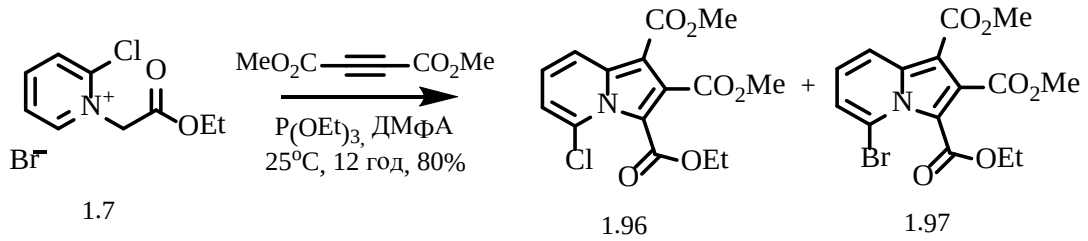


Схема 1.62

На напрямок реакцій солей 2-галогенопіридинію з активованими олефінами важливий вплив мають умови протікання синтезу. Про вплив вихідних речовин на кінцеві продукти судити важко через обмежену кількість прикладів.

Таким чином, узагальнення та систематизація відомих напрямків застосування солей 2-галогенопіридинію для синтезу гетероциклічних систем показало, що серед них особливий інтерес представляють саме галогеніди похідних *N*-карбонілметил-2-галогенопіридинію. Вони можуть бути перетворені у синтони з декількома реакційними центрами, що дає змогу далі проводити направлені гетероциклізації на їх основі. Проте, як видно з літературного огляду, синтетичний потенціал цих реагентів до

кінця ще не вивчений. Особливий інтерес являють мало вивчені галогеніди *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію, оскільки є поліфункціональними реагентами з близько розташованими різними реакційними центрами. Вони і були обрані нами у якості об'єктів дослідження, а саме, в реакціях із заміщеними похідними ацетонітрилу для заміни атома галогену в ядрі з можливою подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією за Торпом. Це дасть можливість розширити сферу застосування даних реагентів для синтезу нових конденсованих ароматичних систем з містковим атомом нітрогену.

РОЗДІЛ 2.
СИНТЕЗ СОЛЕЙ *N*-АЛКОКСИКАРБОНІЛМЕТИЛ(АЛІЛ)-2-ГАЛОГЕНОПІРИДИНІЮ

Аналіз літературних даних свідчить, що класичні методи синтезу 2-галогенопіридинієвих солей зводяться до кватернізації 2-галогено-піридину різноманітними алкілюючими реагентами в середовищі різних розчинників. Невисокі виходи та необхідність трудомістких способів очищення солей роблять методи незручними. Тому розробка зручних простих препаративних методів синтезу 2-галогенопіридинієвих солей із простих реагентів є актуальним завданням для здешевлення та доступного одержання подальших продуктів синтезу на їх основі. Пошук таких методів є одним із завдань даного дисертаційного дослідження.

У першому розділі відзначена робота, яка стосується синтезу броміду *N*-етоксикарбонілметил-2-хлоропіридинію (див. розд. 1., схема 1.7) [70]. Метод синтезу передбачає використання абс.EtOH та полягає в багатогодинному кип'ятінні суміші 2-хлоропіридину та етилового естеру бромооцтової кислоти. Наявність в реакційній сумуші води може привести до гідролізу солі **2.1**, що було доведено нами експериментально при відтворенні цього методу (схема 2.1). При цьому, очевидно, сіль **2.1**, яка утворюється на першому етапі, повністю гідролізує в умовах даної реакції з отриманям білої кристалічної сполуки – броміду *N*-карбоксиметил-2-гідроксипіридинію **2.2** з високим виходом.

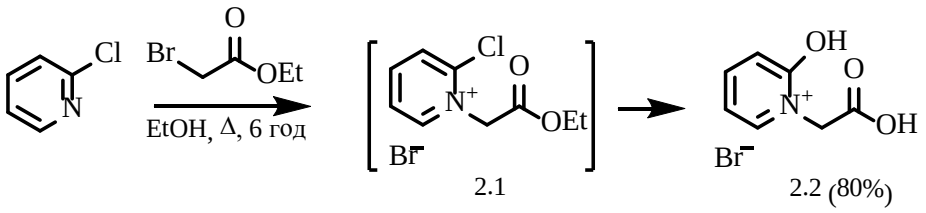
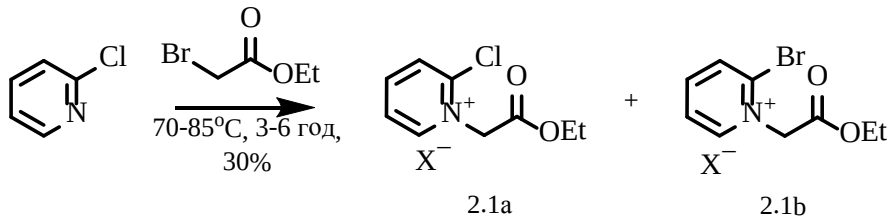


Схема 2.1

В спектрі ЯМР ^{1}H отриманої нами солі **2.2** реєструються сигнали чотирьох піридинієвих протонів та синглет метиленової групи в області

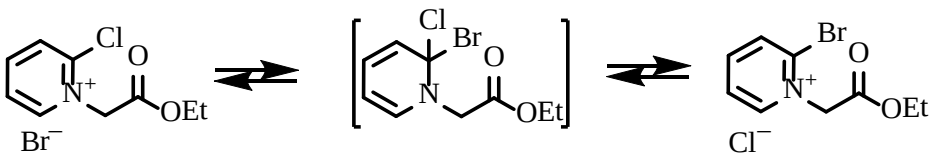
δ 4.56 м.ч. Протони гідроксильної групи піридинієвого циклу і карбоксильної групи в спектрі не проявляються внаслідок дейтерообміну. В мас-спектрі реєструється максимальний за інтенсивністю молекулярний пік *m/z* 154 (100), що відповідає катіон-радикалу $[M\text{-Br}]^{+\bullet}$ утвореної солі. Слід зазначити, що очікуваної піридинієвої солі **2.1** навіть у слідових кількостях отримати не вдалося.

Для запобігання можливого гідролізу була здійснена спроба синтезу солі 2-галогенопіридинію **2.1** за відсутності будь-якого розчинника. Так, суміш вихідних реагентів – 2-хлоропіридину та етилового естеру бромооцтової кислоти – нагрівали протягом від трьох до шести годин при температурі 70-85 ºС (схема 2.2). Після охолодження напівкристалічної реакційної суміші та подальшого ретельного промивання ацетоном від вихідних реагентів було виділено білу кристалічну речовину. Детальний аналіз спектра ЯМР ^{1}H отриманого продукту показав, що має місце подвоєння практично всіх сигналів, зокрема, метиленових протонів і протонів естерної функції, а також спостерігалося ускладнення мультиплетів піридинієвих протонів за рахунок різного екрануючого ефекту галогенів. Спектр ЯМР ^{13}C так само підтверджує подвоєння всіх сигналів. Такий характер сигналів свідчить про паралельне утворення хлориду *N*-(2-етокси-2-оксоетил)-2-бромопіридинію **2.1b**. Наявність в реакційному середовищі більш сильного нуклеофілу, бромід аніону, і приводить до обміну галогенів. Таким чином, отриманий нами продукт являє собою суміш солей **2.1a** та **2.1b** у співвідношенні 60:40.



X = Cl, Br

Схема 2.2



2.1a 2.1b

Схема 2.3

У мас-спектрі суміші солей **2.1a** та **2.1b** реєструються чотири основних піки молекулярних іонів *m/z* 200 $[M\text{-Cl}^{35}]^{+\bullet}$ (100), 202 $[M\text{-Cl}^{37}]^{+\bullet}$ (37), 244 $[M\text{-Br}^{79}]^{+\bullet}$ (36) і 246 $[M\text{-Br}^{81}]^{+\bullet}$ (35). Так само виявлені піки, що відповідають асоціатам молекулярних катіон-радикалів *m/z* 481 ($[M]^{+\bullet}$ + $[M\text{-Br}]^{+\bullet}$) (5), 525 ($[M]^{+\bullet}$ +$[M\text{-Cl}]^{+\bullet}$) (4). Завдяки спектральним характеристикам зафіксовано проходження реакції обміну, але неможливо відрізнити протиіони утворених солей.

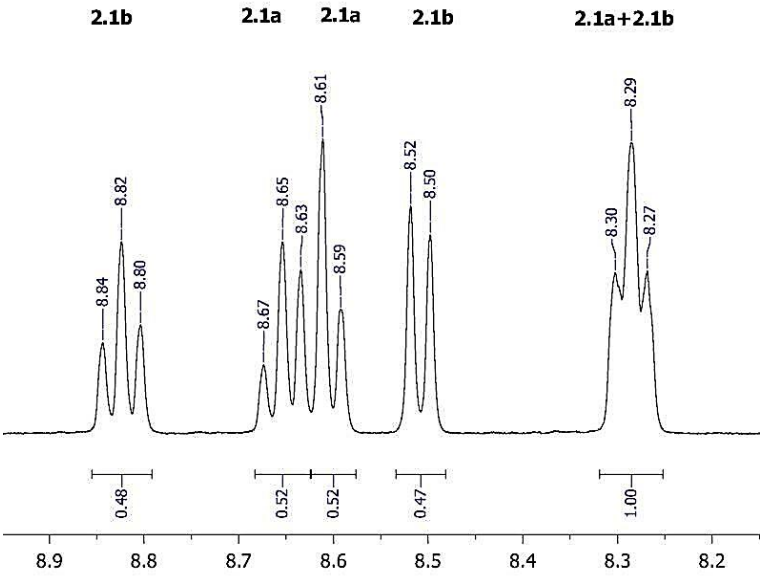
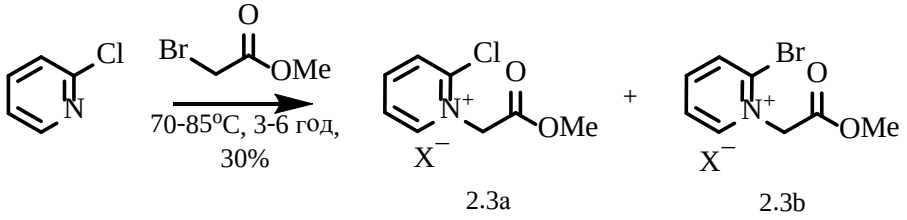


Рис. 2.1. Фрагмент спектра ЯМР ^{1}H суміші сполук 2.1a та 2.1b

Схожий перебіг реакції з утворенням продуктів обміну галогенів згадується у літературі на прикладах солей Мукаями (йодидів 2-галогено-*N*-алкілпіридинію) [52] та солі 2-хлоро-1-(2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетил)піридинію (солі Крьонке) [64] (розділ 1, схема 1.10). Але в статті французьких авторів [70] не згадується утворення продуктів обміну галогенів в піридинієвому циклі.

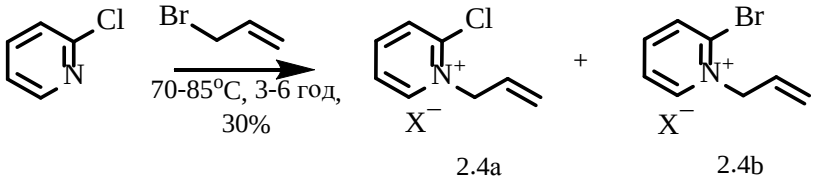
Також в ході дослідження була спроба кватернізації 2-хлоропіридину метиловим естером хлорооцтової кислоти з метою уникнути обміну галогенів в піридиновому кільці та збільшити вихід продукту реакції. Але через нижчу алкілюючу активність естеру хлорооцтової кислоти порівняно з естером бромооцтової кислоти при довготривалому нагріванні реакційної суміші (більше 12 год) при температурі 70-85 ºС не вдалося отримати очікуваної піридинієвої солі **2.1a** (X = Cl), навіть у слідових кількостях.

Ми спробували розширити даний метод отримання солей (нагрівання еквімолярних кількостей реагентів за відсутності розчинника) на інші алкілюючі агенти. Так, нами вперше було використано в якості реагентів метиловий естер бромооцтової кислоти та алілбромід. В результаті реакції були вперше синтезовані невідомі раніше солі 2-галогено-*N*-метоксикарбонілметилпіридинію **2.3a,b** (співвідношення солей **2.3a** та **2.3b** в суміші – 52:48) та *N*-аліл-2-галогенопіридинію **2.4a,b** (співвідношення солей **2.4a** та **2.4b** в суміші – 53:47) (схеми 2.4 та 2.5). Загальна спектральна картина отриманих сумішей солей **2.3a,b** та **2.4a,b** не змінюється. Аналогічно в спектрах ЯМР спостерігаються ускладнення та подвоєння сигналів атомів. В мас-спектрах солей присутні піки основних молекулярних катіон-радикалів *m/z* та їх асоціати.



X = Cl, Br

Схема 2.4



X = Cl, Br

Схема 2.5

Таким чином, нами запропоновано альтернативний простий та препаративно зручний метод синтезу солей 2-галогенопіридинію, який не передбачає використання розчинника. При цьому утворюється суміш піридинієвих солей з частковим обміном галогенів у циклі та сольової частини. Як буде показано в наступних розділах, наявність такої суміші не впливає на подальше успішне використання цих солей в якості вихідних реагентів в тонкому органічному синтезі.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР синтезованих речовин вимірювали на приладі Bruker Avance II 400: ^{1}H (400 МГц), ^{13}C (100 МГц) в розчині ДМСО-d_6, хімічні зсуви наведено відносно ТМС (внутрішній стандарт). Мас-спектри реєструвалися на приладах Varian 1200 L, MX-1321 з безпосереднім введенням зразка в іонне джерело, іонізуюча напруга 70 еВ.

Бромід *N*-карбоксиметил-2-гідроксипіридинію (2.2). Суміш 30.00 ммоль 2-хлоропіридину і 32.00 ммоль етилового естеру бромооцтової кислоти нагрівали в етанолі при 70–85 °С шість годин. Після охолодження додали до суміші 40 мл ацетону і залишали на одну добу при кімнатній температурі. Отриманий осад відфільтровували, промивали невеликою кількістю ацетону. Вихід 5.62 г (80 %), білі кристали, т. топ. 211 ^{o}C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 7.58 (1H, д, C^{6}H, J = 6.8), 7.39 (1H, дд, C^{4}H, J = 8.8, 7.0), 6.36 (1H, д, C^{3}H, J = 8.8), 6.17 (1H, т, C^{5}H, J = 6.8), 4.56 (2H, с, NCH_2). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 154 (100) [M-Br].

Синтез суміші солей 2-галогено-*N*-етоксикарбонілметил-піридинію (2.1). Суміш 30 ммоль 2-хлоропіридину і 32 ммоль етилового естеру бромооцтової кислоти нагрівали без розчинника при 70°С впродовж 6 год. Після охолодження до суміші додавали 40 мл ацетону і залишали на

24 год при кімнатній температурі. Отриманий осад відфільтровували, промивали невеликою кількістю ацетону.

Суміші сполук **2. 3**, **2.4** отримані аналогічно.

Суміш солей 2-хлоро-*N*-етоксикарбонілметилпіридинію (2.1a) та 2-бромо-*N*-етоксикарбонілметилпіридинію (2.1b) (співвідношення солей 2.1a : 2.1b – 52:48). Вихід 2.52 г (30 %), кристали білого кольору, т. топ.186 ^{o}C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.27–9.29 (1H, м, C^{6}H (2.1b)), 9.24–9.26 (1H, м, C^{6}H (2.1a)), 8.76 (1H, м, C^{4}H (2.1a)), 8.56–8.66 (2H, м, C^{3}H, C^{4}H (2.1b)), 8.52 (1H, д, C^{3}H, J = 8.1 (2.1a)), 8.26 (1H, т, C^{5}H, J = 6.7 (2.1a+2.1b)), 5.84 (2H, с, NCH_2 (2.1a+2.1b)), 4.27 (2H, дкв, CH_2, J = 7.1, J = 2.0 (2.1a+2.1b)), 1.25 (3H, тд, CH_3, J = 7.1, J = 0.9 (2.1a+2.1b)). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.63,164.56, 149.3, 149.0, 147.8, 139.8, 139.4, 133.8, 129.9, 126.8, 126.6, 119.1, 62.4, 61.9, 60.6, 59.4, 13.80, 13.76. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %)(катіон): 525 ([*M*]$^{+}$ +[*M*-Cl]$^{+}$) (4), 481 ([*M*]$^{+}$ + [*M*-Br]$^{+}$) (5), 246 [*M*-Br^{81}]$^{+}$ (35), 244 [*M*-Br^{79}]$^{+}$ (36), 202 [*M*-Cl^{37}]$^{+}$ (37), 200 [*M*-Cl^{35}]$^{+}$ (100).

Суміш солей 2-хлоро-*N*-метоксикарбонілметилпіридинію (2.3a) та 2-бромо-*N*-метоксикарбонілметилпіридинію (2.3b) (співвідношення солей 2.3a : 2.3b – 52:48). Вихід 2.40 г (30 %), кристали білого кольору, т. топ.164–165 ^{o}C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.45–9.49 (2H, м, C^{6}H (2.3a+2.3b)), 8.82 (1H, т, J = 8.2 C^{4}H (2.3b)), 8.65 (1H, д, C^{3}H, J = 7.8 (2.3a)), 8.60 (1H, д, J = 7.8 C^{4}H (2.3a)), 8.51 (1H, д, C^{3}H, J = 8.2 (2.3b)), 8.29 (2H, т, C^{5}H, J = 6.8 (2.3a+2.3b)), 5.93 (2H, с, NCH_2 (2.3a+2.3b)), 3.83 (6H, с, OCH_3 (2.3a+2.3b)). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 165.7, 149.9, 149.7, 149.6; 148.4; 147.7, 147.4; 139.8, 134.5, 130.5, 130.0, 127.4, 127.2, 96.0; 62.3, 59.9, 53.8. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %)(катіон): 497 ([*M*]$^{+}$ +[*M*-Cl]$^{+}$) (2.5), 232 [*M*-Br^{81}]$^{+}$ (72), 230 [*M*-Br^{79}]$^{+}$ (77), 188 [*M*-Cl^{37}]$^{+}$ (32), 186 [*M*-Cl^{35}]$^{+}$ (100).

Суміш солей 2-хлоро-*N*-алілпіридинію (2.4a) та 2-бромо-*N*-алілпіридинію (2.4b) (співвідношення солей 2.4a : 2.4b – 53:47). Вихід 2.11 г (30%), кристали білого кольору, т. топ. 32–33 °C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.58–9.59 (2H, м, H-6 (2.4a+2.4b)); 8.75 (1H, т, J = 8.1, H-4 (2.4b));

8.59 (1H, т, J = 7.8, H-3 (2.4a)); 8.54 (1H, д, J = 7.8, H-4 (2.4a)); 8.45 (1H, д, J = 8.1, H-3 (2.4b)); 8.23 (2H, т, J = 6.8, H-5 (2.4a+2.4b)); 6.08–6.16 (2H, м, =CH (2.4a+2.4b)); 5.55 (4H, уш. с, NCH_2 (2.4a+2.4b)); 5.41–5.48 (2H, м, $=CH_2$); 5.35 (2H, д, J = 18.0, (2.4a+2.4b)). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 150.1; 148.7; 148.5; 147.4; 139.4; 134.8; 130.9; 130.3; 130.0; 127.6; 127.4; 122.2; 122.0; 96.0; 63.9; 61.6. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %)(катіон): 200 $[M\text{-}Br^{81}]^+$ (50), 198 $[M\text{-}Br^{79}]^+$ (52), 156 $[M\text{-}Cl^{37}]^+$ (24), 154 $[M\text{-}Cl^{35}]^+$ (100).

РОЗДІЛ 3.

РЕАКЦІЇ СОЛЕЙ *N*-АЛКОКСИКАРБОНІЛМЕТИЛ(АЛІЛ)-2-ГАЛОГЕНОПІРИДИНІЮ З СН-КИСЛОТАМИ

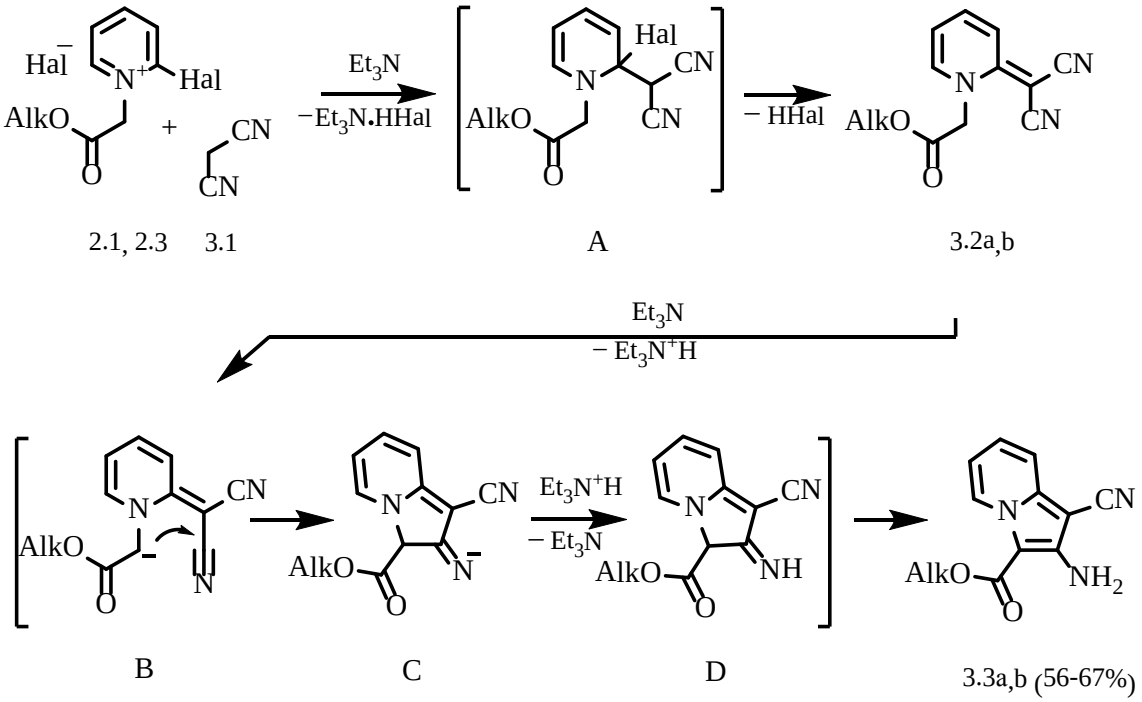
Солі *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію мають декілька реакційних центрів. Це дає можливість успішного використання таких солей як синтонів для конструювання гетероциклічних систем із наперед визначеним розташуванням гетероатомів в кільці. Практично це реалізується при взаємодії солей з різними комбінаціями *C*-нуклеофілів, що сприятиме дизайну нітрогеновмісних гетероциклів та введенні як фармакофорних угруповань, так і функціональних груп, здатних до подальших хімічних перетворень. Незважаючи на те, що перший представник – *N*-етоксикарбонілметил-2-бромопіридиній бромід – було отримано достатньо давно, до недавнього часу сполуки даного класу недостатньо широко застосовувалися для спрямованих гетероциклізацій. Лише нещодавно різними дослідниками на основі солей 2-галогенопіридинію отримані окремі представники піридотриазинових, індолізинових, імідазоло- та тіазолопіридинових систем (див. розд. 1., схеми 1.36, 1.37, 1.40, 1.49, 1.56, 1.57, 1.59, 1.60, 1.65). Систематично ж дослідження поведінки цих солей в реакціях із *C*-нуклеофілами не було проведено.

В цьому розділі будуть розглянуті нові приклади застосування солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію в реакціях виключно із *C*-нуклеофілами – заміщеними похідними ацетонітрилу з α-рухливим протоном ціанометиленової групи, а саме: похідними ціанооцтової кислоти (малонодинітрилом, ціанооцтовим естером, ціаноацетамідом, ціаноацетанілідами та тіоціанацетамідом), 2-ціанометилтіазолами та димером малонодинітрилу, при яких відбувається заміщення рухливого атома галогену в ядрі піридинію та наступною подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією за Торпом.

3.1. Взаємодія солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію з похідними ціанооцтової кислоти.

3.1.1. Взаємодія солей 2-галогенопіридинію з динітрилом малонової кислоти.

Згідно з метою дисертаційного дослідження нами вивчено взаємодію галогенідів *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію **2.1** та **2.3** з малонодинітрилом **3.1**. Реакція проходить при кімнатній температурі в етанолі за наявністю двох еквівалентів триетиламіну та приводить до утворення 2-аміно-1-ціаноіндолизин-3-карбоксилатів **3.3a,b** (схема 3.1). Механізм реакції схожий до інших відомих перетворень аналогічних солей 2-галогенопіридинію (див. розд. 1., схеми 1.20, 1.21) [15, 105, 106]. Так реакція, ймовірно, починається з атаки нуклеофільним центром депротонованої молекули малонодинітрилу **3.1** по електрофільному центру піридинієвої солі **2.1** (або **2.3**) з утворенням продуктів нуклеофільного приєднання **A**. Подальше відщеплення галогенід аніону та досить рухливого СН протону від диціанометильної групи під дією основи дає проміжні сполуки – піридини **3.2a,b**. Останні вдається виділити, якщо одразу після додавання основи до розчину реакційної суміші відфільтрувати новоутворені кристали. Однак, якщо реакційну суміш залишити на більш тривалий час, то відбувається подальша трансформація сполук **3.2a,b**. Наступне депротонування *N*-алкільного замісника приводить до генерування карбаніонів **B**. Утворений нуклеофільний центр внутрішньомолекулярно атакує електрофільний атом Карбону нітрильної групи з утворенням циклічних систем **C**, які після протонування перетворюються в імінонітрили **D**. Останні стабілізуються у вигляді ароматичних єнамінонітрилів **3.3a,b**.



2.3 Alk = Me; 2.1 Alk = Et; Hal = Cl, Br

3.2, 3.3 R = Me (a), Et (b)

Схема 3.1

Будова синтезованих сполук доведена з допомогою ІЧ спектрів, спектрів ЯМР ^{1}H та ^{13}C, а також мас-спектрометрії. Так, в спектрах ЯМР ^{1}H піридинів **3.2a,b** реєструються сигнали аліфатичних та ароматичних протонів із відповідними співвідношеннями інтегральних інтенсивностей, а також є сигнал протонів метиленової групи при δ 5.26-5.27 м.ч. В ЯМР ^{1}H спектрах індолізинів **3.3a,b** закономірно зникає сигнал метиленових протонів та при цьому реєструється чіткий сигнал протонів NH_2 групи при δ 6.35-6.36 м.ч. у вигляді широкого синглету. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук **3.3a,b** знайдено інтенсивні смуги поглинання NH_2, CN і C=O груп в областях 3341-3469, 2169-2179 і 1726-1747 см$^{-1}$, відповідно.

Слід зазначити, що дуже показовими є також дані ТШХ. Так, при УФ-опроміненні сполук **3.3a,b** спостерігається їх блакитна флуоресценція.

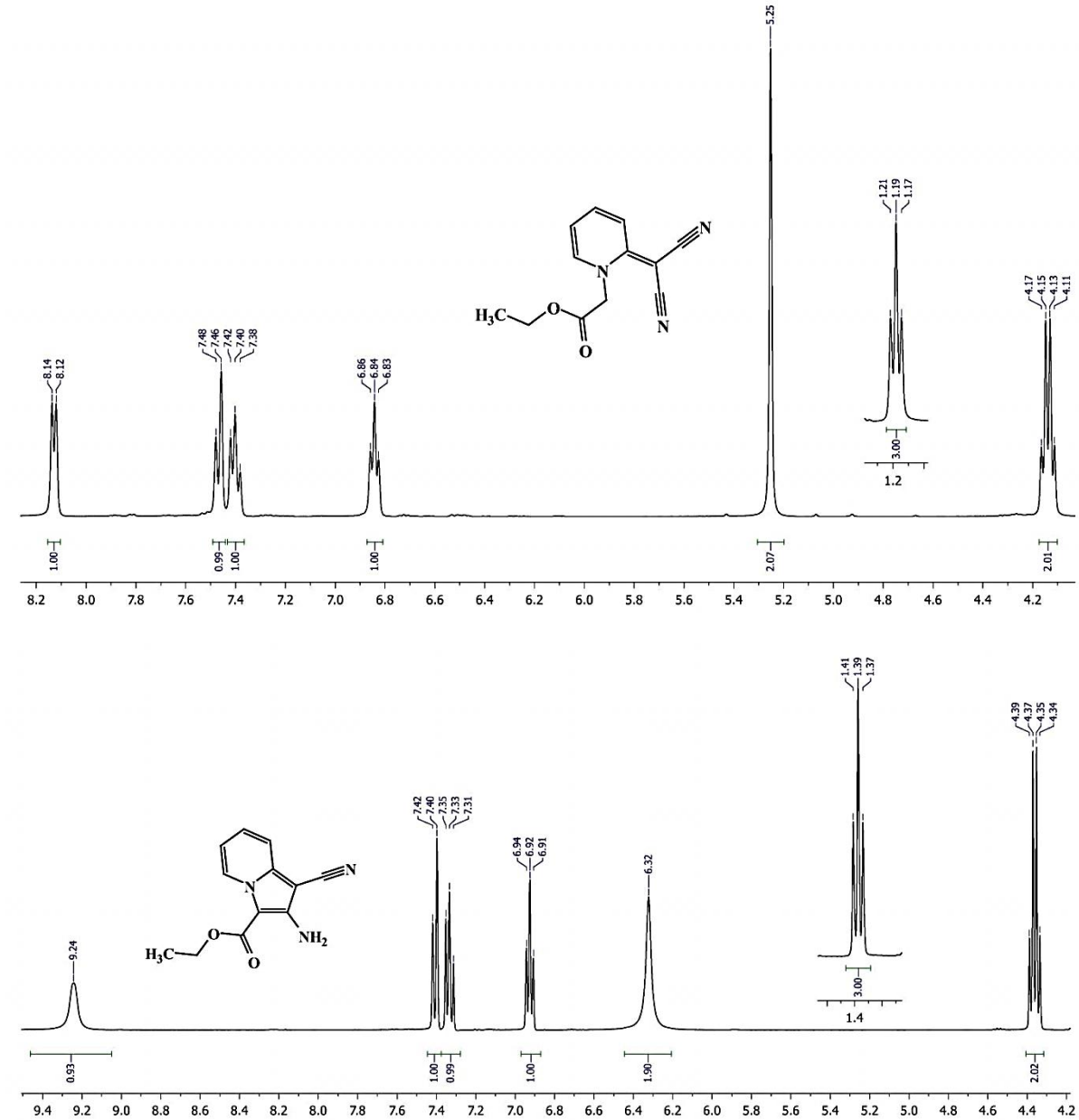
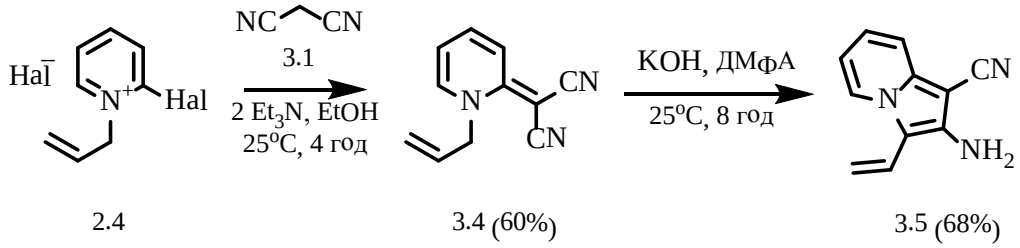


Рис. 3.1. Спектри ЯМР ^{1}H сполук 3.2b та 3.3b

Схожий перебіг реакції згадується у літературі [106] на прикладі взаємодії солей Крьонке (2-хлоро-1-(2-оксо-2-арилетил)піридиній бромідів) з малонодинітрилом (розділ 1, схема 1.19). А саме, в етанолі та присутності триетиламіну (2 екв.) протягом трьох годин утворюються відповідні індолізини **1.24** з високими, майже кількісними виходами реакції (90-96%). На думку авторів, на вихід продуктів реакції та швидкість її перебігу великий вплив має значна СН-кислотність метиленової групи в *N*-алкільному фрагменті солей Крьонке. Ми вважаємо, що за аналогією до солей Крьонке, зменшення СН-кислотності метиленової групи в солях **2.1**

та **2.3** приводить відповідно до зменшення виходів індолізинів **3.3a,b** (56-67%) та трохи уповільнює перебіг реакції.

На наступному етапі наших досліджень в реакції з малонодинітрилом було використано сіль **2.4**. Вона має нижчу СН-кислотність метиленової групи в *N*-алкільному фрагменті порівняно з солями **2.1** та **2.3**. При цьому в аналогічних умовах проведення реакції (EtOH, Et_3N) відбувається лише заміщення атома галогену в піридиновому ядрі з утворенням продукту реакції Ad_NE – 2-диціанометилен-1,2-дигідро-піридину **3.4**. Основності триетиламіну не вистачає для депротонування метиленової групи і утворення індолізинової системи, як в попередньому випадку. При витримуванні реакційної суміші продовж доби при кімнатній температурі подальша трансформація сполуки **3.4** не відбувається. Однак, при використанні сильнішої основи – КОН в ДМФА за 8 годин, як і очікувалось, утворюється індолізин **3.5** (схема 3.2).



Hal = Cl, Br

Схема 3.2

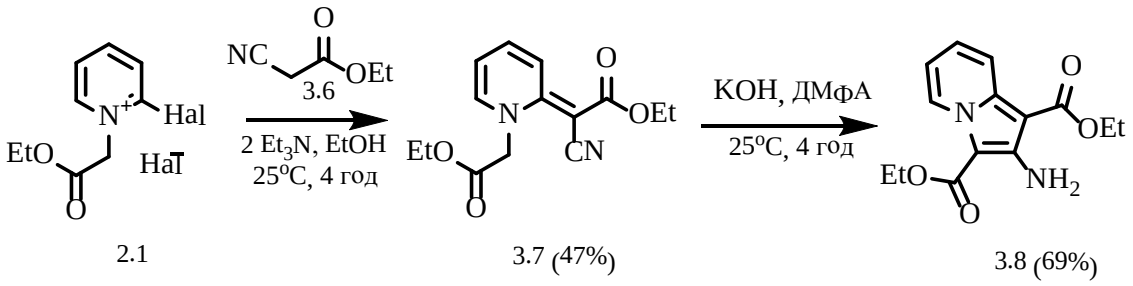
В ІЧ спектрі сполуки **3.4** присутні дві смуги валентних коливань нееквівалентних CN груп при ν 2165 і 2195 $см^{-1}$. В ІЧ спектрі індолізину **3.5**, простежуються характерні смуги валентних коливань NH_2 групи в області 3301-3409 $см^{-1}$. В спектрі ЯМР ^1H індолізину **3.5** закономірно зникає сигнал метиленових протонів NCH_2 групи та при цьому реєструється чіткий сигнал при δ 5.31 м.ч., віднесений до протонів NH_2 групи.

Судячи з трьох прикладів реакції солей **2.1, 2.3** та **2.4** з малонодинітрилом можна припустити, що основним фактором, який впливає на реакцію внутрішньомолекулярної циклізації за Торпом з

утворенням відповідних індолізинів **3.3** та **3.5**, є наявність α-рухливого протону між двома акцепторними замісниками, що і визначає легкість утворення карбаніонів **B** (схема 3.1).

3.1.2. Взаємодія солей 2-галогенопіридинію з естером ціаноцтової кислоти.

В попередньому підрозділі представлено вивчення реакції солей **2.1, 2.3-2.4** з нітрилом малонової кислоти та формуванням піридинів та індолізинової системи. На відміну від сильної СН-кислоти – малонодинітрилу (pK_a 11.1 [148]) етиловий естер ціанооцтової кислоти **3.6** проявляє слабшу СН-кислотність (pK_a 13.1 [149]). Це практично проявляється в тому, що при дії Et_3N в етанолі утворюється лише продукт заміщення атома галогену **3.7** (схема 3.3), який при тривалому витримуванні реакційної суміші не циклізується у відповідний аміноіндолізин (див. схема 3.2). У спектрі ЯМР ^{1}H піридину **3.7** зберігається двохпротонний сигнал NCH_2 групи, який чітко простежується при δ 5.18 м.ч. В його ІЧ спектрі присутня інтенсивна смуга валентних коливань при ν 2179 см$^{-1}$, характерна для спряженої сильно поляризованої групи CN, що підтверджує утворення саме неконденсованої сполуки **3.7**. У спектрі ЯМР ^{13}C сигнал ядра Карбону групи CN знаходиться при δ 121.63 м.ч. Утворення нового заміщеного піридину **3.7** доведено не лише різними методами спектроскопії, а й хімічним перетворенням. Завдяки вдалому стеричному розташуванню нітрильної групи та NCH_2 функції у синтезованій сполуці **3.7** під дією сильнішої основи – КОН легко відбувається внутрішньомолекулярна циклізація за Торпом з утворенням індолізину **3.8** (схема 3.3).

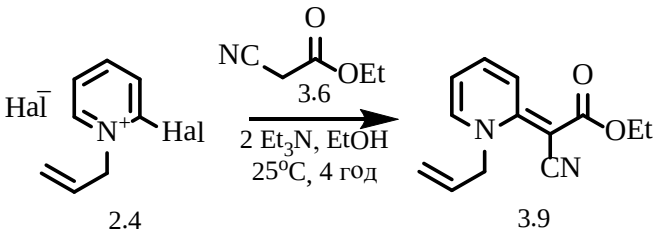


Hal = Cl, Br

Схема 3.3

Спектр ЯМР ^{1}H індолізину **3.8**, на відміну від свого попередника **3.7**, вже не містить двохпротонного сигналу NCH_2 групи, при δ 5.18 м.ч. Але з'являється, разом з тим, широкий сигнал групи NH_2, який знаходиться при δ 6.48 м.ч. Крім того, у ІЧ спектрі сполуки **3.8** відсутній сигнал валентних коливань групи CN. Загалом все це вказує на утворення пірольного циклу.

Паралельно було здійснено вивчення реакції солей *N*-аліл-2-галогенопіридинію **2.4** в аналогічних умовах (EtOH, Et_3N) з етиловим естером ціанооцтової кислоти **3.6** з метою отримання піридину **3.9** **(**схема 3.4).



Hal = Cl, Br

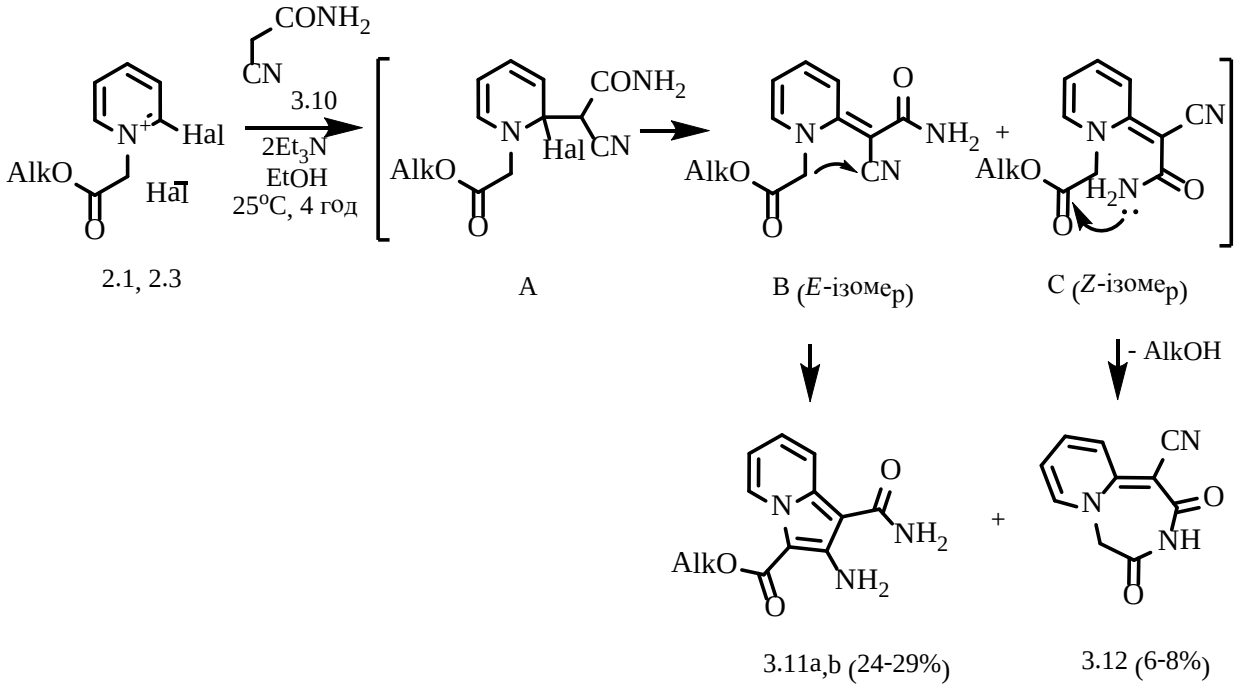
Схема 3.4

Виявилось, що ця взаємодія викликає певні труднощі. Аналіз результатів тонкошарової хроматографії реакційної суміші свідчить про складний процес перебігу реакції та утворення великої кількості продуктів. На нашу думку на це впливають кілька факторів. Алільний замісник є слабшим акцептором у порівнянні з алкоксикарбонілметильним, що знижує реакційну здатність 2-хлоропіридинієвого фрагменту. Це приводить до зниження виходу і збільшення тривалості перебігу реакції. Крім того, сполуки з алільним замісником у порівнянні з алкоксикарбонілметильним,

мають нижчу температуру топлення і кращу розчинність, що ускладнює їх виділення та очистку. Як наслідок, продукти реакції утворюються в такій кількості, що сполуку **3.9** виділити в аналітично чистому вигляді та ідентифікувати не вдається.

3.1.3. Взаємодія солей 2-галогенопіридинію з ціаноацетамідом.

На наступному етапі дослідження заміна в СН-кислотній компоненті алкоксильної групи на аміногрупу дозволила отримати інші результати. Так, при взаємодії солей **2.2, 2.3** з іншим похідним ціаноцтової кислоти – ціаноацетамідом **3.10**, в присутності двох еквівалентів триетиламіну впродовж 4 годин, виділено суміш 2-аміноіндолізин-1-карбоксамідів **3.11a,b** та 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу **3.12** у співвідношенні ~ 3:1 (схема 3.5).



2.3 Alk = Me; 2.1 Alk = Et; Hal = Cl, Br

3.11 Alk = Me (a), Et (b)

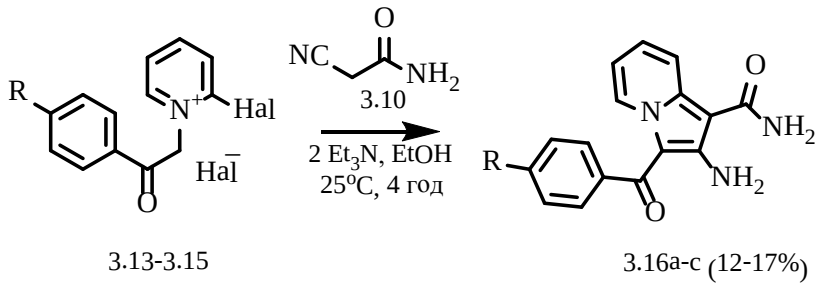
Схема 3.5

Реакція, ймовірно, починається з нуклеофільної атаки генерованого карбаніону із утворенням адуктів **A**, подальше дегідрогалогенування приводить до формування проміжних ізомерів **B** та **C** (*E*- і *Z*-структури). На останньому етапі в результаті реалізації двох типів циклізації формуються пірольний цикл індолізинів **3.11a,b** і діазепіновий цикл сполуки **3.12**. Переважне утворення *E*-ізомеру проходить завдяки вдалому стеричному розташуванню CN-групи, її меншому об'єму порівняно з амідною групою, що не заважає легкому обертанню навколо одинарного зв'язку. Також, термодинамічно більш вигідним є утворення ароматичного п'ятичленного циклу з меншим кутовим напруженням зв'язків, ніж семичленного. Наявність цих факторів, і приводить переважно до утворення продуктів **3.11a,b**.

Для ідентифікації діазепіну **3.12** реакційну суміш сполук **3.11a,b** та **3.12** розділяли за допомогою хроматографії на колонці (елюент – суміш ацетон-гексан, 3:5). Дані фізико-хімічних досліджень підтверджують будову синтезованих сполук **3.11a,b** та **3.12**. Так, крім сигналів протонів піридинового циклу у відповідних областях, спектри ЯМР ^{1}H індолізинів **3.11a,b** містять сигнали протонів груп NH_2 та $CONH_2$. Останні проявляються у вигляді двох широких синглетів при δ 6.51-6.60 м.ч. та 6.74-6.99 м.ч. Спектр діазепіну **3.12** містить сигнал протонів метиленової групи при δ 4.89 м.ч. При УФ-опроміненні індолізинів **3.11a,b** спостерігається їх блакитна флуоресценція, яка відсутня у сполуки **3.12**.

Введення в реакцію із ціаноацетамідом солей з більшою CH-кислотностю метиленової групи в *N*-алкільному фрагменті – солей Крьонке **3.13-3.15** – дозволяє отримати виключно індолізини **3.16a-c** (схема 3.6). Більша CH-кислотность солей Крьонке не сприяє підвищенню виходів продуктів реакції (12-17%). В спектрах ЯМР ^{1}H синтезованих індолізинів **3.16a-c** реєструються сигнали протонів груп NH_2 та $CONH_2$, які проявляються у вигляді двох широких синглетів при δ 5.92-6.03 м.ч. та 7.05-

7.08 м.ч. При УФ-опроміненні індолізинів спостерігається їх блакитна флуоресценція.

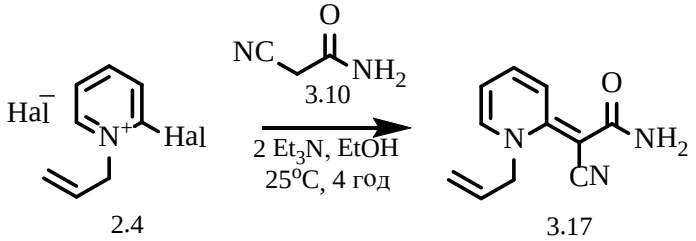


3.13 R = H, 3.14 R = Cl, 3.15 R = MeO; Hal = Cl, Br

3.16 R = H (a), Cl (b), MeO (c)

Схема 3.6

Не вдалось отримати позитивних результатів, а саме утворення піридину **3.17** при взаємодії солей *N*-аліл-2-галогенопіридинію **2.4** та ціаноацетаміду **3.10** в етанолі та присутності триетиламіну (схема 3.7). Аналогічно до реакції солей **2.4** з етиловим естером ціанооцтової кислоти (див. розділ 3.1.2, схема 3.4) тут також утворюється велика кількість продуктів, про що свідчить аналіз результатів тонкошарової хроматографії та дані хромато-мас-спектрів реакційних сумішей. При цьому продукт реакції **3.17** також не вдалось виділити в аналітично чистому вигляді та ідентифікувати.

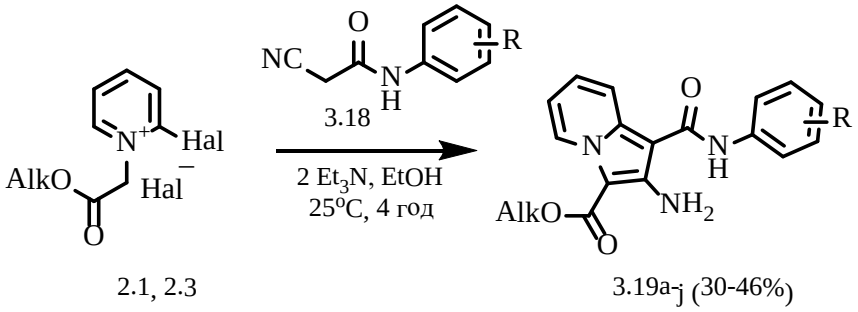


Hal = Cl, Br

Схема 3.7

3.1.4. Взаємодія солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію з анілідами ціанооцтової кислоти.

На наступному етапі наших досліджень в реакцію з солями 2-галогенопіридинію **2.1** та **2.3** було введено 2-ціано-*N*-арилацетаміди **3.18a-e**. Взаємодія протікає через ланцюг каскадних перетворень та приводить до 2-аміно-1-карбамоїліндолізин-3-карбоксилатів **3.19a-j** (схема 3.8).



2.3 Alk = Me; 2.1 Alk = Et; Hal = Cl, Br

3.18 R = H (a); 2-Me (b); 3-Me (c); 4-Me (d); 2-MeO (e)

3.19 Alk = Me, R = H (a); Alk = Me, R = 2-Me (b); Alk = Me, R = 3-Me (c); Alk = Me, R = 4-Me (d); Alk = Me, R = 2-MeO (e); Alk = Et, R = H (f); Alk = Et, R = 2-Me (g); Alk = Et, R = 3-Me (h); Alk = Et, R = 4-Me (i); Alk = Et, R = 2-MeO (j)

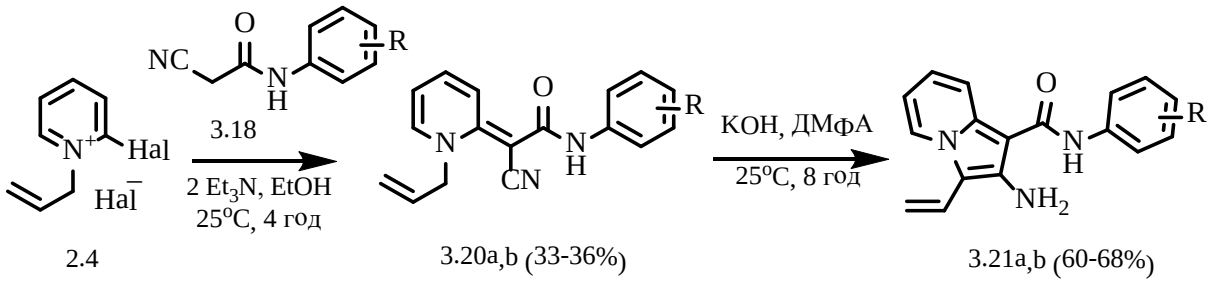
Схема 3.8

Про формування індолізинової системи свідчить наявність в спектрах ЯМР ^{1}H та ІЧ сполук **3.19a-j** широкого синглету NH_2 групи при δ 6.31-6.40 м.ч. та характерних смуг її валентних коливань при ν 3361-3500 см$^{-1}$. Мас-спектри індолізинів **3.19a-j** характеризуються наявністю піку молекулярного іона інтенсивністю 21-28%, а максимальний за інтенсивністю пік відповідає продукту елімінування молекули заміщеного аніліну. При УФ-опроміненні індолізинів **3.19a-j** спостерігається їх блакитна флуоресценція.

Схожий перебіг реакції згадується у літературі [68], при взаємодії солей Крьонке з 2-ціано-*N*-арилацетамідами (розділ 1, схема 1.23). У

данному випадку також отримано конденсовані системи – заміщені 2-аміно-3-ароїліндолізини **1.30** з низькими виходами продуктів реакції (13-39%).

У той же час, при взаємодії 2-ціано-*N*-арилацетамідів **3.18b,d** з сіллю **2.4** утворюються піридини **3.20a,b** (схема 3.9). Останні вдається виділити з невисокими виходами зі складної реакційної суміші завдяки їх поганій розчинності на відміну від сполук **3.9** та **3.17** (див. розділ3.1.2, схема 3.4 та розділ 3.1.3, схема 3.7). Основності триетиламіну і тут не вистачає для депротонування метиленової групи та утворення конденсованої ароматичної системи. При витримуванні реакційної суміші впродовж доби при кімнатній температурі подальша трансформація сполук **3.20a,b** не відбувається. Однак, при використанні сильнішої основи – КОН в ДМФА за 8 годин відбувається утворення індолізинів **3.21a,b**. Спектри ЯМР ^{1}H індолізинів **3.21a,b**, на відміну від своїх попередників **3.20a,b**, вже не містять двохпротонного сигналу NCH_2 групи, при δ 4.84-4.94 м.ч. Але з'являється, разом з тим, широкий сигнал групи NH_2, який знаходиться при δ 5.33 м.ч.



Hal = Cl, Br

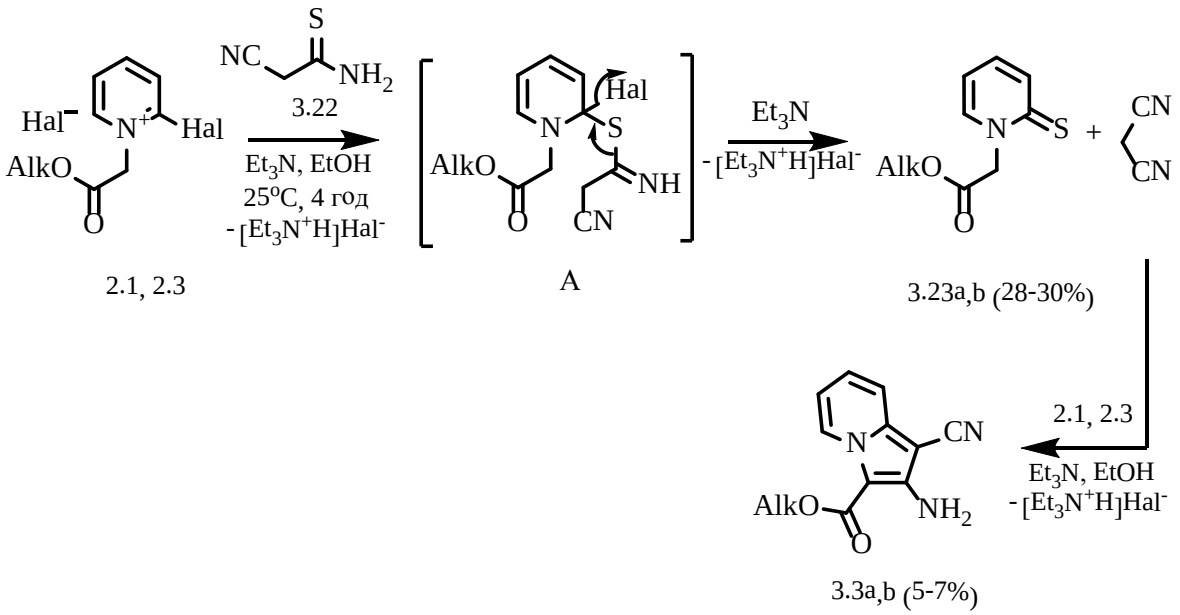
3.18 R = 2-Me (b); 4-Me (d)

3.20, 3.21 R = 2-Me (a); 4-Me (b)

Схема 3.9

3.1.5. Взаємодія солей 2-галогенопіридинію з ціанотіоацетамідом.

Введення в реакцію з солями 2-галогенопіридинію субстратів з декількома нуклеофільними центрами представляє як науковий, так і практичний інтерес. Особливу увагу в ряду поліфункціональних субстратів приділяють ціанотіоацетаміду. Характерною властивістю цього субстрату є реакційна здатність, зумовлена наявністю трьох нуклеофільних центрів (N-, S-атомів тіоамідної групи та C-атому депротонованої метиленової групи). Така поліфункціональність розкриває їх синтетичні можливості, але часто сприяє неселективному перебігу реакцій та викликає певні експеримент-тальні труднощі при розділенні та ідентифікації продуктів реакції, що в результаті зменшує препаративну цінність таких синтезів [151]. Так, нами вперше введено ціанотіоацетамід **3.22** в реакцію з солями 2-галогено-піридинію **2.1** та **2.3** в етанолі та присутності триетиламіну. В результаті взаємодії утворюються переважно піридин-2(1*H*)-тіони **3.23a,b** (схема 3.10). Слід зазначити, що основні продукти містять в якості домішки індолізини **3.3a,b**.



2.3 Alk = Me; 2.1 Alk = Et; Hal = Cl, Br

3.3, 3.23 Alk = Me (a); Et (b)

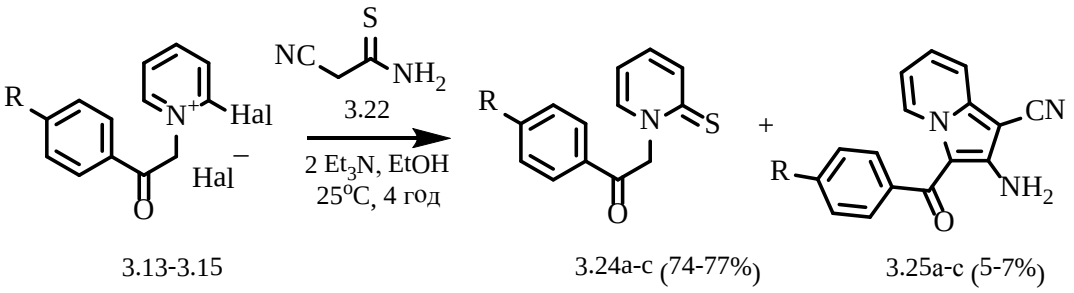
Схема 3.10

Ми припускаємо можливість протікання процесу через проміжні сполуки **A**. Подальше елімінування малонодинітрилу приводить до утворення тіонів. Наявність малонодинітрилу в реакційній суміші створює можливість протікання конкурентної реакції з вихідною сіллю **2.1** (або **2.3**) та утворення в якості побічного продукту індолізину **3.3a,b**. Кількість індолізину **3.3a,b** не перевищує 5-7%, що узгоджується з результатами аналізу мас-спектрів та спектрів ЯМР ^{1}H реакційних сумішей (див. розділ 3.1.1). Для ідентифікації індолізину **3.3a,b** використовували також зустрічний синтез солей **2.1** та **2.3** з малонодинітрилом та порівняльну тонкошарову хроматографію.

В ІЧ спектрах речовин **3.23a,b** спостерігаються смуги поглинання C=S групи в області ν 1228-1231см$^{-1}$. У спектрах ЯМР ^{13}C сигнали ядер карбону групи C=S знаходиться при δ 179.90-179.91 м.ч. В спектрах ЯМР ^{1}H піридинтіонів протони метиленової групи проявляються у вигляді синглету при δ 5.25-5.26 м.ч. У мас-спектрах піридинів **3.23a,b** присутні сигнали m/z, що відповідають їх молекулярній масі.

Крім того, нами вивчено взаємодію солей Крьонке **3.13-3.15** із ціанотіоацетамідом **3.22** в аналогічних умовах (EtOH, Et_3N, кімнатна температура). При цьому загальна картина продуктів реакції не змінюється. В результаті утворюються суміші піридин-2(1*H*)-тіонів **3.24a-c** та індолізинів **3.25a-c** (схема 3.11). Кількість індолізинів **3.25a-c** також не перевищує 5-7%. Аналогічно до попередньої взаємодії (схема 3.10) в ході реакції протікає елімінування малонодинітрилу, що створює можливість протікання конкурентної реакції з вихідною сіллю Крьонке **3.13-3.15**. Для ідентифікації індолізинів також використовували зустрічний синтез солей **3.13-3.15** з малонодинітрилом, результати аналізу мас-спектрів та спектрів ЯМР ^{1}H реакційних сумішей узгоджуються з літературними даними. При УФ-опроміненні індолізинів **3.25a-c** спостерігається їх блакитна флуоресценція. Виражена CH-кислотность метиленової групи в *N*-алкільному фрагменті солей Крьонке **3.13-3.15** порівняно з солями **2.1** та **2.3**

сприяє підвищенню виходів продукту реакції **3.24a-c** (74-77%) порівняно з виходами **3.23a,b** (28-30%).



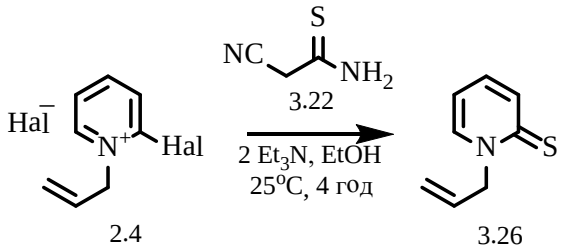
3.13 R = H, 3.14 R = Cl, 3.15 R = MeO; Hal = Cl, Br

3.24, 3.25 R = H (a), Cl (b), MeO (c)

Схема 3.11

В ІЧ спектрах речовин **3.24a-c** спостерігаються інтенсивні смуги поглинання C=S групи в області 1222-1231 см$^{-1}$. У спектрах ЯМР ^{13}C сигнали ядер карбону C=S групи проявляється при δ 190.0-191.6 м.ч. В спектрах ЯМР ^{1}H піридинтіонів **3.24a-c** протони метиленової групи проявляються у вигляді синглету при δ 6.02-6.08 м.ч.

Також нами було вивчено взаємодії ціанотіоацетаміду **3.22** із сіллю *N*-аліл-2-галогенопіридинію **2.4** в аналогічних умовах (EtOH, Et_3N, кімнатна температура) (схема 3.12). Як і у випадку реакцій солей **2.4** з етиловим естером ціанооцтової кислоти (розділ 3.1.2, схема 3.4) та ціаноацетамідом **3.10** (розділ 3.1.3, схема 3.7) дана взаємодія протікає складно. Ймовірно, у ході реакції утворюється продукт **3.26** у вигляді оливи, який при кімнатній температурі на повітрі осмоляється.

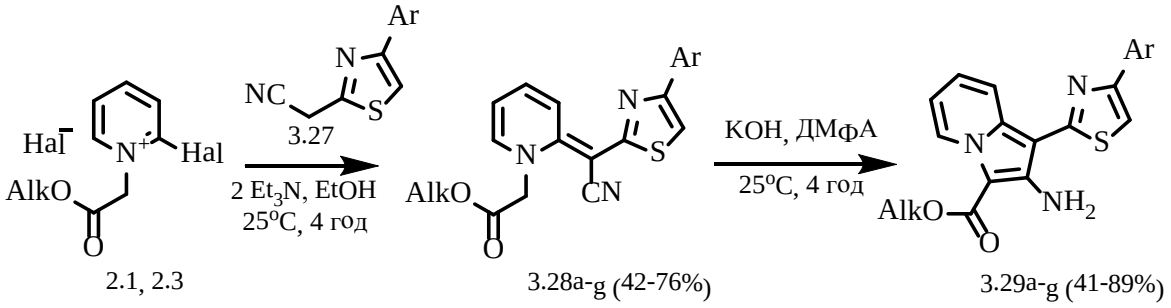


Hal = Cl, Br

Схема 3.12

3.2. Взаємодія солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію з тіазолілзаміщеними ацетонітрилами.

Раніше в нашій лабораторії було розроблено спосіб отримання 2-аміно-3-ароїл-1-тіазоліліндолізинів, який полягає на взаємодії солей Крьонке з 2-ціанометилтіазолами протягом трьох годин в присутності Et_3N (див. розділ 1, схема 1.23) [68]. СН-кислоти ряду 2-ціанометилтіазолів є цікавими реагентами, що несуть в собі фармакофорний фрагмент 1,3-тіазолу. Продовжуючи систематичне дослідження синтетичного потенціалу солей 2-галогенопіридинію **2.1** та **2.3** в реакціях із *C*-нуклеофілами було вивчено їх взаємодію із 2-ціанометилтіазолами **3.27a-d.** Слід зазначити, що солі **2.1** та **2.3** є солями з меншою кислотністю в *N*-алкільному фрагменті порівняно з солями Крьонке. Тому, в ході реакції (Et_3N, EtOH) переважно виділяються продукти заміщення атома галогену – піридини **3.28a-g**. Виділені з маточного розчину сполуки **3.28d,e** практично завжди містять до 20 % домішки продуктів циклізації – індолізинів **3.29d,e**, що фіксувалося за допомогою ЯМР-спектрів та ТШХ. Від домішки індолізинів позбувалися перекристалізацією з EtOH.



2.3 Alk = Me; 2.1 Alk = Et; Hal = Cl, Br

3.27 Ar = Ph (a); 4-$MeOC_6H_4$ (b); 4-ClC_6H_4 (c); 4-$NO_2C_6H_4$ (d);

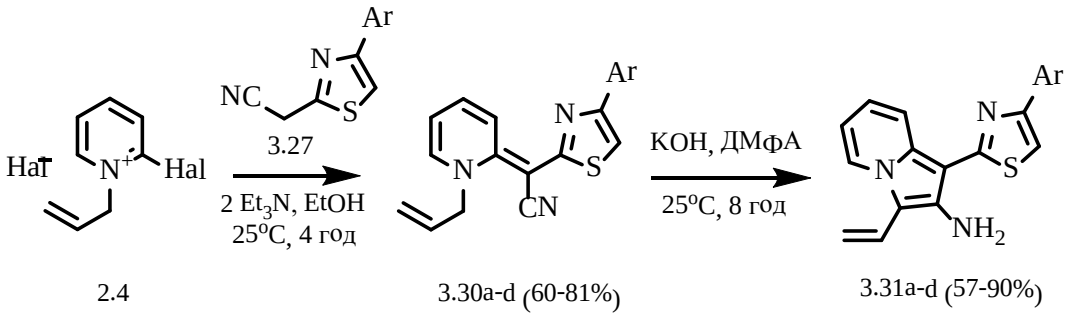
3.28, 3.29 Alk = Me, Ar = Ph (a); Alk = Me, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (b); Alk = Me, Ar = 4-ClC_6H_4 (c); Alk = Et, Ar = Ph (d); Alk = Et, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (e); Alk = Et, Ar = 4-ClC_6H_4 (f); Alk = Et, Ar = 4-$NO_2C_6H_4$ (g)

Схема 3.13

Подальша внутрішньомолекулярна циклізація піридинів **3.28a-g** за Торпом потребує використання сильної основи (KOH в ДМФА) та приводить до утворення індолізинів **3.29a-g**.

Будова синтезованих сполук була доведена з допомогою ІЧ спектрів, спектрів ЯМР, а також мас-спектрометрії. В ІЧ-спектрах піридинів **3.28a-g** спостерігаються смуги валентних коливань сильнополяризованої спряженої групи CN при ν 2169-2179 $см^{-1}$ та карбонільної функції при ν 1726-1747 $см^{-1}$. У спектрах ЯМР ^{13}C сигнали ядер Карбону групи CN знаходяться при δ 123.2-124.5 м.ч. В ЯМР ^{1}H спектрах реєструються сигнали ароматичних протонів із відповідними співвідношеннями інтегральних інтенсивностей та сигнали протонів NCH_2 групи в області δ 5.18-5.29 м.ч. В спектрах ЯМР ^{1}H продуктів циклізації – індолізинів **3.29a-g** зникає сигнал протонів NCH_2 групи, при цьому з'являється широкий синглет протонів віднесений до NH_2 групи δ 6.14-7.09 м.ч. Цей напрямок реакції підтверджується також наявністю в ІЧ-спектрах смуг поглинання, характерних для валентних коливань NH_2 групи ν 3287-3515 $см^{-1}$. Також в ІЧ спектрах індолізинів **3.29a-g** зникає характерний сигнал нітрильної групи. При УФ-опроміненні сполук **3.29a-g** спостерігається їх блакитна флуоресценція.

Аналогічно до взаємодії солей **2.1** та **2.3**, що містять алкоксикарбонільний замісник, з нітрилами **3.27a-d** взаємодіє сіль *N*-аліл-2-галогенопіридинію **2.4** (схема 3.14). При цьому в присутності Et_3N також відбувається утворення лише піридинів **3.30a-d**. При витримуванні реакційної суміші впродовж доби при кімнатній температурі подальша трансформація сполук **3.30a-d** не відбувається. Подальша внутрішньомолекулярна циклізація за Торпом піридинів **3.30a-d** також потребує більш сильної основи (KOH в ДМФА), і приводить до індолізинів **3.31a-d**.



3.27, 3.30-3.31 Ar = Ph (a); 4-$MeOC_6H_4$ (b); 4-ClC_6H_4 (c); 4-$NO_2C_6H_4$ (d)

Hal = Cl, Br

Схема 3.14

В ІЧ спектрах піридинів **3.30a-d** спостергаються інтенсивні смуги поглинання CN в області 2157-2161 $см^{-1}$. У спектрах ЯМР ^{13}C сигнали ядер Карбону групи CN знаходиться при δ 123.9-124.3 м.ч. Про утворення пірольного циклу свідчить наявність групи NH_2 в продуктах циклізації **3.31a-d** з віднесенням сигналів у спектрах ЯМР ^{1}H в області 6.14-6.26 м.ч. В ІЧ спектрах цих речовин знайдені смуги поглинання аміногрупи ν 3277-3429 $см^{-1}$, а також відсутня характерна смуга поглинання групи CN.

Проаналізувавши дані виходів піридинів **3.28**, **3.30** та індолізинів **3.29**, **3.31**, було виявлено, що чіткої залежності від будови солей та 2-ціанометил-тіазолів впливу на вихід продуктів реакції не простежується.

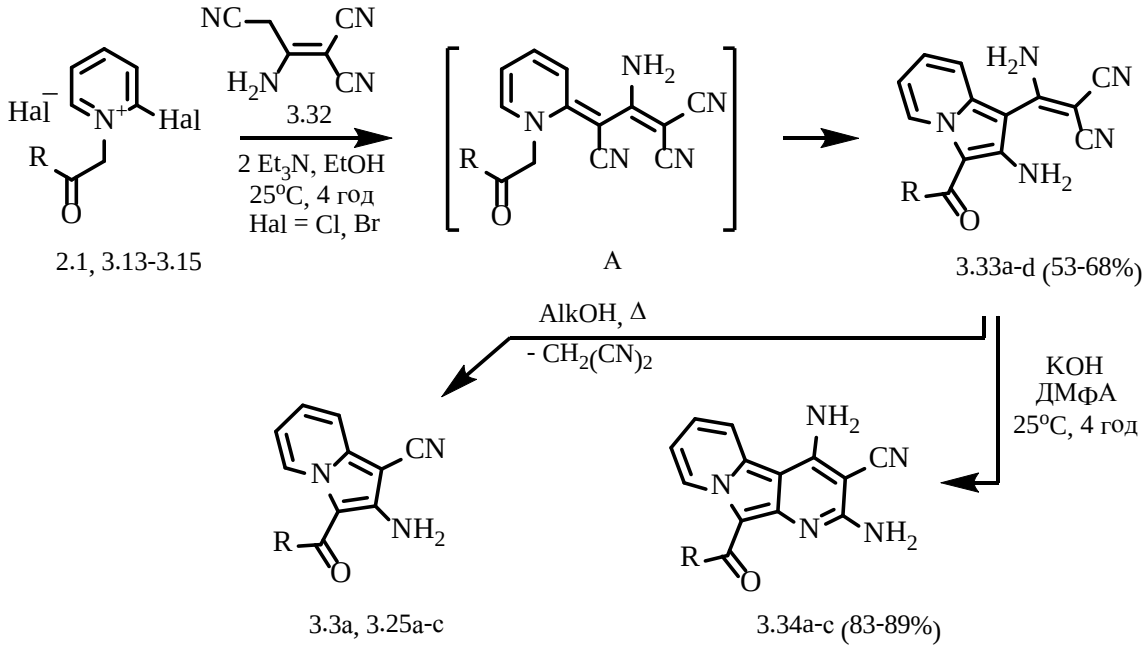
3.3. Взаємодія солей 2-галогенопіридинію з димером малонодинітрилу.

Продовжуючи дослідження синтетичного потенціалу солей 2-галогенопіридинію з більш складними *C*-нуклеофілами, нами було вивчено взаємодію солі **2.1** (R = OEt) та солей Крьонке **3.13-3.15** з поліфункціональним димером малонодинітрилу **3.32**. Реакція вихідних сполук у присутності основи при кімнатній температурі протікала з утворенням очікуваних індолізинів **3.33a-d**. При цьому проміжні піридини **A** не було виділено в жодному з випадків, очевидно, через їх низьку

стабільність в даних умовах реакції. Синтезовані сполуки **3.33a-d** при обробці еквімолярною кількістю більш сильної основи з високими виходами (83-89 %) доволі легко циклізуються в піридо[3,2-*a*]індолізини **3.34a-c** (схема 3.15).

Електронодонорний замісник (MeO) солі Крьонке **3.15** сприяє зменшенню CH-кислотності метиленової групи, тому, у цьому випадку реакція завершується утворенням індолізину **3.33d**. Крім того, ми не змогли ізолювати індолізин **3.33d** в чистому вигляді через його спонтанне розкладання навіть в м'яких умовах. Будь-який зразок сполуки, отриманий реакцією димера малонодинітрилу із сіллю **3.15**, містив також значну кількість індолізину **3.25c**.

Сполуки **3.33a-d** виявилися нестійкими та при короткочасному нагріванні в спирті легко елімінують малонодинітрил з утворенням 2-аміно-1-ціаноіндолізинів **3.3a** та **3.25a-c**, що ускладнює їх подальшу очистку (схема 3.15).



2.1 R = OEt, 3.13 R = Ph, 3.14 R = 4-ClC_6H_4, 3.15 R = 4-$MeOC_6H_4$;

3.33 R = OEt (a), Ar; Ar = Ph (b), 4-ClC_6H_4 (c), 4-$MeOC_6H_4$ (d)

3.34 R = OEt (a), Ar; Ar = Ph (b), 4-ClC_6H_4 (c)

3.3a R = OEt; 3.25 R = Ph (a), 4-ClC_6H_4 (b), 4-$MeOC_6H_4$ (c)

Схема 3.15

Будову сполук **3.33a-d** та **3.34a-c** доведено за допомогою спектральних даних. Так, в ЯМР ^{1}H спектрах індолізинів **3.33a-d** виявлені сигнали – широкі двопротонні синглет та дублет – в області δ 5.26-6.01 та 8.30-8.45 м.ч., що належать NH_2 групам. Якщо, в ІЧ спектрах сполук **3.33a-d** присутні два сигнали груп CN при ν 2194-2198 і 2204-2210 см$^{-1}$, то в піридо[3,2-*a*]індолізинах **3.34a-c** залишається тільки одна смуга валентних коливань групи CN при ν 2194-2196 см$^{-1}$. В ЯМР ^{1}H спектрах останніх широкі двопротонні сигнали двох NH_2 груп проявляються в області δ 5.57-6.00 м.ч. і 6.90-7.08 м.ч. Мас-спектри індолізинів **3.33a-d** характеризуються наявністю піку молекулярного іону, а також присутні піки інтенсивністю 12-15% віднесені до індолізинів **3.25a-c**. При УФ-опроміненні сполук **3.33a-d** спостерігається їх зелена флуоресценція.

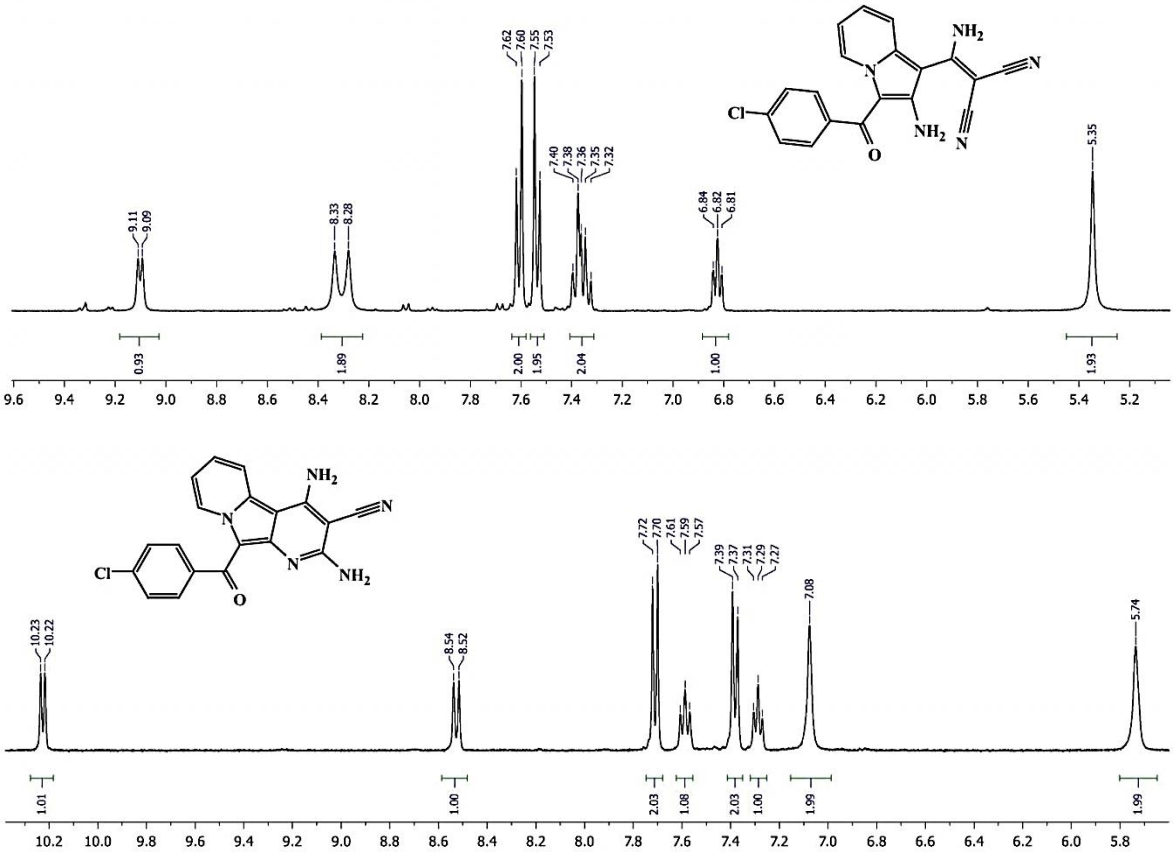
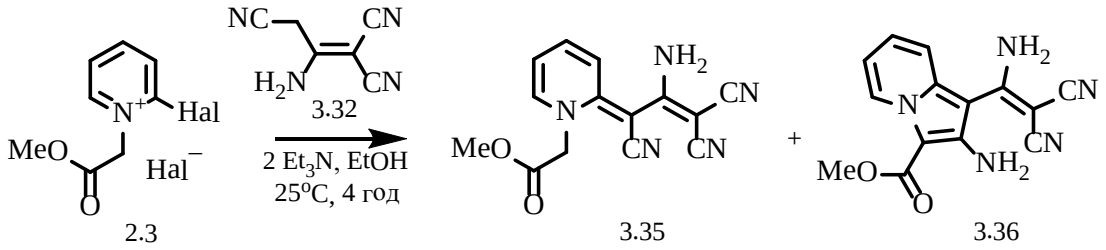


Рис. 3.2. Спектри ЯМР ^{1}H сполук 3.33c та 3.34c

В реакції з димером малонодинітрилу сіль **2.3** поводить себе інакше. При цьому в етанолі за присутності триетиламіну при кімнатній температурі через 4 години виділено суміш піридину **3.35** та індолізину **3.36**

в співвідношенні ~ 4:1 (схема 3.16). В подальшому ми повторили цю реакцію за аналогічних умов (EtOH, Et_3N, кімнатна температура), але збільшили тривалість перебігу реакції. При цьому виділено суміш продуктів **3.35** та **3.36,** співвідношення яких становило уже ~ 1:3 за 8 годин, а за добу відбувається майже повне перетворення у сполуку **3.36**. Такий тривалий перебіг реакції можна пояснити поганою розчинністю сполуки **3.35**, яка відокремлюється з реакційної суміші. Це, в свою чергу, уповільнює подальшу трансформацію **3.35→3.36**. Для отримання **3.35** в аналітично чистому вигляді достатньо перекристалізувати виділену суміш **3.35+3.36** з BuOH. Ідентифікація сполуки **3.35** підтверджує утворення проміжних сполук **A** (схема 3.15), які завдяки гарній розчинності не можливо виділити та ідентифікувати. З тієї ж причини, перетворення **A→3.33** за даних умов реакції відбувається набагато швидше ніж **3.35→3.36**.



Hal = Cl, Br

Схема 3.16

Використання сильнішої основи (КОН) в ДМФА прискорює циклізацію продукту **3.35** та приводить за 4 години до утворення індолізину **3.36**. При цьому, також відбувається часткове утворення піридоіндолізину **3.37** (~ 10%), що фіксувалося даними ЯМР та ТШХ (схема 3.17). Утворення домішки сполуки **3.37** ми пояснюємо внутрішньомолекулярною циклізацією індолізину **3.36**. Аналогічна гетероциклізація з утворенням піридоіндолізинової системи також відбувається при дії сильної основи на сполуки **3.33a-c** (схема 3.15). Більш тривала дія основи (КОН) сприяє конверсії сполки **3.36** у **3.37** за 6 годин.

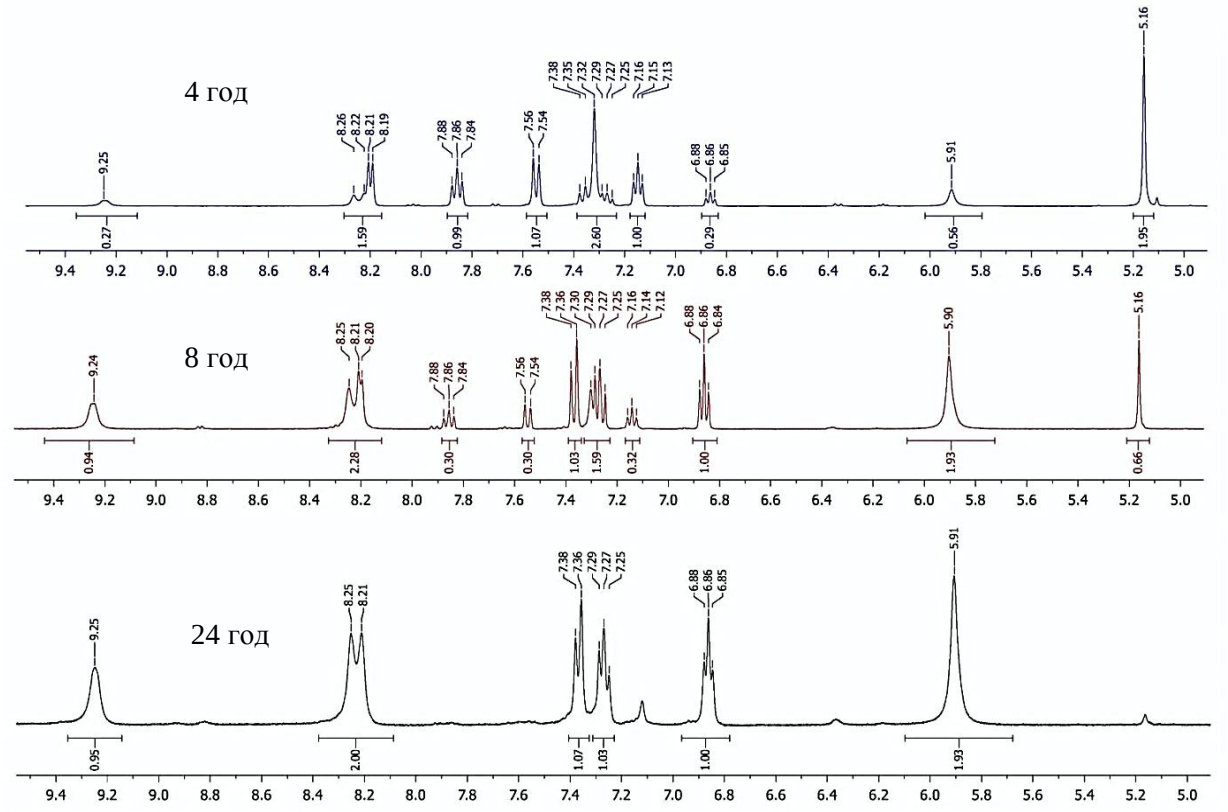


Рис. 3.3. Динамика перетворення сполуки 3.35 у 3.36

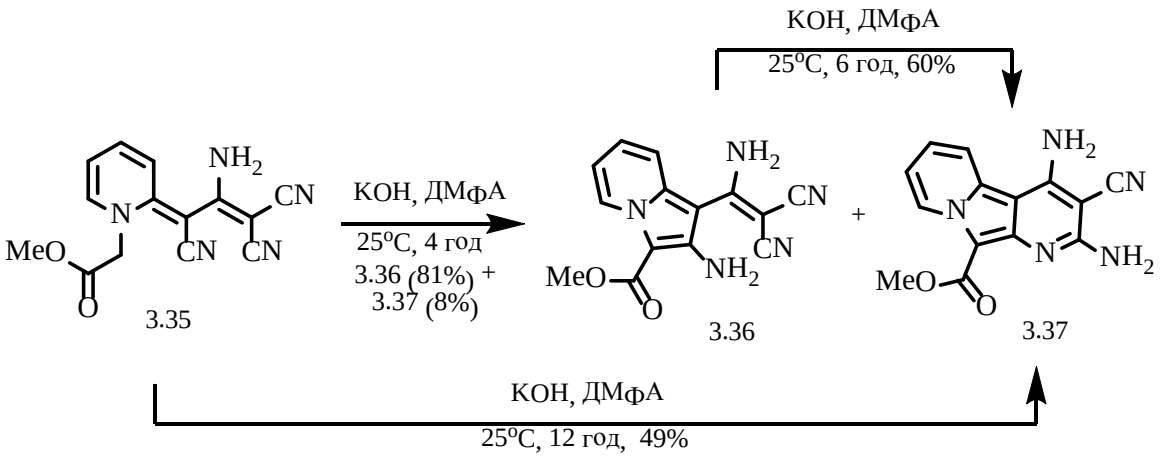


Схема 3.17

В спектрах ЯМР ^{1}H синтезованих сполук **3.35-3.37** реєструються сигнали піридинового ядра у відповідних областях. Крім того, у спектрі сполуки **3.35** фіксується двохпротоний сигнал групи NCH_2 при δ 5.16 м.ч. та сигнал протонів групи NH_2 при δ 7.35 м.ч. В її ІЧ спектрі з'являються три сигнали груп CN при ν 2172, 2198 і 2213 см$^{-1}$.

В ІЧ спектрі індолізину **3.36** зникає одна полоса валентних коливань групи CN та фіксуються два сигнали при ν 2197 та 2214 см$^{-1}$, що вказує на

утворення пірольного циклу. Двохпротонні сигнали двох NH_2 груп реєструються в спектрі ЯМР ^{1}H індолізину **3.36.** Сигнал протонів NH_2 групи пов'язаної з пірольним циклом проявляється при δ 5.90 м.ч. у вигляді синглету, а сигнал протонів NH_2 групи пов'язаної з дицианометиленовим фрагментом проявляється при δ 8.22 м.ч. у вигляді широкого дублету.

Два широких синглети протонів NH_2 груп піридоіндолізину **3.37** простежуються при δ 6.05 м.ч. та 6.95 м.ч. Крім того, сигнали піридинових протонів зсуваються у більш слабкі поля порівняно з аналогічними сигналами піридинових протонів індолізину **3.36**.

Можливий механізм утворення піридоіндолізинових систем **3.34** та **3.37** представлено на схемі 3.18. Очевидно, що на першому етапі при дії сильної основи на субстрати **3.33** та **3.36** відбувається відщеплення протону від аміногрупи ядра піролу та утворення проміжної сполуки **B** у вигляді резонансностабілізованого аніону. Останній легко піддається внутрішньомолекулярній циклізації завдяки вигідному просторовому розташуванню нітрильної групи. Після наступного протонування утворюється проміжна трициклічна сполука **C**. Надалі стабілізація структури відбувається за рахунок перенесення протону з піридинового атому Нітрогену на щойно утворену іміногрупу з утворенням сполуки **D**.

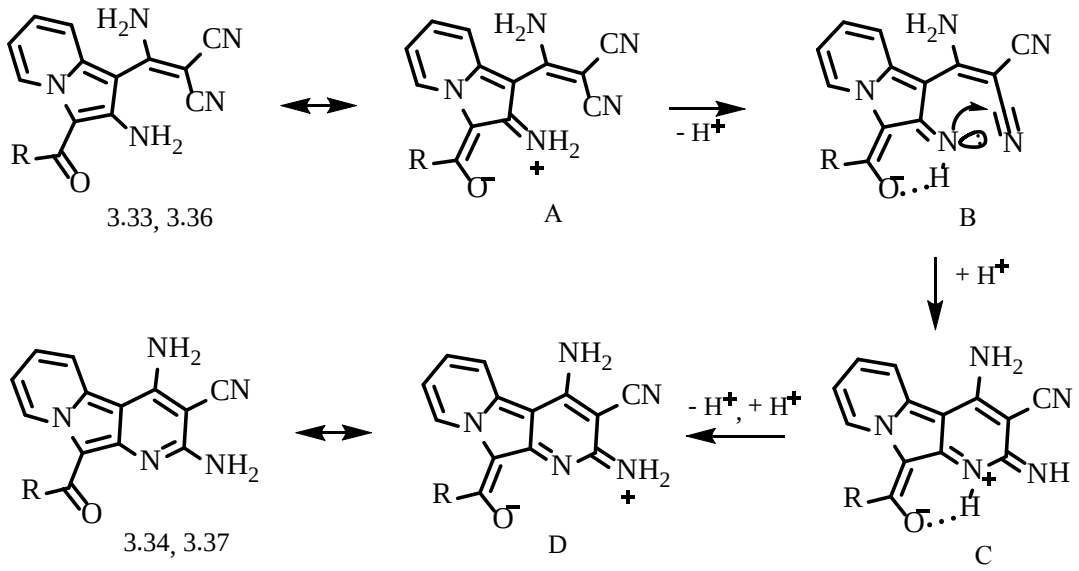
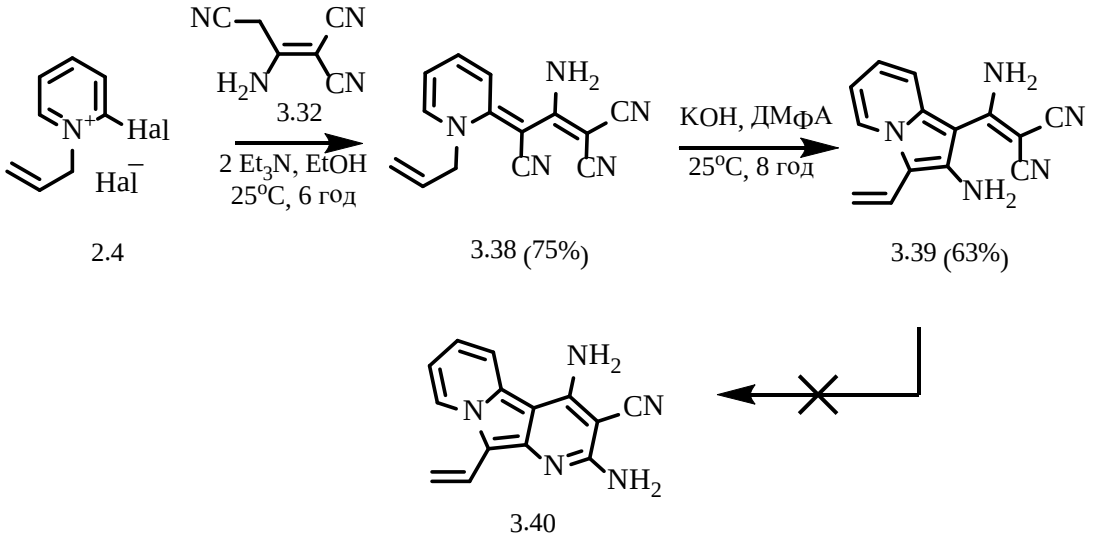


Схема 3.18

На наступному етапі наших досліджень в реакції з димером малонодинітрилу було використано сіль **2.4**. Вона має нижчу СН-кислотність метиленової групи в *N*-алкільному фрагменті порівняно з солями **2.1** та **2.3, 3.13-3.15**. При цьому із реакційної суміші виділено ациклічний продукт реакції Ad_NE – сполуку **3.38**. Яскраве помаранчеве забарвлення 3-(1-алілпіридин-2(1*H*)-іліден)-2-амінопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонітрилу **3.38** свідчить про наявність в молекулі досить довгого ланцюга спряжених подвійних зв'язків. При витримуванні реакційної суміші продовж доби при кімнатній температурі основності триетиламіну недостатньо для подальшої трансформації карбонітрилу **3.38** у сполуку **3.39**. Однак, подальша внутрішньомолекулярна циклізація за Торпом виділеної сполуки **3.38** з використанням КОН дає відповідний індолізин **3.39** (схема 3.19). При цьому подальша циклізація з утворенням трициклічної сполуки **3.40** не спостерігалась.



Hal = Cl, Br

Схема 3.19

Як описано вище, можливий механізм циклізації індолізинів **3.33**, **3.36** в піридоіндолізини **3.34**, **3.37** передбачає стадію депротонування аміногрупи індолізину (схема 3.17). У випадку сполуки **3.39**, вінільний замісник має менші акцепторні властивості порівняно з алкоксикарбонільними замісниками в індолізинах **3.34a**, **3.36** та ароїльними

замісниками в індолізинах **3.34b,c.** Крім того, для сполуки з вінільним замісником відсутні резонансностабілізовані проміжні структури. Ймовірно, ці фактори погіршують депротонування індолізинової аміногрупи, і як наслідок, унеможливлюють внутрішньомолекулярну циклізацію по нітрильній групі.

В спектрі ЯМР ^{1}H сполуки **3.38** реєструються сигнали аліфатичних та ароматичних протонів із відповідними відношеннями інтегральних інтенсивностей. Так, протони NH_2 групи проявляються при δ 7.15 м.ч. та накладаються на сигнал C^5H протону піридинового циклу. Спектр ЯМР ^{1}H індолізину **3.39**, на відміну від свого попередника **3.38**, вже не містить широкого двопротонного сигналу NCH_2 групи, який чітко простежується при δ 4.92 м.ч. та однозначно вказує на утворення пірольного циклу. При цьому широкий сигнал пірольної NH_2 групи проявляється при δ 4.85 м.ч., а сигнал не зв'язаної з пірольним кільцем NH_2 групи зміщується в слабке поле та реєструється при δ 8.05 м.ч. В ІЧ спектрі присутні інтенсивні смуги поглинання при ν 2189 та 2207 см$^{-1}$, характерні для груп CN.

Таким чином, при використанні в якості субстратів похідних ціаноцтової кислоти таких, як естер, амід та аніліди, взаємодія з солями 2-галогенопіридинію **2.1, 2.3-2.4** ускладнюється порівняно з використанням у якості субстрату малонодинітрилу. До факторів, які впливають на утворення продуктів реакції, можна віднести наступне:

– зменшення СН-кислотності метиленової групи як субстрату, так і піридинієвої солі приводить до зниження виходів основних продуктів реакції;
– наявність додаткових функціональних груп для гетероциклізації, в тому числі протоновмісних, приводить до утворення побічних продуктів. Так, на основі ціаноацетаміду, крім утворення індолізинової системи, відбувається циклізація за участю амідної групи з утворенням діазепінового циклу. У той час, аніліди з менш

стерично доступною амідною групою не здатні до формування діазепінового циклу в даних умовах реакції.

Отже, при впливі одного чи сумісної дії кількох факторів відбувається зміна напрямку перетворення проміжного адукту **A** (див схеми 3.1 та 3.4), що в свою чергу приводить в окремих випадках до нетривіальних перетворень або утворення великого числа неідентифікованих продуктів.

Ціанотіоацетамід з солями 2-галогенопіридинію в умовах реакції (EtOH, Et_3N) поводить себе як S-нуклеофіл, а не як CH-кислота.

Солі з низькою кислотністю – *N*-аліл-2-галогенопіридинію **2.4** та *N*-метоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію **2.3** реагують з димером малонодинітрилу та утворенням продуктів заміщення атома галогену в піридиновому кільці – піридинів, які циклізуються у відповідні індолізини. При збільшенні кислотності субстратів (солей Крьонке) проміжні піридини не виділяються, а через ланцюг каскадних перетворень з реакційної суміші можна відокремити малостабільні проміжні індолізини. У всіх випадках (за винятком алільних солей) при використанні KOH вдається надалі отримати нові поліфункціональні трициклічні сполуки.

В загальному, при взаємодії *N*-алкілпіридинієвих солей з CH-кислотами в присутності основи, спостерігається поетапний перебіг процесів. Спочатку утворюються піридини, як продукти заміщення атома галогену генерованим в умовах реакції карбаніоном. Наступним етапом є трансформація проміжних піридинів у нові поліфункціональні конденсовані гетероциклічні сполуки (індолизини та піридодіазепін). Крім того, за наявності певних замісників (фрагменту димеру малонодинітрилу), можливо реалізувати каскадну подвійну гетероциклізацію з утворенням нової трициклічної структури – піридо[3,2-*a*]індолізину.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук записували на спектрометрі Perkin–Elmer FIR Spectrum One в KBr. Елементний аналіз проводився на приладі Eurovector EA-3000. Спектри ЯМР синтезованих речовин отримано на приладі Bruker AVANCE Avance II 400: ^{1}H (400 МГц), ^{13}C (100 МГц) в розчині ДМСО-d_6, Varian Mercury VX-200: ^{1}H (200 МГц) в розчині ДМСО-d_6, хімічні зсуви наведено відносно ТМС (внутрішній стандарт). Мас-спектри реєструвалися на приладах Varian 1200 L, MX-1321 з безпосереднім введенням зразка в іонне джерело, іонізуюча напруга 70 еВ. Контроль за ходом реакції здійснювали за допомогою ТШХ на пластинах "Silufol UV-254", елюент – суміш ацетон-гексан (3:5), проявник – пари йоду і УФ.

Синтез ціанацетаміду (3.10) [151]. У склянку ємністю 1 л помістили 106 мл (1 моль) етилового естеру ціаноцтової кислоти; при перемішуванні і охолодженні вливали 1,5 моля концентрованого розчину амоніаку (d = 0,9), підтримували температуру 30–35 °С. Коли розчин амоніаку долили, перемішували ще 30 хв при тієї же температурі, потім охолоджували до 0 °С, ціанацетамід виділяється у вигляді кристалів. Осад відфільтровували, промивали спиртом і ефіром, кристалізували зі спирту або води.

Вихід 67.2 г (80%) у вигляді білих кристалів, т. пл. 120 ^{o}С.

Бромід *N*-бензоїлметил-2-хлоропіридинію (3.13). Суміш 4.73 мл (50 ммоль) 2-хлорпіридину та 9.95 г (50 ммоль) фенацилброміду нагрівали при 75-80°С 2 год. Залишали на добу при кімнатній температурі. Наступного дня додавали 50 мл ацетону, залишали при кімнатній температурі. Утворений осад у вигляді білих кристалів відфільтровували, промивали ацетоном. Вихід 11.09 г (71%), т. пл. 167 ^{o}С.

Сполуки **3.14, 3.15** отримані аналогічно.

Бромід *N*-(4-хлоробензоїл)метил-2-хлоропіридинію (3.14). Вихід 13.01 г (75%), т. пл. 183–185 ^{o}С.

Бромід *N*-(4-метоксибензоїл)метил-2-хлоропіридинію (3.15). Вихід 13.87 г (81%), т. пл. 165–168 ^{o}C.

Синтез ціаноацетанілідів (3.18). До 12 мл *о*-ксилолу доливали 0.5 моль відповідного аніліну, 53 мл (0.5 моль) ціаноцтового естеру і кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 4 годин. Відганяли утворений етанол, осад відфільтровували, промивали водою, кристалізували із ДМФА або спирту.

Синтез ціанотіоацетаміду (3.22) [152]. До розчину 66 г (1 моль) малононітрилу в 300 мл етанолу при 20°C додавали 1 мл Et_3N і пропускали помірний потік H_2S впродовж 2 годин, після чого реакційну суміш повільно охолоджували до 0°C. При цьому утворювалися безбарвні кристали сполуки. Після початку кристалізації ціанотіоацетаміду сірководень пропускали ще 2 години, після чого утворений осад фільтрували, промивали етанолом і гексаном. Вихід 72 г. (72%) у вигляді білих кристалів, т. пл. 117–119°C.

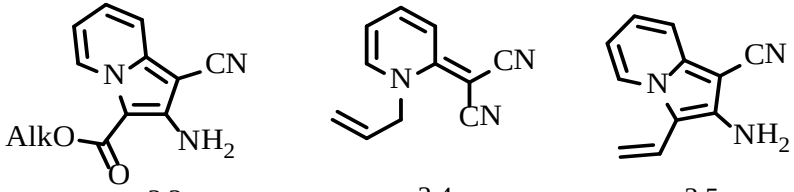
Синтез тіазолілзамещенних ацетонітрилів (3.27). У 10 мл ДМФА розчиняли по 5.0 ммоль відповідного фенацилброміду і ціанотіоацетаміду, залишали при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Потім при перемішуванні розводили водою вдвічі, при цьому утворювалися кристали сполуки. Осад відфільтровували, промивали водою і спиртом, кристалізували зі спирту.

Синтез 2-амінопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонітрилу (3.32) [153]. 11.2 г (0.2 Моль) КОН розчиняли при перемішуванні в 100 мл етанолу при 20 ^{o}C потім додавали 26.4 г (0.4 моль) малонодинітрилу. Реакційну суміш перемішували до розчинення, нагрівали, не доводячи до кипіння, впродовж 5-10 хв., потім перемішували без нагрівання впродовж 30 хв. Утворений осад відфільтровували, промивали етанолом, розчиняли у мінімальній кількості дистильованої води, підкислили до pH = 4 концентрованою HCl. Осад фільтрували, кристалізували з води, промивали охолодженим етанолом. Вихід продукту складає 21.12 г (80%), т. пл. 172 ^{o}C.

Таблиця 3.1

2-Аміно-1-ціаноіндолізин-3-карбоксилати 3.3,

2-(1-алілпіридин-2(1*H*)-іліден)малононітрил 3.4 та 2-аміно-3-вініліндолізин-1-карбонітрил 3.5



3.3 3.4 3.5

Сполука	Alk	Обчислено, %			Формула	Знайдено, %			Т.пл., °C	Вихід, %
		C	H	N		C	H	N		
3.3a	Me	61,39	4,22	19,53	$C_{11}H_9N_3O_2$	61,4	4,1	19,5	148-150	56
3.3b	Et	62,87	4,84	18,33	$C_{12}H_{11}N_3O_2$	62,9	4,9	18,3	151-152	67
3.4	-	72,11	4,95	22,94	$C_{11}H_9N_3$	72,1	4,9	23,1	94-95	60
3.5	-	72,11	4,95	22,94	$C_{11}H_9N_3$	72,2	5,0	23,1	151-153	68

Синтез 2-(2-дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл)ацетатів. Суміш 1.0 ммоль солі **2.1** (або **2.3**) і 1.0 ммоль малонодинітрилу розчиняли в 10 мл EtOH, додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хв. Утворений осад одразу відфільтровували, промивали етанолом.

Метил 2-(2-дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл)ацетат (3.2a). Вихід 0.09 г (42 %), голчасті кристали жовтого кольру. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.13 (1H, д, C^6H, J = 6.6), 7.48 (1H, д, C^3H, J = 8.6), 7.39–7.43 (1H, м, C^4H), 6.85 (1H, т, C^5H, J = 6.6), 5.27 (2H, с, NCH_2), 3.68 (3H, с, OCH_3).

Етил 2-(2-дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл)ацетат (3.2b). Вихід 0.105 г (46 %), голчасті кристали жовтого кольру. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.13 (1H, д, C^6H, J = 6.6), 7.47 (1H, д, C^3H, J = 8.5), 7.39–7.42 (1H, м, C^4H), 6.85 (1H, т, C^5H, J = 6.6), 5.26 (2H, с, NCH_2), 4.14 (2H, кв, CH_2, J = 7.0), 1.19 (3H, т, CH_3, J = 7.0).

Синтез 2-аміно-1-ціаноіндолізин-3-карбоксилатів (3.3) і 2-(1-алілпіридин-2(1*H*)-іліден)малононітрилу (3.4). Суміш 1.0 ммоль солі **2.1** (або **2.3, 2.4**) і 1.0 ммоль малонодинітрилу розчиняли в 10 мл EtOH, додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год, потім витримували 24 год при температурі 0–2 °C. Утворений осад відфільтровували, промивали етанолом.

Метил 2-аміно-1-ціаноіндолізин-3-карбоксилат (3.3a). Вихід 0.12 г (56 %), порошок бежевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3448, 3341, 2202, 1673. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.25 (1H, с, C^5H), 7.40 (1H, д, C^8H, J = 8.6), 7.85 (1H, т, C^7H, J = 7.6), 6.92 (1H, т, C^6H, J = 6.7), 6.34 (2H, ш. с, NH_2), 3.87 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 161.4; 149.2; 139.8; 128.7; 128.0; 115.5; 114.9; 114.0; 99.4; 70.5; 51.2. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 216 (13) [M+1], 215 (82) [M^+], 183 (100).

Етил 2-аміно-1-ціаноіндолізин-3-карбоксилат (3.3b). Вихід 0.153 г (67 %), порошок бежевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3469, 3343, 2207, 1675. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.25 (1H, д, C^5H, J = 7.2), 7.36–7.48 (2H, м, C^7H, C^8H), 6.98–7.06 (1H, м, C^6H), 6.49 (2H, ш. с, NH_2), 4.33 (2H, кв, CH_2,

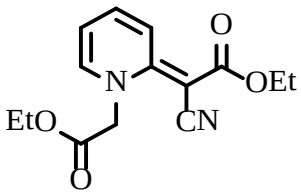
J = 7.0), 1.32 (3H, т, CH_3, J = 7.0). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 163.7, 161.2, 139.4, 128.7, 126.9, 115.3, 115.0, 113.3, 100.0, 93.1, 60.1, 14.7. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 229 (100) [M^+].

2-(1-Алілпіридин-2(1*H*)-іліден)малононітрил (3.4). Вихід 0.11 г (60 %), голчасті кристали жовтого кольру. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2195, 2165. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 7.90 (1H, д, C^6H, J = 6.7), 7.62 (1H, т, C^4H, J = 9.1), 7.27 (1H, д, C^3H, J = 9.1), 6.77 (1H, т, C^5H, J = 6.7), 6.03 (1H, тд, –CH=, J = 21.4, 10.5, 5.1), 5.35 (1H, д, $=CH_ц$, J = 10.5), 5.04–5.11 (3H, м, NCH_2, $=CH_т$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 154.5, 142.8, 139.2, 132.1, 121.6, 119.4, 118.3, 114.4, 96.0, 57.5. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 183 (10) [M^+], 143 (80), 41 (100).

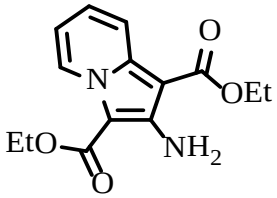
2-Аміно-1-ціано-3-вініліндолізин (3.5). 1.00 ммоль сполуки **3.4** розчиняли в 5–7 мл ДМФА. При перемішуванні додавали 1.0 ммоль 10 % водного розчину КОН. Реакційну суміш перемішували впродовж 8 год при кімнатній температурі, потім в реакційну суміш додавали 5–7 мл дистильованої води і витримували одну добу при температурі 0°С. Отриманий осад відфільтровували, промивали послідовно дистильованою водою і етанолом. Вихід 0.124 г (68 %), порошок бежевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3400, 3301, 3209, 2197. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.32 (1H, ш.с, C^5H), 7.34 (1H, д, C^8H, J = 8.6), 7.02-7.06 (1H, м, C^7H), 6.91 (1H, дд, –CH=, J = 17.8, 12.3), 6.78 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 5.42 (1H, д, $=CH_т$, J = 17.8), 5.31 (2H, ш.с, NH_2), 5.16 (1H, д, $=CH_ц$, J = 12.3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 182 (100) [M-1].

Таблиця 3.2

(*E*)-етил 2-(2-(ціано-(2-етокси-2-оксоетил)піридин-1(2*H*)-іл)ацетонітрил 3.7 та диетил 2-аміноіндолізин-1,3-дікарбоксилат 3.8



3.7



3.8

Сполука	Alk	Обчислено, %			Формула	Знайдено, %			Т.пл., °C	Вихід, %
		C	H	N		C	H	N		
3.7	-	60,86	5,84	10,14	$C_{14}H_{16}N_2O_4$	60,77	5,82	10,18	115	47
3.8	-	60,86	5,84	10,14	$C_{14}H_{16}N_2O_4$	60,9	5,9	10,1	113	69

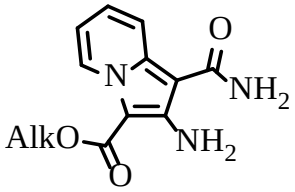
Синтез (*E*)-етил 2-(2-(ціано-(2-етокси-2-оксоетил)піридин-1(2*H*)-іл)ацетонітрилу (3.7). До суміші 1.0 ммоль солі **2.1** і 1.0 ммоль етилціаноацетату в 10 мл EtOH додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год, потім витримували 24 год при температурі 0–2 °C. Осад відфільтровували, промивали етанолом. Вихід 0.13 г (47 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2179, 1746, 1655. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.10 (2H, д, C^3H, C^6H, J = 8.5), 7.75–7.84 (1H, м, C^4H), 7.03–7.11 (1H, м, C^5H), 5.18 (2H, ш. с, NCH_2), 4.17 (2H, кв, CH_2, J = 7.1), 4.04 (2H, кв, CH_2, J = 7.1), 1.13–1.29 (6H, м, CH_3, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 167.3, 166.5, 157.6, 143.5, 138.6, 125.7, 121.6, 115.6, 96.1, 61.9, 59.1, 58.1, 15.0, 14.3. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 276 (97.5) [M^+], 158 (87), 132 (100).

Синтез диетил 2-аміноіндолізин-1,3-дікарбоксилату (3.8). 1.00 Ммоль дигідропіридину **3.7** розчиняли в 5–7 мл ДМФА, при перемішуванні додавали 1.0 ммоль 10% водного розчину КОН. Реакційну суміш перемішували впродовж 8 год при кімнатній температурі, потім в реакційну суміш додавали 5–7 мл дистильованої води і витримували одну добу при 0–2 °C. Отриманий осад відфільтровували, промивали послідовно дистильованою водою і етанолом. Вихід 0.19 г (69 %), порошок білого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3515, 3387, 1666. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.32 (1H, с, C^5H), 7.94 (1H, д, C^8H, J = 8.8), 7.41 (1H, т, C^7H, J = 7.8), 7.02 (1H, т, C^6H, J = 6.4), 6.48 (2H, ш. с, NH_2), 4.31 (4H, дкв, CH_2, J = 14.3, J = 7.1), 1.34 (6H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 165.6, 165.5, 161.8, 138.7, 128.2, 126.8, 117.3, 112.8, 99.9, 90.3, 59.6, 59.4, 14.7, 14.6. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 276 (73.2) [M^+], 158 (100).

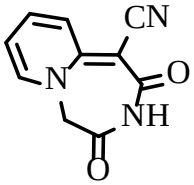
Таблиця 3.3

2-Аміно-1-карбамоїліндолізин-3-карбоксилати 3.11,

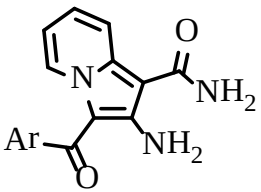
2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]диазепін-1-карбонітрил 3.12 та 2-аміноіндолізин-1-карбоксаміди 3.16



3.11



3.12



3.16

Сполука	Alk (Ar)	Обчислено, %			Формула	Знайдено, %			Т.пл., °C	Вихід, %
		C	H	N		C	H	N		
3.11a	Me	56,65	4,75	18,02	$C_{11}H_{11}N_3O_3$	56,7	4,7	18,0	228-230	24
3.11b	Et	58,29	5,30	16,99	$C_{12}H_{13}N_3O_3$	58,3	5,4	16,9	203-205	29
3.12	-	59,70	3,51	20,89	$C_{10}H_7N_3O_2$	59,8	3,6	20,7	>300	6-8
3.16a	Ph	68,81	4,69	15,05	$C_{16}H_{13}N_3O_2$	68,9	4,6	15,0		12
3.16b	4-ClC_6H_4	61,25	3,86	13,39	$C_{16}H_{12}ClN_3O_2$	61,3	3,7	13,4		13
3.16c	4-$MeOC_6H_4$	66,01	4,89	13,58	$C_{17}H_{15}N_3O_3$	66,0	4,8	13,6		17

Синтез 2-аміно-1-карбамоїліндолізин-3-карбоксилатів (3.11). До суміші 1.0 ммоль солі **2.1** (або **2.3**) і 1.0 ммоль ціаноацетаміду в 10 мл EtOH додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год, потім витримали 24 год при температурі 0–2 °C. Осад відфільтровували, промивали EtOH.

Метил 2-аміно-1-карбамоїліндолізин-3-карбоксилат (3.11a). Вихід 0.112 г (24 %), порошок білого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3272, 3191, 1675. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.31 (1H, с, C^5H), 7.79 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.23 (1H, т, C^7H, J = 7.9), 6.81 (3H, м, C^6H, NH_2), 6.54 (2H, с, NH_2), 3.87 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 167.8; 161.9; 149.0; 136.6; 128.0; 126.6; 116.5; 112.5; 99.3; 93.7; 51.0. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 233 (75) $[M^+]$, 158 (100).

Етил 2-аміно-1-карбамоїліндолізин-3-карбоксилат (3.11b). Вихід 0.144 г (29 %), порошок білого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3502, 3370, 3191, 1673. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.31 (1H, с, C^5H), 7.79 (1H, д, C^8H, J = 9.0), 7.23 (1H, т, C^7H, J = 7.8), 6.88-6.72 (3H, м, C^6H, NH_2), 6.51 (2H, с, NH_2), 4.35 (2H, к, CH_2, J = 7.1), 1.40 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 167.7; 161.6; 149.0; 136.6; 128.0; 126.5; 116.5; 112.5; 99.4; 93.8; 59.6; 15.0. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 247 (50) $[M^+]$, 158 (100).

2,4-Діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-d][1,4]діазепін-1-карбонітрил (3.12). Вихід 0.030 г (8 % із суміші сполук **3.11a** та **3.12**), 0.024 г (6 % із суміші сполук **3.11a** та **3.12**), R_f 0.1, порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3502, 2188, 1673. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 10.61 (1H, с, NH), 8.36 (1H, д, C^7H, J = 6.8), 7.90–7.94 (1H, м, C^9H), 7.51 (1H, д, $C^{10}H$, J = 8.7), 7.16 (1H, т, C^8H, J = 6.8), 4.89 (2H, с, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 165.1; 163.9; 152.8; 141.4; 140.9; 122.9; 121.1; 117.5; 71.5; 60.8. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 201 (4) $[M]^+$, 158 (100).

Синтез 2-аміно-3-бензоїліндолізин-1-карбоксамідів (3.16). До суміші 1.0 ммоль однієї з солей **3.13-3.15** і 1.0 ммоль ціаноацетаміду в 10 мл EtOH додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при

кімнатній температурі впродовж 4 год, потім витримали 24 год при температурі 0–2 °C. Осад відфільтровували, промивали EtOH.

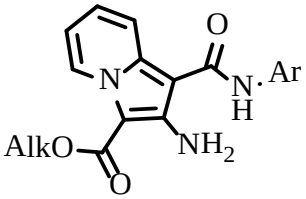
2-Аміно-3-бензоїліндолізин-1-карбоксамід (3.16a). Вихід 0.034 г (12 %), порошок жовтого кольору. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.29 (1H, д, C^{5}H, J = 6.8), 7.82 (1H, д, C^{8}H, J = 8.9), 7.48–7.63 (5H, м, Ar), 7.35–7.43 (1H, м, C^{7}H), 7.07 (2H, с, $CONH_2$), 6.89 (1H, т, C^{6}H, J = 6.9), 5.92 (2H, с, NH_2). Мас-спектр, m/z: 280 $[M+H]^+$.

2-Аміно-3-(4-хлоробензоїл)індолізин-1-карбоксамід (3.16b). Вихід 0.041 г (13 %), порошок жовтого кольору. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.30 (1H, д, C^{5}H, J = 6.8), 7.82 (1H, д, C^{8}H, J = 8.9), 7.59 (4H, с, Ar), 7.37–7.44 (1H, м, C^{7}H), 7.08 (2H, с, $CONH_2$), 6.90 (1H, т, C^{6}H, J = 6.8), 6.03 (2H, с, NH_2). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 314 $[M+H]^+$.

2-Аміно-3-(4-метоксибензоїл)індолізин-1-карбоксамід (3.16c). Вихід 0.053 г (17 %), порошок жовтого кольору. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.22 (1H, д, C^{5}H, J = 6.9), 7.81 (1H, д, C^{8}H, J = 9.0), 7.55 (2H, д, Ar, J = 8.6), 7.31–7.39 (1H, м, C^{7}H), 7.02–7.10 (2H, м, Ar, $CONH_2$), 6.86 (1H, т, C^{6}H, J = 6.8), 5.97 (2H, с, NH_2), 3.84 (3H, с, OCH_3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 310 $[M+H]^+$.

Таблиця 3.4

2-Аміно-1-(арилкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилати 3.19



Сполука	Alk	Ar	Обчислено, %			Формула	Знайдено, %			Т.пл., °C	Вихід, %
			C	H	N		C	H	N		
3.19a	Me	Ph	66,01	4,89	13,58	$C_{17}H_{15}N_3O_3$	66,1	5,9	13,6	206-208	40
3.19b		2-MeC_6H_4	66,86	5,30	13,00	$C_{18}H_{17}N_3O_3$	66,8	5,4	13,1	161-164	30
3.19c		3-MeC_6H_4	66,86	5,30	13,00	$C_{18}H_{17}N_3O_3$	66,8	5,4	13,1	175-176	30
3.19d		4-MeC_6H_4	66,86	5,30	13,00	$C_{18}H_{17}N_3O_3$	66,8	5,4	13,1	173-174	46
3.19e		2-$MeOC_6H_4$	63,71	5,05	12,38	$C_{18}H_{17}N_3O_4$	63,8	5,1	12,3	145-147	39
3.19f	Et	Ph	66,86	5,30	13,00	$C_{18}H_{17}N_3O_3$	66,8	5,4	13,1	161-165	44
3.19g		2-MeC_6H_4	67,64	5,68	12,46	$C_{19}H_{19}N_3O_3$	67,7	5,6	12,5	201-204	33
3.19h		3-MeC_6H_4	67,64	5,68	12,46	$C_{19}H_{19}N_3O_3$	67,7	5,6	12,5	173-174	46
3.19i		4-MeC_6H_4	67,64	5,68	12,46	$C_{19}H_{19}N_3O_3$	67,7	5,6	12,5	165-167	41
3.19j		2-$MeOC_6H_4$	64,58	5,42	11,89	$C_{19}H_{19}N_3O_4$	64,6	5,4	11,9	140-142	39

Синтез 2-аміно-1-арилкарбамоїліндолізин-3-карбоксилатів (3.19) та **(*E*)-2-(1-алілпіридин-2(1*H*)-іліден)-2-ціано-*N*-толілацетамідів (3.20)** (загальна методика). Суміш 1.0 ммоль солі **2.2** (або **2.3**, **2.4**) та 1.0 ммоль аніліду ціаноцтової кислоти розчиняли в 10 мл EtOH, додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год, витримували 24 год при температурі 0–2 °C. Утворений осад відфільтровували, промивали етанолом.

Метил 2-аміно-1-(фенілкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилат (3.19a). Вихід 0.124 г (40 %), порошок бежевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3463, 3364, 1674. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.56 (1H, с, NH), 9.32 (1H, д, C^5H, J = 6.8), 7.76 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.66 (1H, д, $H_{аром}$, J = 8.2), 7.30-7.36 (3H, м, C^7H, $H_{аром}$), 7.05 (1H, т, $H_{аром}$, J = 7.3), 6.95 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 6.36 (2H, с, NH_2), 3.86 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.2; 161.9; 148.3; 139.9; 136.7; 128.9; 128.0; 126.6; 123.4; 120.7; 117.0; 112.8; 99.7; 95.0; 51.1. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 309 (28) [M^+], 217 (100).

Метил 2-аміно-1-(*o*-толілкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилат (3.19b). Вихід 0.097 г (30 %), голчасті кристали білого кольру. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3463, 3359, 1767. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.34 (1H, с, C^5H), 8.84 (1H, с, NH), 7.94 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.54 (1H, д, $H_{аром}$, J = 7.8), 7.28 (1H, т, C^7H, J = 7.8), 7.14–7.22 (2H, м, $H_{аром}$), 7.07 (1H, т, $H_{аром}$, J = 7.3), 6.88 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 6.39 (2H, с, NH_2), 3.90 (3H, с, OCH_3), 2.30 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.2; 161.9; 148.4; 137.5; 136.9; 133.2; 130.6; 128.1; 126.7; 126.3; 125.6; 125.4; 116.8; 112.9; 99.8; 94.8; 51.1; 18.7. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 323 (22) [M^+], 217 (100).

Метил 2-аміно-1-(*м*-толілкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилат (3.19c). Вихід 0.097 г (30 %), голчасті кристали білого кольру. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3468, 3364, 3258, 1682. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.33 (1H, с, C^5H), 9.29 (1H, с, NH), 7.76 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.49 (1H, с, $H_{аром}$), 7.43 (1H, д, $H_{аром}$, J = 8.0), 7.27 (1H, т, C^7H, J = 7.7), 7.14 (1H, т, $H_{аром}$, J = 7.8), 6.79-6.89 (2H, м, C^6H, $H_{аром}$), 6.33 (2H, с, NH_2), 3.89 (3H, с, OCH_3), 2.33 (3H, с, CH_3).

Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.2; 161.9; 148.4; 137.5; 136.9; 133.2; 130.6; 128.1; 126.7; 126.3; 125.6; 125.4; 116.8; 112.9; 99.8; 94.8; 51.1; 18.7. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 323 (24) [M^+], 217 (100).

Метил 2-аміно-1-(*п*-толілкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилат (3.19d). Вихід 0.149 г (46 %), голчасті кристали білого кольру. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3463, 3363, 1674. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.45 (1H, с, NH), 9.31 (1H, д, C^5H, J = 6.8), 7.75 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.56 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.3), 7.28–7.37 (1H, м, C^7H), 7.12 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.3), 6.92 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 6.39 (2H, с, NH_2), 3.86 (3H, с, OCH_3), 2.27 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.1; 161.9; 148.3; 137.3; 136.7; 132.3; 129.3; 128.0; 126.5; 120.8; 117.0; 112.7; 99.6; 95.1; 51.1; 20.9. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 323 (23) [M^+], 217 (100).

Метил 2-аміно-1-(2-метоксифенілкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилат (3.19e). Вихід 0.130 г (39 %), голчасті кристали білого кольру. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3465, 3357, 1670. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.37 (1H, с, C^5H), 8.47 (1H, с, NH), 8.28 (1H, д, $H_{аром}$, J = 7.9), 7.88 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.31–7.42 (1H, м, C^7H), 6.89–7.13 (4H, м, $H_{аром}$, C^6H), 6.39 (2H, с, NH_2), 3.90 (3H, с, OCH_3), 3.82 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 163.3; 161.6; 149.5; 148.0; 136.8; 128.4; 128.3; 127.3; 124.1; 121.2; 120.9; 116.0; 113.2; 111.4; 100.2; 95.0; 59.8; 56.6. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 339 (23) [M^+], 231 (100).

Етил 2-аміно-1-(фенілкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилат (3.19f). Вихід 0.142 г (44 %), голчасті кристали бежевого кольру. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3495, 3376, 1671. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.57 (1H, с, NH), 9.32 (1H, д, C^5H, J = 6.7), 7.76 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.66 (1H, д, $H_{аром}$, J = 7.9), 7.30–7.36 (3H, м, C^7H, $H_{аром}$), 7.05 (1H, т, $H_{аром}$, J = 7.6), 6.95 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 6.36 (2H, с, NH_2), 4.35 (2H, к, CH_2, J = 7.1), 1.36 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.2; 161.6; 148.3; 139.9; 136.7; 128.9; 128.0; 126.5; 123.4; 120.7; 117.0; 112.8; 99.7; 95.1; 59.8; 15.0. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 323 (26) [M^+], 231 (100).

Етил 2-аміно-1-(*о*-толілкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилат (3.19g). Вихід 0.111 г (33 %), голчасті кристали білого кольру. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3500, 3379, 1743. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.34 (1H, с, $C^{5}H$), 8.84 (1H, с, NH), 7.94 (1H, д, $C^{8}H$, J = 8.9), 7.53 (1H, д, $H_{аром}$, J = 7.8), 7.28 (1H, т, $C^{7}H$, J = 7.9), 7.14–7.22 (2H, м, $H_{аром}$), 7.07 (1H, т, $H_{аром}$, J = 7.8), 6.88 (1H, т, $C^{6}H$, J = 6.9), 6.36 (2H, с, NH_2), 4.38 (2H, к, CH_2, J = 7.1), 2.29 (3H, с, CH_3), 1.41 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.2; 161.6; 148.4; 137.5; 136.9; 133.0; 130.6; 128.1; 126.7; 126.4; 125.6; 125.4; 116.9; 112.9; 99.8; 94.8; 59.7; 18.7; 15.0. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 337 (22) [M^{+}], 231 (100).

Етил 2-аміно-1-(*м*-толілкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилат (3.19h). Вихід 0.155 г (46 %), голчасті кристали білого кольру. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3500, 3375, 3289, 1671. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.34 (2H, с, $C^{5}H$, NH), 7.76 (1H, д, $C^{8}H$, J = 8.9), 7.49 (1H, с, $H_{аром}$), 7.44 (1H, д, $H_{аром}$, J = 8.2), 7.28 (1H, т, $C^{7}H$, J = 7.8), 7.14 (1H, т, $H_{аром}$, J = 7.7), 6.77–6.93 (2H, м, $C^{6}H$, $H_{аром}$), 6.31 (2H, с, NH_2), 4.38 (2H, к, CH_2, J = 7.1), 2.33 (3H, с, CH_3), 1.42 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.2; 161.6; 148.4; 137.5; 136.9; 133.0; 130.6; 128.1; 126.7; 126.4; 125.6; 125.4; 116.9; 112.9; 99.8; 94.8; 59.7; 18.7; 15.0. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 337 (21) [M^{+}], 231 (100).

Етил 2-аміно-1-(*п*-толілкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилат (3.19i). Вихід 0.138 г (41 %), голчасті кристали білого кольру. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3478, 3361, 1674. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.49 (1H, с, NH), 9.30 (1H, с, $C^{5}H$), 7.74 (1H, д, $C^{8}H$, J = 8.9), 7.30–7.36 (3H, м, $C^{7}H$, $H_{аром}$), 7.12 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.2), 6.94 (1H, т, $C^{6}H$, J = 6.9), 6.34 (2H, с, NH_2), 4.35 (2H, к, CH_2, J = 7.0), 2.27 (3H, с, CH_3), 1.35 (3H, т, CH_3, J = 7.0). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.0; 161.6; 148.3; 137.3; 136.6; 132.3; 129.3; 128.0; 126.4; 120.8; 117.0; 112.7; 99.7; 95.1; 59.7; 20.9; 15.0. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 337 (22) [M^{+}], 231 (95), 107 (100).

Етил 2-аміно-1-(2-метоксифенілкарбамоїл)індолізин-3-карбоксилат (3.19j). Вихід 0.130 г (39 %), голчасті кристали білого кольру. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 3495, 3357, 1670. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.37 (1H, с, C^{5}H), 8.47 (1H, с, NH), 8.28 (1H, д, H $_{аром}$, J = 7.9), 7.88 (1H, д, C^{8}H, J = 8.9), 7.31–7.42 (1H, м, C^{7}H), 6.89-7.13 (4H, м, H $_{аром}$, C^{6}H), 6.40 (2H, с, NH_2), 4.39 (2H, к, CH_2, J = 7.1), 3.94 (3H, с, OCH_3), 1.42 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 163.3; 161.6; 149.5; 148.0; 136.8; 128.4; 128.3; 127.3; 124.1; 121.2; 120.9; 116.0; 113.2; 111.4; 100.2; 95.0; 59.8; 56.6; 15.0. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 353 (24) [M^{+}], 231 (100).

(*E*)-2-(1-Алілпіридин-2(1*H*)-іліден)-2-ціано-*N*-(*o*-толіл)ацетамід (3.20a). Вихід 0.096 г (33 %), порошок жовтого кольору. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.07 (1H, д, C^{3}H, J = 9.1), 7.98 (1H, с, NH), 7.94 (1H, д, J = 6.7, C^{6}H), 7.76 (1H, д, $H_{аром}$, J = 8.0), 7.59–7.63 (1H, м, C^{4}H), 7.08–7.14 (2H, м, $H_{аром}$), 6.94 (1H, т, $H_{аром}$, J = 7.4), 6.88 (1H, т, C^{5}H, J = 6.8), 6.04 (1H, дкв, –CH=, J = 10.7, 5.8), 5.33–5.40 (2H, д, =$CH_{ц}$, =$CH_{т}$), 4.94 (2H, д, NCH_2, J = 5.8), 2.24 (3H, с, CH_3).

(*E*)-2-(1-Алілпіридин-2(1*H*)-іліден)-2-ціано-*N*-(*n*-толіл)ацетамід (3.20b). Вихід 0.105 г (36 %), порошок жовтого кольору. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.61 (1H, с, NH), 7.89 (2H, т, C^{3}H, C^{6}H, J = 7.1), 7.55–7.59 (1H, м, C^{4}H), 7.42 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.1), 7.01 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.1), 6.83 (1H, т, C^{5}H, J = 6.7), 6.01 (1H, дкв, –CH=, J = 10.8, 6.0), 5.31–5.38 (2H, д, =$CH_{ц}$, =$CH_{т}$), 4.84 (2H, д, NCH_2, J = 5.8), 2.27 (3H, с, CH_3).

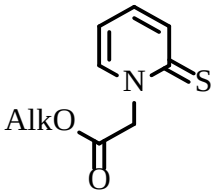
Синтез 2-аміно-*N*-толіл-3-вініліндолізин-1-карбоксамідів (3.21). 1.00 ммоль одного з дигідропіридинів **3.18a,b** розчиняли в 5–7 мл ДМФА. При перемішуванні додавали 1.0 ммоль 10 % водного розчину КОН. Реакційну суміш перемішували впродовж 8 год при кімнатній температурі, потім додавали 5–7 мл дистильованої води і витримували одну добу при 0–2 °C. Отриманий осад відфільтровували, промивали послідовно дистильованою водою і етанолом.

2-Аміно-*N*-*o*-толіл-3-вініліндолізин-1-карбоксамід (3.21a). Вихід 0.176 г (60 %), порошок блідо жовтого кольору. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.21 (1H, с, NH), 8.32 (1H, д, C^{5}H, J = 6.9), 7.99 (1H, д, C^{8}H, J = 8.8), 7.73 (1H, д, H$_{аром}$, J = 7.9), 7.13–7.19 (2H, м, C^{7}H, H$_{аром}$), 6.96–7.03 (3H, м, –CH=, H$_{аром}$), 6.76 (1H, т, C^{6}H, J = 6.8), 5.49 (1H, д, =CH$_т$, J = 17.8), 5.33 (2H, ш.с, NH$_2$), 5.21 (1H, д, =CH$_ц$, J = 12.2), 2.32 (3H, с, CH$_3$).

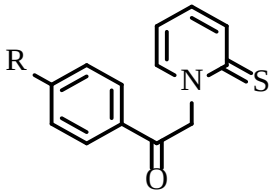
2-Аміно-*N*-*n*-толіл-3-вініліндолізин-1-карбоксамід (3.21b). Вихід 0.197 г (68 %), порошок блідо жовтого кольору. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 9.24 (1H, с, NH), 8.31 (1H, д, C^{5}H, J = 6.8), 8.01 (1H, д, C^{8}H, J = 8.9), 7.56 (2H, д, H$_{аром}$, J = 8.3), 7.50–7.54 (1H, м, C^{4}H), 7.12 (2H, д, H$_{аром}$, J = 8.3), 6.96–7.03 (2H, м, –CH=, C^{6}H), 5.42 (1H, д, =CH$_т$, J = 17.8), 5.31 (2H, ш.с, NH$_2$), 5.16 (1H, д, =CH$_ц$, J = 12.3), 2.35 (3H, с, CH$_3$).

Таблиця 3.5

2-(2-Тіоксопіридин-1(2*H*)-іл)ацетати 3.23 і 2-(2-тіоксопіридин-1(2*H*)-іл)-1-арилетанони 3.24



3.23



3.24

Сполука	Alk	R	Обчислено, %			Формула	Знайдено, %			Т.пл., °C	Вихід, %
			C	H	N		C	H	N		
3.23a	Me	-	52,44	4,95	7,64	$C_8H_9NO_2S$	52,5	4,9	7,6	70-71	28
3.23b	Et	-	54,80	5,62	7,10	$C_9H_{11}NO_2S$	54,8	5,7	7,1	65-66	30
3.24a	-	H	68,09	4,84	6,11	$C_{13}H_{11}NOS$	68,1	4,9	6,1	184-185	74
3.24b	-	Cl	59,20	3,82	5,31	$C_{13}H_{10}ClNOS$	59,2	3,9	5,3	148-149	77
3.24c	-	MeO	64,84	5,05	5,40	$C_{14}H_{13}NO_2S$	64,9	5,1	5,3	150-151	76

Синтез 2-(2-тіоксопіридин-1(2*H*)-іл)ацетатів (3.23) та **2-(2-тіоксопіридин-1(2*H*)-іл)етанонів (3.23)** (загальна методика). До суміші 1.0 ммоль солі **2.1** (або **2.3, 3.13-15**) і 1.0 ммоль ціанотіоацетаміду в 10 мл EtOH додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год, потім витримали 24 год при температурі 0–2 °C. Осад відфільтровували, промивали EtOH.

Метил 2-(2-тіоксопіридин-1(2*H*)-іл)ацетат (3.23a). Вихід 0.051 г (28 %), R_f 0.3, голчасті кристали жовтого кольру. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 1742. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.12 (1H, д, C^{6}H, J = 6.6), 7.47 (1H, д, C^{3}H, J = 8.6), 7.39–7.42 (1H, м, C^{4}H), 6.85 (1H, т, C^{5}H, J = 6.6), 5.26 (2H, с, NCH_2), 3.67 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 179.9; 167.7; 143.4; 136.0; 134.8; 113.7; 57.4; 52.7. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 183 (15) [M^+], 101 (18), 86 (100).

Етил 2-(2-тіоксопіридин-1(2*H*)-іл)ацетат (3.23b). Вихід 0.059 г (30 %), R_f 0.34, голчасті кристали жовтого кольру. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 1743. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.13 (1H, д, C^{6}H, J = 6.6), 7.47 (1H, д, C^{3}H, J = 8.5), 7.38–7.42 (1H, м, C^{4}H), 6.84 (1H, т, C^{5}H, J = 6.5), 5.25 (2H, с, NCH_2), 4.14 (2H, к, CH_2, J = 7.1), 1.19 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 179.9; 167.2; 143.4; 136.0; 134.7; 113.7; 61.6; 57.5; 14.5. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 197 (100) [M^+].

1-Феніл-2-(2-тіоксопіридин-1(2*H*)-іл)этанон (3.24a). Вихід 0.17 г (74 %), R_f 0.31, порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 1668. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.07 (3H, д, C^{5}H, H $_{аром}$, J = 7.3), 7.69 (1H, т, H $_{аром}$, J = 7.3), 7.58 (2H, т, H $_{аром}$, J = 7.5), 7.49 (1H, д, C^{8}H, J = 8.6), 7.37–7.41 (1H, м, C^{7}H), 6.83 (1H, т, C^{6}H, J = 6.6), 6.08 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 191.6; 179.7; 143.4; 135.4; 134.6; 134.0; 129.1; 128.3; 113.2; 61.9. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 229 (61) [M]$^+$, 212 (44), 105 (100).

1-(4-Хлорфеніл)-2-(2-тіоксопіридин-1(2*H*)-іл)этанон (3.24b). Вихід 0.203 г (77 %), R_f 0.35, порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 1670. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.08 (3H, д, C^{5}H, H $_{аром}$, J = 8.5), 7.59 (1H, т,

H $_{аром}$, J = 8.5), 7.48 (1H, д, C^8H, J = 8.6), 7.36–7.40 (1H, м, C^7H), 6.82 (1H, т, C^6H, J = 6.7), 6.03 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 190.7; 179.7; 143.4; 139.4; 135.4; 135.3; 134.6; 134.0; 130.0; 129.3; 113.2; 61.8. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 263 (47) $[M^+]$, 139 (91), 78 (100).

1-(4-Метоксифеніл)-2-(2-тіоксопіридин-1(2*H*)-іл)этанон (3.24c). Вихід 0.197 г (76 %), R_f 0.27, порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 1670. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.03 (3H, д, C^5H, H $_{аром}$, J = 8.6), 7.48 (1H, д, C^8H, J = 8.6), 7.34–7.38 (1H, м, C^7H), 7.05 (2H, д, H $_{аром}$, J = 8.6), 6.80 (1H, т, C^6H, J = 6.7), 6.02 (2H, с, NH_2), 3.88 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 190.0; 179.7; 164.0; 143.5; 135.4; 134.6; 130.1; 128.2; 114.4; 113.2; 61.5; 56.0. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 259 (49) $[M]^+$, 226 (35), 135 (100).

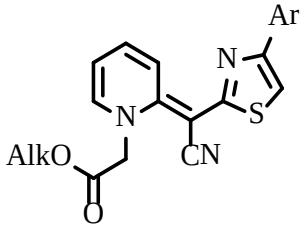
2-Аміно-1-ціано-3-бензоїліндолізин (3.25a). Вихід 0.018 г (7 %), порошок жовтого кольору, R_f 0.5. Т. пл. 161°С. (лит. [106] – 161–163°С).

2-Аміно-1-ціано-3-(4-хлорбензоїл)індолізин (3.25b). Вихід 0.021 г (7 %), порошок жовтого кольору, R_f 0.4. Т. пл. 199°С. (лит. [106] –199–201°С).

2-Аміно-1-ціано-3-(4-метоксибензоїл)індолізин (3.25c). Вихід 0.015 г (5 %), порошок жовтого кольору, R_f 0.39. Сполуку отримано за методикою [106]. Вихід 0.239 г (82 %). ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3493, 3394, 2204, 1634. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.19 (1H, д, C^5H, J = 6.8), 7.55 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.4), 7.37-7.47 (2H, м, C^7H, C^6H), 7.03 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.4), 6.90 (1H, т, C^8H, J = 6.8), 5.65 (2H, с, NH_2), 3.86 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 182.30, 162.16, 149.25, 140.27, 132.41, 129.93, 129.23, 128.83, 114.98, 114. 64, 113.73, 110.28, 96.08, 55.67. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 291 (100) $[M^+]$.

Таблиця 3.6

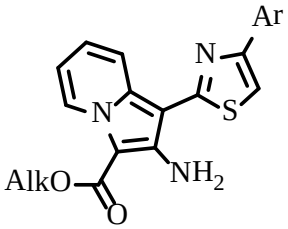
2-(1-R-піридин-2(1*H*)-іліден)ацетонітрили 3.28



Сполука	Alk	Ar	Обчислено, %			Формула	Знайдено, %			Т.пл., °C	Вихід, %
			C	H	N		C	H	N		
3.28a	Me	Ph	65,31	4,33	12,03	$C_{19}H_{15}N_3O_2S$	65,3	4,5	12,1	175-176	51
3.28b		4-ClC_6H_4	59,45	3,68	10,95	$C_{19}H_{14}ClN_3O_2S$	59,5	3,6	10,8	163-164	56
3.28c		4-$MeOC_6H_4$	63,31	4,52	11,07	$C_{20}H_{17}N_3O_3S$	63,4	4,5	11,2	138-140	53
3.28d	Et	Ph	66,10	4,71	11,56	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	66,1	4,5	11,6	164-165	71
3.28e		4-ClC_6H_4	60,37	4,05	10,56	$C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$	60,41	4,11	10,61	183-184	76
3.28f		4-$MeOC_6H_4$	64,10	4,87	10,68	$C_{21}H_{19}N_3O_3S$	64,1	4,7	10,7	158-159	42
3.28g		4-$NO_2C_6H_4$	58,81	3,95	13,72	$C_{20}H_{16}N_4O_4S$	58,6	4,2	13,6	221	58

Таблиця 3.7

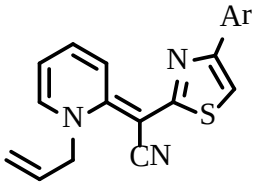
2-Аміно-1-(4-арилтіазол-2-іл)індолізин-3-карбоксилати 3.29



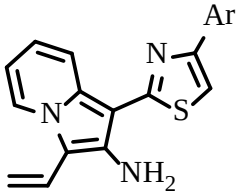
Сполука	Alk	Ar	Обчислено, %			Формула	Знайдено, %			Т.пл., °C	Вихід, %
			C	H	N		C	H	N		
3.29a	Me	Ph	65,31	4,33	12,03	$C_{19}H_{15}N_3O_2S$	65,3	4,5	12,1	161-162	81
3.29b		4-ClC_6H_4	59,45	3,68	10,95	$C_{19}H_{14}ClN_3O_2S$	59,5	3,6	10,8	158-160	77
3.29c		4-$MeOC_6H_4$	63,31	4,52	11,07	$C_{20}H_{17}N_3O_3S$	63,4	4,5	11,2	139-140	62
3.29d	Et	Ph	66,10	4,71	11,56	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	66,1	5,1	11,6	139-140	85
3.29e		4-ClC_6H_4	60,37	4,05	10,56	$C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$	60,39	4,10	10,59	175-176	89
3.29f		4-$MeOC_6H_4$	64,10	4,87	10,68	$C_{21}H_{19}N_3O_3S$	64,1	5,0	10,7	157	86
3.29g		4-$NO_2C_6H_4$	58,81	3,95	13,72	$C_{20}H_{16}N_4O_4S$	58,8	3,6	13,6	203-204	41

Таблиця 3.8

2-(1-Алілпіридин-2(1*H*)-іліден)ацетонітрили 3.30 та 1-(4-(4-арилтіазол-2-іл)-3-вініліндолізин-2-аміни 3.31



3.30



3.31

Сполука	Ar	Обчислено, %			Формула	Знайдено, %			Т.пл., °C	Вихід, %
		C	H	N		C	H	N		
3.30a	Ph	71,90	4,76	13,24	$C_{19}H_{15}N_3S$	71,8	4,8	13,3	114-115	63
3.30b	4-ClC_6H_4	64,86	4,01	11,94	$C_{19}H_{14}ClN_3S$	64,9	4,1	12,1	172-173	60
3.30c	4-$MeOC_6H_4$	69,14	4,93	12,09	$C_{20}H_{17}N_3OS$	69,2	4,8	12,1	138-140	72
3.30d	4-$NO_2C_6H_4$	62,97	3,89	15,46	$C_{19}H_{14}N_4O_2S$	63,1	3,9	15,3	159-163	81
3.31a	Ph	66,10	4,71	11,56	$C_{19}H_{15}N_3S$	66,1	5,1	11,6	141-144	90
3.31b	4-ClC_6H_4	60,37	4,05	10,56	$C_{19}H_{14}ClN_3S$	60,39	4,10	10,59	184-185	57
3.31c	4-$MeOC_6H_4$	64,10	4,87	10,68	$C_{20}H_{15}N_7OS$	64,1	5,0	10,7	159-160	90
3.31d	4-$NO_2C_6H_4$	58,81	3,95	13,72	$C_{19}H_{14}N_4O_2S$	58,8	3,6	13,6	190-191	75

Синтез 2-(1-R-піридин-2(1*H*)-іліден)ацетонітрилів (3.28) та 2-(1-алілпіридин-2(1*H*)-іліден)ацетонітрилів (3.30) (загальна методика). До суміші 1.0 ммоль солі **2.1** (або **2.3, 2.4**) і 1.0 ммоль тіазолілзаміщеного ацетонітрилу в 10 мл EtOH додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год, потім витримували 24 год при температурі 0–2 °C. Осад відфільтровували, промивали етанолом.

(*E*)-Метил 2-(2-(ціано-(4-фенілтіазол-2-іл)метилен)піридин-1(2*H*)-іл)ацетонітрил (3.28a). Вихід 0.178 г (51 %), порошок помаранчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2163, 1738. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.68 (1H, д, C^3H, J = 8.8), 7.87 (2H, д, $H_{аром}$, J = 7.6), 7.82 (1H, д, C^6H, J = 6.6), 7.47–7.64 (2H, м, C^4H, $H_{тіазоліл}$), 7.38 (2H, т, $H_{аром}$, J = 7.6), 7.27 (1H, т, $H_{аром}$, J = 7.3), 6.70 (1H, т, C^5H, J = 6.5), 5.23 (2H, ш. с, NCH_2), 3.72 (3H, с, OCH_3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 349 (100) $[M^+]$.

(*E*)-Метил 2-(2-(ціано-(4-хлорфенілтіазол-2-іл)метилен)піридин-1(2*H*)-іл)ацетонітрил (3.28b). Вихід 0.215 г (56 %), порошок помаранчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2170, 1743. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.65 (1H, д, C^3H, J = 9.4), 7.88 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.4), 7.83 (1H, д, C^6H, J = 6.6), 7.58 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 7.50–7.56 (1H, м, C^4H), 7.37 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.4), 6.71 (1H, т, C^5H, J = 6.6), 5.22 (2H, ш. с, NCH_2), 3.72 (3H, с, OCH_3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 383 (100) $[M^+]$.

(*E*)-Метил 2-(2-(ціано-(4-метоксифенілтіазол-2-іл)метилен)-піридин-1(2*H*)-іл)ацетонітрил (3.28c). Вихід 0.201 г (53 %), порошок помаранчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2169, 1758. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.66 (1H, д, C^3H, J = 8.4), 7.79 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.5), 7.61 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 7.48–7.52 (1H, м, C^4H), 7.38 (1H, д, C^6H, J = 6.6), 6.91 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.5), 6.68 (1H, т, C^5H, J = 6.6), 5.21 (2H, ш. с, NCH_2), 3.80 (3H, с, OCH_3), 3.72 (3H, с, OCH_3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 379 (100) $[M^+]$.

(*E*)-Етил 2-(2-(ціано-(4-фенілтіазол-2-іл)метилен)піридин-1(2*H*)-іл)ацетонітрил (3.28d). Вихід 0.258 г (71 %), порошок поморанчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2172, 1726. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.67 (1H, д, C^3H, J = 9.2), 7.87–7.95 (3H, м, C^6H, $H_{аром}$), 7.71 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 7.60–7.69 (1H, м, C^4H), 7.48 (1H, т, $H_{аром}$, J = 7.5), 7.42 (2H, т, $H_{аром}$, J = 7.5), 6.76–6.86 (1H, м, C^5H), 5.27 (2H, ш. с, NCH_2), 4.14 (2H, кв, CH_2, J = 7.1), 1.1 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 167.7, 167.1, 153.8, 153.1, 142.8, 137.2, 134.9, 129.0, 128.9, 127.9, 126.5, 126.3, 113.3, 109.1, 62.0, 59.6, 57.7, 14.4. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 363 (100) [M^+].

(*E*)-Етил 2-(2-(ціано-(4-хлорфенілтіазол-2-іл)метилен)піридин-1(2*H*)-іл)ацетонітрил (3.28e). Вихід 0.302 г (76 %), порошок поморанчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2173, 1740. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.65 (1H, д, C^3H, = 9.3), 7.87–7.95 (3H, м, C^6H, $H_{аром}$), 7.78 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 7.64 (1H, дд, C^4H, J = 9.3, J = 6.7), 7.47 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.5), 6.82 (1H, т, C^5H, J = 6.7), 5.27 (2H, ш. с, NCH_2), 4.15 (2H, кв, CH_2, J = 7.1), 1.19 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 167.5, 167.2, 152.6, 152.1, 142.6, 137.5, 133.3, 132.1, 128.7, 127.61, 127.57, 123.6, 123.2, 113.4, 109.5, 61.7, 57.4, 13.9. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 397 (100) [M^+].

(*E*)-Етил 2-(2-(ціано-(4-метоксифенілтіазол-2-іл)метилен)-піридин-1(2*H*)-іл)ацетонітрил (3.28f). Вихід 0.165 г (42 %), порошок поморанчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2171, 1747. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.65 (1H, д, C^3H, J = 9.0), 7.82–7.88 (3H, м, C^6H, $H_{аром}$), 7.57–7.65 (1H, м, C^4H), 7.54 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 6.97 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.7), 6.77 (1H, т, C^5H, J = 6.7), 5.26 (2H, ш. с, NCH_2), 4.15 (2H, кв, CH_2, J = 7.1), 3.78 (3H, с, OCH_3), 1.19 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 171.3, 170.4, 162.7, 157.0, 156.3, 146.3, 141.0, 131.2, 131.0, 127.4, 118.5, 118.0, 117.8, 116.9, 110.7, 65.5, 61.2, 58.9, 17.7. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 393 (100) [M^+].

(*E*)-Етил 2-(2-(ціано-(4-нітрофенілтіазол-2-іл)метилен)піридин-1(2*H*)-іл)ацетонітрил (3.28g). Вихід 0.237 г (58 %), порошок помаранчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 2169, 1727. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.70 (1H, д, C^{3}H, J = 9.5), 8.28 (2H, д, H$_{аром}$, J = 8.9), 8.17 (2H, д, H$_{аром}$, J = 8.9), 8.09 (1H, с, H$_{тіазоліл}$), 7.96 (1H, д, C^{6}H, J = 7.1), 7.64–7.74 (1H, м, C^{4}H), 6.88 (1H, т, C^{5}H, J = 7.1), 5.29 (2H, ш. с, NCH$_2$), 4.16 (2H, кв, CH$_2$, J = 7.2), 1.19 (3H, т, CH$_3$, J = 7.2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 168.1, 167.7, 153.2, 151.6, 146.7, 143.0, 140.9 137.7, 127.4, 127.1, 124.5, 124.3, 113.9, 113.5, 96.0, 62.1, 57.7, 14.3. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z (I$_{відн.}$, %): 408 (100) [M^{+}].

(*E*)-2-(1-Алілпіридин-2(1*H*)-іліден)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)-ацетонітрил (3.30a). Вихід 0.2 г (63 %), порошок поморанчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 2165. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.73 (1H, д, C^{3}H, J = 9.2), 7.87 (2H, д, H$_{аром}$, J = 7.8), 7.81 (1H, д, C^{6}H, J = 6.7), 7.48–7.52 (2H, м, C^{4}H, H$_{тіазоліл}$), 7.35–7.39 (2H, м, H$_{аром}$), 7.25–7.28 (1H, м, H$_{аром}$), 6.70 (1H, т, C^{5}H, J = 6.7), 6.04 (1H, дкв, –CH=, J = 10.7, 5.5), 5.35 (1H, д, =CH$_{ц}$, J = 10.3), 5.26 (1H, д, =CH$_{т}$, J = 17.1), 5.06 (2H, д, NCH$_2$, J = 5.5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 153.7, 152.4, 141.7, 136.9, 136.5, 135.0, 132.7, 128.9, 127.9, 126.3, 124.3, 124.0, 119.6, 113.8, 108.7, 96.0, 58.6. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z (I$_{відн.}$, %): 317 (44) [M^{+}], 277 (100).

(*E*)-2-(1-Алілпіридин-2(1*H*)-іліден)-2-(4-(4-хлорфеніл)тіазол-2-іл)-ацетонітрил (3.30b). Вихід 0.211 г (60 %), порошок поморанчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 2157. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.70 (1H, д, C^{3}H, J = 9.2), 7.89 (2H, д, H$_{аром}$, J = 8.3), 7.83 (1H, д, J = 6.7, C^{6}H), 7.56 (1H, ш.с, H$_{тіазоліл}$), 7.49–7.53 (1H, м, C^{4}H), 7.37 (2H, д, H$_{аром}$, J = 8.3), 6.72 (1H, т, C^{5}H, J = 6.7), 6.03 (1H, дкв, –CH=, J = 10.4, 5.5), 5.35 (1H, д, =CH$_{ц}$, J = 10.4), 5.26 (1H, д, =CH$_{т}$, J = 17.1), 5.05 (2H, д, NCH$_2$, J = 5.5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 167.8, 152.5, 152.4, 141.7, 136.9, 133.8, 132.6, 128.8, 127.9, 124.4, 123.9, 119.7, 113.9, 109.4, 96.0, 58.6. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z (I$_{відн.}$, %): 351 (27) [M^{+}], 311 (100).

(*E*)-2-(1-Алілпіридин-2(1*H*)-іліден)-2-(4-(4-метоксифеніл)тіазол-2-іл)ацетонітрил (3.30c). Вихід 0.25 г (72 %), порошок помаранчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 2161. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.71 (1H, д, C^{3}H, J = 9.2), 7.79 (3H, д, J = 7.0, C^{6}H, H$_{аром}$), 7.45–7.50 (1H, м, C^{4}H), 7.33 (1H, ш. с, H$_{тиазолил}$), 6.91 (2H, д, J = 7.0, H$_{аром}$), 6.67–6.71 (1H, м, C^{5}H), 6.03 (1H, дкв, –CH=, J = 10.5, 5.5), 5.35 (1H, д, =CH$_{ц}$, J = 10.5), 5.25 (1H, д, =CH$_{т}$, J = 17.0), 5.04 (2H, д, NCH$_2$, J = 5.5), 3.80 (3H, с, OCH$_3$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 167.3, 159.3, 153.7, 152.3, 141.6, 136.6, 132.7, 127.9. 127.6, 124.3, 124.2, 119.7, 114.2, 113.6, 106.8, 96.0, 58.6, 55.4. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z (I$_{відн.}$, %): 347 (60) [M^{+}], 307 (100).

(*E*)-2-(1-Алілпіридин-2(1*H*)-іліден)-2-(4-(4-нітрофеніл)тіазол-2-іл)-ацетонітрил (3.30d). Вихід 0.293 г (81 %), порошок бардового кольору.ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 2161, 1547. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц: 8.74 (1H, д, C^{3}H, J = 9.2), 8.22 (2H, д, H$_{аром}$, J = 8.7), 8.14 (2H, т, H$_{аром}$, J = 8.7), 7.91 (1H, ш. с, H$_{тіазоліл}$), 7.88 (1H, д, C^{6}H, J = 6.6), 7.55–7.59 (1H, м, C^{4}H), 6.77 (1H, т, C^{5}H, J = 6.6), 6.04 (1H, тд, –CH=, J = 17.1, 10.5, 5.4), 5.36 (1H, д, =CH$_{ц}$, J = 10.3), 5.27 (1H, д, =CH$_{т}$, J = 17.1), 5.07 (2H, д, NCH$_2$, J = 5.4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 168.8, 152.3, 151.6, 146.7, 142.2, 140.9, 138.0, 132.9, 127.1, 124.5, 124.3, 124.1, 119.6, 114.8, 113.3, 64.8, 58.7. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z (I$_{відн.}$, %): 362 (59) [M^{+}], 322 (100).

Синтез 2-аміно-1-R-3-алкоксикарбоніліндолізинів (3.29) та 1-(4-арилтіазол-2-іл)-3-вініліндолізин-2-амінів (3.31). 1.00 Ммоль дигідропіридину **3.28** (або **3.30**) розчиняли в 5–7 мл ДМФА, при перемішуванні додавали 1.0 ммоль 10% водного розчину КОН. Реакційну суміш перемішували впродовж 4 год (8 годин для сполук **3.27**) при кімнатній температурі, потім в реакційну суміш додавали 5–7 мл дистильованої води і витримували одну добу при 0–2 °С. Отриманий осад відфільтровували, промивали послідовно дистильованою водою і етанолом.

Метил 2-аміно-1-(4-фенілтіазол-2-іл)індолізин-3-карбоксилат (3.29a). Вихід 0.283 г (81 %), порошок бежевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3444, 3321, 1665. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.37 (1H, с, C^5H), 7.98 (2H, д, $H_{аром}$, J = 7.6), 7.77 (2H, д, $H_{аром}$, $H_{тіазоліл}$, J = 5.4), 7.41–7.48 (2H, м, $H_{аром}$), 7.29-7.41 (2H, м, C^8H, C^7H,), 6.91 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 3.91 (3H, с, OCH_3), сигнал протонів NH_2-групи не проявляється внаслідок дейтерообміну. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 349 (100) [M^+].

Метил 2-аміно-1-(4-(4-хлорфеніл)тіазол-2-іл)індолізин-3-карбоксилат (3.29b). Вихід 0.295 г (77 %), порошок бежевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3474, 3309, 1685. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.39 (1H, с, C^5H), 8.00 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.3), 7.85 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 7.79 (1H, д, C^8H, J = 8.8), 7.44 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.3), 7.39 (1H, т, C^7H, J = 7.9), 7.03 (2H, ш.с, NH_2), 6.92 (1H, т, C^6H, J = 6.9), 3.92 (3H, с, OCH_3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 383 (100) [M^+].

Метил 2-аміно-1-(4-(4-метоксифеніл)тіазол-2-іл)індолізин-3-карбоксилат (3.29c). Вихід 0.235 г (62 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3471, 3306, 1677. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.39 (1H, с, C^5H), 7.91 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.3), 7.79 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.62 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 7.39 (1H, т, C^7H, J = 7.8), 7.03 (2H, ш. с, NH_2), 6.97 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.3), 6.92 (1H, т, C^6H, J = 6.5), 3.92 (3H, с, OCH_3), 3.84 (3H, с, OCH_3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 379 (100) [M^+].

Етил 2-аміно-1-(4-фенілтіазол-2-іл)індолізин-3-карбоксилат (3.29d). Вихід 0.308 г (85 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3485, 3329, 1668. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.37 (1H, д, C^5H, J = 6.8), 8.03 (2H, д, $H_{аром}$, J = 7.0), 7.98 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 7.81 (1H, д, C^8H, J = 8.8), 7.31–7.52 (4H, м, C^7H, $H_{аром}$), 7.07 (2H, ш. с, NH_2), 6.99 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 4.36 (2H, кв, CH_2, J = 7.1), 1.37 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 170.0, 166.4, 162.0, 153.8, 153.4, 134.5, 134.1, 128.7, 128.0, 126.3, 125.8, 125.4, 118.4, 115.0, 111.5, 107.1, 59.6, 14.8. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 363 (100) [M^+].

Етил 2-аміно-1-(4-(4-хлорфеніл)тіазол-2-іл)індолізин-3-карбоксилат (3.29e). Вихід 0.354 г (89 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3470, 3316, 1673. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.39 (1H, с, C^5H), 8.04–8.10 (3H, м, $H_{аром}$, $H_{тіазоліл}$), 7.83 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.53 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.5), 7.44-7.51 (1H, м, C^7H), 7.05 (2H, уш. с, NH_2), 7.01 (1H, т, C^6H, J = 6.5), 4.37 (2H, кв, CH_2, J = 7.1), 1.38 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 166.4, 162.2, 161.9, 152.6, 135.4, 133.7, 133.0, 128.8, 128.7, 127.5, 125.9, 115.0, 111.6, 107.5, 106.1, 99.7, 59.6, 14.8. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 397 (100) [M^+].

Етил 2-аміно-1-(4-(4-метоксифеніл)тіазол-2-іл)індолізин-3-карбоксилат (3.29f). Вихід 0.338 г (86 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3464, 3313, 1670. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.36 (1H, д, C^5H, J = 6.7), 7.95 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.8), 7.79–7.83 (2H, м, C^8H, $H_{тіазоліл}$), 7.44 (1H, т, C^7H, J = 9.0), 6.95–7.10 (5H, м, $H_{аром}$, C^6H, NH_2), 4.36 (2H, кв, CH_2, J = 7.1), 3.80 (3H, с, OCH_3), 1.37 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 166.5, 160.8, 158.3, 152.3, 144.5, 133.8, 127.4, 126.4, 124.6, 113.8, 112.8, 110.3, 104.2, 100.0, 99.6, 94.3, 58.4, 54.2, 13.6. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 393 (100) [M^+].

Етил 2-аміно-1-(4-(4-нітрофеніл)тіазол-2-іл)індолізин-3-карбоксилат (3.29g). Вихід 0.167 г (41 %), порошок коричневого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3499, 3359, 1667. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.38 (1H, с, C^5H), 8.38 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 8.31 (4H, с, $H_{аром}$), 7.85 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.44-7.54 (1H, м, C^7H), 6.95-7.10 (3H, м, C^6H, NH_2), 4.38 (2H, кв, CH_2, J = 7.1), 1.39 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 172.5, 161.1, 158.1, 146.6, 139.8, 138.6, 134.8, 128.2, 126.9, 124.1, 120.3, 114.7, 113.2, 112.5, 109.7, 99.5, 59.4, 14.6. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 408 (100) [M^+].

1-(4-Фенілтіазол-2-іл)-3-вініліндолізин-2-амін (3.31a). Вихід 0.285 г (90 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3421, 3287. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.35 (1H, д, C^5H, J = 6.7), 7.98 (2H, д, $H_{аром}$, J = 7.2), 7.74 (1H, д, C^8H, J = 8.9), 7.71 (1H, ш.с, $H_{тіазоліл}$), 7.42–7.46 (2H, м,

$H_{аром}$), 7.30–7.34 (1H, м, $H_{аром}$), 7.00–7.11 (2H, м, C^7H, –CH=), 6.77 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 6.18 (2H, уш.с, NH_2), 5.48 (1H, д, $=CH_т$, J = 17.8), 5.19 (1H, д, $=CH_ц$, J = 12.4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 162.4, 153.2, 138.8, 134.7, 130.8, 129.0, 128.2, 126.4, 124.0, 123.5, 121.4, 115.4, 111.7, 108.6, 108.2, 108.0, 96.0. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 317 (100) [M^+].

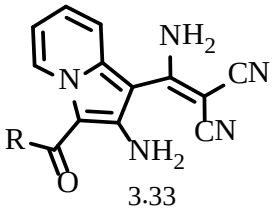
1-(4-(4-Хлорфенілтіазол-2-іл)-3-вініліндолізин-2-амін (3.31b). Вихід 0.2 г (57 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3404, 3278. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.35 (1H, д, C^5H, J = 6.8), 8.00 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.4), 7.79 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 7.73 (1H, д, C^8H, J = 8.8), 7.45 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.4), 6.99–7.09 (2H, м, C^7H, –CH=), 6.77 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 6.14 (2H, ш.с, NH_2), 5.48 (1H, д, $=CH_т$, J = 17.7), 5.19 (1H, д, $=CH_ц$, J = 12.2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 162.6, 152.0, 138.7, 133.4, 132.9, 130.9, 129.0, 128.0, 124.0, 123.5, 121.5, 115.4, 111.7, 109.3, 108.2, 108.0, 96.0. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 351 (100) [M^+].

1-(4-(4-Метоксифенілтіазол-2-іл)-3-вініліндолізин-2-амін (3.31c). Вихід 0.312 г (90 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3429, 3308. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.35 (1H, д, C^5H, J = 6.9), 7.90 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.6), 7.73 (1H, д, C^8H, J = 8.7), 7.50 (1H, с, $H_{тіазоліл}$), 6.95–7.12 (4H, м, $H_{аром}$, C^7H, –CH=), 6.77 (1H, т, C^6H, J = 6.9), 6.19 (2H, ш.с, NH_2), 5.48 (1H, д, $=CH_т$, J = 17.7), 5.19 (1H, д, $=CH_ц$, J = 12.3), 3.83 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 162.3, 159.5, 153.1, 138.8, 130.8, 127.7, 127.5, 124.0, 123.5, 121.3, 115.4, 114.4, 111.6, 108.1, 108.0, 106.6, 96.0, 55.5. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 347 (100) [M^+].

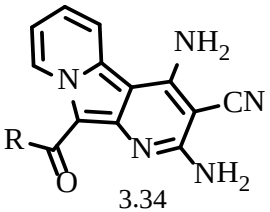
1-(4-(4-Нітрофенілтіазол-2-іл)-3-вініліндолізин-2-амін (3.31d). Вихід 0.271 г (75 %), порошок коричневого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3390, 3277. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.48 (1H, д, J = 6.7, C^5H), 8.13–8.38 (5H, м, $H_{аром}$, $H_{тіазоліл}$), 7.77 (1H, д, J = 8.8, C^8H), 7.00–7.23 (2H, м, C^7H,–CH=), 6.84 (1H, т, J = 6.7, C^6H), 6.26 (2H, ш.с, NH_2), 5.54 (1H, д, $=CH_т$, J = 17.8), 5.19 (1H, д, $=CH_ц$, J = 12.3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 362 (100) [M^+].

Таблиця 3.9

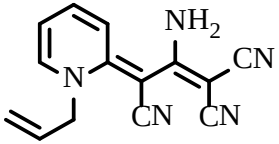
2-(Аміно(2-аміно-3-R-індолізин-1-іл)метилен)малононітрили 3.33, 3,38, піридо[3,2-*a*]індолізини 3.34 та 2-(аміно(2-аміноіндолізин-1-іл)метилен)малононітрил 3.39



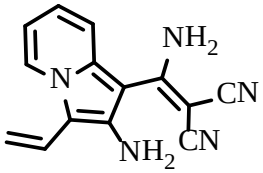
3.33



3.34



3.38



3.39

Сполука	R	Обчислено, %			Формула	Знайдено, %			Т.пл., °C	Вихід, %
		C	H	N		C	H	N		
3.33a	EtO	61,01	4,44	23,72	$C_{15}H_{13}N_5O$	61,1	4,4	23,6	221-222	55
3.33b	Ph	69,71	4,00	21,39	$C_{19}H_{13}N_5O$	69,7	4,1	21,4	232	53
3.33c	4-ClC_6H_4	63,08	3,34	19,36	$C_{19}H_{12}ClN_5O$	63,0	3,4	19,3	228	68
3.33d	4-$MeOC_6H_4$	67,22	4,23	16,60	$C_{20}H_{15}N_5O_2$	67,2	4,2	16,7	190-198	66
3.34a	EtO	61,01	4,44	23,72	$C_{15}H_{13}N_5O$	61,0	4,3	23,7	246	87
3.34b	Ph	69,71	4,00	21,39	$C_{19}H_{13}N_5O$	69,8	4,2	21,3	>250	89
3.34c	4-ClC_6H_4	63,08	3,34	19,36	$C_{19}H_{12}ClN_5O$	63,0	3,3	19,4	>250	83
3.38	-	67,46	4,45	28,10	$C_{14}H_{11}N_5$	67,5	4,5	28,1	177-178	75
3.39	-	67,46	4,45	28,10	$C_{14}H_{11}N_5$	67,4	4,5	28,2	218	63

Синтез 2-(аміно(2-аміно-3-R-індолізин-1-іл)метилен)малоно-нітрилів (3.33) та **метил 2-(2-(2-аміно-1,3,3-триціаноаліліден)піридин-1(2*H*)-іл)ацетата (3.35)** (загальна методика). До суміші 1.0 ммоль солі **2.1** (або **2.3**, **3.13-15**) і 1.0 ммоль димеру малонодинітрилу в 10 мл EtOH додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год, потім витримували 24 год при температурі 0–2 °C. Осад відфільтровували, промивали EtOH.

2-(Аміно(2-аміно-3-етоксикарбоніліндолізин-1-іл)метилен)-малононітрил (3.33a). Вихід 0.153 г (55 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3439, 3356, 3205, 2214, 2198, 1658. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.21 (1H, д, C^5H, J = 5.9), 8.24 (2H, д, NH_2, J = 11.2), 7.36 (1H, д, C^8H, J = 8.8), 7.24–7.28 (1H, м, C^7H), 6.92 (1H, м, C^6H), 5.90 (2H, с, NH_2), 4.38 (2H, кв, CH_2, J = 7.0), 1.40 (3H, т, CH_3, J = 7.0). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 163.5, 160.87, 145.1, 135.9, 127.6, 125.5, 116.2, 115.6, 111.9, 99.7, 92.4, 59.0, 48.9, 14.5. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 295 (64) [M^+], 249 (43), 223 (100).

2-(Аміно(2-аміно-3-феніліндолізин-1-іл)метилен)малононітрил (3.33b). Вихід 0.183 г (53 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3476, 3358, 3190, 2210, 2192, 1662. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.10 (1H, д, C^5H, J = 7.3), 8.33 (2H, д, NH_2, J = 11.7), 7.52–7.61 (5H, м, $H_{аром}$), 7.32–7.39 (2H, м, C^7H, C^8H), 6.82 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 5.29 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 182.2, 163.4, 145.6, 140.2, 137.0, 130.6, 128.8, 128.1, 127.3, 127.0, 116.8, 116.0, 115.6, 112.1, 110.5, 93.2, 49.4. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %):327 (100) [M^+].

2-(Аміно(2-аміно-3-(4-хлорфеніл)індолізин-1-іл)метилен)-малоно-нітрил (3.33c). Вихід 0.246 г (68 %), порошок померанчевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3489, 3355, 3200, 2215, 2198, 1658. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.10 (1H, д, C^5H, J = 6.9), 8.31 (2H, д, NH_2, J = 21.4), 7.61 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.4), 7.53 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.4), 7.32–7.39 (2H, м, C^7H, C^8H), 6.82 (1H, т, C^6H, J = 6.7), 5.34 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 183.3, 141.7,

132.4, 131.0, 129.9, 128.1, 127.9, 127.5, 127.2, 123.6, 121.6, 114.3, 113.6. 112.5, 111.6, 99.5, 47.6. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 361 (100) [M^+].

2-(Аміно(2-аміно-3-(4-метоксифеніл)індолізин-1-іл)метилен)-малононітрил (3.33d). Вихід 0.236 г (66 %), порошок бежевого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3491, 3395, 2204. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.07 (1H, д, J = 6.8, C^5H), 8.30 (2H, д, J = 16.4, NH_2), 7.58 (2H, д, J = 8.3, $H_{аром}$), 7.27–7.41 (2H, м, C^7H, C^8H), 7.03 (2H, д, J = 8.3, $H_{аром}$), 6.80 (1H, т, J = 6.9, C^6H), 5.24 (2H, с, NH_2), 3.87 (3H, с, OCH_3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 357 (100) [M^+].

Метил 2-(2-(2-аміно-1,3,3-триціаноаліліден)піридин-1(2*H*)-іл)-ацетат (3.35). Вихід 0.141 г (50 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3439, 3343, 3209, 2213, 2198, 2172, 1755. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.20 (1H, д, C^6H, J = 6.7), 7.86 (1H, т, C^4H, J = 7.8), 7.55 (1H, д, C^3H, J = 8.6), 7.32 (2H, с, NH_2), 7.14 (1H, т, C^5H, J = 6.7), 5.16 (2H, с, NCH_2), 3.77 (3H, с, OCH_3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 282 (18) [M+1], 281 (100) [M^+].

Синтез 2,4-діаміно-3-ціано-10-R-піридо[3,2-*a*]індолізинів (3.34) та 2-(аміно(2-аміно-3-метоксикарбоніліндолізин-1-іл)метилен)малоно-нітрилу (3.36) (загальна методика)**.** 1.00 Ммоль сполуки **3.33** (або **3.35**) розчиняли в 5–7 мл ДМФА, при перемішуванні додавали 1.0 ммоль 10% водного розчину КОН. Реакційну суміш перемішували впродовж 4 год при кімнатній температурі, потім додавали 5–7 мл дистильованої води і витримували одну добу при 0–2 °С. Отриманий осад відфільтровували, промивали послідовно дистильованою водою і етанолом.

2,4-Діаміно-3-ціано-10-етоксикарбонілпіридо[3,2-*a*]індолізин (3.34a). Вихід 0.226 г (87 %), порошок білого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3445, 3388, 2194. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.86 (1H, д, C^8H, J = 6.9), 8.44 (1H, д, C^5H, J = 8.6), 7.39–7.45 (1H, м, C^6H), 7.17–7.23 (1H, м, C^7H),

6.97 (2H, с, NH_2), 6.00 (2H, с, NH_2), 4.38 (2H, кв, CH_2, J = 7.1), 1.47 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.1, 161.5, 154.8, 136.5, 128.1, 126.0, 117.4, 116.7, 116.2, 112.4, 100.3, 96.1, 93.0, 59.6, 15.1. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 295 (69) [M^+], 223 (100).

2,4-Діаміно-3-ціано-10-фенілпіридо[3,2-*a*]індолізин (3.34b). Вихід 0.291 г (89 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3445, 3388, 2194. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 10.22 (1H, д, C^8H, J = 6.5), 8.53 (1H, д, C^5H, J = 8.8), 7.69 (2H, д, $H_{аром}$, J = 7.3), 7.57 (1H, т, C^6H, J = 7.7), 7.47 (1H, т, $H_{аром}$, J = 7.1), 7.38 (2H, д, $H_{аром}$, J = 6.8), 7.29 (1H, т, C^7H, J = 6.8), 7.05 (2H, с, NH_2), 5.57 (2H, с, NH_2). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 327 (100) [M^+].

2,4-Діаміно-3-ціано-10-(4-хлорфеніл)піридо[3,2-*a*]індолізин (3.34c). Вихід 0.298 г (83 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3447, 3390, 2196. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 10.23 (1H, д, C^8H, J = 6.8), 8.53 (1H, д, C^5H, J = 8.7), 7.71 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.3), 7.59 (1H, т, C^6H, J = 7.7), 7.38 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.3), 7.29 (1H, т, C^7H, J = 7.0), 7.08 (2H, с, NH_2), 5.74 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 181.89, 160.11, 153.93, 149.55, 139.80, 135.57, 133.41, 131.83, 129.25, 128.40, 127.61, 118.18, 117.80, 116.82, 113.19, 95.16, 69.87. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 361 (100) [M^+].

2-(Аміно(2-аміно-3-метоксикарбоніліндолізин-1-іл)метилен)-малононітрил (3.36). Вихід 0.228 г (81 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3436, 3350, 3208, 2214, 2197, 1655. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 9.24 (1H, с, C^5H), 8.23 (2H, д, NH_2, J = 16.4), 7.36 (1H, д, C^8H, J = 8.8), 7.24–7.28 (1H, м, C^7H), 6.85 (1H, т, C^6H, J = 6.8), 5.90 (2H, с, NH_2), 3.89 (3H, с, OCH_3). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 295 (64) [M^+], 249 (43), 223 (100).

2,4-Діаміно-3-ціано-10-метоксикарбонілпіридо[3,2-*a*]індолізин (3.37). Вихід 0.023 г (8 %), порошок білого кольору. Спектр ЯМР ^1H, δ,

м.ч., J/Гц: 9.89 (1H, д, C^8H, J = 7.0), 8.45 (1H, д, C^5H, J = 8.8), 7.40–7.47 (1H, м, C^6H), 7.21 (1H, т, C^7H, J = 7.1), 6.95 (2H, с, NH_2), 6.05 (2H, с, NH_2), 3.85 (3H, с, OCH_3).

Синтез 2-аміно-1-ціано-3-R-індолізину (3.25). 1.0 Ммоль індолізинів **3.33** нагрівали до розчинення в 15 мл бутанолу, потім фільтрували через складчастий фільтр. Через 24 год осад відфільтровували, промивали послідовно бутанолом і етанолом.

Синтез 3-(1-алілпіридин-2(1*H*)-іліден)-2-амінопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонітрилу (3.38). До суміші 1.0 ммоль солі 2-галогенопіридинію **2.4** і 1.0 ммоль димеру малонодинітрилу в 10 мл EtOH додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 6 год, потім витримували 24 год при температурі 0–2 °C. Осад відфільтровували, промивали EtOH. Вихід 0.187 г (75 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3390, 3327, 3231, 2200, 2175. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.22 (1H, д, C^6H, J = 6.5), 7.87 (1H, т, C^4H, J = 7.8), 7.59 (1H, д, C^3H, J = 8.6), 7.16–7.21 (1H, м, C^5H), 7.15 (2H, с, NH_2), 5.98 (1H, дкв, =CH, J = 10.5, 6.1), 5.44 (2H, т, =CH, J = 14.8), 4.92 (2H, д, NCH_2, J = 6.0). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 166.78, 155.77, 142.92, 140.41, 131.32, 129.09, 121.78, 120.97, 118.97, 118.87, 96.03, 60.82, 59.20. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 249 (54) [M^+], 209 (100).

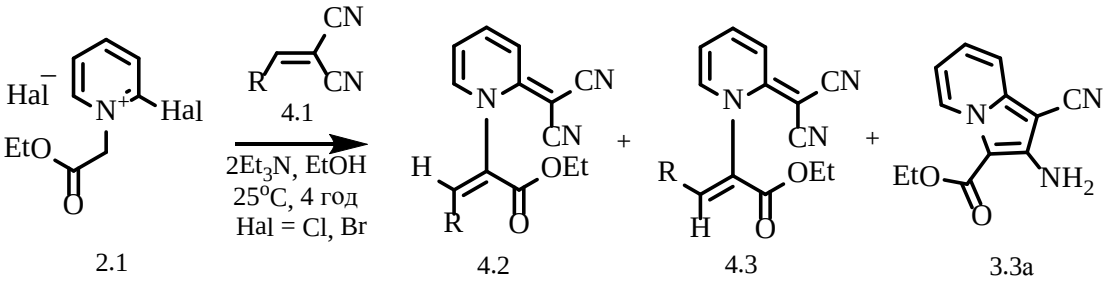
Синтез 2-(аміно(2-аміно-3-вініліндолізин-1-іл)метилен)малононітрилу (3.39). 1.00 Ммоль сполуки **3.38** розчиняли в 5–7 мл ДМФА, при перемішуванні додавали 1.0 ммоль 10% водного розчину KOH. Реакційну суміш перемішували впродовж 8 год при кімнатній температурі, потім додавали 5–7 мл дистильованої води і витримували одну добу при 0–2 °C. Отриманий осад відфільтровували, промивали послідовно дистильованою водою і етанолом. Вихід 0.157 г (63 %), порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 3470, 3370, 3335, 3219, 2207, 2189. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.28 (1H, д, C^5H, J = 6.9), 8.05 (2H, с, NH_2), 7.32 (1H, д, C^8H, J = 8.8), 6.91–7.05 (2H, м, C^7H, =CH), 6.75 (1H, т, C^6H, J = 6.9), 5.46 (1H, д,

=CH, J = 17.7), 5.20 (1H, д, =CH, J = 12.4), 4.85 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 164.94, 137.94, 134.93, 132.39, 124.17, 123.84, 123.51, 121.46, 116.70, 112.09, 111.82, 108.82, 96.05. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 249 (100) [M-1].

РОЗДІЛ 4

ВЗАЄМОДІЯ ГАЛОГЕНІДІВ *N*-ЕТОКСИКАРБОНІЛМЕТИЛ-2-ГАЛОГЕНОПІРИДИНІЮ З АРИЛІДЕНМАЛОНОДИНІТРИЛАМИ

В попередніх розділах представлено дослідження можливостей синтетичної модифікації солей 2-галогенопіридинію в реакціях із заміщеними похідними ацетонітрилу з рухливим α-протоном. Наступним етапом наших досліджень було вивчення можливості застосування в якості реагентів ариліденмалонодинітрилів, які вже не містять рухливого α-протону. Крім того, особливістю будови цих нітрилів є сильнополяризований C=C зв'язок з яскраво вираженим нулеофільним та електрофільним центрами та наявність нітрильної групи, здатної до гетероциклізації. Раніше було вивчено взаємодію ариліденмалоно-динітрилів із солями Крьонке **1.4** (див. розділ 1, схема 1.55) [107]. В етанолі та присутності триетиламіну (2 екв.) при 25 °C впродовж трьох годин утворюються відповідні акрилати **1.86** з високими виходами (59-89%). В аналогічних умовах (Et_3N, EtOH, 25 °C) в реакцію з ариліденмалонодинітрилами **4.1a-f** нами було вперше введено сіль *N*-етоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію **2.1** (схема 4.1). Як і очікувалось, в результаті цієї взаємодії через 4 години утворюються в якості основних продуктів 2-диціанометилен-1,2-дигідропіридини **4.2** та **4.3** (суміш *E*- та *Z*-ізомерів) з виходами (22-37%) та домішкою індолізину **3.3a**. Із складної реакційної суміші вдалось виділити сполуки **4.2,** віднесені до *E*-ізомерів. У випадку сполуки **4.1e** (R = тієн-2-іл) виділено тільки *Z*-ізомер **4.3a.** При використанні олефіну **4.1b** (R = 2-$MeOC_6H_4$) виділено суміш *E*- та *Z*-ізомерів **4.2b** та **4.3b** у співвідношенні ~ 1:4, відповідно.



4.1 R = Ph (a), 2-$MeOC_6H_4$ (b), 4-$MeOC_6H_4$ (c), 4-$F_2CHOC_6H_4$ (d), тієн-2-іл (e), *N*-метилпірол-2-іл (f);

4.2 R = Ph (a), 2-$MeOC_6H_4$ (b), 4-$MeOC_6H_4$ (c), 4-$F_2CHOC_6H_4$ (d), *N*-метилпірол-2-іл (e);

4.3 R = тієн-2-іл (a), 2-$MeOC_6H_4$ (b).

Схема 4.1

Для доведення будови суміші сполук **4.2b** та **4.3b** було використано комплексний ЯМР аналіз (NOESY, COSY, HSQC). Отримані дані дозволили провести повне віднесення сигналів у спектрі ЯМР ^{1}H і ^{13}C до кожного ізомера. На рис. 4.1 наведені результати кореляцій, стрілками показані суттєві просторові зближення окремих протонів.

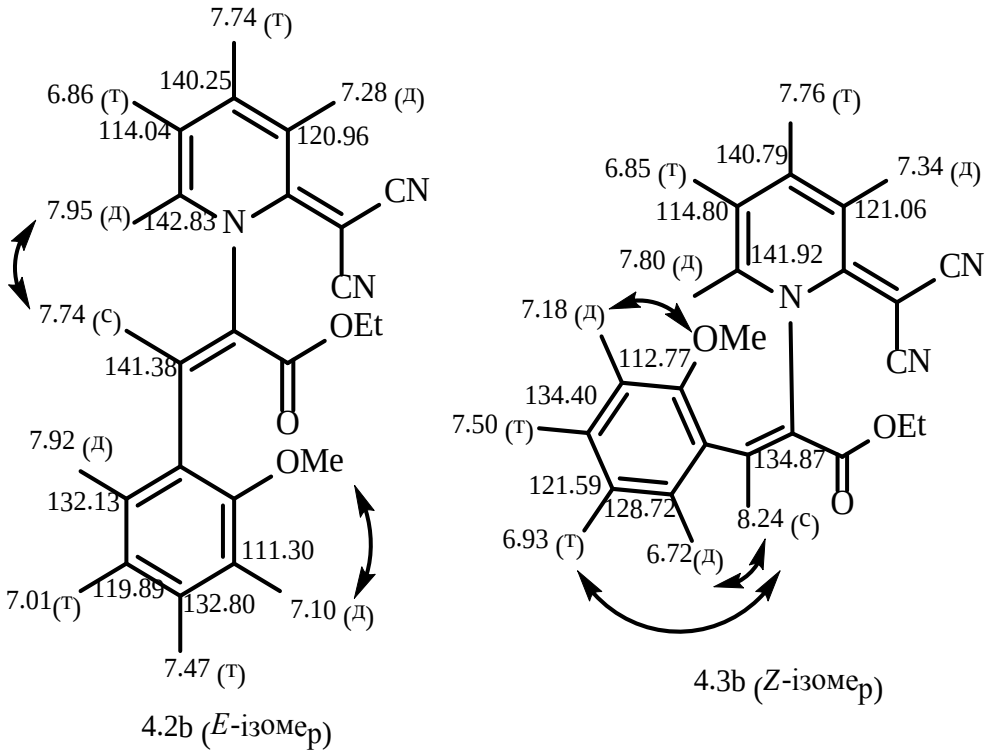


Рис. 4.1. Повне віднесення сигналів в спектрах ЯМР ^{1}H і ^{13}C для сполук 4.2b та 4.3b

Підтвердженням існування *E*- і *Z*-ізомерів служить положення сигналів олефінового СН та арильного $C^{6'}H$ протонів в спектрах ЯМР ^1H. У *E*-ізомера **4.2b** синглетний сигнал олефінового СН-протону проявляється в більш сильному полі при δ 7.74 м.ч. у порівнянні з аналогічним сигналом *Z*-ізомеру **4.3b** при δ 8.24 м.ч. Протони $C^{6'}H$ ароматичного замісника у вигляді дублетів резонують в областях δ 7.92 м.ч. у *E*-ізомера **4.2b** та δ 6.72 м.ч. *Z*-ізомера **4.3b**. Ймовірно, зсув сигналів СН-протону у *E*-ізомері та протону $C^{6'}H$ ароматичного фрагменту у Z-ізомері в сильне поле пов'язаний із перебуванням їх в області екранування піридиновим циклом, що можливо тільки для таких ізомерних форм. Вплив екрануючого і дезекрануючого ефекту проявляється і для інших атомів гідрогену ароматичного і піридинового циклів цих сполук. Детальне вивчення спектральних характеристик суміші сполук **4.2b** та **4.3b**, а також інтерпретація ЯМР ^1H спектрів інших кінцевих продуктів дозволило віднести сполуки **4.2a-e** до *E*-ізомерів, у випадку R = тієн-2-іл виділено тільки *Z*-ізомер.

Для остаточного встановлення будови продуктів такого складного перетворення був проведений рентгеноструктурний аналіз сполуки **4.2a** (рис. 4.2). Фенільний замісник і карбонільна група трохи розвернуті щодо площини подвійного зв'язку C(9)-C(10) (торсійні кути C(9)-C(10)-C(11)-C(16)-40.2(3)° і C(10)-C(9)-C(17)-O(1)-14.3(3)°). Піридиновий цикл розвернутий практично перпендикулярно до неї (торсійний кут C(10)-C(9)-N(1)-C(1) -86.4(2)°) внаслідок наявності об'ємного замісника в *орто*-положенні, що приводить до подовження зв'язку C(9)-N(1) до 1.4549(19) Å в порівнянні з середнім значенням 1.36 Å [153] через повне порушення сполучення між π-системами подвійного зв'язку C(9)=C(10) і гетероциклу.

Фрагмент C(18)-O(2)-C(17)-C(19) має *ap*-конформацію (відповідний торсійний кут дорівнює -179.05(16)°). Диціанометиленовий замісник трохи розвернуто відносно площини піридинового циклу (торсійний кут N(1)-C(1)-C(6)-C(7) -11.3(3)°). Значне подовження зв’язку C(1)-C(6) до 1.401(2)

Å в порівнянні із середнім значенням для подвійних зв'язків C=C 1.35 Å [153] ймовірно є наслідком зміщення електронної густини з піридинового циклу на дціанометиленовий замісник. Стеричне напруження в молекулі, про яке свідчить наявність скороченого внутрішньомолекулярного контакту C(7)…C(17) 3.18 Å при сумі вандерваальсових радіусів 3.42 Å [154], приводить до скручування подвійних зв'язків C(9)-C(10) (торсійний кут C(17)-C(9)-C(10)-C(11) -7.3(3)^{o}) і C(1)-C(6) (торсійний кут C(2)-C(1)-C(6)-C(8)-10.9(3)^{o}).

У кристалі молекули пов'язані дуже слабкими C-H…N водневими зв’язками C(3)-H(3)…N(2)^{i} [i: x, 1-y, z] (H…N 2.62 Å, C-H…N 135°), C(14)-H(14)… N(3)^{ii} [ii: 0.5+x, 0.5+y, z] (H…N 2.61 Å, C-H…N 138°) і C(18)-H(18a)…N(3)^{iii} [iii: -x, 1-y, -z] (H…N 2.58 Å, C-H…N 159°), а також C-H…π зв’язком C(5)-H(5)…Cg1^{iv} [iv: 0.5-x, 0.5-y, -z] (H…Cg 2.76 Å, C-H…Cg 136°), где Cg1 – центр бензольного кільця.

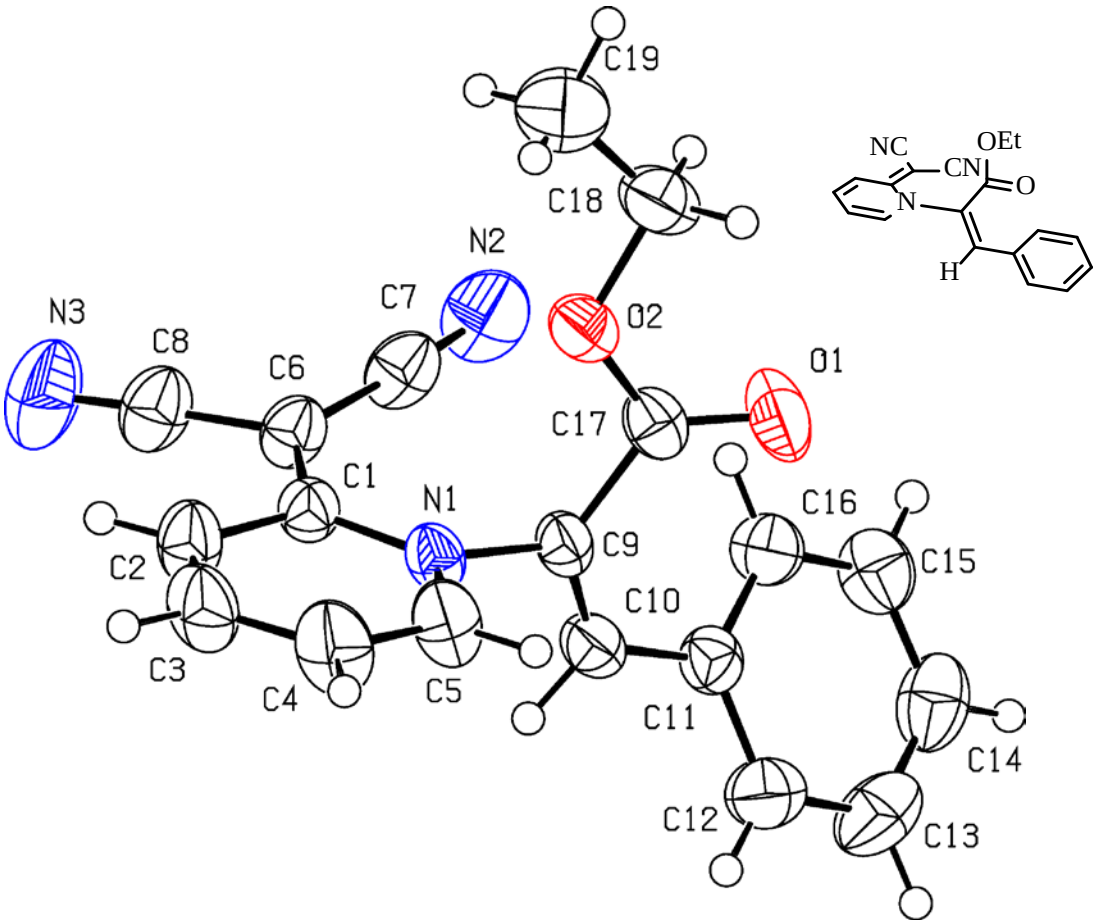


Рис. 4.2. Будова сполуки 4.2а за даними РСД

У всіх випадках виділених продуктів реакції крім основних сполук **4.2** та **4.3** в якості домішки присутній індолізин **3.3a** ~10-13% за даними ЯМР-спектроскопії. Для отримано аналітично чистих продуктів від домішки легко позбутися звичайною перекристалізацією з EtOH. Спроби розділення суміші ізомерів **4.2** та **4.3** за допомогою хроматографії на колонці не дали позитивного результату через близькість їх R_f в різних системах елюентів.

Слід наголосити, що згадане вище перетворення сполук **1.4** → **1.86** (розділ 1, схема 1.55) протікає без утворення домішки відповідного індолізину **1.87**. Представлений автором [107] механізм даного перетворення не пояснює утворення індолізину, тому ми припускаємо можливість існування іншого механізму перебігу реакції **2.1** → **4.2, 4.3**, **3.3a** (схема 4.1).

Цілком можливо, що на початковому етапі такого перетворення проходить атака нуклеофільним центром диціанометиленової групи молекули ариліденмалонодинітрилу **4.1** по другому положенню (електрофільному центру) піридинієвої солі **2.1** (схема 4.2). У той же час, протиіон солі піридинію атакує β-положення ариліденмалонодинітрилу. Утворений інтермедіат **A** стабілізується відщепленням галогенід аніону та переходить у піридинієву сіль **B**. На наступному етапі в залежності від акцепторності замісників паралельно можуть існувати два напрямки протікання реакції (*a* та *b*).

Напрямок *a* реалізується завдяки існуванню у піридинієвої солі **B** у *N*-алкільному заміснику досить рухливого CH протону. При відщепленні якого генерується ілід **C**, який при подальшому елімінуванні галогенід аніону перетворюється у циклічну проміжну сіль **D**. Наступне депротонування дає бетаїн **E**, а перерозподіл електронів в останньому приводить до формування основних кінцевих продуктів – акрилатів **4.2, 4.3.**

Паралельно реалізується інше перетворення проміжної солі **B** – шлях (*b*). Оскільки дицианометиленова група – сильний акцептор електронів і вона сильніше зв’язується з піридиновим циклом. Тому відбувається розрив іншого лабільного зв’язку з відщепленням галогенобензильного катіону та утворенням відносно стабільного бетаїну **3.4**, який в умовах реакції циклізується в індолізин **3.3a**.

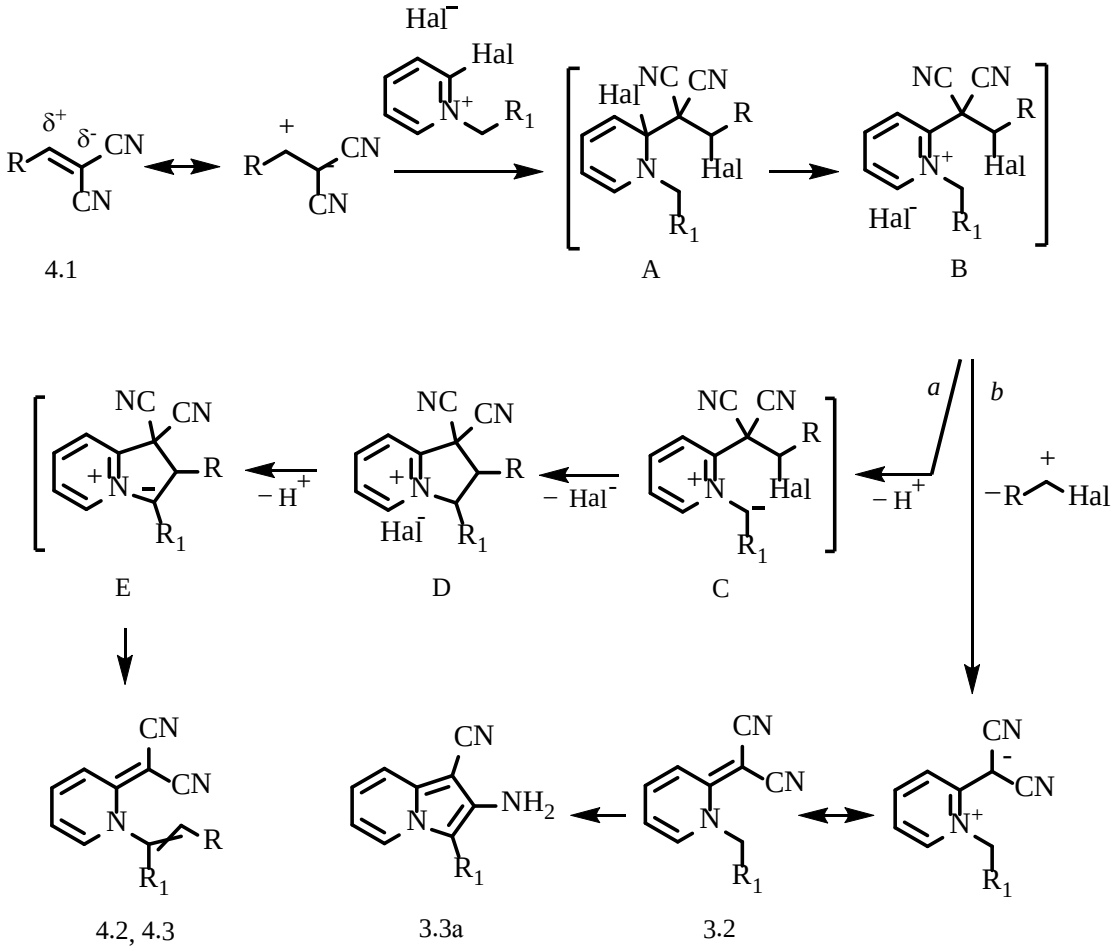


Схема 4.2

Разом з тим було здійснено вивчення взаємодії солей *N*-аліл-2-галогенопіридинію в аналогічних умовах з ариліденмалонодинітрилами на прикладі реакції солі **2.4** та олефіну **4.1a** (схема 4.3).

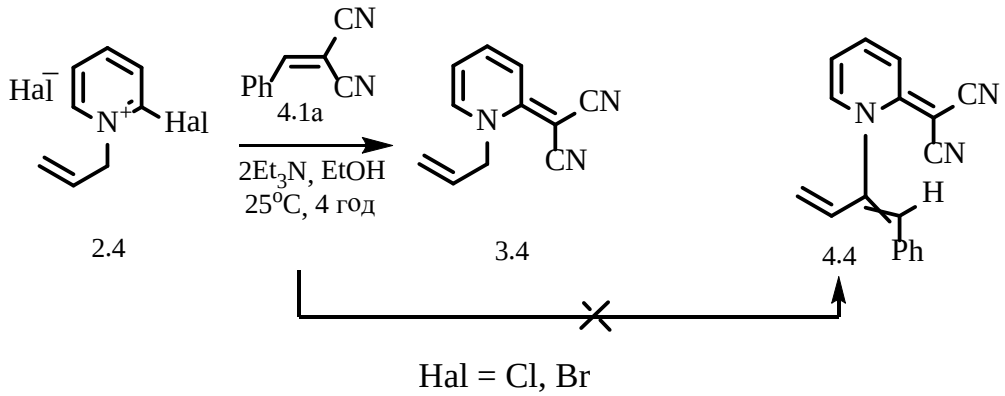


Схема 4.3

У цьому випадку реакція зупиняється після заміщення галогену в піридиновому ядрі із утворенням сполуки **3.4**, без включення у структуру молекули продукту ариліденового фрагмента. Це можна пояснити за вище запропонованим нами механізмом перебігу реакції (напрямок *b*). Порівняно із сіллю **2.1** у *N*-алкільному фрагменті солей *N*-аліл-2-галогенопіридинію **2.4** СН-кислотність α-протону виражена набагато слабше. Оскільки, як було показано вище, в розділі 3, при взаємодії солей **2.4** з похідними ацетонітрилу в умовах проведення реакції основності триетиламіну не вистачало для подальшої циклізації утворених проміжних продуктів (розділ 3, схеми 3.2, 3.7, 3.14). Скрізь було виділено лише продукти заміщення галогену в піридиновому ядрі. Тому очевидно, що у випадку солей **2.4** перебіг реакції розпаду утвореної проміжної солі **B** за напрямком *a* малоімовірний, а шлях *b* є переважним.

Спектральні характеристики сполуки **3.4** співпадають із сполукою, отриманою іншим шляхом (розділ 3, схема 3.2). Сполуку **4.4** не було зафіксовано навіть у слідових кількостях, на що вказують дані ТШХ реакційної суміші. Таким чином, утворення сполуки **3.4** лише підтверджує запропонований нами можливий механізм взаємодії солей 2-галогено-піридинію з ариліденмалонодинітрилами.

Схожий перебіг реакції згадується у літературі [42], на прикладі взаємодії солі Мукаями (2-хлоро-*N*-етилпіридиній йодиду) з ариліденмалонодинітрилами (розділ 1, схема 1.58).

Таким чином, солі Крьонке **1.4** з відносно вищою СН-кислотністю у *N*-алкільному фрагменті дають відповідні акрилати **1.86** з високими виходами без домішкових індолізинів. Сіль *N*-етоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію **2.1** із відносно середньою СН-кислотністю метиленової групи дає уже відповідні акрилати **4.2** та **4.3** з помірними виходами та істотною кількістю індолізину **3.3а**. У випадку ж солі *N*-аліл-2-галогенопіридинію **2.4** з відносно найнижчою СН-кислотністю метиленової групи відповідного акрилату **4.4** в даних умовах реакції взагалі не утворюється. Для солі **2.4** основним є реалізація шляху перетворення *b*. Продуктом реакції є піридин **3.4** без включення ариліденового фрагмента, який не циклізується в даних умовах реакції у відповідний індолізин.

В загальному, перебіг реакції є складним та сильно залежить від будови субстратів. При зменшенні СН-кислотності метиленової групи *N*-алкільного фрагменту одночасно знижується ймовірність проходження реакції за напрямком *a* (схема 4.2) з утворенням відповідних акрилатів та зростає ймовірність проходження реакції за шляхом *b* з утворенням піридинів, які можуть циклізуватись у відповідні індолізини.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук записували на спектрометрі Perkin–Elmer FIR Spectrum One в KBr. Елементний аналіз проводився на приладі Eurovector EA-3000. Спектри ЯМР синтезованих речовин отримано на приладі Bruker AVANCE Mercury-500: ^{1}H (500 МГц), ^{13}C (125 МГц) в розчині ДМСО-d_6 або $CDCl_3$, Avance II 400: ^{1}H (400 МГц), ^{13}C (100 МГц) в розчині ДМСО-d_6, хімічні зсуви наведено відносно ТМС (внутрішній стандарт). Мас-спектри реєструвалися на приладах Varian 1200 L, MX-1321 з безпосереднім введенням зразка в іонне джерело, іонізуюча напруга 70 еВ. Контроль за

ходом реакції та індивідуальністю отриманих речовин здійснювали за допомогою ТШХ на пластинах "Silufol UV-254", елюент – суміш ацетон-гексан (3:5), проявник – пари йоду та УФ.

(*E*)-Етил-2-[2-(дицианометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-феніл-акрилат (4.2а). Кристали моноклінні, $C_{19}H_{15}N_3O_2$, при 298 K **a** = 23.0347(8) Å, **b** = 9.3343(3) Å, **c** = 15.5999(6) Å, **β** = 99.252(3)°, V = 3310.53(19) Å^3, M_r = 317.34, Z = 8, просторова група C2/c, $d_{вич}$= 1.273 г/см^3, μ (MoK$_\alpha$) = 0.085 мм$^{-1}$, F(000) = 1328. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 6981 відображень (3749 незалежних, R_{int} = 0.027) виміряні на автоматичному чотирьохкружному дифрактометрі «Xcalibur 3» (MoKα, графітовий монохроматор, CCD детектор, **ω**-сканування, $2\theta_{макс}$= 58.24°).

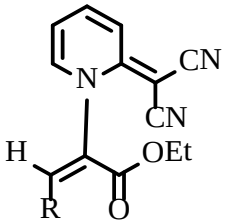
Структура розшифрована прямим методом комплексом програм SHELX-97 [155]. Положення атомів гідрогену розраховані геометрично і уточнені за моделлю наїзника з $U_{изо}$=n$U_{экв}$ несучого атому (n = 1.5 для метильної групи і n = 1.2 для інших атомів гідрогену). Структура уточнена по F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенних атомів до wR_2 = 0.111 по 3749 відображенням (R_1 = 0.048 по 2146 відображенням с F>4σ(F), S = 1.00). При уточнені структури накладалося обмеження на довжину зв’язку C18-C19 1.513(1) Å.

Кристалографічні параметри, координати атомів, а також повні таблиці довжин зв'язків і валентних кутів депоновані в Кембриджському банку структурних даних (номер структури CCDC 1313394). Основні результати рентгеноструктурних досліджень наведено в таблицях 4.2-4.4.

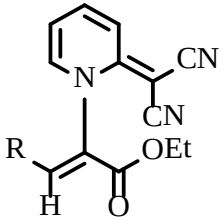
Синтез олефінів (4.1) [156]. У колбі емністю 100 мл розчиняли 0.1 моль альдегіду та 0.1 моль нітрилу у 30 мл етанолу та змішували з 1 мл основи (диетиламіну, морфоліну, піперидину, триетиламіну). Через короткий час відбувалася екзотермічна реакція. Залишили реакційну суміш на 2 години до закінчення кристалізації. Осад відфільтровували, промивали невеликою кількістю метанолу, охолодженого до 0 °C, кристалізували з невеликої кількісті етанолу.

Таблиця 4.1

Етил-2-[2-(дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-акрилати 4.2 та 4.3



4.2



4.3

Сполука	R	Обчислено, %			Формула	Знайдено, %			Т.пл., °C	Вихід, %
		C	H	N		C	H	N		
4.2a	Ph	71,91	4,76	13,24	$C_{19}H_{15}N_3O_2$	71,9	5,1	13,3	135	35
4.2b+4.3b	2-$MeOC_6H_4$	69,15	4,93	12,10	$C_{20}H_{17}N_3O_3$	69,2	4,9	12,1	148-151	23
4.2c	4-$MeOC_6H_4$	69,15	4,93	12,10	$C_{20}H_{17}N_3O_3$	69,2	4,9	12,0	188-190	30
4.2d	4-$F_2CHOC_6H_4$	62,66	3,94	10,96	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_3$	62,7	3,8	10,9	111-114	37
4.2e	*N*-метилпірол-2-іл	67,49	5,03	17,49	$C_{18}H_{16}N_4O_2$	67,5	5,1	17,5	165-167	25
4.3a	тієн-2-іл	63,14	12,99	9,92	$C_{17}H_{13}N_3O_2S$	63,2	12,9	9,9	134-136	22

Синтез етил-2-[2-(дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-акрилатів (4.2 і 4.3). До суміші 1.0 ммоль солі **2.1** та 1.0 ммоль олефіну **4.1** в 5 мл EtOH додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год, витримували 24 год при температурі 0–2 °C. Осад відфільтровували, промивали EtOH. Від домішки сполуки **3.2a** позбувалися звичайною перекристалізацією з EtOH.

(*E*)-Етил-2-[2-(дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-феніл-акрилат (4.2a). Вихід 0.111 г (35 %), R_f 0.25, порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2200, 2175, 1725. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.06 (1H, д, C^6H, J = 6.7), 7.85 (1H, с, =CH), 7.71–7.79 (3H, м, C^4H, $H_{аром.}$), 7.41–7.52 (3H, м, $H_{аром.}$), 7.27 (1H, д, C^3H, J = 9.0), 6.88 (1H, т, C^5H, J = 6.7), 4.06–4.25 (2H, м, CH_2), 1.10 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 317 (25) [M^+], 244 (100).

Суміш (*E*)-етил-2-[2-(дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-(2-метоксифеніл)акрилату (4.2b) та (*Z*)-етил-2-[2-(дціанометилен)-піридин-1(2*H*)-іл]-3-(2-метоксифеніл)акрилату (4.3b) (співвідношення ізомерів *E* і *Z* – 20:80). ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2198, 2170, 1713. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.24 (1H, с, =CH (4.3b)), 7.96 (1H, д, C^6H (4.2b), J = 6.5), 7.92 (1H, д, H-o (4.2b), J = 7.7), 7.73–7.81 (4H, м, C^6H (4.3b), =CH (4.2b), C^4H (4.2b), C^4H (4.3b)), 7.47–7.52 (2H, м, H-p (4.2b), H-p (4.3b), 7.34 (1H, д, C^3H (4.3b), J = 9.1), 7.28 (1H, д, C^3H (4.2b), J = 9.0), 7.18 (1H, д, H-m' (4.3b), J = 8.4), 7.10 (1H, д, H-m' (4.2b), J = 8.4), 7.01 (1H, т, H-m (4.2b), J = 7.5), 6.93 (1H, т, H-m (4.3b), J = 7.5), 6.84–6.89 (2H, м, C^5H (4.2b), C^5H (4.3b)), 6.72 (1H, д, H-o (4.3b), J = 7.7), 4.24–4.42 (2H, м, CH_2 (4.3b)), 4.17 (2H, кв, CH_2 (4.2b), J = 7.1), 3.88 (3H, с, OCH_3 (4.3b)), 3.84 (3H, с, OCH_3 (4.2b)), 1.29 (3H, т, CH_3 (4.3b), J = 7.1), 1.11 (3H, т, CH_3 (4.2b), J = 6.5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 162.50; 161.62; 158.91; 158.20; 156.72; 155.61; 142.83; 141.91; 141.04; 140.74; 140.19; 134.80; 134.35; 132.80; 132.13; 131.29; 128.80; 128.76; 121.61; 121.07; 120.86; 120.75; 119.92; 119.13;

114.85; 113.95; 112.81; 111.35; 62.74; 62.17; 56.55; 56.34; 42.43; 35.53; 14.45; 14.03. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 347 (55) [M^+], 274 (100).

Спеціальні ЯМР дослідження суміші сполук 4.2b та 4.3b

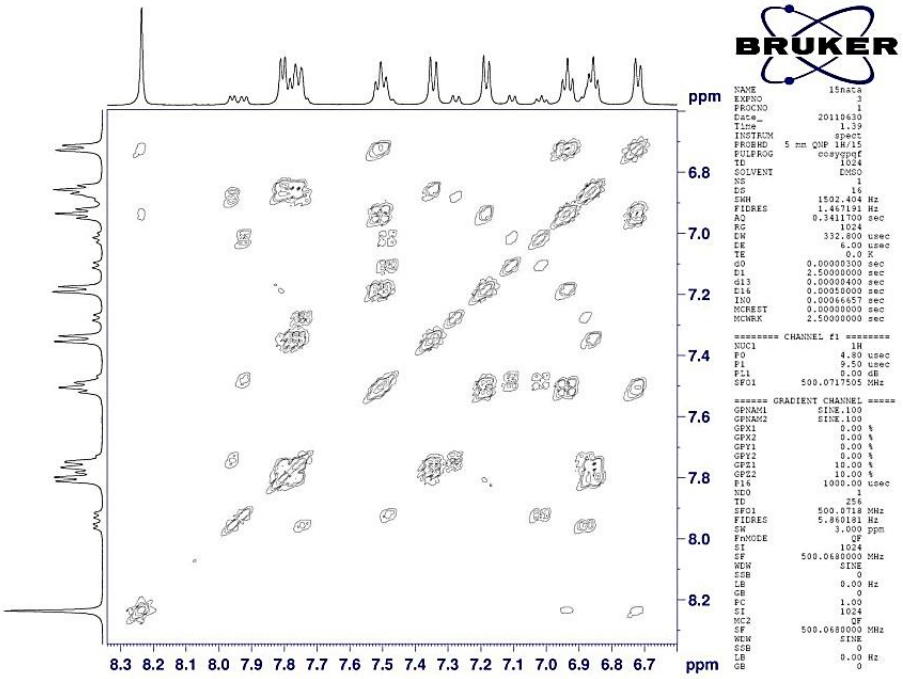


Рис 4.4. Фрагмент ^{1}H COSY спектра суміші сполук 4.2b та 4.3b у DMSO

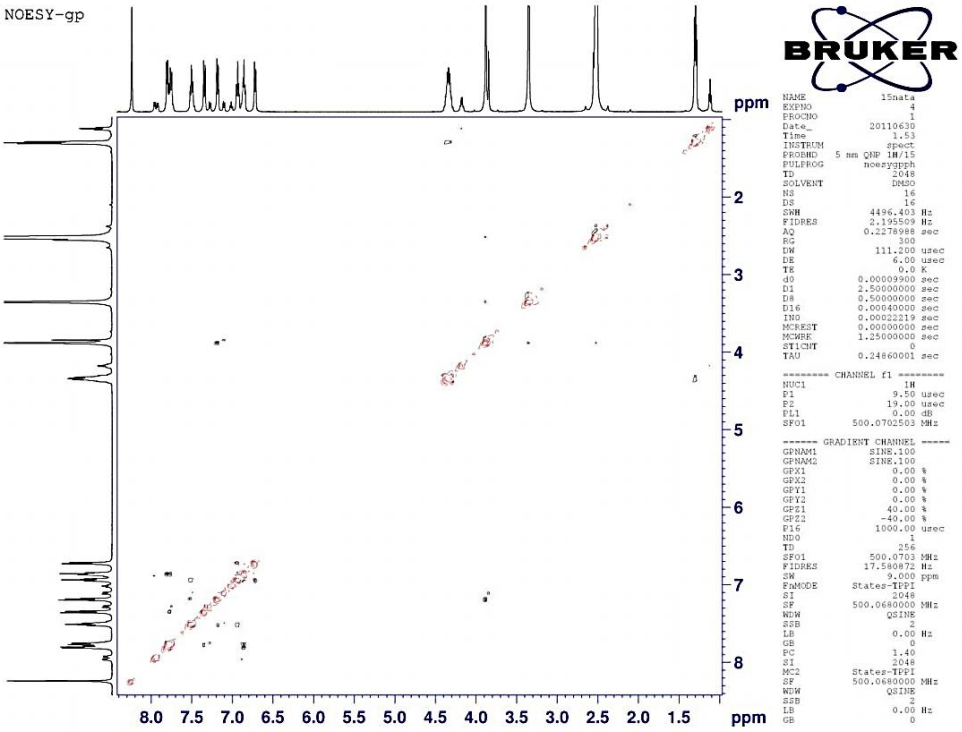


Рис 4.5. Повний ^{1}H NOESY спектр суміші сполук 4.2b та 4.3b у DMSO

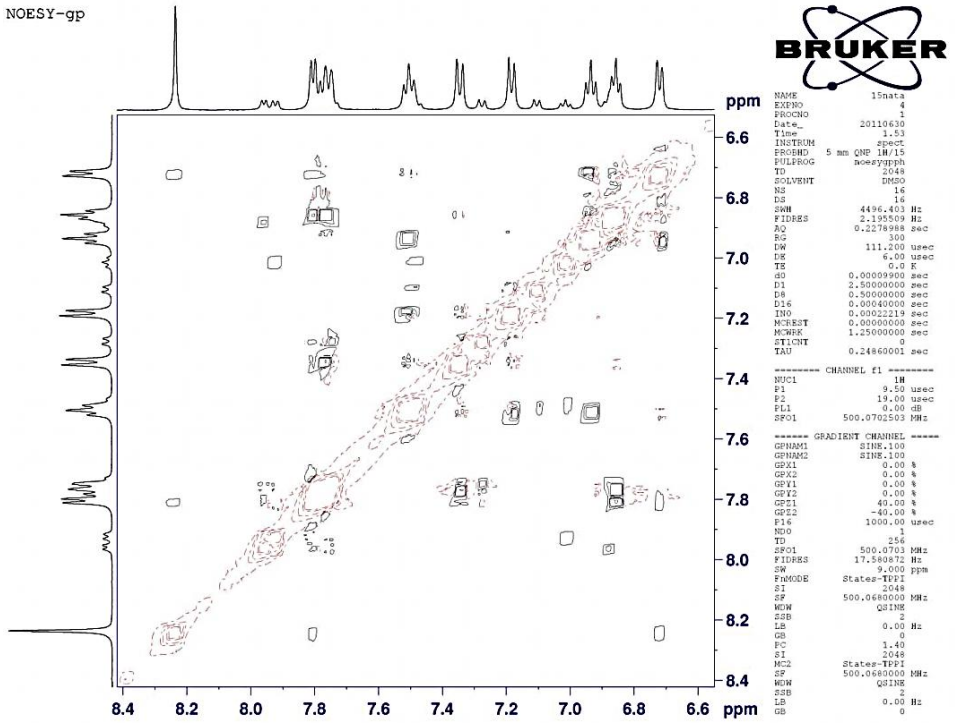


Рис 4.6. Фрагмент ^{1}H NOESY спектра суміші сполук 4.2b та 4.3b у DMSO

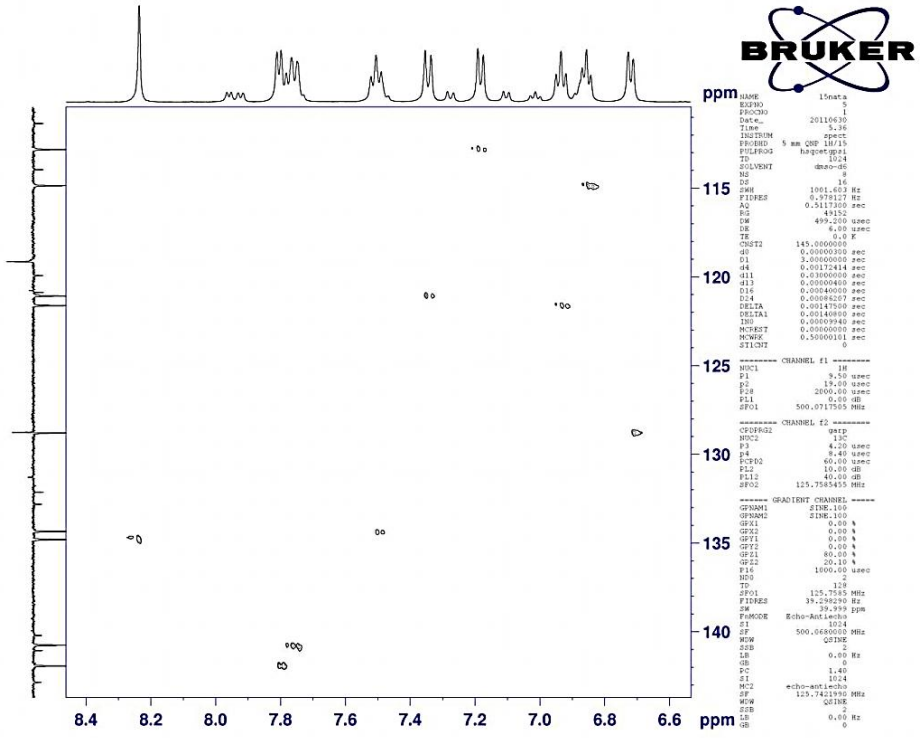


Рис 4.7. Повний ^{1}H-^{13}C-HSQC спектр суміші сполук 4.2b та 4.3b у DMSO

(*E*)-Етил-2-[2-(дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-(4-метокси-феніл)акрилат (4.2c). Вихід 0.104 г (30 %), R_f 0.25, порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 2194, 2166, 1718. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч., J/Гц:

8.03 (1H, д, C^6H, J = 6.7), 7.88 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.7), 7.68 (1H, с, =CH), 7.73 (1H, т, C^4H, J = 9.1), 7.25 (1H, д, C^3H, J = 9.1), 7.03 (2H, д, $H_{аром}$, J = 8.7), 6.85 (1H, т, C^5H, J = 6.7), 4.11–4.29 (2H, м, CH_2), 3.83 (3H, с, OCH_3), 1.15 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 347 (8) [M^+], 274 (31), 97 (41), 44 (100).

(*E*)-Етил-2-[2-(дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-(4-дифлуоро-метоксифеніл)акрилат (4.2d). Вихід 0.142 г (37 %), R_f 0.2, порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2195, 2165, 1710. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.05 (1H, д, C^6H, J = 6.7), 7.81–7.89 (3H, м, =CH, $H_{аром}$), 7.74 (1H, т, C^4H, J = 9.0), 7.35 (1H, т, $OCHF_2$, J = 73.7), 7.24–7.31 (3H, м, C^3H, $H_{аром}$), 6.88 (1H, т, C^5H, J = 6.7), 4.10–4.27 (2H, м, CH_2), 1.12 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 295 (57) [M^+], 250 (27,5), 249 (100).

(*E*)-Етил-2-[2-(дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-(1-метил-1*H*-пірол-2-іл)акрилат (4.2e). Вихід 0.08 г (25 %), R_f 0.16, порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2190, 2165, 1724. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 7.95 (1H, д, C^6H, J = 6.7), 7.64–7.74 (2H, м, C^4H, $H_{пірол}$), 7.47 (1H, с, =CH), 7.19–7.27 (2H, м, C^3H, $H_{пірол}$), 6.81 (1H, т, C^5H, J = 6.7), 6.27 (1H, д, J = 2.5, $H_{пірол}$), 4.08–4.30 (2H, м, CH_2), 3.70 (3H, с, NCH_3), 1.17 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 320 (46) [M^+], 247 (44), 178 (63), 105 (100).

(*Z*)-Етил-2-[2-(дціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-(тіофен-2-іл)-акрилат (4.3a). Вихід 0.07 г (22 %), R_f 0.2, порошок жовтого кольору. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$: 2197, 2170, 1721. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч., J/Гц: 8.10 (1H, д, $H_{тіофен}$, J = 5.1), 8.06 (1H, с, =CH), 8.04 (1H, д, C^6H, J = 6.8), 7.69–7.79 (2H, м, C^4H, $H_{тіофен}$), 7.24–7.27 (2H, м, C^3H, $H_{тіофен}$), 6.84 (1H, т, C^5H, J = 6.8), 4.14–4.40 (2H, м, CH_2), 1.23 (3H, т, CH_3, J = 7.1). Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ), m/z ($I_{відн.}$, %): 323 (10) [M^+], 250 (100).

Етил 2-аміно-1-ціаноіндолізин-3-карбоксилат (3.3a). За даними ТШХ, отримана вищеописаним способом суміш містила дві сполуки **4.2** (або **4.3**) та **3.3a**. Висушений залишок розчиняли в ацетоні і

хроматографували на колонці з силікагелем (елюент ацетон-гексан, 3:5). Збирали фракцію (0.49). Вихід 0.03 г (13 %), т. пл. 151–152 °С.

Синтез 2-дицианометилен-1,2-дигідропіридину (3.4). До суміші 1.0 ммоль солі **2.4** та 1.0 ммоль олефіну **4.1a** в 5 мл EtOH додавали 2.0 ммоль Et_3N. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год, витримували 24 год при температурі 0–2 °С. Осад відфільтровували, промивали EtOH. Вихід 0.083 г (45 %), т.пл. 95°С, порошок жовтого кольору. Спектральні характеристики отриманої сполуки співпадають зі сполукою **3.4** отриманою за раніше описаною методикою (підрозділ 3.1.1, схема 3.2).

Таблиця 4.2

Координати (x10^4) та еквівалентні ізотропні теплові параметри (Å^{2}x10^3) негідрогенних атомів у структурі 4.2a.

	x	y	z	U(eq)
O1	2047(1)	4295(1)	671(1)	67(1)
O2	1250(1)	3057(1)	891(1)	48(1)
N1	1151(1)	1617(1)	-562(1)	38(1)
N2	600(1)	5522(2)	-638(1)	72(1)
N3	-788(1)	2810(2)	-1913(1)	85(1)
C1	564(1)	1688(2)	-883(1)	39(1)
C2	265(1)	353(2)	-1018(1)	54(1)
C3	541(1)	-898(2)	-784(1)	61(1)
C4	1131(1)	-909(2)	-419(1)	66(1)
C5	1424(1)	339(2)	-323(1)	57(1)
C6	256(1)	2976(2)	-1067(1)	44(1)
C7	463(1)	4374(2)	-826(1)	50(1)
C8	-325(1)	2899(2)	-1526(1)	57(1)
C9	1526(1)	2880(2)	-469(1)	37(1)
C10	1761(1)	3279(2)	-1155(1)	43(1)
C11	2139(1)	4507(2)	-1272(1)	41(1)
C12	2583(1)	4315(2)	-1766(1)	58(1)
C13	2958(1)	5428(3)	-1892(1)	70(1)
C14	2878(1)	6751(2)	-1555(1)	65(1)
C15	2426(1)	6972(2)	-1101(1)	59(1)
C16	2061(1)	5862(2)	-952(1)	50(1)
C17	1643(1)	3508(2)	417(1)	43(1)
C18	1301(1)	3680(2)	1755(1)	59(1)
C19	824(1)	3006(3)	2181(1)	92(1)

Таблиця 4.3

Довжина зв'язків (*d*, Å) у структурі 4.2а.

Зв'язок	*d*, Å	Зв'язок	*d*, Å
O1-C17	1.202(2)	C6-C8	1.415(3)
O2-C17	1.325(2)	C6-C7	1.419(2)
O2-C18	1.455(2)	C9-C10	1.328(2)
N1-C1	1.368(2)	C9-C17	1.486(2)
N1-C5	1.372(2)	C10-C11	1.470(2)
N1-C9	1.4549(19)	C11-C16	1.382(2)
N2-C7	1.143(2)	C11-C12	1.386(2)
N3-C8	1.141(3)	C12-C13	1.385(3)
C1-C6	1.401(2)	C13-C14	1.366(3)
C1-C2	1.422(2)	C14-C15	1.364(3)
C2-C3	1.351(2)	C15-C16	1.379(2)
C3-C4	1.388(3)	C18-C19	1.5092(10)
C4-C5	1.342(2)		

Таблиця 4.4

Валентні кути (ω, град.) в структурі 4.2а.

Кут	ω, град.	Кут	ω, град.
C17-O2-C18	115.45(14)	C10-C9-N1	117.25(14)
C1-N1-C5	121.68(15)	C10-C9-C17	127.16(16)
C1-N1-C9	122.28(13)	N1-C9-C17	115.38(15)
C5-N1-C9	116.03(15)	C9-C10-C11	130.18(16)
N1-C1-C6	123.68(15)	C16-C11-C12	118.05(17)
N1-C1-C2	115.98(15)	C16-C11-C10	123.62(16)
C6-C1-C2	120.34(17)	C12-C11-C10	118.26(16)
C3-C2-C1	121.50(18)	C13-C12-C11	120.95(19)
C2-C3-C4	120.27(18)	C14-C13-C12	119.8(2)
C5-C4-C3	118.79(18)	C15-C14-C13	119.9(2)
C4-C5-N1	121.59(18)	C14-C15-C16	120.74(19)
C1-C6-C8	117.76(17)	C15-C16-C11	120.49(18)
C1-C6-C7	126.71(17)	O1-C17-O2	124.92(17)
C8-C6-C7	115.52(17)	O1-C17-C9	124.19(17)
N2-C7-C6	176.5(2)	O2-C17-C9	110.87(16)
N3-C8-C6	178.0(3)	O2-C18-C19	106.59(15)

ВИСНОВКИ

В результаті проведення досліджень досягнуто основну мету дисертаційної роботи – розроблена проста препаративна методика синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію та вперше дослідже-но їх поведінку в реакціях із *C*-нулеофілами – похідними ацетонітрилу та арилметиленмалонодинітрилами.

1. Розроблено зручний препаративний метод синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію.
2. Встановлено, що солі *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію легко вступають в реакції нуклеофільного заміщення атома галогену в піридинієвому ядрі, що робить їх зручними субстратами для синтезу різноманітних функціоналізованих 2-аміноіндолізинів.
3. Показано, що конденсація солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію з ціаноацетамідом протікає в конкуруючих напрямках з утворенням 2-аміноіндолізин-1-карбоксамідів та нової гетероциклічної системи – 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу.
4. Виявлено, що ціанотіоацетамід з солями 2-галогенопіридинію в етанолі та присутності Et_3N реагує як *S*-нуклеофіл, тому основними продуктами реакції є *N*-заміщені піридин-2(1*H*)-тіони.
5. Показано, що каскадна гетероциклізація солей *N*-алкоксикарбонілметил-(аліл)-2-галогенопіридинію та солей Крьонке з димером малонодинітрилу приводить до утворення нової поліфункціональної трициклічної структури – піридо[3,2-*a*]індолізину.
6. З’ясовано, що реакції солей 2-галогенопіридинію з арилметиленмалонодинітрилами протікають в конкуруючих напрямках з утворенням етил-2-[2-(дицианометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-акрилатів та 2-аміно-1-ціаноіндолізин-3-карбоксилату У випадку солі *N*-аліл-2-галогенопіридинію продуктом реакції є *N*-аліл-2-дицианометилен-1,2-дигідропіридин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Babaev E. V. Targets in Heterocyclic Systems – Chemistry and Properties / E. V. Babaev, O. A. Attanasi, D Spinelii // Ital. Soc. Chem. – 1997. – P. 105 – 138.
2. Бабаев Е. В. Молекулярный дизайн гетероциклов. Гетарены с мостиковым атомом азота. Стратегия и тактика компьютерного прогнозирования новых рециклизаций в ряду азолопиридинов с мостиковым атомом азота / Е. В. Бабаев, Н. С. Зефиров // Химия гетероцикл. соединений. – 1996. – No. 11–12. – С. 1564 – 1580.
3. Babaev E. V. Fused Munchnones in Recyclization Tandems / E. V. Babaev// J. Heteroc. Chem. – 2000. – Vol. 37. – No. 3. – P. 519 – 526.
4. Бабаев Е. В. Соли оксазоло[3,2-*a*]пиридиния и оксазоло[3,2-*a*]-пиримидиния в органическом синтезе / Е. В. Бабаев, В. Л. Алифанов, А. В. Ефимов // Изв. АН. Сер. хим. – 2008. – No. 4. – С. 831 – 848.
5. Hand E. S. Imidazo[1,2-*a*]pyridine 1-oxide. Synthesis and chemistry of a novel type of N-oxide / E. S. Hand, W. W. Paudler // J. Org. Chem. – 1978. – Vol. 43. – No. 4. – P. 658 – 663.
6. Bradsher C. K. The Reaction of Amines with 1-Phenacyl-2-bromopyridinium Salts. A New Route to Imidazo[l,2-a]pyridinium, Oxazolo[3,2-a]pyridinium, and Dihydropyrido[2,1-c]-as-triazinium Salts / C. K. Bradsher, R. D. Brandau, J. E. Boliek, T. L. Hough // J. Org. Chem. – 1969. – Vol. 34. – No. 7. – P. 2129 – 2133.
7. Бабаев Е. В. Новые мезоионные системы ряда азолопиридина. Сообщение 1. Синтез и строение тиазоло[3,2-*a*]пиридиний-2-тиолатов / Е. В. Бабаев, В. Б. Рыбаков, И. А. Орлова [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. – 2004. – No. 1. – С. 170 – 173.
8. Бабаев Е. В. Новые мезоионные системы ряда азолопиридина. Сообщение 2. Синтез, строение и биологическая активность солей

2-аминотиазоло[3,2-*a*]пиридиния и 2-аминотиазоло[3,2-*a*]пиридиний-2-имидатов / Е. В. Бабаев, А. А. Буш, И. А. Орлова [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. – 2005. – No. 1. – С. 226 – 232.

9. Babaev E. V Novel route to b-fused thiasoles starting from a 2-chloro-1-phenacylpyridinium salt and KSCN. Crystal structures of thiazolo- and oxazolo[3,2-a]pyridinium thiocyanates / E. V. Babaev, A. A. Bush, I. A. Orlova [et al.] // Tetrahedron Lett. – 1999. – Vol. 40. – No. 18. – P. 7553 –7556.

10. Rybakov V. B. Unexpected formation of a thiazolo[3,2-a]pyridinium methide: a novel subclass of mesoionic compounds / V. B. Rybakov, A. A. Bush, S. I. Troyanov [et al.] // Acta Cryst. Sec. E. – 2006. – Vol. 62. – No. 5. – P. 1673 – 1675.

11. Blank B. Synthesis and hypoglycemic activity of some substituted 2-aryl-thiazolo[3,2-*a*]pyridinium salts / B. Blank, N. W. Ditullio, A. J. Krog, H. L. Saunders // J. Med. Chem. – 1978. – Vol. 21. – No. 5. – P. 489 – 492.

12. Бабаев Е. В. Гетероциклы с мостиковым атомом азота. 10. Неожиданное замыкание оксазольного цикла при реакции соли 1-фенацил-2-хлорпиридинияс цианатом калия. Кристаллическая структура бромида 2-(*пара*-нитрофенил)оксазоло[3,2-*a*]пиридиния и *N*-(*пара*-нитро-фенацил)-пиридона-2 / Е. В. Бабаев, В. Б. Рыбаков, С. Г. Жуков, И. А. Орлова // Химия гетероцикл. соединений. – 1999. – No. 4. – С. 542 –549.

13. Бабаев Е. В. Гетарены с мостиковым атомом азота. 1. Фенацилирование 2-замещенным 6-метилпиридинов / Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, Д. А. Майборода // Химия гетероцикл. соединений. – 1995. – No. 8. – С. 1104 –1111.

14. Бабаев Е. В. Гетероциклы с мостиковым атомом азота. 15. Новая рециклизация солей дипиридо[1,2-*a*:1',2'-*c*]имидазолия в пиридо[1,2-

a]бензимидазол-8-карбальдегиды/ Е. В. Бабаев, Г. А. Тихомиров // Химия гетероцикл. соединений. – 2005. – No. 1. – С. 135 – 139.

15. Nugent R. A. The synthesis of indolizines: the reaction of *α*-halo-pyridinium salts with *β*-dicarbonyl species / R. A. Nugent, M. Murphy // J. Org. Chem. – 1987. – Vol. 52. – No. 11. – P. 2206 – 2208.
16. Майборода Д. А. Синтез и изучение спектральных и фармакологических свойств 1-амино-4-(5-арилоксазолил-2)бутадиенов-1,3 / Д. А. Майборода, Е. В. Бабаев, Л. В. Гончаренко // Химико-фарм. журнал. – 1998. – No. 6. – С. 24 – 28.
17. Бабаев Е. В. Комбинаторная химия в высшей школе: десятилетний опыт научных, учебных и организационных проектов / Е. В. Бабаев // Рос. хим. ж. – 2009. – Т. LIII. – No. 5. – С. 140 – 152.
18. Malonne H. Topical Anti-inflammatory Activity of New 2-(1-Indolizinyl)-propionic Acid Derivatives in Mice. / H. Malonne, J. Hanuise, J. Fontaine // Pharm. Pharmacol. Com. – 1998. – Vol. 4. – P. 241 – 243.
19. Kitadokoro K. Crystal Structure of Human Secretory Phospholipase A_2-IIA Complex with the Potent Indolizine Inhibitor 120-1032 / K. Kitadokoro, S. Hagishita, T. Sato [et al.] // J. Biochem. – 1998. – Vol. 123. – P. 619 – 623.
20. Bolle L. D. Potent, selective and cell-mediated inhibition of human herpesvirus 6 at an early stage of viral replication by the non-nucleoside compound CMV423. / L. D. Bolle, G. Andrei, R. Snoeck [et al.] // Biochem. Pharm. – 2004. – Vol. 67. – P. 325 – 336.
21. Campagna F. Synthesis of new Heterocyclic Ring Systems: Indeno[2,1-*b*]-benzo[g]indolizine and Indeno[1',2':5,4]pyrrolo[2,1-*a*]Phthalazine / F. Campagna, A. Carotti, G. Casini, M. Macripo // Heterocycles.– 1990. – Vol. 31. – P. 97 – 107.

22. Bols M. Recent Developments of Transition-State Analogue Glycosidase Inhibitors of Non-Natural Product Origin. / M. Bols, V.H. Lillelund, H.H. Jensen, X. Liang // Chem. Rev. – 2002. – Vol. 102. – P. 515 – 553.
23. Asano N. Sugar-mimic glycosidase inhibitors: natural occurrence, biological activity and prospects for therapeutic application. / N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. Fleet // Tetrahedron: Asym. – 2000. – Vol. 11. – No. 5. – P. 1645 – 1680.
24. Østby O. B. Synthesis of 1-Substituted 7-Cyano-2,3-diphenylindolizines and Evaluation of Antioxidant Properties / O. B. Østby, B. Dalhus, L.-L. Gundersen [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 9. – No. 22. – P. 3763 –3770.
25. Gundersen L. L. Indolizines as Novel Potent Inhibitors of 15-Lipoxygenase / L. L. Gundersen, K. E. Malterud, A. H. Negussie [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – Vol. 11. – No. 24. – P. 5409 – 5419.
26. Teklu S. Indolizine 1-sulfonates as potent inhibitors of 15-lipoxygenase from soybeans / S. Teklu, L.-L. Gundersen, T. Larsen [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13. – No. 9. – P. 3127 – 3139.
27. Sonnet P. New Aromatase Inhibitors. Synthesis and Biological Activity of Aryl-Substituted Pyrrolizine and Indolizine Derivatives / P. Sonnet, P. Dallemagne, J. Guillon [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2000. – Vol. 8. – No. 5. – P. 945 –955.
28. Clive D. L. J. Synthesis of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (-)-A58365A and (-)-A58365B from a Common Intermediate / D. L. J. Clive, D. M. Coltart, Y. Zhou // J. Org. Chem. – 1999. – Vol. 64. – No. 5. – P. 1447 – 1454.
29. Gruters R. A. Interference with HIV-induced syncytium formation and viral infectivity by inhibitors of trimming glucosidase / R. A. Gruters, J. J. Neefjes, M. Tersmette [et al.] // Nat. – 1987. – Vol. 330. – P. 74 – 77.

30. Karpas A. Aminosugar derivatives as potential anti-human immunodeficiency virus agents / A. Karpas, G. W. Fleet, R. A. Dwek [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1988. – Vol. 85. – P. 9229 – 9233.

31. Flitsch W. Pyrroles with Fused Six-membered Heterocyclic Rings: (i) *a*-Fused / W. Flitsch, A. R. Katrtzky, C. W. Rees // Compr. Heteroc. Chem. – 1984. – Vol. 4. – P. 476 – 480.

32. Michael J. P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids / J. P. Michael // Nat. Prod. Rep. – 2004. – Vol. 21. – P. 625 – 649.

33. Warren M. J. The biosynthesis of adenosylcobalamin (vitamin B_{12}) / M. J. Warren, E. Raux, H. L. Schubert, J. C. Escalante-Semerena // Nat. Prod. Rep. – 2002. – Vol. 19. – P. 390 – 412.

34. Valencia E. (±)-Nuevamine, an Isoindoloisoquinoline Alkaloid, and (±)-Lennoxamine, An Isoindolobenzazepine / E. Valencia, J. Freyer, M. Shamma, V. Fajardo // Tetrahedron Lett. – 1984. – Vol. 25. – No. 6. – P. 599 – 602.

35. Alonso R. Synthesis of Isoindoloisoquinoline Alkaloids.A Revision of the Structure of (±)-Nuevamine. / R. Alonso, L. Castedo, D. Dominguez // Tetrahedron Lett. – 1985. – Vol. 26. – No. 24. – P. 2925 – 2928.

36. Gunawardana G. P. Pyridoacridine Alkaloids from Deep-Water Marine Sponges of the Family Pachastrellidae: Structure Revision of Dercitin and Related Compounds and Correlation with the Kuanoniamines. / G. P. Gunawardana, F. E. Koehn, A. Y. Lee [et al.] // J. Org. Chem. – 1992. – Vol.57. – No. 5. – P. 1523 – 1526.

37. Koren-Goldshlager G. Cycloshermilamine D, a New Pyridoacridine from the Marine Tunicate Cystodytes violatinctus. / G. Koren-Goldshlager, M. Aknin, Y. Kashman // J. Nat. Prod. – 2000. – Vol. 63. – No. 6. – P. 830 – 831.

38. Jimenez C. Novel Sponge-Derived Amino Acids. 12. Tryptophan-Derived Pigments and Accompanying Sesterterpenes from Fascaplysinopis

reticulate. / C. Jimenez, E. Quiiiol, M. Adamczeski [et al.] // J. Org. Chem. – 1991. – Vol. 56. – No. 10. – P. 3403 – 3410.

39. Delfourne E. The First Synthesis of the Pentacyclic Pyridoacridine Marine Alkaloids: Arnoamines A and B. / E. Delfourne, C. Roubin, J. Bastide // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65. – No. 18. – P. 5476 – 5479.
40. Fuchs K. Ober neue heterocyclische Farbstoffe. / K. Fuchs, E. Grauaug // Chem. Ber. – 1928 – Bd. 61. – No. 1. – S. 57 – 65.
41. Mukaiyama T. New Synthetic Reactions Based on the Onium Salts of Aza-Arenes / T. Mukaiyama // Angew. Chem. – 1979. – Vol. 18. – No. 10. – P. 707 – 721.
42. Khoroshilov G. Stereoselective Synthesis of 2-[1-Methylpyridin-2(1H)-ylidene]malononitrile Derivatives / G. Khoroshilov, I. Demchak, T. Saraeva // Synthesis. – 2008. – No. 10. – P. 1541 – 1544.
43. Arnett E. M. Electronic Effects on the Menschutkin Reaction. A Complete Kinetic and Thermodynamic Dissection of Alkyl Transfer to 3- and 4-Substituted Pyridines / E. M. Arnett, R. Reich // J. Am. Chem. Soc. – 1980. – Vol. 102. – No. 18. – P. 5892 – 5902.
44. Lindley N. The Preparation Of Compounds Related To S-2-Aminoethyll-L-Cysteine / N. Lindley // Austr. J. Chem. – 1958. – Vol. 11. – P. 296 – 268.
45. Brenelli E. C. S. The reactivity of some primary amines in S_N2Ar reactions with 2- and 4-chloro-1-methylpyridinium ions / E. C. S. Brenelli, P. J. S. Moran // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1989. – No. 9. – P. 1219 – 1222.
46. Barlin G. B. Kinetics of Reactions in Heterocycles. Part X. Reactions of Substituted N-Methylpyridinium Salts with Hydroxide Ions / G. B. Barlin, J. A. Benbow // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1974. –No. 7. – P. 790 – 797.
47. Huang S. Excellent correlation between substituent constants and pyridinium N-methyl chemical shifts / S. Huang, J. C. S. Wong,

A. K. C. Leung [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50. – No. 35. – P. 5018 – 5020.

48. Cañeque T. Heteroaromatic Cation-Based Chromophores: Synthesis and Nonlinear Optica Properties of Alkynylazinium Salts / T. Cañeque, A. M. Cuadro, J. Alvarez-Builla [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 10. – No. 33. – P. 6323 – 6330.
49. Yang W. Enhancement of the LC/MS Analysis of Fatty Acids through Derivatization and Stable Isotope Coding / W.Yang, J. Adamec, F. E. Regnier // Anal. Chem. – 2007. – Vol. 79. – No. 14. – P. 5150 – 5157.
50. Park Y. Photocyclization mechanism of halopyridinium salt tethered to arene: flash photolysis observation of a pyridinium, cyclohexadienyl radicals, and a dihalide radical anion in aqueous solution / Y. Park, N. W. Song, C. Hwang [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – Vol. 119. – No. 44. – P. 10677 – 10683.
51. Millner O. E. Synthesis and Enzymatic Evaluation of Pyridostigmine Analogs Used to Probe the Active Sites of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase / O. E. Millner, J. W. Stanley, W. P. Purcell // J. Med. Chem. – 1974. – Vol. 17. – No. 1. – P. 13 – 18.
52. Bradlow H. L. Exchange reactions of *a*-halogenated pyridines / H. L. Bradlow, C. A. Vanderwerf // J. Org. Chem. – 1951. – Vol. 16. – No. 7. – P. 1143 – 1152.
53. Wuest H. M. Some derivatives of 3-pyridol with parasympathomimetic properties / H. M. Wuest, E. H. Sakal // J. Am. Chem. Soc. – 1951. – Vol. 73. – No. 3. – P. 1210 – 1216.
54. Takahashi Y. Studies on the tautomerism of 2-anilinopyridine and related heterocycles / Y. Takahashi, S. Otsuka, H. Masuda [et al.] // Bull. Chem. Soc. Jap. – 1976. – Vol.49. – No. 10. – P. 2770 – 2774.
55. Hostyn S. Synthesis of *a*-Carbolines Starting from 2,3-Dichloropyridines and Substituted Anilines / S. Hostyn, G. V. Baelen, G. L. F. Lemiere,

B. U. W. Maesa // Adv. Synt. & Cat. – 2008. – Vol. 350. – P. 2653 – 2660.

56. Moskowitz H. Synthese de derives imidazopyridiniques et pyridinotriaziniques. / H. Moskowitz, M. Miocque. // J. Heteroc. Chem. – 1984. – Vol. 21. – No. 6. – P. 1765 – 1768.

57. Pauls H. Dipyrido[l,2-*a*:1’,2’-*c*]imidazol-10-ium und Pyrido[2,l-*b*]oxazolium Salze / H. Pauls, F. Kroehnke // Chem. Ber. – 1976. – Bd. 109. – No. 11. – S. 3646 – 3652.

58. Hamdouchi C. Short synthesis and anti-rhinoviral activity of imidazo[1,2-*a*]pyridines: the effect of acyl gfoups at 3-position / C. Hamdouchi, J. Ezquerra, J. A. Vega [et al.] / Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999. – Vol. 9. – No. 10. – P. 1391 – 1394.

59. Бабаев Е. В. Гетероциклы с мостиковым атомом азота. 17*. Неожиданное образование индолизина при получении (2-тиоксопиридин-1-ил)ацетата / Е. В. Бабаев, Г. А. Смирнов, В. Б. Рыбаков // Химия гетероцикл. соединений. – 2005. – No. 8. – С. 1250 – 1255.

60. Bradsher C. K. Synthesis and Chemistry of Thiazolo[3,2-*a*]pyridinium Compounds / C. K. Bradsher, J. E. Boliek // J. Org. Chem. – 1967. – Vol. 32. – No. 8. – P. 2409 – 2412.

61. Shen Y. Synthesis and antiproliferative activity of indolizine derivatives incorporating a cyclopropylcarbonyl group against *Hep-G2* cancer cell line / Y. She, W. Chen, P. Liu [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – No. 7. – P. 3184 – 3190.

62. Kröhnke F. Über Säurespaltungen, besonders von gewissen Pyridiniumsalzen. / F. Kröhnke, W. Heffe // Chem. Ber. – 1937. – Bd. 70. – No. 4. – S. 864 – 878.

63. Бабаев Е. В. Фенацилиды 2-галоген-пиридиния, их циклоиминиевые и ациклические аналоги. 1. Синтез исходных солей, их бетаин-

илидов и оксазолиевых эквивалентов / Е. В. Бабаев // Обз. журнал по химии. – 2011. – Т. 1. – No. 2. – С. 168 – 200.

64. Djerassi C. The Reaction of *a*-Halo Ketones with 2-Pyridine-thiol / C. Djerassi, G. R. Pettit // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76. – No. 17. – P. 4470 – 4472.

65. Демченко А. М. Получение и применение α-броммоно- и бисдифтор-метоксиацетофенонов в синтезе полиметиленимидазолов с узловым атомом азота / А. М. Демченко, К. Г. Назаренко, Д. В. Федюк [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 1997. – No. 10. – С. 1371 – 1376.

66. Майборода Д. А. Синтез и изучение спектральных и фармакологических свойств 1-амино-4-(5-арилоксазолил-2)бутадиенов-1,3 / Д. А. Майборода, Е. В. Бабаев, Л. В. Гончаренко // Химико-фармацев. журнал. – 1998. – No. 6. – С. 24 – 28.

67. Bahneb C. T. 3,4-Dihydroxyphenacyl chloride quaternary salts of heterocyclic nitrogen compounds / C. T. Bahneb, H. Kinder // J. Org. Chem. – 1962. – Vol. 27. – No. 4. – P. 1464 – 1465.

68. Хорошилов Г. Е. Синтез новых производных индолизина на основе бромидов 2-хлор-*N*-фенацилпиридиния / Г. Е. Хорошилов, И. В. Демчак // Вісн. Харків. Нац. Унів-у. Хімія. – 2007. – Т. 15. – No. 38. – С. 210 – 217.

69. Vega J. A. A new approach to the synthesis of 2-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives through microwave-assisted N-alkylation of 2-halopyridines / J. A. Vega, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla [et al.] // Tetrahedron. – 1999. – Vol. 55. – No.8. – P. 2317 – 2326.

70. Randriatsoa J. Synthèses et recherche d'activité cardiovasculaire dans la série des pyridinio[2,1-*c*]triazin-5 iums et des imidazo[1,2-*a*]pyridiniums / J. Randriatsoa, J. Mayrargue, M. Miocque [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 1986. – Vol. 21. – No.5. – P. 417 – 422.

71. Dainis I. Indolizines. III. Studies on the acylative cyclization of stabilized methylene-1,2-dihydropyridines. A novel synthesis of 3-phenyl-1,2-

phthaloylindolizines. / I. Dainis // Aust. J. Chem. – 1972. – Vol. 25. – No. 7. – P. 1549 – 1560.

72. Lartia R. New Cyanine – Oligonucleotide Conjugates: Relationships between Chemical Structuresand Properties / R. Lartia, U. Asseline // Chem. Eur. J. – 2006. – Vol. 12. – No. 8. – P. 2270 – 2281.

73. Brookear L. G. S. Studies in the Cyanine Dye Series. VII. New Dyes Containing Three Heterocyclic Nuclei / L. G. S. Brookear, L. A. Smith // J. Am. Chem. Soc. – 1937. – Vol. 59. – No. 1. – P. 67 – 74.

74. Hamer F. M. XXXI. – The *ψ*-cyanine condensation / F. M. Hamer // J. Chem. Soc. – 1928. – P. 206 – 215.

75. Fisher N. I. Cyanine dyes containing an isoquinoline nucleus. / N. I. Fisher, F. M. Hamer // J. Chem. Soc. – 1934. – P. 1905 – 1910.

76. Bradsher C. K. Cycloaddition Reactions of some Analogs of the Acridizinium Ion (I) / C. K. Bradsher, M. C. Frazer, W. S. Burnham // J. Heterocyc. Chem.. – 1972. – Vol. 9. – No. 2. – P. 177 – 181.

77. Duchardt K. H. Weitere Heteropolycyclen-Systeme und deren Dihydro-Vorstufen / K. H. Duchardt, F. Krohnke // Liebigs. Ann. Chem. – 1977. – Vol. 1977. – No. 10. – P. 1692 – 1697.

78. Fujita R. Novel synthesis of pyrrolo[2,l-*a*]-isoquinoline using the reaction of isoquinolinium salts with active methylene compounds. / R. Fujita, N. Watanabe, H. Tomisawa // Heterocycles. – 2001. – Vol. 55. – No. 3. – P. 435 – 438.

79. Bahnous M. Synthesis, crystal structure and antibacterial activity of new highly functionalized ionic compounds based on the imidazole nucleus / M. Bahnous, A. Bouraiou, M. Chelghoum [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23. – No. 5. – P. 1274 – 1278.

80. Boulebd H. 2-Halogeno-N-phenacylimidazolium salts and their reactions with active methylene species, arylamines and thiocyanate ions / H. Boulebd, S. Zama, A. Bouraiou [et al.] // Tetrahedron lett. – 2014. – Vol. 55. – No. 34. – P. 4701 – 4704.

81. Zama S. Reaction of carbon disulfide with 2-bromoimidazolium salts. Novel bicyclic mesoionic thiazolo[3,2-a]imidazoles / S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida [et al.] // Tetrahedron lett. – 2013. – Vol. 54. – No. 41. – P. 5605 – 5607.

82. Bahner C. T. Quaternary salts of halogenated pyridines and quinolines / C. T. Bahner, W. K. Easley, M. D. Pickens [et al.] // J. Amer. Chem. Soc. – 1951. – Vol. 73. – No. 7. – P. 3499 – 3501.

83. Bahner C. T. Quaternary Salts of Halogenated Heterocyclic Nitrogen Compounds / C. T. Bahner, W. K. Easley, G. E. Biggerstaff [et al.] // J. Amer. Chem. Soc. – 1953. – Vol. 75. – No. 6. – P. 1472 – 1473.

84. Hoshino M. Reaction of 2-Alkylthiopyridinium Salts with Active Methylene Compounds / M. Hoshino, T. Taguchi, H. Nakano [et al.] // Heterocycles. – 2007. – Vol. 74. – No. 1. – P. 791 – 802.

85. Brooker L. G. S. The cyanine dye series. XI. The merocyanines / L. G. S. Brooker, G. H. Keyes, R. H. Sprague // J. Amer. Chem. Soc. – 1951. – Vol. 73. – No. 11. – P. 5326 – 5330.

86. Boyd G. V. Stable pyridine anhydro-bases / G. V. Boyd, A. D. Ezekiel // J. Chem. Soc. – 1967. – P. 1866 – 1868.

87. Mukaiyama T. A convenient method for the synthesis of carboxylic esters / T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, K. Saigo // Chem. Lett. – 1975. – Vol. 4. – No. 10. – P. 1045 – 1048.

88. Mazón A. Kinetic ResoIution of Racemic Carboxylic Acids and Alcohols with Homochiral Alcohols and Carboxylic Acids, Respectively, and the Mukaiyama or Palomo Reagents / A. Mazón, C. Najara, M. Yus // Tetrahedron: Asym. – 1992. – Vol. 3. – No. 11. – P. 1455 – 1466.

89. Awwal A. Kinetics and mechanism of the nucleophilic substitution reactions of 2-chloro-1-methylpyridinium iodide with primary and secondary amines / A. Awwal, M. Kabir, M. Enamullah [et al.] // Ind. J. Chem. – 2001. –Vol. 40B. – No. 1. –P. 32 – 36.

90. Kabir M. Aromatic nucleophilic substitution reactions 2-chloro-1-methylpyridinium iodide with phenols / M. Kabir, A. Awwal, D. Hosain, N. K. Bizly // Ind. J. Chem. – 2003. – Vol. 43B. – No. 7. – P. 1779 – 1781.

91. Funk R. L. Generation of Ketenes From Carboxylic Acids Using the Mukaiyama Reagent (l-Methyl-2-chloropyridinium Iodide) / R. L. Funk, M. M. Abelman, K. M. Jellison // Synlett. – 1989. – Vol. 1989. – No. 1. – P. 36 – 37.

92. Delpiccolo C. M. L. An Efficient, Stereoselective Solid-Phase Synthesis of β-Lactams Using Mukaiyama's Salt for the Staudinger Reaction / C. M. L. Delpiccolo, M. A. Fraga, E. G. Mata // J. Comb. Chem. – 2003. – Vol. 5. – No. 3. – P. 208 – 210.

93. Donati D. A rapid microwave-assisted esterification utilizing the Mukaiyama supported reagent / D. Donati, C. Morelli, M. Taddei // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46. – No. 16. – P. 2817 – 2819.

94. Hojo K. New synthetic reactions based on 1-methyl-2-fluoropyridinium salts. stereospecific preparation of primary amines from alcohols / K. Hojo, S. Kobayash, K. Soai [et al.] // Chem. Lett. – 1977. – Vol. 6. – No. 6. – P. 635 – 636.

95. Huang H. A convenient method for the construction of β-lactam compounds from β-amino acids using 2-chloro-1-methylpyridinium iodide as condensing reagent / H. Huang, N. Iwasawa, T. Mukaiyama // Chem. Lett. – 1984. – Vol. 13. – No. 8. – P. 1465 – 1466.

96. Nicolaou K. C. Total Synthesis of Balanol / K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, K. Koide // J. Amer. Chem. Soc. – 1994. – Vol. 116. – No. 18. – P. 8402 – 8403.

97. Yong Y. F. Facile and Efficient Guanylation of Amines Using Thioureas and Mukaiyama's Reagent / Y. F. Yong, J. A. Kowalski, M. A. Lipton // J. Org. Chem. – 1997. – Vol. 62. – No. 5. – P. 1540 – 1542.

98. Folmer J. J. Synthesis of Carbacephems from Serine / J. J. Folmer, C. Acero, D. L. Thai, H. Rapoport // J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 63. – No. 23. – P. 8170 – 8182.

99. Penhoat M. Meyers bicyclic lactam formation under mild and highly stereoselective conditions / M. Penhoat, S. Leleu, G. Dupas [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46. – No. 48. – P. 8385 – 8389.

100. Brady W. T. Intramolecular [2 + 2] Cycloadditions of Ketenes to Carbonyl Groups. A Novel Synthesis of Substituted Benzofurans // W. T. Brady, Y. F. Giang, A. P. Marchand, A. Wu // J. Org. Chem. – 1987. – Vol. 52. – No. 15. – P. 3457 – 3461.

101. Li P. 1-Ethyl 2-Halopyridinium Salts, Highly Effcient Coupling Reagents for Hindered Peptide Synthesis both in Solution and the Solid-Phase / P. Li, J. Xu // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56. – No. 41. – P. 8119 – 8131.

102. Rico I. Effect of Micelles on Cyclization Reactions: The Use of N-Hexadecyl-2-chloropyridinium Iodide as an Amphiphilic Carboxyl-Activating Agent in Lactonization and Lactamization / I. Rico, K. Halvorsen, C. Dubrule, A. Lattes // J. Org. Chem. – 1994. – Vol. 59. – No. 2. – P. 415 – 420.

103. Coppola G. M. Novel Heterocycles. 5. Lactone Fused Quinazolines / G. M. Coppola, M. J. Shapiro // J. Heteroc. Chem. – 1980. – Vol.17. – No. 6. – P. 1163 – 1168.

104. Oh S. H. Asymmetric Synthesis of Bicyclic β-Lactones via the Intramolecular, Nucleophile-Catalyzed Aldol Lactonization: Improved Efficiency and Expanded Scope / S. H. Oh, G. S. Cortez, D. Romo // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70. – No. 7. – P. 2835 – 2838.

105. Fujita R. Novel synthesis of pyrrolo[2,l-*a*]-isoquinoline using the reaction of isoquinolinium salts with active methylene compounds. / R. Fujita, N. Watanabe, H. Tomisawa // Heterocycles. – 2001. – Vol. 55. – No. 3. – P. 435 – 438.

106. Хорошилов Г. Е. Синтез 1-(2-арил-1-ароилвинил)-2-дицианометилен-1,2-дигидропиридинов из 2-хлорпиридиниевых солей и непредельных нитрилов / Г. Е. Хорошилов // Химия гетероцикл. соединений. – 2001. – No. 9. – С. 1245 – 1249.
107. Хорошилов Г. Е. 2-Амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)-индолизины в синтезе новой гетероциклической системы / Г. Е. Хорошилов, Т. А. Сараева, К. Ю. Кузнецов // Химия гетероцикл. соединений. – 2008. – No. 7. – С. 1109 – 1111.
108. Бабаев Е. В. Синтез 1-нитро-2-фенилиндолизина рециклизацией соли оксазоло[3,2-a]пиридиния под действием нитрометана. / Е. В. Бабаев, С. В. Боженко, Д. А. Майборода // Изв. АН. Сер. хим. – 1995. – No. 11. – С. 2298.
109. Tomazic A. Syntheses and transformations of some heterocyclic hydroxylamines / A. Tomazic, M. Tisler, B. Stanovnik // Tetrahedron. – 1981. – Vol. 37. – No. 9. – P. 1787 – 1794.
110. Bornatsch W. Synthese von 2,4,6-Tris(alkylamino)-3-pyridincarbonitrilen durch Dimroth-Umlagerung / W. Bornatsch, H. Reel, K.-H. Schundehutte // Chem. Ber. – 1981. – Vol. 114. – No. 3. – P. 937 – 945.
111. Shi Q. Synthesis, Coordination Chemistry and Bonding of Strong N-Donor Ligands Incorporating the 1H-Pyridin-(2E)-Ylidene / Q. Shi, R. J. Thatcher, J. Slattery [et al.] // Chemistry – A Eur. Journal. – 2009. – Vol. 15. – No. 42. – P. 11346 – 11360.
112. Evans J. C. An electron spin resonance, ENDOR, and TRIPLE resonance study of symmetrical *N*,*N*′-disubstituted-4,4′-bipyridylium radical cations in which the quaternising groups are nitrogen heterocycles / J. C. Evans, C. R. Morris, C. C. Rowlands // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1987. – No. 9. – P. 1375 – 1377.
113. Al-Lohedan H. A. Micellar Effects upon the Reaction of Azide Ion with N-Alkyl-2-chloropyridinium Ions / H. A. Al-Lohedan // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1990. – No. 8. – P. 1401 – 1406.

114. Bunton C. A. Abnormal Micellar Effects on Reactions of Azide and N-Alkyl-2-bromopyridinium Ions / C. A. Bunton, A. Cuenca // J. Org. Chem. – 1987. – Vol.52. – No. 5. – P. 901 – 907.

115. Ager E. Polyhalogeno-aromatic Compounds. Part XXV. Quaternisation of Polyhalogenopyridines and Reactions of the Pyridinium Salts / E. Ager, H. Suschitzky // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1973. – P. 2839 – 2841.

116. Balli H. Synthese von 1-Äthyl-2-azido-6-X-chinolinium-fIuoroboraten / H. Balli, D. Schelz // Helv. Chim. Acta. – 1970. – Vol.53. – No. 223. – P. 1903 – 1912.

117. Hostyn S. Highly efficient one-pot synthesis of D-ring chloro-substituted neocryptolepines via a condensationdPd-catalyzed intramolecular direct arylation strategy / S. Hostyn, K. A. Tehrani, F. Lemiere [et al.] // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 67. – No. 3. – P. 655 – 659.

118. Демченко А. М. Синтез, строение и свойства бромидов 1-(*n*-R-фенацил)-2-(*n*-метоксибензиламино)пиридиния. / А. М. Демченко, Б. А. Чумаков. К. Г. Назаренко [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 1995. – No. 5. – С. 644 – 649.

119. Kroehnke F. Orts-bestimmungen bei Imidazopyridinen / F. Kroehnke, B. Kiekhofen, C. Thoma // Chem. Ber. – 1955. – Bd. 88. – No. 7. – S. 1117 –1121.

120. Топчий М. А. О циклизации илидов *N*-фенацил-2-хлорпиридиния под действием солей арилдиазония / М. А. Топчий, Е. В. Бабаев // Химия гетероцикл. соединений. – 2016. – No. 9. – С. 727 – 729.

121. Бабаев Е. В. Неожиданная рециклизация соли пиридиния в оксазол / Е. В. Бабаев, А. А. Цисевич // Химия гетероцикл. соединений. – 1998. – No. 2. – С. 278 – 279.

122. Babaev E. V. Unusual ring transformation of 2-halogeno-*N*-phenacylpyridinium salts in reaction with secondary amines: a facile “one-pot” route to 1-amino-4-(oxazol-2-yl)butadienes / E. V Babaev , A. A. Tsisevich // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1999. – P. 399 – 401.

123. Рыбаков В. Б. Рентгеноструктурное картирование в гетероциклическом дизайне. 9. Рентгеноструктурное исследование сопряженных аминодиенов / В. Б. Рыбаков, Е. В. Бабаев, А. А. Цисевич [и др.] // Кристаллография. – 2002. – Т. 47. – No. 6. – С. 1042 – 1047.
124. Huang S. Accelerated hydrolysis of a-halo and a-cyano pyridinium relative to uracil derivatives: a model for ODCase-catalyzed hydrolysis of 6-cyanoUMP / S. Huang, F. M. Wong, G. T. Gassner, W. Wu // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52. – No. 31. – P. 3960 – 3962.
125. Al-Lohedan H. A. / H. A. Al-Lohedan, A. M. Al-Sulaim, A. S. Al-Ayed, Z. A. Issa // J. Chem. Res. (Miniprint). – 1993. – No. 12. – P. 3101 –3127.
126. Al-Lohedan H. A. Micellar Effects upon the Reaction of Hydroxide Ion with N-Alkyl-2-bromopyridinium Ion / H. A. Al-Lohedan, C. A. Bunton, L. S. Romsted // J. Org. Chem. – 1982. – Vol. 47. – No. 18. – P. 3528 – 3532.
127. Muscio Jr. O. J. Hydrolyses of 2- And 4-Fluoro N-Heterocycles. 2. Nucleophilic Catalysis By Buffer Bases In The Hydrolysis Of 2-Fluoro-1-Methylpyridinium Iodide / O. J. Muscio Jr., D. R. Rutherford // J. Org. Chem. – 1987. – Vol. 52. – No. 23. – P. 5194 – 5198.
128. Ager E. Reactions of Polyhalogenopyridines with Methyl Fluorosulphonate / E. Ager, H. Suschitzky // J. Fluor. Chem. – 1973. – Vol.174. – No. 3. – P. 230 – 232.
129. Anderson W. K. Synthesis, Chemistry, and Antineoplastic Activity of Halopyridinium Salts: Potential Pyridone Prodrugs Of Acylated Vinylogous Carbinolamine Tumor Inhibitors / W. K. Anderson, D. C. Dean, T. Endo // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 33. – No. 6. –P. 1667 – 1675.
130. Takikawa Y. Convenient Preparations of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Thiadiazoles by Oxidative Dimerization of Thioamides / Y. Takikawa,

K. Shimada, K. Sato [et al.] // Bull. Chem. Soc. Jap. – 1985. – Vol. 58. – No. 3. – P. 995 – 999.

131. Huang H. A Convenient Method For The Construction Of B-Lactam Compounds From B-Amino Acids Using 2-Chloro-1-Methylpyridinium Iodide As Condensing Reagent / H. Huang, N. Iwasawa, T. Mukaiyama // Chem. Lett. – 1984. – Vol. 13. – No. 8. – P. 1465 – 1466.
132. Kabir M. Aromatic nucleophilic substitution reactions 2-chloro-1-methylpyridinium iodide with phenols / M. Kabir, A. Awwal, D. Hossain, N. K. Bizly // Ind. J. Chem. – 2004. – Vol. 43B. – No. 8. – P. 1779 – 1781.
133. Grignon-Dubois M. Ultrasound-Promoted Synthesis Of Quinolone And Isoquinolone Derivatives / M. Grignon-Dubois, A. Meola // Synt. Com. – 1995. – Vol. 25. – No. 19. – P. 2999 – 3006.
134. Пат. 4786633 A США, МПК[7] CA1288764C, EP0248645A2, EP0248645A3. Cephalosporin compounds / M. Wagatsuma, T. Oine, T. Yamaguchi; Tanabe Seiyaku Company. – № 07/056.958; заяв. 03.06.87; опубл. 22.11.88.
135. Kato S. New Thiuaoylating Reagents: 1-Methyl-2-thiopyridinium Salts / S. Kato, H. Masumoto, S. Ikeda [et al.] // Zeit. Chem. – 1990. – Vol. 30. – No. 2. – P. 67 – 69.
136. Ikeda S. A Convenient Synthesis of 5-Alkyl- and 5-Aryl-1,2,3,4-thiatriazoles / S. Ikeda, T. Murai, S. Kato // Synthesis. – 1990. – No. 5. – P. 415 – 416.
137. Kato S. A Convenient Preparation of Bis(thioacyl) Sulfides / S. Kato, H. Masumoto, M. Kimura, M. Ishida // Synthesis. – 1987. – No. 3. – P. 304 –306.
138. Бабаев Е. В. Циклизации солей Кренке-Мукаямы / Е. В. Бабаев // Химия гетероцикл. соединений. – 2016. – No. 9. – С. 666 – 674.
139. Abaszadeh M. Ultrasound-assisted 1,3-dipolar cycloaddition and cyclopropanation reactions for the synthesis of bis-indolizine and bis-

cyclopropane derivatives / M. Abaszadeh, M. Seifi // Org. Biomol.Chem. – 2014. –No. 12. – P. 7859 – 7863.

140. Aitov I. A. Synthesis and Structures of 1-[1-(4-R-Benzoyl)-2-Ethoxyvinyl]-2-Dicyanomethylene-1,2-Dihydropyridines / I. A. Aitov, V. N. Nesterov, Yu. A. Sharanin, Yu. T. Strachkov// Russ. Chem. Bull. – 1996. – Vol. 45. – No. 1. – P. 417 – 419.

141. Пономаренко Д. А. Соли Крёнке и их сложноэфирные аналоги в реакциях с (этоксиметилиден)производными СН-кислот / Д. А. Пономаренко, Г. Е. Хорошилов, Д. А. Красников // Химия гетероцикл. соединений. – 2015. – No. 6. – С. 560 – 562.

142. Хорошилов Г. Е. Биологическая активность и новые направления в химии изохинолиновых алкалоидов / Г. Е. Хорошилов // Мат-лы Междунар. конф. „Органический синтез и комбинаторная химия : IBS” // под ред. А. Л. Красовского. – М., 1999. – С. 163.

143. Хорошилов Г. Е. Необычное взаимодействие илида N-фенацил-2-хлорпиридиния с нитрилами транс-1,3-бутадиенового ряда / Г. Е. Хорошилов, И. В. Демчак. // Химия гетероцикл. соединений. – 2008. – No. 1. – С. 130 – 131.

144. Хорошилов Г. Е. Синтез 2,3-дигидроиндолизинов реакцией илидов *N*-фенацил-2-хлорпиридиния с активированными алкенами / Г. Е. Хорошилов, И. В. Демчак, В. С. Броварец, Э. Б. Русанов. // Ж. орг. фарм. хімії. – 2009. – Т. 7. – Вип. 1(25). – С. 48 – 52

145. Бабаев Е. В. Гетероциклы с мостиковым атомом азота О циклоприсоединении эфира ацетилендикарбоновой кислоты к илиду 2-хлор-N-фенацилпиридиния. Кристаллическая структура диметилового эфира 3-(*n*-нитробензоил)-5-хлориндолизин-1,2-дикарбоновой кислоты. / Е. В. Бабаев, К. Ю. Пасичниченко, В. Б. Рыбаков, С. Г. Жуков // Химия гетероцикл. соединений. – 2000. – №10. – С. 1378–1384.

146. Терентьев П. Б. Реакция 2- и 4-винилпиридинов с фенацилпиридиний-илидами / П. Б. Терентьев, С. М. Виноградова, Л. И. Кост // Химия гетероцикл. соединений. – 1980. – №5. – С. 651–656.
147. Khalili G. Synthesis and structures of 3-ethyl 1,2-dimethyl 5-chloroindolizine-1,2,3-tricarboxylate and 3-ethyl 1,2-dimethyl 5-bromoindolizine-1,2,3-tricarboxylate from 2-chloro-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)pyridin-1-ium bromide / G. Khalili, F. F. Ghiasi, S. A. Hashemi, H. Ghaedi // J. Chem. Crystal. – 2016. – Vol. 46, № 8–9. – P. 341–344.
148. Matthews W. S. Equilibrium acidities of carbon acids. VI. Establishment of an absolute scale of acidities in dimethyl sulfoxide solution / W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, [et al.] // J. Amer. Chem. Soc. – 1975. – Vol. 97. – No. 24. – P. 7006 – 7014.
149. Bordwell F. G. Acidities of the hydrogen-carbon protons in carboxylic esters, amides, and nitriles / F. G. Bordwell, H. E. Fried // J. Org. Chem. – 1981. – Vol. 46. – No. 22. – P. 4327 – 4331.
150. Vogel I. A Text-Book of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis, Longman, Norfolk. – 1974. – P. 434.
151. Schmidt U. Syntheses with the thioamides of malonic acid. II. Thiopyridones from cyanothioacetamides / U. Schmidt, H. Kubitzek // Chem. Ber. – 1960. – Bd. 93, №7-9. – P. 1559–1565.
152. Mittelbach M. An improved and facile synthesis of 2-amino-1,1,3-tricyanopropene / M. Mittelbach // Monatsh. Chem. – 1985. – Vol. 116, №5. – P. 689–691.
153. H. B. Burgi, J. D. Dunitz, in Structure Correlation, VCH, Wemheim, 1994. – Vol. 2. – P. 741–784.
154. Зефиров Ю. В. Ван-дер-ваальсовы радиусы и их применение в химии / Ю. В. Зефиров, П. М. Зоркий // Успехи химии. – 1989. – Vol. 58, №5. – P. 713–716.

155. Sheldriek G. A short history of *SHELX* / G. Sheldriek // Acta Cystal. Sect. A. – 2008. – Vol. 64. – P. 212–222.

156. Gazit A. Tyrphostins I: Synthesis and biological activity of protein tyrosine kinase inhibitors // J. Med. Chem. – 1989. – Vol. 32. – No. 10. – P. 2344 – 2352.