

*Посвящается профессору Э. Лукевицу
по случаю его 70-летия*

Х. Кажока, А. Краузе, М. Вилломс, Л. Чернова, Л. Силе, Г. Дубурс

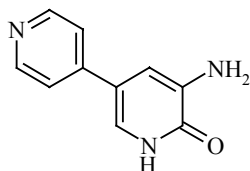
**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ
ЭФИРОВ 6'-КАРБАМОИЛМЕТИЛТИО-5'-ЦИАНО-1',4'-ДИГИДРО-3,4'-
И -4,4'-БИПИРИДИН-3'-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

**1. ЭФИРЫ 6'-КАРБАМОИЛМЕТИЛТИО-5'-ЦИАНО-1',4'-ДИГИДРО-
3,4'-БИПИРИДИН-3'-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

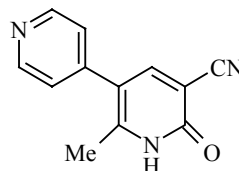
Эфиры 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-3'-карбонных кислот получены алкилированием 3'-алкоксикарбонил-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-6'-тиолатов пиперидиния иодацетамидом. Для изучения методом ВЭЖХ стабильности растворов вышеупомянутых 1,4-дигидробипиридинов (рН растворов 2.3–9.0) в качестве стандартных соединений синтезированы соответствующие эфиры 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-3,4'-бипиридин-3'-карбонных кислот и эфиры 5-метил(фенил)-3-оксо-7-пиридин-3-ил-8-циано-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-а]пиридин-6-карбонных кислот. Анализ ВЭЖХ выполнен в условиях обращенно-фазовой хроматографии. Показано, что растворы исследованных соединений в смеси ацетонитрила с фосфатным буфером (рН 3.0–5.0) стабильны в течение 1 мес при условии хранения указанных растворов в защищенном от света месте. Под действием света во всех исследуемых растворах независимо от значения рН происходит образование соответствующих эфиров 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-3,4'-бипиридин-3'-карбонных кислот. Присутствие эфиров 5-метил(фенил)-3-оксо-7-пиридин-3-ил-8-циано-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-а]пиридин-6-карбонных кислот (не более 4%) обнаружено лишь в 0.1% растворах фосфорной кислоты (рН 2.3) при условии хранения последних в защищенном от света месте. Ряд пока неидентифицированных продуктов обнаружен в растворах с рН 7.0–9.0.

Ключевые слова: 3,4'-бипиридины, 2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-а]пиридины, ВЭЖХ.

3,4'-Бипиридины уже более 20 лет вызывают повышенный интерес, так как среди них выявлены кардиотонические средства для лечения сердечной недостаточности. Препараты амринон (5-амино-1Н-3,4'-бипиридин-6-он) и милринон (нитрил 2-метил-6-оксо-1,6-дигидро-3,4'-бипиридин-5-карбонной кислоты) оказывают выраженное положительное инотропное действие на сердце, одновременно проявляя сосудорасширяющий эффект [1–6].



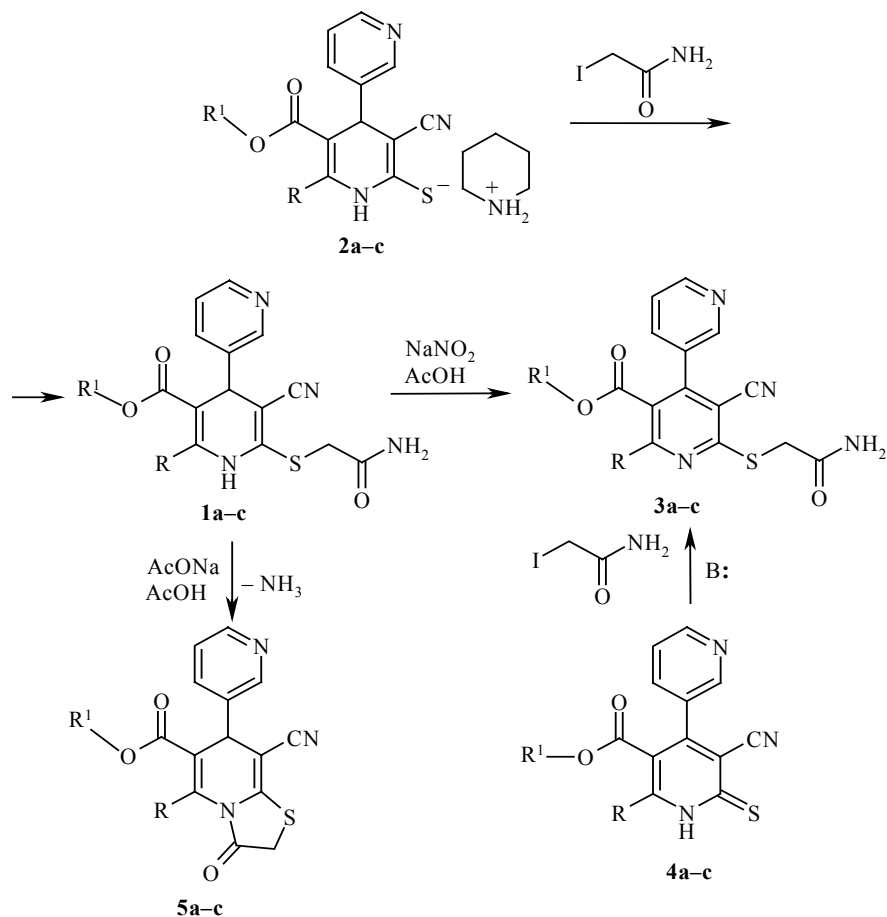
Амринон



Милринон

Установлено, что этиловые эфиры 5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот в зависимости от степени гидрирования показывают двоякое инотропное действие [7], а нитрил 3'-ацетил-2'-гидрокси-2'-метил-6'-карбаомилметилтио-1',2',3',4'-тетрагидро-3,4'-бипиридин-5'-карбоновой кислоты (доза 0.1 мг/кг) увеличивает кровоток в бедренной артерии на 125%, но эффект из-за неустойчивости соединения кратковременный [8]. Кроме того у 6'-алкилтио-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридинов нами выявлена антиокислительная активность [9], однако установлено, что некоторые из них неустойчивы в разбавленных, особенно в кислых растворах.

1,4-Дигидропиридиновый цикл эфиров 6'-карбаомилметилтио-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот **1** в разбавленных растворах может окисляться кислородом воздуха до пиридинового цикла, так как соединения **1** являются антиоксидантами. Ввиду потенциальной практической ценности 1',4'-дигидро-3,4'-бипиридинов **1** в настоящей работе нами исследована их стабильность в водных растворах (pH 2.3–9.0).



a R = R¹ = Me; b R = Me, R¹ = Et; c R = Ph, R¹ = Et

Соединения **1** получены алкилированием 3'-алкоксикарбонил-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-6'-тиолатов **2** иодацетамидом. Наивысшие выходы были достигнуты при проведении этих реакций в мягких условиях с постепенным добавлением иодацетамида, что позволяет сохранять избыток тиолатов.

Для изучения стабильности водных растворов синтезированных нами 1',4'-дигидро-3,4'-бипиридинов **1** в качестве стандартных соединений использованы эфиры 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-3,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот **3**, полученные воздействием нитрита натрия на соответствующие 1',4'-дигидро-3,4'-бипиридины **1** в кипящей уксусной кислоте. Следует отметить, что при наличии карбамоилметилтиозаместителя в положении 6 1,4-дигидропиридинового кольца этот простой способ окисления [10] имеет недостаток – происходит отщепление молекулы аммиака с образованием устойчивого к окислению 7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридинового цикла. Бипиридины **3** получены также алкилированием пиридин-6(1Н)-тионов **4** иодацетамидом.

Кипячением 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот **1** в уксусной кислоте с добавлением ацетата натрия получены эфиры 5-метил(фенил)-3-оксо-7-(3'-пиридил)-8-циано-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-8-карбоновых кислот **5**, использованные далее как стандартные соединения при изучении стабильности 1',4'-дигидро-3,4'-бипиридинов **1**.

В последние десятилетия в аналитической химии органических соединений значительное место заняла высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Наиболее широкое применение в хроматографической практике, в том числе и для анализа 1,4-дигидропиридинов [11–13], находит обращенно-фазовый вариант.

Исследование стабильности соединений **1** в водных растворах (рН 2.3 – растворы **I**; рН 3.0 – растворы **II**; рН 5.0 – растворы **III**; рН 7.0 – растворы **IV**; рН 9.0 – растворы **V**; см. Экспериментальную часть) проводилось методом обращенно-фазовой хроматографии в градиентном режиме. Полученные результаты представлены в табл. 1.

При вводе пробы анализируемых растворов **I** (сразу после растворения соединений **1** в подвижной фазе) на полученных хроматограммах преобладают пики, соответствующие 1',4'-дигидро-3,4'-бипиридинам **1** (97.7–98.5%), тогда как пики, соответствующие бипиридинам **3** составляют 0.3–2.3%, а содержание тиазолопиридинов **5** в растворах не превышает 0.3%.

Через 24 ч (анализируемые растворы **I** хранились в *незащищенном* от света месте) наблюдается уменьшение площадей пиков, соответствующих 1',4'-дигидро-3,4'-бипиридинам **1**, и увеличение площадей пиков, соответствующих бипиридинам **3**. Причем, если содержание соединений **3a** и **3b** увеличилось более, чем в три раза, то площадь пика, соответствующая соединению **3c** выросла за 24 ч лишь с 2.3 до 2.9%. Очевидно, присутствие фенильного заместителя (R = Ph) в молекуле соединения **1c** делает раствор последнего более стабильным к окислению 1,4-дигидропиридинового цикла до пиридинового цикла по сравнению с соединениями **1a** и **1b**, содержащими в качестве R метильную группу.

Таблица 1

Исследование стабильности растворов соединений 1 методом обращенно-фазовой ВЭЖХ *

Соединение	Содержание исследуемых соединений в анализируемых растворах, % **											
	Раствор I (рН 2.3)				Раствор II (рН 3.0)		Раствор III (рН 5.0)		Раствор IV (рН 7.0)		Раствор V (рН 9.0)	
	Сразу после растворения	Через 1 сут <i>hν</i>	Через 1 мес		Через 1 мес		Через 1 мес		Через 1 мес		Через 1 мес	
			<i>T</i>	<i>hν</i>	<i>T</i>	<i>hν</i>	<i>T</i>	<i>hν</i>	<i>T</i>	<i>hν</i>	<i>T</i>	<i>hν</i>
1a	97.7	95.2	90	–	97	–	97.7	–	93	–	54	–
3a	1	3.5	1	83	0.8	70	0.5	75	1	40	1	25
5a	0.3	0.3	3.4	–	0.7	–	0.5	–	–	–	–	–
1aA	–	–	–	–	–	–	–	–	4.6	–	41	–
1aB	–	–	–	–	–	–	–	–	–	23	–	30
1aC	–	–	–	–	–	–	–	–	0.2	1.3	2.6	8
1aX***	1	1	5.6	15	1.5	30	1.3	25	1.2	35.7	1.4	36
<i>n</i>	4	4	5	18	4	18	4	18	4	20	4	20

1b	98.5	95.8	90.5	–	98.5	–	98.4	–	94	–	89	–
3b	0.2	3.3	0.2	82	0.2	62	0.2	70	0.6	40	–	24
5b	0.3	0.3	4.0	–	0.9	–	0.8	–	–	–	–	–
1bA	–	–	–	–	–	–	–	–	4.4	–	9	–
1bB	–	–	–	–	–	–	–	–	–	20	–	23
1bC	–	–	–	–	–	–	–	–	0.5	1.3	1.3	7.4
1bX***	1	0.6	5.3	18	0.4	38	0.6	30	1	38.7	0.7	45.6
<i>n</i>	5	5	6	18	5	18	5	18	5	20	5	20
1c	97.7	97	95.4	78.2	97.1	38.5	94.2	62.4	93.4	72.6	85.6	47.2
3c	2.3	2.9	2.2	19.3	2.1	58.8	5.2	36	2.8	21.5	2	14
5c	–	–	2.1	2.3	0.7	–	0.2	0.1	–	–	–	–
1cA	–	–	–	–	–	–	–	–	3.4	–	9.1	6
1cB	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
1cC	–	–	–	–	–	–	–	–	0.3	2.4	3.2	17.6
1cX***	–	0.1	0.1	0.4	0.1	2.7	0.4	1.5	0.1	3.5	0.1	15.2
<i>n</i>	–	1	1	4	1	11	4	12	1	10	1	12

* Условия хроматографического анализа и приготовления анализируемых растворов см. в экспериментальной части.

** Количественный анализ выполнен методом нормализации площадей ($\lambda = 254$ нм) [14]. *hv* – растворы (в бутылочках из обычного стекла) хранились в незащищенном от света месте. *T* – растворы (в бутылочках из темного стекла) хранились в защищенном от света месте.

*** Суммарное содержание неидентифицированных примесей (*n* – число неидентифицированных примесей на хроматограмме).

Через 1 мес при вводе пробы анализируемых растворов **I–III** (растворы хранились в *незащищенном* от света месте) получены хроматограммы, на которых отсутствуют пики 1',4'-дигидро-3,4'-бипиридинов **1a** и **1b**, зато пики, соответствующие бипиридинам **3**, составляют 62–83% (см. табл. 1). Следует отметить, что помимо бипиридинов **3a** и **3b** на хроматограммах присутствует также целый ряд неидентифицированных примесей, однако индивидуальное содержание последних не превышает 5%. В растворах **I** (pH 2.3) и **III** (pH 5.0) соединения **1c** (R = Ph) образование бипиридина **3c** происходит значительно медленнее (19.3% – pH 2.3, 36% – pH 5.0), в то время как в растворе **II** (pH 3.0) соединения **1c** окисление идет быстрее и площадь пика бипиридина **3c** составляет 58.8%. При этом содержание неидентифицированных примесей не превышает 2.7%.

Растворы **I–III**, хранившиеся в течение 1 мес в *темноте*, практически стабильны. На соответствующих хроматограммах наблюдается лишь незначительное увеличение площадей пиков, соответствующих тиазолопиридинам **5** (особенно при значении pH 2.3 – до 4%, см. табл. 1).

Анализ растворов **IV** (pH 7.0) и растворов **V** (pH 9.0) (1 мес хранились в *темноте*) показал отсутствие соответствующих тиазолопиридинов **5**. В растворах **IV** содержание 1',4'-дигидро-3,4'-бипиридинов **1** составляет 93–94%, а в растворах **V** колеблется от 54 (раствор соединения **1a**) до 89% (раствор соединения **1b**), причем основной примесью являются неидентифицированные соединения, условно названные **A** (см. табл. 1 и 2).

Т а б л и ц а 2

Характеристики соединений А–С

Соединение	Время удерживания, t_r , мин*	УФ спектр, λ , нм**	Влияние света***
1aA	5.28	195; 218; 258; 295; 373	При хранении растворов в темноте
1bA	5.89	194; 218; 258; 295; 374	
1cA	7.17	192; 258; 382	При хранении раствора как в темноте, так и на свету (pH 9)
1aB	4.90	205	Под действием света
1bB	5.55	205	
1aC	7.15	203; 289	Как под действием света, так и в темноте
1bC	7.92	199; 288	
1cC	10.05	199; 298	

* Условия хроматографического анализа см. в Экспериментальной части.

** Данные спектрофотометрического детектора на диодной матрице *ProStar 330*.

*** Приготовление растворов см. в Экспериментальной части; pH 7.0; 9.0.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		C	H	N	S		
1a	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	<u>55.52</u>	<u>4.59</u>	<u>16.09</u>	<u>9.19</u>	192–194	72
		55.80	4.68	16.27	9.31		
1b	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	<u>56.77</u>	<u>4.97</u>	<u>15.39</u>	<u>8.89</u>	196–197	34
		56.97	5.06	15.63	8.95		
1b·HCl	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S·HCl	<u>51.77</u>	<u>4.97</u>	<u>14.39</u>	<u>8.12</u>	181–182	53
1c	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	<u>62.77</u>	<u>4.97</u>	<u>13.39</u>	<u>7.63</u>	183–185 [7]	79
		62.84	4.79	13.32	7.63		
3a	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	<u>56.13</u>	<u>4.12</u>	<u>16.36</u>	<u>9.37</u>	185–186	67 (А) 23 (Б)
		56.13	4.12	16.36	9.37		
3b	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	<u>57.29</u>	<u>4.53</u>	<u>15.72</u>	<u>9.00</u>	137–138	70 (А)
		57.29	4.53	15.72	9.00		
3c	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	<u>62.97</u>	<u>4.20</u>	<u>13.19</u>	<u>7.49</u>	167–169 [7]	65 (А)
		63.14	4.34	13.39	7.66		
5a	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	<u>58.70</u>	<u>3.84</u>	<u>12.81</u>	<u>9.80</u>	148–150	34
		58.70	4.00	12.84	9.79		
5b	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	<u>59.77</u>	<u>4.43</u>	<u>12.31</u>	<u>9.39</u>	125–126	30
		59.81	4.43	12.31	9.39		
5c	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	<u>65.52</u>	<u>4.00</u>	<u>10.84</u>	<u>7.79</u>	168–170	59
		65.49	4.25	10.41	7.95		

В растворах **IV** и **V**, хранившихся в *незащищенном* от света месте, наблюдается отсутствие 1',4'-дигидро-3,4'-бипиридинов **1**. Исключение составляют растворы соединения **1c**, в которых содержание последнего составляет, соответственно, 72.6% при pH 7.0 и 47.2% при pH 9.0. Под действием света во всех растворах происходит образование бипиридинов **3**. Однако, если содержание бипиридинов **3** в растворах **V** соединений **1a** и **1b** не превышает 25%, то содержание неидентифицированного соединения **B** (см. табл. 1 и 2) составляет более 20%. В аналогичных растворах соединения **1c** не обнаружено присутствие соединения **1cB**, зато на хроматограмме присутствуют пики условно названные **1cA** и **1cC** (см. табл. 1 и 2).

Таким образом, *под действием света* во всех исследуемых растворах независимо от значения pH происходит окисление 1,4-дигидропиридинового цикла с образованием соответствующих бипиридинов **3**. В растворах **IV** и **V** соединений **1a** и **1b** наряду с бипиридинами **3** наблюдается также образование пока неидентифицированных соединений **B** (не более 30%). Присутствие фенильного заместителя (R = Ph) в молекуле соединения **1c** делает растворы последнего более стабильными к окислению: максимальное образование бипиридина **3c** (58.8%) наблюдается в растворе **II** (pH 3.0), а минимальное (14%) в растворе **V** (pH 9.0).

При хранении в течение 1 мес исследуемых растворов 1',4'-дигидро-3,4'-бипиридинов **1** в *защищенном* от света месте наиболее стабильны растворы **II** (рН 3.0) и **III** (рН 5.0). Менее устойчивы растворы **I** (рН 2.3) – через 1 мес наблюдается образование тиазолопиридинов **5** (но не более 4%). Для растворов **IV** и **V** характерно образование пока неидентифицированных соединений, условно названных **A** (рН 7.0 – не более 4.6%, рН 9.0 – до 41% для раствора соединения **1a**) и **C** (рН 7.0 – не более 2.4%, рН 9.0 – до 17.6% для раствора соединения **1c**).

Вопрос о строении неидентифицированных соединений **A–C** остается открытым и станет объектом изучения в наших последующих исследованиях.

Т а б л и ц а 4

Спектральные характеристики соединений **1, 3 и 5**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)*
1a	1628, 1668, 1702 (C=O); 2200 (C≡N); 3120, 3300 (NH, NH ₂)	2.36 (3H, с, 6-CH ₃); 3.55 (3H, с, OCH ₃); 3.64 и 3.80 (2H, д и д, $J = 16$, SCH ₂); 4.50 (1H, с, H-4); 7.32–8.55 (4H, м, C ₅ H ₄ N), 7.64 и 7.94 (2H, уш. с и уш. с, CONH ₂); 10.54 (1H, с, NH)
1b	1646, 1680, 1702 (C=O); 2196 (C≡N); 3164, 3332 (NH, NH ₂)	1.07 и 3.97 (5H, т и к, $J = 7.0$, OC ₂ H ₅); 2.32 (3H, с, 6-CH ₃); 3.67 и 3.78 (2H, д и д, $J = 16$, SCH ₂); 4.58 (1H, с, H-4); 7.30–8.52 (4H, м, C ₅ H ₄ N); 7.67 и 7.93 (2H, уш. с и уш. с, CONH ₂); 10.52 (1H, с, NH)
3a	1672, 1728 (C=O); 2225 (C≡N); 3130, 3340 (NH ₂)	2.66 (3H, с, 6-CH ₃); 3.57 (3H, с, OCH ₃); 3.96 (2H, с, SCH ₂); 5.90 и 6.53 (2H, уш. с и уш. с, NH ₂); 7.40–7.84 и 8.58–8.84 (4H, м и м, C ₅ H ₄ N)
3b	1673, 1718 (C=O); 2222 (C≡N); 3330 (NH ₂)	0.96 и 4.08 (5H, т и к, $J = 7.0$, OC ₂ H ₅); 2.67 (3H, с, 6-CH ₃); 3.97 (2H, с, SCH ₂); 5.86 и 6.55 (2H, уш. с и уш. с, CONH ₂); 7.42–8.80 (4H, м, C ₅ H ₄ N)
3c [7]	1674, 1728 (C=O); 2224 (C≡N); 3120, 3312 (NH ₂)	0.70 и 3.84 (5H, т и к, $J = 7.0$, OC ₂ H ₅); 4.06 (2H, с, SCH ₂); 7.26 и 7.56 (2H, уш. с и уш. с, CONH ₂); 7.40–8.78 (9H, м, C ₆ H ₅ и C ₅ H ₄ N)
5a	1654, 1722, 1736 (C=O), 2198 (C≡N)	2.68 (3H, с, 6-CH ₃); 3.64 (3H, с, OCH ₃); 3.98 (2H, с, 2-CH ₂); 4.80 (1H, с, H-7); 7.30–7.70 и 8.38–8.74 (4H, м и м, C ₅ H ₄ N)
5b	1673, 1720, 1743 (C=O), 2200, 2006 (C≡N)	1.12 и 4.06 (5H, т и к, $J = 7.0$, OEt); 2.66 (3H, с, 6-CH ₃); 3.97 (2H, с, 2-CH ₂); 4.76 (1H, с, H-7); 7.30–8.60 (4H, м, C ₅ H ₄ N)
5c	1672, 1757 (C=O), 2206 (C≡N)	0.69 и 3.68 (5H, т и к, $J = 7.0$, OC ₂ H ₅); 3.89 (2H, с, 2-CH ₂); 4.86, (с, H-7); 7.14–7.50, 7.68–7.77, 8.54–8.68 (9H, м, C ₆ H ₅ и C ₅ H ₄ N)

* Спектры ЯМР ^1H снимали в ДМСО- d_6 (соединения **1a, b, 3a, c** и **5a, c**) и CDCl₃ (соединения **3b** и **5b**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Perkin-Elmer 580B в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре WH 90/DC (90 МГц), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществлен с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ–гексан–ацетон, 2:1:1. Соединения перекристаллизованы из этанола. Синтез соединения **1c** описан в [7].

Эфиры 6'-карбамоилметилтио-2'-метил(фенил)-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот 1 (общая методика). Смесь 10 ммоль 3'-алкоксикарбонил-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-6'-тиолатов **2** [15] и 10 ммоль иодацетамида в 20–40 мл этанола 15–30 мин перемешивают при 40–50 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды.

Эфиры 6'-карбамоилметилтио-2'-метил(фенил)-5'-циано-3,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот 3. А. Смесь 10 ммоль эфира 6'-карбамоилметилтио-2'-метил(фенил)-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот (**1**) в 20 мл уксусной кислоты нагревают до кипения и прибавляют 30 ммоль нитрита натрия. После прекращения выделения NO_2 реакционную смесь выливают в 20 мл воды, нейтрализуют аммиаком, отфильтровывают осадок, который промывают 10 мл воды, и получают соединения **3a–c**.

Б. Смесь 0.285 г (1 ммоль) пиридин-6(1H)-тиона **4a**, 0.1 мл (1 ммоль) пиперидина и 0.19 г (1 ммоль) иодацетамида в 2 мл этанола нагревают до кипения, охлаждают до 0 °С и отфильтровывают осадок, который промывают 2 мл этанола и 5 мл воды. Получают 0.08 г (23%) соединения **3a**.

Эфиры 5-метил(фенил)-3-оксо-7-(3'-пиридил)-8-циано-2,3-дигидро-7H-тиазоло[3,2-а]пиридин-8-карбоновых кислот 5. Смесь 10 ммоль эфира 6-карбамоилметилтио-2-метил(фенил)-5-циано-1,4-дигидро-4,3'-бипиридин-3'-карбоновых кислот **1** и 5 ммоль ацетата натрия в 20 мл уксусной кислоты кипятят в течение 1–4 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в 20 мл воды, нейтрализуют аммиаком и отфильтровывают осадок, который промывают 10 мл воды.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 3 и 4.

Хроматографические исследования выполнены на жидкостном хроматографе Varian "ProStar", состоящем из градиентного насоса ProStar 240, спектрофотометрического детектора на диодной матрице ProStar 330 ($\lambda = 254$ нм) и автосамплера ProStar 410. Колонка (150 × 4.6 мм) фирмы Agilent заполнена сорбентом Zorbax SB-C18. Подвижная фаза: ацетонитрил – 0.1% раствор фосфорной кислоты в воде (рН 2.3). Линейный градиент (15 мин) от 5 до 95% ацетонитрила. Расход подвижной фазы 1.0 мл/мин. Пробы (10 мкл, концентрация в подвижной фазе 0.5 мг/мл) вводили с помощью автосамплера.

Время удерживания, t_r , мин: 5.54 (**1a**); 7.32 (**3a**); 6.90 (**5a**); 6.17 (**1b**); 8.13 (**3b**); 7.84 (**5b**); 7.60 (**1c**); 9.98 (**3c**); 9.42 мин (**5c**). Время удерживания условно несорбирующегося вещества (урацил), t_0 , 1.55 мин.

Растворы 0.01 М фосфатного буфера (рН 3.0; 5.0; 7.0; 9.0) получены титрованием 0.01 М фосфорной кислоты 1 М гидроксидом калия до желаемого значения рН [16].

Анализируемые растворы. Раствор **I.** В 10 мл 5% раствора ацетонитрила в 0.1% растворе фосфорной кислоты в воде растворяют 5 мг соединения **1a**. Полученный раствор (по 1 мл) помещают в четыре бутылочки для автосамплера объемом 1.5 мл (три бутылочки из обычного стекла и одна бутылочка из темного стекла) и плотно закрывают соответствующими крышками. Одну из трех бутылочек из обычного стекла помещают в автосамплер и анализируют сразу после приготовления анализируемого раствора. Вторую и третью бутылочки хранят в незащищенном от света месте, причем в первом случае в течение 1 сут, а во втором – в течение 1 мес и лишь затем проводят ВЭЖХ анализ растворов. Раствор в четвертой бутылочке из темного стекла также хранят в течение 1 мес и затем проводят ВЭЖХ анализ.

Аналогично готовят анализируемые растворы для соединений **1b** и **1c**.

Раствор **II.** В 10 мл 25% раствора ацетонитрила в 0.01 М фосфатном буфере (рН 3.0) растворяют 5 мг соединения **1a**. Полученный раствор (по 1 мл) помещают в бутылочку из обычного стекла и бутылочку из темного стекла (бутылочки плотно закрывают соответствующими крышками). Растворы хранят в защищенном от света месте в течение 1 мес и затем проводят ВЭЖХ анализ.

Аналогично готовят анализируемые растворы для соединений **1b** и **1c**.

Раствор **III**. В 10 мл 25% раствора ацетонитрила в 0.01 М фосфатном буфере (рН 5.0) растворяют 5 мг соединения **1a**. Полученный раствор (по 1 мл) помещают в бутылочку из обычного стекла и бутылочку из темного стекла (бутылочки плотно закрывают соответствующими крышками). Растворы хранят в незащищенном от света месте в течение 1 мес и затем проводят ВЭЖХ анализ.

Аналогично готовят анализируемые растворы для соединений **1b** и **1c**.

Раствор **IV**. В 10 мл 30% раствора ацетонитрила в 0.01 М фосфатном буфере (рН 7.0) растворяют 5 мг соединения **1a**. Полученный раствор (по 1 мл) помещают в бутылочку из обычного стекла и бутылочку из темного стекла (бутылочки плотно закрывают соответствующими крышками). Растворы хранят в незащищенном от света месте в течение 1 мес и затем проводят ВЭЖХ анализ.

Аналогично готовят анализируемые растворы для соединений **1b** и **1c**.

Раствор **V**. В 10 мл 30% раствора ацетонитрила в 0.01 М фосфатном буфере (рН 9.0) растворяют 5 мг соединения **1a**. Полученный раствор (по 1 мл) помещают в бутылочку из обычного стекла и бутылочку из темного стекла (бутылочки плотно закрывают соответствующими крышками). Растворы хранят в незащищенном от света месте в течение 1 мес и затем проводят ВЭЖХ анализ.

Аналогично готовят анализируемые растворы для соединений **1b** и **1c**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. Wetzel, N. Huel, *Trends in Pharmacol Sci.*, **91**, 166 (1988).
2. A. A. Alausi, J. M. Canter, M. J. Montenaro, D. J. Fort, R. A. Ferrari, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **5**, 792 (1983).
3. A. A. Alausi, D. C. Johnson, *Circulation*, **73**, 10 (1986).
4. R. K. Goyal, J. H. McNeill, *Eur. J. Pharmacol.*, **120**, 267 (1986).
5. C. Q. Earl, J. Linden, J. Weglicki, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **8**, 864 (1986).
6. P. G. Fitzpatrick, M. P. Cinquegrani, A. R. Vakiener, J. G. Baggs, T. L. Biddle, C. S. Liang, W. P. Hood, M. D. Rochester, *Amer. Heart J.*, **114**, 97 (1987).
7. A. A. Краузе, В. Н. Гаралене, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 5, 40 (1992).
8. A. A. Краузе, Р. О. Витолина, М. Р. Романова, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 955 (1988).
9. A. Krauze, J. Pelčers, V. Kluša, G. Duburs, in *The Second World Congress of Latvian Scientists*, Riga, 2001, p. 285.
10. A. Krauze, G. Duburs, *Latv. ķīm. žurn.*, 92 (1994).
11. В. Д. Шатц, В. Г. Мухаметшина, Д. Я. Тирзите, Г. Д. Тирзит, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **19**, 482 (1985).
12. J. A. Lopez, V. Martinez, R. M. Alonso, R. M. Jimenez, *J. Chromatogr. A*, **870**, 105 (2000).
13. B. Baranda, R. M. Jimenez, R. M. Alonso, *J. Chromatogr. A*, **1031**, 275 (2004).
14. В. Д. Шатц, О. В. Сахартова, *Высокоэффективная жидкостная хроматография: Основы теории. Методология. Применение в лекарственной химии*, Зинатне, Рига, 1988, 255.
15. A. A. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 630 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **22**, 517 (1986)].
16. K. K. Unger, E. Weber, *A Guide to Practical HPLC*, GIT Verlag, Darmstadt, 1999, p. 173.

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

Поступило 06.03.2006