

А. Краузе, Л. Баумане, Л. Силе, Л. Чернова, М. Вилюмс,  
Р. Витолия, Г. Дубурс, Я. Страдынь

**СИНТЕЗ, КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ АКТИВНОСТЬ  
И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ  
НИТРИЛОВ 2-МЕТИЛТИО-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-  
1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Нитрилы 4-арил-2-метилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты получены метилированием 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов; 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионов в присутствии стехиометрического количества пиперидина; смеси 1,4,5,6-тетрагидро- и 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов метилиодидом, а также с использованием методов одnoreакторного многокомпонентного синтеза: конденсацией этилового эфира 2-арилметиленацетоуксусной кислоты, 2-цианотиоацетамида, пиперидина и метилиодида; этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3-арил-2-цианотиоакриламида, пиперидина и метилиодида; этилового эфира ацетоуксусной кислоты, ароматического альдегида, 2-цианотиоацетамида, пиперидина и метилиодида. Последний, пятикомпонентный метод, протекающий быстро и в мягких условиях, является эффективным (выходы реакций 75–96%, экономия времени, труда и ресурсов) и "зеленым" (отпадает необходимость синтеза лакризаторов – 3-арил-2-цианотиоакриламидов).

Исследованы кардиоваскулярная активность и электрохимическое окисление синтезированных 2-метилтио-1,4-дигидропиридинов. Проведен сравнительный анализ способности к электрохимическому окислению в зависимости от электронных свойств заместителей в положении 4 гетероцикла.

**Ключевые слова:** 1,4-дигидропиридины, кардиоваскулярная активность, одnoreакторный многокомпонентный синтез, электрохимическое окисление.

Многие из широко изученных сложных эфиров 4-замещенных 1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновых кислот обладают выраженной кардиоваскулярной активностью, и на их основе созданы многие препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [1–4]. Важную роль, определяющую активность этих соединений, играет наличие алкоксикарбонильных групп в положениях 3 или 5, метильной группы в положениях 2 или 6 и арильной группы в положении 4. Как эффективные фармакофорные группы охарактеризованы нитрофенильные, алкоксифенильные и галогензамещенные фенильные группы [1].

У 2-алкилтио-1,4-дигидропиридинов выявлены кардиоваскулярная [5], гепатопротекторная [6], антиокислительная (АОА) [7] и антирадикальная (АРА) [8] активности, однако эти соединения фармакологически еще недостаточно изучены.

В продолжение исследований по синтезу и изучению свойств 2-алкилтио-1,4-дигидропиридинов [9] и усовершенствованию методов их получения [10–11], нами синтезирован ряд новых нитрилов 4-арил-6-метил-2-



метилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты **1**, в которых широко варьировались заместители в 4-фенильном остатке, и исследована их кардиоваскулярная активность. Проведен сравнительный анализ способности 1,4-дигидропиридинов **1** к электрохимическому окислению в зависимости от электронных свойств заместителей в положении 4 гетероцикла. Такие данные позволяют более целенаправленно проводить поиск биологически активных веществ.

Принципиально важная задача – конструирование 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионового цикла – является весьма сложной, так как эти соединения в разбавленных растворах подвергаются окислению. Три основных метода описаны уже в 1983 г. [12] и потом широко применены в работах [13–23]. 2-Хлорфенил- и 2,4-дихлорфенилзамещенные 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионы **3h** и **3i** для сравнительного анализа методов синтеза получены конденсацией: а) этилового эфира 2-арилметиленацетоуксусной кислоты, 2-цианотиоацетамида и пиперидина; б) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3-арил-2-цианотиоакриламида и пиперидина; с) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, ароматического альдегида, 2-цианотиоацетамида и пиперидина. При подкислении образовавшейся смеси солей **2** и **4** 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионы **3h** и **3i** получены с суммарными выходами 36–60%; суммарные выходы, считая на исходный альдегид, 31–50% (табл. 1). Следует также отметить, что этиловые эфиры 2-арилметиленацетоуксусной кислоты образуются как смесь *цис*- и *транс*-изомеров [24] и их выделение порой длительно и трудоемко, так как при нагревании образуются продукты дальнейшей реакции по Михаэлю с участием этилового эфира ацетоуксусной кислоты как метиленового компонента, к тому же 3-арил-2-цианотиоакриламиды являются лакриматорами, а в присутствии оснований они склонны к димеризации [25].

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений **2–4**

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Ме-тод	Выход, %*	
		C	H	N	S				
<b>4h + 2h</b>							A	55 (40)	
								B	63 (48)
								C	45 (45)
<b>4i + 2i</b>							A	73 (40)	
								B	65 (60)
								C	57 (57)
<b>3h</b>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>57.33</u>	<u>4.24</u>	<u>8.26</u>	<u>9.58</u>	129–131	A	43(31)	
		57.40	4.52	8.37	9.58			B	50 (38)
								C	36 (36)
<b>3i</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S × 0.5H <sub>2</sub> O	<u>51.18</u>	<u>3.88</u>	<u>7.15</u>	<u>8.12</u>	99–101	A	60 (33)	
		50.80	4.00	7.41	8.48			B	53 (50)
								C	47 (47)

\* В скобках приведен суммарный выход, считая на альдегид.

Упомянутые реакции с применением 2-цианотиоацетамида следует проводить в мягких условиях. Использование более сильных оснований или кипячение приводят к сложной смеси (димеризация 2-цианотиоацетамида, реакция этилового эфира ацетоуксусной кислоты с 2-цианотиоацетамидом [26]) и понижению выходов. Удачной находкой является применение в этих синтезах стехиометрического количества пиперидина [13–21] или N-метилморфолина [22–23]. Промежуточные пиперидиниевые тиолаты **4** или **2** мало растворимы в этаноле, что облегчает их быстрое выделение из реакционной среды. В зависимости от структуры заместителей в положениях 5 и 6 и от температуры реакции выделяют тиолаты **4** или **2** [15, 16]. Если в условиях реакции образуется смесь соединений **4** и **2** в соотношении примерно 1:1, то продукты выкристаллизовываются труднее. Слишком разбавленная реакционная смесь также затрудняет выделение целевых продуктов и способствует их окислению до пиридин-2(3H)-тионов и биспиридилдисульфидов [14].

В случае тионов **3h** и **3i** соответствующие им соли также выделены в виде смеси **4h** + **2h** (~ 3:1) и **4i** + **2i** (~ 6:1), что следует из спектров ЯМР  $^1\text{H}$ .

6-Гидрокси-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты **4** при термической обработке (порой достаточно перекристаллизации) можно превратить в дигидропиридин-2-тиолаты **2**, но для получения целевых продуктов **1** применима и смесь солей **4** и **2**. Более длинным, но продуктивным методом получения чистых тиолатов **2** является превращение тиолатов **4** в тионы **3**, и потом, при воздействии пиперидина, обратно в 2-тиолаты **2**. 1,4-Дигидропиридин-2(3H)-тионы **3** также являются нестабильными в разбавленных растворах и легко окисляются [7, 8], однако чистые тиолаты **2** и тионы **3** под аргоном хранятся годами.

Следует отметить, что трудно получить тионы **3**, содержащие электронодонорные заместители в 4-арильной группе. Из-за легкого окисления не удается изолировать тион **3d**, содержащий 4-(2-метоксифенил)-заместитель, а в случае тионов **3a–c,e** по той же причине выходы реакций низкие.

Нитрилы 4-арил-2-метилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты **1** получены 6 методами: метилированием А) 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **2**; В) 1,4-дигидропиридин-2(3H)-тионов **3** в присутствии стехиометрического количества пиперидина; С) смеси 1,4,5,6-тетрагидро- и 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **4** и **2**; конденсацией: D) этилового эфира 2-арилметиленацетоуксусной кислоты, 2-цианотиоацетамида, пиперидина и метилиодида, E) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3-арил-2-цианотиоакриламида, пиперидина и метилиодида, F) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, ароматического альдегида, 2-цианотиоацетамида, пиперидина и метилиодида. В случае методов С–F для завершения реакций необходимо подкисление реакционной смеси.

С учетом вышеизложенного, целевые 2-метилтио-1,4-дигидропиридины **1** получены 6 методами: метилированием тиолатов **2**, тионов **3**. Методы четырехкомпонентного синтеза (D, E) имеют незначительные преимущества, так как суммарные выходы, считая на исходный альдегид, выше. Так, в случае методов А–С они составляют 24–50%, а в случае методов D и E 33–80%. Метод F – конденсация этилового эфира ацетоуксусной кислоты

Характеристики синтезированных соединений 1

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Ме- тод	Выход, %*
		C	H	N	S			
<b>1a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>64.94</u>	<u>5.72</u>	<u>8.91</u>	<u>10.20</u>	123–125 [3]	A D	90 (50)
		64.94	5.77	8.91	10.20			53 (52)
<b>1b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S × × H <sub>2</sub> O	<u>58.64</u>	<u>5.63</u>	<u>8.08</u>	<u>8.89</u>	146–148 [27]	E	81 (46)
		58.61	5.78	8.04	9.12			
<b>1c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>62.78</u>	<u>5.77</u>	<u>8.06</u>	<u>9.25</u>	150–152	E	97 (33)
		62.77	5.86	8.13	9.31			
<b>1d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>62.53</u>	<u>5.84</u>	<u>8.04</u>	<u>9.06</u>	163–165	E	77 (55)
		62.77	5.86	8.13	9.31			
<b>1e</b>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S × × 0.5 H <sub>2</sub> O	<u>61.93</u>	<u>6.48</u>	<u>11.31</u>	<u>8.57</u>	140–142	B	67 (28)
		62.28	6.60	11.46	8.75			
<b>1f</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>62.28</u>	<u>4.79</u>	<u>7.84</u>	<u>8.95</u>	116–118 [3]	A D	82 (36)
		58.53	4.91	8.03	9.19			74 (56)
<b>1g</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>58.49</u>	<u>4.86</u>	<u>7.96</u>	<u>9.09</u>	127–128	F	81 (81)
		58.53	4.91	8.03	9.19			
<b>1h</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>58.50</u>	<u>4.80</u>	<u>7.93</u>	<u>9.12</u>	174–176	B	76 (24)
		58.53	4.91	8.10	9.19		C	96 (46)
							D	80 (58)
							E	91 (69)
							F	96 (96)
<b>1i</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>53.31</u>	<u>4.10</u>	<u>7.21</u>	<u>8.32</u>	186–188	C	79 (47)
		53.27	4.21	7.31	8.37		D	86 (47)
							E	86 (80)
							F	78 (78)
<b>1j</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	<u>56.76</u>	<u>4.77</u>	<u>11.52</u>	<u>8.90</u>	161–162	B	67 (37)
		56.81	4.77	11.69	8.92		D	57 (38)
<b>1k</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	<u>56.54</u>	<u>4.77</u>	<u>11.69</u>	8.69	102–104	B	83 (41)
		56.81	4.77	11.69	8.92			
<b>1l</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>63.84</u>	<u>4.95</u>	<u>12.22</u>	9.27	107–109	B	48 (24)
		63.70	5.05	12.38	9.45			
<b>1m</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>63.22</u>	<u>4.84</u>	<u>12.33</u>	<u>9.40</u>	135–137	F	75 (75)
		63.70	5.05	12.38	9.45			

\* В скобках приведен выход, считая на альдегид.

с ароматическими альдегидами и 2-цианотиоацетамидом в присутствии пиперидина с последующим воздействием метилиодидом наиболее продуктивен, о чем свидетельствуют выходы продуктов реакций (75–96%), а также экономия труда и ресурсов. Применение методов многокомпонентного синтеза позволяет получить 2-метилтио-1,4-дигидропиридин **1d**, что не удалось постадийным синтезом. Следует отметить, что в случае методов C, D, E и F 1,4-дигидропиридины **1** образуются с примесью

6-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидропиридинов **5**. При подкислении реакционной смеси соединений **1+5** протекает окончательная дегидратация **5** с образованием исключительно 1,4-дигидропиридинов **1**.

Таким образом показано, что при получении 1,4-дигидропиридинов **1** постадийными методами А–Е значительные понижения выходов продуктов реакций возникают как при синтезе исходных этиловых эфиров 2-арилметиленацетоуксусной кислоты и 3-арил-2-цианотиоакриламидов, так и при изоляции нестабильных 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионов **3**. Пятикомпонентный синтез 2-метилтио-1,4-дигидропиридинов (метод F), протекающий быстро и в мягких условиях, является эффективным и "зеленым", так как отпадает необходимость синтезировать 3-арил-2-цианотиоакриламиды, которые являются лакриматорами.

Структура соединений **1–5** доказана спектроскопически. В ИК спектрах наиболее характерными являются полосы поглощения валентных колебаний цианогруппы, которые в случае смеси солей **2** и **4** наблюдаются при  $2156\text{ см}^{-1}$ , в случае нитрилов 1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты **1** при  $2190\text{--}2204\text{ см}^{-1}$ , а в случае 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионов **3** при  $2248\text{--}2250\text{ см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4** наиболее характерными являются сигналы протонов Н-4 и Н-5 при 2.68–2.72 и 4.64–4.72 м. д. в виде дублетов с КССВ  $\sim 12$  Гц, что указывает на *транс*-диаксиальное расположение этих протонов [18], а в случае солей **2** и 1,4-дигидропиридинов **1** сигналы протонов Н-4 при 4.53–5.30 м. д. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тионов **3** сигналы наиболее характерных протонов Н-3 и Н-4 из-за тион-ентиольного таутомерного равновесия и *цис*- и *транс*-изомерии [14, 27] сильно расширены и перекрываются.

Характеристики синтезированных соединений и данные ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК спектров представлены в табл. 1–4.

**Электрохимическое окисление** соединений **1** проводилось в безводном ацетонитриле на стационарном стеклографитовом электроде. Соединения адсорбируются на поверхности электрода, поэтому электролиз проводился в присутствии поверхностно активной камфоры в концентрации 0.1%. Для всех производных 1,4-дигидропиридина **1** (кроме **1e**) зарегистрирован один необратимый пик окисления в интервале потенциалов  $E_n = 1.28\text{--}1.44$  В относительно насыщенного каломельного электрода (табл. 1). Для соединений **1a** и **1f** были зарегистрированы также полярограммы на вращающемся дисковом электроде с кольцом, их характеристики сравнены с полученными ранее результатами для соединений близкого строения [11]. Электрохимическое окисление соединений **1** протекает по ранее установленному пути: на дисковом электроде возникает одна волна окисления при потенциале полувольты  $E_{1/2} = 1.03$  (для **1a**) или  $E_{1/2} = 1.08$  В (для **1f**), а на кольцевом электроде регистрируются волны продуктов электровосстановления:  $E_{1/2} = -1.08$ ,  $-1.80$  (для **1a**) и  $E_{1/2} = -1.01$ ,  $-1.73$  В (для **1f**), свидетельствующие об образовании соответствующих пиридиниевого катиона и пиридина в качестве продуктов окисления [11, 28–33].

## Спектральные характеристики соединений 1

Со-единение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м. д.
<b>1a</b>	1702 (C=O); 2198 (C≡N); 3278 (NH)	1.13 и 4.03 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.36 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.44 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 4.68 (1H, с, H-4); 6.34 (1H, уш. с, NH); 7.22 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ )
<b>1b</b>	1654, 1680 пл (C=O); 2202 (C≡N); 3190 (NH)	1.16* и 4.03 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.32 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.42 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 4.53 (1H, с, 4-H); 6.74 и 7.00 (4H, д и д, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.14 (1H, уш. с, NH)
<b>1c</b>	1676, 1698 (C=O); 2192, 2200 (C≡N); 3224, 3266 (NH)	1.16 и 4.03 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.37 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.47 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 3.77 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 4.63 (1H, с, H-4); 6.13 (1H, уш. с, NH); 6.83 и 7.18 (4H, д и д, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>1d</b>	1700 (C=O); 2190(C≡N); 3280 (NH)	1.00 и 3.98 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.37 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.42 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 3.86 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 5.15 (1H, с, H-4); 6.18 (1H, с, NH); 6.8–7.3 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>1e</b>	1680 (C=O); 2194 (C≡N); 3226, 3278 (NH)	1.17 и 4.04 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.35 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.44 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 2.90 [4H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ]; 4.57 (1H, с, H-4); 6.22 (1H, уш. с, NH); 6.17 и 7.08 (4H, д и д, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>1f</b>	1688 (C=O); 2202 (C≡N); 3280 (NH)	1.13 и 4.04 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.35 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.42 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 4.66 (1H, с, H-4); 6.52 (1H, уш. с, NH); 7.1–7.4 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>1g</b>	1686 (C=O); 2196(C≡N); 3284 (NH)	1.13 и 4.04 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.35 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.43 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 4.65 (1H, с, H-4); 6.30 (1H, уш. с, NH); 7.0–7.3 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>1h</b>	1688 (C=O); 2194 (C≡N); 3290 (NH)	1.08 и 3.98 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.37 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.42 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 5.30 (1H, с, H-4); 6.40 (1H, уш. с, NH); 7.0–7.4 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>1i</b>	1708 (C=O); 2194 (C≡N); 3304 (NH)	1.12 и 3.98 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.38 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.45 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 5.27 (1H, с, H-4); 6.18 (1H, уш. с, NH); 7.22 и 7.38 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>1j</b>	1640 (C=O); 2204(C≡N); 3195, 3260 (NH)	1.15 и 4.08 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.43 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.51 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 4.83 (1H, с, H-4); 6.14 (1H, уш. с, NH); 7.44 и 8.20 (4H, д и д, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>1k</b>	1646, 1670 (C=O); 2202(C≡N); 3316 (NH)	1.14 и 4.06 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.37 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.47 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 4.82 (1H, с, H-4); 6.58 (1H, уш. с, NH); 7.4–8.2 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>1l</b>	1634 (C=O); 2198, 2222 (C≡N); 3192, 3250 (NH)	1.12 и 4.06 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.38 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.48 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 4.77 (1H, с, H-4); 6.18 (1H, с, NH); 7.37 и 7.64 (4H, д и д, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>1m</b>	1700 (C=O); 2198, 2218 (C≡N); 3320 (NH)	1.14 и 4.03 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.38 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.47 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 4.72 (1H, с, H-4); 6.43 (1H, уш. с, NH); 7.40–7.65 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ )

\*  $\text{CDCl}_3$  + ДМСО.

## Спектральные характеристики соединений 2–4

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>2h + 4h</b>	1720 (C=O); 2156 (C≡N); 3170 (NH); 3400 (OH)	0.91 и 3.96 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 1.48 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 1.6–1.8 [6H, м, $(\text{CH}_2)_3$ ]; 2.68 и 4.72 (2H, д и д, $J = 12$ , H-5 и H-4); 2.9–3.1 [4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ]; 5.82 (1H, уш. с, OH); 6.58 (1H, уш. с, NH); 7.0–7.5 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ );  1.07 и 3.96 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 1.6–1.8 [6H, м, $(\text{CH}_2)_3$ ]; 2.35 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.9–3.1 [4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ]; 5.18 (1H, с, H-4); 7.0–7.5 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>2i + 4i</b>	1720 (C=O); 2156 (C≡N); 3206 (NH); 3406 (OH)	0.97 и 3.98 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 1.48 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 1.6–1.8 [6H, м, $(\text{CH}_2)_3$ ]; 2.72 и 4.64 (2H, д и д, $J = 12.2$ , H-5 и H-4); 2.9–3.1 [4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ]; 5.84 (1H, уш. с, OH); ~ 6.6 (1H, уш. с, NH); 7.1–7.5 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ );  1.08 и 3.98 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 1.6–1.8 [6H, м, $(\text{CH}_2)_3$ ]; 2.34 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.9–3.1 [4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ]; 5.12 (1H, с, H-4); 7.1–7.5 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ )
<b>3h</b>	1702 (C=O); 2248 (C≡N); 3280 (NH)	1.16, 4.10 и 4.20 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.50 и 2.62 (3H, с и с, 6- $\text{CH}_3$ ); 4.9–5.3 (2H, м, H-3 и H-4); 6.9–7.6 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.42 (1H, уш. с, NH)
<b>3i</b>	1698 (C=O); 2250 (C≡N); 3230 (NH)	1.20, 4.14 и 4.20 (5H, т и кв, $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.54 и 2.63 (3H, с и с, 6- $\text{CH}_3$ ); 4.9–5.3 (2H, м, H-3 и H-4); 6.98, 7.22, 7.52 (3H, д, $J = 10$ , д. д, $J = 2$ и 10, д, $J = 2$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 8.98 (1H, уш. с, NH)

Молекулы соединений **1a–m** имеют несимметричные заместители у гетероцикла, поэтому представлялось интересным выяснить, как влияют на электроокисляемость электронные свойства цианогруппы в положении 3 и тиометильной группы в положении 2 гетероцикла по сравнению с симметричным 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-фенилпроизводным 1,4-дигидропиридина. В тех же экспериментальных условиях были зарегистрированы вольт-амперные кривые модельных соединений 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-фенил-1,4-дигидропиридина (**6**) и 2,6-диметил-3-циано-4-фенил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридина (**7**). Оказалось, что замена этоксикарбонильной группы на циановую затрудняет отрыв первого электрона на 90 мВ ( $E_{\text{п}} = 1.13$  для **6** и  $E_{\text{п}} = 1.22$  В для **7**). Дополнительная замена метильной группы на тиометильную (соединение **1a**) в положении 2 гетероцикла затрудняет электроокисление еще на 90 мВ ( $E_{\text{п}} = 1.22$  для **7** и  $E_{\text{п}} = 1.32$  В для **1a**).

При рассмотрении влияния заместителей в фенильном кольце, находящемся в положении 4 1,4-дигидропиридина, установлено, что *мета*- и *пара*-нитрогруппы затрудняют электроокисление на 120 и 140 мВ соответственно (соединения **1k** и **1j**). Замещенные в *орто*-положении соединения (**1d** и **1h**) окисляются легче, нежели соответствующие *пара*- и *мета*-замещенные, из-за внутримолекулярного взаимодействия. 4-(*пара*-Диметиламинофенил)-1,4-дигидропиридин **1e** окисляется постадийно с образованием нескольких пиков окисления при весьма положительных потенциалах.

Значения потенциалов пиков окисления при циклической развертке потенциала на стационарном электроде ( $E_p$ ) для соединений **1a–m** в ацетонитриле на фоне 0.1 М  $(C_4H_9)_4PF_6$  с добавкой 0.1% камфоры

№.п/п.	Соединение	$E_p$ , В	№ п/п.	Соединение	$E_p$ , В
1	<b>1a</b>	1.32	8	<b>1h</b>	1.36
2	<b>1b</b>	1.32	9	<b>1i</b>	1.40
3	<b>1c</b>	1.33	10	<b>1j</b>	1.44
4	<b>1d</b>	1.28	11	<b>1k</b>	1.42
5	<b>1e</b>	0.79; 0.99; 1.50	12	<b>1l</b>	1.42
6	<b>1f</b>	1.42	13	<b>1m</b>	1.39
7	<b>1g</b>	1.42			

Подобное явление наблюдалось ранее при окислении соответствующих симметричных 1,4-дигидропиридинов [34]. Кажущееся облегчение окисления соединения **1e** объяснялось предшествующим электроокислением диметиламиногруппы. Для проверки этого предположения было осуществлено окисление соединения **1e** на вращающемся дисковом электроде, а на кольцевом электроде зарегистрированы волны восстановления окисленных продуктов. Оказалось, что в процессе электрохимического окисления **1e** образуются четыре волны с потенциалами полуволн  $E_{1/2} = 0.42, 0.80, 1.12$  и  $2.00$  В относительно  $Ag/AgNO_3$  электрода сравнения (вероятно, что на стационарном электроде четвертая волна скрыта за выделением фона). На кольцевом электроде в зависимости от степени окисления **1e** детектируются два окисленных продукта, способных восстанавливаться при потенциалах  $E_{1/2} = -1.29$  В (окисление проводилось при потенциале предельного тока третьей волны) и  $E_{1/2} = -0.80$  В (окисление протекает при потенциале предельного тока четвертой волны), которые соответствуют катионам пиридиния с различными заместителями в положении 4 гетероцикла. По значениям потенциалов восстановления можно предположить, что в первом случае заместитель частично сохранил электронодонорные свойства, а второй продукт содержит выражено электроноакцепторный заместитель.

Характеристики влияния заместителей в фенильном цикле в основном согласуются с данными, приведенными ранее для симметричных 2,6-диметил-3,5-дикарбэтокси-4-фенилзамещенных 1,4-дигидропиридинов [34, 35]. Однако введение атома хлора в *para*- или *meta*-положение фенильного кольца (соединения **1f** и **1g**), в отличие от симметричных 1,4-дигидропиридинов, затрудняет окисление так же, как нитрогруппа в *meta*-положении.

Методом корреляционно-статистического анализа предпринята попытка количественно проследить влияние заместителей в фенильном цикле на потенциалы электроокисления  $E_p$ . Линейная корреляция наблюдается с  $\sigma^*$ -константами Тафта. На корреляционную прямую с параметрами  $\rho^* = 0.120$  В, ( $r = 0.977$ ,  $\Delta S = 0.011$ ) укладываются 9 представителей серии (кроме **1d–g**), а если из уравнения исключить еще **1c** и **1m**, то остальные представители ряда практически ложатся на прямую с  $\rho^* = 0.133$  ( $r = 0.992$ ,  $\Delta S = 0.006$ ). Возможно, что отмеченные отклонения от прямой обусловлены специфическими свойствами некоторых заместителей, так как потенциалы электроокисления 1,4-дигидропиридинов на твердых электродах зависят не только от электронных и стерических эффектов, но и от адсорбируемости, копланарности и ориентации электроактивных молекул на поверхности электрода [36–38]. Константа чувствительности к влиянию заместителей в фенильном цикле  $\rho^*$  для соединений типа **1** по значению мало отличается от таковой для симметричных 4-фенилзамещенных 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридинов ( $\rho^* = 0.15$  [34]), следовательно замена метильной группы на тиометильную в положении 2 и этоксикарбонильной группы на циановую в положении 3 гетероцикла незначительно сказывается на влиянии заместителей в фенильном кольце.

Кардиоваскулярная активность нитрилов 2-метилтио-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты **4** изучалась на экспериментальных животных: на кошках, собаках и спонтанно гипертензивных крысах (СГК), а острая токсичность – на мышах. Как видно из табл. 6, соединения **1f** и **1k** в высоких дозах на 3–10 мин вызывают увеличение коронарного кровотока на 25–40%, одновременно понижая системное артериальное давление на 29–53%. 1,4-Дигидропиридин **1a** в опытах на собаках в низких дозах

Т а б л и ц а 6

**Влияние 2-метилтио-1,4-дигидропиридинов **1** на параметры сердечно-сосудистой системы и их острая токсичность**

Соединение	Доза, мг/кг	Увеличение коронарного кровотока, %	Продолжительность эффекта, мин	Изменение частоты пульса, %	Гипотензивная активность, %	Гипотензивная активность на СГК (10 мг/кг) мм рт.ст.	LD <sub>50</sub> , мг/кг, (внутрибрюшинно)
<b>1a</b>	0.01	30*	10	н.и.	н.и.		>1000
	0.1	58*	20	н.и.	н.и.		
<b>1f</b>	0.1	40	3	8↓	41↓		>5000
	1.0	25	6	25↓	36↓		
	5.0	25	10	34↓	41↓		
<b>1k</b>	0.1	н.и.		14↓	14↓	13↓ 6ч	>2000
	1.0	30	5	31↓	29↓		
	5.0	36	10	27↓	53↓		

\* Коронарный кровоток измерен флуорометрически на собаках (интравенозно).

проявляет более выраженное коронародилататорное действие (эффект на 30–58%) продолжительностью 10–20 мин, не изменяя системного артериального давления и частоту пульса. Соединение **1к**, содержащее фармакофорную 3-нитрофенильную группу, дает незначительный гипотензивный эффект в опытах на СГК.

Исследованные соединения малотоксичны. Смертельная доза у них выше 1000 мг/кг.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Химическая часть.** ИК спектры исходных соединений сняты на спектрометре Perkin-Elmer 580B в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker WH 90/DC (90 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ГМДС ( $\delta$  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. Исходные этиловые эфиры 2-арилметиленацетоуксусной кислоты синтезированы согласно [39], а 3-арил-2-цианотиоакриламиды согласно [25]. Выходы продуктов: этиловый эфир 2-фенилметиленацетоуксусной кислоты – 80%, этиловый эфир 2-(4-хлорфенил)метиленацетоуксусной кислоты – 75%, этиловый эфир 2-(2-хлорфенил)метиленацетоуксусной кислоты – 72%, этиловый эфир 2-(2,4-дихлорфенил)метиленацетоуксусной кислоты – 55%, этиловый эфир 2-(4-нитрофенил)метиленацетоуксусной кислоты – 66%, этиловый эфир 2-(4-нитрофенил)метиленацетоуксусной кислоты – 80%, 3-(4-оксифенил)-2-цианотиоакриламид – 57%, 3-(4-метоксифенил)-2-цианотиоакриламид – 81%, 3-(2-метоксифенил)-2-цианотиоакриламид – 72%, 3-(4-диметиламинофенил)-2-цианотиоакриламид – 88%, 3-(2-хлорфенил)-2-цианотиоакриламид – 76% и 3-(2,4-дихлорфенил)-2-цианотиоакриламид – 93%. Выходы тиолатов **2a** – 69% [14], **2f** – 59% [14], а тионов **3e** – 48% [14], **3k** – 61% [15] и **3l** – 24% [21].

Циклические вольт-амперные 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. 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 E-350 фирмы Bruker. Дисковый и кольцевой электроды изготовлены из стеклографита. Вычисленный коэффициент эффективности электродов [40] 0.39, скорость вращения электродов 2000 об·мин $^{-1}$ . Все потенциалы измеряли относительно 0.1 н. серебряного электрода сравнения ( $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$ ). Все исследования проводили в безводном ацетонитриле, очищенном по методике работы [41] с добавкой 0.1% камфоры. Концентрация деполяризатора  $5 \cdot 10^{-4}$  моль·л $^{-1}$ . Фоновый электролит  $1 \cdot 10^{-1}$  моль·л $^{-1}$  гексафторфосфат тетрабутил-аммония.

**Общие методы синтеза нитрилов 4-арил-6-метил-2-тиоксо-3-циано-5-этокси-карбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот (3).** а) Смесь 5 ммоль этилового эфира 2-арилметиленацетоуксусной кислоты, 5 ммоль 2-цианотиоацетамида в 15–20 мл этанола кратковременно нагревают до растворения исходных, прибавляют 6 ммоль пиперидина и перемешивают 10–30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола. Этим методом получают смеси соединений **4h** и **2h**, **4i** и **2i** (спектры ЯМР  $^1\text{H}$ , см. табл. 2). Кратковременно нагревают 5 ммоль смеси солей **2** и **4** и 10 мл 1М  $\text{HCl}$  в этаноле и перемешивают 10–20 мин при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды. Этим методом получены соединения **3h** и **3i**.

б) Смесь 5 ммоль этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 5 ммоль 3-арил-2-цианотиоакриламида в 15–20 мл этанола кратковременно нагревают до растворения исходных, прибавляют 6 ммоль пиперидина и перемешивают 10–30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола. Этим методом получены смеси соединений **2d** и **4d**, **2h** и **4h**, **2i** и **4i** (спектры ЯМР  $^1\text{H}$ , см. табл. 4).

Кратковременно нагревают 5 ммоль смеси солей **2** и **4** и 10 мл 1М HCl в этаноле и перемешивают 10–20 мин при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды. Этим методом получают соединения **3h** и **3i**.

с) Смесь 5 ммоль ароматического альдегида, 5 ммоль 2-цианотиоацетамида в 15–20 мл этанола и 1 ммоль пиперидина кратковременно нагревают до растворения. Затем, перемешивая при комнатной температуре, добавляют 5 ммоль этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 5 ммоль пиперидина. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола. Этим методом получены смеси соединений **2d** и **4d**, **2h** и **4h**, **2i** и **4i** (спектры ЯМР <sup>1</sup>H, см. табл. 4). Кратковременно нагревают 5 ммоль смеси солей **4** и **2** и 10 мл 1М HCl в этаноле и перемешивают 10–20 мин при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды. Этим методом получают соединения **3h** и **3i**.

**Общие методы синтеза нитрилов 4-арил-6-метил-2-метилтио-3-циано-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот (1).** А. Смесь 10 ммоль 1,4-дигидропиридин-2(3H)-тиолат **2** и 15 ммоль метилиодида или 12 ммоль диметилсульфата в 20–40 мл этанола 2–5 мин кипятят на водяной бане, затем перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды. Этим методом получают соединения **1a,f**.

В. Смесь 10 ммоль 1,4-дигидропиридин-2(3H)-тиона **3**, 11 ммоль пиперидина и 15 ммоль метилиодида или 12 ммоль диметилсульфата в 20–40 мл этанола 2–5 мин кипятят на водяной бане, затем перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды. Этим методом получают соединения **1e,h,j,k,l**.

С. Смесь 10 ммоль 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2(3H)-тиолат **4** (с примесью тиолат **2**) и 15 ммоль метилиодида в 20–40 мл этанола 2–5 мин кипятят на водяной бане, добавляют 2 мл 3М HCl в этаноле и затем перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды. Этим методом получают соединения **1h,i**.

Д. Смесь 5 ммоль этилового эфира 2-арилметиленацетоуксусной кислоты, 5 ммоль 2-цианотиоацетамида в 15–20 мл этанола и 6 ммоль пиперидина кратковременно нагревают до растворения и через 10 мин добавляют 10 ммоль метилиодида. Кипятят 5 мин на водяной бане и добавляют 2 мл 3М HCl в этаноле. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды. Этим методом получают соединения **1a,f,h,i,j**.

Е. Смесь 5 ммоль этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 5 ммоль 3-арил-2-цианотиоакриламида в 15–20 мл этанола и 6 ммоль пиперидина кратковременно нагревают до растворения и через 10 мин добавляют 10 ммоль метилиодида. Кипятят 5 мин на водяной бане и добавляют 2 мл 3М HCl в этаноле. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды. Этим методом получают соединения **1b-d,h,i**.

Ф. Смесь 5 ммоль ароматического альдегида, 5 ммоль 2-цианотиоацетамида в 15–20 мл этанола и 1 ммоль пиперидина кратковременно нагревают до растворения. Затем, перемешивая при комнатной температуре, добавляют 5 ммоль этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 5 ммоль пиперидина и через 10 мин 30 ммоль метилиодида. Кипятят 5 мин на водяной бане и добавляют 2 мл 3М HCl в этаноле. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды. Этим методом получают соединения **1g-i,m**.

**Фармакологическая часть.** опыты проводили на кошках обоего пола массой 2.3–3.6 кг, наркотизированных хлоралозой (90 мг/кг внутривенно). Системное артериальное давление регистрировали электроманометрическим методом из общей сонной артерии. При помощи процессора давления ("Нихон Кохден") вычисляли  $dp/dt$ . ЭКГ записывали в I стандартном отведении. Объемную скорость коронарного кровотока определяли по методу Н. В. Кавериной [42], кровотоков в бедренной артерии – при помощи флоуметра MFV-1200 ("Нихон Кохден"). Все записи производили на полиграфе RM-6000 ("Нихон Кохден").

В опытах на беспородных собаках обоего пола массой 13–24 кг, наркотизированных этаминал-натрием (50 мг/кг внутривенно), системное артериальное давление и ЭКГ записывали, как и в опытах на кошках.

Вещества растворяли в 50% диметилацетамиде и вводили внутривенно через канюлю, введенную в бедренную вену.

Каждое вещество исследовали на 3–4 животных и вычисляли средние данные.

В опытах на бодрствующих, спонтанно гипертензивных крысах линии Окамото-Локи [43] систолическое артериальное давление определяли методом плетизмографии [44] перед введением вещества и через 0,5, 1, 3, 6 и 24 ч после его введения. Каждую дозу вещества исследовали на 3–6 крысах, используя приготовленные при помощи твина-80 водные суспензии, которые вводили в желудок через зонд.

Острую токсичность исследовали на белых беспородных мышах массой 18–24 г. Суспензию веществ в воде с добавлением твина-80 (0,05 мл 6% твина на 5 мг вещества) вводили интрабрюшинно. Каждую дозу исследовали на 3–6 мышах, которых наблюдали в течение 10 дней. Среднюю смертельную дозу (LD<sub>50</sub>) определяли по методу Литчфильда и Уилкоксона.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Кастрон, Р. О. Витолинь, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 6, 14 (1990).
2. D. J. Triggle, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **68**, 1474 (1990).
3. N. Rojstaczer, D. J. Triggle, *Cardiovascular Drug Reviews*, **12**, 70 (1994).
4. V. Klusa, *Drugs of Future*, **20**, 135 (1995).
5. А. А. Краузе, Р. О. Витолиня, М. Р. Романова, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 955 (1988).
6. А. А. Краузе, А. Г. Одынец, А. А. Веррева, С. К. Германе, А. Н. Кожухов, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 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.*, **26**, № 11/12, 59 (1992).
8. Д. Гирзите, А. Краузе, А. Зубарева, Г. Гирзитис, Г. Дубурс, *ХТС*, 902 (2002).
9. A. Krauze, J. Popelis, G. Duburs, *Tetrahedron*, **54**, 9161 (1998).
10. A. Krauze, L. Sīle, G. Duburs, *Heterocyclic Communications*, **7**, 375 (2001).
11. Л. Баумане, А. Краузе, Л. Чернова, Л. Силе, Г. Дубурс, Я. Страдынь, *ХТС*, 1808 (2003).
12. А. А. Краузе, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Тез. докл. Всесоюз. конф.: *Успехи химии азотистых гетероциклов*, Ростов-на-Дону, С70, 105 (1983).
13. А. А. Краузе, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 1694 (1984).
14. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 95 (1985).
15. А. А. Краузе, Р. О. Витолиня, Г. В. Зариньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, А. А. Кименис, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **19**, 540 (1985).
16. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 630 (1986).
17. Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, Л. А. Родиновская, В. Н. Нестеров, В. Е. Шкловер, Ю. Т. Стручков, В. К. Промоненков, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **22**, 2600 (1986).
18. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 75 (1987).
19. А. А. Краузе, Р. О. Витолиня, М. Р. Романова, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 548 (1988).
20. А. А. Краузе, Х.-И. Эньш, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 1674 (1991).
21. А. Краузе, Г. Дубурс, *ХТС*, 794 (2000).
22. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 166 (1999).
23. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 173 (2000).
24. P. Alrough-Robertson, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem*, **48**, 5288 (1983).
25. J. S. A. Brunskill, A. De, D. F. Ewing, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 629 (1978).
26. B. Y. Riad, A. M. Negm, S. E. Abdou, H. A. Doboun, *Heterocycles*, **26**, 205 (1987).
27. A. Krauze, R. Verhe, G. Duburs, *Latv. J. Chem*, No. 1–2, 94 (1996).
28. Я. П. Страдынь, Г. Я. Дубур, Ю. И. Бейлис, Я. Р. Улдрикис, А. Ф. Короткова, *ХТС*, 84 (1972).
29. V. Skála, J. Volke, V. Ohánka, J. Kuthan, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **40**, 2632 (1975).
30. J. Ludvik, J. Klima, J. Volke, A. Kurfürst, J. Kuthan, *J. Electroanal. Chem.*, **138**, 131 (1982).
31. Я. В. Огле, Я. П. Страдынь, Г. Я. Дубур, В. К. Лусис, В. П. Кадыш, *ХТС*, 1263 (1980).

32. Я. Страдынь, Л. Баумане, А. Калныньш, Я. Улдрикус, Э. Бисениекс, Я. Пойканс, Г. Дубурс, *ХГС*, 1360 (2000).
33. С. López-Alarcón, L. J. Nunez-Vergara, J. A. Squella, *Electrochim. Acta*, **48**, 2505 (2003).
34. Я. П. Страдынь, Ю. И. Бейлис, Я. Р. Улдрикус, Г. Я. Дубур, А. Э. Саусинь, Б. С. Чекавичус, *ХГС*, 1525 (1975).
35. Я. П. Страдынь, Г. Я. Дубур, Ю. И. Бейлис, Я. Р. Улдрикус, А. Ф. Короткова, *ХГС*, 84 (1972).
36. Я. П. Страдынь, Г. Я. Дубур, Ю. И. Бейлис, Я. Р. Улдрикус, А. Э. Саусинь, Б. С. Чекавичус, *ХГС*, 1530 (1975).
37. Н. Р. Коноплева, Я. П. Страдынь, Н. П. Скворцов, Г. Я. Дубур, Ю. В. Водзинский, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 678 (1983).
38. В. П. Кадыш, Я. П. Страдынь, Я. Р. Улдрикус, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 1223 (1992).
39. Практикум по органической химии, часть II, *Мир, Москва*, 1979, 147.
40. М. Р. Тарасевич, Е. И. Хрущева, В. Ю. Филиновский, *Вращающийся дисковый электрод с кольцом*, Наука, Москва, 1987, 247.
41. D. Clark, M. Fleishmann, D. Pletcher, *J. Electroanal. Chem.*, **36**, 137 (1972).
42. Н. В. Каверина, *Фармакол. и токсикол.*, **21**, 39 (1958).
43. К. Okamoto, К. Aiki, *Jpn. Circulat. J.*, **27**, 282 (1963).
44. H. Brauninger, *Arzneim.-Forsch.*, **6**, 222 (1956).

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

Поступило в редакцию 02.04.2004