

*Посвящается академику В. Минкину в знак уважения к его вкладу
в органическую химию и прекрасным человеческим качествам,
вспоминая его сотрудничество с коллегами из Риги*

**Л. Баумане, А. Краузе, С. Беляков, Л. Силе, Л. Чернова, М. Грига,
Г. Дубурс, Я. Страдынь**

**СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ
НИТРИЛОВ 4-АРИЛ-2-КАРБАМОИЛМЕТИЛТИО-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-
1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Нитрилы 4-арил-2-карбамоилметилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты получены S-алкилированием соответствующего нитрила 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты иодацетамидом или методами одnoreакторного многокомпонентного синтеза: конденсацией этилового эфира 2-арилденацетоуксусной кислоты, 2-цианотиоацетамида, пиперидина и иодацетамида; этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3-арил-2-цианотиоакриламида, пиперидина и иодацетамида; этилового эфира ацетоуксусной кислоты, ароматического альдегида, 2-цианотиоацетамида, пиперидина и иодацетамида. Проведен сравнительный анализ способности нитрилов 4-арил-2-алкилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот к электрохимическому окислению в зависимости от электронных свойств арилзаместителя в положении 4 гетероцикла и 2-алкилтиозаместителя. Данные рентгеноструктурного анализа указывают на существование водородной связи между C=O 2-карбамоилметилтиозаместителя и NH гидрированного гетероцикла, чем объясняется более легкое окисление изучаемых соединений по сравнению с 2-метилтиозамещенными 1,4-дигидропиридинами.

Ключевые слова: 1,4-дигидропиридины, водородная связь, одnoreакторный мультикомпонентный метод, электрохимическое окисление, PCA.

Нитрилы 2-алкилтио-4-арил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот представляют интерес как потенциальные антиоксиданты [1, 2], отличающиеся также кардиоваскулярной [3, 4] и гепатопротекторной [5] активностью.

Продолжая изучение химических и электрохимических свойств 2-алкилтио-1,4-дигидропиридинов [4, 6] и методы их получения [7, 8], мы синтезировали ряд новых нитрилов 4-арил-2-карбамоилметилтио-6-метил-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот **1**, в которых широко варьировались заместители в 4-фенильном кольце. Проведен сравнительный анализ способности нитрилов 4-арил-2-алкилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот **1** и **4** к электрохимическому окислению в зависимости от электронных свойств арилзаместителя в положении 4 гетероцикла и 2-алкилтиозаместителя, так как соответствующие значения потенциалов количественно характеризуют антиоксидантные свойства соединений. Данные электрохимического окисления были использованы для более целенаправленного поиска биологически активных веществ.

Нитрилы 4-арил-2-карбамоилметилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот **1** получены конденсацией: А) этилового эфира 2-арилиденацетоуксусной кислоты, 2-цианотиоацетамида, пиперидина и иодацетамида; В) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3-арил-2-цианотиоакриламида, пиперидина и иодацетамида; С) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, ароматического альдегида, 2-цианотиоацетамида, пиперидина и иодацетамида и D) алкилированием нитрилов 4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот **2** иодацетамидом (схема). Для сравнительного анализа соединение **1g** получено всеми четырьмя методами. Методы многокомпонентного синтеза А (выходы соединений в пересчете на альдегид 47–60%), В (54–62%) и С (68–85%) имеют преимущества по сравнению с методом D (постепенный синтез, 33–50%). Пятикомпонентный метод С в изученных случаях оказался наиболее эффективным и "зеленым" (отпадает необходимость синтеза лакриматоров – 3-арил-2-цианотиоакриламидов).

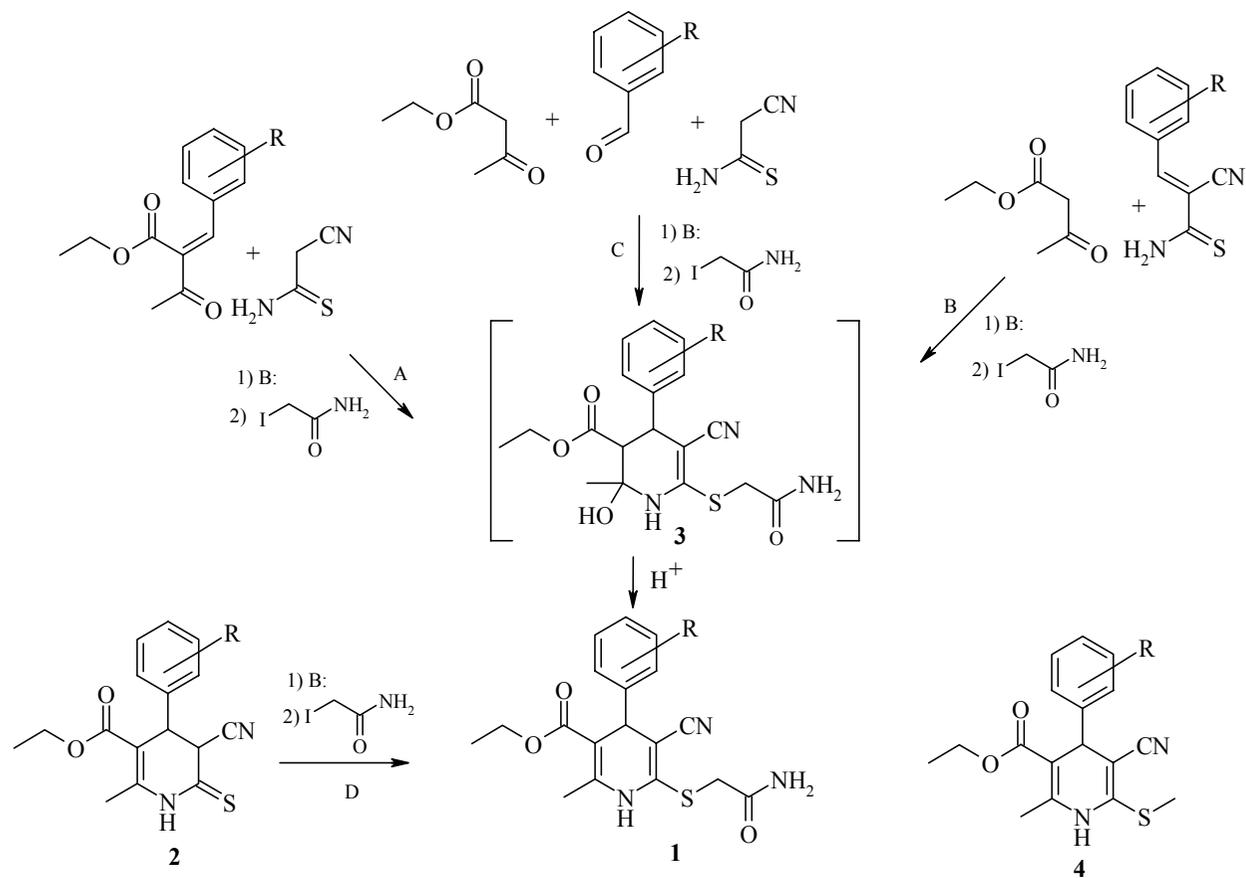
Эти наблюдения согласуются с данными по синтезу нитрилов 2-метилтио-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот **4**. Установлено [4], что конструирование 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тионового цикла является весьма сложной задачей, так как эти соединения в разбавленных растворах легко окисляются (соединение **1d** не удастся получить методом D). Необходимо найти условия, позволяющие быстро их выделить из реакционной среды или трансформировать в более стабильные 2-алкилтио-1,4-дигидропиридины, что возможно в случае применения методов А–С. С другой стороны, этиловые эфиры 2-арилиденацетоуксусной кислоты, полученные из ароматического альдегида и этилового эфира ацетоуксусной кислоты (исходные в случае метода А), образуются как смесь *цис*- и *транс*-изомеров [9], 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. Лакриматоры 3-арил-2-цианотиоакриламиды, полученные из ароматического альдегида и 2-цианотиоацетамида (исходные в случае метода В), в присутствии оснований склонны к димеризации [10]. Кроме того, этиловые эфиры 2-арилиденацетоуксусной кислоты и 3-арил-2-цианотиоакриламиды, в отличие от ароматических альдегидов, при хранении не окисляются и поэтому в ряде случаев использованы как исходные компоненты с применением менее эффективных методов синтеза (А, В или D).

Применение методов А–С приводит к образованию 1,4-дигидропиридинов **1** с примесью 6-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидропиридинов **3**. При подкислении реакционной смеси, содержащей соединения **1** и **3**, протекает окончательная дегидратация гидроксипроизводного **3** с образованием исключительно 1,4-дигидропиридинов **1**.

Структура соединений **1** доказана спектроскопически. В ИК спектрах наиболее характерными являются полосы поглощения валентных колебаний цианогрупп при 2190–2200 см⁻¹ и три полосы С=О групп при 1686–1707 (COOEt), 1670–1692 (CONH₂) и 1632–1652 см⁻¹. Последнюю полосу можно отнести к валентным колебаниям С=О амидной группы, которая подвергнута влиянию водородной связи. В спектрах ЯМР ¹Н наблюдаются сигналы Н-4 протонов при 4.42–5.12 м. д., подтверждающие

1,4-дигидропиридиновую структуру соединений **1**.

Схема



a R = H; **b** R = 4-OH; **c** R = 4-OMe; **d** R = 2-OMe; **e** R = 4-Cl; **f** R = 3-Cl; **g** R = 2-Cl; **h** R = 4-NO₂; **i** R = 3-NO₂; **j** R = 4-CN; B: = пиперидин

Характеристики синтезированных соединений 1

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Метод	Выход, %*
		С	Н	N	S			
1a	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S					194–196 [7]	A D	75 (60) 79 (50)
1b	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄ S· 1/2 H ₂ O	56.31	5.27	10.92	8.49	202–204	B	94 (54)
		56.53	5.27	10.98	8.38			
1c	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S					173–175 [4]	B	83 (60)
1d	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	58.88	5.42	10.81	8.25	203–205	B	84 (60)
		58.90	5.46	10.84	8.28			
1e	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	54.81	4.66	10.58	8.07	193–195	A	72 (54)
		55.17	4.63	10.72	8.18			
1f	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	55.17	4.48	10.78	8.19	189–191	C	85 (85)
		55.17	4.63	10.72	8.18			
1g	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	55.21	4.52	10.75	8.19	193–195	A	84 (60)
		55.17	4.63	10.72	8.18			
1h	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	53.68	4.38	13.80	7.99	185–187	A	71 (47)
		53.72	4.51	13.92	7.97			
1i	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S					184–186 [7]	D	84 (41)
1j	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S					184–186 [8]	C D	73 (73) 73 (49)

* В пересчете на альдегид.

Характеристики синтезированных соединений и данные ИК и ЯМР ¹H спектров представлены в таблицах 1, 2.

При электрохимическом окислении соединений **1a–j** в безводном ацетонитриле на стационарном стеклографитовом электроде был зарегистрирован один пик окисления в интервале потенциалов от 1.18 до 1.29 В относительно насыщенного каломельного электрода. Для соединения **1a** зарегистрированы также полярограммы электрохимического окисления на вращающемся дисковом электроде, а на кольцевом электроде записаны волны восстановления окисленных продуктов. Оказалось, что электроокисление протекает по ранее установленному пути [6]: на дисковом электроде регистрируется одна волна окисления с потенциалом полуволны $E_{1/2} = 1.09$ В, а на кольцевом – волна восстановления продукта – протонированного пиридина – при потенциале $E_{1/2} = -1.12$ В (относительно Ag/AgNO₃).

Спектральные характеристики соединений 1

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)
1a	1642, 1676, 1700 (C=O); 2195 (C≡N); 3160, 3328 (NH, NH ₂)	1.00 и 3.91 (5H, т и кв, OC ₂ H ₅); 2.24 (3H, с, CH ₃ -6); 3.55 и 3.68 (2H, д и д, $J = 14.4$, SCH ₂); 4.47 (1H, с, H-4); 7.1–7.3 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.58 и 7.88 (2H, уш. с и уш. с, CONH ₂); 10.40 (1H, с, NH)
1b	1637, 1670, 1686 (C=O), 2190 (C≡N), 3270, 3360, 3458 (NH, NH ₂ , OH)	1.10 и 3.97 (5H, т и кв, OC ₂ H ₅); 2.30 (3H, с, CH ₃ -6); 3.63 и 3.72 (2H, д и д, $J = 14.4$, SCH ₂); 4.42 (1H, с, H-4); 6.72 и 6.98 (4H, д и д, C ₆ H ₄); 7.62 и 7.92 (2H, уш. с и уш. с, CONH ₂); 9.34 (1H, с, OH); 10.32 (1H, с, NH)
1c	1652, 1678, 1700 (C=O), 2200 (C≡N), 3214, 3362 (NH, NH ₂)	1.10 и 3.92 (5H, т и кв, OC ₂ H ₅); 2.28 (3H, с, CH ₃ -6); 3.58 и 3.72 (2H, д и д, $J = 14.6$, SCH ₂); 3.68 (3H, с, OCH ₃); 4.54 (1H, с, H-4); 6.84 и 7.07 (4H, д и д, C ₆ H ₄); 7.57 и 7.86 (2H, уш. с и уш. с, CONH ₂); 10.32 (1H, с, NH)
1d	1645, 1675, 1690 (C=O), 2190 (C≡N), 3165, 3198, 3350 (NH, NH ₂)	1.02 и 3.88 (5H, т и кв, OC ₂ H ₅); 2.33 (3H, с, CH ₃ -6); 3.58 и 3.70 (2H, д и д, $J = 14.4$, SCH ₂); 3.76 (3H, с, OCH ₃); 4.97 (1H, с, H-4); 6.8–7.3 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.60 и 7.88 (2H, уш. с и уш. с, CONH ₂); 10.33 (1H, с, NH)
1e	1643, 1688, 1707 (C=O), 2198 (C≡N), 3160, 3338 (NH, NH ₂)	1.08 и 3.97 (5H, т и кв, OC ₂ H ₅); 2.32 (2H, с, CH ₃ -6); 3.62 и 3.74 (2H, д и д, $J = 14.4$, SCH ₂); 4.54 (1H, с, H-4); 7.72 и 7.38 (4H, д и д, C ₆ H ₄); 7.58 и 7.87 (2H, с и с, CONH ₂); 10.42 (1H, с, NH)
1f	1650, 1672, 1700 (C=O), 2190 (C≡N), 3180, 3350 (NH, NH ₂)	1.08 и 3.96 (5H, т и кв, OC ₂ H ₅); 2.32 (2H, с, CH ₃ -6); 3.62 и 3.74 (2H, д и д, $J = 14.4$, SCH ₂); 4.56 (1H, с, H-4); 7.05–7.45 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.60 и 7.90 (2H, с и с, CONH ₂); 10.45 (1H, с, NH)
1g	1643, 1692, 1705 (C=O), 2196пл, 2200 (C≡N), 3150, 3330 (NH, NH ₂)	1.00 и 3.86 (5H, т и кв, OC ₂ H ₅); 2.34 (2H, с, CH ₃ -6); 3.60 и 3.72 (2H, д и д, $J = 14.8$, SCH ₂); 5.12 (1H, с, H-4); 7.2–7.5 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.62 и 7.90 (2H, с и с, CONH ₂); 10.44 (1H, с, NH)
1h	1647, 1680, 1707 (C=O), 2190 (C≡N) 3160, 3340 (NH, NH ₂)	1.08 и 3.97 (5H, т и кв, OC ₂ H ₅); 2.36 (2H, с, CH ₃ -6); 3.56 и 3.78 (2H, д и д, $J = 14.4$, SCH ₂); 4.74 (1H, с, H-4); 7.52 и 8.26 (4H, д и д, C ₆ H ₄); 7.66 и 7.96 (2H, с и с, CONH ₂); 10.58 (1H, с, NH)
1i	1632, 1671, 1686 (C=O); 2192 (C≡N); 3140, 3208, 3318, 3342 (NH, NH ₂)	1.09 и 3.95 (5H, т и кв, OC ₂ H ₅); 2.31 (3H, с, CH ₃ -6); 3.75 и 3.64 (2H, д и д, $J = 14.4$, SCH ₂); 4.70 (1H, с, H-4); 7.1–8.1 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.56 и 7.87 (2H, уш. с и уш. с, CONH ₂); 10.42 (1H, с, NH)
1j	1646, 1683, 1704 (C=O); 2196, 2228 (C≡N); 3160, 3348 (NH, NH ₂)	1.07 и 3.95 (5H, т и кв, OC ₂ H ₅); 2.35 (3H, с, CH ₃ -6); 3.64 и 3.74 (2H, д и д, $J = 14.8$, SCH ₂); 4.64 (1H, с, H-4); 7.38 и 7.78 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.62 и 7.90 (2H, уш. с и уш. с, CONH ₂); 10.49 (1H, с, NH)

Потенциалы электроокисления соединений **1a–j** малочувствительны к изменению электронодонорных свойств заместителя в фенильном кольце в положении 4 1,4-дигидропиридинового цикла. Переход от выраженного электронодонорного заместителя *para*-OCH₃ (соединение **1c**) к сильному электрооакцептору *para*-NO₂ (соединение **1h**) повышает потенциал электроокисления лишь на 60 мВ (табл. 3). Такая же замена заместителей в нитрилах 4-арил-2-метилтио-5-этоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-3-

карбоновой кислоты **4** сдвигает потенциал окисления в положительную область на 110 мВ [4], в симметричных 4-арил-2,6-диметил-3,5-ди(этоксикарбонил)-1,4-дигидропиридинах – на 120 мВ [11], а в 4-арил-2,6-диметил-3,5-ди(этоксикарбонил)-1,4-дигидропиридинах – на 240 мВ [12]. Малая чувствительность и неудовлетворительная корреляция с гамметовскими σ^* -константами потенциалов электрохимического окисления соединений **1** указывают на роль новых эффектов, помимо чисто электронного влияния.

Все изученные 2-карбамоилметилтио-1,4-дигидропиридины **1a–j** имеют одну особенность – они окисляются легче, чем соответствующие 2-метилтио-1,4-дигидропиридины **4a–j** [4, 6]. Для 4-фенилпроизводного **1a** разность потенциалов соответствующих соединений двух рядов составляет 60 мВ, а по мере увеличения электронодонорных или электроноакцепторных свойств заместителя в фенильном цикле она достигает 160 мВ (см. табл. 3 и [4]). Это не соответствует представлениям о влиянии донорных или акцепторных свойств заместителя на потенциалы электро-окисления исходных соединений, так как карбамоильная группа в положении 2 1,4-дигидропиридинового цикла обладает электроноакцепторными свойствами и должна затруднять отрыв первого электрона в электрохимическом процессе. 2-Метилтио-1,4-дигидропиридины **4** [4] были исследованы в ацетонитриле с добавкой камфоры; в настоящей же работе не было необходимости в такой добавке из-за малой адсорбируемости вещества на поверхности электрода. Установлено, что значения потенциалов пика окисления в чистом ацетонитриле и с добавкой камфоры для соединений **1a** и **1j** совпадают. Следовательно, причины выявленной аномалии следует искать в другом.

Для представителей сравниваемых рядов соединений был проведен РСА. Монокристаллы выращены для 2-карбамоилметилтио-1,4-дигидропиридина **1e** и его аналога 2-метилтио-1,4-дигидропиридина **4e**. Пространственные модели молекул соединений **1e** и **4e** представлены на рис. 1, 2,

Т а б л и ц а 3

Значения потенциалов пиков окисления при циклической развертке потенциала на стационарном электроде (E_n) для соединений **1a–j** в ацетонитриле на фоне 0.1 М $(C_4H_9)_4NPF_6^*$

Соединение	E_n , В	Соединение	E_n , В
1a	1.26	4a	1.32
1b	1.23	4b	1.32
1c	1.22	4c	1.33
1d	1.18	4d	1.28
1e	1.28	4e	1.42
1f	1.27	4f	1.42
1g	1.28	4g	1.36
1h	1.28	4h	1.44
1i	1.29	4i	1.42
1j	1.28	4j	1.42

* Для сравнения приведены значения потенциалов электроокисления соединений **4a–j** [4].

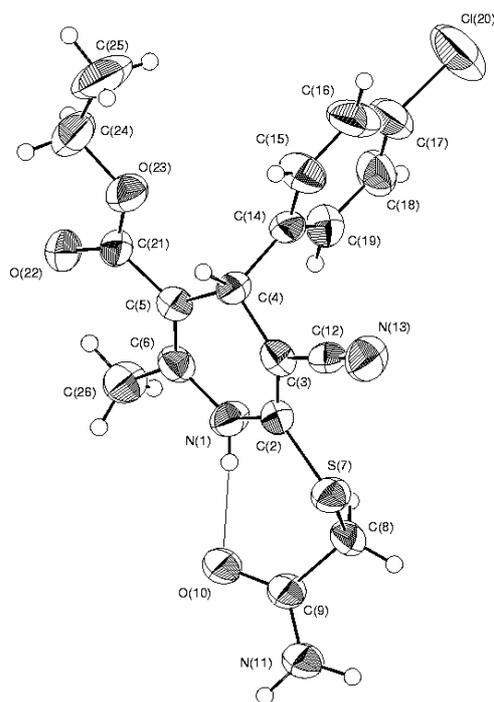


Рис. 1. Пространственная модель молекулы соединения **1e** с обозначением атомов и их эллипсоидами тепловых колебаний

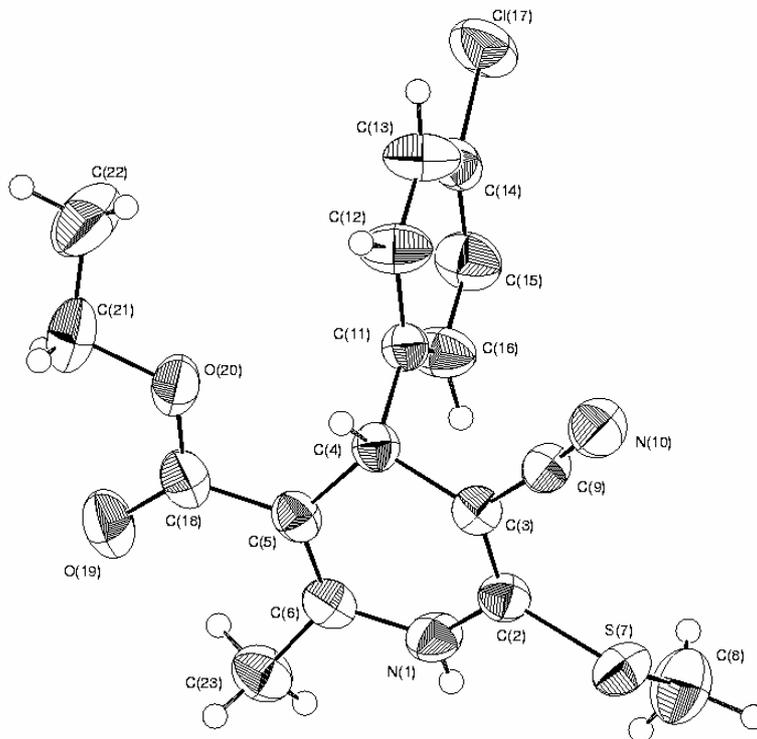


Рис. 2. Пространственная модель молекулы соединения **4e** с обозначением атомов и их эллипсоидами тепловых колебаний

Длины связей (l) и валентные углы (ω) молекул соединений **1e** и **4e***

Связь	$l, \text{Å}$	
	1e	4e
N(1)–C(2)	1.382(9)	1.374(3)
N(1)–C(6)	1.388(9)	1.383(4)
C(2)–C(3)	1.355(10)	1.351(4)
C(3)–C(4)	1.528(10)	1.526(4)
C(4)–C(5)	1.518(10)	1.525(4)
C(5)–C(6)	1.345(10)	1.354(4)
C(2)–S(7)	1.752(7)	1.763(3)
Угол	$\omega, \text{град.}$	
C(2)–N(1)–C(6)	121.9(7)	123.2(3)
N(1)–C(2)–C(3)	120.0(7)	119.2(2)
N(1)–C(2)–S(7)	119.7(6)	119.2(2)
C(3)–C(2)–S(7)	120.1(6)	121.3(2)
C(2)–C(3)–C(4)	122.6(6)	122.0(2)
C(3)–C(4)–C(5)	109.7(6)	109.9(2)
C(4)–C(5)–C(6)	122.6(7)	121.1(2)
C(5)–C(6)–N(1)	120.6(7)	119.8(2)
C(2)–S(7)–C(8)	104.5(4)	102.4(2)
$\Delta N(1), \text{Å}$	0.079(7)	0.114(3)
$\Delta C(4), \text{Å}$	0.199(7)	0.274(3)
$\Delta S(7), \text{Å}$	0.200(2)	0.3098(8)
$\varphi_1, \text{град.}$	6.8(4)	10.1(2)
$\varphi_2, \text{град.}$	13.2(3)	18.2(2)

* $\Delta N(1)$, $\Delta C(4)$, $\Delta S(7)$ – выходы соответствующих атомов из плоскости C(2), C(3), C(5), C(6); φ_1 – двугранный угол между плоскостями C(2), N(1), C(6) и C(2), C(3), C(5), C(6); φ_2 – двугранный угол между плоскостями C(3), C(4), C(5) и C(2), C(3), C(5), C(6).

длины связей и величины валентных углов в молекулах обоих соединений, а также некоторые параметры, характеризующие конформацию этих молекул, – в табл. 4. Рентгеноструктурный анализ однозначно указывает на то, что в молекуле соединения **1e**, в отличие от **4e**, имеется водородная связь. Посредством внутримолекулярной водородной связи N(1)–H(1)···O(10) в молекуле соединения **1e** образуется семичленный цикл, конденсированный с дигидропиридиновым циклом. Длина водородной связи составляет 2.789(12) Å (H(1)···O(10) = 2.0(1) Å, угол N(1)–H(1)···O(10) = 168(9)°), что соответствует водородной связи средней силы [13]. Дигидропиридиновые циклы в молекулах **1e** и **4e** имеют конформацию уплощенной *ванны*, причем в молекуле **1e** степень уплощения выше, чему, по-видимому, способствует образование внутримолекулярной водородной связи.

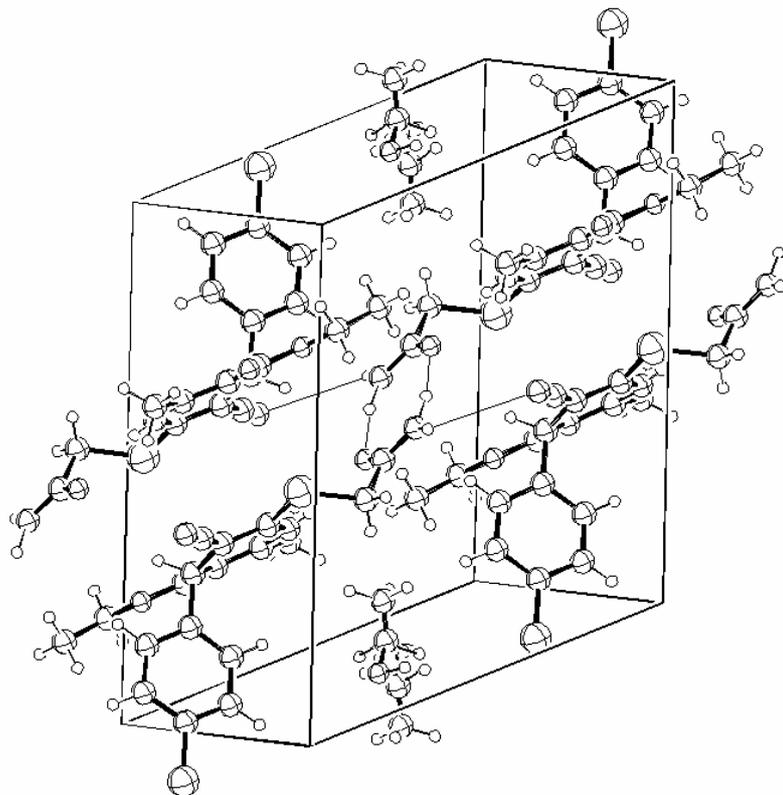


Рис. 3. Пространственная модель упаковки молекул в элементарной ячейке кристаллов **1e**

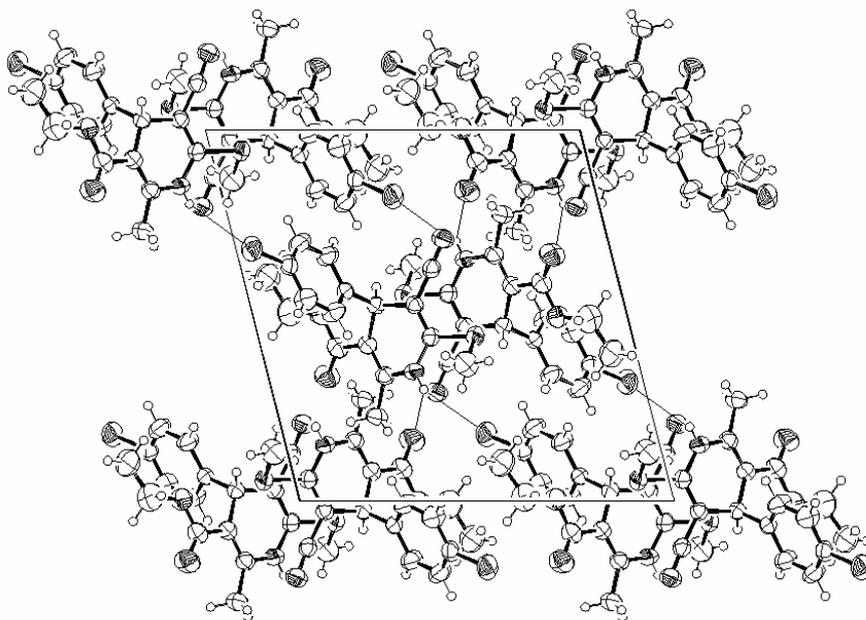


Рис. 4. Кристаллическая структура **4e** в проекции на кристаллографическую плоскость (010)

**Кристаллографические данные и параметры уточнения
кристаллических структур **1e** и **4e****

Характеристика	1e	4e
Брутто-формула	$[C_{18}H_{18}ClN_3O_3S] \cdot [C_2H_5OH]_{1/2}$	$C_{17}H_{17}ClN_2O_2S$
Цвет кристаллов	Бесцветный	Желтый
Размер монокристалла, мм	$0.04 \times 0.13 \times 0.37$	$0.12 \times 0.23 \times 0.35$
Кристаллическая сингония	Триклинная	Моноклинная
Параметры кристаллической решетки, Å, град.		
<i>a</i>	8.413(1)	13.1194(7)
<i>b</i>	10.403(2)	9.8636(7)
<i>c</i>	14.168(3)	13.4731(9)
α	68.482(7)	90
β	87.997(8)	104.225(3)
γ	68.23(1)	90
Объем элементарной ячейки, $V, \text{Å}^3$	1063.9(3)	1690.0(2)
Пространственная группа	$P \bar{1}$	$P 2_1/n$
<i>Z</i>	2	4
<i>F</i> (000)	434	728
Плотность, $D_x, \text{г/см}^3$	1.295	1.371
$\mu, \text{мм}^{-1}$	0.30	0.36
$2\theta_{\text{max}}, ^\circ$	50.0	55.0
Число рефлексов		
измеренных	5537	6402
независимых	3506	4136
используемых в МНК	1605 ($I > 2\sigma_I$)	2535 ($I > 3\sigma_I$)
Число уточняемых параметров	255	276
<i>R</i> -фактор	0.089	0.052
wR_2	0.226	0.207
$\Delta\rho_{\text{max}}, \text{e}/\text{Å}^3$	0.32	0.41
$\Delta\rho_{\text{min}}, \text{e}/\text{Å}^3$	-0.25	-0.53

В исследованных кристаллах обоих соединений имеются также межмолекулярные водородные связи (табл. 6). В структуре соединения **1e** длины межмолекулярных водородных связей близки среднестатистическим значениям для водородных связей типа NH...O и NH...N [14]. В структуре **4e** водородная связь является вилочной, поэтому соответствующие расстояния N...O и N...Cl длиннее среднестатистических [19]. Упаковки молекул в кристаллах **1e** и **4e** представлены на рис. 3 и 4. В кристаллической структуре **1e** обнаружены разупорядоченные молекулы этанола C_2H_5OH (монокристаллы **1e** выращены в смеси ацетон-этанол, 1:1). Для всех атомов молекулы этанола величины *g*-факторов составляют 0.5.

**Параметры межмолекулярных водородных связей
в кристаллических структурах **1e** и **4e****

Соединение	Связь D–H...A	Длина связи H D...A, Å	Расстояние D...A, Å	Угол, D–H...A, град.	Симметрия атома A
1e	N(11)–H(111)...O(10)	2.896(12)	1.84(7)	165(5)	2–x, –y, –z
	N(11)–H(112)...N(13)	3.019(13)	2.05(8)	173(6)	1–x, 1–y, –z
4e	N(1)–H(1)...O(19)	3.060(4)	2.40(4)	142(3)	3/2–x, 1/2+y, 3/2–z
	N(1)–H(1)...Cl(17)	3.715(3)	3.30(3)	116(2)	1/2+x, 1/2+y, 3/2+z

В ходе рентгеноструктурных исследований соединения **1e** обнаружена внутримолекулярная водородная связь между протоном у атома азота в гетероцикле и атомом кислорода карбамоильной группы, а для соединения **4e** таковая отсутствует, что, по-видимому, объясняет указанный эффект легкости электрохимического окисления соединения **1e**. Пониженная кратность связей у атома азота в положении 1 и у атома углерода в положении 4 гетероцикла указывает на уменьшение сопряжения между положением 1, где сосредоточена плотность электрона, и положением 4 1,4-дигидропиридинового цикла. N-Замещенные 1,4-дигидропиридины электрохимически окисляются легче, чем N-незамещенные. Так, потенциал окисления 4-фенил-2,6-диметил-3,5-ди(этоксикарбонил)-1,4-дигидропиридина на 90 мВ выше, чем его N–CH₃ производного [15, 16], 4-(4-метоксифенил)-2,6-диметил-3,5-ди(метоксикарбонил)-1,4-дигидропиридина – на 61 мВ, чем его N–CH₂CH₃ производного [17], а 4-(4-нитрофенил)-1,4-дигидропиридина – на 57 мВ, чем N–CH₂CH₃ замещенного [17]. С другой стороны, заместитель у атома азота создает стерические препятствия для свободного вращения заместителей в положениях 2 и 6 и далее – для заместителей в положениях 3 и 5 гетероцикла. Водородная связь – Н...О=C(NH₂)– ослабляет связь N–H, тем самым облегчая процесс депротонизации и отрыва электрона. Следовательно, наличие водородной связи у атома азота может являться фактором, способствующим отрыву электрона в соединениях **1** с тиометилкарбамоильной группой по сравнению с соединениями **4**, имеющими тиометильную группу в положении 2 1,4-дигидропиридинового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Perkin-Elmer 580B в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре WH 90/DC (90 МГц) в DMSO-d₆, 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 соединений **1a** (метод А и D) и **1i** (метод D) описан в [7], **1e** (метод B) в [4] и **1j** (метод D) – в [8]. Исходные

этиловые эфиры 2-арилиденацетоуксусной кислоты синтезированы согласно практикуму по органической химии [18], а 3-арил-2-цианотиоакриламиды – согласно [10]. Выходы продуктов: этиловый эфир 2-бензилиденацетоуксусной кислоты – 80 %, этиловый эфир 2-(4-хлорбензилиден)ацетоуксусной кислоты – 75%, этиловый эфир 2-(2-хлорбензилиден)ацетоуксусной кислоты – 72%, этиловый эфир 2-(4-нитробензилиден)ацетоуксусной кислоты – 66%, этиловый эфир 2-(3-нитробензилиден)ацетоуксусной кислоты – 80%, 3-(4-гидроксифенил)-2-цианотиоакриламид – 57%, 3-(4-метоксифенил)-2-цианотиоакриламид – 81%, 3-(2-метоксифенил)-2-цианотиоакриламид – 72% и 3-(2-хлорфенил)-2-цианотиоакриламид – 76%.

Циклические вольтамперные кривые регистрировали при помощи электрохимической системы PAR-170 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 и двойного потенциостата E-350 фирмы Bruker. Дисковый и кольцевой электроды изготовлены из стеклографита. Вычисленный коэффициент эффективности электродов 0.39 [19], скорость вращения электродов 2000 мин⁻¹. Все потенциалы измеряли относительно 0.1 н. серебряного электрода сравнения (Ag/AgNO₃). Все исследования проведены в безводном ацетонитриле, очищенном по методике работы [20]. Концентрация деполаризатора 5.10⁻⁴ моль.л⁻¹. В качестве фонового электролита использовали 1.10¹ моль.л⁻¹ гексафторфосфат тетрабутиламмония.

Для PCA монокристаллы соединения **1e** выращены в смеси растворителей ацетон – этиловый спирт (1:1), а монокристаллы соединения **4e** – в хлороформе. Кристаллическую структуру соединений **1e** и **4e** определяли с помощью автоматического дифрактометра Nonius KappaCCD (съемка при комнатной температуре, молибденовое излучение с $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор, φ и ω сканирование). Структуры расшифрованы по методике [21] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по программам [22] (для **1e**) и [23] (для **4e**). Основные кристаллографические характеристики **1e** и **4e** даны в табл. 5.

Общие методы синтеза нитрилов 4-арил-6-метил-2-карбамоилметилтио-5-эт-окси-карбонил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот (1). А. Смесь 5 ммоль этилового эфира 2-арилиденацетоуксусной кислоты, 5 ммоль 2-цианотиоацетамида в 15–20 мл этанола и 6 ммоль пиперидина кратковременно нагревают до растворения и через 10 мин добавляют 5.5 ммоль иодацетамида. Кипятят 1–2 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. Получают соединения **1a, e, g, h**.

В. 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 5.5 ммоль иодацетамида. 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. Получают соединения **1b–d, g**.

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 и через 10 мин 5.5 ммоль иодацетамида. Кипятят 5 минут 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. Получают соединения **1d, f, g**.

Д. Смесь 10 ммоль нитрила 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты **2**, 11 ммоль пиперидина и 11 ммоль иодацетамида в 20–40 мл этанола кипятят 2–5 мин на водяной бане и перемешивают в течении 5–10 мин при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5–10 мл охлажденного до 0 °С этанола и 10 мл воды. Получают соединения **1a, g, i, j**.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Э. Кируле, А. А. Краузе, А. Х. Велена, Д. Ю. Антипова, Г. Я. Арнице, И. А. Вуцина, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 11/12, 59 (1992).
2. Д. Тирзите, А. Краузе, А. Зубарева, Г. Тирзитис, Г. Дубурс, *ХТС*, 902 (2002).
3. А. А. Краузе, Р. О. Витолиня, М. Р. Романова, Г. Я. Дубур, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 955 (1988).
4. А. Краузе, Л. Баумане, Л. Силе, Л. Чернова, М. Вилюмс, Р. Витолиня, Г. Дубурс, Я. Страдынь, *ХТС*, 1022 (2004).
5. 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).
6. Л. Баумане, А. Краузе, Л. Чернова, Л. Силе, Г. Дубурс, Я. Страдынь, *ХТС*, 1808 (2003).
7. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 124 (1987).
8. А. Краузе, Г. Дубурс, *ХТС*, 794 (2000).
9. P. Albough-Robertson, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **48**, 5288 (1983).
10. J. S. A. Brunskill, A. De, D. F. Ewing, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 629 (1978).
11. Я. П. Страдынь, Ю. И. Бейлис, Я. Р. Улдрикис, Г. Я. Дубур, А. Э. Саусынь, Б. С. Чекавичус, *ХТС*, 1525 (1975).
12. Я. П. Страдынь, Г. Я. Дубур, Ю. И. Бейлис, Я. Р. Улдрикис, А. Ф. Короткова, *ХТС*, 84 (1972).
13. *Fundamentals of Crystallography*, C. Giacovazzo (Ed.), Oxford Univer. Press, 2002, 590 p.
14. L. N. Kuleshova, P. M. Zorkii, *Acta Crystallogr.*, **B37**, 1363 (1981).
15. Я. В. Огле, Я. П. Страдынь, Г. Я. Дубур, В. К. Лусис, В. П. Кадыш, *ХТС*, 1263 (1980).
16. J. Ogle, J. Stradins, L. Baumanes, *Electrochim. Acta*, **39**, 73 (1994).
17. C. López-Alarcón, L. J. Núñez-Vergara, J. A. Squella, *Electrochim. Acta*, **48**, 2505 (2003).
18. *Органикум. Практикум по органической химии*, пер. с нем., **2**, Мир, Москва, 1979, с. 147.
19. М. Р. Тарасевич, Е. И. Хрущева, В. Ю. Филиновский, *Вращающийся дисковый электрод с кольцом*, Наука, Москва, 1987, с. 247.
20. D. Clark, M. Fleishmann, D. Pletcher, *J. Electroanal. Chem.*, **36**, 137 (1972).
21. А. Ф. Мишнев, С. В. Беляков, *Кристаллография*, **33**, 835 (1988).
22. G. M. Sheldrick, *Crystallographic Computing*, **6**, H. D. Flack, L. Parkanyi, K. Simon (Eds.), IUCr and Oxford Univer. Press, 1993, p. 110.
23. S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, N. Stewart, K. Shankland, *maXus Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*. Bruker Nonius, The Netherlands, MacScience, Japan & The Univer. of Glasgow, 1999.

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

Поступило в редакцию 29.10.2004