

Л. Баумане, А. Краузе, Л. Чернова, Л. Силе, Г. Дубурс, Я. Страдынь

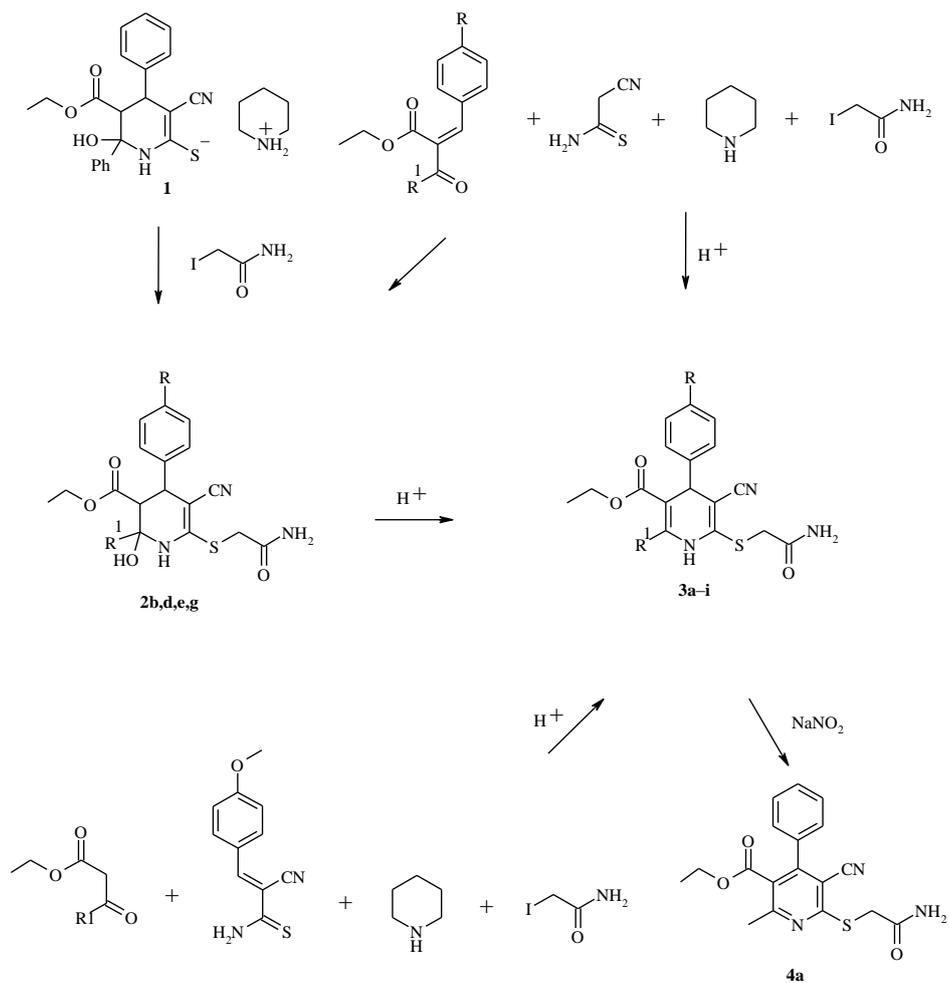
**СИНТЕЗ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ НИТРИЛОВ
4-АРИЛ-2-КАРБАМОИЛМЕТИЛТИО-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-
1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНОВОЙ
КИСЛОТЫ**

Нитрилы 4-арил-6-гидрокси-2-карбамоилметилтио-5-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты получены алкилированием 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолата иодацетамидом или с помощью трехкомпонентного синтеза – конденсацией 2-арилметилден-1,3-дикарбонильных соединений с 2-цианотиоацетамидом в присутствии пиперидина с последующим воздействием иодацетамидом. Нитрилы 4-арил-2-карбамоилметилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты получены дегидратацией 6-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидропиридинов или одnoreакторным трехкомпонентным синтезом из 3-(4-метоксифенил)-2-цианотиоакриламида, 1,3-дикарбонильных соединений и иодацетамида. Исследовано электрохимическое окисление синтезированных нитрилов и установлено, что производные 1,4,5,6-тетрагидропиридина, как правило, окисляются легче соответствующих 1,4-дигидропиридинов. Проведен сравнительный анализ способности гидрированных пиридинов к электрохимическому окислению в зависимости от электроноакцепторных свойств заместителей в гетероцикле.

Ключевые слова: 6-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидропиридины, 1,4-дигидропиридины, одnoreакторный трехкомпонентный синтез, электрохимическое окисление.

Многие из сложных эфиров 4-замещенных 1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонновых кислот обладают кардиоваскулярным действием [1], поэтому были исследованы их антиокислительная и антирадикальная активности [2], а также взаимосвязь этих видов активности с кардиоваскулярными свойствами [3, 4]. Несимметричные 2-алкилтио-1,4-дигидропиридины менее изучены, однако у них тоже выявлены выраженная кардиоваскулярная [5], гепатопротекторная [6], антиокислительная [7] и антирадикальная [8] активности.

В продолжение исследований синтеза и свойств 2-алкилтио-1,4-дигидропиридинов [9, 10] и конденсированных гетероциклов на их основе [11] нами синтезирован ряд новых нитрилов 4-арил-2-карбамоилметилтио-6-метил(фенил, *пара*-нитрофенил)-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (схема) и исследовано их электрохимическое окисление. Данные электрохимического окисления важны для количественной характеристики способности соединений к окислению, что позволит проводить более целенаправленный поиск биологически активных веществ.



a,d,g R = H, **b,e,h** R = NO₂, **c,f,i** R = OMe; **a-c** R¹ = Me, **d-f** R¹ = Ph, **g-i** R¹ = *p*-O₂NC₆H₄

Нитрил 4,6-дифенил-6-гидрокси-2-карбамоилметилтио-5-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**2d**) с выходом 87% получен алкилированием 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолата **1** иод-ацетамидом.

6-Гидрокситетрагидропиридины **1** и **2** в целом характеризуются как нестабильные соединения, имеющие тенденцию отщеплять молекулу воды [12]. По этой причине в некоторых случаях соединения **1** не удается выделить из реакционной среды. Нитрилы 1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты **2b** и **2e** получены с помощью одноконтурного трехкомпонентного синтеза. Преимущество этого метода состоит в том, что нестабильные интермедиаты реакции **1** не выделяются. Соединение **2b** получено только таким способом. Низкий выход объясняется тем, что чистый 6-гидрокситетрагидропиридин **2b** получен после дробной кристаллизации образовавшейся смеси **2b** с дигидропиридином **3b**.

Нитрилы 4-арил-2-карбамоилметилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты **3** получены 3 методами: А) дегидратацией тетрагидропиридинов **2** (соединения **3d, e**) или однореакторным трехкомпонентным синтезом; Б) конденсацией 2-арилметилен-1,3-дикарбонильных соединений с 2-цианотиоацетамидом в присутствии пиперидина с последующим воздействием иодацетамидом и подкислением реакционной смеси в мягких условиях (1,4-дигидропиридины **3b** и **3d** с выходами 77 и 69%); В) конденсацией 3-(4-метоксифенил)-2-цианотиоакриламида с 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии пиперидина с последующим воздействием иодацетамидом и подкислением реакционной смеси в мягких условиях реакции (1,4-дигидропиридины **3c** и **3f** с выходами 83 и 70 %), что является новым удобным способом получения нитрилов 2-карбамоилметилтио-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты **3**.

Структура соединений **2** и **3** доказана спектроскопически. В ИК спектрах **2** и **3** наиболее характерными являются полоса поглощения валентных колебаний цианогруппы при 2182–2212 см⁻¹ и полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2** наиболее характерными являются сигналы протонов 4- и 5-Н в виде дублетов с КССВ 12–13 Гц, что указывает на *транс*-диаксиальное расположение этих протонов. Следовательно, объемистые 4-арильный и 5-этоксикарбонильный заместители ориентированы *транс*-экваториально. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3** наиболее характерными являются сигналы 4-Н при 4.48–4.74 м. д. и сигналы группы S–CH₂ в виде АВ-квартета с $J \approx 15$ Гц, что указывает на неэквивалентность протонов CH₂ из-за наличия в молекуле ассиметрического центра при 4-С.

Электрохимическое окисление соединений **2, 3** проводилось в безводном ацетонитриле на вращающемся дисковом электроде с кольцом и стационарном стеклографитовом электроде. При окислении производных 1,4-дигидропиридина **3a–i** и 1,4,5,6-тетрагидропиридина **2b,d,e,g** на вращающемся дисковом электроде наблюдаются одна или две полярографические волны. На кольцевом электроде зарегистрированы волны электрохимического восстановления окисленных продуктов. Методом циклической вольтамперометрии на стационарном электроде определены потенциалы пиков окисления соединений и проверена способность к обратимости окислительно-восстановительных реакций. Установлено, что все соединения при комнатной температуре окисляются необратимо. Результаты исследования приведены в табл. 1.

По аналогии с данными, полученными различными авторами [13–17] при изучении механизма окисления производных 1,4-дигидропиридина, мы полагаем, что соединения **3a–i** окисляются до соответствующих пиридинов с отщеплением двух электронов и двух протонов по схеме ЕСЕС. Об этом свидетельствуют значения потенциалов восстановления на кольцевом электроде продуктов, образовавшихся на дисковом электроде, а именно, волна при потенциале в диапазоне от –1.7 до –2.4 В, соответствующая восстановлению пиридина, и волна в диапазоне потенциалов от –0.8 до –1.1 В, которая относится к восстановлению протонированной формы пиридина. Для 1,4-дигидропиридина **3a** была

**Значения потенциалов для соединений 3 и 2 в ацетонитриле
на фоне 0.1 М (С₄Н₉)₄РF₆***

Соединение	$E_{1/2}$, В**	n	E , В	$-E_{1/2}$, В	E_n , В**
3a	1.04	1.6	1.3–1.9	1.12, 2.36	1.26
4a			0	2.36	
3b	1.09	1.4	1.1–1.8	1.11, 1.98	1.28
3c	0.88	1.6	1.1–1.9	0.82, 1.73	1.22
3d	1.03 1.46	∑1.4	1.5–1.9	0.41, 2.04	1.32
3e	1.04	1.2	1.3	0.77, 1.89	1.37
3e	0.94 1.64	1.8 1.2	1.3–1.9	0.86, 2.27	1.32
3f	0.95 1.51 <i>0.93</i> <i>1.50</i>	0.7 1.3	1.3 1.8	0.99 0.53	1.36 <i>1.34</i>
3h	1.19	1.2	1.2–1.9	0.78	1.45
3i	1.04 1.68	1.2 2.0	1.2–1.9	0.71	1.42
2b	0.85 1.50	1.0 1.1	1.2 1.9	1.12 0.76	1.10 1.80
2d	0.97 ~1.8	1.0 ?	1.2 2.0	0.89, 1.9 0.69	1.34 1.78
2e	0.95 1.38	1.0 1.2	1.2–1.9	0.96	1.33
2g	1.25 <i>1.03</i> <i>1.40</i>	1.4	1.2 1.7 <i>1.2</i> <i>1.7</i>	1.15, 1.72 0.69 <i>1.19, 1.72</i> <i>0.77</i>	1.10 1.38 <i>1.36</i>

* $E_{1/2}$ – потенциалы полуволн электрохимического окисления, где n – количество перенесенных электронов, на вращающемся дисковом электроде; $-E_{1/2}$ – потенциалы полуволн электрохимического восстановления на вращающемся кольцевом электроде продуктов, образующихся при потенциале E на дисковом электроде; E_n – потенциалы пиков окисления при циклической развертке (0.1 В/с) на стационарном электроде. Для соединений **3g** и **2g** курсивом выделены значения, полученные с добавкой 0.1% камфоры в исследуемый раствор.

** Численные значения потенциалов $E_{1/2}$ и E_n различаются из-за использования различных электродов сравнения.

синтезирована его окисленная форма – пиридин **4a**, и на вращающемся кольцевом электроде проведено электрохимическое восстановление последнего. Потенциал полуволны $E_{1/2} = -2.36$ В совпадает по значению с потенциалом восстановления одного из продуктов электроокисления соединения **3a**. Волна при потенциале ~ 1 В указывает на присутствие протонированной формы пиридина, возможность образования которой для N-незамещенных 1,4-дигидропиридинов более подробно изучена в работе [16].

Для соединений **3d–i**, содержащих фенильный или *para*-нитрофенильный заместитель в положении 6 1,4-дигидропиридинового цикла, на дисковом электроде зарегистрирована более или менее четко проявляющаяся вторая волна окисления. При потенциалах данной волны в случае соединения **3g** образуется продукт, способный электрохимически восстанавливаться при более положительном потенциале, нежели потенциал восстановления соответствующего протонированного пиридина (см. табл. 1). Природа продукта пока не ясна. Возможно, это свидетельствует о процессе дальнейшего окисления, затрагивающем атом серы, и о гетероциклизации с образованием 4,7-дигидротиено[2,3-*b*]-пиридина [18] или дальнейшем окислении какого-либо другого продукта.

Для производных 1,4,5,6-тетрагидропиридина **2b,d,e** на дисковом электроде также зарегистрированы по две волны электроокисления. Значения потенциалов первой волны для соединений **2b,d,e** больше, чем для соответствующих 1,4-дигидропиридинов. Соединение **2g** в ацетонитриле окисляется с образованием одной весьма пологой полярографической волны, при этом потенциал полуволны (1.25 В) сдвинут в положительную область по сравнению с потенциалом соответствующего 1,4-дигидропиридина (табл. 1). Однако, если в раствор добавить поверхностно активное вещество – камфору (до 0.1%), то волна раздваивается и можно приблизительно определить два значения потенциалов полуволны: 1.0 и 1.4 В. Для сравнения мы в тех же условиях зарегистрировали электрохимические характеристики дигидропиридина **3g**. Во всех случаях тетрагидропиридин **2g** окисляется труднее, чем дигидропиридин **3g**. По высоте первые полярографические волны соединений **2b,d,e** соответствуют переносу одного электрона, однако на циклических вольтамперных кривых при скорости развертки потенциала до 1 В/с ни в одном случае не наблюдалась обратимость электрохимического процесса.

При постоянном потенциале E на дисковом электроде, соответствующем потенциалу предельного тока каждой из полярографических волн, для соединений **2** были обнаружены продукты, способные электрохимически восстанавливаться. Как и в случае соответствующих 1,4-дигидропиридинов, на первой стадии электроокисления образуется продукт, восстанавливающийся при потенциале ~ 1 В, а на второй – продукт, восстанавливающийся более легко (табл. 1). Помимо предполагаемых продуктов окисления соединения **3g**, тетрагидропиридины могут в результате дегидратации образовывать либо 1,4-, либо 3,4-дигидропиридиновую структуры [12]. В настоящей работе приведены новые данные об электрохимическом окислении тетрагидропиридинов **2**, у которых невозможно сопряжение между группой COOEt в положении 5 и

атомом N гетероцикла. Такая система может с выбросом воды преобразоваться в дигидропиридиновую **3** (тетрагидропиридин **2b** окисляется легче соответствующего 1,4-дигидропиридина **3b** и на первой стадии образуются продукты, восстанавливающиеся при одинаковом потенциале). Соединения **2d** и **2e** также окисляются легче своих дигидроаналогов, однако на кольцевом электроде не регистрируются соответствующие пиридиновые аналоги. В случае дигидропиридина **2g** окисление протекает труднее, чем у дигидропиридина **3g**, и восстановление протонированного пиридина также не детектируется. По приведенным данным невозможно установить путь окисления тетрагидропиридинов **2**. В основном, они окисляются легче, чем дигидропиридины **3**. Для подробного изучения механизма восстановления производных тетрагидропиридина следует использовать объекты, не "загроможденные" различными электроактивными заместителями, синтезировать дополнительные модельные соединения и применять более современные методы исследования, например, электрохимическое окисление с одновременной детекцией и идентификацией образующихся промежуточных продуктов методом ХМС. В нашем случае волны электровосстановления нитрогрупп исходных соединений и ряд возможных преобразований заместителей в положениях 2 и 3 гетероцикла существенно затрудняли полярографическое изучение механизма электроокисления.

Изучено влияние донорно-акцепторных свойств заместителей в положениях 4 и 6 на легкость электрохимического окисления производных 1,4-дигидропиридина **3a-i**. При сравнении численных значений потенциалов электроокисления использованы значения потенциалов пиков E_p , полученные на циклических вольтамперных кривых, так как в некоторых случаях на полярограммах трудно определить точные значения потенциалов полуволн из-за их слияния в одну пологую волну или недостаточно четкого плато предельного тока.

Если $R^1 = Me$ (соединения **3a-c**) или $R^1 = Ph$ (соединения **3d-i**), отщепление первого электрона затрудняется с возрастанием электроноакцепторных свойств заместителя R. Если же в положение 6 ввести сильный электроноакцептор (соединения **3g-i**), то способность соединений к электроокислению уменьшается в ряду **3g < 3i < 3h** и не подчиняется гамметовскому уравнению ЛСЭ (значения $E_{1/2}$ меняются в такой же последовательности). С другой стороны, если сравнивать соединения с неизменными заместителями R в положении 4 гетероцикла, то во всех случаях с возрастанием электроноакцепторных свойств заместителя R^1 потенциал электрохимического окисления сдвигается в область более положительных значений согласно принципу ЛСЭ. Сопоставляя полученные результаты с данными работы [13], мы установили, что замена метильной группы на алкилтиогруппу в положении 2 и этоксикарбонильной группы на циановую в положении 3 гетероцикла затрудняет отрыв первого электрона для соединения **3c** на 220, для соединения **3a** – на 120, а для соединения **3b** – лишь на 20 мВ. Если же сопоставить потенциалы электроокисления некоторых симметричных 4-арил- и *para*-нитрофенил-2,6-диметил-3,5-X-1,4-дигидропиридинов [14] с потенциалами электроокисления соединений **3a** и **3b**, то по потенциалам электроокисления эти

соединения можно расположить в ряды (ΔE , В – разность численных значений потенциалов электроокисления):

для R = Н	X = COCH ₃ < COOC ₂ H ₅ < COOCH ₃ < 3a < CN
	$\Delta E =$ 0.20 0.12 0.08 0 -0.12
для R = NO ₂	X = COCH ₃ < COOC ₂ H ₅ < COOCH ₃ < 3b < CN
	$\Delta E =$ 0.12 0.02 0.01 0 -0.16

Введение сильного электроакцептора (R = NO₂) в заместитель в положении 4 гетероцикла сужает интервал потенциалов окисления ΔE сравниваемых соединений от 320 до 280 мВ. При этом в своем ряду соединение **3b** становится более восприимчивым к электроокислению, чем соединение **3a** в своем ряду.

При сравнении значений потенциалов электрохимического окисления соответствующих ди- и тетрагидропиридинов видно, что тетрагидропиридин **2b**, содержащий электронодонорный малообъемный метильный заместитель в положении 6 гетероцикла, окисляется на 240 мВ легче, чем соответствующий дигидропиридин **3b**. Однако, если в положении 6 метильную группу заменить на объемистый фенильный заместитель, то электроакцепторная нитрогруппа в положении 4 затрудняет электроокисление дигидропиридина на 50 мВ ($E_{\text{п}}$, соединения **3d**, **3e**), а для производных тетрагидропиридина наблюдается обратное – нитрофенилпроизводное **2e** окисляется на 10 мВ легче, чем фенилпроизводное **2d**. Если же сопоставить соединения **3b,d,g** и **2b,d,g**, то видно, что замена метильной группы в положении 6 гетероцикла на фенильную и далее на нитрофенильную постепенно затрудняет электроокисление в ряду соединений **3**, однако в ряду соединений **2** основной вклад вносит переход от метильного к фенильному заместителю.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что, согласно значениям как $E_{1/2}$, так и $E_{\text{п}}$, тетрагидропиридины **2** электрохимически окисляются легче, чем соответствующие дигидропиридины **3** (кроме **2g**, пик окисления которого при $E_{\text{п}} = 1.1$ В не обусловлен окислением исходного соединения). В сопряженной системе тетрагидропиридина имеется один электроакцепторный заместитель – цианогруппа, тогда как в сопряженную систему дигидропиридина включается и второй электроакцепторный заместитель – этоксикарбонильная группа, что подтверждает предположение о том, что электроакцепторные заместители в сопряженной системе гидрированного пиридина затрудняют отрыв электрона в процессе электрохимического окисления. Приведенные выше сведения о несоответствии значений потенциалов электроокисления принципу ЛСЭ свидетельствуют лишь о том, что восприимчивость соединений типа **2** и **3** к электрохимическому окислению определяется не только донорно-акцепторными свойствами заместителей, но и дополнительными эффектами, например стерическим затруднением доступа молекулы к электроду. Механизм электрохимического окисления

тетрагидропиридинов требует дальнейшего изучения. Следует отметить, что работу затрудняет нестабильность соединений – они достаточно легко дегидрируются на воздухе, превращаясь в дигидропиридины.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электрохимические исследования по методу вращающегося дискового электрода с кольцом проводили на установке, состоящей из системы вращения электрода Ring-Disk-Electrode System Model 636 фирмы PAR (США) и двойного потенциостата Bruker E-350. Дисковый и кольцевой электроды изготовлены из стеклографита. Коэффициент эффективности электродов 0.39 рассчитан по методике [19], скорость вращения электродов 2000 мин⁻¹. Все потенциалы измеряли относительно 0.1 н. серебряного электрода сравнения (Ag/AgNO₃). Циклические вольтамперные кривые регистрировали при помощи электрохимической системы PAR-170 (США) с использованием трехэлектродной ячейки на стационарном стеклографитовом электроде. Электрод сравнения – водный насыщенный каломельный электрод, снабженный переходным мостиком для работы в неводных растворителях. Все исследования проводили в безводном ацетонитриле, очищенном по методике работы [20]. Концентрация деполяризатора 5·10⁻⁴ моль·л⁻¹, фоновый электролит гексафторфосфат тетрабутиламмония (1·10⁻¹ моль·л⁻¹).

Т а б л и ц а 2

Характеристики синтезированных соединений 2, 3

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	N	S		
2b	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₆ S	<u>51.32</u>	<u>4.68</u>	<u>13.16</u>	<u>7.56</u>	152–153	11
		51.42	4.79	13.33	7.63		
2d	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	<u>62.91</u>	<u>5.21</u>	<u>9.72</u>	<u>7.45</u>	148–150	87
		63.14	5.30	9.60	7.33		
2e	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₆ S	<u>57.13</u>	<u>4.47</u>	<u>11.51</u>	<u>6.56</u>	203–205	31
		57.27	4.59	11.61	6.65		
3b	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	<u>53.52</u>	<u>4.29</u>	<u>13.80</u>	<u>7.99</u>	185–187	77 (Б)
		53.72	4.51	13.92	7.97		
3c	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	<u>58.56</u>	<u>5.36</u>	<u>10.69</u>	<u>8.36</u>	173–175	83 (В)
		58.90	5.46	10.84	8.28		
3d	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	<u>65.49</u>	<u>4.81</u>	<u>10.11</u>	<u>7.75</u>	223–226	72 (А) 69 (Б)
		65.85	5.05	10.02	7.64		
3e	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	<u>59.10</u>	<u>4.21</u>	<u>12.05</u>	<u>6.86</u>	198–200	75 (А)
		59.47	4.34	12.06	6.90		
3f	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	<u>64.11</u>	<u>5.15</u>	<u>9.38</u>	<u>7.14</u>	205–207	70 (В)
		64.13	5.16	9.35	7.13		

ИК спектры исходных соединений снимали на спектрометре Perkin–Elmer 580B в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометре WH 90/DC (90 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ–гексан–ацетон, 2:1:1. Соединения перекристаллизовали из этанола. Синтез соединений **2g** и **3g–i** описан в литературе [10], **3a** и **4a** в [11].

Физико-химические и спектральные характеристики соединений **2** и **3** приведены в табл. 2 и 3.

Т а б л и ц а 3

Спектральные характеристики соединений **2, 3**

Со-едине-ние	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
2b	1690 (C=O); 2182 (C≡N); 3180, 3350 (NH, NH ₂)	0.98 и 3.90 (5H, т и кв, $J = 7$, OC ₂ H ₅); 1.52 (3H, с, 6-CH ₃); 2.82 и 4.12 (2H, д и д, $J \approx 13$, 5-Н и 4-Н); 3.62 (2H, с, SCH ₂); 6.04 (1H, с, OH); 7.60 и 8.20 (4H, д и д, $J = 7$, C ₆ H ₄); 7.58 и 7.88 (2H, с и с, NH ₂); 8.88 (1H, с, NH)
2d	1673, 1731 (C=O); 2196 (C≡N); 3190, 3342, 3500 (NH, NH ₂ , OH)	0.48 и 3.42 (5H, т и кв, $J = 7$, OC ₂ H ₅); 2.90 и 4.10 (2H, д и д, $J \approx 12$, 5-Н и 4-Н); 3.60 (2H, с, SCH ₂); 6.40 (1H, с, OH); 7.1–7.9 (12H, комплект, 2 C ₆ H ₅ и NH ₂); 9.14 (1H, с, NH)
2e	1674, 1730 (C=O); 2192 (C≡N); 3186, 3346 (NH, NH ₂)	0.48 и 3.47 (5H, т и кв, $J = 7$, OC ₂ H ₅); 3.06 и 4.30 (2H, д и д, $J \approx 13$, 5-Н и 4-Н); 3.62 (2H, с, SCH ₂); 6.54 (1H, с, OH); 7.4–8.2 (11H, комплект, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ и NH ₂); 9.34 (1H, с, NH)
3b	1647, 1680, 1707 (C=O); 2190 (C≡N); 3160, 3342 (NH, NH ₂)	1.08 и 3.97 (5H, т и кв, $J = 7$, OC ₂ H ₅); 2.36 (3H, с, 6-CH ₃); 3.56 и 3.78 (2H, д и д, $J \approx 15$, SCH ₂); 4.74 (1H, с, 4-Н); 7.52 и 8.26 (4H, д и д, C ₆ H ₄); 7.66 и 7.96 (2H, уш. с и уш. с, NH ₂); 10.58 (1H, с, NH)
3c	1651, 1678, 1700 (C=O); 2200 (C≡N); 3214, 3362 (NH, NH ₂)	1.10 и 3.92 (5H, т и кв, $J = 7$, OC ₂ H ₅); 2.28 (3H, с, 6-CH ₃); 3.58 и 3.72 (2H, д и д, $J \approx 15$, SCH ₂); 3.68 (3H, с, OCH ₃); 4.54 (1H, с, 4-Н); 6.84 и 7.07 (4H, д.д и д.д, C ₆ H ₄); 7.57 и 7.86 (2H, уш. с и уш. с, NH ₂); 10.32 (1H, с, NH)
3d	1673, 1710 (C=O); 2194, 2204 (C≡N); 3170, 3340, 3414 (NH, NH ₂)	0.70 и 3.70 (5H, т и кв, $J = 7$, OC ₂ H ₅); 3.64 и 3.88 (2H, д и д, $J \approx 15$, SCH ₂); 4.56 (1H, с, 4-Н); 7.2–7.5 (10H, комплект, 2 C ₆ H ₅); 7.58 и 7.90 (2H, с и с, NH ₂); 10.74 (1H, с, NH)
3e	1666, 1694 (C=O); 2198, 2204 (C≡N); 3200, 3370 (NH, NH ₂)	0.70 и 3.72 (5H, т и кв, $J = 7$, OC ₂ H ₅); 3.70 и 3.94 (2H, д и д, $J \approx 15$, SCH ₂); 4.70 (1H, с, 4-Н); 7.48 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.60 и 7.97 (2H, с и с, NH ₂); 7.64 и 8.80 (4H, д и д, $J = 7$, C ₆ H ₄); 10.96 (1H, с, NH)
3f	1667, 1688 (C=O); 2205, 2212 (C≡N); 3205, 3380 (NH, NH ₂)	0.70 и 3.92 (5H, т и кв, $J = 7$, OC ₂ H ₅); 3.64 и 3.82 (2H, д и д, $J \approx 15$, SCH ₂); 3.70 (3H, с, OCH ₃); 4.48 (1H, с, 4-Н); 6.90 и 7.18 (4H, д.д и д.д, $J = 8$, C ₆ H ₄); 7.40 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.53 и 7.88 (2H, уш. с и уш. с, NH ₂); 10.70 (1H, с, NH)

Нитрил 6-гидрокси-2-карбамоилметилтио-6-метил-4-(4-нитрофенил)-5-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (2b). Растворяют при нагревании 1.32 г (5 ммоль) этилового эфира 2-(4-нитрофенилметиленацетоуксусной кислоты) и 0.5 г (5 ммоль) 2-цианотиоацетамида в 20 мл этанола, охлаждают до 30 – 40 °С и прибавляют 0.6 мл (0.5 ммоль) пиперидина. Через 15 мин перемешивания при комнатной температуре прибавляют 1.11 г (6 ммоль) иодацетамида и через 1 ч отфильтровывают образовавшийся осадок, который промывают 10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 20 мл воды. Получают 0.96 г смеси соединений **2b** и **3b**. Перекристаллизацией из этанола получают 0.22 г (11%) чистого бесцветного соединения **2b**. При подкислении фильтратов выделяют 1.23 г (61%) соединения **3b**. При использовании этилового эфира 2-(4-нитрофенилметиленацетоуксусной кислоты) аналогично с 31% выходом получают бесцветное соединение **2e**.

Нитрил 6-гидрокси-2-карбамоилметилтио-4,6-дифенил-5-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (2d). Растворяют при нагревании 2.33 г (5 ммоль) хорошо измельченного 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиоата **1** [12] и 1.02 г (5.5 ммоль) иодацетамида в 20 мл этанола. Раствор перемешивают 15 мин при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 20 мл воды. Получают 1.90 г (87 %) бесцветного соединения **2d**.

Синтез 6-замещенных нитрилов 4-арил-6-гидрокси-2-карбамоилметилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот 3. А. При кратковременном нагревании растворяют 0.44 г (1 ммоль) 1,4,5,6-тетрагидропиридина **2d** в 10 мл 0.5 М НСl в этаноле, 1 ч перемешивают при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл охлажденного до 0 °С этанола и получают 0.30 г (72%) бесцветного соединения **3d**.

Аналогично дегидратацией тетрагидропиридина **2e** с 75% выходом получают бесцветное соединение **3e**.

Б. Растворяют при нагревании 1.32 г (5 ммоль) этилового эфира 2-(4-нитрофенилметиленацетоуксусной кислоты) и 0.5 г (5 ммоль) 2-цианотиоацетамида в 20 мл этанола, к полученному раствору прибавляют 0.6 мл (0.5 ммоль) пиперидина и через 15 мин перемешивания добавляют 1.11 г (6 ммоль) иодацетамида. Через 10 мин прибавляют 10 мл 1 М НСl в этаноле, кратковременно нагревают до кипения и 1 ч перемешивают при ~20 °С. Отфильтровывают образовавшийся осадок, который промывают 10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 20 мл воды. Получают 1.55 г (77%) бесцветного соединения **3b**.

Применяя этиловый эфир 2-(4-нитрофенилметиленацетоуксусной кислоты), аналогично с выходом 69% получают бесцветное соединение **3d**.

В. Растворяют при нагревании 1.09 г (5 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-2-цианотиоакриламида и 0.65 г (5 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты в 20 мл этанола, к полученному раствору прибавляют 0.6 мл (0.5 ммоль) пиперидина и через 15 мин перемешивания добавляют 1.02 г (5.5 ммоль) иодацетамида. Через 10 мин прибавляют 10 мл 1 М НСl в этаноле, кратковременно нагревают до кипения и 1 ч перемешивают при ~20 °С. Отфильтровывают образовавшийся осадок, который промывают 10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 20 мл воды. Получают 1.60 г (83%) бесцветного соединения **3c**.

Применяя этиловый эфир бензоилуксусной кислоты, аналогично с выходом 70% получают бесцветное соединение **3f**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. J. Triggle, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **68**, 1474 (1990).
2. G. Tirzitis, I. Kirule, G. Duburs, *Fat. Sci. Technol.*, **10**, 411 (1988).
3. N. Rojstaczer, D. J. Triggle, *Cardiovascular Drug Reviews*, **12**, 70 (1994).
4. W. F. Kauder, J. Watts, *Biochem. Pharmacol.*, **51**, 811 (1996).
5. А. А. Краузе, Р. О. Витолина, М. Р. Романова, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 955 (1988).
6. А. А. Краузе, А. Г. Одынец, А. А. Веррева, С. К. Германе, А. Н. Кожухов, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, № 7, 40 (1991).
7. И. Э. Кируле, А. А. Краузе, А. Х. Велена, Д. Ю. Антипова, Г. Я. Арницане, И. А. Вуцина, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, № 11/12, 59 (1992).

8. Д. Тирзите, А. Краузе, А. Зубарева, Г. Тирзитис, Г. Дубурс, *ХГС*, 902 (2002).
9. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 124 (1987).
10. A. Krauze, J. Popelis, G. Duburs, *Tetrahedron*, **54**, 9161 (1998).
11. A. Krauze, L. Sīle, G. Duburs, *Heterocyclic Commun.*, **7**, 4, 375 (2001).
12. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 75 (1987).
13. Я. П. Страдынь, Г. Я. Дубур, Ю. И. Бейлис, Я. Р. Улдрикис, А. Ф. Короткова, *ХГС*, 84 (1972).
14. J. Ludvik, J. Klima, J. Volke, A. Kurfürst, J. Kuthan, *J. Electroanal. Chem.*, **138**, 131 (1982).
15. Я. В. Огле, Л. Х. Баумане, Я. П. Страдынь, Г. Я. Дубур, В. П. Кадыш, Р. А. Гавар, В. К. Лусис, *ХГС*, 1099 (1985).
16. Я. Страдынь, Л. Баумане, А. Калныньш, Я. Улдрикис, Э. Бисениекс, Я. Пойканс, Г. Дубурс, *ХГС*, 1360 (2000).
17. C. López-Alarcón, L. J. Núñez-Vergara, J. A. Squella, *Electrochim. Acta*, **48**, 2505 (2003).
18. Kyoji Ueno, Tsuneji Umeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1376 (1992).
19. М. Р. Тарасевич, Е. И. Хрущева, В. Ю. Филиновский, *Вращающийся дисковый электрод с кольцом*, Наука, Москва, 1987, 247.
20. D. Clark, M. Fleishmann, D. Pletcher, *J. Electroanal. Chem.*, **36**, 137 (1972).

*Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: lbaumane@osi.lv*

Поступило в редакцию 10.10.2003