

УДК 547.825

3-ДИМЕТИЛАМИНО-2-ЦИАНОПРОП-2-ЕНТИОАМИД – НОВЫЙ РЕАГЕНТ ДЛЯ СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 4-НЕЗАМЕЩЕННЫХ ЭТИЛНИКОТИНАТОВ И НИКОТИНОНИТРИЛОВ

© 2019 г. И. В. Дяченко*

Луганский национальный университет имени Т. Шевченко, ул. Оборонная 2, Луганск, 91011 Украина
*e-mail: ivladya87@mail.ru

Поступило в Редакцию 3 декабря 2018 г.

После доработки 10 декабря 2018 г.

Принято к печати 12 декабря 2018 г.

Конденсация циклопент(гекс)илиденцианотиоацетамидов с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида приводит к образованию нового реагента для органического синтеза – 3-диметиламино-2-цианопрор-2-ентиоамида, на основе которого реакцией нуклеофильного винильного замещения синтезирован ряд этилникотинатов и никотинонитрилов.

Ключевые слова: 3-диметиламино-2-цианопрор-2-ентиоамид, этилникотинаты, тиазоло[3,2-*a*]пиридин, пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазин, никотинонитрилы

DOI: 10.1134/S0044460X19050068

Циклоалкилиденцианотиоацетамиды **1a**, **б**, полученные конденсацией цианотиоацетамида с циклоалканонами [1], используются в органическом синтезе в качестве акцепторов Михаэля [2–4]. Они способны димеризоваться в присутствии органических оснований [5]. Формилирование их не исследовано.

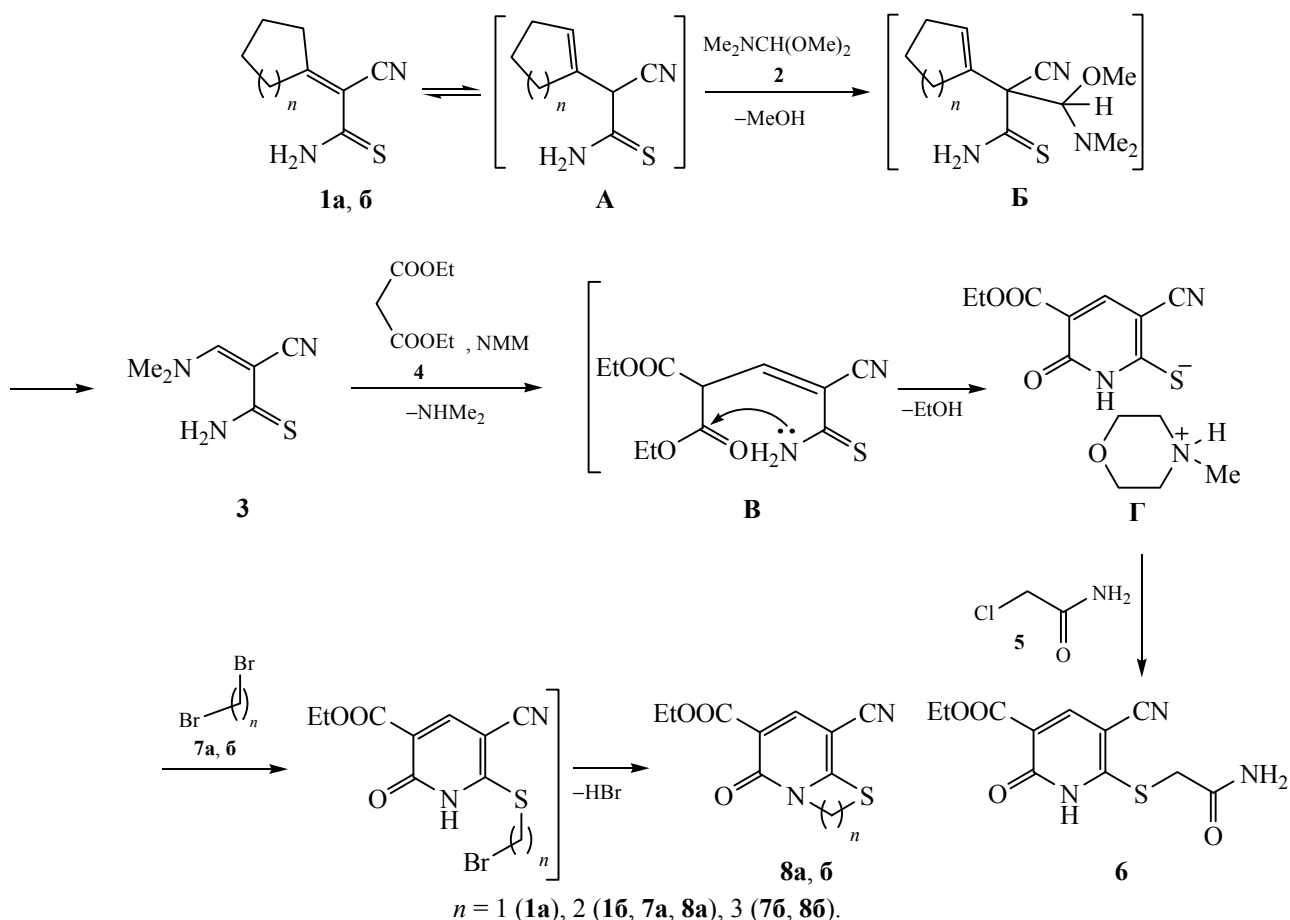
В настоящей работе соединения **1a**, **б** были вовлечены в реакцию с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида **2** при кипячении в бензоле. Установлено, что продуктом данной конденсации является ранее неизвестный 3-диметиламино-2-цианопрор-2-ентиоамид **3** [6]. Вероятная схема его образования включает возникновение в реакционной среде прототропного таутомера **A**, который подвергается формилированию по метилиденовому атому углерода. Возникший таким путем интермедиат **Б** трансформируется в конечную структуру **3** (схема 1). Осуществить прямое формилирование цианотиоацетамида не удается, вследствие протекания конкурирующих реакций.

Спектральные характеристики подтверждают строение соединения **3**. Отметим неэквивален-

тность протонов метильных групп, резонирующих в области 3.24 и 3.30 м. д., а также неэквивалентность протонов аминогруппы, сигналы которых проявляются в виде уширенных синглетов при 7.94 и 8.81 м. д.

Введение замещенного акрилонитрила **3** в реакцию нуклеофильного винильного замещения с малоновым эфиром **4** в этаноле при кратковременном кипячении в присутствии *N*-метилморфолина (NMM) и последующее добавление в реакционную смесь α -хлорацетамида **5** приводит к образованию этил-6-[(2-амино-2-оксоэтил)тио]-2-оксо-5-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата **6** (схема 1). Вероятный механизм его образования состоит в возникновении на первой стадии реакции в качестве интермедиата продукта нуклеофильного винильного замещения **В**, хемоселективно гетероциклизирующегося в соль **Г**. В дальнейшем происходит региоселективное алкилирование по атому S с образованием тиоэфира **6** – потенциального полупродукта при создании препаратов с противомикробным [7, 8] и противоопухолевым действием [9–11], а также для лечения болезни Паркинсона [12].

Схема 1.



Применение в данной конденсации в качестве алкилирующих агентов дибромалканов **7a, 6** и эквимольного количества водного раствора КОН привело к образованию этил-5-оксо-8-циано-2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-6-карбоксилата **8a** и этил-6-оксо-9-циано-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазин-7-карбоксилата **86**.

Учитывая тот факт, что фрагменты тиазола и пиридина содержатся во многих природных и синтетических биологически активных соединениях широкого спектра действия тиазоло[3,2-*a*]пиридон **8a** представляется важным полупродуктом для органического синтеза [13, 14]. Отметим, что присутствие в одной молекуле пиридинового и тиазольного ядер открывает перспективы создания новых препаратов для лечения опухолей [15] и сердечно-сосудистых заболеваний [16].

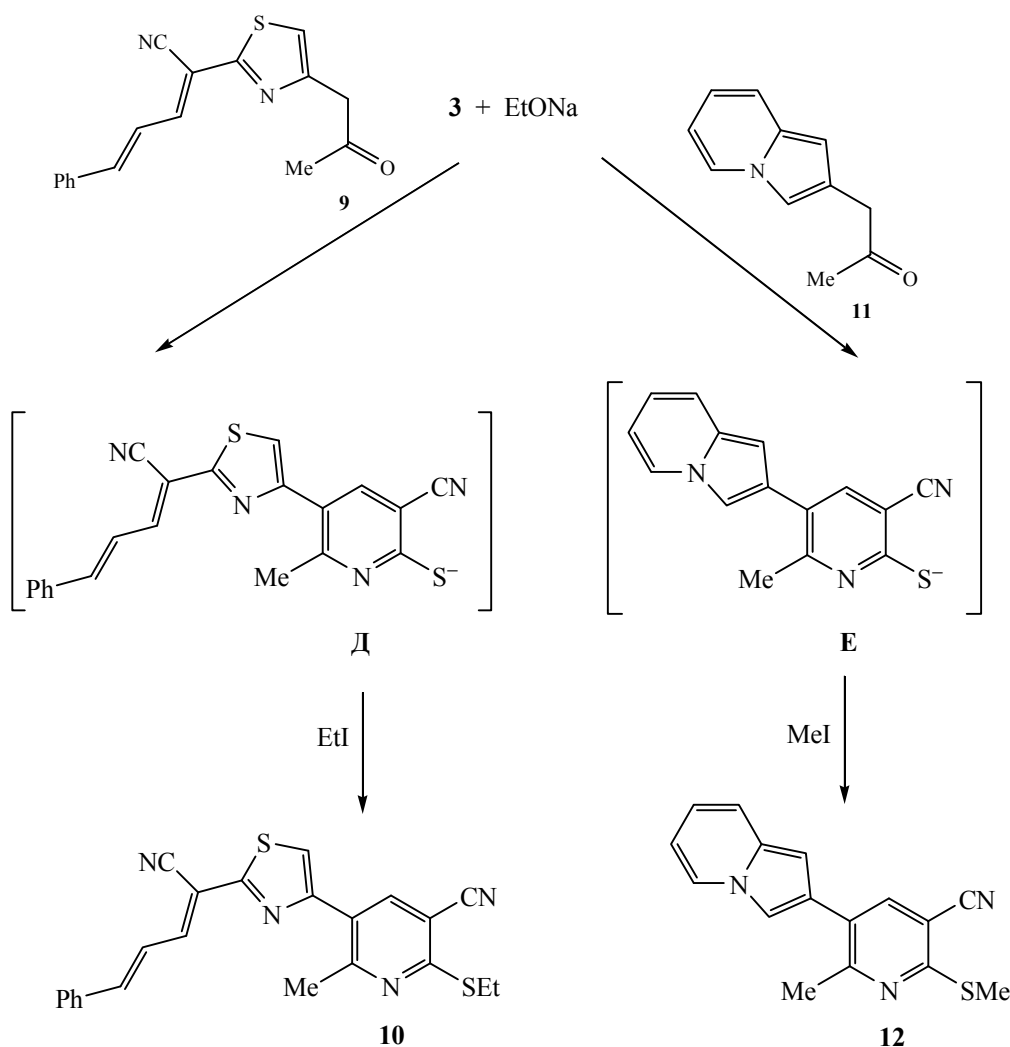
При использовании 2-[4-(2-оксопропил)тиазол-2-ил]-5-фенилпента-2,4-диенонитрила **9** в качестве С-нуклеофила в реакции с енаминотиоамидом **3** в

кипящем этаноле в присутствии этилата натрия, а в качестве алкилирующего средства этилиодида синтезирован 6-метил-5-[2-(4-фенил-1-цианобута-1,3-диен-1-ил)тиазол-4-ил]-2-(этилтио)никотинитрил **10** (схема 2), полученный ранее по реакции Ганча исходя из 5-фенил-2-цианопента-2,4-диентииоамида и 5-бромацетил-6-метил-2-этилтионикотинитрила [17].

1-(Индолизин-2-ил)пропан-2-он **11** и метилиодид в этой реакции при аналогичных условиях образуют описанный в литературе 5-(индолизин-2-ил)-6-метил-2-(метилтио)никотинитрил **12**, синтезированный авторами работы [18] при внутримолекулярной циклизации бромиды 1-[2-(метил-6-метилтио-5-цианопиридин-3-ил)-2-оксо-этил]-2-метилпиридиния.

Вероятная схема реакции включает возникновение соответствующих солеобразных интермедиатов **Д** и **Е**, дальнейшее алкилирование которых приводит к тиоэфирам **10** и **12** (схема 2).

Схема 2.



Спектральные характеристики подтверждают строение замещенных никотинонитрилов **6**, **8a**, **6**, **10**, **12**. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы протонов этильной группы с характерным расщеплением в соответствующих областях δ и сигнал протона H^4 пиридинового ядра в виде синглета при 7.96–8.18 м. д., что типично для этого класса гетероциклов [19–22]. ИК спектры содержат характеристические полосы поглощения валентных колебаний сопряженной циано- и карбонильной групп при 2218–2222 и 1703–1729 см^{-1} соответственно.

Отметим наличие в масс-спектре соединения **10** сигнала с m/z 416 (8) $[M + 2]^+$, что указывает на наличие в его молекуле 2 атомов серы [23], а четное численное значение сигнала с m/z 414 (50) $[M]^+$ подтверждает четное число атомов азота [24].

Таким образом, формилированием циклоалкил-иденцианотиоацетамидов диметилацеталем *N,N*-диметилформамида получен новый реагент в синтетическом арсенале – 3-диметиламино-2-цианопрор-2-ентииоамид, открывающий новые возможности для получения ранее неизвестных потенциально биологически активных производных 4-незамещенного пиридина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе Varian Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker (400 и 100 МГц соответственно) в растворах ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр для соединения **8a** получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Масс-спектр

снимали в режимах регистрации положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Масс-спектр соединения **10** получали на приборе Kratos MS-890 (ЭУ, 70 эВ) с применением прямого ввода вещества в ионный источник. Для остальных соединений масс-спектры снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице CH₃COOH, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ осуществляли на приборе PerkinElmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами иода и УФ облучением.

3-Диметиламино-2-цианопроп-2-ентиамида (3). Смесь 10 ммоль циклопент(гекс)илиденцианотиоацетамида **1a**, **6** и 1.3 мл (10 ммоль) диметилацетата *N,N*-диметилформамида **2** в 30 мл бензола кипятили в течение 8 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок в виде темно-красных кристаллов отфильтровывали и промывали гексаном. Выход 1.1 г (69%) (из соединения **1a**) и 1.1 г (73%) (из соединения **1b**), т. пл. 193–195°C (бензол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3338, 3247, 3142 (NH₂), 2172 (C≡N), 1115 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.24 с (3H, Me), 3.30 с (3H, Me), 7.94 уш. с (1H, NH₂), 8.36 с (1H, CH=), 8.81 уш. с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 44.75, 53.25, 81.87, 118.96, 157.44, 188.16. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 156.2 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 46.31; H 5.76; N 26.99. C₆H₉N₃S. Вычислено, %: C 46.43; H 5.84; N 27.07. *M* 155.21.

Этил-6-[(2-амино-2-оксоэтил)тио]-2-оксо-5-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (6). Смесь 1.55 г (10 ммоль) енаминотиоамида **3**, 1.6 мл (10 ммоль) малонового эфира **4** и 1.1 мл *N*-метилморфолина в 30 мл этанола нагревали до кипения, после чего прибавляли 0.94 г (10 ммоль) α -хлор-ацетамида **5** и перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Смесь разбавляли равным объемом воды и оставляли на 2 сут. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и этанолом. Выход 2.1 г (75%), желтый порошок, т. пл. 168–170°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3415, 3386, 3317 (NH, NH₂), 2219 (C≡N), 1712 (C=O), 1666 (CONH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.23 т (3H, Me, $J = 7.0$ Гц), 3.74 с (2H, SCH₂), 4.11 к (2H, OCH₂, $J = 7.0$ Гц), 7.14 уш. с (1H, NH₂),

7.66 уш. с (1H, NH₂), 7.96 с (1H, H⁴_{py}), 11.47 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.70, 32.92, 59.93, 85.12, 104.57, 118.78, 145.17, 164.74, 166.39, 168.46, 170.91. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282.0 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 46.85; H 3.88; N 14.86. C₁₁H₁₁N₃O₄S. Вычислено, %: C 46.97; H 3.94; N 14.94. *M* 281.29.

Этил-5-оксо-8-циано-2,3-дигидро-5H-тиазоло-[3,2-*a*]пиридин-6-карбоксилат (8a). Смесь 1.55 г (10 ммоль) енаминотиоамида **3**, 1.6 мл (10 ммоль) малонового эфира **4** и 1.1 мл (10 ммоль) *N*-метилморфолина в 30 мл этанола нагревали до кипения, после чего прибавляли 0.9 мл (10 ммоль) 1,2-дибромэтана **7a** и перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Затем к реакционной смеси прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH, перемешивали 2 ч, разбавляли равным объемом воды и оставляли на 2 сут. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 1.7 г (68%), желтый ватообразный продукт, при УФ облучении флуоресцирует, т. пл. 141–142°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2221 (C≡N), 1703 (C=O), 1674 [C(O)N]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.19 т (3H, Me, $J = 7.1$ Гц), 3.65 т (2H, NCH₂, $J = 8.0$ Гц), 4.04 к (2H, OCH₂, $J = 7.1$ Гц), 4.45 т (2H, SCH₂, $J = 8.0$ Гц), 8.18 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.50, 29.56, 53.20, 60.96, 83.45, 115.15, 116.33, 145.04, 156.75, 163.35, 182.45. Масс-спектр, m/z 251.0484 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₁H₁₀N₂O₃S: 251.0446).

Этил-6-оксо-9-циано-3,4-дигидро-2H,6H-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазин-7-карбоксилат (8b) получали аналогично из 1.02 мл (10 ммоль) 1,3-дибромпропана **7b**. Выход 1.9 г (72%), желтый порошок, т. пл. 127–129°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2218 (C≡N), 1729 (C=O), 1658 [C(O)N]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.25 т (3H, Me, $J = 7.1$ Гц), 2.14–2.25 м (2H, CH₂), 3.29 т (2H, NCH₂, $J = 6.0$ Гц), 3.99 т (2H, SCH₂, $J = 5.4$ Гц), 4.19 к (2H, OCH₂, $J = 7.1$ Гц), 8.12 с (1H, H⁸). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.57, 21.90, 27.45, 42.64, 60.95, 86.96, 112.76, 116.03, 143.84, 157.81, 161.21, 163.63. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 265.2 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 54.43; H 4.49; N 10.52. C₁₂H₁₂N₂O₃S. Вычислено, %: C 54.53; H 4.58; N 10.60. *M* 264.31.

6-Метил-5-[2-(4-фенил-1-цианобута-1,3-диен-1-ил)тиазол-4-ил]-2-(этилтио)никотинонитрил (10). К перемешиваемой суспензии 2.9 г (10 ммоль) замещенного 1,3-бутадиена **9** в 25 мл абсолютного этанола при комнатной температуре прибавляли

раствор, приготовленный из 0.23 г металлического натрия и 20 мл абсолютного этанола, перемешивали 2 мин до наступления гомогенной фазы, после чего вносили 1.55 г (10 ммоль) енаминотиоамида **3**. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и оставляли при комнатной температуре на 1 ч, после чего при перемешивании прибавляли 0.8 мл (10 ммоль) этилиодида, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Выход 3.1 г (74%), желтый порошок, при УФ облучении флуоресцирует, т. пл. 165–167°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2222, 2214 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.41 т (3H, MeCH_2 , $J = 7.4$ Гц), 2.82 с (3H, Me), 3.34 к (2H, CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 7.31 т (2H, Ph, $J = 7.0$ Гц), 7.39–7.48 м (2H, Ph, $\text{CH}=\text{C}$), 7.55 д (1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J = 10.3$ Гц), 7.68 д (2H, Ph, $J = 7.0$ Гц), 8.09 с (1H, H^4_{py}), 8.15 д (1H, $\text{CH}=\text{C}$, $J = 10.3$ Гц), 8.39 с (1H, $\text{H}^5_{\text{тиазол}}$). Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 416 (4) $[M + 2]^+$, 415 (7) $[M + 1]^+$, 414 (50) $[M]^+$, 337 (100) $[M - \text{Ph}]^+$, 303 (14), 115 (22), 91 (29) $[\text{C}_6\text{H}_7]^+$, 77 (6) $[\text{Ph}]^+$, 61 (4) $[\text{EtS}]^+$. Найдено, %: C 66.50; H 4.29; N 13.45. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 66.64; H 4.38; N 13.52. M 414.5.

5-(Индолизин-2-ил)-6-метил-2-(метилтио)-никотинонитрил (12) получали аналогично соединению **10** при использовании 1.7 г (10 ммоль) замещенного индолизина **11** и 0.62 мл (10 ммоль) метилиодида. Выход 2.3 г (81%), желтый порошок, при УФ облучении флуоресцирует, т. пл. 138–140°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.64 с (3H, Me), 2.75 с (3H, SMe), 6.46–6.58 м (2H, H^1 , H^6), 6.70 т (1H, H^7 , $J = 8.7$ Гц), 7.35 д (1H, H^8 , $J = 9.1$ Гц), 7.75 с (1H, H^3), 8.04 с (1H, H^4), 8.17 д (1H, H^5 , $J = 6.7$ Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280.0 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 68.65; H 4.57; N 14.92. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 68.79; H 4.69; N 15.04. M 279.4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elgemeie G.E.H., Regaila H.A., Shehata N. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1990. N 5. P. 1267. doi 10.1039/P19900001267
2. Дяченко В.Д., Митрошин А.Е., Литвинов В.П. // ХГС. 1996. № 9. С. 1235; Dyachenko V.D., Mitroshin A.E., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 1996. Vol. 32. N 9. P. 1058. doi 10.1007/BF01164713
3. Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Русанов Э.Б. // ХГС. 2003. № 6. С. 872; Dyachenko A.D., Desenko S.M., Dyachenko V.D., Rusanov E.B. // Chem. Heterocycl. Compd. 2003. Vol. 39. N 6. P. 744. doi 10.1023/A:1025690927825
4. Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // ХГС. 1998. № 2. С. 208; Dyachenko V.D., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 1998. Vol. 34. N 2. P. 183. doi 10.1007/BF02315181
5. Дяченко А.Д., Русанов Э.Б., Дяченко В.Д., Чернега А.Н., Десенко С.М. // ХГС. 2003. № 10. С. 1554; Dyachenko A.D., Rusanov E.B., Dyachenko V.D., Chernega A.N., Desenko S.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2003. Vol. 39. N 10. P. 1369. doi 10.1023/B:COHC.0000010655.77713.17
6. Магерамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. α -Цианотиоацетамид. М.: ТЕХНОСФЕРА, 2018. 224 с.
7. Warshakoon N.C., Buch R.D. Pat. 6930117 (2005). USA // РЖХим. 2006. 06.05-190.92П.
8. Mohamed S.F., Youssef M.M., Amr A.E.-G., Kotb E.R. // Sci. Pharm. 2008. Vol. 76. P. 279. doi 10.3797/sciparm.0804-09
9. Zink M., Lanig H., Troschuetz R. // Eur. J. Med. Chem. 2004. Vol. 39. P. 1079. doi 10.1016/j.ejmech.2004.09.001
10. Furstner A., Waldmann H., Feyen F., Prinz H. Pat. 10345648 (2005). Germany // РЖХим. 2006. 06.06-190.59П.
11. Renhowe P.A., Machajewski T., Shafer C., Mary E.W., Pecchi S. Pat. 7138409 (2006). USA // РЖХим. 2007. 07.22-190.168П.
12. Mizuta E., Kuno S., Hanada T., Ueno M. Pat. 1875912 (2008). Japan // РЖХим. 2009. 09.14-190.220П.
13. Rouf A., Tanyeli C. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 911. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.058
14. Frija L.M.T., Pombeiro A.J.L., Kopylovich M.N. // Coord. Chem. Rev. 2016. Vol. 308. P. 32. doi 10.1016/j.ccr.2015.10.003
15. Kuroda N., Nara Y., Hashiguchi S., Tasaka A., Kusaka M., Yamaoka M., Kaku T. Pat. 7067573 (2006). USA // РЖХим. 2007. 07.11-190.133П.
16. Barfacker L., Kolkhof P., Schlemmer K.-H., Grosser R., Nitsche A. Pat. 102006044696 (2008). Germany // РЖХим. 2009. 09.12-190.121П.
17. Дяченко В.Д. // Журн. орг. фарм. хім. 2012. Т. 10. Вип. 2. С. 54.
18. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д. // Вестн. Харьковск. нац. унив. 2000. № 477. Химия. Вып. 5(28). С. 41.
19. Ткачев Р.П., Битюкова О.С., Дяченко В.Д., Ткачева В.П., Дяченко А.Д. // ЖОХ. 2007. Т. 77. Вып. 1. С. 125;

- Tkachev R.P., Bityukova O.S., Dyachenko V.D., Tkacheva V.P., Dyachenko A.D.* // Russ. J. Gen. Chem. 2007. Vol. 77. N 1. P. 116. doi 10.1134/S1070363207010161
20. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., Чернега А.Н. // ХГС. 2005. № 4. С. 589; *Dyachenko V.D., Tkachev R.P., Chernega A.N.* // Chem. Heterocyclic Compd. 2005. Vol. 41. N 4. P. 503. doi 10.1007/s10593-005-0179-3
21. Дяченко И.В., Дяченко В.Д. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 9. С. 1319; *Dyachenko I.V., Dyachenko V.D.* // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 9. P. 1293. doi 10.1134/S1070428015090146
22. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. Вып. 8. С. 1245; *Dyachenko V.D., Tkachev R.P.* // Russ. J. Org. Chem. 2003. Vol. 39. N 8. P. 1174. doi 10.1023/B:RUJO.0000010189.83376.ca
23. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. М.: Мир, 2006. 438 с.
24. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И. Основы масс-спектрометрии органических соединений. М.: МАИК Наука/Интерпериодика, 2001. 286 с.

3-Dimethylamino-2-cyanoprop-2-ene Thioamide: A New Reagent for Synthesis of Functionalized 4-Unsubstituted Ethyl Nicotinate and Nicotinonitriles

I. V. Dyachenko*

T. Shevchenko Lugansk National University, ul. Oboronnaya 2, Lugansk, 91011 Ukraine

**e-mail: ivladya87@mail.ru*

Received December 3, 2018; revised December 10, 2018; accepted December 12, 2018

Condensation of cyclopent(hex)ylidenecyanothioacetamide with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal led to the formation of a new reagent for organic synthesis – 3-dimethylamino-2-cyanoprop-2-ene thioamide. On its basis a series of ethyl nicotinate and nicotinonitriles were synthesized by a vinyl substitution reaction.

Keywords: 3-dimethylamino-2-cyanoprop-2-ene thioamide, ethyl nicotinate, thiazolo[3,2-*a*]pyridine, pyrido-[2,1-*b*][1,3]thiazine, nicotinonitriles