

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**JAUNU 1,4-DIHIDROIZONIKOTĪNSKĀBES  
ATVASINĀJUMU SINTĒZE UN TO FIZIKĀLI  
ĶĪMISKO ĪPAŠĪBU RAKSTUROJUMS**

PROMOCIJAS DARBS

Autors: Inguna Goba

Studenta apliecības Nr.: ig09306

Darba vadītājs: Dr.habil.ķīm. Edvards Liepiņš

RĪGA  
2015

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā laika posmā no 2009. gada līdz 2014.gadam. Darbs veikts ar Eiropas Sociālā fonda projekta "Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē" Nr.2009/0138/ 1DP/1.1.2.1.2./ 09/IPIA/VIAA/004 finansiālu atbalstu.



Darba zinātniskais vadītājs: Dr.h.ķīm. Edvards Liepiņš

Darba recenzenti:

- 1) Dr.h.ķīm. Andris Zicmanis, Latvijas Universitāte;
- 2) Dr.h.ķīm. Raimonds Valters, Rīgas Tehniskā universitāte;
- 3) Dr.ķīm. Brigita Vīgante, Latvijas Organiskās sintēzes institūts.

Promocijas darba aizstāvēšana notiks Latvijas Universitātes Ķīmijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē 2015. gada 16. aprīlī Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātē Kr. Valdemāra ielā 48.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes bibliotēkā Rīgā, Kalpaka bulvārī 4.

# SATURS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS .....	4
IEVADS .....	5
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	10
1.1. 1,4-DHP sintēze .....	10
1.2. 1,4-DHINS atvasinājumu sintēze .....	12
1.3. 1,4-DHINS pārvērtības paaugstinātā temperatūrā .....	14
1.4. Racēmisku 1,4-DHINS atvasinājumu sadalīšana .....	17
1.5. 1,4-DHP oksidēšana .....	18
1.6. 4,4-Diaizvietoti 1,4-DHP un to elektroķīmiskā iegūšana .....	21
1.7. 1,4-DHP konformācijas pētījumi .....	23
1.8. 1,4-DHP struktūras KMR pētījumi .....	25
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS .....	27
2.1. Simetriski un nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sintēze .....	27
2.1.1. 1,4-DHINS sintēze .....	27
2.1.2. 1,4-DHINS metilesteru sintēze .....	33
2.1.3. 1,4-DHINS metilesteru N-metilēšana .....	35
2.2. Nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sadalīšana optiskajos izomēros .....	39
2.3. 1,4-DHINS atvasinājumu elektroķīmiskie pētījumi .....	54
2.4. 1,4-DHINS atvasinājumu stereoķīmijas pētījumi .....	64
2.5. 1,4-DHINS atvasinājumu KMR pētījumi .....	71
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA .....	82
3.1. Lietotie reaģenti, metodes un aparatūra .....	82
3.2. Sintēžu apraksti .....	84
3.3. Preparatīvā elektrolīze .....	110
SECINĀJUMI .....	123
LITERATŪRAS SARAKSTS .....	125
PIELIKUMS .....	139

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

1,4-DHP – 1,4-dihidropiridīns;  
1,4-DHINS – 1,4-dihidroizonikotīnskābe;  
<sup>1</sup>H-KMR – ūdeņraža kodolu magnētiskā rezonanse;  
<sup>13</sup>C-KMR – oglekļa-13 kodolu magnētiskā rezonanse;  
<sup>15</sup>N-KMR – slāpekļa-15 kodolu magnētiskā rezonanse;  
FID – brīvās indukcijas dzišanas signāls (*free induction decay*);  
m.d. – miljonā daļa;  
1D – viendimensiju;  
2D – divdimensiju;  
 $\delta$  – signāla ķīmiskā nobīde KMR spektrā;  
gHSQC – korelācija heterokodoliem, izmantojot vienkvantu gradientu selekciju (*gradient-selected heteronuclear single quantum correlation*);  
gHMBC – korelācija starp heterokodoliem, izmantojot saistību caur vairākām saitēm (*gradient enhanced heteronuclear multiple bond correlation*);  
SAS – struktūras-aktivitātes saistība;  
*ee* – enantiomērais pārkums;  
IPE – *izo*-propilēteris;  
*t*-BuOMe – *terc*-butilmetilēteris;  
DMF – dimetilformamīds;  
DMSO – dimetilsulfoksīds;  
CHCl<sub>3</sub> – hloroforms;  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – metilēnhlorīds;  
CH<sub>3</sub>CN – acetonitrils;  
H<sub>2</sub>O – ūdens;  
CH<sub>3</sub>OH – metanols;  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH – etanols;  
NaClO<sub>4</sub> – nātrija perhlorāts;  
CH<sub>3</sub>ONa – nātrija metoksīds;  
NaH – nātrija hidrīds;  
NaOH – nātrija hidroksīds;  
DDQ – 5,6-diciāno-2,3-dihloro-1,4-benzohinons;  
DFT – blīvuma funkcionālā teorija;  
PBF – *Poisson Boltzmann Finite* metode;  
B3LYP – *Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr-parametrizācija kvantu ķīmiskajos aprēķinos*.

## IEVADS

Slāpekli saturošo heterociklu rindā jau vairākus gadu desmitus īpaša uzmanība tiek pievērsta 1,4-dihidropiridīniem (1,4-DHP). Tomēr līdz šim maz pētīti ir 1,4-dihidro-izonikotīnskābes (1,4-DHINS) atvasinājumi, kaut arī šo savienojumu rindā atklātas vairākas bioloģiski aktīvas vielas. 1,4-DHINS atvasinājums *gammapirons* stimulē atmiņas procesu un izraisa ilgstošu neiromediācijas intensifikāciju [1], *glutapirons* uzrāda antikonvulsanta īpašības un pretstresa aktivitāti [2-4], savukārt *tauropironam* piemīt spēcīga antiagregatīvā iedarbība [5]. Līdz šim maz pazīstamie 1,4-DHINS atvasinājumi būtu perspektīvi prekursori sistemātiskiem pētījumiem jaunu bioloģiski aktīvu savienojumu sintēzei.

Literatūrā ir ļoti maz informācijas par nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sintēzi, kur karboksilgrupa novietota heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī. Vairumā gadījumu zināmi 4-arilaizvietoti 1,4-DHP ar karboksilgrupu cikla C<sub>3</sub>- vai C<sub>5</sub>-stāvoklī. Ļoti svarīgi izstrādāt metodes hirālu 1,4-DHINS atvasinājumu iegūšanai un to optiskās tīrības kontrolēšanai, tādēļ ka hirālitate būtiski ietekmē daudzu bioloģiski aktīvu savienojumu farmakoloģisko iedarbību, t.i., enantiomēru bioloģiskās īpašības var savstarpēji krasi atšķirties un būt pat ar pretēju iedarbību [6]. Optiskās tīrības noteikšanai būtu ērti lietot KMR spektroskopijas metodes, tomēr 1,4-DHP, kā arī 1,4-DHINS gadījumā pagaidām nav izstrādātas labas metodes optiskās tīrības kontrolei.

Jaunu bioloģiski aktīvu savienojumu raksturošanā būtiski ir 1,4-DHINS atvasinājumu struktūras pētījumi. Izmantojot KMR spektroskopijas, rentgendifrakcijas analīzes un elektroķīmijas metodes, kā arī kvantu ķīmiskos aprēķinus, iespējams iegūt pilnīgāku ainu par jaunsintezēto savienojumu elektronisko un telpisko uzbūvi, kas svarīga tālākajos bioloģiskās aktivitātes pētījumos.

### **Darba mērķis:**

- 1) padarīt pieejamus 1,4-DHINS tipa savienojumus, uzlabojot to sintēzes metodes;
- 2) izpētīt un salīdzināt iegūto 1,4-DHINS atvasinājumu īpašības, izmantojot KMR spektroskopijas, rentgendifrakcijas analīzes un elektroķīmijas metodes, kā arī kvantu ķīmiskos aprēķinus;
- 3) izstrādāt metodi hirālu 1,4-DHINS atvasinājumu optiskās tīrības kontrolei, izmantojot KMR spektroskopiju;
- 4) noskaidrot redoksreakciju mehānismus mazpētītajiem 1,4-DHINS atvasinājumiem.

Mērķa sasniegšanai izvirzīti vairāki **darba uzdevumi**:

- 1) izstrādāt metodes 1,4-DHINS atvasinājumu iegūšanai ar iespējami atšķirīgiem aizvietotājiem heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvokļos;
- 2) sintezētajiem 1,4-DHINS atvasinājumiem reģistrēt <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C un <sup>15</sup>N KMR spektrus, iegūt molekulu telpiskos modeļus, izmantojot rentgendifrakcijas analīzes metodi. Iegūto parametru interpretācijai izmantot kvantu ķīmiskos aprēķinus;
- 3) analizēt 1,4-DHINS diastereomērus, izmantojot hirālas amīnu bāzes, un izstrādāt metodes to sadalīšanai optiski tīros savienojumos;
- 4) izstrādāt metodes iegūto 1,4-DHINS atvasinājumu oksidēšanai līdz piridīnija sālim, saglabājot vai eliminējot cikla C<sub>4</sub>-stāvoklī esošo aizvietotāju. Iegūt 4,4-diaizvietotus 1,4-DHINS atvasinājumus, elektroķīmiski reducējot piridīnija sāli alkilhalogenīdu klātbūtnē.

### **Promocijas darba zinātniskā novitāte**

Izstrādātas jaunas un uzlabotas jau esošās metodes virknei jaunu simetriski un nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu iegūšanai ar iespējami atšķirīgiem aizvietotājiem heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvokļos. Izpētītas sintezēto 1,4-DHINS atvasinājumu elektroķīmiskās īpašības un oksidēšanas mehānisms aprotonā vidē, izstrādātas efektīvas metodes piridīnija sāļu elektrosintēzei, kā arī jaunu 4,4-diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sintēzei, elektroķīmiski reducējot piridīnija sāli dažādu alkilhalogenīdu klātbūtnē. Izstrādāta efektīva metode racēmisku 1,4-DHINS enantiomēru atšķiršanā, kā arī optiskās tīrības kontrolē, izmantojot KMR spektroskopiju. Pirmo reizi 1,4-DHINS atvasinājumiem veikta sistemātiska rentgendifrakcijas, kvantu ķīmisko aprēķinu un KMR datu analīze. Pirmo reizi 1,4-DHINS atvasinājumu raksturošanā un izpētē izmantotas <sup>15</sup>N KMR ķīmiskās nobīdes. Noskaidrota heterociklā esošo aizvietotāju ietekme uz 1,4-DHINS struktūras telpisko un elektronisko uzbūvi.

### **Promocijas darba praktiskā nozīme**

Darba rezultātā tiek piedāvāti jauni 1,4-DHINS atvasinājumi – standartvielas tālākiem zinātniskajiem pētījumiem dažādās pasaules valstu universitātēs un pētniecisko centru laboratorijās ar tālāku perspektīvu jaunu bioloģiski aktīvu savienojumu meklējumos. Darbā izstrādātās metodes 1,4-DHINS atvasinājumu iegūšanai ir daudz efektīvākas par līdz šim literatūrā zināmajām, un tās varētu sekmīgi pielietot arī citu 1,4-DHINS analogu sintēzei.

Iegūtie rezultāti par potenciāli bioloģiski aktīvo 1,4-DHINS atvasinājumu redoksreakciju mehānismiem izmantojami 4,4-diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu iegūšanai elektrosintēzē, kā arī bioloģisko procesu norises izskaidrošanai. Darbā veiktā sistemātiskā rentgendifrakcijas un KMR spektroskopijas datu analīze ļāvusi noskaidrot, kā aizvietotāji 1,4-DHINS molekulā ietekmē tās telpisko uzbūvi kristāliskā stāvoklī un šķīdumā, kas varētu būt viens no noteicošiem faktoriem šo savienojumu farmakoloģiskai aktivitātei. Iegūtās  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  un  $^{15}\text{N}$  ķīmiskās nobīdes un spinu sadarbības konstanšu vērtības būtiski papildina literatūras datus savienojumiem ar līdzīgām struktūrām.

### Promocijas darba rezultātu aprobācija

#### *Zinātniskās publikācijas*

1. Goba I.; Turovska B.; Stradins J.; Turovskis I.; Liepinsh E.; Belyakov S. Electrochemical synthesis of 1,2,3,4,4,5,6-substituted 1,4-dihydropyridines. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2007**, 43(2), 175-186.
2. Turovska B.; Goba I.; Turovskis I.; Grinberga S.; Belyakov S.; Stupnikova S.; Liepinsh E.; Stradins J. Electrochemical oxidation of 4-monoalkyl-substituted 1,4-dihydropyridines. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2008**, 44(12), 1483-1490.
3. Goba I.; Turovska B.; Belyakov S.; Liepinsh E. Synthesis of novel unsymmetrically substituted 1,4-dihydroisonicotinic acid and its derivatives. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2013**, 49(5), 726-735.
4. Goba I.; Liepinsh E.  $^{15}\text{N}$  NMR of 1,4-Dihydropyridine Derivatives. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, 51, 391-396.
5. Goba I.; Turovska B.; Belyakov S.; Liepinsh E. Synthesis, spectroscopic and conformational analysis of 1,4-dihydroisonicotinic acid derivatives. *J. Mol. Struct.* **2014**, 1074, 549-558.

#### *Konferenču tēzes*

1. Turovska B.; Goba I.; Dravniece A.; Laukmans K. Electrochemical oxidation of 2,6-dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine isotopomers. In *Resumes, Journees d'Electrochimie = JE09*, 6-10 juillet, **2009**: 2-P-07, 59. Sinaia, Roumanie.
2. Goba I.; Turovska B.; Liepinsh E. Synthesis and studies of Unsymmetrically Substituted 1,4-Dihydropyridines. In *Program & Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis (BOS-2010) Balticum Organicum Syntheticum, June 27-30, **2010**: PO46, 104. Riga, Latvia.
3. Lielpetere A.; Goba I.; Turovska B. Investigation of 4-dimethoxymethyl- and 4-formyl-substituted 1,4-dihydropyridine redox reactions. In *Abstracts Book*, XII Iberian Meeting of Electrochemistry, XVI Meeting of the Portuguese Electrochemical Society, September 8-11, **2010**, PE 10, 101. Instituto Superior de Engenharia de Lisboa.
4. Goba I.; Liepinsh E. Structural Models for 1,4-Dihydropyridine Binding to Receptors. In *Book of abstracts*, EAST-NMR regional meeting NMR complementary tools for chemistry and biology research, June 15-17, **2011**, 22. Riga, Latvia.

5. Goba I.; Birkmane K.; Liepinsh E. In silico modelling and NMR studies of the enantioselectivity in lipase-catalyzed transesterification reactions of 1,4-dihydropyridines. In *Seventh Framework Programme*, 2nd EAST NMR Young Investigators' Meeting, May 16-18, **2012**, P3. Bratislava, Slovakia.
6. Lielpētere A.; Goba I.; Turovska B. Synthesis and electrochemical investigation of 4-formyl substituted 1,4-dihydropyridines. In *Program & Books of Abstracts Third Regional Symposium on Electrochemistry*, OEH-P-04, South-East Europe, May 13-17, **2012**, 43. Bucharest, Romania.
7. Goba I.; Liepinsh E. Structural model for 1,4-dihydropyridine binding to GPR109A. In *Program and Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2012), 1-4 July, **2012**: PO36, 83. Tallinn, Estonia.
8. Lielpētere A.; Turovska B.; Goba I. Diastereomeric Atropisomers of 1,4-Dihydropyridines. In *Program and Abstract Book*, XVth International Conference Heterocycles in Bio-organic Chemistry, May 27th-30th (Poster presentations/PO 092), Riga, Latvia, **2013**, 149.
9. Goba I.; Liepinsh E. Spectroscopic and conformational analysis of symmetrical and unsymmetrical 1,4-dihydroisonicotinic acid derivatives. In *Program and Abstract Book*, EUROMAR 2014 Magnetic Resonance Conference, June 29th-3rd (Poster presentations/SM 493), Zurich, Switzerland, **2014**, 202.

## Pateicība

Šī darba izstrādāšana nebūtu iespējama bez daudzu citu cilvēku līdzdalības. Es vēlos pateikties šiem cilvēkiem par viņu nesavtīgo darbu, sadarbību un dalīšanos ar zināšanām.

Pirmkārt, visdziļāko pateicību vēlos izteikt promocijas darba zinātniskajam vadītājam Dr. Edvardam Liepiņam par zinātniskajām idejām un diskusijām darba izstrādes gaitā.

Otrkārt, vēlos izteikt dziļu pateicību Dr. Baibai Turovscai par ieguldījumu manas zinātniskās darbības pirmsākumos, kas sākās ar elektroķīmijas metožu apguvi un pielietošanu organiskajā ķīmijā, kā rezultātā viņas vadībā izstrādāti mani bakalaura un maģistra darbi.

Sirsnīgi pateicos Latvijas Organiskās sintēzes institūta Fizikāli-organiskās ķīmijas ilggadējam laboratorijas vadītājam akadēmiķim Jānim Stradiņam un kolektīvam par pastāvīgo atbalstu darba gaitā.

Lielu pateicību vēlos izteikt cilvēkiem, kas palīdzējuši sasniegt darba rezultātus:

Dr. Sergejam Beļakovam par rentgenstruktūranalīzes veikšanu;

Dr. Solveigai Grīnbergai, Mg. Eduardam Sevostjanovam un Dr. Ilvai Nakurtei par hromatogrāfijas analīžu veikšanu;

Dr. Marinai Petrovai par infrasarkanā spektra uzņemšanu;

Mg. Emmai Sarulei par elementanalīzes veikšanu;

Mg. Ludmilai Gridņevai par īpatnējās optiskās griešanas vērtības noteikšanu.



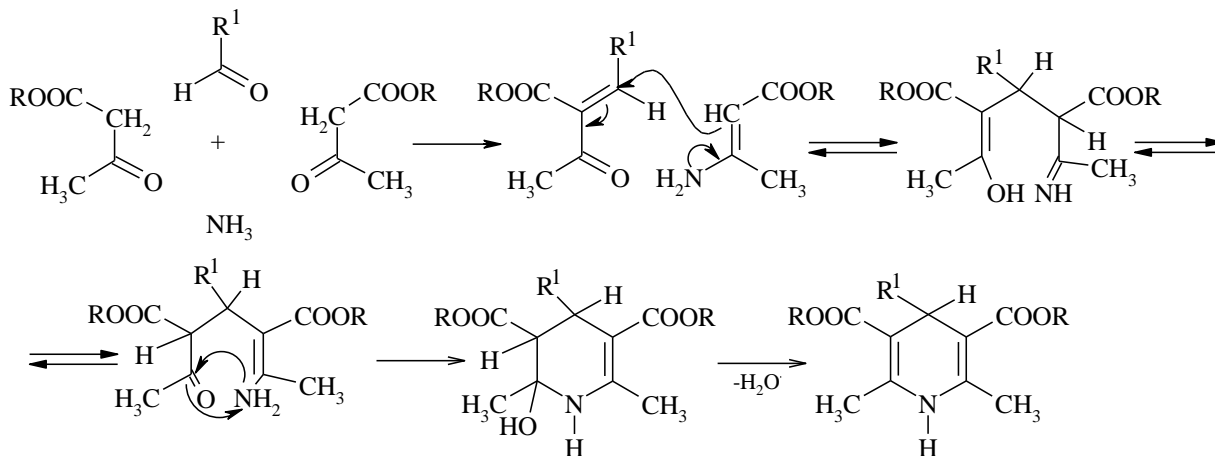
Īpaši sirsnīgi pateicos par atbalstu, nenovērtējamo pacietību un sapratni savai ģimenei un draugiem manu doktorantūras studiju laikā.

Visbeidzot, es vēlos pateikties Latvijas Universitātei, Latvijas Organiskās sintēzes institūtam un Eiropas Sociālajam fondam (līgums 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2./09/IPIA/VIAA/004) par finansiālu atbalstu manu doktorantūras studiju laikā.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. 1,4-DHP sintēze [7, 8]

Pirmo 1,4-DHP sintēzes metodi publicēja vācu ķīmiķis A. Hančs jau 1882. gadā [9] un tā nosaukta viņa vārdā. Detalizēts šīs reakcijas mehānisms aprakstīts A. Katrička darbā [10]. Orģinālās Hanča sintēzes produkti ir simetriski aizvietoti 1,4-DHP (Hanča esteri), kurus iegūst aldehīda, amonjaka un acetetiķskābes estera kondensācijas reakcijā (1.1. att.).



### 1.1. att. Klasiskā Hanča sintēze simetrisku 1,4-DHP iegūšanai

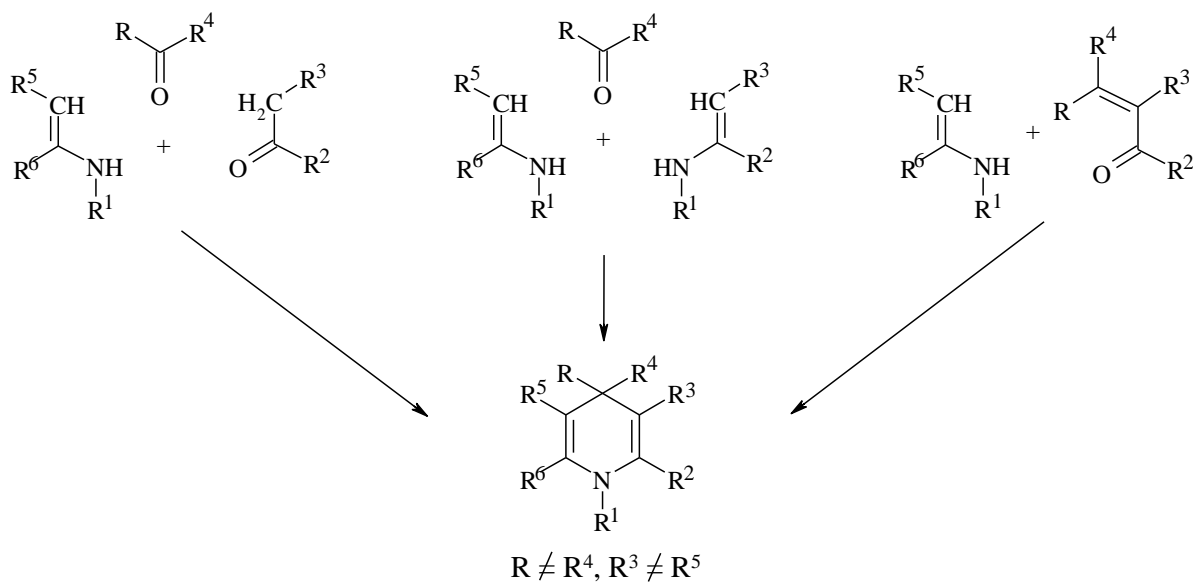
Neaizvietots 1,4-DHP cikls pirmo reizi tika iegūts 1965. gadā [11], un tas, pretēji Hanča sintezētajam 2,6-dimetil-3,5-dietoksikarbonil-4-metil-1,4-dihidropiridīnam, izrādījās nestabils savienojums. Vēlākie pētījumi [12] parādīja, ka 1,4-DHP struktūru būtiski stabilizē elektronakceptori aizvietotāji (COR, COOR, CN, NO<sub>2</sub>) heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvokļos.

Heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī iespējams ievadīt dažādus aizvietotājus, izmantojot alifātiskus, aromātiskus, spiroaldehīdus un heterocikliskus aldehīdus, kā arī ogļhidrātu atvasinājumus, kas satur aldehīda grupu [13].

Hanča sintēzē parasti iegūst *N*-neaizvietotus 1,4-DHP, kas ir vājas skābes, un to anjonu iegūšanai nepieciešama stipra bāze (NaH, NaOH). Aptonā vidē inertā atmosfērā apstrādājot iegūtos 1,4-DHP anjonus ar alkilhalogenīdu, iegūst *N*-alkilaizvietotus 1,4-DHP [14, 15]. Par efektīvu metodi atzīta arī 1,4-DHP *N*-alkilēšana, izmantojot starpfāžu katalizatorus [16, 17].

Mūsdienās ir izstrādātas vairākas jaunas 1,4-DHP iegūšanas metodes, kā arī modificēta Hanča sintēze nesimetrisku, policiklisku u. c. dihidropiridīnu sintēzei [18-21]. Modificēta Hanča sintēzē metilēnkarbonilsavienojumus aizstāj ar vienu vai divām enamīna molekulām

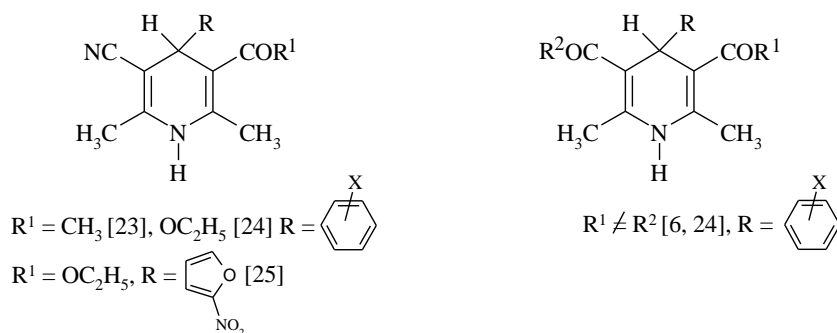
(1.2. att.). Metodes trūkums ir simetriski aizvietotu 1,4-DHP, kā arī 1,2,3,4-tetrahidropirimidīnu kā blakus produktu rašanās nesimetrisku 1,4-DHP sintēzē.



### 1.2. att. Modificētā Hanča sintēze nesimetrisku 1,4-DHP iegūšanai

Pēdējā laikā īpaša uzmanība tiek pievērsta nesimetriski aizvietotu 1,4-DHP iegūšanai un izpētei [22]. 1,4-DHP molekula, kurai aizvietotāji C<sub>3,5</sub>-stāvokļos nav vienādi, kļūst hirāla attiecībā pret heterocikla 4-vietas aizvietotāju. Optiskajiem izomēriem (enantiomēriem) ir vienādas fizikāli ķīmiskās īpašības, taču farmakoloģiskā aktivitāte var ievērojami atšķirties vai pat būt pilnīgi pretēja [6, 22]. Neraugoties uz enantiomēru dažādo iedarbību, līdz šim pasaules medicīnas praksē ļoti bieži tiek lietoti preparāti racēmisko maisījumu veidā (ja nav būtiskas atšķirības to aktivitātē un toksicitātē).

Līdz šim sintezēti daudzi nesimetriski 1,4-DHP ar ciāno-, acetil-, vai esteru grupām un to tālākām modifikācijām, kur heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī ir aromātiski atlikumi [6, 23-39] (1.3. att.).



### 1.3. att. Nesimetriski aizvietotu 1,4-DHP pārstāvji

Cits paņēmiens 1,4-DHP iegūšanai ir piridīna/piridīnija aromātiskās sistēmas reducēšana, izmantojot dažādu metālu hidrīdus, metālorganiskos savienojumus u.c. reducētājus [40].

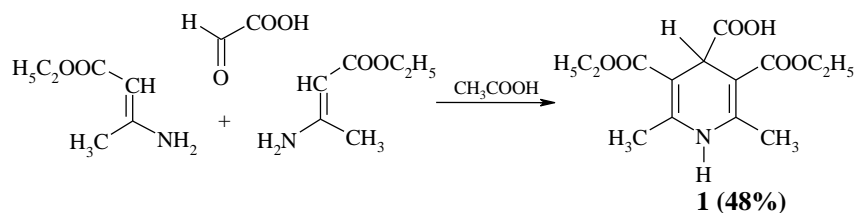
Heterociklā pilnīgi aizvietotu 1,4-DHP sintēzi apgrūtina aizvietotāju stēriskie efekti, lai gan 4,4-dimetilaizvietoti 1,4-DHP ir iegūti [41, 42]. Starp tiem visvairāk pētītais ir heterociklā pilnīgi aizvietotais 3,5-diciano-1,2,4,4,6-pentametil-1,4-dihidropiridīns [41].

## 1.2. 1,4-DHINS atvasinājumu sintēze [7, 8]

### 1.2.1. Simetriski aizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sintēze

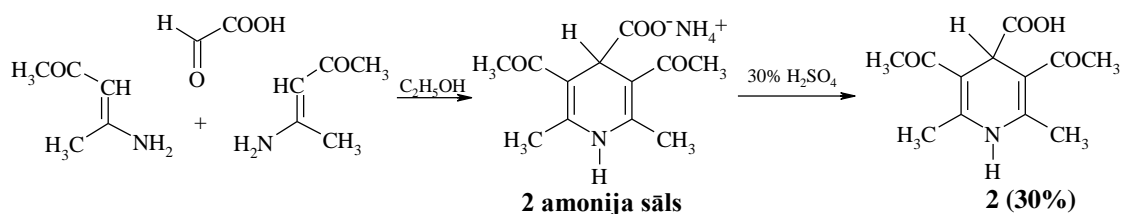
Modificēto Hanča sintēzi (1.2. att.) var izmantot 1,4-dihidroizonikotīnskābes atvasinājumu iegūšanai. Šādi savienojumi sintezēti salīdzinoši maz, starp tiem populārākie ir simetriskie 3,5-dietoksikarbonil-, 3,5-diacetil- un 3,5-diciānoaizvietotie 1,4-DHINS atvasinājumi [43-45].

3,5-Dietoksikarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**1**) sintēze veikta ledus etiķskābē +10 °C temperatūrā ar 48% iznākumu [43] (1.4. att.).



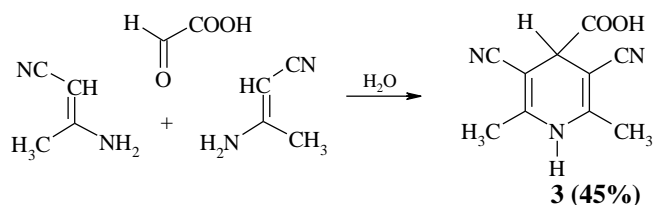
### 1.4. att. 3,5-Dietoksikarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**1**) iegūšana

3,5-Diacetil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābe (**2**) iegūta ar vidēju iznākumu, sintēzi veicot etanolā. 1,4-DHINS **2** iznākumu temperatūra praktiski neiespaido, piemēram, reakciju veicot +10 °C temperatūrā, produkta iznākums ir 23% [43], bet istabas temperatūrā – 30% [44]. Turklāt, reakcijas primārais produkts ir 3,5-diacetil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes amonija sāls (**2 amonija sāls**), kuru apstrādājot ar 30% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> šķīdumu, iegūst attiecīgo skābi (1.5. att.).



### 1.5. att. 3,5-Diacetil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**2**) iegūšana

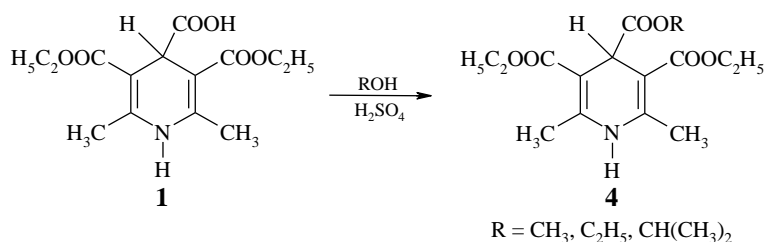
Savukārt ūdenī ( $\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), reaģējot glioksālskābei ar 2 ekvivalentiem 3-amino-krotononitrila, iegūta 3,5-diciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābe (**3**) ar 45% iznākumu [45] (1.6. att.).



### 1.6. 3,5-Diciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**3**) iegūšana

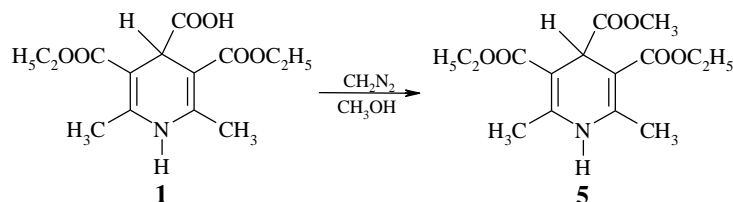
Iegūtie simetriski aizvietotie 1,4-DHINS atvasinājumi **1-3** ir termiski nestabili savienojumi [44-46].

1,4-DHINS **1** esterificēšanas reakcijā ar metil-, etil- vai izopropilspirtiem katalītiska sērskābes daudzuma klātbūtnē ar labiem iznākumiem (65-90%) iegūst atbilstošus 1,4-DHINS esterus **4** [47] (1.7. att.).



### 1.7. att. 1,4-DHINS **1** esterificēšanas reakcija

Vēl viena pieeja, kas minēta literatūrā [44-45, 48], kā iegūt 1,4-DHINS esterus ar labiem iznākumiem (48-70%), ir karbonskābes esterificēšanas reakcija ar diazometānu (1.8.att.).



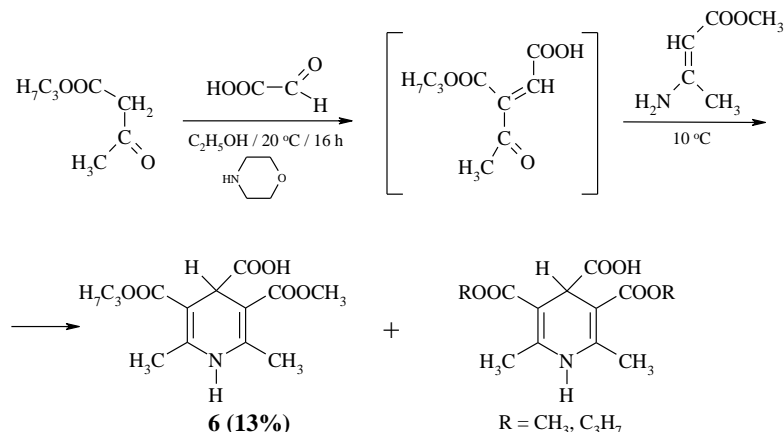
### 1.8. att. 1,4-DHINS **1** esterificēšanas reakcija, izmantojot diazometānu

#### 1.2.2. Nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sintēze

Literatūrā ir ļoti maz informācijas par nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sintēzi [49]. Turklāt secināts, ka šādu savienojumu sintēze nav efektīva. Izmantojot trīs komponentu reakciju (glioksālskābe, alkilacetoacetāts un alkil-3-aminokrotonāts), iegūts nesadalāms produktu maisījums, kurā konstatēta simetriski aizvietotu 1,4-DHINS klātbūtne.

Simetriski un nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS maisījuma hromatogrāfiskā sadalīšana atzīta par problemātisku [49].

Tomēr nesimetrisko 2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-5-propoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābi **6** izdevies iegūt, realizējot pakāpenisku divu komponentu sintēzi katalizatoru klātbūtnē [49] (1.9. att.).

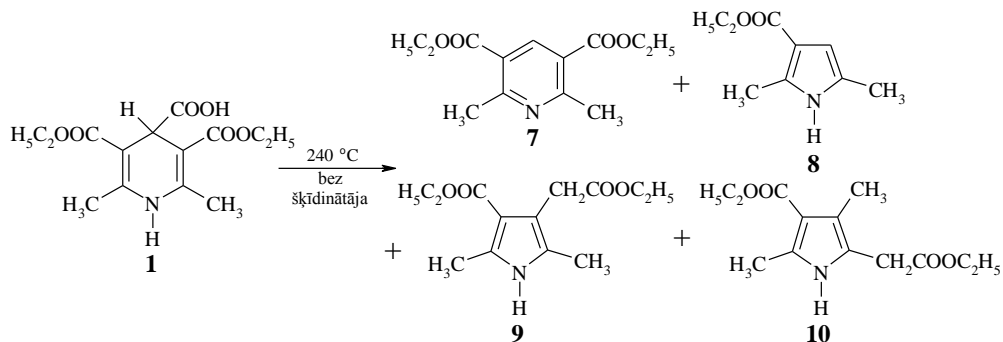


1.9. att. 2,6-Dimetil-3-metoksikarbonil-5-propoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**6**) iegūšana

Iegūtā savienojuma **6** iznākums (13%) ir ievērojami mazāks, salīdzinot ar simetriski aizvietotu 1,4-dihidroizonikotīnskābi **1-3** (30-48%) [43-45]. Nesimetrisko 1,4-DHINS **6** no reakcijas maisījuma izdevies nodalīt ar kristalizēšanas palīdzību etilacetātā pazeminātā temperatūrā [49].

### 1.3. 1,4-DHINS pārvērtības paaugstinātā temperatūrā [8]

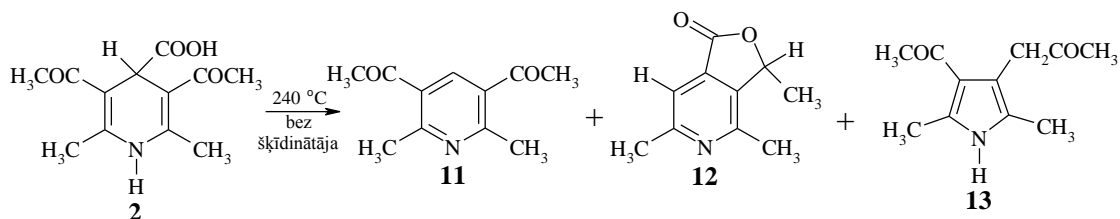
Literatūrā pētītas simetriski aizvietotu 1,4-dihidroizonikotīnskābes atvasinājumu pārvērtības paaugstinātā temperatūrā [44-46]. Konstatēts, ka, sildot 240 °C temperatūrā 3,5-dietoksikarbonil-1,4-DHINS **1**, jau pēc 5 minūtēm iegūst trīs produktu maisījumu – piridīnu **7** (6%), pirolus **8** (40%), **9** (45%) un **10** (zīmes) (1.10. att.) [46].



1.10. att. 1,4-DHINS **1** pārvērtības paaugstinātā temperatūrā

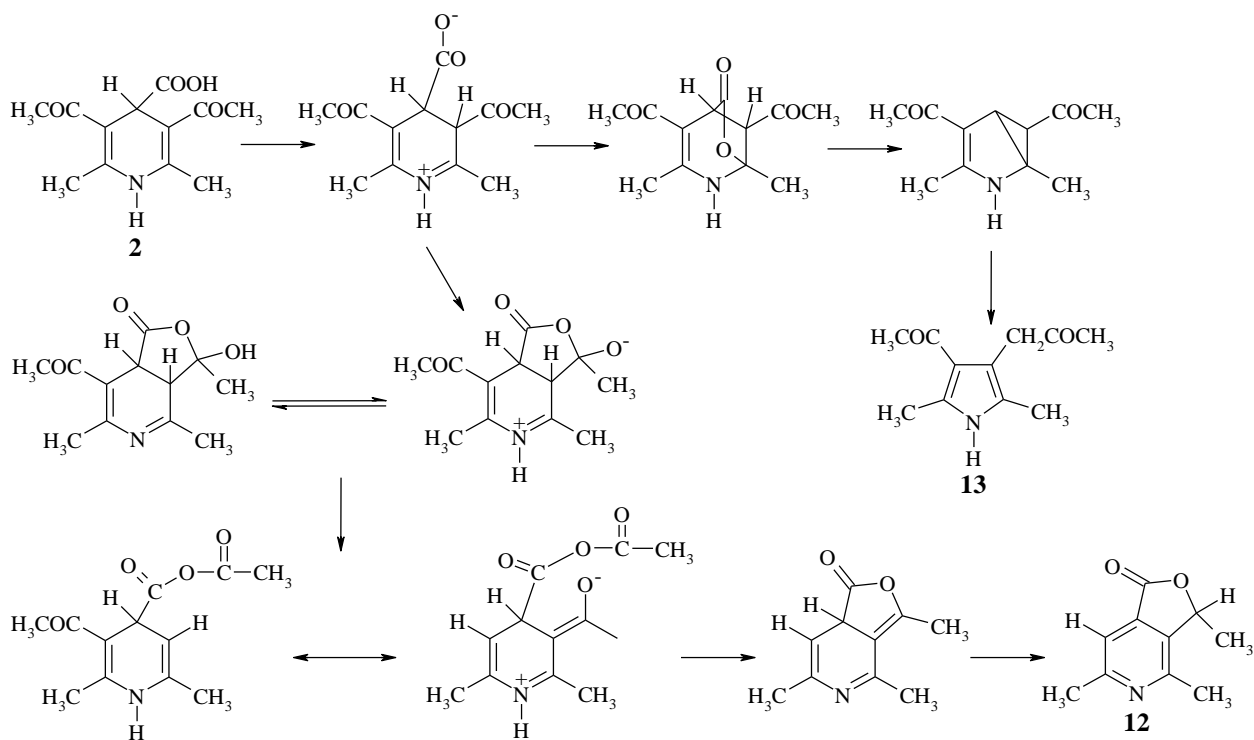
Šo pašu produktu maisījumu dažādās procentuālajās attiecībās iegūst, skābi **1** sildot atšķirīgos šķīdinātājos (diglīms, DMF, 4-etilpiridīns, sviestskābe) [46]. Sildot piridīnā vai etiķskābē, 1,4-DHINS **1** ir stabila [46].

Sildot 240 °C temperatūrā (slāpekļa atmosfērā) 3,5-diacetil-1,4-DHINS **2**, iegūst piridīna **11** (zīmes), laktona **12** (88%) un pirola **13** (8%) maisījumu (1.11. att.) [44].



1.11. att. 1,4-DHINS **2** pārvērtības paaugstinātā temperatūrā

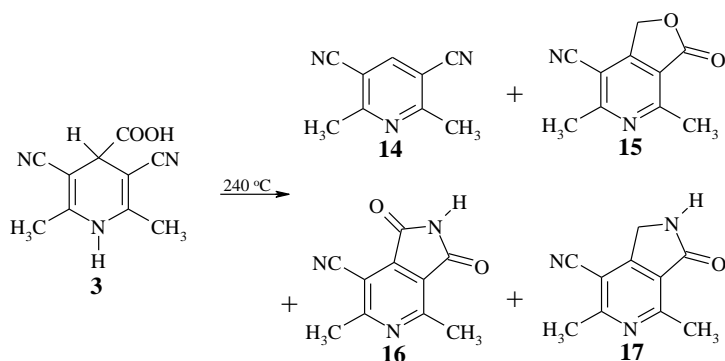
Autori [39] iegūto produktu **12** un **13** veidošanos skaidro shēmā (1.12. att.).



1.12. att. 3,5-Diacetil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**2**) termisko pārvērtību mehānisms

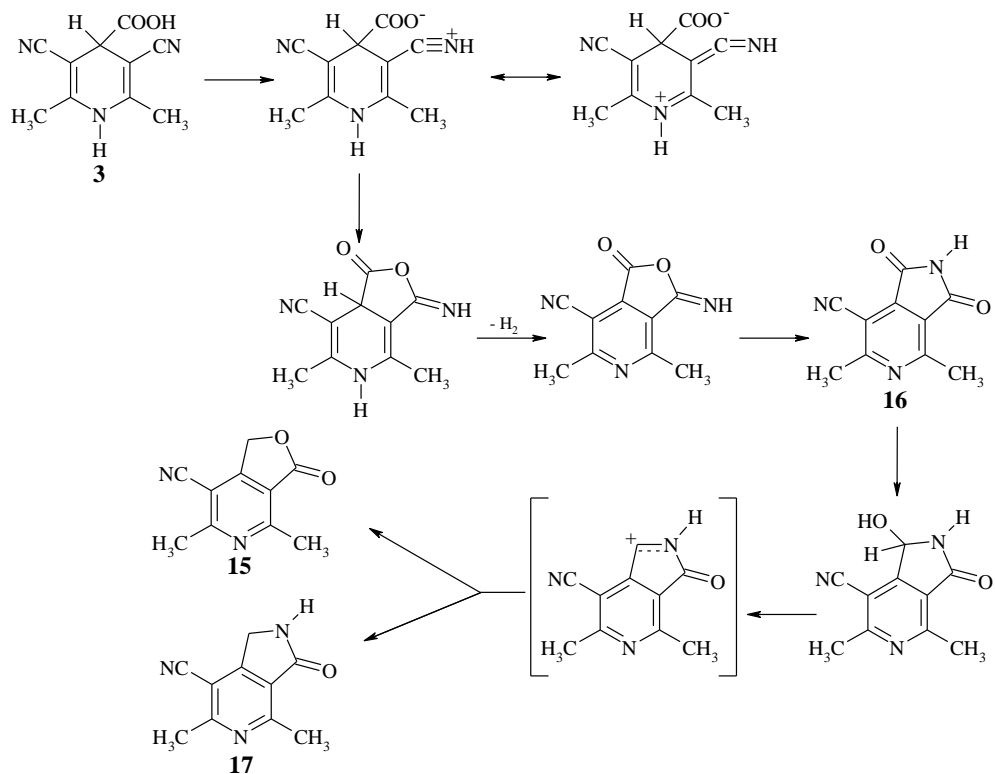
3,5-Diacetil-1,4-DHINS **2** sildot dažādos šķīdinātājos, iegūst šo pašu produktu maisījumu, bet atšķirīgās procentuālās attiecībās [44].

Līdzīgas pārvērtības novērotas [45] arī sildot slāpekļa atmosfērā 3,5-diciāno-1,4-DHINS **3**; iegūtais produktu maisījums satur piridīnu **14** (10%), laktonu **15** (5%), imīdu **16** (23%) un laktāmu **17** (14%)\* (1.13. att.).



1.13. att. 1,4-DHINS **3** pārvērtības paaugstinātā temperatūrā

Produktu **15-17** iespējamais veidošanās mehānisms attēlots shēmā (1.14. att.).



1.14. att. 3,5-Diciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**3**) termisko pārvērtību mehānisms

Tos pašus produktus **14-17** atšķirīgās procentuālās attiecībās iegūst, skābi **3** sildot dažādos šķīdinātājos [45].

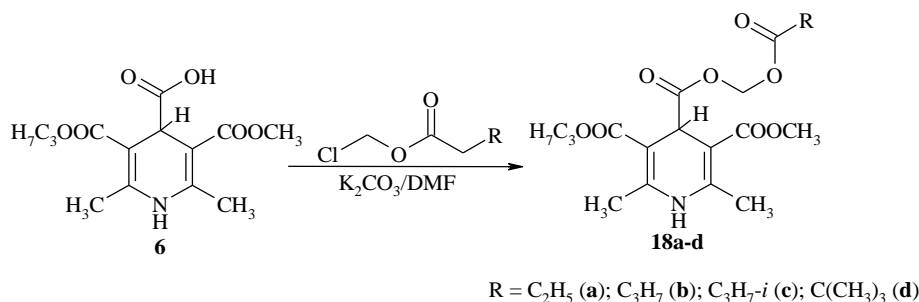
\* pārējie produkti nav identificēti.



#### 1.4. Racēmisku 1,4-DHINS atvasinājumu sadalīšana

Līdz pat šim laikam literatūrā ir ļoti maz datu par racēmiskas 1,4-DHINS sadalīšanu enantiomēros. Vienīgā zināmā metode enantiotīru 1,4-DHINS iegūšanai ir stereoselektīvas enzīmu katalizētas esteru grupu transformācijas reakcijas pielietošana [49]. Zināms, ka enzīmu lietošanai enantiotīru savienojumu iegūšanā ir rinda priekšrocību: plašs komerciāli pieejamo enzīmu klāsts, maigi reakcijas apstākļi, augsta stereoselektivitāte, augsti optiskie un ķīmiskie iznākumi, kā arī metode ir samērā lēta enzīmu reģenerācijas iespēju dēļ. Visbiežāk lietotā enzīmu klase ir hidrolāzes, kas transformē karbonskābju esterus līdz atbilstošām karbonskābēm.

Literatūrā [49] minēts, ka 1,4-DHINS metil- un etilesteri ir stabili daudzu komerciāli pieejamu hidrolāžu klātbūtnē, t.i., nenotiek esteru hidrolīze līdz atbilstošām karbonskābēm. Tādēļ tiek sintezēti 1,4-DHINS aciloksimetilesteri **18a-d**, kas ir enzimātiski labilāki atvasinājumi (1.15. att.) [49].



#### 1.15. att. 1,4-DHINS esteru **18a-d** iegūšana

Sintezēto 1,4-DHINS aciloksimetilesteru **18a-d** lipāzes katalizēta hidrolīze pētīta, pielietojot enzīmus ar dažādu hidrolītisko aktivitāti. Pēc daudziem mēģinājumiem autori norāda, ka enantioselektivitāti būtiski ietekmē izvēlētais enzīms, šķīdinātājs, kā arī temperatūra, pie kuras veic hidrolīzes reakciju (1.1. tabula) [49].

#### 1.1. tabula

#### 1,4-DHINS aciloksimetilesteru **18a-d** lipāzes katalizēta hidrolīze

S-ms	Lipāze	Reakcijas vide	Temp., °C	Laiks	Hidrolīzes enantioselektivitāte		
					Iznākums, %	ee, %	E <sup>c</sup>
<b>18a</b>	<i>Novozym 435</i> <sup>®</sup>	IPE/H <sub>2</sub> O	25	3h	55	52	5,0±0,4
<b>18a</b>	<i>Novozym 435</i> <sup>®</sup>	<i>t</i> -BuOMe/H <sub>2</sub> O	25	3h	35	57	5,8±0,7
<b>18a</b>	<i>Candida rugosa</i>	IPE/H <sub>2</sub> O	25	3h	19	41	1,6±0,05
<b>18a</b>	<i>Candida rugosa</i>	Buferis A <sup>a</sup>	25	3,2h	40	61	5,0±0,4
<b>18a</b>	<i>Candida rugosa</i>	Buferis B <sup>b</sup>	25	17h	38	68	7,9±0,2
<b>18b</b>	<i>Candida rugosa</i>	Buferis B <sup>b</sup>	25	18h	48	66	9,0±0,8
<b>18b</b>	<i>Candida rugosa</i>	IPE/H <sub>2</sub> O	45	5h	58	35	3,2±0,3
<b>18b</b>	<i>Candida rugosa</i>	IPE/H <sub>2</sub> O	4	22h	46	35	2,7±0,4

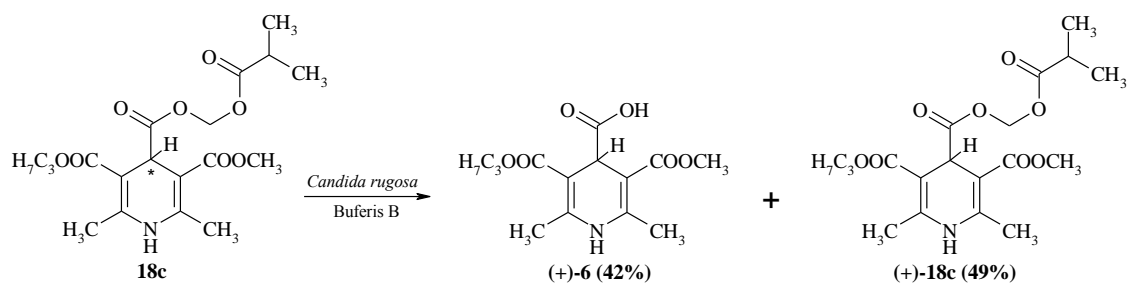
<b>18b</b>	<i>Candida rugosa</i>	IPE/H <sub>2</sub> O	-18	23h	7	38	2,3±0,1
<b>18c</b>	<i>Candida rugosa</i>	Buferis A <sup>a</sup>	25	3h	40	63	7,0±0,7
<b>18c</b>	<i>Candida rugosa</i>	Buferis B <sup>b</sup>	25	6,5h	52	61	8,0±0,7
							<i>E</i> <sub>tot</sub> = 7,9
<b>18d</b>	<i>Candida rugosa</i>	Buferis B <sup>b</sup>	25	12h	0	-	-
<b>18d</b>	<i>Candida rugosa</i>	Buferis B <sup>b</sup>	45	5 dienas	12	9	1,2±0,03
<b>18d</b>	<i>Candida rugosa</i>	IPE/H <sub>2</sub> O	45	4 dienas	21	51	3,7±0,2

<sup>a</sup> Buferis A: 10% CH<sub>3</sub>CN šķīdums 20mM kālija fosfāta bufferī, pH 7,5.

<sup>b</sup> Buferis B: 15% CH<sub>3</sub>CN šķīdums 20mM kālija fosfāta bufferī, pH 7,5.

<sup>c</sup>  $E = E_p = \frac{\ln[1-c(1+ee_p)]}{\ln[1-c(1-ee_p)]}$ ;  $E_{tot} = \frac{\ln[ee_p(1-ee_s)]/[ee_p+ee_s]}{\ln[ee_p(1+ee_s)]/[ee_p+ee_s]}$ .

Apkopojot datus 1.1. tabulā, secināms, ka vislielāko enantioselektivitāti ( $E = 8$ ) uzrāda lipāze *Candida rugosa*, hidrolizējot 1,4-DHINS aciloksimetilesteri **18c** ūdens šķīdumā. Tādēļ savienojums **18c** izvēlēts preparatīvai enzimatiskai hidrolīzei, kuras rezultātā no racēmiska 1,4-DHINS aciloksimetilestera **18c** iegūta enantiotīra 1,4-DHINS (+)-**6** ar 42% iznākumu (1.16. att.) [49].



#### 1.16. att. 1,4-DHINS aciloksimetilestera **18c** lipāzes katalizēta hidrolīze

Reakcijas produktam 1,4-DHINS (+)-**6c** enantiomērais pārkums *ee* ir 61% un (+)-**18c** atlikumam *ee* – 65%. *Candida rugosa* hidrolīzes reakcijas gaitai sekots līdz ar A1ŠH [49].

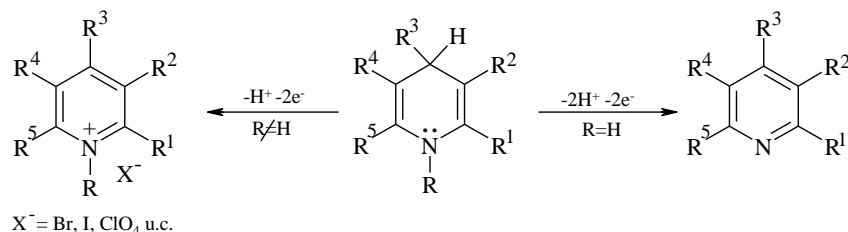
#### 1.5. 1,4-DHP oksidēšana [7]

1,4-DHP oksidēšana līdz atbilstošajam piridīna atvasinājumam ir pamatā šo savienojumu metabolismam bioloģiskajos procesos, tādēļ šo procesu pētījumi ir aktuāli arī šodien [50-54]. Postulēti šādi 1,4-DHP oksidēšanas mehānismi:

- 1) vienpakāpes – hidrīda pārnese [55];
- 2) divpakāpju – elektrona un tam sekojoša ūdeņraža atoma eliminēšana [56];
- 3) trīspakāpju – elektrona pārnese, protona pārnese un elektrona pārnese [57].

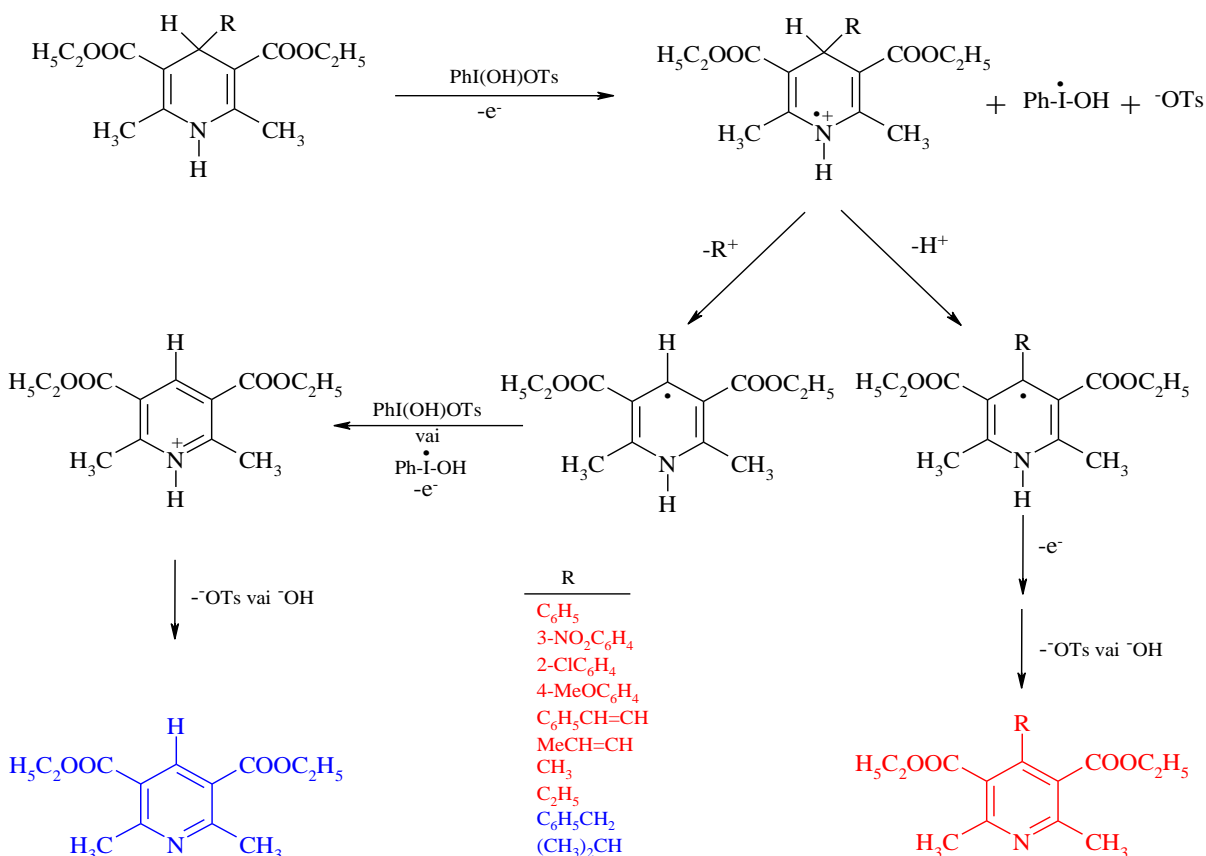
Pēdējā gadījumā tiek apskatītas dažādas variācijas elektronu un protonu pārnesei secībā [57, 58]. No plašā literatūras klāsta nekļūst skaidrs, vai tā ir diskusija par vienotu 1,4-DHP oksidēšanas mehānismu un vai secinājumus, kas iegūti, pētot vienu rindu, var pārnest uz citu līdzīgu rindu, tā iegūstot vispārēju 1,4-DHP oksidēšanas mehānismu, vai arī katrs no postulētajiem mehānismiem ir spēkā kādai atsevišķai 1,4-DHP rindai.

Neatkarīgi no mehānisma 1,4-DHP oksidēšanas produkti ir piridīna/piridīnija atvasinājumi, kurus iegūst, molekulai summāri zaudējot divus elektronus un parasti vienu vai divus protonus (1.17. att.).



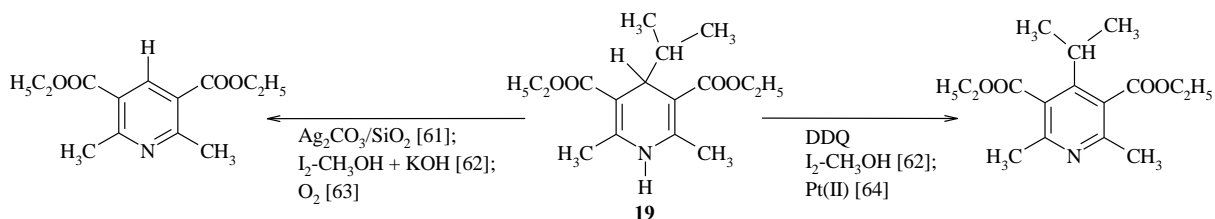
1.17. att. 1,4-DHP oksidēšanas reakcija

Protonu eliminēšanu vai saglabāšanu heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī nosaka tam blakus esošais aizvietotājs. Atkarībā no tā dabas var iegūt gan 4-aizvietotu (1.18. att. sarkanā krāsā), gan 4-neaizvietotu (1.18. att. zilā krāsā) piridīna atvasinājumu, vai arī to maisījumu [59].



1.18. att. 1,4-DHP oksidēšanas mehānisms un iegūtie produkti, kā oksidētāju izmantojot *PhI(OH)OTs*

Konstatēts, ka arī reakcijas vide spēj mainīt oksidēšanas gaitu, un atšķirīgas oksidētās formas var iegūt, izmantojot dažādus oksidētājus, piemēram, 4-izopropilaizvietota 1,4-DHP **19** oksidēšanā izopropilgrupa visbiežāk tiek eliminēta, tomēr atsevišķos gadījumos to iespējams saglabāt (1.19. att.) [60].

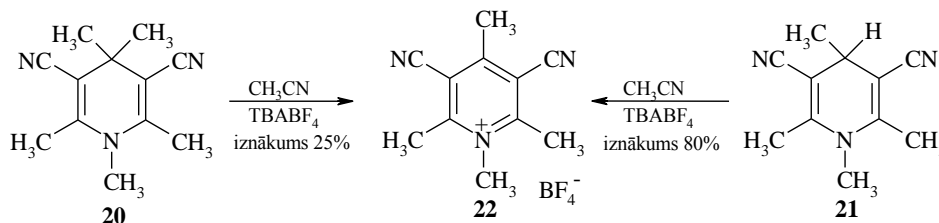


1.19. att. 4-izoPropil aizvietota 1,4-DHP **19** oksidēšana, izmantojot dažādus oksidētājus

*N*-aizvietotu 1,4-DHP ķīmiskā oksidēšana ir apgrūtināta, salīdzinot ar *N*-neaizvietotiem 1,4-DHP, tā notiek smagos reakcijas apstākļos\* [65, 66], īpaši tad, ja heterocikla C<sub>3,5</sub>- vai C<sub>4</sub>-stāvokļos ir spēcīgas elektronakceptoras grupas.

1,4-DHP oksidēšanas mehānismi ir daudz pētīti ar elektroķīmiskajām metodēm [67-69]. Ir pierādīts, ka 3,5-diciāno-1,2,4,4,6-pentametil-1,4-dihidropiridīna primārais oksidēšanas produkts ir stabils katjonradikālis (istabas temperatūrā un sausā acetonitrilā) [70]. Mazāk stabils, tomēr detektējams katjonradikālis iegūts arī *N*-neaizvietotam analogam [70]. Taču, ja kaut viens ūdeņraža atoms atrodas 1,4-DHP ciklā pie C<sub>4</sub> atoma, oksidēšana kļūst neapgriezeniska pat pie lieliem potenciāla skanēšanas ātrumiem un zemām temperatūrām [70]. Atsevišķos gadījumos arī šādiem savienojumiem ir izdevies detektēt katjonradikāli. Tiek uzskatīts, ka dihidropiridīnu oksidēšanas ātrumu nosaka sākotnējā elektrona pārnese, kurai seko ātra N<sub>1</sub>-H vai C<sub>4</sub>-H saites raušana katjonradikālī. Situāciju vēl sarežģīt tas, ka iespējama heterolītiska vai homolītiska saišu šķelšanās.

Vairumā gadījumu *N*-aizvietotu 1,4-DHP elektroķīmiskā oksidēšana ir neapgriezenisks process. Voltamperogrammās, kas uzņemtas ar rotējošā diska/gredzena elektrodu, konstatē piridīnija sāls veidošanos [71, 72]. Atkarībā no C<sub>4</sub>-stāvoklī esošajiem aizvietotājiem, arī elektroķīmiski iegūst C<sub>4</sub>-neaizvietotus vai C<sub>4</sub>-aizvietotus piridīnija sāļus. Kulonometriskie pētījumi un reakcijas produktu analīze ar UV spektriem [68] un GC-MS spektriem [73] veikta vienīgi dažiem 1,4-DHP. Preparatīvā elektroķīmiskā oksidēšana ar sekojošu piridīnija katjona **22** izdalīšanu un identificēšanu veikta diviem savienojumiem **20** un **21** [73] (1.20. att.).



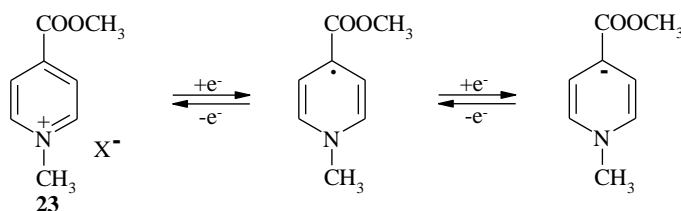
1.20. att. 1,4-DHP **20** un **21** preparatīvā elektroķīmiskā oksidēšana

\* *N*-aizvietotus 1,4-DHP oksidē ar ūdeņraža peroksīdu vārot metanolā HClO<sub>4</sub> klātbūtnē

Literatūrā nav izstrādātas metodes piridīnija sāļu elektrosintēzei, iespējams, praktisku problēmu dēļ, kas varētu rasties, atdalot piridīnija sāli no reakcijas maisījumā pārākumā esošā fona elektrolīta.

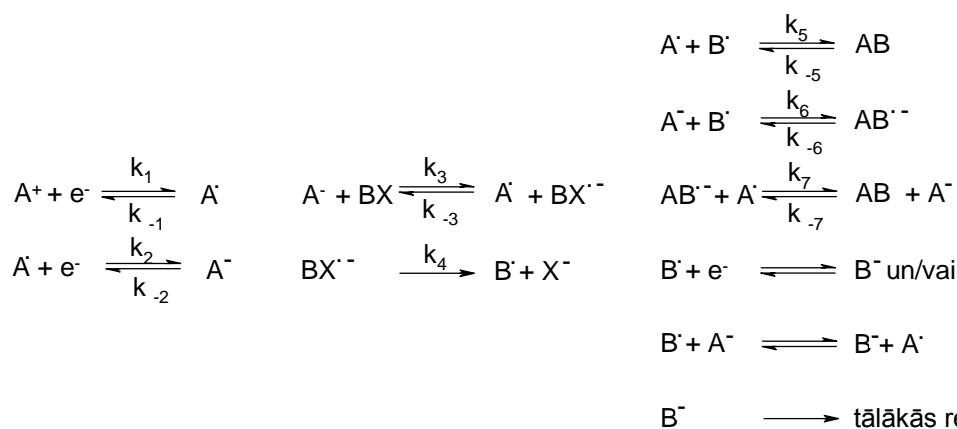
### 1.6. 4,4-Diaizvietoti 1,4-DHP un to elektroķīmiskā iegūšana [8]

Piridīnija katjona reducēšana vairumā gadījumu notiek neapgriezeniski [74-77], jo vienelektrona pārnese produkti – brīvie radikāļi – ir nestabilas daļiņas, kam raksturīga disproporcionēšanās, dimerizācija, polimerizācija utt. Tā, piemēram, bimolekulārās dimerizācijas ātrums 1-metil-1,4-dihidropiridīnija radikāļiem ir  $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  [78]. Dažādi dihidropiridīnu izomēri ir šo dimēru tālākas reducēšanas produkti. Izņēmums ir 1-metil-4-metoksikarbonilpiridīnija sāls (**23**), kas aprotonā vidē reducējas divās vienelektronu apgriezeniskās stadijās, un gan tā brīvais radikālis, gan iegūtais anjons aprotonā vidē ir stabilas daļiņas [78] (1.21. att.).



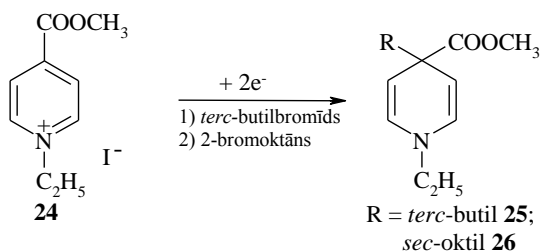
1.21. att. 1-Metil-4-metoksikarbonilpiridīnija sāls (**23**) elektroķīmiskā reducēšana

Elektroķīmiski ģenerētais anjons ir spēcīgs elektrondonors, kas spēj darboties kā lādiņa pārnese mediators, reducējot citu šķīdumā esošu vielu BX [79-82], piemēram, alkilhalogenīdu (1.22. att.).



1.22. att. Elektroķīmiski ģenerētu nukleofilu ( $A^-$ ) vispārējā reakciju shēma ar elektrofilu BX savienojumiem BX

1979. gadā publicēts darbs [81], kurā, elektroķīmiski reducējot 1-etil-4-metoksikarbonilpiridīnija jodīdu (**24**) otrējo vai trešējo alkilhalogenīdu klātbūtnē, iegūti C<sub>4</sub>-stāvoklī alkilēti 1,4-DHP **25** un **26** (1.23. att.).

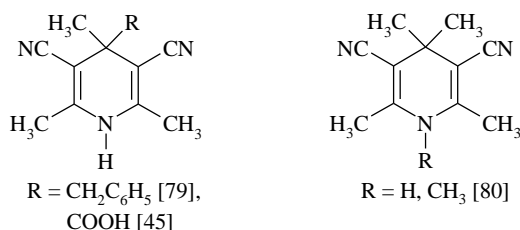


*1.23. att. 1-Etil-4-metoksikarbonilpiridīnija jodīda (**24**) elektroķīmiskā reducēšana alkilhalogenīdu klātbūtnē*

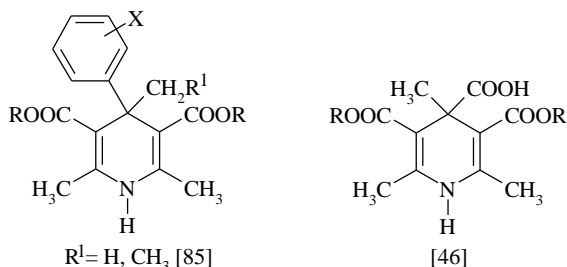
No shēmas (1.22. att.) izriet, ka 4,4-diaizvietotu 1,4-DHP elektroķīmiskai sintēzei nepieciešamie nosacījumi ir:

- 1) piridīnija sāls, kas reducējas divās vienelektronu apgriezeniskās stadijās;
- 2) tāds elektrofilis, lai reakcija  $\text{BX}^{\bullet-} \longrightarrow \text{B}^{\bullet} + \text{X}^-$  būtu ātra un neapgriezeniska.

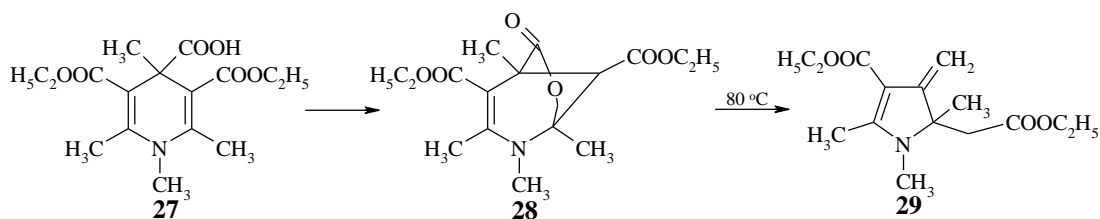
4,4-Diaizvietoti 1,4-DHP literatūrā zināmi maz un iegūti galvenokārt kā reakciju blakus produkti. Ilgu laiku tika uzskatīts, ka šādi aizvietotus 1,4-DHP iespējams iegūt vien tad, ja heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvokļos ir ciāno grupas [45, 83-84].



Vēlāk sintezēti arī 3,5-dialkoksikarbonilaizvietoti 1,4-DHP ar atšķirīgiem aizvietotājiem cikla C<sub>4</sub>-stāvoklī [46, 85].

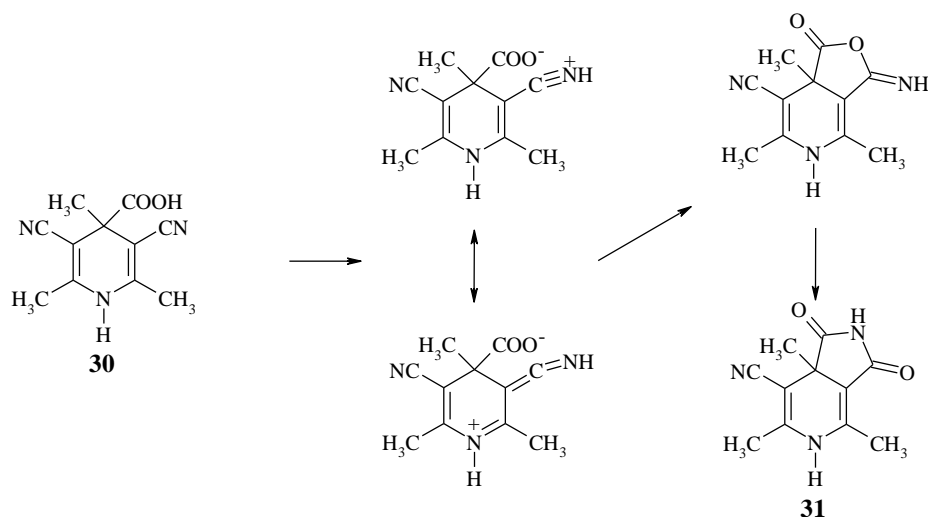


4,4-Diaizvietoti 1,4-DHP, kuriem cikla C<sub>4</sub>-stāvoklī atrodas karboksilgrupa ir ļoti reaģētspējīgi savienojumi. 3,5-Dietoksikarbonil-1,2,4,6-tetrametil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**27**) iekšmolekulārās ciklizācijas rezultātā iegūst laktonu **28**, bet paaugstinātā temperatūrā – metilēna pirolīnu **29** [46] (1.24. att.).



1.24. att. 3,5-Dietoksikarbonil-1,2,4,6-tetrametil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (27) iekšmolekulārā ciklizācija un pārvērtības paaugstinātā temperatūrā

Arī 3,5-diciānoaizvietotam 1,4-DHINS 30 raksturīga iekšmolekulāra pārgrupēšanās, veidojot imīdu 31 [45] (1.25. att.).



1.25. att. 3,5-Diciāno-2,4,6-trimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (30) iekšmolekulārā ciklizācija

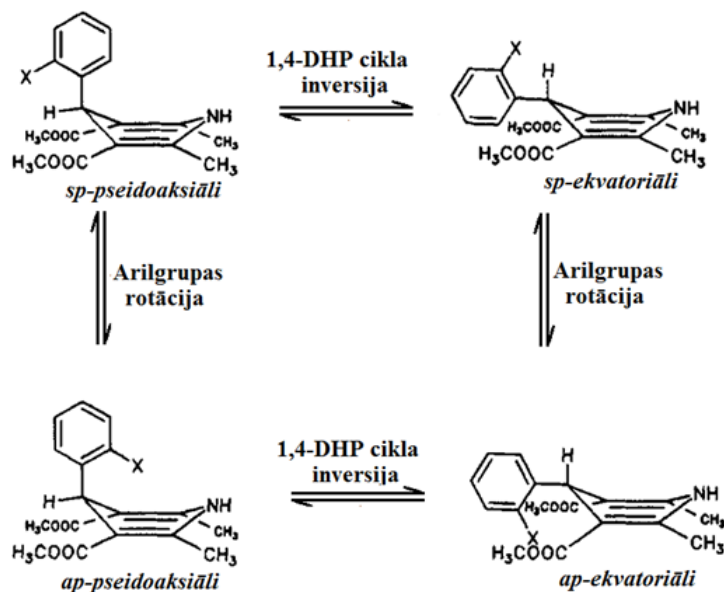
### 1.7. 1,4-DHP konformācijas pētījumi

Kopš 1,4-DHP klasei atklātas neskaitāmas farmakoloģiskās aktivitātes, ir veikti plaši 1,4-DHP struktūras pētījumi, lai noskaidrotu, kura konformācija nodrošina optimālo efektu un vai molekulas konformacionālās izmaiņas ietekmē aktivitāti. Visplašāko informāciju par 1,4-DHP konformāciju snieguši 4-fenil- un 4-arilaizvietotu 1,4-DHP rentgenstruktūranalīzes dati [85-96]. Tomēr jāatzīmē, ka aizvietotāju novietojums molekulā cietā stāvoklī var neatspoguļot to konformāciju, kāda tā var būt šķīdumā vai receptora aktīvajā centrā. Neskatoties uz šiem pētījumiem vēl joprojām ir atklāta diskusija par konformacionālām un stereokīmiskām prasībām, kas nosaka 1,4-DHP farmakoloģisko aktivitāti.

1,4-DHP cikla kustīgums un aizvietotāju rotācija izmaina 1,4-DHP cikla konformāciju [22]. Rentgenstruktūranalīzes dati, kā arī teorētiskie aprēķini liecina, ka 1,4-DHP cikls pastāv plakanas vannas formā [22, 85-96], ko raksturo heterocikla iekšējo torsijas leņķu summa ( $P$ ) [87]. Vidējā  $P$  vērtība 1,4-DHP ciklam ir  $77(2)^\circ$ , lai gan parasti tā mainās plašā diapazonā no

4° līdz 130° [97]. Piemēram, nifedipīnam (kalcija kanālu blokators)  $P = 72^\circ$  [86,96]. Zināms, ka 4-fenilaizvietotiem 1,4-DHP farmakoloģiskā aktivitāte ir saistīta ar heterocikla vannas dziļumu – jo plakanāka vanna, jo lielāka aktivitāte [86,98].

Būtiska loma ir 4-arilgrupas raksturam un novietojumam [22]. 4-Arilgrupa var ieņemt pseidoaksiālu vai ekvatoriālu novietojumu 1,4-DHP ciklā (1.26. att.). Šo divu formu pāreja no vienas uz otru ir iespējama 1,4-DHP cikla inversijas rezultātā (1.26. att.). Saskaņā ar KMR datiem 4,4-diaizvietotu 1,4-DHP atvasinājumu gadījumā cikla inversijas enerģijas barjera ir 13-42 kJ/mol [99].



1.26. att. 1,4-DHP cikla konformācija un 4-arilgrupas novietojums

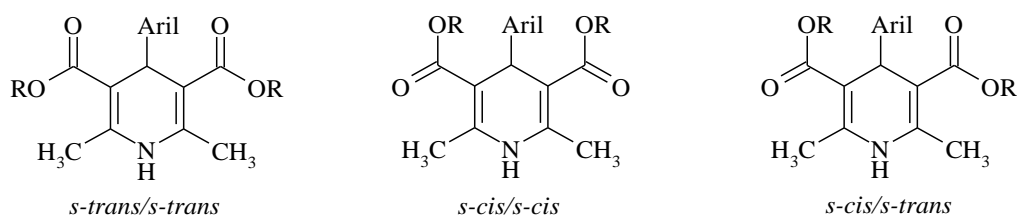
Rentgenstruktūranalīzes datu pētījumi liecina, ka 4-arilgrupa visbiežāk novietota pseidoaksiāli un pagriezta ortogonāli pret 1,4-DHP gredzena plakni [22]. Sākotnējos pētījumos pat tika apgalvots, ka ortogonālais novietojums 4-arilgrupai ir nozīmīgs faktors, kas ietekmē farmakoloģisko aktivitāti [100]. Būtiskas konformacionālas izmaiņas novēro 4,4-diaizvietota 4-metil-4-fenil-1,4-DHP gadījumā – fenilgrupa heterocikla C<sub>4</sub> stāvoklī vairs nav novietota pseidoaksiāli, bet tā ieņem pseidoekvatoriālu konformāciju pret 1,4-DHP cikla plakni [85]. 4-Metil-4-fenilaizvietotais 1,4-DHP uzrāda trīs reizes zemāku antihipertensīvo aktivitāti, kā tā C<sub>4</sub>-H analogs [85].

Ja 4-arilgrupa satur aizvietotāju X (X≠H) *orto* vai *meta* vietā, iespējami divi rotamēri – aizvietotājs X atrodas vienā pusē ar C<sub>4</sub> ūdaņradi (*sp* – sinperiplanārs) vai tas pagriezts prom no C<sub>4</sub>-H (*ap* – antiperiplanārs) (1.26. att.). Rentgenstruktūranalīzes dati, teorētiskie aprēķini, kā arī KMR pētījumi liecina, ka 1,4-DHP *sp*-konformērs parasti ir enerģētiski izdevīgāks gan cietā stāvoklī, gan šķīdumā [22]. Tomēr eksperimentāli noteiktā un aprēķinātā aktivācijas



enerģija ~ 50 kJ/mol norāda uz ātru *sp*- un *ap*-konformēru līdzsvaru [22, 101]. Literatūrā minēts, ka atsevišķiem 1,4-DHP tieši *sp*-konformērs varētu noteikt to kalcija antagonista īpašības [102].

1,4-DHP farmakoloģisko aktivitāti būtiski ietekmē arī aizvietotāji heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvokļos. Visplašākie konformācijas pētījumi veikti 1,4-DHP pārstāvjiem ar visdažādākajām esteru grupām heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvokļos [86-87, 91, 94, 103-113]. Noskaidrots, ka estera grupa veido ūdeņraža saiti ar receptoru [91, 114-115], tādēļ būtiska loma ir šīs grupas rotācijai 1,4-DHP molekulā. Estera grupām iespējamās trīs atšķirīgas konformācijas attiecībā pret 1,4-DHP cikla divkāršo saiti: *s-trans/s-trans*, *s-cis/s-cis* un asimetriskā *s-cis/s-trans* konformācija (1.27. att.).



1.27. att. 1,4-DHP iespējamās estera grupas konformācijas

Literatūrā izpētītas pieejamās 1,4-DHP kristāliskās struktūras un secināts, ka estera grupas visbiežāk atrodas *s-cis/s-cis* vai asimetriskā *s-cis/s-trans* konformācijā [22]. Teorētiskie aprēķini un *in vitro* pētījumi kondensētiem 1,4-DHP (savienojumi, kuros estera grupa ir imobilizēta – padarīta nekustīga) parādīja, ka vismaz vienai 1,4-DHP estera grupai jābūt *s-cis* konformācijā, kas ir atbildīga par ūdeņraža saites veidošanos ar receptoru [22]. Pavisam nesen, izmantojot kvantu ķīmiskos aprēķinus, noskaidrots, ka 1,4-DHP estera grupas rotācijai ap C<sub>3,5</sub>-C=O saiti ir 33-42 kJ/mol enerģijas barjera [116].

### 1.8. 1,4-DHP struktūras KMR pētījumi

KMR spektroskopija sniedz noderīgu informāciju par molekulas struktūru un tās atomu telpisko novietojumu šķīdumos, tomēr literatūrā maz pieejama informācija par 1,4-DHP struktūras pētījumiem, pielietojot KMR metodes. Ar KMR palīdzību pētīts Hanča reakcijas mehānisms [10], reakcijas kinētika [117], kā arī elektronu blīvuma sadalījums 1,4-DHP molekulā [118-123]. Tomēr visbiežāk KMR metodes izmantotas jaunsintezēto 1,4-DHP struktūras pierādīšanā, nevis plašākai struktūras izpētei.

Literatūrā vienīgā <sup>1</sup>H KMR ķīmisko datu analīze veikta tikai atsevišķiem 4-neaizvietotiem un 4-fenilaizvietotiem 1,4-DHP atvasinājumiem salīdzinājumā ar to piridīna

analogiem [121]. Taču šajā darbā autori nav meklējuši likumsakarības kā heterociklā esošie aizvietotāji ietekmē 1,4-DHP struktūras konformāciju un elektronisko uzbūvi.

Pavisam nesenos pētījumos lineāra sakarība iegūta starp  $^1\text{H-C}_4$  ķīmisko nobīdi un fenilgrupas *para* vietā esošo aizvietotāju Hammeta konstantēm 3,5-diacetilaizvietotos 1,4-DHP [123].

Noskaidrots, ka izmaiņas 1,4-DHP struktūrā stipri ietekmē  $^{13}\text{C}$  kodolu ķīmiskās nobīdes [120]. Plaša  $^{13}\text{C}$  KMR ķīmisko nobīžu analīze veikta 4-fenil-, 2,6-difenil- un 1-fenilaizvietotiem 1,4-DHP atvasinājumiem [120]. Autori 4-fenilaizvietotu 1,4-DHP gadījumā noteikuši sakarību starp  $^{13}\text{C}$  ķīmiskām nobīdēm un  $\text{C}_{3,5}$ -stāvoklī esošo aizvietotāju elektroniskajām īpašībām [120]. Pieaugot  $\text{C}_{3,5}$ -stāvoklī esošo aizvietotāju elektronakceptorajām īpašībām,  $^{13}\text{C}_{3,5}$  un  $^{13}\text{C}_4$  signāli nobīdās spektra stiprākā laukā. Pretējs efekts novērots oglekļa atomiem, kas atrodas 1,4-DHP cikla  $\text{C}_{2,6}$ -stāvokļos, t.i.,  $^{13}\text{C}_{2,6}$  signāli nobīdās vājākā laukā. Šīs atšķirības  $\text{C}_{3,5}$  un  $\text{C}_{2,6}$  oglekļu ķīmiskajās nobīdēs skaidrotas ar  $\text{C}_{3,5}$ -stāvoklī esošo aizvietotāju ietekmi uz  $\pi$ -elektronu induktīvo nobīdi [120]. *N*-aizvietotu 4-fenil-1,4-DHP gadījumā novērots, ka spēcīgo elektronakceptoru grupu ietekmē, kas atrodas pie  $\text{N}_1$  atoma,  $^{13}\text{C}_{2,6}$  signāli nobīdās stiprākā laukā, kamēr  $^{13}\text{C}_{3,5}$  – vājākā laukā [120]. Aizvietotājs pie  $\text{N}_1$  atoma būtiski izmaina slāpekļa atoma nesadalītā elektronu pāra lomu kopējā konjugācijas sistēmā 1,4-DHP ciklā [120]. 1,4-DHP ciklā esošo aizvietotāju ietekmi var raksturot arī ar fenilgrupas  $^{13}\text{C}$  ķīmiskām nobīdēm. Laba korelācija ( $R^2 = 0,993$ ) iegūta starp fenilgrupas *para* vietas  $^{13}\text{C}$  ķīmiskām nobīdēm un  $\text{C}_{3,5}$ -stāvoklī esošo aizvietotāju Tafta  $\sigma^*$ -konstantēm [120].

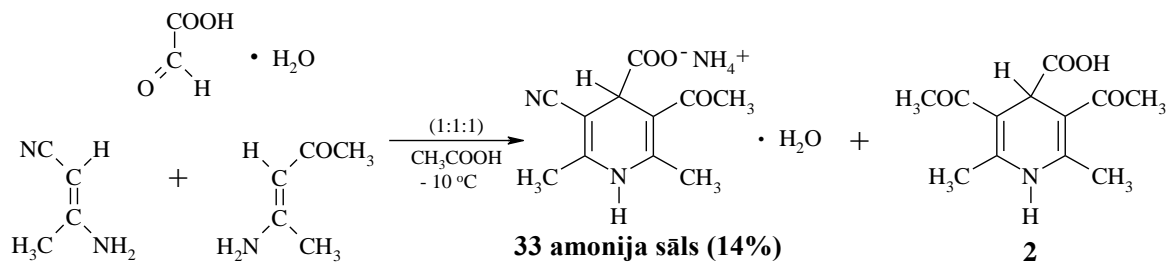
Literatūrā pieejama pavisam niecīga informācija par 1,4-DHP atvasinājumu  $^{15}\text{N}$  KMR ķīmiskām nobīdēm, un tās uzdotas tikai kā struktūras pierādījums [10, 117, 119]. Līdz šim nav veikti pētījumi par to, kādu ietekmi uz  $^{15}\text{N}$  KMR ķīmiskām nobīdēm atstāj 1,4-DHP molekulā esošie aizvietotāji un to daba, slāpekļa atoma nesadalītā elektronu pāra sadalījums 1,4-DHP konjugācijas sistēmā un pseidoaksiālā-pseidoekvatoriālā novietojuma līdzsvara izmaiņas.

Lai arī literatūrā pieejama fragmentāra KMR datu analīze atsevišķiem 1,4-DHP, tomēr nav veikti sistemātiski pētījumi par 1,4-DHP esošo aizvietotāju ietekmi uz  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  un  $^{15}\text{N}$  ķīmiskām nobīdēm, kas sniegtu ieguldījumu 1,4-DHP struktūras izpētē šķīdumos.



attiecības un veicot reakciju dažādās temperatūrās. Par reakcijas vidi izvēlēta ledus etiķskābe.

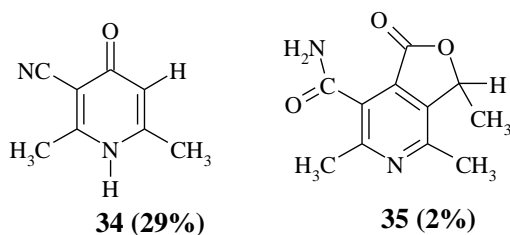
Izejvielām reaģējot molārās attiecībās 1:1:1 pazeminātā temperatūrā (ledus vannā), no reakcijas maisījuma izdalīts 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes amonija sāls monohidrāta (**33 amonija sāls**) un simetriskās skābes **2** maisījums, kuru pārkristalizējot iegūts vēlamais produkts **33 amonija sāls** ar samērā zemu iznākumu – 14% (eksperimentālajā daļā **a** metode) (2.2. att.).



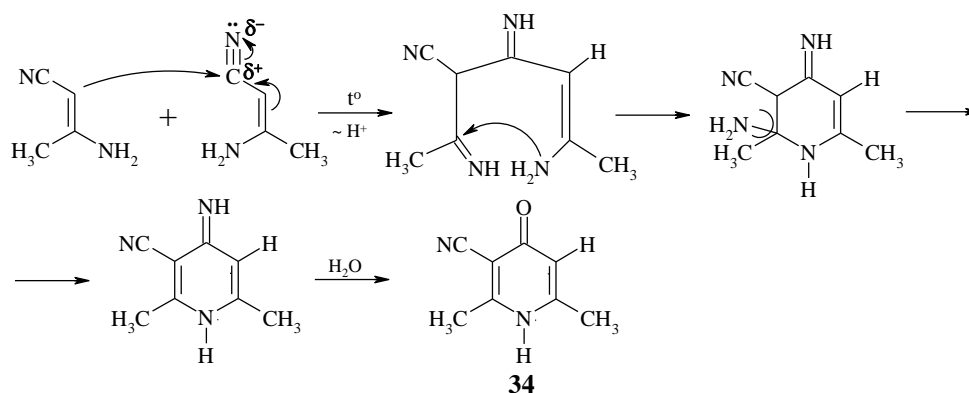
2.2. att. 3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes amonija sāls monohidrāta (**33 amonija sāls**) iegūšana

Reakcijas produkts **33 amonija sāls** ir dzeltena pulverveida viela, un tās struktūru pierāda <sup>1</sup>H un <sup>13</sup>C KMR spektri, kā arī rentgenstruktūranalīze (pielikumā 5. att.). Amonija katjonu izdevās pierādīt, uzņemot <sup>1</sup>H-KMR spektru savienojumam **33 amonija sāls** trifluoretiķskābes klātbūtnē, kura samazina apmaiņas procesa ātrumu NH<sub>4</sub><sup>+</sup> katjonā, līdz ar to spektrā novērojams amonija jonam raksturīgais triplets.

Iepriekšējā reakcija atkārtota paaugstinātā temperatūrā (~60 °C) cerībā paaugstināt produkta iznākumu. Diemžēl reakcijā vēlamais produkts **33** netika iegūts vispār. No reakcijas vides izdalīti un identificēti šādi produkti – 1,4-DHP **34** un laktons **35**.



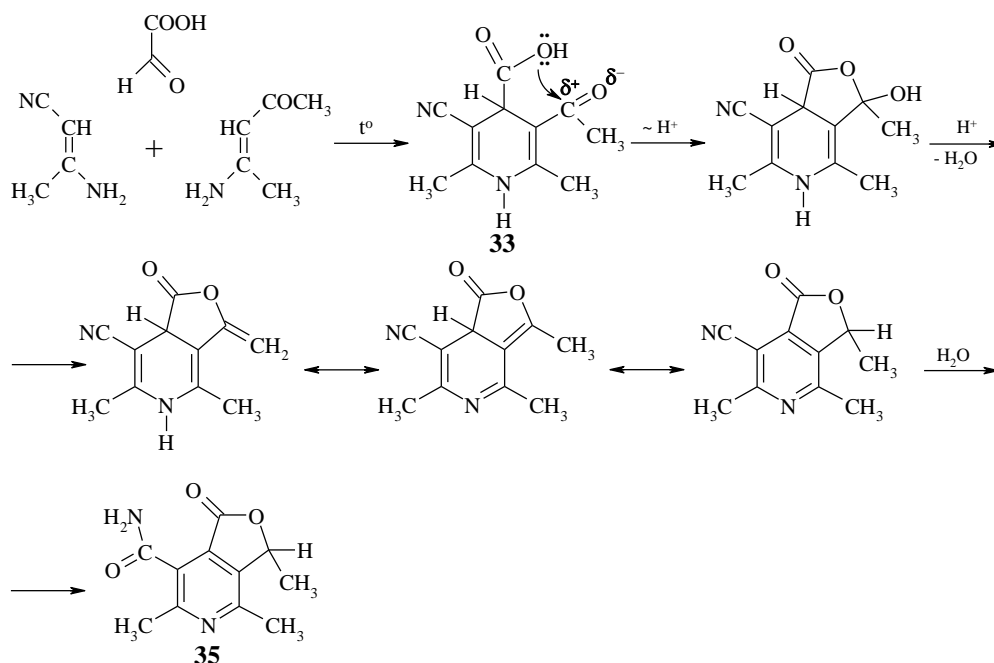
Paaugstinātā temperatūrā pieaugot 3-aminokrotonitrila reaģētspējai, savā starpā reaģē divas šī savienojuma molekulas un rezultātā atbilstoši shēmai (2.3. att.) rodas 1,4-DHP **34**.



2.3. att. 3-Ciāno-2,6-dimetil-4-okso-1,4-dihidropiridīna (**34**) rašanās mehānisms

Sakarā ar 3-aminokrotonitrila iesaistīšanos blakus reakcijā vēlāmā produkta **33** iznākums samazinās.

Bez tam paaugstinātā temperatūrā notiek karboksilgrupas un acetilgrupas iekšmolekulārā ciklizācija, izveidojot laktonu **35** atbilstoši shēmai (2.4. att.).

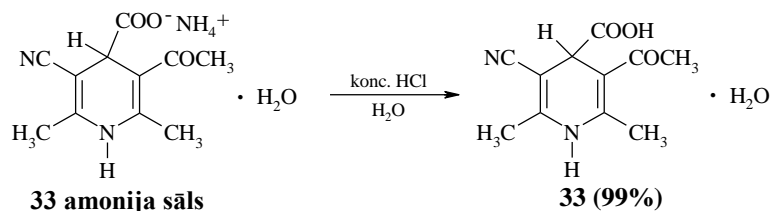


2.4. att. 3,4,6-Trimetil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-C]piridīna-7-karbonskābes amīda (**35**) rašanās mehānisms

Atgriežoties pie sintēzes pazeminātā temperatūrā (ledus vannā), izmainītas izejvielu (glioksālskābes monohidrāta, acetilacetona un 3-aminokrotonitrila) molārās attiecības atbilstoši uz 1:2:2. Šajā reakcijā izdalītā 1,4-DHINS amonija sāls monohidrāta **33 amonija sāls** iznākums pieaug divas reizes, sasniedzot 29% (eksperimentālajā daļā **b** metode).

Visaugstāko produkta **33 amonija sāls** iznākumu (71%) iegūst, ja iepriekš aprakstītajos eksperimenta apstākļos (izejvielu molārā attiecība 1:2:2; ledus vannā) glioksālskābi pievieno nevis pakāpeniski, bet strauji acetilacetonamīna un 3-aminokrotonitrila atdzesētam šķīdumam (eksperimentālajā daļā **c** metode).

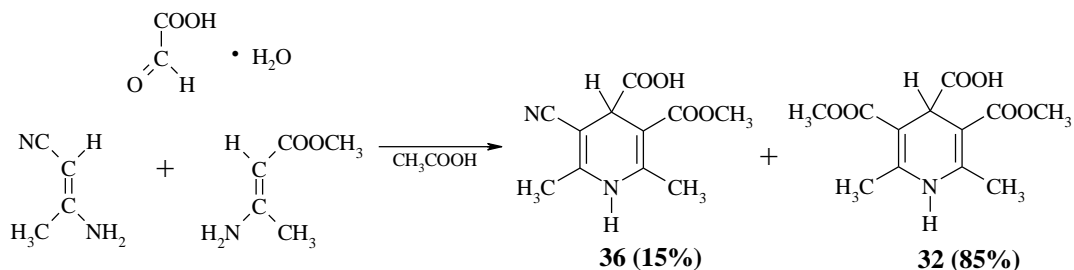
Paskābinot **33 amonija sāls** ūdens šķīdumu ar koncentrētu sālsskābi, iegūts 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāts (**33**) ar augstu 99% iznākumu (2.5. att.).



2.5. att. 3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāta (**33**) iegūšana

5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāta (**36**) iegūšanai izmantota modificētā Hanča sintēze, kā izejvielas lietojot glioksālskābes monohidrātu, 3-aminokrotonitrilu un 3-aminokrotonskābes metilesteri, mainot to molārās attiecības un veicot reakciju dažādos šķīdinātājos.

Sākotnēji par reakcijas vidi izvēlēta ledus etiķskābe. Izejvielām reaģējot molārajās attiecībās 1:1:1 pazeminātā temperatūrā (ledus vannā), iegūst nesadalāmu 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**36**) un simetriskās skābes **32** maisījumu (2.6. att.). <sup>1</sup>H KMR spektrā novēro, ka vēlamais produkts **36** un simetriskā skābe **32** ir attiecībā 1:5,6.

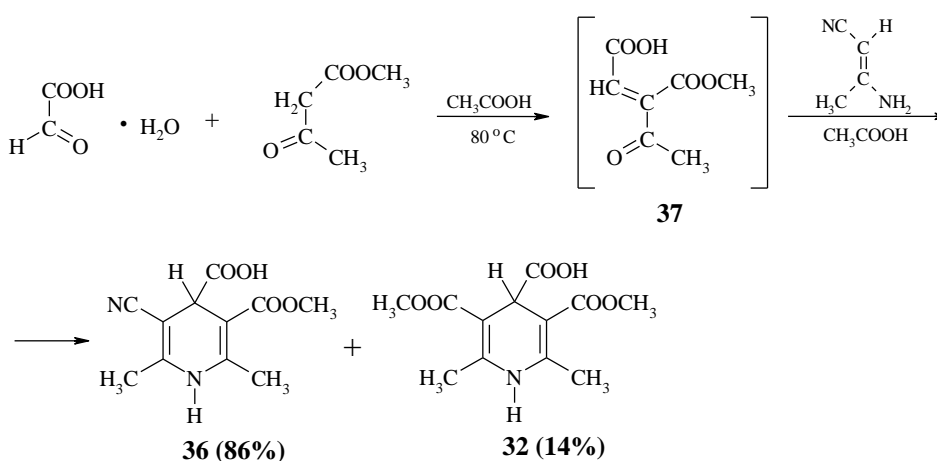


2.6. att. 5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**36**) iegūšana trīs komponentu Hanča sintēzē

Atkārtojot sintēzi pazeminātā temperatūrā (ledus vannā) un izmainot izejvielu (glioksālskābes monohidrāta, 3-aminokrotonitrila un 3-aminokrotonskābes metilesteri) molārās attiecības atbilstoši uz 1:2:2, kā vienīgais produkts veidojas simetriski aizvietotā 2,6-dimetil-3,5-dimetoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābe (**32**).

Tālākā darbā par reakcijas vidi izvēlēts etanols. Izejvielām reaģējot molārajās attiecībās 1:1:1 istabas temperatūrā, iegūst 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**36**) un simetriskās skābes **32** maisījumu. <sup>1</sup>H KMR spektrā novēro, ka vēlamais produkts **36** un simetriskā skābe **32** ir attiecībā 3:1. Lai arī vēlamais produkts iegūts lielā pārkumā, reakcijas maisījumu ir problemātiski sadalīt, jo abu vielu īpašības ir ļoti līdzīgas.

Vēlamā savienojuma **36** iegūšanai izmantota arī divu komponentu Hanča sintēze. Sākotnēji glioksālskābes monohidrāta un acetetiķskābes metilestera Knēvenāgela kondensācijas reakcijā iegūst 3-metoksikarbonil-4-okso-pent-2-ēnskābi (**37**), reakciju veicot ledus etiķskābē 80 °C temperatūrā 6 stundas (2.7. att.). Divu komponentu Hanča sintēzē 3-aminokrotonitrilam reaģējot ar savienojumu **37** ledus etiķskābē istabas temperatūrā, iegūst 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**36**) (86%) un simetriskās skābes **32** (14%) maisījumu (2.7. att.). <sup>1</sup>H KMR spektrā novēro, ka vēlamais produkts **36** un simetriskā skābe **32** ir attiecībā 6:1.

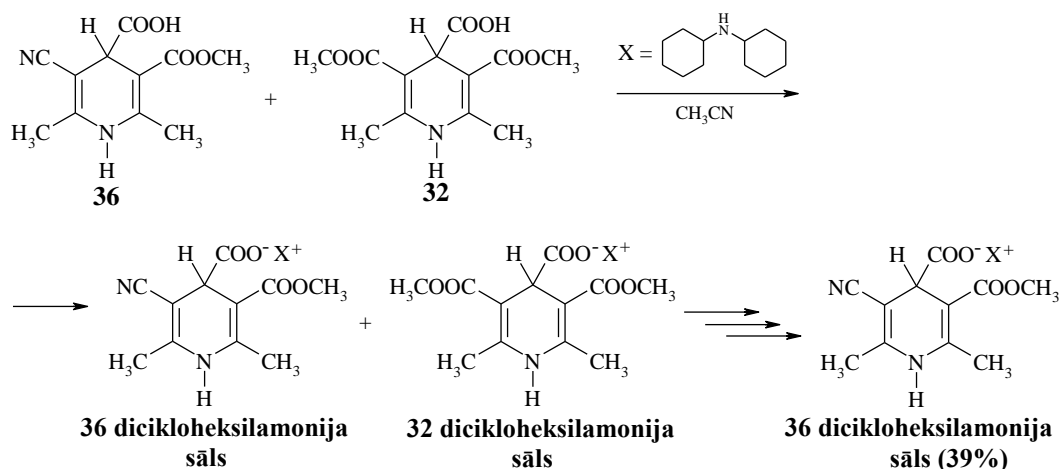


2.7. att. 5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**36**) iegūšana divu komponentu Hanča sintēzē

Pēc reakcijas maisījuma apstrādes iegūtā brūnā eļļa lielā pārkumā satur etiķskābi. No etiķskābes izdodas atbrīvoties, reakcijas maisījumu liofilizējot, un iegūst dzeltenbrūnu pulverveida vielu.

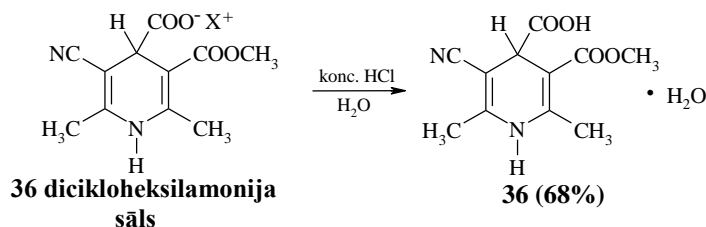
Lai no 1,4-dihidroizonikotīnskābes **36** un **32** maisījuma iegūtu tīru nesimetrisko 1,4-dihidroizonikotīnskābi **36**, sintezēti to **36** un **32** dicikloheksilamonija sāļi (2.8. att.), kurus pārkristalizējot iespējams vienu no otra atdalīt. Vairākkārtēji pārkristalizējot iegūto reakcijas maisījumu etanolā, iegūst 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes dicikloheksilamonija sāli (**36** dicikloheksilamonija sāls) kā dzeltenu

pulverveida vielu ar 39% iznākumu (2.8. att.). Iegūtā **36 dicikloheksilamonija sāls** struktūru apstiprina  $^1\text{H}$  un  $^{13}\text{C}$  KMR spektri, kā arī rentgenstruktūranalīze (pielikumā 7. att.).



2.8. att. 5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes dicikloheksilamonija sāls (**36 dicikloheksilamonija sāls**) iegūšana

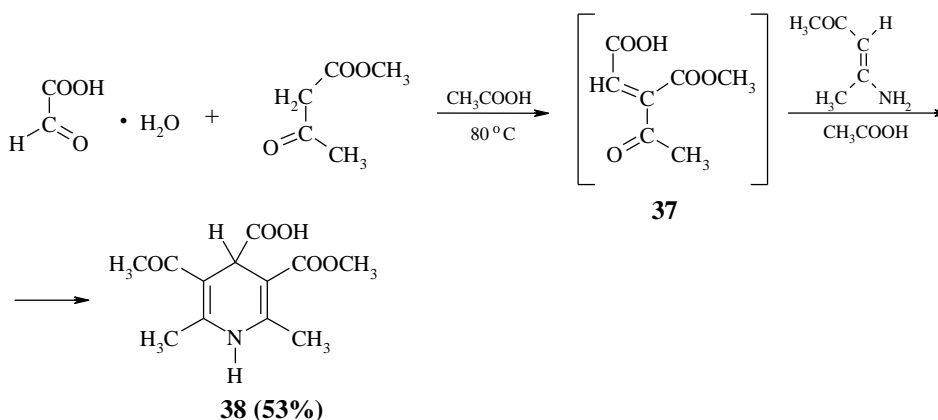
Paskābinot **36 dicikloheksilamonija sāls** ūdens šķīdumu ar koncentrētu sālsskābi, iegūts 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāts (**36**) ar 68% iznākumu (2.9. att.).



2.9. att. 5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāta (**36**) iegūšana

5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**38**) iegūšanai izmantota divu komponentu Hanča sintēze. Sākotnēji glioksālskābes monohidrāta un acetatiķskābes metilestera Knēvenāgela kondensācijas reakcijā iegūst 3-metoksikarbonil-4-okso-pent-2-ēnskābi (**37**), reakciju veicot ledus etiķskābē 80 °C temperatūrā 6 stundas (2.10. att.). Divu komponentu Hanča sintēzē acetilacetnamīnam reaģējot ar savienojumu **37**, iegūst 5-acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābi (**38**) ar 53% iznākumu (2.10. att.). Reakciju veic ledus etiķskābē istabas temperatūrā.



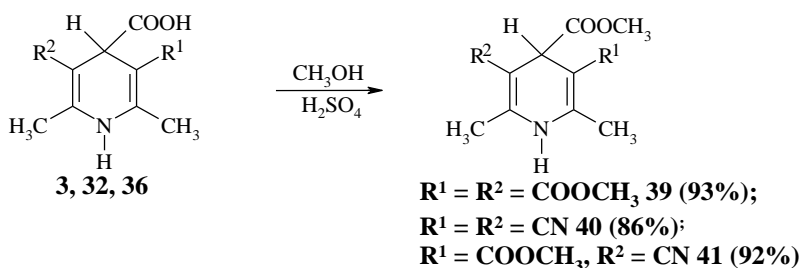


*2.10. att. 5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (38) iegūšana divu komponentu Hanča sintēzē*

Darbā izstrādātās metodes nesimetriski aizvietoto 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** iegūšanai ir daudz efektīvākas par līdz šim literatūrā vienīgo zināmo metodi, kurā 1,4-DHINS iznākums ir zems – 13% [49] (skat. literatūras apskatā 1.9. att.), un tās varētu pielietot arī citu nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS iegūšanai.

*2.1.2. 1,4-DHINS metilesteru sintēze*

2,6-Dimetil-3,4,5-trimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**39**), 3,5-diciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**40**) un 5-ciāno-2,6-dimetil-3,4-dimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**41**) iegūti skābes katalizētā esterificēšanas reakcijā, izmantojot metanolu gan kā reaģentu, gan kā šķīdinātāju (2.11. att.).

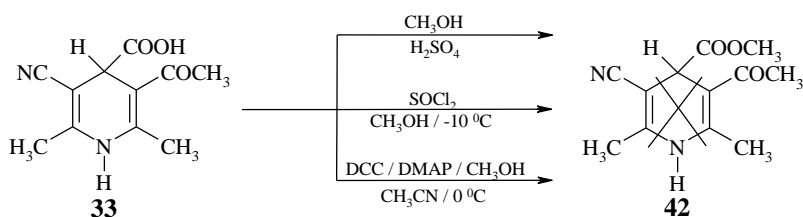


*2.11. att. 1,4-Dihidroizonikotīnskābes 3, 32 un 36 esterificēšana*

Reakcijas produkti **39-41** iegūti ar augstu 86%-93% iznākumu.

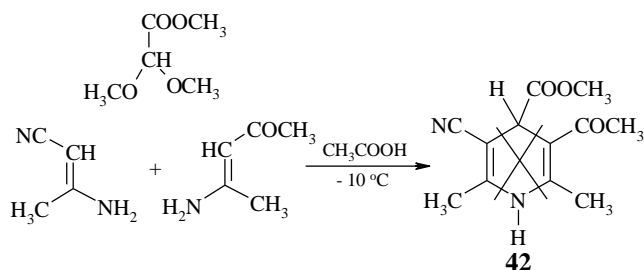
3,5-Diacetil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**2**), 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**33**) un 5-acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**38**) esterificēšana pēc augstāk aprakstītās metodes izrādījās nesekmīga, jo reakcijas gaitā veidojas nesadalāms vielu maisījums, kurā vēlamo produktu nenovēro. Tāpat nesekmīgs ir arī mēģinājums esterificēt skābes grupu savienojumam **33** reakcijā ar SOCl<sub>2</sub> absolūtā metanolā (2.12. att.), kaut gan šī metode ir sekmīgi lietota karbonskābes

esterificēšanai, ja skābes grupa atrodas 1,4-DHP cikla C<sub>3</sub>-stāvoklī [27]. Literatūrā zināma arī karbonskābju esterificēšana, lietojot aktivētu esteru metodi [124-125], diemžēl arī šajā reakcijā vēlamo produktu **42** iegūt neizdodas (2.12. att.).



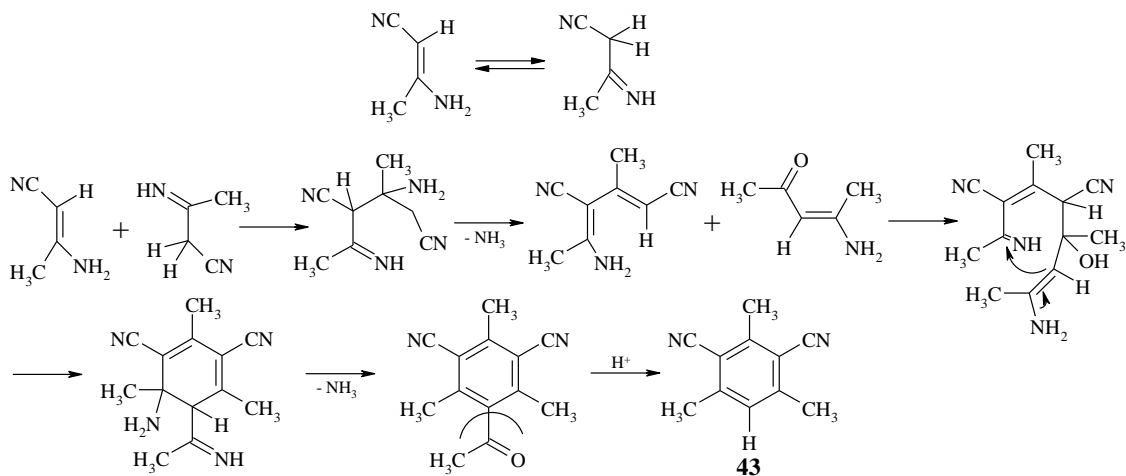
2.12. att. 3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**33**) esterificēšanai pielietotās metodes

Mēģinot iegūt 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīnu (**42**) modificētā Hanča sintēzē, apejot 1,4-dihidroizonikotīnskābes **33** iegūšanas un izdalīšanas stadijas, glioksālskābes monohidrāts tika aizstāts ar glioksālskābes dimetilacetāla metilesteri. Arī šajā reakcijā vēlamo produktu iegūt neizdodas (2.13. att.), bet iegūts un pierādīts



2.13. att. Modificētā Hanča sintēze, kā izejvielu izmantojot glioksālskābes dimetilacetāla metilesteri

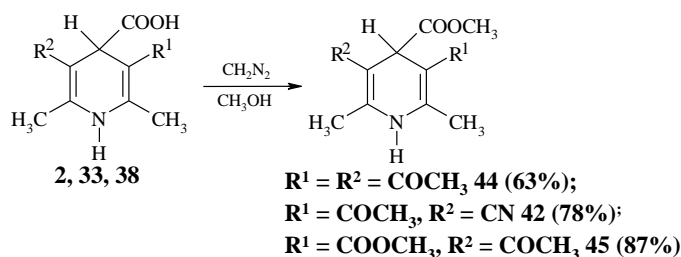
3,5-diciāno-2,4,6-trimetilbenzols (**43**), kura rašanās mehānismu var skaidrot sekojošā shēmā (2.14. att.).



2.14. att. 3,5-Diciāno-2,4,6-trimetilbenzola (**43**) rašanās mehānisms

Tātad konkrētajos reakcijas apstākļos glioksālskābes dimetilacetāla metilestera reaģētspēja ir nepietiekama, lai tiktu realizēta modificētā Hanča sintēze (2.14. att.).

Literatūrā par efektīvu ir atzīta diazometāna lietošana 1,4-DHINS esterificēšanā [48]. Ar svaigi pagatavotu diazometāna šķīdumu apstrādājot 1,4-dihidroizonikotīnskābi **2**, **33** un **38**, iegūst 3,5-diacetil-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīnu (**44**), 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīna monohidrātu (**42**) un 5-acetil-2,6-dimetil-3,4-dimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīnu (**45**) ar labu iznākumu – attiecīgi 63%, 78% un 87% (2.15. att.).

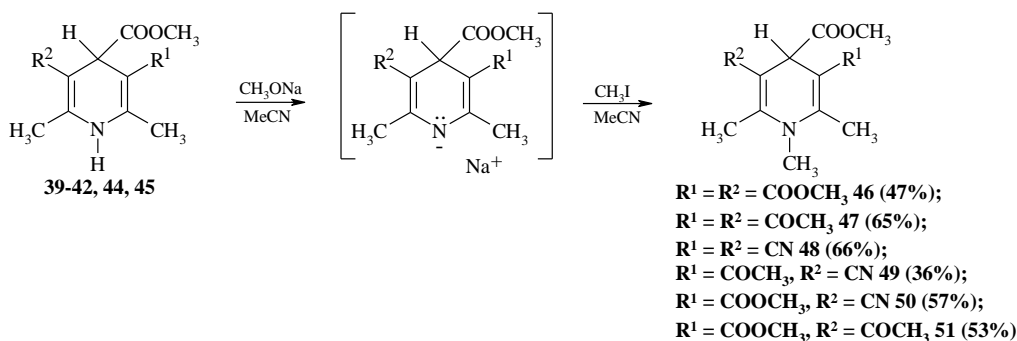


*2.15. att. 1,4-Dihidroizonikotīnskābes 2, 33 un 38 esterificēšana*

Salīdzinot simetriski un nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS **2**, **3**, **32**, **33**, **36** un **38** esterificēšanas reakcijas apstākļus, secināms, ka C<sub>3</sub>- un/vai C<sub>5</sub>-stāvoklī acetilgrupu saturošas 1,4-DHINS **2**, **33** un **38** neizdodas esterificēt skābes katalizētā reakcijā metanolā, kas skaidrojams ar šo savienojumu nestabilitāti – sildot tie sadalās (skat. literatūras apskatā 1,4-DHINS pārvērtības paaugstinātā temperatūrā), veidojot nesadalāmu vielu maisījumu, kurā vēlamu produktu nenovēro.

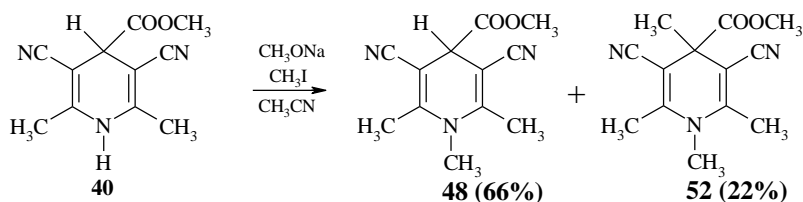
*2.1.3. 1,4-DHINS metilesteru N-metilēšana*

1,4-DHINS metilesteriem **39-42**, **44** un **45** ir vāji izteiktas skābes īpašības, tāpēc anjona iegūšanai nepieciešama tāda spēcīga bāze kā CH<sub>3</sub>ONa. Aprotonā vidē argona atmosfērā iegūto anjonu apstrādājot ar metiljodīdu, iegūst N-alkilaizvietotu 1,4-DHINS metilesteri **46-51** ar labu iznākumu – 36% līdz 66% (2.16. att.).



*2.16. att. 1,4-DHINS metilestera 39-42, 44 un 45 N-alkilēšana CH<sub>3</sub>ONa klātbūtnē*

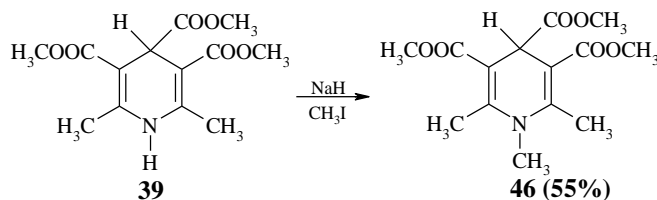
3,5-Diciāno-1,4-DHINS metilestera **40** gadījumā *N*-metilēšanu veicot divas reizes lielākā bāzes pārākumā, no reakcijas vides izdalīts 1,2,4,6-tetrametilaizvietots 1,4-DHINS atvasinājums **52** ar 22% iznākumu (2.17. att.).



*2.17. att. 4,4-Diaizvietota 1,4-DHINS metilestera 52 iegūšana*

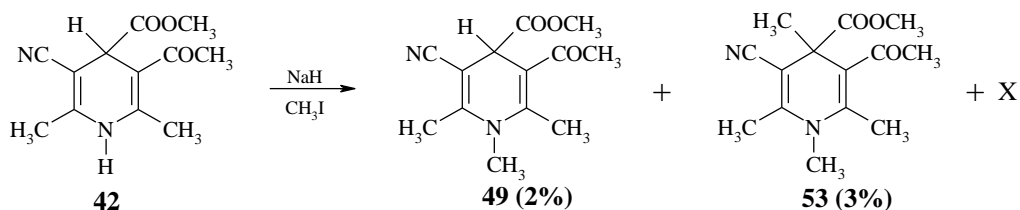
Veicot *N*-metilēšanu divas reizes lielākā  $\text{CH}_3\text{ONa}$  pārākumā savienojumiem **39**, **41**, **42**, **44** un **44**, nenovēro produktu **46**, **47** un **49-51** iznākuma pieaugumu, kā arī attiecīgu 4,4-diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu veidošanos.

1,2,6-Trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīna (**46**) iznākumu izdevās paaugstināt līdz 55%, kā bāzi *N*-metilēšanas reakcijā lietojot  $\text{NaH}$  (eksperimentālajā daļā **b** metode) (2.18. att.).



*2.18. att. 1,4-DHINS metilestera 39 N-alkilēšana NaH klātbūtnē*

Cerībā paaugstināt iznākumu arī 3-acetil-5-ciāno-1,2,6-trimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīnam (**49**), *N*-metilēšanas reakcija veikta  $\text{NaH}$  klātbūtnē (eksperimentālajā daļā **b** metode). Tomēr šajā reakcijā iegūst praktiski nesadalāmu reakcijas maisījumu, no kura pēc hromatogrāfiskas dalīšanas kolonnā izdevās iegūt un identificēt divu vielu **49** un **53** maisījumu (2.19. att.).

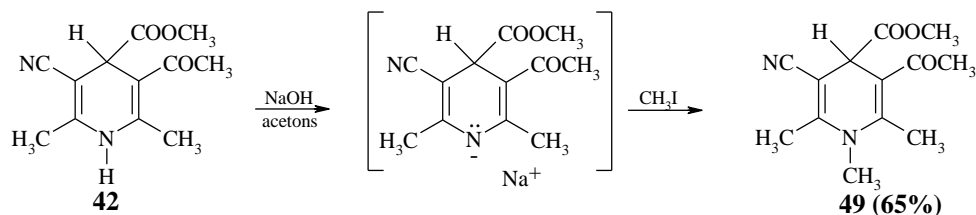


*2.19. att. 3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīna monohidrāta (42) N-alkilēšana NaH klātbūtnē*

Savienojumus **49** un **53** izdodas atdalīt, reakcijas maisījumu pārkristalizējot metanolā. Abu produktu iznākumi ir ļoti zemi, attiecīgi 2% un 3%, tādēļ šī metode praksē nav izmantojama

un liecina par to, ka spēcīgu elektronakceptoru grupu saturošais 1,4-DHINS metilesteris **42** nav stabils stipras bāzes – NaH klātbūtnē.

Literatūrā par efektīvu atzīta simetriski aizvietotu 1,2-DHP *N*-alkilēšana acetonā, NaOH klātbūtnē ģenerētos anjonus apstrādājot ar metiljodīdu [15]. Šādos reakcijas apstākļos veiktā *N*-metilēšana 1,4-DHINS metilesterim **42** izrādījās daudz efektīvāka (eksperimentālajā daļā **c** metode) un 3-acetil-5-ciāno-1,2,6-trimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīna (**49**) iznākumu izdevās paaugstināt līdz 65% (2.20. att.).



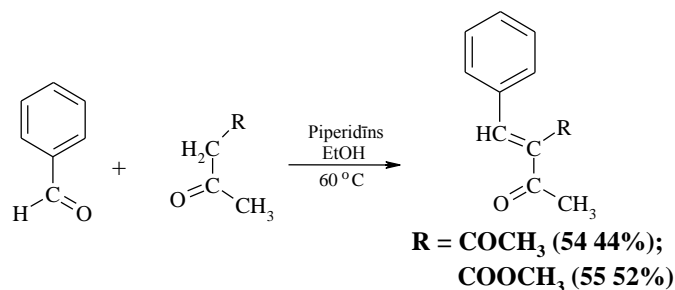
2.20. att. 3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīna monohidrāta (**42**) *N*-alkilēšana NaOH klātbūtnē

Darbā izstrādātas efektīvas *N*-alkilēšanas metodes simetriski un nesimetriski aizvietotu *N*-metil-1,4-DHINS atvasinājumu **46-51** iegūšanai ar labiem – 55% līdz 66% – iznākumiem. Reakcijas produkta iznākums mainās atkarībā no alkilēšanas reakcijā izmantotās bāzes (CH<sub>3</sub>ONa, NaOH, NaH).

### Nesimetriski aizvietotu 4-fenil-1,4-DHP sintēze

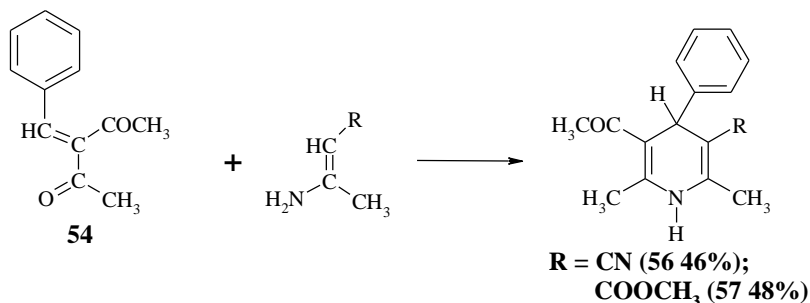
Kā viens no uzdevumiem šajā darbā izvirzīts izpētīt un salīdzināt sintezēto 1,4-DHINS atvasinājumu fizikālķīmiskās īpašības, kā arī meklēt sakarības starp 1,4-DHINS atvasinājumu struktūras konformāciju un elektronisko uzbūvi. Datu salīdzināšanai bija nepieciešams sintezēt nesimetriski aizvietotus 4-fenil-1,4-DHP atvasinājumus, lai varētu novērtēt C<sub>4</sub>-stāvoklī esošā aizvietotāja ietekmi uz heterocikla īpašībām.

Sākotnēji bija nepieciešams sintezēt izejvielas nesimetrisku 4-fenilaizvietotu 1,4-DHP iegūšanai. 3-Benzilidēnpentān-2,4-dionu (**54**) un 3-fenil-2-propionilakrilskābes metilesteri (**55**) iegūst benzaldehīda un acetilacetona vai acetetiķskābes metilestera Knēvenāgela kondensēšanas reakcijā, to veicot paaugstinātā temperatūrā etanolā kā katalizatoru izmantojot piperidīnu (2.21. att.).



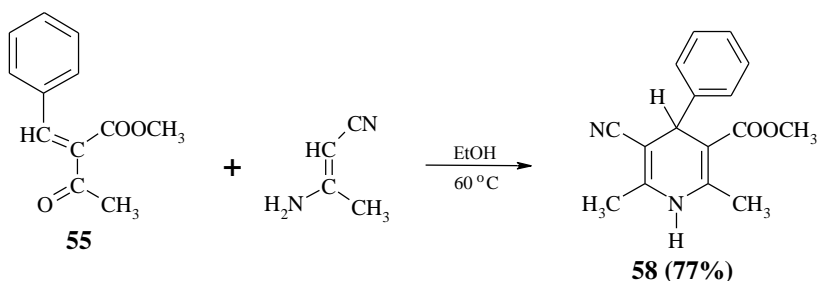
*2.21. att. 3-Benzilidēnpentān-2,4-diona (54) un 3-fenil-2-propionilakrilskābes metilestera (55) iegūšana Knēvenāgela kondensēšanas reakcijā*

Divu komponentu Hanča sintēzē 3-benzilidēnpentān-2,4-dionam (**54**) reaģējot ar 3-aminokrotonitrilu ledus etiķskābē istabas temperatūrā vai 3-aminokrotonskābes metilesteri etanolā paaugstinātā temperatūrā, iegūst 5-acetil-3-ciāno-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridīnu (**56**) (46%) vai 5-acetil-4-fenil-3-metoksikarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridīnu (**57**) (48%) (2.22. att.).



*2.22. att. 4-Fenil-1,4-DHP 56 un 57 iegūšana divu komponentu Hanča sintēzē*

5-Ciāno-4-fenil-3-metoksikarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridīnu (**58**) iegūst ar 77% iznākumu, 3-fenil-2-propionilakrilskābes metilesterim (**55**) reaģējot ar 3-aminokrotonitrilu etanolā paaugstinātā temperatūrā (2.23. att.).



*2.23. att. 4-Fenil-1,4-DHP 58 iegūšana divu komponentu Hanča sintēzē*

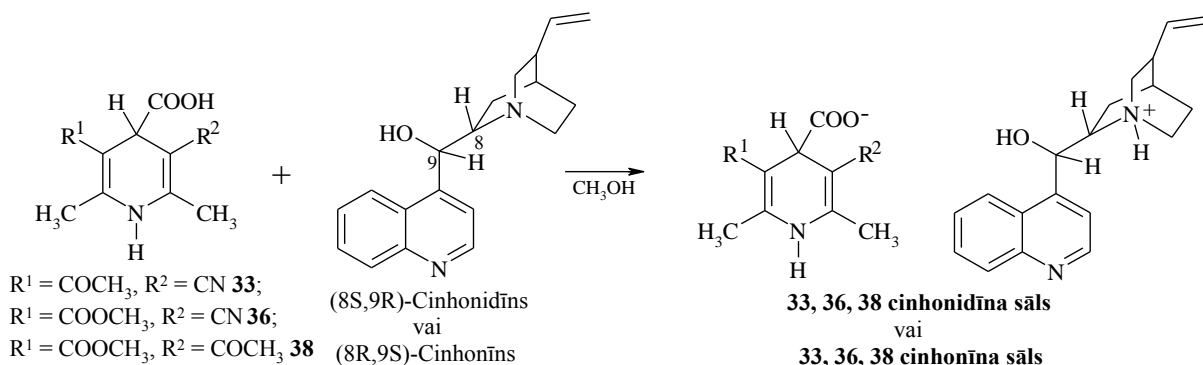
Darbā izstrādātas efektīvas metodes nesimetriski aizvietotu 4-fenil-1,4-DHINS atvasinājumu **57-58** iegūšanai ar labiem – 46% līdz 77% – iznākumiem.

## 2.2. Nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sadalīšana optiskajos izomēros

### 1,4-DHINS diastereomēro sāļu sadalīšana

Literatūrā zināma racēmisku 1,4-DHP karbonskābju (skābes grupa atrodas heterocikla C<sub>3</sub>-stāvoklī) optiskā sadalīšana, sintezējot to diastereomēros sāļus, izmantojot hirālas amīnu bāzes (cinhonidīnu, cinhonīnu, hinidīnu un hinīnu) kā sadalošos aģentus [126-129]. Racēmisko 1,4-DHP karbonskābi apstrādājot ar hirālu bāzi, iegūst kristālisku diastereomēru sāli, kuru vairākas reizes pārkristalizējot un pēc tam paskābinot, iespējams iegūt enantiotīru 1,4-DHP karbonskābi. Viens no darba mērķiem ir sadalīt enantiomēros sintezētās racēmiskās 1,4-DHINS, tādēļ pielietota diastereomēro sāļu sadalīšanas metode, kas izrādījusies efektīva 1,4-DHP ar skābes grupu heterocikla C<sub>3</sub>-stāvoklī [126-129].

Racēmiskās 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** reakcijā ar optiski tīru (8*S*,9*R*)-cinhonidīnu vai (8*R*,9*S*)-cinhonīnu iegūst pulverveida **33**, **36** un **38 cinhonidīna** vai **cinhonīna sāļus** (2.24. att.) ar augstiem iznākumiem (77% līdz 99%). Iegūto savienojumu struktūras apstiprina <sup>1</sup>H un <sup>13</sup>C KMR, kā arī 2D gHSQC un gHMBC spektri.



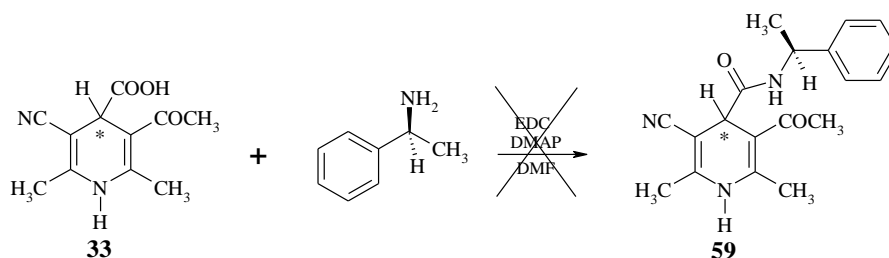
### 2.24. att. Racēmiskās 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** reakcija ar (8*S*,9*R*)-cinhonidīnu vai (8*R*,9*S*)-cinhonīnu

1,4-Dihidroizonikotīnskābes **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļus**, kā arī **33**, **36** un **38 cinhonīna sāļus** mēģināts pārkristalizēt no dažādiem šķīdinātājiem (metanola, etanola, izopropilspirta, ūdens, metilēnhlorīda, acetona, acetonitrila, etilacetāta, dimetilformamīda) un to maisījumiem, taču līdz šim diastereomēro **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļu** vai **33**, **36** un **38 cinhonīna sāļu** maisījumus nav izdevies sadalīt. Pēc vairākkārtējiem nesekmīgiem mēģinājumiem secināts, ka diastereomēro sāļu kristalizēšanas metode, izmantojot hirālas amīnu bāzes – cinhonidīnu un cinhonīnu – nav pielietojama racēmiskas 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** ar skābes grupu heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī sadalīšanai enantiomēros.

### 1,4-DHINS amīdu diastereomēru sadalīšana

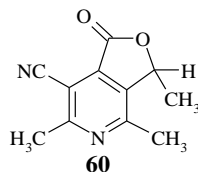
Saskaņā ar veiksmīgajiem pētījumiem 1,4-DHP karbonskābes (skābes grupa atrodas heterocikla C<sub>3</sub>-stāvoklī) sadalīšanā pielietojot amidēšanas stratēģiju [27], kā darba mērķis izvirzīts 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** amīdu diastereomēru sintēze un tai sekojoša hromatogrāfiska diastereomēru sadalīšana.

Racēmiskās 1,4-dihidroizonikotīnskābes **33** reakcijā ar enantiotīru optiski aktīvu (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamīnu, kā aktivatoru lietojot 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimīdu (EDC) un katalizatora DMAP klātbūtnē, vēlamais 1,4-DHINS amīds **59** netika iegūts (2.25. att.). Reakciju veic sausā DMF argona atmosfērā.

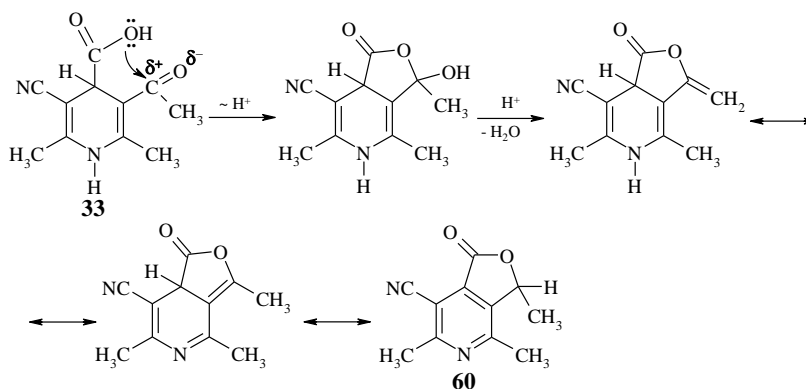


### 2.25. att. 1,4-Dihidroizonikotīnskābes **33** reakcija ar (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamīnu

No reakcijas vides izdalīts 3,4,6-trimetil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-*C*]piridīna-7-karbonitrils (**60**). Iegūtā savienojuma **60** struktūru apliecina <sup>1</sup>H un <sup>13</sup>C KMR spektri, kā arī rentgenstruktūranalīze (pielikumā 10. att.).



Reakcijā aktivējot 1,4-DHINS **33** karboksilgrupu ar EDC, notiek ātra tās un acetilgrupas iekšmolekulārā ciklizācija, izveidojot laktonu **60** atbilstoši shēmai (2.26. att.).



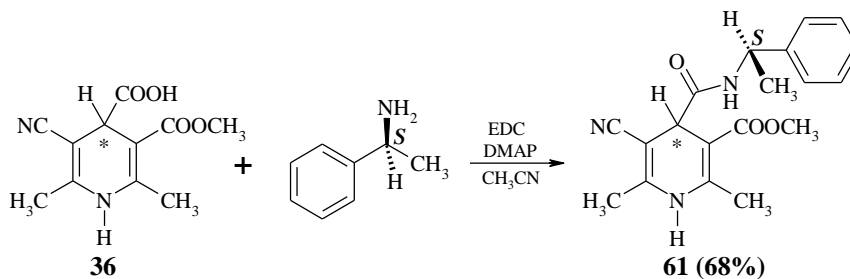
### 2.26. att. 3,4,6-Trimetil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-*C*]piridīna-7-karbonitrila (**60**)

rašanās mehānisms



Minētās iekšmolekulārās ciklizācijas dēļ (2.26. att.) 1,4-DHINS amīdu **59** iegūt nav izdevies ne *in situ* sametināšanas reakcijā, mainot reakcijas apstākļus (šķīdinātāju, aktivatoru un katalizatoru), ne arī karboksilgrupu nomainot pret reaģētspējīgāku grupu – acilhalogenīdu.

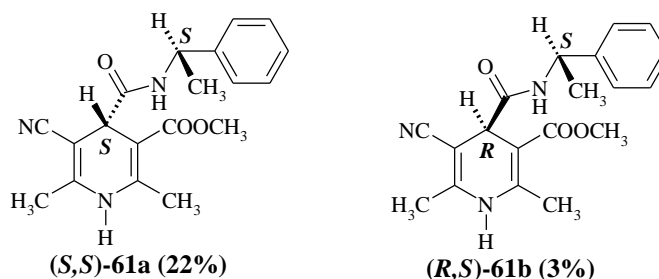
Sekmīga izrādās 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**36**) reakcija ar (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamīnu, kurā iegūst (*R,S*)-5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletilkarbamoil)-1,4-dihidropiridīnu (**61**) ar 68% iznākumu (2.27. att.).



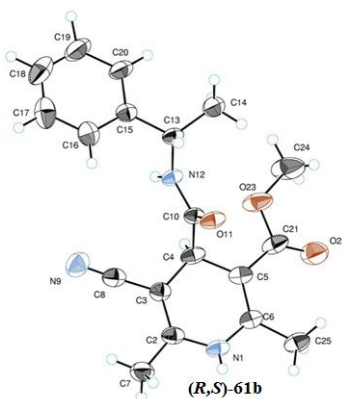
2.27. att. (*R,S*)-5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletilkarbamoil)-1,4-dihidropiridīna (**61**) iegūšana

Iegūtais diastereomēru maisījums **61** ir dzeltenīga pulverveida viela, un tā struktūru apstiprina <sup>1</sup>H KMR spektrs. 1,4-DHINS amīda diastereomēru **61** šķīdība acetonā ievērojami atšķiras, tādējādi, vairākas reizes apstrādājot diastereomēru maisījumu ar acetonu un filtrējot neizšķīdušo vielu, iegūst optiski tīru 1,4-DHINS amīdu **61a** ar 22% iznākumu. Savienojuma **61a** optiskās griešanas leņķa vērtība  $[\alpha]_D^{20} = -45,2$  (EtOH). Diemžēl savienojumam **61a** neizdodas iegūt rentgenstruktūranalīzei derīgus kristālus C<sub>4</sub> stereogēnā centra absolūtās konfigurācijas noteikšanai.

Atlikušais 1,4-DHINS amīda diastereomēru **61** maisījums (filtrāts) sadalīts, izmantojot apgrieztās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (kolonna *Waters XTerra C18*, eluents – 37% metanols : 63% ūdens). Rezultātā ar 3% iznākumu iegūts optiski tīrs 1,4-DHINS amīds **61b**, kura optiskās griešanas leņķa vērtība  $[\alpha]_D^{20} = -310,3$  (EtOH).



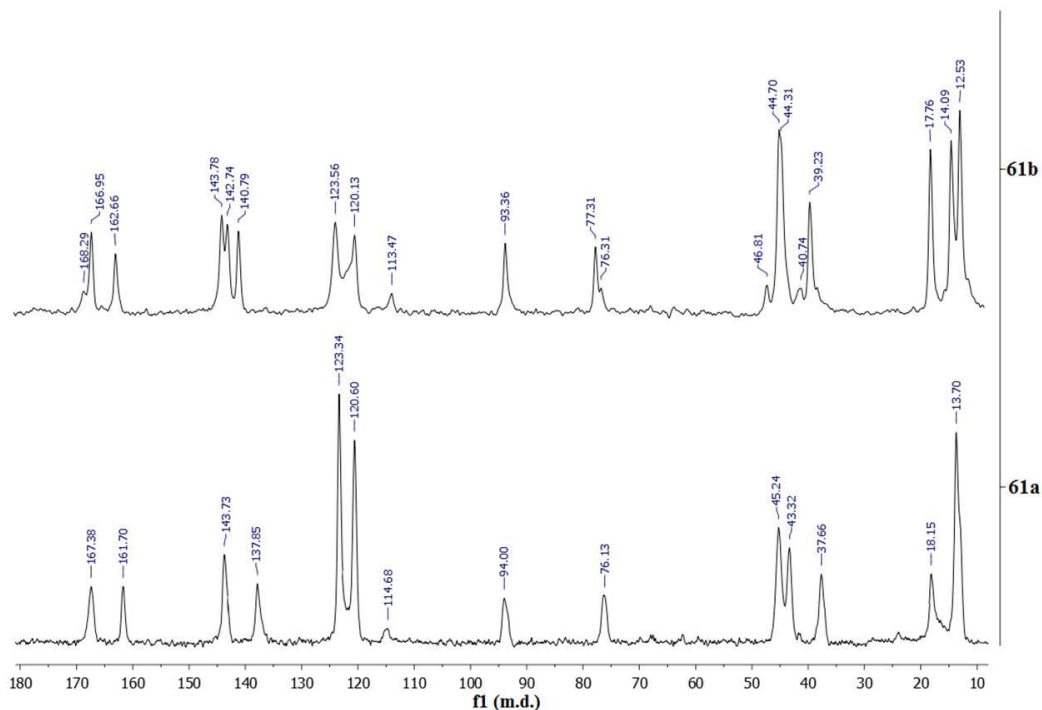
Savienojumam **61b** acetonā iegūts rentgenstruktūranalīzei derīgs monokristāls, ar kura palīdzību noteikta hirālā C<sub>4</sub> centra absolūtā konfigurācija (2.28. att).



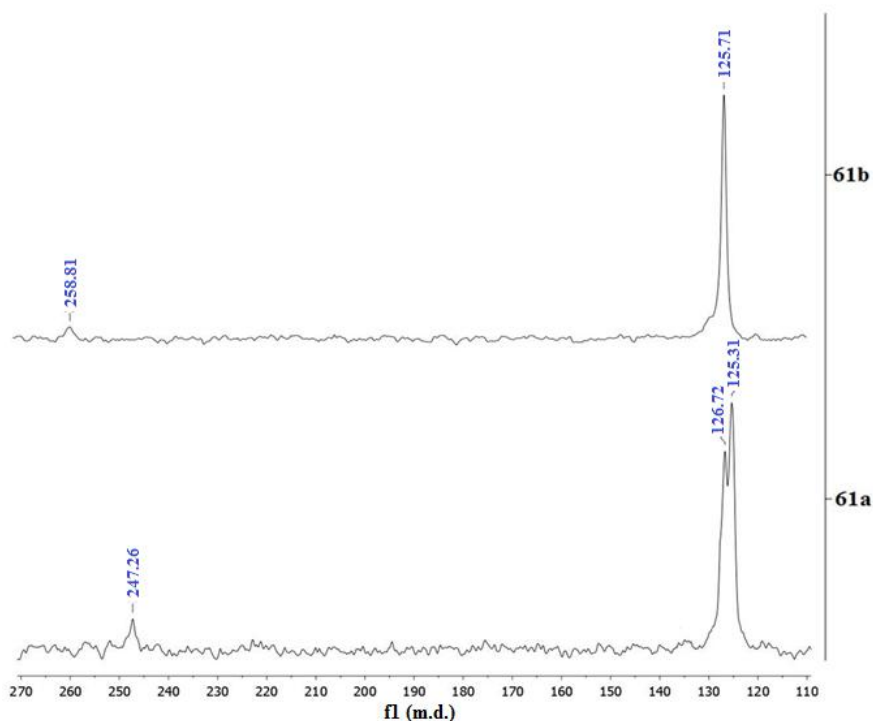
2.28. att. (R)-5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((S)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropiridīna (**61b**) molekulas telpiskais modelis

Rentgenstruktūranalīzes dati parāda, ka 1,4-DHINS amīda **61b** elementāršūnas neatkarīgajā daļā atrodas viena acetona molekula un četras **61b** molekulas, kuras savā starpā atšķiras ar 3-metoksikarbonilgrupas konformāciju (*s-trans* un *s-cis* konformācija attiecībā 3:1) un heterocikla vannas dziļumu (pielikumā 11. att.).

Informāciju par molekulas telpisko uzbūvi sniedz cietvielu KMR spektri, kas īpaši svarīgi ir gadījumos, kad nav iespējams iegūt rentgenstruktūranalīzei derīgus kristālus, piemēram, 1,4-DHINS amīda **61a** gadījumā. Lai noskaidrotu 1,4-DHINS amīda **61a** telpisko uzbūvi, reģistrēti cietvielu  $^{13}\text{C}$  un  $^{15}\text{N}$  KMR spektri (2.29. un 2.30. att.) un iegūtie dati interpretēti ar kvantu ķīmisko aprēķinu palīdzību.



2.29. att. 1,4-DHINS amīdu **61a** un **61b**  $^{13}\text{C}$  KMR spektri cietā stāvoklī

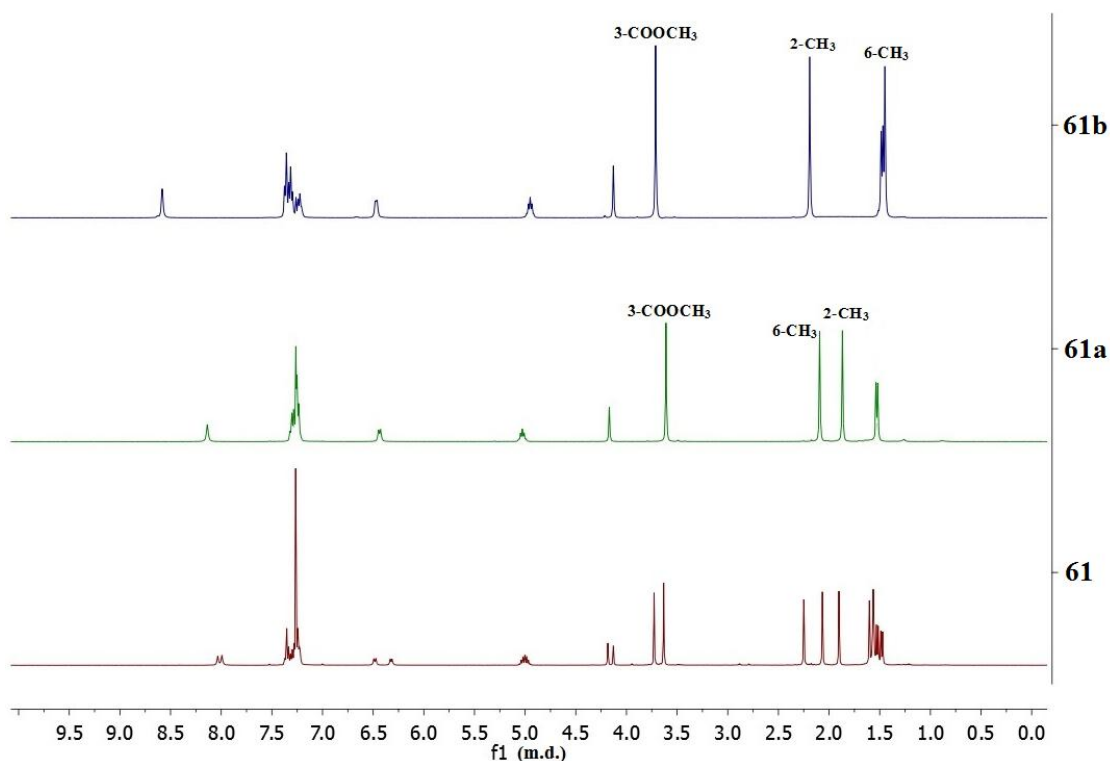


2.30. att. 1,4-DHINS amīdu **61a** un **61b**  $^{15}\text{N}$  KMR spektri cietā stāvoklī

Analizējot iegūtos datus  $^{13}\text{C}$  un  $^{15}\text{N}$  cietvielu spektros (2.29. un 2.30. att.) un teorētiskos aprēķinus gāzveida stāvoklī, noskaidrots, ka savienojums **61a** cietā stāvoklī eksistē tikai vienā konformācijā, kurā 3-metoksikarbonilgrupa novietota *s-trans* stāvoklī attiecībā pret 1,4-DHP cikla divkāršo saiti.

1,4-DHINS amīda **61b** gadījumā iegūtie dati  $^{13}\text{C}$  cietvielu spektrā (2.29.) apliecina, ka savienojums **61b** cietā stāvoklī eksistē divās konformācijās, kurās 3-metoksikarbonilgrupa ir novietota *s-trans* vai *s-cis* stāvoklī attiecībā pret 1,4-DHP cikla divkāršo saiti, kas novērots arī **61b** rentgenstruktūranalizē (pielikumā 11. att.).  $^{15}\text{N}$  cietvielu spektrā (2.30. att.) 1,4-DHINS amīda **61b** gadījumā novēro fenilgrupas radītu telpisku ietekmi uz ciāno grupas slāpekļa rezonanses signālu, kas ir nobīdīts par 11,5 m.d. vājākā laukā salīdzinot ar **61a**.

Tālākā darbā salīdzināti abu iegūto diastereomēru **61a** un **61b**  $^1\text{H}$  KMR spektri  $\text{CDCl}_3$  (2.31. att.), kuros novērota fenilgrupas radīta ievērojama anizotropija uz 2,6-metilgrupām un secināts, ka **61a** gadījumā fenilgrupa pagriezta uz 2-metil un 3-metoksikarbonilgrupas pusi, ko apstiprina 2- $\text{CH}_3$  un 3- $\text{COOCH}_3$  signālu nobīde stiprākā laukā nekā **61b** gadījumā. Savukārt savienojumam **61b** fenilgrupa pagriezta uz 6-metil un 5-ciāno grupas pusi, ko apstiprina gan 6- $\text{CH}_3$  signāla nobīde stiprākā laukā (1,45 m.d.), gan iegūtā rentgenstruktūranalizē (2.28. att.).

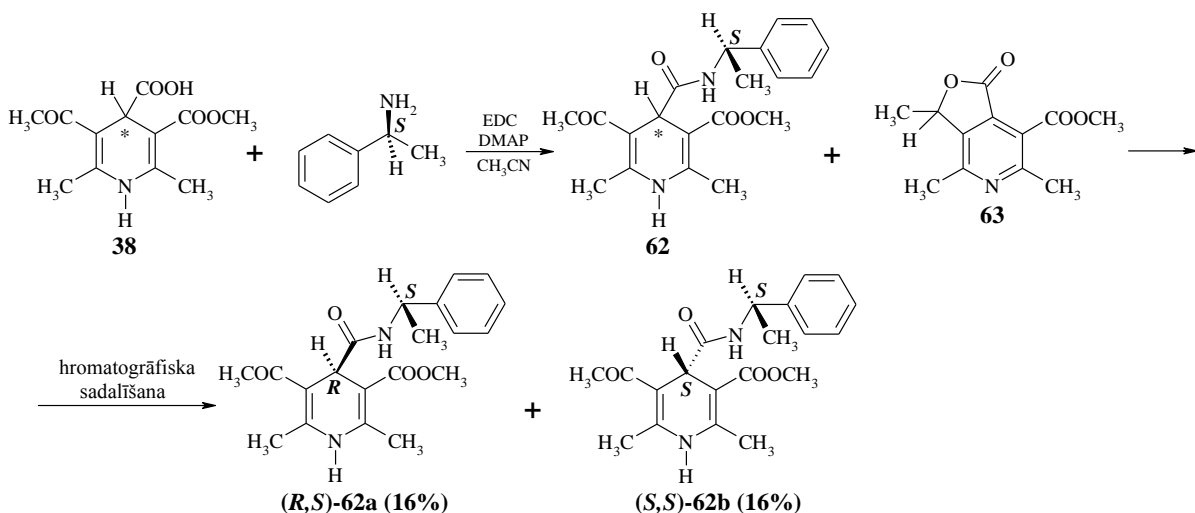


2.31. att. 1,4-DHINS amīda **61** un optiski tīru diastereomēru **61a** un **61b**

<sup>1</sup>H KMR spektri CDCl<sub>3</sub>

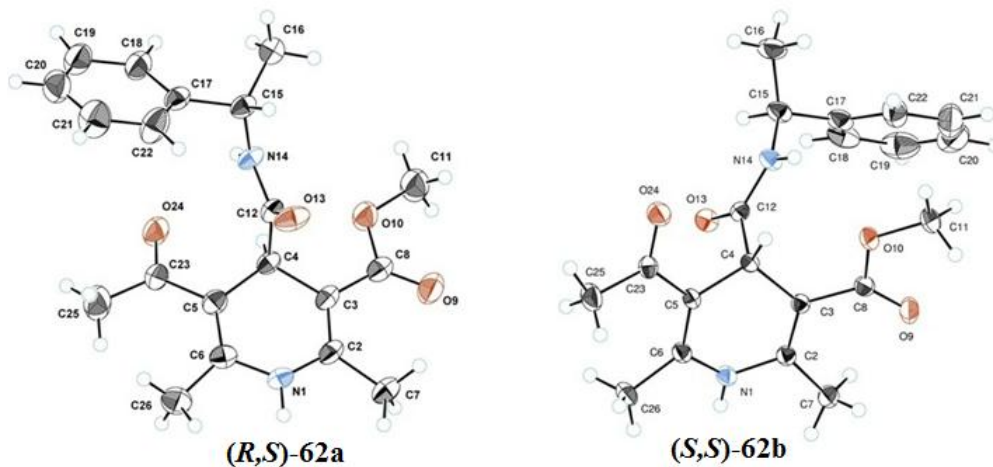
No iegūtajiem KMR datiem var pieņemt, ka šķīdumā fenilgrupas novietojumu 1,4-DHINS amīdos **61a** un **61b** raksturo <sup>1</sup>H signālu nobīde stiprākā laukā.

Racēmiskas 1,4-DHINS **38** reakcijā ar (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamīnu iegūst (*R,S*)-5-acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletilkarbamoil)-1,4-dihidropiridīna (**62**) un 3,4,6-trimetil-7-metoksikarbonil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-*c*]piridīna (**63**) maisījumu (2.32. att.). <sup>1</sup>H KMR spektrā novēro, ka vēlamais produkts **62** un laktons **63** ir attiecībā 1:1. Arī 5-acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (**38**) gadījumā, aktivējot skābes grupu ar EDC, notiek laktona cikla veidošanās karboksilgrupas un acetilgrupas iekšmolekulāras ciklizācijas rezultātā, kas notiek pēc līdzīga mehānisma, kā parādīts 2.26. attēlā. Reakcijas produktu **62** sadala optiski tīros diastereomēros **62a** ( $R_f = 0,20$ ) un **62b** ( $R_f = 0,12$ ), kā arī attīra no laktona **63** ( $R_f = 0,72$ ), izmantojot kolonnu hromatogrāfiju (eluentis metilēnhlorīds : acetons (5:1)). Rezultātā iegūst dzeltenas kristāliskas vielas **62a** (16%) un **62b** (16%), kuru struktūras apstiprina <sup>1</sup>H KMR spektri. Savienojuma **62a** optiskās griešanas leņķa vērtība  $[\alpha]_D^{20} = -161,2$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), savukārt **62b** –  $[\alpha]_D^{20} = -291,8$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



2.32. att. *(R,S)*-5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletilkarbamoil)-1,4-dihidropiridīna (**62**) iegūšana un sadalīšana optiski tīros diastereomēros

Savienojumiem **62a** un **62b** acetonā iegūti rentgenstruktūranalīzei derīgi monokristāli, ar kuras palīdzību noteikta hirālā C<sub>4</sub> centra absolūtā konfigurācija (2.33. att.).

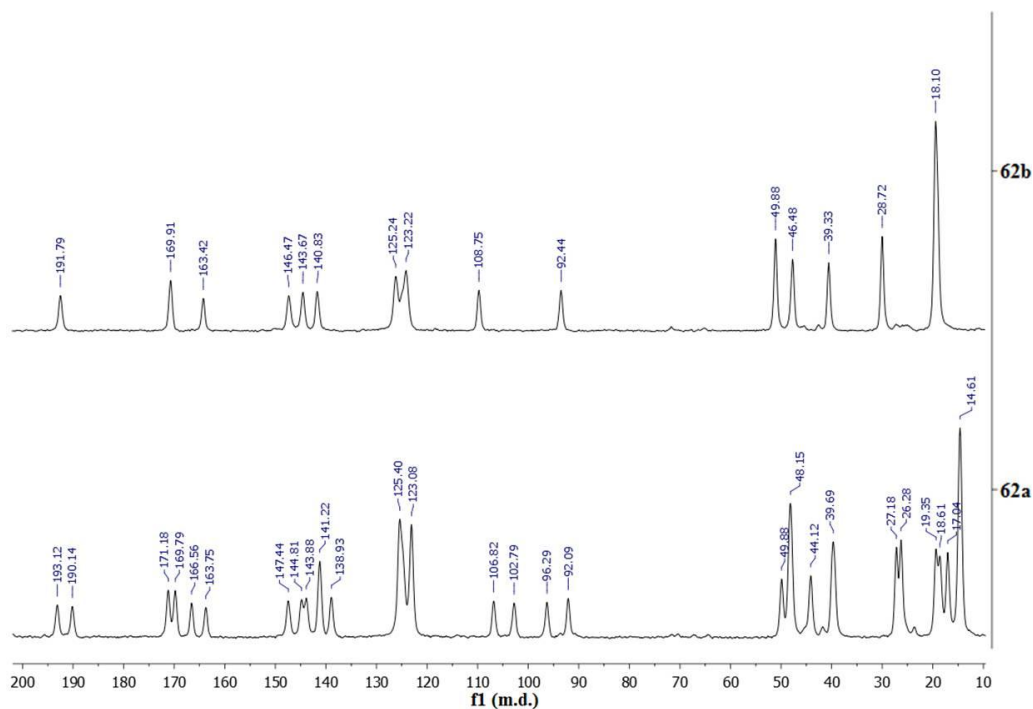


2.33. att. 1,4-DHINS amīdu **62a** un **62b** molekulu telpiskie modeļi

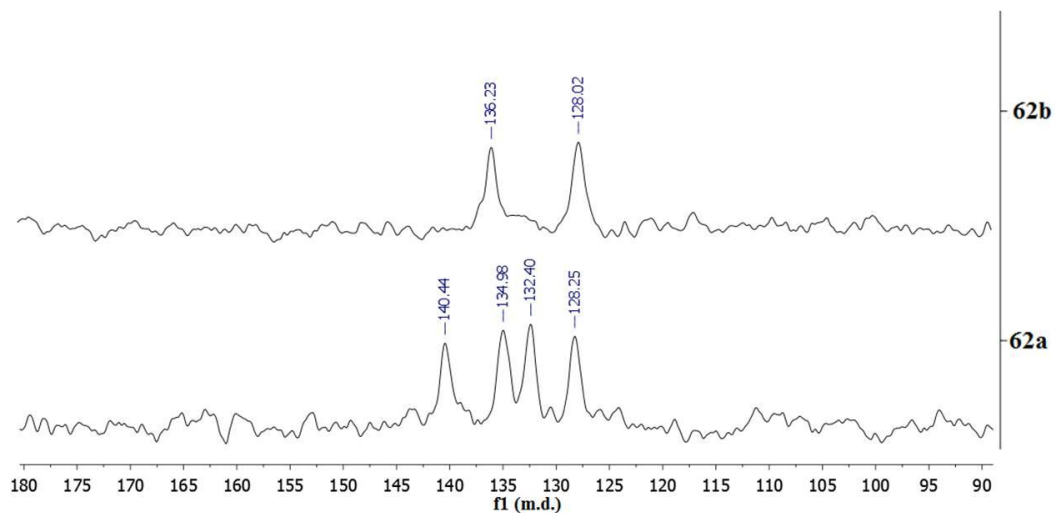
Rentgenstruktūranalīzes dati parāda, ka 1,4-DHINS amīda **62a** elementāršūnas neatkarīgajā daļā atrodas divas **62a** molekulas, kuras savā starpā atšķiras ar 3-metoksikarbonil- un 5-acetilgrupas konformāciju (*s-trans/s-cis* un *s-cis/s-trans*) un heterocikla vannas dziļumu (pielikumā 12. att.).

Arī reģistrētie cietvielu KMR spektri liecina, ka 1,4-DHINS amīds **62a** cietā stāvoklī eksistē divās konformācijās, kas savā starpā atšķiras ar 3-metoksikarbonilgrupas un 5-acetilgrupas novietojumu (*s-trans/s-cis* vai *s-cis/s-trans*) attiecībā pret 1,4-DHP cikla divkāršo saiti, kā rezultātā abiem konformēriem novēro atšķirīgas ķīmiskās nobīdes <sup>13</sup>C un <sup>15</sup>N KMR spektros (2.34. un 2.35. att.). Savukārt 1,4-DHINS amīds **62b** cietā stāvoklī eksistē

tikai vienā konformācijā, kurā 3-metoksikarbonilgrupa novietota *s-cis* un 5-acetilgrupa *s-trans* stāvoklī attiecībā pret 1,4-DHP cikla divkāršo saiti (2.34. un 2.35. att.).



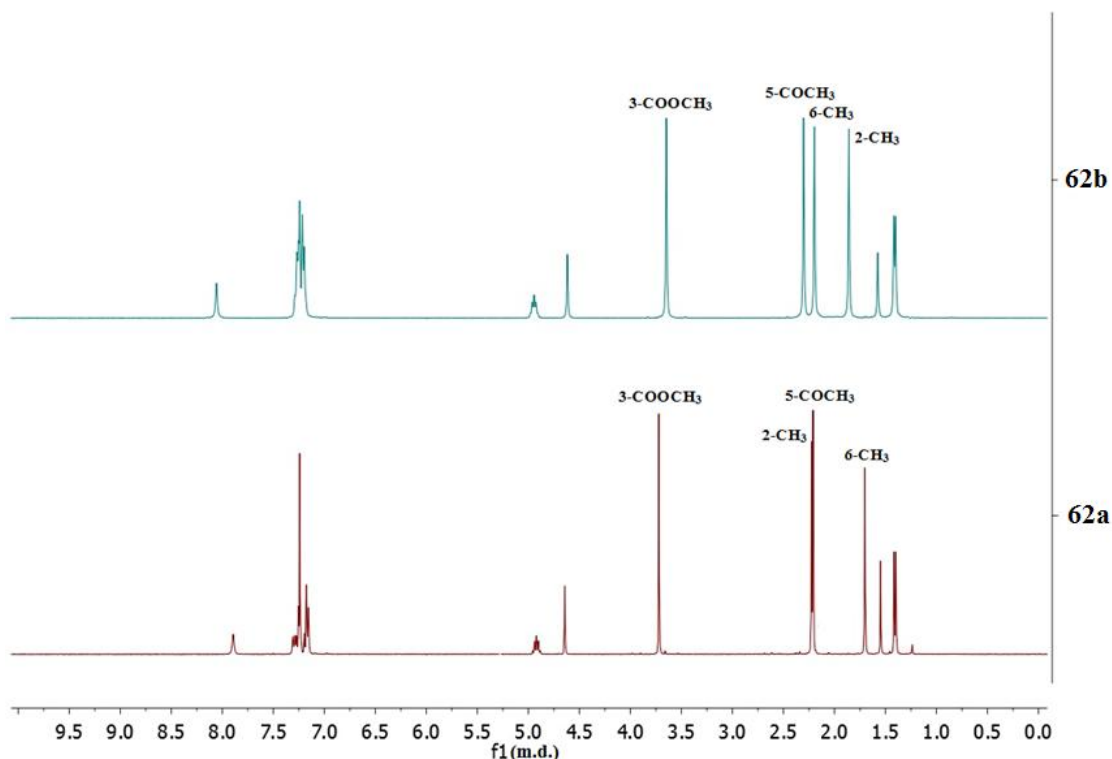
2.34. att. 1,4-DHINS amīdu **62a** un **62b**  $^{13}\text{C}$  KMR spektri cietā stāvoklī



2.35. att. 1,4-DHINS amīdu **62a** un **62b**  $^{15}\text{N}$  KMR spektri cietā stāvoklī

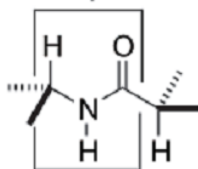
No augstāk minētā var izdarīt secinājumu, ka reģistrētie cietvielu spektri (2.34. un 2.35. att.) 1,4-DHINS amīdiem **62a** un **62b** sniedz līdzīgu informāciju par savienojumu telpisko uzbūvi cietā stāvoklī, kāda iegūta monokristāliem rentgenstruktūranalizē (2.33. att.). Tādējādi cietvielu KMR eksperimentus varētu izmantot molekulas telpiskās uzbūves pētījumiem gadījumos, kad nav iespējams iegūt rentgenstruktūranalīzei derīgus monokristālus.

1,4-DHINS amīdu **62a** un **62b**  $^1\text{H}$  KMR spektros  $\text{CDCl}_3$  (2.36. att.) novēro fenilgrupas radītu ievērojamu anizotropiju uz 2,6-metilgrupām. Savienojuma **62a** gadījumā fenilgrupa pagriezta uz 6-metil- un 5-acetilgrupas pusi, ko apstiprina 6- $\text{CH}_3$  un 5- $\text{COCH}_3$  signālu nobīde stiprākā laukā nekā **62b** gadījumā. Savukārt savienojumam **62b** fenilgrupa pagriezta uz 2-metil- un 3-metoksikarbonilgrupas pusi, ko apstiprina 2- $\text{CH}_3$  signāla nobīde stiprākā laukā. Šādu fenilgrupas novietojumu 1,4-DHINS amīdos **62a** un **62b** novēro arī cietā stāvoklī, ko apstiprina rentgenstruktūranalīzes dati (2.33. att.).



2.36. att. 1,4-DHINS amīda optiski tīru diastereomēru **62a** un **62b**  $^1\text{H}$  KMR spektri  $\text{CDCl}_3$

1,4-DHINS amīdu **61b**, **62a** un **62b** rentgenstruktūranalīzes dati (2.28. un 2.33. att.) liecina par noteiktu enerģētiski izdevīgo amīda konformāciju (2.37. att. [130]), t.i., heterocikla  $\text{C}_4$ -stāvoklī esošā karbonilgrupa novietota antiperiplanāri pret  $\text{C}_4\text{-H}$  atomu un  $\text{CH}$  grupas protons (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamīnā aizsedz  $\text{C}_4\text{-C=O}$  skābekļa atomu.

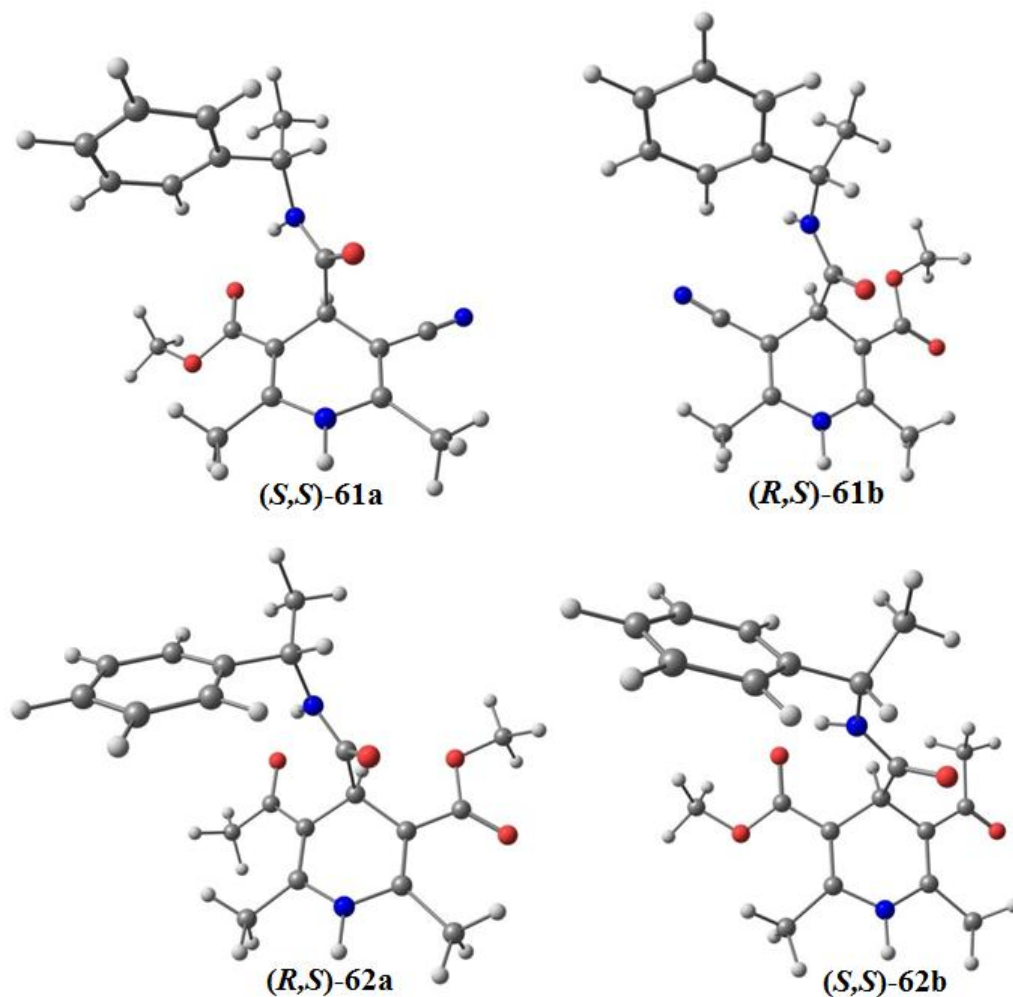


2.37. att. Amīda enerģētiski izdevīgākā konformācija

Zinot enerģētiski izdevīgāko amīda saišu konformāciju un (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamīna konfigurāciju no iegūtajiem  $^1\text{H}$  KMR datiem (2.31. att. un 2.36. att.), iespējams noteikt

1,4-DHINS amīdu **61a**, **61b** un **62a**, **62b** C<sub>4</sub> stereogēnā centra absolūto konfigurāciju šķīdumā – C<sub>2</sub>- vai C<sub>6</sub>-stāvoklī esošās metilgrupas <sup>1</sup>H signāla nobīdīšanās stiprākā laukā raksturo fenilgrupas noteiktu novietojumu molekulā. Tātad, arī savienojumiem, kuriem nav iespējams iegūt derīgus kristālus rentgenstruktūranalīzei (piemēram, **61a** gadījumā), stereogēnā centra absolūto konfigurāciju var noteikt, izmantojot tikai <sup>1</sup>H KMR datus.

Datormodelēšana ir efektīva struktūras analīzes metode, jo sniedz vērtīgu informāciju par savienojuma ģeometriju, tādēļ 1,4-DHINS amīdiem **61a**, **61b** un **62a**, **62b** aprēķinātas to enerģētiski izdevīgākās konformācijas gāzveida stāvoklī (2.38. att.).



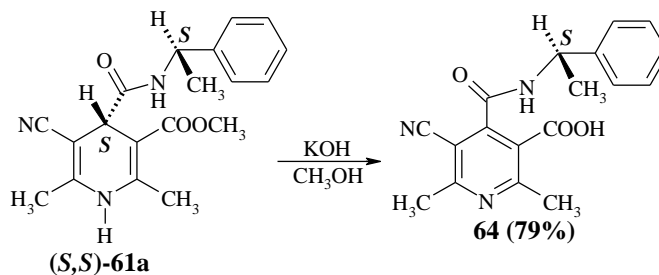
2.38. att. 1,4-DHINS amīdu **61a**, **61b** un **62a**, **62b** aprēķinātās enerģētiski izdevīgās konformācijas

Iegūtie teorētiskie dati (2.38. att.) atspoguļo enerģētiski izdevīgākās 1,4-DHINS amīdu **61a**, **61b** un **62a**, **62b** konformācijas gāzveida stāvoklī un tās atbilst eksperimentāli noteiktām cietā stāvoklī ar rentgenstruktūranalīzes metodi (2.29. un 2.32. att.). Redzams, ka arī aprēķinātajās 1,4-DHINS amīdu **61a**, **61b** un **62a**, **62b** struktūrās heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī esošā



karbonilgrupa novietota antiperiplanāri pret C<sub>4</sub>-H atomu un CH grupas protons (S)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamīnā aizsedz C<sub>4</sub>-C=O skābekļa atomu (2.38. att.). Savienojumā **61a** metoksikarbonilgrupa novietota *s-trans* konformācijā attiecībā pret 1,4-DHP cikla divkāršo saitī, savukārt **61b** gadījumā *s-cis* konformācijā, ko apstiprina arī iegūtā rentgenstruktūranalīze (2.28. att.). Aprēķinātajā 1,4-DHINS amīda **62a** struktūrā metoksikarbonilgrupa novietota *s-cis* un acetilgrupa *s-trans* konformācijā, kas atbilst cietā stāvoklī esošajai konformācijai (2.33. att.). Savukārt **62b** gadījumā gāzveida stāvoklī enerģētiski izdevīgāka ir struktūra, kurā metoksikarbonilgrupa atrodas *s-trans*, bet acetilgrupa *s-cis* konformācijā, kas ir pretēji eksperimentāli iegūtajiem datiem – *s-cis/s-trans* (2.33. att.). Enerģijas starpība starp savienojuma **62b** teorētiski aprēķināto enerģētiski izdevīgāko metoksikarbonilgrupas un acetilgrupas *s-trans/s-cis* konformāciju un eksperimentāli iegūto *s-cis/s-trans* konformāciju irniecīga 4 kJ/mol.

Optiski tīru (S,S)-1,4-DHINS **36** mēģināts iegūt hidrolizējot 1,4-DHINS amīdu **61a** ar KOH, maisot istabas temperatūrā 12 stundas metanolā, tomēr vēlamo produktu iegūt neizdodas. Reakcijā notiek C<sub>3</sub>-stāvoklī esošās metoksikarbonilgrupas hidrolīze un dihidropiridīna cikla oksidēšanās līdz piridīnam, kā rezultātā iegūst savienojumu **64** (2.39. att.).



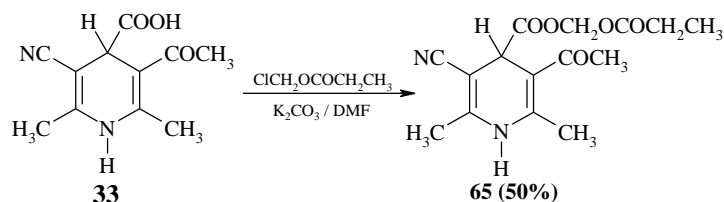
2.39. att. 1,4-DHINS amīda (S,S)-**61a** hidrolīze

No literatūras [131] datiem ir zināms, ka 2,6-dimetil-1,4-DHP 3,5-dikarbonskābju esteri ir ļoti stabili pret hidrolīzi un secināts, ka šo savienojumu esteru grupas nav iespējams hidrolizēt bez 1,4-DHP molekulas sadalīšanās [19]. Tādēļ pārsteidzošs ir 1,4-DHINS amīda (S,S)-**61a** hidrolīzes rezultāts, kurā vēlamās (S,S)-1,4-DHINS **36** vietā iegūts piridīns **64** ar skābes grupu C<sub>3</sub>-stāvoklī.

#### 1,4-DHINS atvasinājumu enzimatiskā hidrolīze

Kā jau minēts literatūras apskatā, 1,4-DHINS alkilesteri ir stabili daudzu komerciāli pieejamu hidrolāžu klātbūtnē, t.i., to esteru hidrolīze nenotiek. Lai panāktu enzimatisko hidrolīzi viens no paņēmieniem, ir alkilesteru aizvietošana ar enzimatiski labilām grupām.

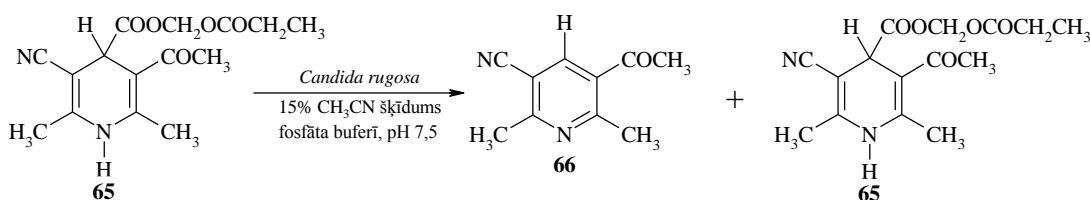
Izvirzītā mērķa sasniegšanai 1,4-DHINS **33** esterificē ar propioniloksimetilhlorīdu  $K_2CO_3$  klātbūtnē, kā šķīdinātāju izmantojot DMF (2.40. att.). Rezultātā vēlamais produkts **65** iegūts ar 50% iznākumu.



2.40. att. 3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-propioniloksimetil-1,4-dihidropiridīna (**65**) iegūšana

Enzimātisko hidrolīzi ir iespējams veikt gan ūdens vidē, gan organiskajos šķīdinātajos. Vairumā gadījumu 1,4-DHINS atvasinājumi ūdens vidē ir grūti šķīstoši savienojumi un to šķīdību var ievērojami uzlabot, pievienojot organiskos šķīdinātājus, piemēram, izopropilspirtu, acetonitrilu, DMF. No literatūras [49] zināms, ka nesimetriski aizvietotu 1,4-DHINS aciloksimetilesteru enzimātiskā hidrolīze ar lipāzi *Candida rugosa* ar acetonitrilu modificētā 20mM fosfāta buferī (pH 7,5) noris enantioselektīvi un atbilstošās nesimetriskās 1,4-DHINS iegūtas ar augstu enantiomēro pārkumu.

3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-propioniloksimetil-1,4-dihidropiridīna (**65**) enzimātiskā hidrolīze veikta istabas temperatūrā 12 stundas, izmantojot lipāzi *Candida rugosa* ar acetonitrilu modificētā 20mM fosfāta bufera (pH 7,5) šķīdumā (2.41. att.). Reakcijas gaitai seko līdzī ar AEŠH un konstatē, ka **65** hidrolīzei seko ātra oksidēšanās reakcija (notiek dekarboksilēšanās), kuras rezultātā iegūst 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetilpiridīna (**66**) un **65** maisījumu (2.41. att.).



2.41. att. 1,4-DHINS propioniloksimetilestera (**65**) lipāzes katalizēta hidrolīze

Iegūtie rezultāti liecina, ka hidrolīzes produkts **65** nav stabils – viegli oksidējas, tādēļ šādos reakcijas apstākļos (2.41. att.) enzimātiskā hidrolīze nav pielietojama enantiotīras 1,4-DHINS **33** iegūšanai.

KMR pielietojums 1,4-DHINS enantiomēru analīzē

Līdz šim izstrādātas vairākas KMR metodes, kuras plaši tiek pielietotas enantiomērās tīrības un stereogēnā centra absolūtās konfigurācijas noskaidrošanai hirāliem spirtiem un amīniem [130], tomēr hirālām karbonskābēm šādu metožu ir ļoti maz. Tādēļ, kā viens no

darba mērķiem ir efektīvas KMR metodes izstrāde nesimetrisku 1,4-DHINS enantiomēru atšķiršanai un stereogēnā C<sub>4</sub> centra absolūtās konfigurācijas noskaidrošanai.

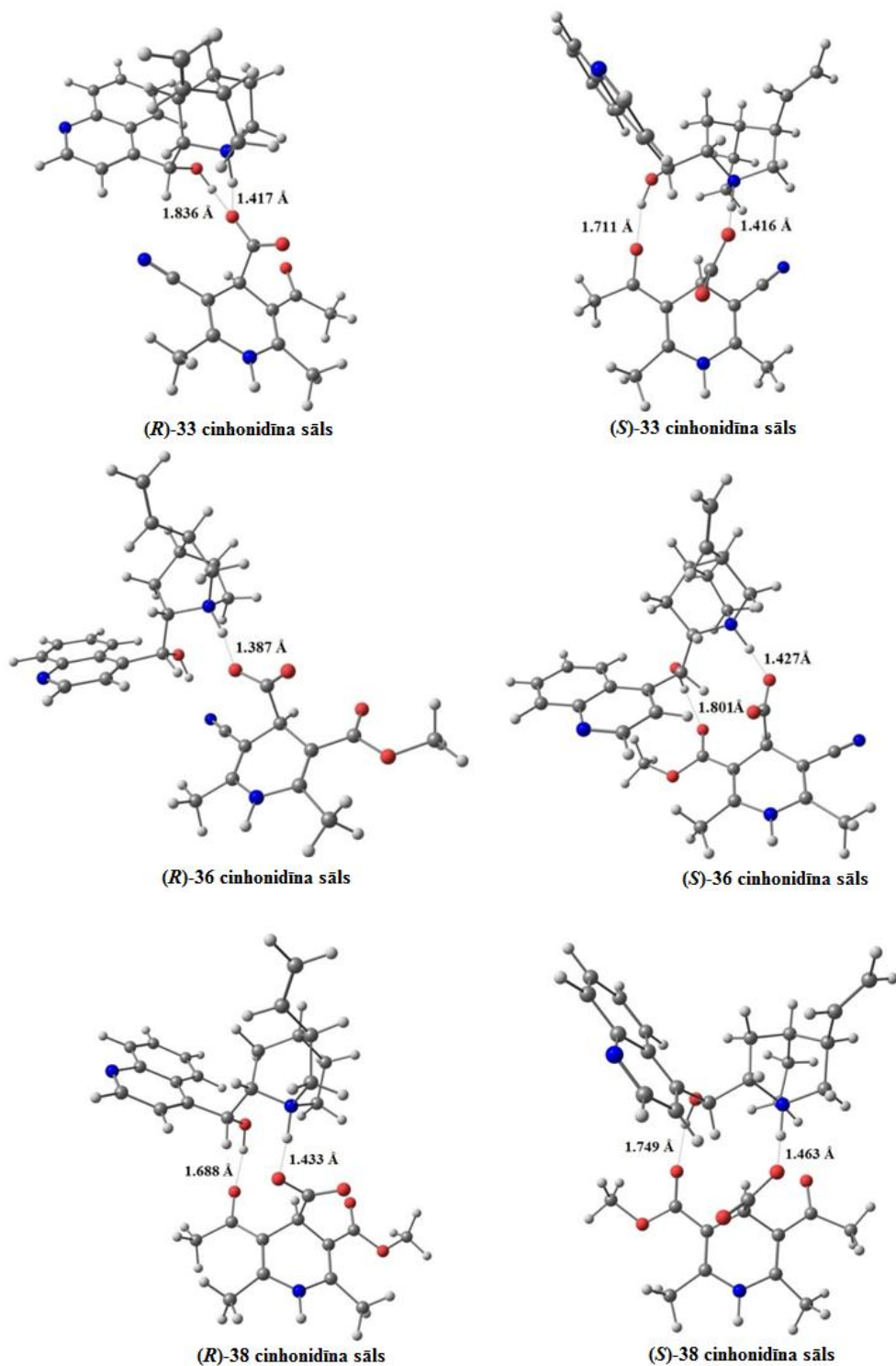
Zināms, ka hirālām karbonskābēm nevar izmantot plaši lietotos hirālos lantanoīdu nobīdes reaģentus, jo skābes grupa tos var hidrolizēt [132]. Lietojot hirālos eiropija (Eu<sup>+3</sup>) un prazeodīma (Pr<sup>+3</sup>) nobīdes reaģentus 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** gadījumā, <sup>1</sup>H KMR spektros novēro signālu nobīdīšanos un ievērojamu paplašināšanos, kas apgrūrina 1,4-DHINS enantiomēru atšķiršanu.

Literatūrā [133] par veiksmīgu atzīta  $\alpha$ -,  $\beta$ - un  $\gamma$ -ciklodekstrīnu pielietošana amlodipīna maleāta enantiomēru atšķiršanai ūdenī, izmantojot 1D un 2D KMR metodes. Tomēr nesekmīga izrādās ciklodekstrīnu pielietošana 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** enantiomēru analīzei, jo <sup>1</sup>H KMR spektrā nenovēro ne signālu šķelšanos, ne arī nobīdīšanos. Problemātiska izrādās KMR paraugu pagatavošana 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** to sliktās šķīdības ūdenī dēļ.

Veiksmīga 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** enantiomēru atšķiršanā izrādās diastereomēro sāļu metode, izmantojot alkaloīdus – (8*S*,9*R*)-cinhonidīnu vai (8*R*,9*S*)-cinhonīnu. Reģistrējot 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** <sup>1</sup>H KMR spektros hloroformā (8*S*,9*R*)-cinhonidīna klātbūtnē (attiecībā 1:1), novēro 1,4-DHINS **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļu** veidošanos, kam raksturīgas atšķirīgas ķīmiskās nobīdes spektrā. Izmantojot <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, gHSQC un gHMBC spektru analīzi, veikta pilnīga protonu un oglekļa KMR signālu identificēšana 1,4-DHINS **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļiem**. Analizējot 1,4-DHINS **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļu** ķīmiskās nobīdes <sup>1</sup>H KMR spektros noskaidrots, ka cinhonidīna molekulā protonēšanās notiek pie hinuklidīna esošā slāpekļa atoma, nevis hinolīna fragmentā.

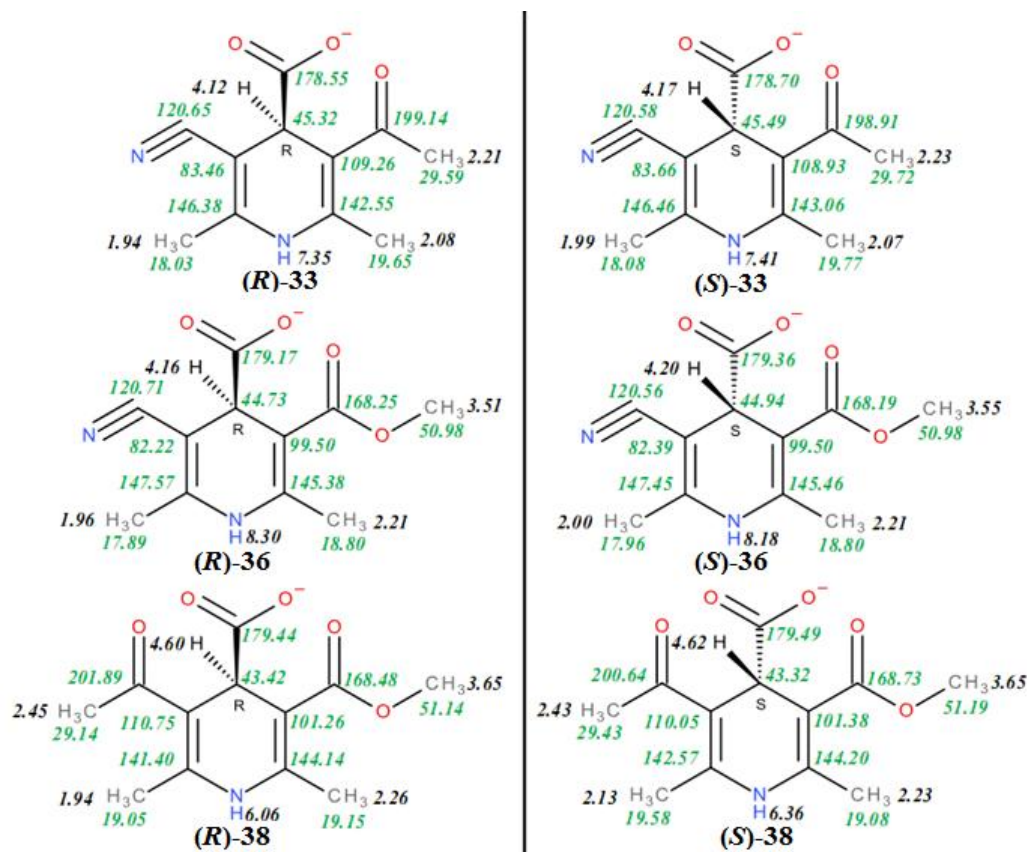
Izmantojot (8*R*,9*S*)-cinhonīnu 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** diastereomēro sāļu veidošanā, KMR spektros novēro ļoti līdzīgas ķīmiskās nobīdes, kā 1,4-DHINS **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļu** gadījumā, tādēļ abas hirālās bāzes vienlīdz sekmīgi var izmantot enantiomēru atšķiršanā.

Izstrādātā metode 1,4-DHINS **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļu** atšķiršanai KMR spektros neatrisina jautājumu par C<sub>4</sub> stereogēnā centra absolūto konfigurāciju 1,4-DHINS molekulā. Mēģinājumi sadalīt 1,4-DHINS **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļus** (izmantojot kristalizēšanas metodi) un pēc tam iegūt rentgenstruktūranalīzei derīgus kristālus bija nesekmīgi, tāpēc, lai noskaidrotu telpisko struktūru 1,4-DHINS **33**, **36** un **38** diastereomērajiem sāļiem, veikti kvantu ķīmiskie aprēķini gāzveida stāvoklī. Iegūtās 1,4-DHINS **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļu** enerģētiski izdevīgākās konformācijas gāzveida stāvoklī attēlotas 2.42. attēlā.



2.42. att. 1,4-DHINS 33, 36 un 38 *cinhonidīna sāļu* enerģētiski izdevīgākās konformācijas  
 Enerģijas starpība starp (R)-33, 36 un 38 un (S)-33, 36 un 38 *cinhonidīna sāļu* enerģētiski izdevīgāko konformāciju ir ~13-17 kJ/mol. Analizējot KMR spektru un teorētisko aprēķinu rezultātus, kā arī balstoties uz iepriekš iegūto informāciju par 1,4-DHINS amīdu **61a**, **61b** un **62a**, **62b** absolūto konfigurāciju, noteikt C<sub>4</sub> stereogēnā centra konfigurāciju 1,4-DHINS **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļiem** ir problemātiski. Teorētiskie aprēķini (2.42. att.) parāda, ka

diastereomēro (*R*)-**33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļu** gadījumā hinolīna gredzens novietots uz 6-metilgrupas un 5-ciāno vai 5-acetilgrupas pusi, savukārt (*S*)-**33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļu** gadījumā uz 2-metilgrupas un 3-acetilgrupas vai 5-metoksikarbonilgrupas pusi. Tādējādi  $^1\text{H}$  un  $^{13}\text{C}$  KMR spektros būtu sagaidāmas šo grupu ķīmiskās nobīdes stiprākā laukā hinolīna gredzena radītās anizotropijas dēļ. Tomēr šķīdumā (*R*)-**33**, **36** un **38** un (*S*)-**33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļu** konformācija ir daudz labilāka, jo attālums un novietojums starp 1,4-dihidroizonikotīnskābes anjonu un cinhonidīna katjonu var būt mainīgs, kā arī iespējama jonu pāru disociācija. Iepriekš minētais varētu būt par iemeslu  $^1\text{H}$  un  $^{13}\text{C}$  KMR ķīmisko nobīžu tikai nelielām atšķirībām (*R*)-**33**, **36**, **38** un (*S*)-**33**, **36**, **38 cinhonidīna sāļu** spektros. Tomēr rūpīgi izvērtējot iegūtos  $^1\text{H}$  un  $^{13}\text{C}$  KMR datus, iespējams noteikt  $C_4$  stereogēno centru konfigurācijas 1,4-DHINS **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļiem** (2.43. att.).



2.43. att. 1,4-DHINS **33**, **36** un **38 cinhonidīna sāļu**  $^1\text{H}$  un  $^{13}\text{C}$  KMR ķīmiskās nobīdes  $\text{CDCl}_3$  un teorētiski noteiktā  $C_4$  stereogēnā centra konfigurācija

Iegūtie rezultāti pierāda, ka hirālās amīnu bāzes – (*8S,9R*)-cinhonidīnu vai (*8R,9S*)-cinhonīnu – var izmantot racēmisku 1,4-DHINS enantiomēru atšķiršanā, kā arī optiskās tīrības kontrolē, izmantojot KMR spektroskopiju.

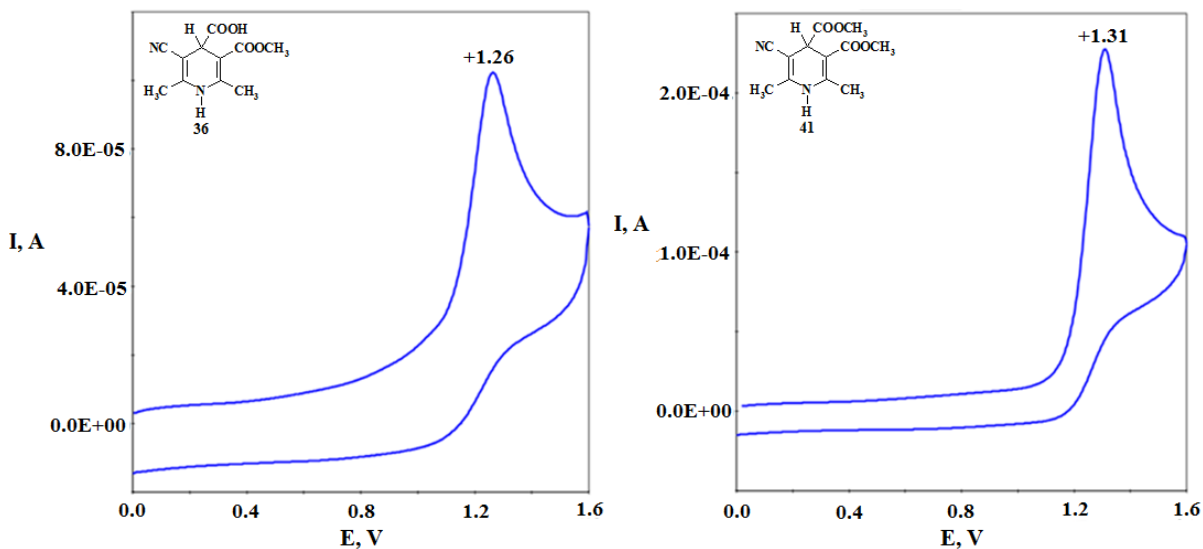
### 2.3. 1,4-DHINS atvasinājumu elektroķīmiskie pētījumi

Daudzu bioloģisko procesu virzītājspēks ir redoksreakcijas. Farmakoloģiski aktīvo dihidropiridīnu metabolisma pamatā ir šo savienojumu oksidēšana līdz atbilstošajiem piridīniem, tomēr joprojām literatūrā nerimst diskusijas par procesa mehānismu. Elektroķīmisko pētījumu mērķis ir noskaidrot sintezēto 1,4-DHINS atvasinājumu elektroķīmiskās oksidēšanas mehānismu aprotonā vidē, izpētīt aizvietotāju ietekmi uz elektronu pārnesei stadijām; izstrādāt metodi piridīnija sāļu elektrosintēzei, novērtēt iegūto sāļu anjonradikāļu stabilitāti un iespēju tos izmantot jaunu 4,4-diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu elektrosintēzē kā lādiņu pārnesei mediatorus.

#### Cikliskā voltamperometrija

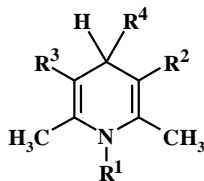
Izmantojot ciklisko voltamperometriju, pētīta aizvietotāju ietekme uz heterocikla elektroķīmiskām īpašībām darbā sintezētajiem simetriski un nesimetriski aizvietotiem 1,4-DHINS atvasinājumiem **2**, **3**, **32**, **33**, **36**, **38-42** un **44-51** aprotonā vidē.

Sausā acetonitrilā uz stacionāra stiklgrafīta (GC) diska elektroda 1,4-DHINS atvasinājumi **2**, **3**, **32**, **33**, **36**, **38-42** un **44-51** oksidējas vienā neapgriezeniskā stadijā (2.44. att.) pieejamajā potenciālu diapazonā no 0 līdz 2,5 V (2.1. tabula).



2.44. att. 1,4-DHINS atvasinājumu **36** un **41** elektroķīmiskā oksidēšana uz stacionāra GC elektroda. Fons 0,1 M NaClO<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN

1,4-DHINS atvasinājumu **2, 3, 32, 33, 36, 38-42, 44-51** un 4-fenil-1,4-DHP **56-58, 66-68** elektroķīmiskās oksidēšanās potenciāli ( $E^{\text{ox}}$ ) un preparatīvajā elektrolīzē patērēto elektronu skaits ( $n$ )



1,4-DHP	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	E <sup>ox</sup> , V	n, F/mol
<b>32</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOH	+1,18	0,75
<b>39</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	+1,19	0,92
<b>66</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+1,15	-
<b>46</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	+1,10	1,00
<b>2</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COOH	+1,18	0,93
<b>44</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	+1,17	1,03
<b>67</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+1,08	-
<b>47</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	+1,06	0,95
<b>3</b>	H	CN	CN	COOH	+1,34	1,26
<b>40</b>	H	CN	CN	COOCH <sub>3</sub>	+1,39	1,41
<b>68</b>	H	CN	CN	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+1,32	-
<b>48</b>	CH <sub>3</sub>	CN	CN	COOCH <sub>3</sub>	+1,32	0,96
<b>36</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	COOH	+1,26	1,35
<b>41</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	COOCH <sub>3</sub>	+1,31	1,06
<b>58</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+1,19	-
<b>50</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CN	COOCH <sub>3</sub>	+1,21	1,20
<b>33</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	COOH	+1,32	0,90
<b>42</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	COOCH <sub>3</sub>	+1,35	1,39
<b>56</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+1,17	-
<b>49</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CN	COOCH <sub>3</sub>	+1,26	1,03
<b>38</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOH	+1,13	1,05
<b>45</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	+1,19	1,14
<b>57</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+1,10	-
<b>51</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	+1,08	1,01

Simetriski aizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu C<sub>3,5</sub>-stāvokļos esošās metoksikarbonil- vai acetilgrupas heterocikla oksidēšanas potenciālu izmaiņa maz. Pirmā elektrona atrašanu no 1,4-DHINA molekulas būtiski apgrūtina ciāno grupu klātbūtne heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvokļos, nobīdot potenciālu pat par 300 mV uz anodisko pusi. Salīdzinot C<sub>3,5</sub>-stāvokļos esošo aizvietotāju ietekmi uz heterocikla oksidēšanas potenciālu simetriski aizvietotiem 1,4-DHINS atvasinājumiem **2, 3, 32; 39, 40, 44** un **46-48**, to elektronakceptorās īpašības raksturo secība COCH<sub>3</sub> ≤ COOCH<sub>3</sub> < CN (2.1. tabula), kas atbilst arī noteiktajām attiecīgi simetriski aizvietotu 1,4-DHP pKa vērtībām [134].

Salīdzinot elektroķīmiskās oksidēšanas potenciālus ar ciāno grupu aizvietotiem nesimetriskiem 1,4-DHINS atvasinājumiem **33, 36; 41, 42** un **49, 50** visos gadījumos

metoksikarbonilgrupas aizstāšana ar acetilgrupu nedaudz apgrūtina heterocikla oksidēšanu (2.1. tabula). Aizvietojot vienu metoksikarbonilgrupu 4-fenil-1,4-DHP **66** ar ciāno grupu, savienojuma **58** oksidēšanās potenciāls nobīdās uz anodisko pusi par 40 mV, otrās metoksikarbonilgrupas aizstāšana ar ciāno grupu 1,4-DHP **68** potenciālu nobīda vēl par 130 mV. Līdzīga likumsakarība ir spēkā arī savienojumu rindai **67, 56, 68**. Savukārt, pretēju efektu ciāno grupas ietekmei novēro 4-metoksikarbonilaizvietoto 1,4-DHINS atvasinājumu rindās **39, 41, 40** un **44, 42, 40**, kā arī 4-karboksilaizvietoto analogu rindā **32, 36, 3** un **2, 33, 3** – lielāko potenciāla nobīdi rada vienas ciāno grupas klātbūtne heterociklā, otras ciāno grupas ietekme uz oksidēšanās potenciālu ir ievērojami mazāka (2.1. tabula).

Elektronakceptorā karboksilgrupa vai metoksikarbonilgrupa heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī nedaudz apgrūtina 1,4-DHINA atvasinājumu **2, 3, 32, 33, 36, 38** un **39-42, 44, 45** oksidēšanu salīdzinājumā ar 4-fenilaizvietotiem 1,4-DHP analogiem **56-58** un **66-68** (vidēji par 50 mV), kamēr elektrodonorā metilgrupa pie slāpekļa atoma likumsakarīgi atvieglo 1,4-DHINS atvasinājumu **46-51** oksidēšanos par 70-110 mV salīdzinājumā ar to *N*-neaizvietotiem analogiem **39-42, 44, 45**.

#### *Kulonometriskā analīze*

##### *1,4-DHINS atvasinājumu preparatīvā elektroķīmiskā oksidēšana*

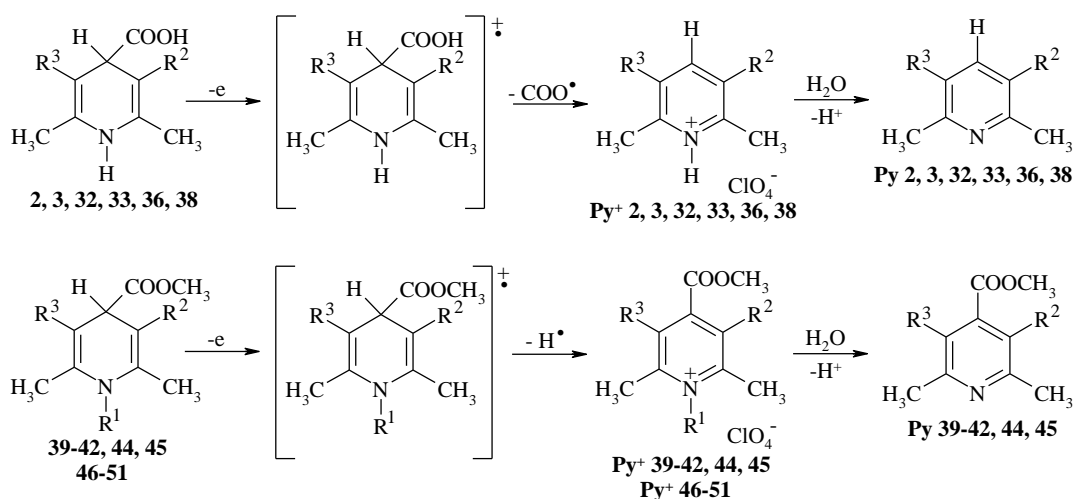
Literatūrā 1,4-dihidropiridīnu elektroķīmiskā oksidēšana tiek aprakstīta gan kā vienelektronu EC\* [135], gan divelektronu ECEC [60, 70] vai EECC [136] process. Literatūrā piedāvātie 1,4-DHP atšķirīgie oksidēšanās mehānismi, iespējams, skaidrojami ar šo savienojumu oksidēšanās mehānisma maiņu atkarībā no konkrētiem eksperimenta apstākļiem, no vides, kā arī no molekulā esošajiem aizvietotājiem. Lai noskaidrotu sintezēto 1,4-DHINS atvasinājumu elektroķīmiskās oksidēšanās mehānismu, veikta kontrolēta potenciāla elektrolīze daļītā šūnā *N*-neaizvietotiem **2, 3, 32, 33, 36, 38-42, 44, 45** un *N*-aizvietotiem **46-51** 1,4-DHINS atvasinājumiem aprotonā vidē (CH<sub>3</sub>CN), mērot oksidēšanas procesā patērēto kulonu skaitu (*n*) (2.1. tabula). Preparatīvajā oksidēšanā neizreaģējoši 1,4-DHINS atvasinājumi vai to protonētās formas reakcijas maisījumos pēc elektrolīzes nav konstatētas. Attiecīgie piridīnija perhlorāti Py<sup>+</sup> **2, 3, 32, 33, 36, 38-42, 44, 45** un Py<sup>+</sup> **46-51** pierādīti kā vienīgi reakcijas produkti, reģistrējot <sup>1</sup>H un <sup>13</sup>C KMR spektrus anolītam uzreiz pēc šķīdinātāja ietvaicēšanas vakuumā. Summāri 1,4-DHINS molekulas oksidēšana līdz atbilstošam piridīnam/piridīnijam ir divu elektronu process, taču elektrolīzes gaitā uz

---

\*E - elektroķīmiskā stadija (elektronu pārnese), C - tai sekojoša ķīmiskā stadija (protona vai citas aizejošās grupas atšķelšana)



elektroda reģistrēto kulonu skaits liecina, ka 1 mola vielas oksidēšanai formāli patērēts 1 F (2.1. tabula). Iegūtais rezultāts liecina par to, ka otru elektronu primārais oksidēšanas produkts nezaudē elektroķīmiskajā, bet gan ķīmiskajā reakcijā, eliminējot heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī esošo aizvietotāju kā brīvu radikāli. Katjonradikāļos, kas elektroķīmiski ģenerēti no 1,4-DHINS **2**, **3**, **32**, **33**, **36**, **38**, homolītiski tiek šķelta C<sub>4</sub>-COOH saite, savukārt **39-42**, **44**, **45** un **46-51** gadījumā tiek eliminēts ūdeņradis kā brīvs radikālis (2.45. att.).

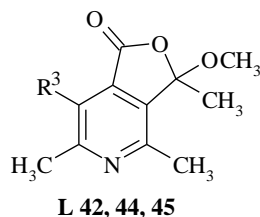


2.45. att. 1,4-DHINS atvasinājumu **2**, **3**, **32**, **33**, **36**, **38** un **39-42**, **44**, **45**, un **46-51**

*elektroķīmiskā oksidēšana*

Preparatīvās elektrolīzes produktu izdalīšanai reakcijas maisījumu apstrādā ar ūdeni, lai atbrīvotos no fona elektrolīta (NaClO<sub>4</sub>), kā rezultātā piridīnija perchlorāti Py<sup>+</sup> **2**, **3**, **32**, **33**, **36**, **38-42**, **44**, **45** deprotonējas, un tiek izdalīti piridīni Py **2**, **3**, **32**, **33**, **36**, **38-42**, **44**, **45** (2.45. att.), kuru struktūras pierāda <sup>1</sup>H un <sup>13</sup>C KMR spektri.

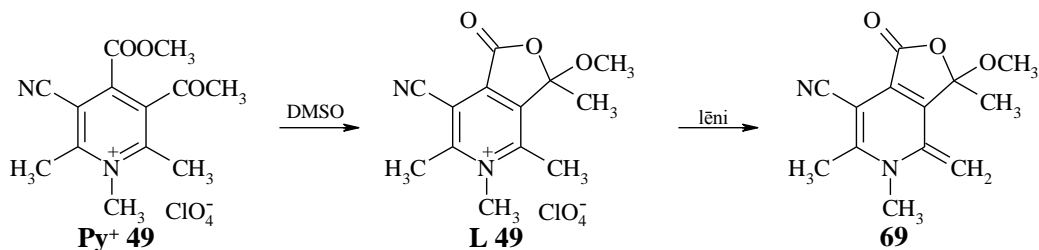
1,4-DHINS atvasinājumiem, kuru molekulā ir vismaz viena acetilgrupa, apstrādes procesā, paralēli deprotonēšanas reakcijai notiek šīs grupas iekšmolekulāra ciklizācija ar metoksikarbonilgrupu, izveidojot laktona **L 42**, **44**, **45** un piridīna **Py 42**, **44**, **45** maisījumu. Problemātiska izrādās šo maisījumu hromatogrāfiska sadalīšana, jo neizdodas piemeklēt eluentu, kurā piridīna un laktona iznākšanas laiki no kolonnas pietiekami atšķirtos, kā rezultātā samazinās izdalīto produktu iznākumi.



Iegūto savienojumu **L 42**, **44** un **45** struktūras pierāda  $^1\text{H}$  un  $^{13}\text{C}$  KMR spektri, kā arī **L 42** gadījumā rentgenstruktūranalīze (pielikumā 14. att.).

Savukārt *N*-metilaizvietota piridīnija perhlorāta **Py<sup>+</sup> 46-51** izdalīšanā pēc elektrolīzes problēmas rada tā atdalīšana no pārākumā esošā fona elektrolīta ( $\text{NaClO}_4$ ) abu perhlorātu līdzīgās šķīdības dēļ gan ūdenī, gan arī organiskajos šķīdinātājos, kā rezultātā izdalīto piridīnija perhlorātu iznākumi ir zemāki. Piridīnija sāļus **Py<sup>+</sup> 46**, **47**, **49** un **51** izdodas izdalīt, apstrādājot reakcijas maisījumu ar nelielu ūdens daudzumu, taču piridīnija perhlorātu **Py<sup>+</sup> 50** no reakcijas maisījuma izdevās izdalīt vienīgi, izmantojot apgrieztās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (kolonna *Biotage SNAP Cartridges, KP-C18-HS 12g*) gradienta režīmā  $\text{CH}_3\text{CN-HCOOH}$  (0,1%) ūdenī. Savukārt mēģinājumi izdalīt piridīnija perhlorātu **Py<sup>+</sup> 48** no reakcijas maisījuma beidzās nesekmīgi, izmantojot arī apgrieztās fāzes kolonnas hromatogrāfiju, jo  $\text{NaClO}_4$  un **Py<sup>+</sup> 48** šķīdība, kā arī iznākšanas laiks no kolonnas ir vienādi.

Problēmas radīja **Py<sup>+</sup> 49** struktūras pierādīšana ar  $^1\text{H}$ -KMR spektriem, jo iegūtais savienojums līdzīgi pārējiem perhlorātiem hloroformā nešķīst, bet tā šķīdums bāziskos šķīdinātājos ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ) krāsojas dzeltens, un  $^1\text{H}$ -KMR spektrā redzams divu vielu maisījums, kuru koncentrāciju attiecības mainās laikā. Dimetilsulfoksīdā notiek ātra iekšmolekulārā ciklizācija, veidojot laktonu **L 49**, kurā savukārt lēni tiek deprotonēta cikla otrajā stāvoklī esošā metilgrupa, kā gala produktu iegūstot 3-metoksi-3,5,6-trimetil-4-metilēn-1-okso-1,3,4,5-tetrahydro-furo[3,4-c]piridīna-7-karbonitrilu (**69**) ar eksociklisku C=C dubultsaiti (2.46. att.).



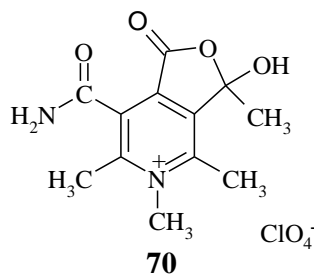
2.46. att. 3-Acetil-5-ciāno-4-metoksikarbonil-1,2,6-trimetilpiridīnija perhlorāta (**Py<sup>+</sup> 49**)  
pārvērtības bāziskā vidē

Iegūtā savienojuma **69** struktūru pierāda  $^1\text{H}$  un  $^{13}\text{C}$  KMR spektri, kā arī rentgenstruktūranalīze (pielikumā 15. att.).

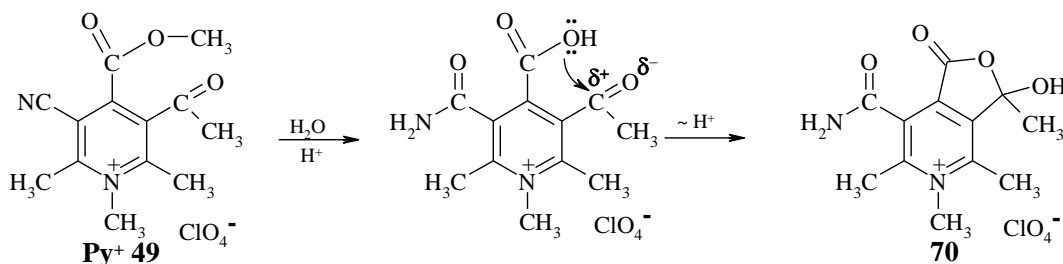
Mazāk bāziskos šķīdinātājos **Py<sup>+</sup> 49** iekšmolekulārā ciklizēšanās tiek bremsēta, un tā struktūru apstiprina reģistrētais  $^1\text{H}$ -KMR spektrs  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Ūdens fāzē, ar kuru apstrādāts piridīnija perhlorāta **Py<sup>+</sup> 49** reakcijas maisījums pēc elektrolīzes beigām, iegūti 3-hidroksi-7-karbamoil-3,4,5,6-tetrametil-1-okso-1,3-dihidro-

furo[3,4-C]piridīnija perchlorāta (**70**) kristāli. Iegūtā savienojuma **70** struktūru apliecina  $^1\text{H}$  un  $^{13}\text{C}$  KMR spektri, kā arī rentgenstruktūranalīze (pielikumā 16. att.).



Skābā vidē un ūdens klātbūtnē notiek metilestera un ciāno grupas hidrolīze, kam seko karboksilgrupas un acetilgrupas iekšmolekulārā ciklizācija, izveidojot laktonu **70** atbilstoši shēmai (2.47. att.).

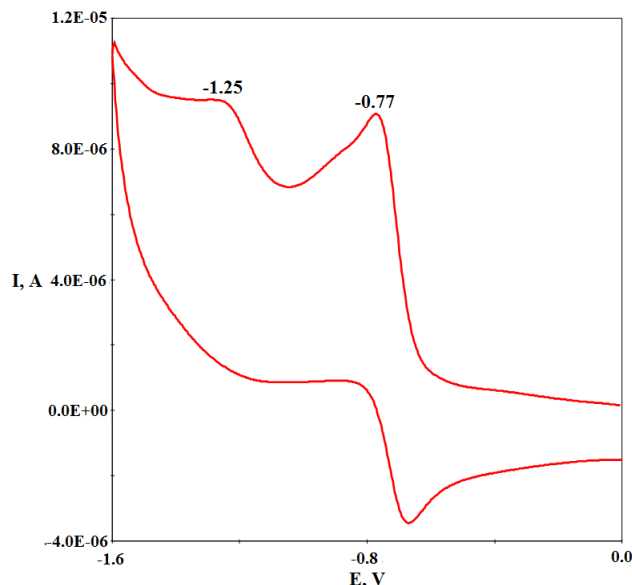


2.47. att. 3-Hidroksi-7-karbamoil-3,4,5,6-tetrametil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-C]piridīnija perchlorāta (**70**) rašanās mehānisms

#### 4,4-Diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sintēze, reducējot piridīnija katjonu

Viens no daba mērķiem ir izstrādāt metodi 4,4-diaizvietotu 1,4-dihidroizonikotīnskābes atvasinājumu sintēzei, elektroķīmiski reducējot piridīnija sāli dažādu alkilhalogenīdu klātbūtnē. Lai to realizētu nepieciešams piridīnija sāls, kura elektroķīmiski ģenerētie produkti – brīvais radikālis un anjons – būtu pietiekami stabili, lai darbotos kā lādiņa pārnese mediatori, kas spējīgi reducēt grūtāk reducējamus savienojumus atbilstoši shēmai 1.22. att. literatūras apskatā. Tas nozīmē, ka piridīnija katjonam jāreducējas divās vienelektronu apgriezeniskās stadijās. Diemžēl piridīnija sāļu elektroķīmiskā reducēšana literatūrā nav pētīta sistemātiski, tomēr iegūtie rezultāti liecina, ka vairums piridīnija katjonu reducējas neapgriezeniski, iesaistoties nevēlamās blakus reakcijās (skat. literatūras apskatā). Izņēmums ir 1-metil-4-metoksikarbonilpiridīnija katjons (**23**) (skat. literatūras apskatā) [78], kura abas reducēšanas stadijas atbilst nepieciešamajiem nosacījumiem. Darbā pētīta heterociklā aizvietotu 4-metoksikarbonilpiridīniju elektroķīmiskā reducēšana aprotonā vidē un novērtētas uz katoda ģenerēto starpproduktu stabilitātes, lai noskaidrotu, vai uz šo sāļu bāzes iespējams iegūt heterociklā pilnīgi aizvietotus 1,4-DHINS atvasinājumus.

Darbā iegūtie *N*-metil aizvietotie piridīnija perhlorāti **Py<sup>+</sup> 46-51** acetonitrilā uz stacionāra Pt, kā arī GC diska elektroda reducējas divās stadijās (2.2. tabula), no kurām pirmā elektrona pārnese ir kvaziapgriezeniska, otrā – neapgriezeniska (2.48. att.).



2.48. att. 1,2,6-Trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonilpiridīnija perhlorāta (**Py<sup>+</sup> 46**) ( $c = 5 \times 10^{-4}$  M) elektroķīmiskā reducēšana uz stacionāra Pt diska elektroda. Fons  $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M TBABF}_4$

Līdzīgi simetriski aizvietoto 1,4-DHINS **46** un **47** oksidēšanai arī simetriski aizvietotu piridīnija perhlorātu **Py<sup>+</sup> 46** un **47** reducēšanā pirmā elektrona pārnesei potenciālus maz ietekmē heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvokļos esošās metoksikarbonilgrupas vai acetilgrupas. Savukārt elektronakceptorās ciāno grupas būtiski palielina simetriski aizvietotā **Py<sup>+</sup> 48** tieksmi pēc elektrona, un reducēšanas pirmās stadijas potenciāls nobīdās par ~400 mV uz anodisko pusi (2.2. tabula). Arī nesimetrisku **Py<sup>+</sup> 49** un **50** gadījumā, kad molekulā ir tikai viena ciāno grupa, tā būtiski atvieglo heterocikla reducēšanu – pirmās stadijas potenciāls nobīdās par ~270 mV uz anodisko pusi.

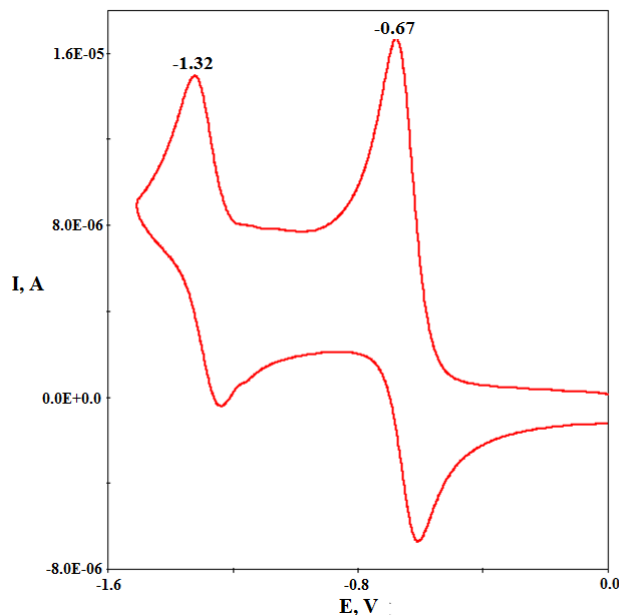
2.2. tabula

Piridīnija perhlorāta **Py<sup>+</sup> 46-51** elektroķīmiskās reducēšanas potenciāli  $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M NaClO}_4$  uz stacionāra GC diska elektroda

<b>Py<sup>+</sup></b>	<b>E<sub>1</sub><sup>red</sup>, V</b>	<b>E<sub>2</sub><sup>red</sup>, V</b>
<b>46</b>	-0,79	-1,25
<b>47</b>	-0,76	-1,15
<b>48</b>	-0,39	-0,79
<b>49</b>	-0,52	-1,03
<b>50</b>	-0,58	-1,07
<b>51</b>	-0,69	-1,14

Uzņemtās cikliskās voltamperogrammas sintezētajiem piridīnija perhlorātiem **Py<sup>+</sup> 46-51** pierāda, ka acetonitrilā elektroķīmiskās reducēšanas stadijas nav apgriezeniskas un iegūtie anjoni ir nestabili un tādēļ nav izmantojami kā lādiņa pārnese mediatori. Nomainot acetonitrilu pret dimetilformamīdu, piridīnija perhlorātu abu elektronu pārnese stadiju apgriezenība palielinās.

Dimetilformamīdā uz Pt elektroda **Py<sup>+</sup> 46** reducējas divās stadijās, pirmā elektrona pārnese notiek pie -0,67 V, otrā pie -1,32 V (2.49. att.).



2.49. att. 1,2,6-Trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonilpiridīnija perhlorāta (**Py<sup>+</sup> 46**) ( $c = 5 \times 10^{-4}$  M) elektroķīmiskā reducēšana uz stacionāra Pt diska elektroda. Fons DMF/0,1 M TBABF<sub>4</sub>

Pirmās stadijas katodiskās ( $E_{pk}$ ) un anodiskās ( $E_{pa}$ ) smailes potenciālu starpība ir 69 mV, otrās – 82 mV (strāvu attiecība  $i_{pk}/i_{pa} = 1$  abām stadijām\*), kas atbilst kvaziapgriezenisku procesu nosacījumiem. Savukārt izvēlētie alkilhalogenīdi uz katoda reducējas vienā neapgriezeniskā stadijā ap -2,0 V, kas ir par ~ 500 mV grūtāk, salīdzinot ar **Py<sup>+</sup> 46** otro stadiju (2.3. tabula).

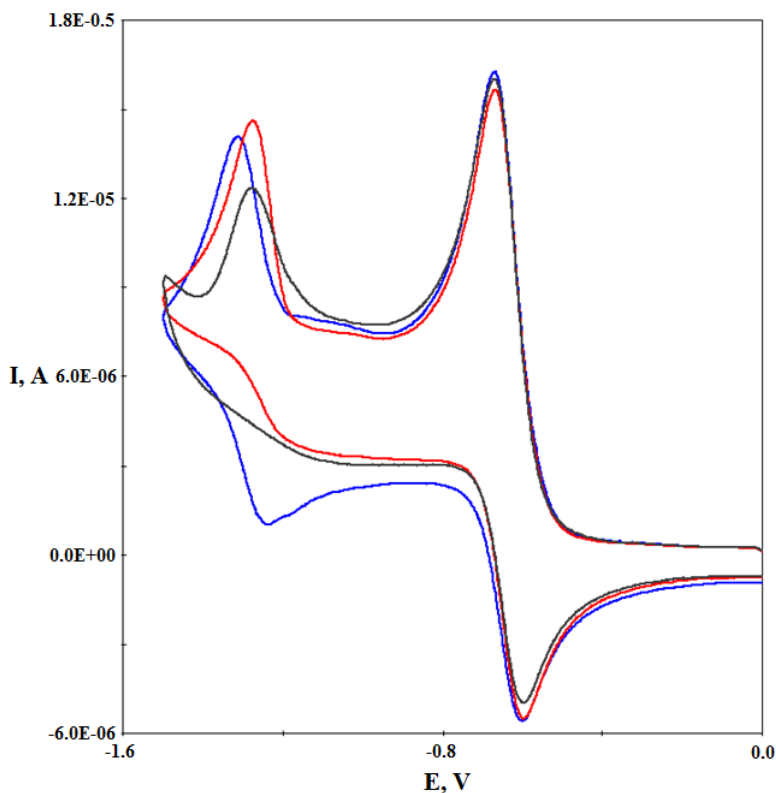
### 2.3. tabula

Piridīnija perhlorāta **Py<sup>+</sup> 46** un alkilhalogenīdu elektroķīmiskās reducēšanas potenciāli DMF/0,1 M TBABF<sub>4</sub> uz stacionāra Pt diska elektroda

	<b>Py<sup>+</sup> 46</b>	CH <sub>3</sub> I	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Br	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHBr
$E_1^{red}$ , V	-0,67	-1,7	-1,7	-2,0
$E_2^{red}$ , V	-1,32	-	-	-

\* Apgriezeniskas elektronu pārnese kritērijs ir  $E_{pk} - E_{pa} = 57/n$  mV ( $i_{pk}/i_{pa} = 1$ )

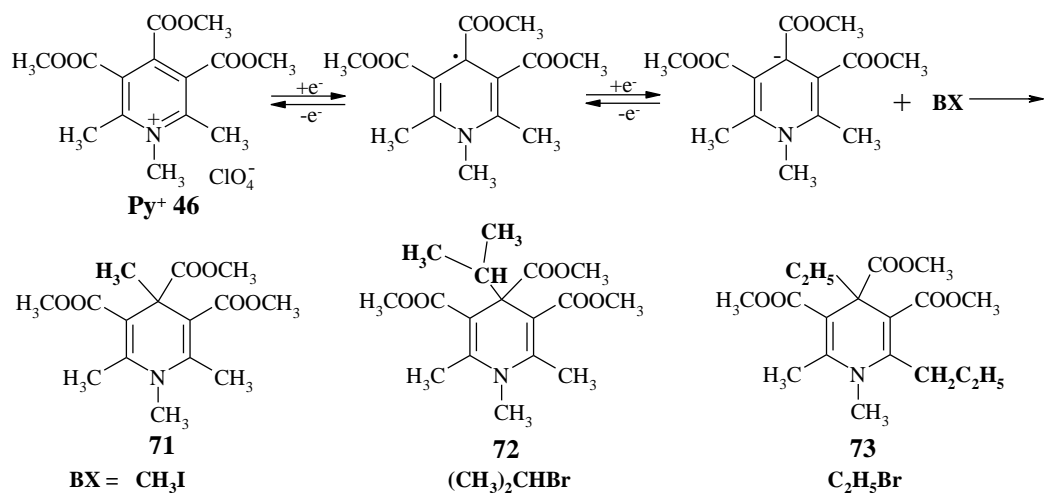
Reģistrējot ciklisko voltamperogrammu **Py<sup>+</sup> 46** alkilhalogenīdu (CH<sub>3</sub>I, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHBr) klātbūtnē, pirmā elektrona pārnese nemainās, savukārt otrā stadija kļūst neapgriezeniska ( $i_{pk}/i_{pa} \gg 1$ ) (2.50. att.).



2.50. att. 1,2,6-Trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonilpiridīnija perhlorāta (**Py<sup>+</sup> 46**) ( $c = 5 \times 10^{-4}$  M) elektroķīmiskā reducēšana 0,5 ml CH<sub>3</sub>I (-), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br (-), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHBr (-) klātbūtnē uz stacionāra Pt diska elektroda. Fons DMF/0,1 M TBABF<sub>4</sub>

Izvēlētais preparatīvās elektrolīzes potenciāls  $E^{\text{red}} = -1,50$  V nodrošina divu elektronu pārnesi no katoda uz **Py<sup>+</sup> 46**, ģenerējot atbilstošu anjonu, taču tas nav pietiekams, lai notiktu alkilhalogenīdu tieša reducēšana uz elektroda. Iegūtais anjons ir pietiekami stabils un spēcīgs elektronu donors, kas spēj reducēt alkilhalogenīdus, kuru potenciāls ir par 400 mV negatīvāks (2.3. tabula). Netiešajā reducēšanā iegūtais alkilhalogenīda anjonradikālis ir nestabils, notiek ātra un neapgriezeniska C-alkilsaites raušana, un, rekombinējoties piridilradikāļiem ar alkilradikāļiem, iegūti 4,4-diaizvietoti 1,4-dihidroizonikotīnskābes atvasinājumi.

Reducējot **Py<sup>+</sup> 46** metiljodīda vai izopropilbromīda klātbūtnē, iegūti 4-alkil-1,2,6-trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīni **71** un **72** (2.51. att.). Iegūtajiem savienojumiem **71** un **72** iegūti rentgenstruktūranalīzei derīgi kristāli (pielikumā 4. att.).



2.51. att. 1,2,6-Trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonilpiridīnija perhlorāta (**Py<sup>+</sup> 46**) reducēšana alkilhalogenīda BX klātbūtnē

Etilbromīda klātbūtnē reducējot **Py<sup>+</sup> 46**, iegūst 1,4-DHINS atvasinājumu **73** – savienojumu, kurā ir notikusi ne tikai etilgrupas pievienošana heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī, bet arī viena ūdeņraža atoma aizvietošana C<sub>2</sub>-stāvoklī esošajā metilgrupā ar etilgrupu (2.51. att.). Iegūtie savienojumi **71**, **72** un **73** liecina par to, ka līdz šim maz zināmo 4,4-diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sintēzē limitējošs faktors nav bijis šo aizvietotāju stēriskie efekti. Izstrādātā metode ir izmantojama 4,4-diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu sintēzē, lai iegūtu savienojumus ar atšķirīgiem aizvietotājiem pie heterocikla C<sub>4</sub> atoma.

Piridīnija perhlorāta **Py<sup>+</sup> 47**, **49** un **51** tieksme veidot laktona ciklu iekšmolekulārās acetilgrupas un metoksikarbonilgrupas ciklizēšanās rezultātā bāziskā vidē neļauj šo savienojumu elektroķīmisko reducēšanu veikt dimetilformamīdā. Atkārtoti uzņemot voltamperogrammas laikā, šķīdums iekrāsojas dzeltens, samazinās abu reducēšanās stadiju apgriezenība. Lai arī lēnāk nekā dimetilformamīdā vai dimetilsulfoksīdā, tomēr arī acetonitrilā veidojas laktona cikls, kas ir elektroķīmiski neaktīvs potenciālu diapazonā no 0 līdz -1,5 V. 4,4-Diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu elektrosintēze uz **Py<sup>+</sup> 47**, **49** un **51** bāzes būtu iespējama, ja izdotos piemeklēt šķīdinātāju, kurā preparatīvās elektrolīzes laikā nenotiek piridīnija sāls **Py<sup>+</sup> 47**, **49** un **51** iekšmolekulārā ciklizēšanās, un kurš atbilstu elektroķīmijā nepieciešamajiem nosacījumiem – būtu aprotions, polārs un ar „potenciālu logu” no 0 līdz -2,0 V.

## 2.4. 1,4-DHINS atvasinājumu stereoķīmijas pētījumi

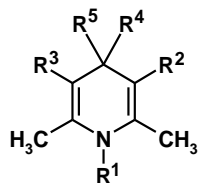
Būtisku ieguldījumu 1,4-DHINS struktūras izpētē sniedz rentgenstruktūranalīzes dati un teorētiskie aprēķini, ar kuru palīdzību iespējams noskaidrot 1,4-DHINS konformacionālās un stereoķīmiskās prasības, kādas varētu būt noteicošās šo savienojumu farmakoloģiskai aktivitātei. Lai arī literatūrā pieejama fragmentāra konformācijas analīze atsevišķiem 1,4-DHP [85-96], tomēr nav veikti sistemātiski pētījumi, kā aizvietotāji 1,4-DHP molekulā ietekmē konformāciju, kas sniegtu ieguldījumu 1,4-DHP struktūras izpētē.

### Rentgendifrakcijas analīze

Šajā darbā stereoķīmijas (konformācijas) pētījumiem izvēlēti sintezētie 1,4-DHINS atvasinājumi **2**, **3**, **32**, **33**, **36**, **38-42** un **44-50**, **52**, **53**, **71** un **72** (2.4. tabula), kuru rentgendifrakcijas datu reģistrēšanas, procesēšanas un ģeometrijas parametri uzdoti pielikuma 1. un 2. tabulā.

### 2.4. tabula

Rentgendifrakcijas analīzē iegūtie 1,4-DHINS atvasinājumu un 4-fenilaizvietotu 1,4-DHP struktūras parametri



1,4-DHP	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C <sub>4</sub> nov <sup>a</sup> , Å	N <sub>1</sub> nov <sup>a</sup> , Å	φ <sub>1</sub> , (°)	φ <sub>2</sub> , (°)	P, (°)	τ, (°)
<b>32</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOH	0,233(9)	0,102(7)	167,5(5)	175,5(5)	69,3(7)	79,2
<b>39</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	0,313(4)	0,132(3)	5,4(6)	-171,5(3)	91,9(4)	82,8
<b>66</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,341(9)	0,168(8)	176,6(6)	6,0(1)	102,0(8)	85,8
<b>46</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	0,520(7)	0,283(6)	162,4(6)	-15,0(1)	30,4(3)	85,6
<b>71</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	0,419(4)	0,209(3)	-26,9(6)	37,6(6)	122,4(5)	88,4
<b>72</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOCH <sub>3</sub>	0,325(3)	0,163(3)	-28,7(3)	-41,9(3)	94,6(3)	83,2
<b>2</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOH	0,341(1)	0,152(1)	167,7(8)	170,0(8)	102,0(1)	76,5
<b>44</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	0,332(3)	0,159(2)	-14,9(3)	171,0(2)	99,8(3)	82,3
<b>67</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,341(2)	0,143(2)	160,8(2)	-14,9(3)	99,7(2)	83,8
<b>47</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	0,553(3)	0,262(3)	-159,8(2)	-15,2(3)	161,9(2)	85,5
<b>3</b>	H	CN	CN	H	COOH	0,319(1)	0,171(1)	-	-	95,8(2)	90,0
<b>40</b>	H	CN	CN	H	COOCH <sub>3</sub>	0,134(3)	0,052(2)	-	-	38,5(3)	72,3
<b>68</b>	H	CN	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,107(4)	0,045(3)	-	-	31,1(3)	88,4
<b>48</b>	CH <sub>3</sub>	CN	CN	H	COOCH <sub>3</sub>	0,374(3)	0,169(3)	-	-	109,4(3)	75,6
<b>52</b>	CH <sub>3</sub>	CN	CN	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	0,203(2)	0,118(2)	-	-	61,6(2)	71,9
<b>36</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOH	0,255(4)	0,100(3)	175,9(3)	-	74,3(3)	80,4

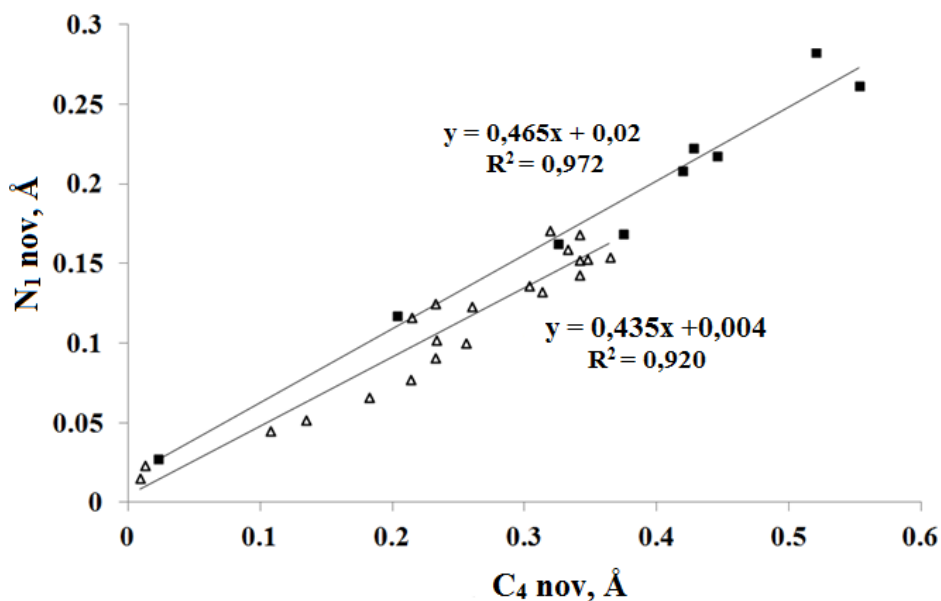


<b>41 mol A</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>	0,182(4)	0,066(4)	2,5(5)	-	52,3(4)	80,3
<b>41 mol B</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>	0,232(4)	0,091(3)	2,7(5)	-	67,4(4)	79,9
<b>58 mol A</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,214(3)	0,116(2)	4,7(4)	-	65,0(3)	76,9
<b>58 mol B</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,260(3)	0,123(3)	2,3(4)	-	77,2(3)	76,1
<b>50</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>	0,427(3)	0,223(2)	-21,5(3)	-	128,0(3)	79,0
<b>33</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOH	0,012(4)	0,023(3)	-174,5(5)	-	14,9(3)	72,9
<b>42 mol A</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>	0,213(3)	0,077(3)	-172,2(5)	-	61,4(4)	74,2
<b>42 mol B</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>	0,303(3)	0,136(3)	-168,4(5)	-	89,8(4)	79,6
<b>56</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,009(2)	0,015(2)	-32,4(2)	-	14,8(2)	87,7
<b>49</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>	0,445(3)	0,218(3)	-33,3(4)	-	131,3(4)	86,2
<b>53</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	0,022(3)	0,028(3)	-134,1(4)	-	14,7(3)	89,5
<b>38</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOH	0,347(3)	0,153(3)	0,8(4)	169,9(2)	103,0(3)	86,3
<b>45</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	0,232(8)	0,125(6)	-3,4(7)	-30,7(7)	70,7(6)	84,2
<b>57</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,364(2)	0,154(2)	-3,3(3)	-174,8(2)	106,7(2)	85,0

<sup>a</sup> Novirze no C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> plaknes

Iegūtie rentgenstruktūranalīzes dati liecina, ka 1,4-DHINS cikls pastāv plakanas vannas formā un to raksturo heterocikla iekšējo torsijas leņķu summa (*P*). Vidējā *P* vērtība 1,4-DHINS **2**, **3**, **32**, **33**, **36**, **38**, 1,4-DHINS metilesteriem **39-42**, **44**, **45**, *N*-metilaizvietotiem 1,4-DHINS atvasinājumiem **46-50** un 4,4-diaizvietotiem 1,4-DHINS atvasinājumiem **52**, **53**, **71** un **72** ir 82°, lai gan tā mainās plašā diapazonā no 14,7° līdz 161,9° (2.4. tabula), kas norāda uz ievērojamu 1,4-DHINS cikla novirzi no ideālas vannas konformācijas (*P* = 90°). No literatūras zināms, ka nifedipīnam, kurš darbojas kā kalcija kanālu blokators, *P* = 72° [86,96]. 4-Fenilaizvietotu 1,4-DHP struktūras pētījumi apstiprina, ka 1,4-DHP cikla vannas dziļums ir saistīts ar šo savienojumu farmakoloģisko aktivitāti – jo plakanāks heterocikls, jo lielāka aktivitāte [86, 98].

1,4-DHINS atvasinājumu kristāliskajās struktūrās slāpekļa atoms N<sub>1</sub> atrodas gandrīz heterocikla plaknē, savukārt C<sub>4</sub> atoms ievērojami izvirzīts no šīs plaknes, par ko liecina N<sub>1</sub> un C<sub>4</sub> novirzes no C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> plaknes (2.4. tabula). 1,4-DHINS atvasinājumos **2**, **3**, **32**, **33**, **36**, **38-42**, **44-50**, **52**, **53**, **71** un **72** C<sub>4</sub> novirze no heterocikla plaknes ir lineāri atkarīga no N<sub>1</sub> – jo lielāks ir N<sub>1</sub> izvirzījums, jo lielāka C<sub>4</sub> novirze no plaknes (2.52. att.).



2.52. att. Korelācija starp  $C_4$  un  $N_1$  novirzēm no heterocikla plaknes  $N$ -neaižvietotu ( $\Delta$ ) un  $N$ -metilaižvietotu ( $\blacksquare$ ) aizvietotiem 1,4-DHINS atvasinājumiem

Salīdzinot iegūtos rentģenanalīzes datus 2.4. tabulā skaidri redzams, ka heterocikla planaritāte pieaug rindā  $\text{COCH}_3 < \text{COOCH}_3 < \text{CN}$ . Pilnīgi planāru 1,4-DHINS gredzenu novēro **33** un **53** gadījumā, savukārt  $N_1$  aizvietošana ar metilgrupu **46-50** rada ievērojamu heterocikla vannas padziļināšanos (2.4. tabula).  $N$ -metilgrupa 1,4-DHINS atvasinājumos **46-50** ir novietota pseidoekvatoriāli heterocikla plaknei. Specifisku 4-karboksilgrupas vai 4-metoksikarbonilgrupas ietekmi uz heterocikla planaritāti nenovēro, salīdzinot ar 4-fenilaižvietotiem 1,4-DHP **56-58**, **66-68** (2.4. tabula).

Līdzīgi kā 4-fenilgrupa 1,4-DHP **56-58**, **66-68**, arī 4-karboksilgrupa un 4-metoksikarbonilgrupa 1,4-DHINS **2**, **3**, **32**, **33**, **36**, **38-42**, **44-50** un **52** ir novietotas pseidoaksiāli heterocikla plaknei. Torsijas leņķis ( $\tau$ ) starp heterocikla  $C_2$ - $C_3$ - $C_5$ - $C_6$  plakni un 4-karboksilgrupu vai 4-metoksikarbonilgrupu mainās no  $71,9^\circ$  līdz  $90,0^\circ$ , tādējādi apliecinot, ka abas grupas atrodas perpendikulāri heterocikla plaknei (2.4. tabula).

Būtiskas izmaiņas molekulas konformācijā novēro 4,4-diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu **53**, **71** un **72** gadījumā, salīdzinot ar 4-monoaizvietotiem atvasinājumiem **46** un **49**, kam par cēloni ir otra aizvietotāja (alkilgrupas) ievadīšana  $C_4$ -stāvoklī 1,4-DHINS molekulā. 4-Alkil-4-metoksikarbonilaižvietotajos 1,4-DHINS atvasinājumos **53**, **71** un **72** 4-metoksikarbonilgrupa ieņem pseidoekvatoriālu konformāciju, kas konstatēta arī 4-metil-4-fenil-1,4-DHP struktūrā [85]. Visticamāk pseidoekvatoriālo konformāciju nosaka

alkilgrupas stēriskie efekti. Turklāt alkilgrupas ievadīšana C<sub>4</sub>-stāvoklī ietekmē **52, 53, 71** un **72** heterocikla vannas dziļumu – tā kļūst plakanāka (2.4. tabula).

Literatūrā uzsvērts, ka noteicoša loma 1,4-DHP aktivitātē ir C<sub>3,5</sub>-stāvoklī esošajām karbonilgrupām [91, 114, 115]. Principā iespējamas trīs atšķirīgas C<sub>3,5</sub>-karbonilgrupu konformācijas molekulā: *s-trans/s-trans*, *s-cis/s-cis* un enantiomērā *s-cis/s-trans* vai *s-trans/s-cis*. 1,4-DHP rentgendifrakcijas analīzes, teorētisko aprēķinu un *in vitro* pētījumi norāda, ka vismaz vienai karbonilgrupai jābūt *s-cis* konformācijā, kas nodrošina ūdeņraža saites veidošanos ar receptoru [22].

Estera un acetilgrupas orientāciju molekulā raksturo torsijas leņķi C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-O<sub>8</sub> ( $\varphi_1$ ) un C<sub>6</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>-O<sub>10</sub> ( $\varphi_2$ ) (2.4. tabula). Iegūto savienojumu rentgendifrakcijas datu analīze liecina, ka kristāliskā stāvoklī 1,4-DHINS atvasinājumos **33, 36, 38, 39, 41, 42, 44-47, 49, 50, 53, 71** un **72** karbonilgrupai enerģētiski izdevīgāka ir enantiomērā *s-trans/s-cis* vai *s-cis/s-trans* konformācija un *s-cis* konformācija monokarbonilaizvietotos savienojumos (2.4. tabula). Tikai divos gadījumos **2** un **32** iegūti monokristāli ar *s-trans/s-trans* karbonilgrupas orientāciju molekulā.

1,4-DHINS atvasinājumu **3, 36** un **40** monohidrātu kristāliskajās struktūrās ūdens molekula veido starpmolekulāru ūdeņraža saiti ar COOH vai NH grupu (pielikumā 1., 2. un 7. att.). 1,4-DHINS atvasinājuma **41** elementāršūnas neatkarīgajā daļā iegūtas divas nedaudz atšķirīgas šī savienojuma konformācijas (2.4. tabula). Līdzīgi kristalizējas arī 1,4-DHINS atvasinājums **42** (2.4. tabula).

#### *Kvantu ķīmiskie aprēķini*

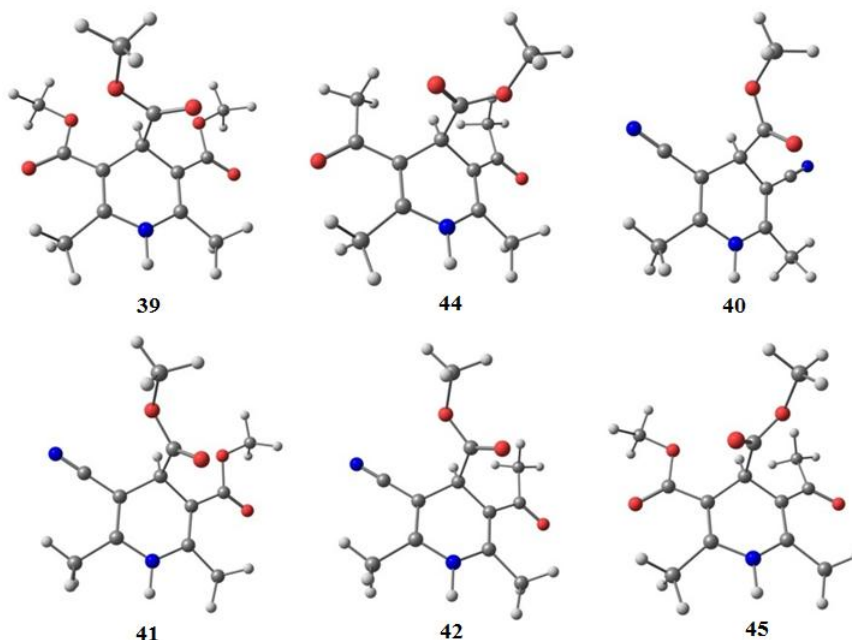
Darbā sintezētajiem 1,4-DHINS atvasinājumiem veikti uz blīvuma funkcionālās teorijas balstīti (DFT) aprēķini, lai noskaidrotu molekulas enerģētiski izdevīgāko konformāciju un elektronisko uzbūvi gan gāzveida stāvoklī, gan šķīdumā (CHCl<sub>3</sub> un DMSO). Iegūtie teorētiskie aprēķini gāzveida stāvoklī ir analogiski rezultātiem, kas iegūti, pielietojot šķīdinātāja modeli (PBF). Tādēļ darbā apskatīti tikai tie dati, kas iegūti, veicot aprēķinus gāzveida stāvoklī (2.5. tabula).

1,4-DHINS atvasinājumu un 4-fenilaizvietotu 1,4-DHP struktūras ģeometrijas parametri, veicot molekulas optimizēšanu gāzveida stāvoklī (B3LYP/6-31G\* metode)

<b>1,4-DHP</b>	<b>C<sub>4</sub> nov<sup>a</sup>, Å</b>	<b>N<sub>1</sub> nov<sup>a</sup>, Å</b>	<b>φ<sub>1</sub>, (°)</b>	<b>φ<sub>2</sub>, (°)</b>	<b>P, (°)</b>	<b>τ, (°)</b>
<b>32</b>	0,389	0,171	2,85	7,65	114,8	75,6
<b>39</b>	0,400	0,176	2,45	7,50	118,0	75,7
<b>66</b>	0,298	0,128	-1,60	1,27	87,1	89,9
<b>46</b>	0,469	0,246	6,02	12,31	140,8	83,1
<b>71</b>	0,494	0,252	-27,83	-145,99	143,2	90,0
<b>72</b>	0,582	0,285	146,99	28,19	166,1	70,1
<b>2</b>	0,429	0,184	-5,54	-4,78	125,8	76,0
<b>44</b>	0,429	0,186	-5,16	-3,68	126,1	75,4
<b>67</b>	0,349	0,145	5,99	-3,62	101,2	89,9
<b>47</b>	0,492	0,244	-14,07	-5,76	145,9	88,8
<b>3</b>	0,273	0,123	-	-	80,1	82,6
<b>40</b>	0,278	0,119	-	-	81,0	83,8
<b>68</b>	0,202	0,102	-	-	60,4	88,3
<b>48</b>	0,354	0,165	-	-	103,4	85,5
<b>52</b>	0,336	0,160	-	-	87,5	83,4
<b>36</b>	0,262	0,116	5,18	-	76,9	79,3
<b>41</b>	0,279	0,122	5,26	-	81,9	79,3
<b>58</b>	0,252	0,120	-2,85	-	74,9	86,2
<b>50</b>	0,382	0,195	-8,14	-	113,5	83,1
<b>33</b>	0,307	0,120	0,38	-	88,6	86,9
<b>42</b>	0,314	0,120	0,46	-	90,1	87,7
<b>56</b>	0,269	0,117	4,06	-	78,6	82,7
<b>49</b>	0,452	0,213	16,33	-	132,6	86,8
<b>53</b>	0,401	0,182	132,34	-	115,0	70,9
<b>38</b>	0,389	0,161	-7,25	-11,26	113,5	81,3
<b>45</b>	0,397	0,163	-6,38	-11,53	115,7	81,3
<b>57</b>	0,338	0,144	-3,85	1,91	98,6	86,1
<b>51</b>	0,470	0,237	-7,71	-14,94	140,0	86,3

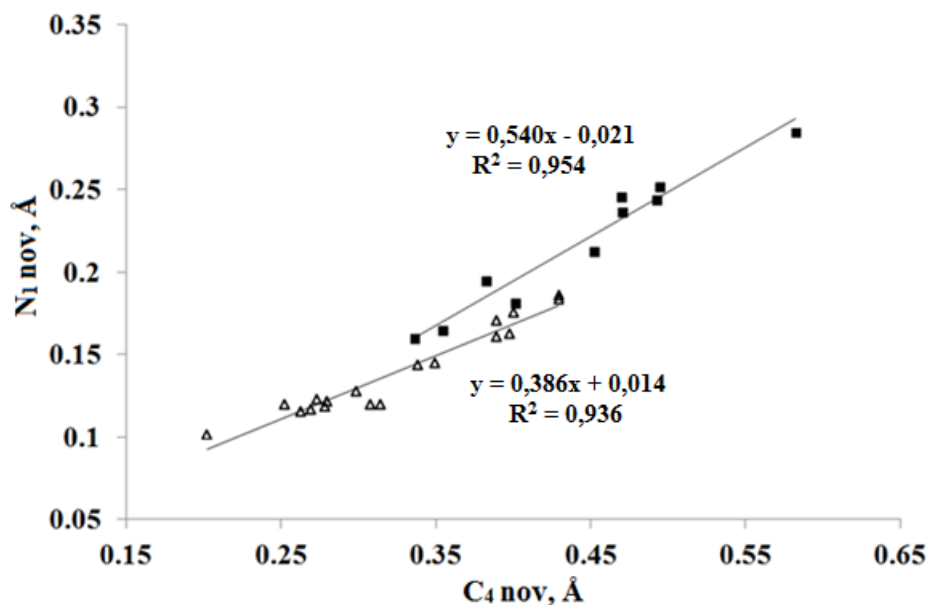
<sup>a</sup> Novirze no C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> plaknes

Dažas no darbā optimizētām struktūrām gāzveida stāvoklī attēlotas 2.53. attēlā.



2.53. att. 1,4-DHINS atvasinājumu 39-42, 44 un 45 enerģētiski izdevīgākā ģeometrija

Teorētiskie aprēķini liecina, ka 1,4-DHINS cikls 2, 3, 32, 33, 36, 38-42, 44-53, 71 un 72 ieņem plakanas vannas formu (2.5. tabula). Lineāru sakarību novēro  $C_4$  un  $N_1$  novirzēm no heterocikla  $C_2-C_3-C_5-C_6$  plaknes – jo lielāks ir  $N_1$  izvirzījums, jo lielāka  $C_4$  novirze no plaknes (2.54. att.), ko apliecina arī eksperimentāli iegūtie dati rentgenstruktūranalizē (2.52. att.).



2.54. att. Korelācija starp teorētiski aprēķinātām  $C_4$  un  $N_1$  novirzēm no heterocikla plaknes  $N$ -neizvietotiem (Δ) un  $N$ -metilaizvietotiem (■) aizvietotiem 1,4-DHINS atvasinājumiem

1,4-DHINS atvasinājumiem **2, 3, 32, 33, 36, 38-42, 44-53, 71** un **72**  $P$  vērtība mainās plašā diapazonā no  $60,4^\circ$  līdz  $166,1^\circ$  (2.5. tabula). Gan kvantu ķīmiskie aprēķini, gan arī rentgenstruktūranalizē iegūtie dati parāda, ka izmaiņas 1,4-DHINS atvasinājumu cikla planaritātē rada pavisam nelielas izmaiņas heterocikla saišu garumos (pielikumā 2. un 3. tabula).

Būtiskas izmaiņas heterocikla konformācijā novēro  $N$ -metil aizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu **46-51** gadījumā – metilgrupas ievēšana molekulā pie  $N_1$  atoma rada ievērojamu heterocikla vannas padziļināšanos (2.5. tabula), ko apstiprina arī rentgenstruktūranalizē iegūtie dati (2.4. tabula).

Iegūtie teorētiskie dati apstiprina, ka 1,4-DHINS atvasinājumos 4-karboksilgrupa un 4-metoksikarbonilgrupa ir novietotas pseidoaksiāli pret heterocikla  $C_2-C_3-C_5-C_6$  plakni, izņemot savienojumus **53, 71**, un **72**, kur 4-metoksikarbonilgrupa ieņem pseidoekvatoriālu konformāciju, kas novērots arī šo savienojumu rentgenstruktūranalizē. Tam par iemeslu varētu būt stēriskie efekti, kurus rada otra aizvietotāja ievēšana heterocikla  $C_4$ -stāvoklī. Torsijas leņķis ( $\tau$ ) starp heterocikla  $C_2-C_3-C_5-C_6$  plakni un 4-karboksilgrupu vai 4-metoksikarbonilgrupu ( $70,1^\circ-90,0^\circ$ ) apliecina, ka abas grupas atrodas perpendikulāri heterocikla plaknei (2.5. tabula), kas ir saskaņā ar iegūtajiem rentgenstruktūranalīzes datiem (2.4. tabula).

Pretēji literatūrā [22] publicētajiem 1,4-DHP aprēķinu datiem, šajā darbā iegūtie rezultāti gan gāzveida stāvoklī, gan šķīdumā liecina, ka enerģētiski izdevīgāks ir stāvoklis, kurā karbonilgrupas  $C_{3,5}$ -stāvoklī 1,4-DHINS atvasinājumos **2, 32, 38, 39, 44-47** un **51** novietotas  $s$ - $cis/s$ - $cis$  konformācijā ( $\varphi_1$  un  $\varphi_2$  2.5. tabulā). Tikai divos gadījumos **71** un **72** novēro enantiomēro  $s$ - $trans/s$ - $cis$  vai  $s$ - $cis/s$ - $trans$  karbonilgrupas orientāciju molekulā. Interesanti, ka  $s$ - $trans/s$ - $trans$  konformāciju nenovēro nevienam no apskatītajiem 1,4-DHINS atvasinājumiem. Analizējot iegūtos teorētiskos datus 5-ciāno-3-metoksikarbonil-1,4-DHINS atvasinājumiem **36, 41, 50** un 3-acetil-5-ciāno-1,4-DHINS atvasinājumiem **33, 42, 49**, noskaidrots, ka arī monokarbonil aizvietotos savienojumos karbonilgrupai enerģētiski izdevīgāka ir  $s$ - $cis$  konformācija, izņemot gadījumu **53**, kurā novēro  $s$ - $trans$  karbonilgrupas orientāciju molekulā (2.5. tabula). Pavisam nesen, izmantojot kvantu ķīmiskos aprēķinus, noteikta 33-42 kJ/mol liela enerģijas barjera karbonilgrupas rotācijai ap  $C_{3,5}-C=O$  saiti [116]. Darbā iegūtie teorētiskie dati atšķiras no eksperimentāli iegūtajiem rentgenstruktūranalizē, tomēr šīs struktūras ģeometrijas atšķirības varētu skaidrot ar kristāla pakojuma efektiem cietā stāvoklī.

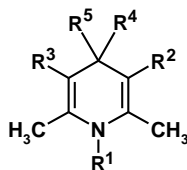
## 2.5. 1,4-DHINS atvasinājumu KMR pētījumi

Visplašāko informāciju par 1,4-DHINS atvasinājumu struktūras ģeometriju sniedz rentgenstruktūranalīzes dati un kvantu ķīmiskie aprēķini, tomēr iegūtie rezultāti var atšķirties no to konformācijas šķīdumā. Lai uzlabotu un papildinātu jau esošos 1,4-DHP konformacionālos pētījumus, darbā veikta sistemātiska  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  un  $^{15}\text{N}$  KMR datu analīze sintezētajiem 1,4-DHINS atvasinājumiem, kas ļautu noskaidrot, kā 1,4-DHINS molekulā esošie aizvietotāji ietekmē struktūras konformāciju un elektronisko uzbūvi.

Darbā KMR pētījumiem izvēlētie savienojumi apkopoti 2.6. tabulā, un to svarīgākās  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  KMR ķīmiskās nobīdes un  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  spinu sadarbības konstantes uzdotas 2.7. tabulā.

2.6. tabula

1,4-DHP ķīmiskās struktūras



1,4-DHP	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	1,4-DHP	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
32	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOH	84	H	CN	CN	H	CH <sub>3</sub>
39	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	68	H	CN	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
74	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	H	48	CH <sub>3</sub>	CN	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
75	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	85	CH <sub>3</sub>	CN	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
76	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	52	CH <sub>3</sub>	CN	CN	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>
77	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	86	H	CN	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
78	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	87	CH <sub>3</sub>	CN	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
79	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	36	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOH
66	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	41	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
46	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	58	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
80	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	50	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
2	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOH	33	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOH
44	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	42	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
81	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	H	56	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
67	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	49	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
47	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	53	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>
82	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	38	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOH
3	H	CN	CN	H	COOH	45	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>
40	H	CN	CN	H	COOCH <sub>3</sub>	57	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
83	H	CN	CN	H	H	51	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>

1,4-DHP atvasinājumu eksperimentāli noteiktās  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$ ,  $\delta(^{15}\text{N})$  KMR ķīmiskās nobīdes (m.d.) un spinu sadarbības konstantes  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  (Hz);  $\text{N}_1$  atoma novirze no plaknes (Å); aprēķinātās  $\delta(^{15}\text{N})$  ķīmiskās nobīdes (m.d.) un slāpekļa atoma  $\text{N}_1$  Malikena lādiņi

1,4-DHP	$\delta(^{15}\text{N})$		Aprēķinātās $\delta(^{15}\text{N})$	$\delta(^1\text{H}_\text{N})$		$^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$		$\text{N}_1$ nov <sup>a</sup>	$\text{N}_1$ atoma Malikena lādiņi
	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>		DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>		
32	139,7	136,9	142,4	8,93	6,04	-94,3	-92,8	0,102	-0,70
39	140,2	136,2	142,4	9,01	6,08	-94,4	-93,2	0,132	-0,70
74	134,4	130,9	133,1	8,31	5,18	-94,8	-93,1	0,014	-0,71
75	138,9	134,9	140,9	8,71	5,66	-94,0	-92,1	0,186	-0,70
76	140,0	136,2	142,7	8,65	5,61	-93,9	-92,1	0,118	-0,69
77	140,1	135,9	142,5	8,68	5,56	-93,9	-91,7	-	-0,69
78	141,4	137,5	145,0	8,70	5,67	-93,7	-91,8	0,182	-0,69
79	140,4	136,4	142,9	8,77	5,67	-93,6	-91,6	0,169	-0,69
66	138,9	134,4	139,4	8,87	5,67	-94,3	-92,5	0,168	-0,70
46	126,5	124,3	132,0	-	-	-	-	0,283	-0,52
80	127,6	123,4	132,9	-	-	-	-	0,163	-0,51
2	141,5	140,8	146,2	8,91	6,65	-93,8	-93,7	0,152	-0,69
44	141,9	139,2	146,1	9,03	6,15	-93,8	-92,8	0,159	-0,69
81	136,2	133,5	134,6	8,28	5,26	-94,3	-92,7	-	-0,71
67	141,2	137,9	144,7	8,88	5,98	-93,6	-92,3	0,143	-0,69
47	128,2	125,6	135,8	-	-	-	-	0,262	-0,50
82	127,1	124,6	131,5	-	-	-	-	-	-0,52
3	132,3	Nešķīst	123,3	9,62	Nešķīst	-96,0	Nešķīst	0,171	-0,71
40	133,0	127,7	123,2	9,72	6,62	-96,4	-95,8	0,052	-0,71
83	128,1	121,5	116,8	9,08	5,66	-95,9	-95,3	0,042	-0,72
84	129,6	123,0	120,1	9,28	5,78	-96,2	-95,4	0,053	-0,71
68	130,5	122,9	118,6	9,52	6,08	-96,4	-95,6	0,045	-0,71
48	123,3	119,4	123,1	-	-	-	-	0,169	-0,54
85	119,3	114,9	116,5	-	-	-	-	0,097	-0,55
52	122,7	118,8	123,3	-	-	-	-	0,118	-0,54
86	131,3	124,4	119,9	9,40	6,05	-96,0	-95,6	0,000	-0,72
87	122,3	116,8	120,4	-	-	-	-	0,186	-0,55
36	134,8	130,7	131,5	9,24	5,91	-95,2	-95,1	0,100	-0,71
41	134,9	130,8	131,4	9,31	5,89	-95,7	-95,2	0,066; 0,091	-0,71
58	133,7	128,1	128,9	9,19	5,75	-95,3	94,1	0,116; 0,123	-0,71
50	124,7	122,2	126,5	-	-	-	-	0,223	-0,53
33	136,0	134,7	134,5	9,21	6,92	-94,9	-94,6	0,023	-0,70
42	136,3	132,1	134,5	9,29	7,02	-95,2	-95,0	0,077; 0,136	-0,70
56	134,3	129,0	131,1	9,13	5,89	-94,9	-93,8	0,015	-0,71
49	124,5	121,8	129,4	-	-	-	-	0,218	-0,52
53	122,0	119,6	119,1	-	-	-	-	0,028	-0,54
38	140,3	139,6	144,0	8,91	6,63	-94,4	-94,2	0,1538	-0,70
45	140,8	138,2	144,2	8,99	6,01	-94,1	-92,7	0,1242	-0,70
57	140,0	136,3	142,2	8,87	5,66	-93,8	-92,5	0,154	-0,70
51	126,8	125,0	133,3	-	-	-	-	-	-0,52

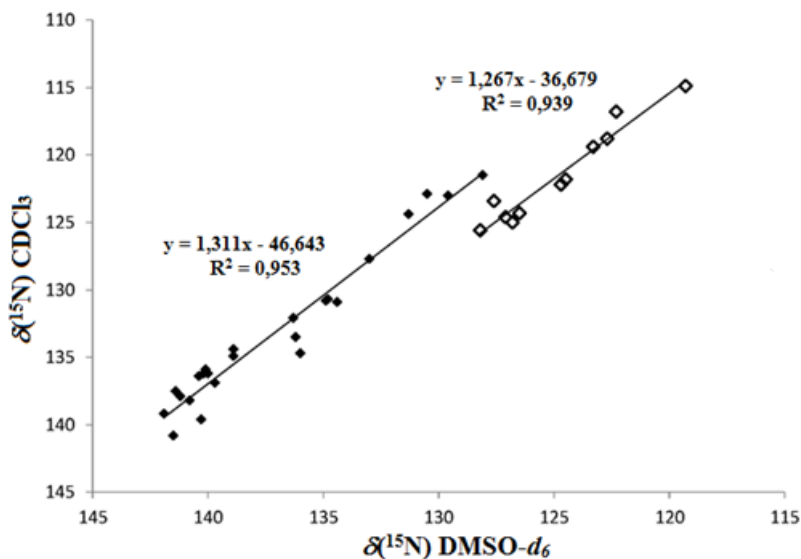
<sup>a</sup> Novirze no C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> plaknes



Pētāmajiem savienojumiem heterociklā esošie aizvietotāji un to daba (donors vai akceptors) stipri ietekmē  $^{15}\text{N}$  ķīmiskās nobīdes, kā arī tās ir jutīgas pret  $\text{N}_1$  atoma nesadalītā elektronu pāra sadalījuma 1,4-DHP konjugācijas sistēmā.

*N*-neaizvietotu 1,4-DHP **2, 3, 32, 33, 36, 38-42, 44, 45, 56-58, 66-68, 74-79, 81, 83, 84** un **86** gadījumā atkarībā no heterocikla  $\text{C}_{3,5}$ -stāvoklī esošā aizvietotāja  $^{15}\text{N}$  ķīmiskās nobīdes mainās no 128-142 m.d.  $\text{DMSO}-d_6$  un 121-141 m.d.  $\text{CDCl}_3$  (2.7. tabula). Slāpekļa atoma signāla nobīdi vājākā laukā novēro savienojumiem, kuriem heterocikla  $\text{C}_3$ - un/vai  $\text{C}_5$ -stāvoklī atrodas metoksikarbonil- un/vai acetilgrupas, salīdzinājumā ar ciāno grupas saturošiem 1,4-DHP atvasinājumiem (2.7. tabula).

Izmantojot  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  HSQC eksperimentus iegūtas  $\delta(^{15}\text{N})$  ķīmiskās nobīdes *N*-aizvietotiem 1,4-DHP atvasinājumiem **46-53, 80, 82, 85** un **87**. *N*-metil aizvietotiem atvasinājumiem **46-51, 80, 82, 85** un **87**  $^{15}\text{N}$  signāls nobīdīts spektrā par 8-14 m.d. stiprākā laukā, salīdzinājumā ar *N*-neaizvietotiem analogiem **39-42, 44, 45, 67, 68, 78** un **86** (2.55. att., 2.7. tabula).



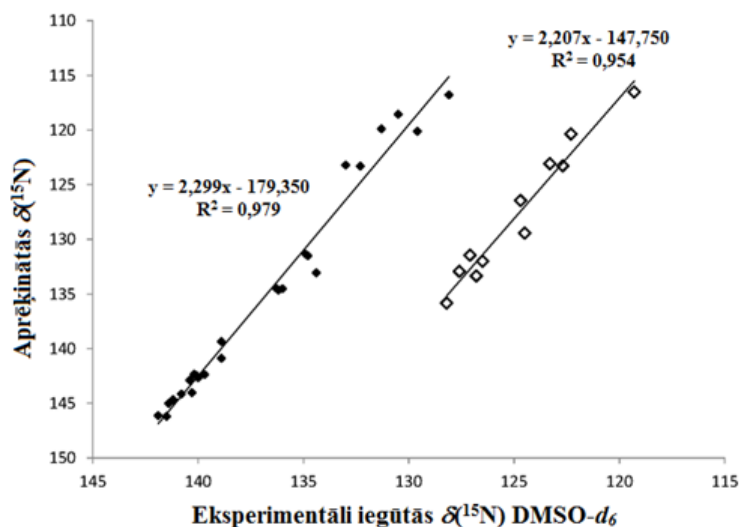
2.55. att. Korelācija starp  $\delta(^{15}\text{N})$  ķīmiskām nobīdēm (m.d.) *N*-neaizvietotiem (◆) un *N*-metil aizvietotiem aizvietotiem (◇) 1,4-DHP atvasinājumiem divos dažādos šķīdinātājos

Slāpekļa atoma  $\delta(^{15}\text{N})$  ķīmisko nobīžu atšķirības *N*-metil aizvietotu un *N*-neaizvietotu savienojumu rindās varētu radīt stipru  $\text{NH}\cdots\text{X}$  ūdeņraža saišu<sup>†</sup> veidošanās  $\text{DMSO}-d_6$ , kas nav iespējama *N*-metil aizvietotu atvasinājumu **46-53, 80, 82, 85** un **87** gadījumā. Tomēr tādas

<sup>†</sup> Stipras ūdeņraža saites veidošanās *N*-neaizvietotiem atvasinājumiem ar  $\text{DMSO}-d_6$  novērojama  $^1\text{H}$  KMR spektros –  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  ķīmiskās nobīdes mainās no 8,3-9,7 m.d.  $\text{DMSO}-d_6$ , kas ir par 2,2-3,5 m.d. vājākā laukā nekā  $\text{CDCl}_3$ .

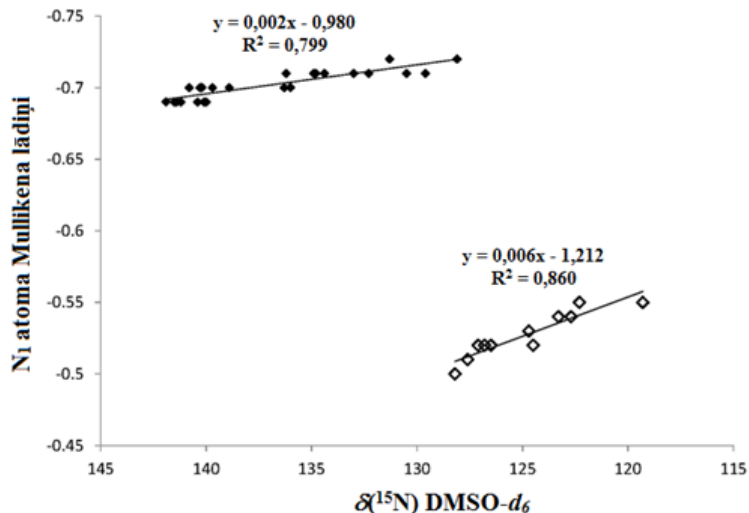
pašas  $\delta^{15}\text{N}$ ) ķīmisko nobīžu atšķirības novēro arī  $\text{CDCl}_3$ , kurā nav iespējama ūdeņraža saites veidošanās ar šķīdinātāja molekulām *N*-neaizvietotos atvasinājumos **39-42**, **44**, **45**, **67**, **68**, **78** un **86** (2.7. tabula). Slāpekļa atoma ķīmiskās nobīdes *N*-metilaizvietotiem atvasinājumiem **46-53**, **80**, **82**, **85** un **87**  $\text{DMSO}-d_6$  ir nobīdītas stiprākā laukā par 2-5 m.d., salīdzinot ar ķīmiskām nobīdēm  $\text{CDCl}_3$  (2.7. tabula).

Aprēķinātās  $\delta^{15}\text{N}$  ķīmiskās nobīdes ir tuvas eksperimentāli iegūtām (2.56. att.).



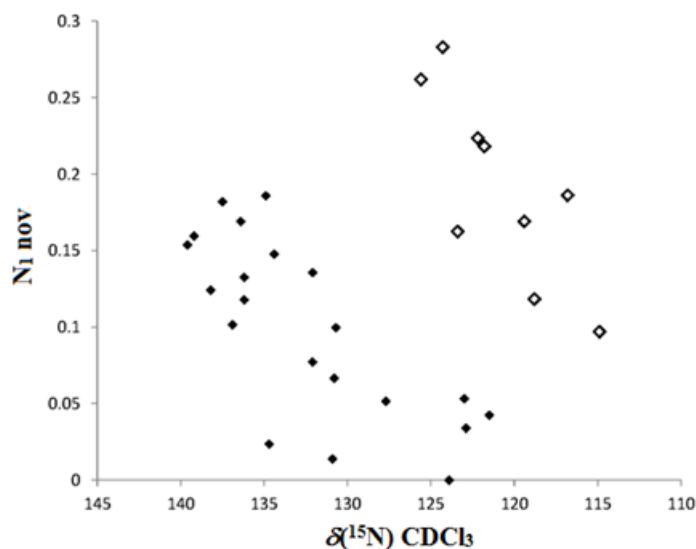
2.56. att. Korelācija starp eksperimentāli iegūtām un teorētiski aprēķinātām gāzveida stāvoklī  $\delta^{15}\text{N}$  ķīmiskām nobīdēm (m.d.) *N*-neaizvietotiem ( $\blacklozenge$ ) un *N*-metilaizvietotiem ( $\diamond$ ) 1,4-DHP atvasinājumiem

Aizvietojot ūdeņraža atomu pie  $\text{N}_1$  ar metilgrupu palielinās elektronu blīvums uz slāpekļa atoma, kā rezultātā  $\delta^{15}\text{N}$  nobīdās stiprākā laukā (2.57.att., 2.7. tabula).



2.57. att. Korelācija starp  $\delta^{15}\text{N}$  ķīmiskām nobīdēm (m.d.) un  $\text{N}_1$  atoma Malikena lādiņiem *N*-neaizvietotiem ( $\blacklozenge$ ) un *N*-metilaizvietotiem ( $\diamond$ ) 1,4-DHP atvasinājumiem

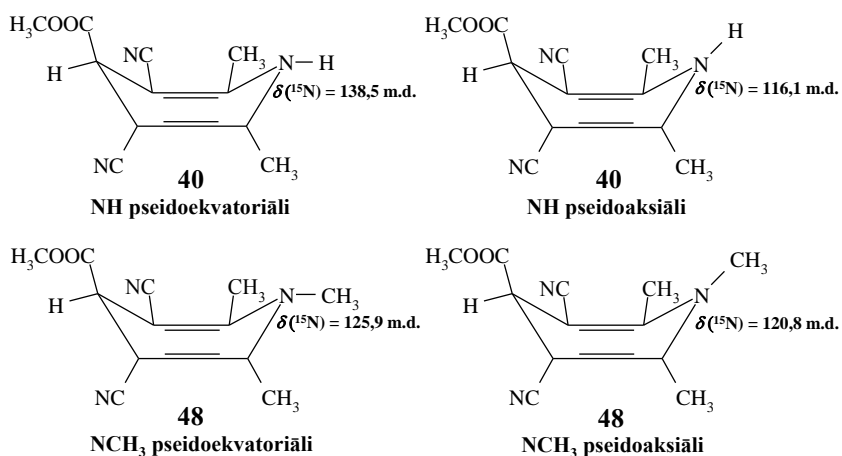
Tomēr par būtiskāko ieguldījumu  $\delta(^{15}\text{N})$  nobīdei stiprākā laukā *N*-metilaizvietotos atvasinājumos **46-53**, **80**, **82**, **85** un **87** var uzskatīt heterocikla ģeometrijas izmaiņas un slāpekļa atoma nesadalītā elektronu pāra delokalizācija kopējā konjugācijas sistēmā 1,4-DHP ciklā, ko iespaido gan  $\text{C}_{3,5}$ -stāvoklī esošo aizvietotāju elektronisko efektu radītās 1,4-DHP cikla vannas dziļuma izmaiņas, gan pie slāpekļa atoma esošā aizvietotāja pseidoaksiālā-pseidoekvatoriālā novietojuma līdzsvara izmaiņas. Pēdējais minētais efekts varētu būt saistīts ne tikai ar heterocikla vannas konformāciju un  $\text{C}_{3,5}$ -stāvoklī esošo aizvietotāju elektroniskajiem efektiem, bet arī ar slāpekļa atoma piramidālās inversijas līdzsvara izmaiņām. Iegūtie rentgendifrakcijas analīzes dati liecina, ka *N*-metilaizvietotiem atvasinājumiem **46-50**, **80**, **85** un **87** slāpekļa atoma izvīzījums no plaknes ( $N_1$  nov) ir lielāks nekā *N*-neaizvietotiem analogiem **39-42**, **44**, **68**, **78** un **86** (2.58. att., 2.7. tabula).



2.58. att.  $\delta(^{15}\text{N})$  ķīmisko nobīžu (*m.d.*) atkarība no  $N_1$  atoma novirzēm no heterocikla plaknes ( $\text{Å}$ ) *N*-neaizvietotiem ( $\blacklozenge$ ) un *N*-metilaizvietotiem ( $\diamond$ ) 1,4-DHP atvasinājumiem

Tādējādi *N*-metilaizvietoto atvasinājumu **46-50**, **80**, **85** un **87**  $\delta(^{15}\text{N})$  ķīmiskās nobīdes stiprākā laukā varētu skaidrot ar daļēju  $\text{NCH}_3$  slāpekļa atoma  $\text{sp}^3$  rakstura pieaugumu salīdzinājumā ar *N*-neaizvietotiem analogiem.

No literatūras [137] zināms, ka  $\delta(^{15}\text{N})$  ķīmisko nobīdi stipri ietekmē pie slāpekļa atoma esošais aizvietotājs – pseidoaksiāli novietotiem aizvietotājiem  $^{15}\text{N}$  signāls nobīdīts stiprākā laukā, salīdzinot ar ķīmisko nobīdi pseidoekvatoriālai konformācijai, ko apliecina arī darbā veiktie teorētiskie aprēķini gan gāzveida stāvoklī, gan šķīdumā ( $\text{CHCl}_3$  un DMSO) 1,4-DHINS atvasinājumiem **40** un **48** ar NH vai  $\text{NCH}_3$  grupu pseidoekvatoriālā un pseidoaksiālā konformācijā (2.59. att.).

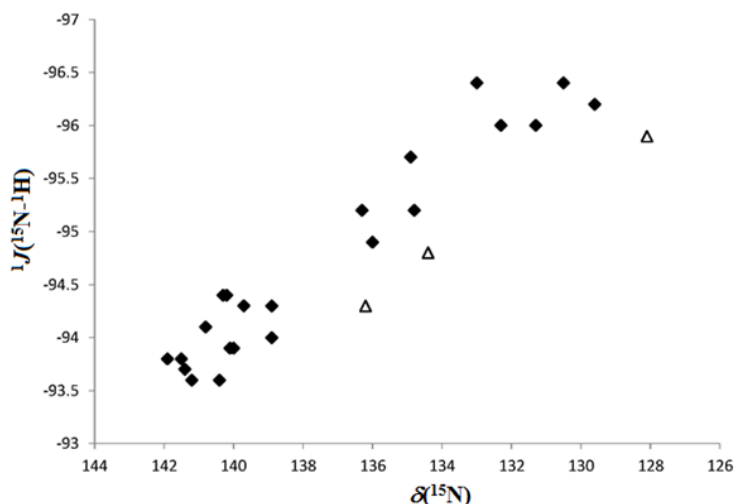


2.59. att. Pie  $N_1$  atoma esošā aizvietotāja novietojuma ietekme uz  $\delta(^{15}\text{N})$  ķīmisko nobīdi 1,4-DHINS atvasinājumos **40** un **48**, veicot aprēķinus DMSO

Izvērtējot eksperimentāli iegūtās  $\delta(^{15}\text{N})$  ķīmiskās nobīdes (2.7. tabula) un salīdzinot tās ar teorētiski aprēķinātajām pseidoekvatoriālajai un pseidoaksiālajai konformācijai secināts, ka *N*-neizvietotiem 1,4-DHINS atvasinājumiem ūdeņradis pie slāpekļa atoma novietots pseidoekvatoriāli, savukārt *N*-aizvietotos atvasinājumos metilgrupa atrodas pseidoekvatoriālā-pseidoaksiālā līdzsvarā. Noskaidrots, ka *N*-neizvietotiem atvasinājumiem pseidoekvatoriālā konformācija ir par 30–35 kJ/mol enerģētiski izdevīgāka nekā pseidoaksiālā konformācija, bet *N*-metilaizvietotiem atvasinājumiem šī enerģijas starpība ir tikai 3–5 kJ/mol.

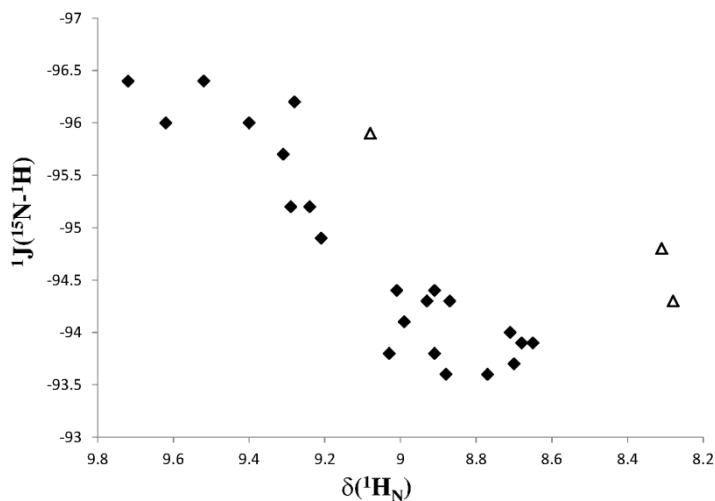
Analizējot iegūtos KMR spektrus pierādīts, ka heterocikla  $C_4$ -stāvoklī esošais aizvietotājs ietekmē  $^{15}\text{N}$  ķīmiskās nobīdes 1,4-DHP atvasinājumiem **32**, **39**, **66**, **74-79**. Pieaugot  $C_4$ -stāvoklī esošā aizvietotāja stēriskajiem efektiem,  $\delta(^{15}\text{N})$  signāls nobīdās vājākā laukā (2.7. tabula), kas saistīts ar heterocikla vannas dziļuma palielināšanos, izmainot pie slāpekļa esošā aizvietotāja pseidoaksiālā-pseidoekvatoriālā novietojuma līdzsvaru.

Darbā noteiktās  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  spinu sadarbības konstantes 1,4-DHP atvasinājumiem mainās atkarībā no izmantotā šķīdinātāja, to vērtības atbilst gandrīz planāram slāpekļa novietojumam molekulā (2.7. tabula). Jo lielāka vērtība  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  spinu sadarbības konstantēm, jo plakanāka vanna 1,4-DHP, ko novēro  $C_{3,5}$ -ciāno-1,4-DHP **3**, **33**, **36**, **40-42**, **56**, **58**, **68**, **83**, **84** un **86** gadījumā (2.60. att., 2.7. tabula). Tātad no iegūtajiem datiem secināms, ka ciāno grupas saturošiem 1,4-DHP atvasinājumiem ir vismazākais vannas dziļums, salīdzinot ar metoksikarbonilgrupas vai acetilgrupas saturošiem 1,4-DHP, iespējams, tās mazo telpisko izmēru dēļ.



2.60. att.  $\delta(^{15}\text{N})$  ķīmisko nobīžu (m.d.) atkarība no  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  spinu sadarbības konstantēm (Hz) N-neaizvietotiem 1,4-DHP DMSO- $d_6$ .  $C_4$ -stāvoklī neaizvietoti 1,4-DHP **74**, **81** un **83** apzīmēti ar  $\Delta$

1,4-DHP heterocikla  $C_{3,5}$ -stāvoklī esošo aizvietotāju elektronegativitātei ir tieša ietekme ne tikai uz  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$ , bet arī uz  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  ķīmiskām nobīdēm (2.61. att.).



2.61. att.  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  ķīmisko nobīžu (m.d.) atkarība no  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  spinu sadarbības konstantēm (Hz) N-neaizvietotiem 1,4-DHP DMSO- $d_6$ .  $C_4$ -stāvoklī neaizvietoti 1,4-DHP **74**, **81** un **83** apzīmēti ar  $\Delta$

Savienojumiem, kuriem heterocikla  $C_3$ - un/vai  $C_5$ -stāvoklī atrodas ciāno grupa – **3**, **33**, **36**, **40-42**, **56**, **58**, **68**, **83**, **84** un **86** – novēro  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  nobīdi vājākā laukā, salīdzinot ar metoksikarbonil- un/vai acetilgrupas saturošiem 1,4-DHP atvasinājumiem (2.7. tabula). Tas skaidri norāda, ka savienojumiem, kuriem heterocikla  $C_3$ - un/vai  $C_5$ -stāvoklī atrodas ciāno grupa – **3**, **33**, **36**, **40-42**, **56**, **58**, **68**, **83**, **84** un **86** – slāpekļa p-orbitāles un abu heterociklā

esošo dubultsaišu konjugācija ir spēcīga. Iegūtie KMR dati vēlreiz apstiprina, ka ciāno grupai ir izteiktāka elektronakceptorā daba nekā metoksikarbonilgrupai vai acetilgrupai.

Veiktie kvantu ķīmiskie aprēķini liecina, ka  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  signāla nobīdi vājākā laukā nevar skaidrot tikai ar lādiņu efektiem, jo iegūtā Malikena elektronu populācija  $\text{H}_\text{N}$  atomam mainās tikai par 0,01 vienību atkarībā no aizvietotājiem heterociklā. Tādēļ par dominējošo efektu uz  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  ķīmiskām nobīdēm uzskatāma heterociklā esošo aizvietotāju ietekme uz 1,4-DHP cikla vannas konformāciju. Heterocikla vannas dziļumam samazinoties,  $\text{H}_\text{N}$  atoms novietojas vienā plaknē ar heterocikla abām dubultsaitēm, kuru radītās anizotropijas dēļ novēro  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  signāla nobīdīšanos vājākā laukā.

Darbā pētāmajiem savienojumiem analizēta arī heterociklā esošo aizvietotāju ietekme uz  $\delta(\text{C}_4\text{-}^1\text{H})$ ,  $\delta(^{13}\text{C})$  KMR ķīmiskām nobīdēm un  $^1J(^{13}\text{C}_4\text{-}^1\text{H})$  spinu sadarbības konstantēm. Iegūtie KMR dati apkopoti 2.8. tabulā.

2.8. tabula

1,4-DHP atvasinājumu  $\delta(\text{C}_4\text{-}^1\text{H})$  un  $\delta(^{13}\text{C})$  KMR ķīmiskās nobīdes (m.d.) un spinu sadarbības konstantes  $^1J(^{13}\text{C}_4\text{-}^1\text{H})$  (Hz) DMSO-*d*<sub>6</sub>; C<sub>4</sub> atoma novirze no plaknes (Å) un Malikena lādiņi

1,4-DHP	$\delta(\text{C}_4\text{-}^1\text{H})$	$\delta(^{13}\text{C})$					$^1J(^{13}\text{C}_4\text{-}^1\text{H})$	C <sub>4</sub> nov <sup>a</sup>	C <sub>4</sub> atoma Malikena lādiņi
		C <sub>2</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>4</sub>			
32	4,58	146,2	146,2	97,0	97,0	39,2	135,7	0,233	-0,34
39	4,69	146,8	146,8	96,3	96,3	39,4	136,7	0,313	-0,35
74	3,15	146,7	146,7	96,9	96,9	24,8	133,9	0,037	-0,34
75	3,66	146,0	146,0	102,1	102,1	27,7	135,9	0,391	-0,19
76	3,75	146,5	146,5	100,0	100,0	33,3	135,9	0,257	-0,21
77	3,77	146,3	146,3	100,7	100,7	32,1	135,6	-	-0,21
78	3,73	146,0	146,0	99,2	99,2	38,0	135,4	0,396	-0,21
79	3,79	145,9	145,9	101,6	101,6	30,2	135,6	0,420	-0,22
66	4,88	145,7	145,7	101,5	101,5	38,5	136,2	0,341	-0,28
46	4,83	150,9	150,9	99,1	99,1	38,9	135,8	0,520	-0,35
80	3,69	149,2	149,2	103,0	103,0	38,4	134,5	0,325	-0,22
2	4,61	144,8	144,8	107,7	107,7	40,5	131,8	0,341	-0,38
44	4,74	145,4	145,4	107,2	107,2	40,4	133,1	0,332	-0,39
81	3,26	145,2	145,2	107,6	107,6	26,4	131,2	-	-0,40
67	5,03	144,4	144,4	112,5	112,5	38,7	132,2	0,341	-0,30
47	4,73	149,0	149,0	109,6	109,6	40,5	131,2	0,553	-0,38
82	4,97	147,8	147,8	114,7	114,7	38,8	130,7	-	-0,35
3	4,02	148,4	148,4	78,0	78,0	40,6	138,8	0,319	-0,27
40	4,24	148,9	148,9	77,3	77,3	40,5	140,1	0,134	-0,28
83	3,13	148,4	148,4	76,9	76,9	24,6	136,9	0,057	-0,33
84	3,29	147,1	147,1	83,1	83,1	29,7	136,9	0,130	-0,17
68	4,39	146,7	146,7	82,7	82,7	40,9	138,2	0,107	-0,25
48	4,23	152,9	152,9	79,3	79,3	39,7	138,7	0,374	-0,29
85	4,34	150,1	150,1	84,7	84,7	40,3	137,9	0,285	-0,26
52	-	151,1	151,1	85,5	85,5	42,0	-	0,203	-0,12

<b>86</b>	-	145,8	145,8	87,6	87,6	32,6	-	0,000	0,00
<b>87</b>	-	149,4	149,4	90,0	90,0	31,3	-	0,393	0,01
<b>36</b>	4,04	146,1	148,3	96,6	79,3	41,2	137,1	0,255	-0,29
<b>41</b>	4,17	147,0	149,1	95,5	78,2	41,2	139,3	0,182; 0,232	-0,30
<b>58</b>	4,44	145,7	146,4	99,5	84,3	40,6	136,5	0,214; 0,260	-0,27
<b>50</b>	4,23	150,7	152,8	98,1	79,6	40,2	137,4	0,427	-0,31
<b>33</b>	4,16	145,0	148,3	106,3	79,4	41,0	136,0	0,012	-0,32
<b>42</b>	4,27	145,7	148,8	106,2	78,9	41,2	137,6	0,213, 0,303	-0,33
<b>56</b>	4,58	144,6	145,9	108,9	85,2	40,7	134,9	0,009	-0,29
<b>49</b>	4,35	148,2	152,6	108,3	80,0	40,4	135,0	0,445	-0,34
<b>53</b>	-	148,9	150,6	116,7	86,3	45,4	-	0,022	-0,07
<b>38</b>	4,58	146,2	144,7	97,6	106,8	40,1	133,8	0,347	-0,34
<b>45</b>	4,71	146,8	145,3	97,0	106,4	40,1	134,9	0,232	-0,36
<b>57</b>	4,94	145,1	144,9	102,5	111,4	38,8	134,0	0,364	-0,31
<b>51</b>	4,77	151,0	148,8	99,3	109,3	39,8	133,5	-	-0,36

<sup>a</sup> Novirze no C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> plaknes

Salīdzinot iegūtos KMR datus, var apgalvot, ka aizvietotājiem heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvoklī ir tieša ietekme uz  $\delta(C_4-^1H)$  ķīmiskām nobīdēm. Savienojumiem **3**, **33**, **36**, **40-42**, **48-50**, **56**, **58**, **68** un **83-85**, kuriem heterocikla C<sub>3</sub>- un/vai C<sub>5</sub>-stāvoklī atrodas ciāno grupa, novēro  $\delta(C_4-^1H)$  signālu stiprākā laukā, savukārt metoksikarbonilgrupas un/vai acetilgrupas saturošajiem 1,4-DHP atvasinājumiem **2**, **32**, **38**, **39**, **44-47**, **51**, **57**, **66**, **67**, **74**, **75**, **81** un **82** vājākā laukā (2.8. tabula), kam par iemeslu varētu būt šo aizvietotāju radītais anizotropijas efekts.

1,4-DHP  $\delta(C_4-^1H)$  ķīmisko nobīdi ietekmē arī C<sub>4</sub>-stāvoklī esošā aizvietotāja lielums un daba. To skaidri raksturo 3,5-dimetoksikarbonilaizvietoto 1,4-DHP **32**, **39**, **66** un **74-79** rindā iegūtās  $\delta(C_4-^1H)$  ķīmiskās nobīdes – pieaugot C<sub>4</sub>-aizvietotāja lielumam un elektronegativitātei, novēro  $\delta(C_4-^1H)$  signāla nobīdīšanos vājākā laukā (2.8. tabula). Piemēram, 4-izobutylaizvietota 1,4-DHP **79** gadījumā  $\delta(C_4-^1H)$  signāls nobīdīts par 0,13 m.d. vājākā laukā nekā tā 4-metilaizvietots analogs **75** (2.8. tabula). Savukārt 1,4-DHINS atvasinājumu **32** un **39** heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī esošās elektronakceptorās karboksilgrupas vai metoksikarbonilgrupas ietekmē  $\delta(C_4-^1H)$  signāls nobīdās vājākā laukā, salīdzinot ar 1,4-DHP atvasinājumiem **74-79** (2.8. tabula). 4-Fenilaizvietotu 1,4-DHP **56-58** un **66-68** gadījumā  $\delta(C_4-^1H)$  signāla nobīdīšanos vājākā laukā var izskaidrot ar fenilgrupas anizotropijas efektu radīto ietekmi.

Mainot aizvietotājus 1,4-DHP molekulā, novēro būtiskas izmaiņas uz heterociklā esošo oglekļa atomu  $\delta(^{13}C)$  KMR ķīmiskajām nobīdēm. Salīdzinot simetriski aizvietotus 1,4-DHP

**2, 3, 32; 39, 40, 44** un **66-68**, var secināt, ka elektronakceptorās īpašības heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvoklī esošajiem aizvietotājiem pieaug rindā COCH<sub>3</sub> < COOCH<sub>3</sub> < CN –  $\delta(^{13}\text{C}_{2,6})$  un  $\delta(^{13}\text{C}_4)$  signāli nobīdās vājākā laukā, savukārt  $\delta(^{13}\text{C}_{3,5})$  signāli stiprākā laukā (2.8. tabula). Novērtēt C<sub>3,5</sub>-stāvoklī esošo aizvietotāju ietekmi nesimetriski aizvietotos 1,4-DHP atvasinājumos ir problemātiski, jo katrs no aizvietotājiem (ciāno-, acetil- vai metoksikarbonilgrupa) dod atšķirīgu ieguldījumu uz heterocikla oglekļa ķīmiskajām nobīdēm. Tomēr arī nesimetriski aizvietotos 1,4-DHP **33, 36, 38, 41, 42, 45** un **56-58** C<sub>3,5</sub>-stāvoklī esošo aizvietotāju elektrontieksme saglabājas secībā – COCH<sub>3</sub> < COOCH<sub>3</sub> < CN.

Aizvietojošā ūdeņraža atomu ar metilgrupu pie N<sub>1</sub>, 1,4-DHINS molekulā **46-51** novēro  $\delta(^{13}\text{C}_{2,6})$  signāla nobīdi par 2,5-4,2 m.d. vājākā laukā, kamēr  $\delta(^{13}\text{C}_{3,5})$  signāli nobīdīti par 1,1-2,9 m.d. stiprākā laukā, salīdzinot ar *N*-neaizvietotiem analogiem **39-42** un **44, 45** (2.8. tabula). Tas atspoguļo molekulā nozīmīgu C<sub>2,6</sub>=C<sub>3,5</sub> dubultsaites polarizāciju ievadītās metilgrupas ietekmes rezultātā. Metilgrupas ievadīšana 1,4-DHINS **46-51** molekulā noved pie nelielām izmaiņām  $\delta(^{13}\text{C}_4)$  ķīmiskajās nobīdēs un atkarībā no C<sub>3,5</sub>-stāvoklī esošajiem aizvietotājiem novēro signāla nobīdīšanos par 0,1-1,0 m.d. stiprākā laukā (2.8. tabula). Svarīgi uzsvērt, ka, ievadot molekulā metilgrupu, ievērojami izmainās heterocikla vannas dziļums, samazinot slāpekļa atoma nesadalītā elektronu pāra lomu kopējā konjugācijas sistēmā 1,4-DHP ciklā (N<sub>1</sub> un C<sub>4</sub> nov., 2.7. un 2.8. tabula).

Būtiskas izmaiņas uz <sup>13</sup>C ķīmiskām nobīdēm novēro 4,4-diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu **52** un **53** gadījumā, kas saistīts ar otra aizvietotāja klātbūtni heterocikla C<sub>4</sub>-stāvoklī. 1,4-DHP **52** un **53** molekulā  $\delta(^{13}\text{C}_{3,5})$  signāli nobīdīti par 6,2-8,4 m.d. un  $\delta(^{13}\text{C}_4)$  signāls par 2,3-5,0 m.d. vājākā laukā, salīdzinot ar 4-monoaizvietotiem analogiem **48** un **49** (2.8. tabula). Iespējams, šo efektu var skaidrot ar iepriekš darbā novēroto 4-metoksikarbonilgrupas konformācijas maiņu no pseidoaksiālas uz pseidoekvatoriālu 4,4-diaizvietotos atvasinājumos **52** un **53**, kas ietekmētu <sup>13</sup>C ķīmiskās nobīdes.

Analizējot darbā iegūtās <sup>1</sup>J(<sup>13</sup>C<sub>4</sub>-<sup>1</sup>H) spinu sadarbības konstantes vērtības 4-monoaizvietotiem 1,4-DHP atvasinājumiem, var apgalvot, ka tās būtiski ietekmē aizvietotāju maiņa heterocikla C<sub>3,5</sub>-stāvoklī. Lielāku vērtību <sup>1</sup>J(<sup>13</sup>C<sub>4</sub>-<sup>1</sup>H) novēro ciāno grupas saturošu 1,4-DHP **3, 33, 36, 40-42, 48-50, 56, 58, 68, 83** un **84** gadījumā, salīdzinot ar acetil- vai metoksikarbonilaizvietotiem analogiem **2, 32, 38, 39, 44-47, 51, 57, 66, 67** un **74-82** (2.8. tabula). No iegūtiem KMR datiem secināms, ka ciāno grupas saturošiem 1,4-DHP



atvasinājumiem ir vismazākais vannas dziļums – tā ir plakanāka, ko apstiprina arī rentgendifrakcijas analīzē iegūtie dati ( $N_1$  un  $C_4$  nov., 2.7. un 2.8. tabula).

Kvantu ķīmiskajos aprēķinos iegūtie 1,4-DHP atvasinājumu Malikena lādiņi (2.8. tabula) neuzrāda acīmredzamu saistību ar KMR ķīmiskām nobīdēm, iespējams,  $C_{3,5}$ -stāvoklī esošo ciāno-, acetil- vai metoksikarbonilgrupu radīto anizotropijas efektu dēļ.

Darbā veiktie sistemātiskie  $^1H$ ,  $^{13}C$  un  $^{15}N$  KMR pētījumi dod svarīgu informāciju par heterociklā esošo aizvietotāju ietekmi uz 1,4-DHINS atvasinājumu struktūras konformāciju šķīdumā.

### 3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

#### 3.1. *Lietotie reaģenti, metodes un aparātūra*

Darbā datu salīdzināšanai nepieciešamie 1,4-DHP atvasinājumi **66-68** un **74-87** sintezēti Latvijas Organiskās sintēzes institūtā.

Reakcijās izmantotie ķīmiskie reaģenti iepirkti no firmām *Acros*, *Sigma-Aldrich* vai *Fluka* un darbā izmantoti bez iepriekšējas attīrīšanas. Deiterētie šķīdinātāji pirkti no *Deutero GmbH* un *Apollo Scientific*.

Reakciju norises gaita kontrolēta, izmantojot plānslāņa hromatogrāfijas plāksnes “*Silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck*”.

Rentgenstruktūranalīze veikta ar automātisko difraktometru “*Nonius Kappa CCD*”, izmantojot molibdēna anoda starojumu. Rentgenstruktūranalīzei derīgi monokristāli iegūti, lēni ietvaicējot ar vielu piesātinātu organisko šķīdinātāju.

IS spektri reģistrēti nujolā ar *FTIR* spektrometru “*IRPrestige-21 Shimadzu*”.

Elementanalīze veikta ar automātisko analizatoru “*EA 1106*” (*Carlo Erba Instruments*, Itālija).

Augstas izšķirtspējas masspektri uzņemti, izmantojot augsti efektīvo šķidrums hromatogrāfu “*Agilent 6230 TOF LC/MS*” ar masselektīvo detektoru elektroizsmidzināšanas pozitīvā režīmā.

Kušanas temperatūra noteikta ar “*OptiMelt*” automātiskās kušanas punkta noteikšanas iekārtu (*SRS, Stanford Research Systems*).

Optiskās griešanas vērtības noteiktas ar “*Rudolph Research Analytical A22500 A700T-2-1-HA*”.

#### *KMR spektroskopija*

<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C un <sup>15</sup>N-KMR spektri reģistrēti uz *Varian 400-MR 400 MHz* vai *Varian INOVA 600 MHz* spektrometra deiterohloroforma (CDCl<sub>3</sub>), deiterodimetilsulfoksīda (DMSO-*d*<sub>6</sub>) vai deiteroacetonitrila (CD<sub>3</sub>CN) šķīdumā. <sup>1</sup>H ķīmiskās nobīdes spektrā mērītas attiecībā pret iekšējās standartvielas – tetrametilsilāna (TMS) signālu 0,0 m.d., <sup>13</sup>C ķīmiskās nobīdes pret šķīdinātāja signālu – CDCl<sub>3</sub> 77,0 m.d., DMSO-*d*<sub>6</sub> 39,5 m.d. un CD<sub>3</sub>CN 118,3 m.d.; <sup>15</sup>N ķīmiskās nobīdes pret šķidrā NH<sub>3</sub> signālu 0,0 m.d. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C un <sup>15</sup>N ķīmiskās nobīdes noteiktas ar eksperimenta kļūdu ±0,01 m.d., ±0,1 m.d. un ±0,2 m.d. attiecīgi.

$^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  un  $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  sadarbības konstantes mērītas 1D  $^1\text{H}$ -KMR spektrā kā satelītsignāli. Eksperimenta kļūda, nosakot  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  un  $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  sadarbības konstantes, ir  $\pm 0,1$  Hz.

$^{15}\text{N}$  ķīmiskās nobīdes mērītas  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  gradientu heterokodolu vienkvantu korelācijas (gHSQC *gradient-selected heteronuclear single quantum correlation*) spektros, izmantojot  $^nJ(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  sadarbības konstantes 3,0 Hz un 95,0 Hz. Divdimensionālajā gHSQC spektrā  $^1\text{H}$  dimensijas platums 8000 Hz,  $^{15}\text{N}$  dimensijā – 20000 Hz. Visi 2D gHSQC spektri reģistrēti, izmantojot 2048 punktus tiešajā  $^1\text{H}$  dimensijā un 256 inkrementus netiešajā  $^{15}\text{N}$  dimensijā. Pirms Furjē transformācijas brīvās indukcijas dzišanas signāls (FID *free induction decay*) pagarināts ar nulles vērtības punktiem līdz  $2048 \times 2048$  matricai un pareizināts ar kosinusa funkciju.

Cietvielu  $^{13}\text{C}$  un  $^{15}\text{N}$  KMR spektri reģistrēti uz *800 MHz Bruker Avance III HD* spektrometra, izmantojot cirkonija oksīda rotorus ( $\varnothing 3,2$  mm) un griešanas ātrumu 20 kHz.

KMR spektri transformēti un analizēti, izmantojot datorprogrammas *VnmrJ*, *MestReNova* un *TopSpin*.

#### Elektroķīmija

Elektroķīmiskā oksidēšana un reducēšana veikta, izmantojot potenciostatu “*PARSTAT 2273*” (*Princeton Applied Research, USA*) ar cikliskās voltamperometrijas un hronoamperometrijas metodēm.

Cikliskās voltamperogrammas uzņemtas nedalītā šūnā, izmantojot stacionāru Pt disku ( $\varnothing 2$  mm) vai stiklgrāfīta disku ( $\varnothing 6$  mm) kā darba elektrodu, Pt stiepli – kā palīgelektrodu. Visi darbā uzdotie potenciāli mērīti pret  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  elektrodu (0,1 M  $\text{NaClO}_4/\text{MeCN}$  šķīdumā).

Preparatīvā elektrolīze veikta dalītā šūnā, izmantojot kā darba elektrodu un palīgelektrodus Pt sietus ( $3,5 \times 2,5$  cm).

#### $\text{CH}_3\text{CN}$ žāvēšana preparatīvai elektrolīzei

2,5 L  $\text{CH}_3\text{CN}$  pievieno 2 – 3 g  $\text{KMnO}_4$  un vakuumā atdestilē, destilātam pievieno 5 g  $\text{P}_2\text{O}_5$  un atkal atdestilē; iegūto  $\text{CH}_3\text{CN}$  glabā kolbā ar 10 g  $\text{CaH}_2$  un destilē vakuumā pirms lietošanas.

#### Kvantu ķīmiskie aprēķini

Aprēķini veikti ar 8.0 versijas *Jaguar* programmu (*Jaguar, Version 8.0, Schrodinger, LLC, New York, 2011*), kas iekļauta Schrödingera programmas paketē. Darbā pētīto

savienojumu struktūras ģeometrija optimizēta, izmantojot blīvuma funkcionālās teorijas (DFT) B3LYP līmeni ar 6-31G\* bāzes funkciju.

### 3.2. Sintēžu apraksti

#### 3,5-Diacetil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābe (2) [43]

18,0 g (0,18 mol) acetilacetonamīna (resintēze pēc [138]) izšķīdina 10 mL C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. Maisot un dzesējot šķīdumam pakāpeniski pievieno 4,6 g (0,05 mol) glioksālskābes monohidrāta šķīduma 15 mL C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH tā, lai reakcijas maisījuma temperatūra nepārsniegtu +10 °C. Pēc tam reakcijas maisījumam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, un pēc 12 stundām to vakuumā ietvaicē. <sup>1</sup>H-KMR spektrs apstiprina, ka sākotnēji veidojusies 3,5-diacetil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes amonija sāls (**2 amonija sāls**).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 2.20 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 4.51 (s, 1H), 8.91 (s, 1H) m.d.

Iegūto oranžbrūno eļļu izšķīdina 30 mL H<sub>2</sub>O un reakcijas maisījumu paskābina ar koncentrētu HCl šķīdumu līdz pH 3. Izveidojas smalkas nogulsnes, tās filtrē, mazgā ar H<sub>2</sub>O un žāvē istabas temperatūrā. 3,5-Diacetil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābe (**2**) ir dzeltena pulverveida viela ar k. t. 173-174 °C (lit. [43] k.t. 170 °C). Iegūst 2,9 g (25%) savienojuma **2**. Kristālus audzē acetonā, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 1. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 2.23 (s, 6H), 2.27 (s, 6H), 4.61 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.11 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 18.75, 29.65, 40.47, 107.67, 144.84, 174.41, 196.42 m.d.

Aprēķināts C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C, 60.75; H, 6.37; N, 5.90. Noteikts: C, 60.55; H, 6.36; N, 5.80.  
IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3318 (NH), 1715 (C=O), 1601 (C=O).

#### 3,5-Diciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāts (3)

9,9 g (0,100 mol) 3-aminokrotonitrila izšķīdina 50 mL C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. Maisot un dzesējot, šķīdumam pakāpeniski pievieno 4,6 g (0,05 mol) glioksālskābes monohidrāta šķīduma 10 mL C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH tā, lai reakcijas maisījuma temperatūra nepārsniegtu +10 °C. Pēc tam reakcijas maisījumam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, un pēc 12 stundām to vakuumā ietvaicē. <sup>1</sup>H KMR spektrs apstiprina, ka sākotnēji veidojusies 3,5-diciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes amonija sāls (**3 amonija sāls**).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 1.96 (s, 6H), 3.34 (s, 1H), 6.46 (s, 1H) m.d.

Iegūto brūno eļļu izšķīdina 50 mL H<sub>2</sub>O un reakcijas maisījumu paskābina ar koncentrētu HCl šķīdumu līdz pH 3. Izveidojas smalkas nogulsnes, tās filtrē, mazgā ar H<sub>2</sub>O un žāvē istabas temperatūrā. 3,5-Diciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāts (**3**) ir bezkrāsaina pulverveida viela ar k. t. 189-190 °C (lit. [45] k.t. 190 °C). Iegūst 7,1 g (64%) savienojuma **3**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 1. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 2.03 (s, 6H), 4.02 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 13.09 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 17.71, 40.57, 78.00, 119.03, 148.42, 172.01 m.d.;

Aprēķināts C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 54.30; H, 5.01; N, 18.99. Noteikts: C, 54.21; H, 4.89; N, 18.86.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3245 (NH), 2211 (C≡N), 1714 (C=O).

### **2,6-Dimetil-3,5-dimetoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābe (32)**

14,0 g (0,1 mol) 3-aminokrotonskābes metilestera (resintēze pēc [139]) izšķīdina 35 mL ledus CH<sub>3</sub>COOH. Maisot un dzesējot, šķīdumam pakāpeniski pievieno 4,8 g (0,05 mol) glioksālskābes monohidrāta (98%, Acros) šķīduma 45 mL ledus CH<sub>3</sub>COOH tā, lai reakcijas maisījuma temperatūra nepārsniegtu +10 °C. Pēc tam reakcijas maisījumam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai un pēc 12 stundām izveidojušās nogulsnes filtrē, uz filtra tās mazgā ar ledus CH<sub>3</sub>COOH un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtā 2,6-dimetil-3,5-dimetoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābe (**32**) ir bezkrāsaina pulverveida viela ar k. t. 234 °C. Iegūst 6,1 g (38%) savienojuma **32**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 1. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 2.22 (s, 6H), 3.60 (s, 6H), 4.58 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 11.95 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 17.85, 39.16, 50.79, 96.98, 146.17, 167.24, 174.42 m.d.

Aprēķināts C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>: C, 53,53; H, 5,62; N, 5,20. Noteikts: C, 53,52; H, 5,54; N, 5,16.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3346 (NH), 1700 (C=O), 1662 (C=O).

### **3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes amonija sāls monohidrāts (33 amonija sāls)**

**a)** 5,0 g (0,05 mol) acetilacetonamīna (resintēze pēc [138]) un 4,1 g (0,05 mol) 3-aminokrotononitrila izšķīdina 15 mL ledus  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Ledus vannā atdzesētam šķīdumam maisot pakāpeniski pievieno 4,8 g (0,05 mol) glioksālskābes monohidrāta šķīduma 20 mL ledus  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Reakcijas maisījumu dzesējot, turpina maisīt vēl 5 stundas, tad ļauj tam sasilt līdz istabas temperatūrai un turpina maisīt vēl 12 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, atlikumu mazgā ar 50 mL  $\text{CHCl}_3$ .  $\text{CHCl}_3$  nešķīstošo viskozo masu apstrādā ar 30 mL  $\text{CH}_3\text{OH}$ , iegūst 2,2 g dzeltenu pulverveida vielu, kuru filtrē un žāvē istabas temperatūrā.  $^1\text{H}$ -KMR spektrs rāda divu vielu maisījumu – 3,5-diacetil-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābi (**2**) (25%) un 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes amonija sāls monohidrātu (**33 amonija sāls**) (75%). Reakcijas atlikumu trīs reizes pārkristalizē no  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Iegūtais 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes amonija sāls monohidrāts (**33 amonija sāls**) ir dzeltena pulverveida viela, kas virs  $130\text{ }^\circ\text{C}$  sadalās. Iegūst 1,8 g (14%) **33 amonija sāls**. Kristālus audzē  $\text{CH}_3\text{OH}$ , veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 5. att.).

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.97 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 8.83 (s, 1H) m.d.

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6 + \text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\delta$ ): 2.04 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 4.16 (s, 1H), 7.12 (t, 4H,  $J=52.0\text{ Hz}$ ), 9.24 (s, 1H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 17.32, 18.77, 29.36, 43.11, 82.70, 108.24, 120.98, 141.86, 145.68, 174.62, 197.81 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 51.75; H, 6.71; N, 16.46. Noteikts: C, 51.76; H, 6.68; N, 16.29.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (NH), 3170 ( $\text{NH}_4^+$ ), 2211 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1655 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1584 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**b)** Reakciju veic iepriekš aprakstītajos apstākļos, izmainot vienīgi izejvielu molārās attiecības. Reakcijā starp 4,8 g (0,05 mol) glioksālskābes monohidrāta, 11,8 g (0,1 mol) acetilacetonamīna un 9,8 g (0,1 mol) 3-aminokrotononitrila pēc identiskas reakcijas maisījuma apstrādes iegūst 3,8 g (29%) **33 amonija sāls**.

**c)** 11,9 g (0,1 mol) acetilacetonamīna un 9,8 g (0,1 mol) 3-aminokrotononitrila izšķīdina 40 ml ledus  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Ledus vannā atdzesētam šķīdumam maisot ātri pievieno 4,8 g (0,05 mol) glioksālskābes monohidrāta šķīduma 20 mL ledus  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Pēc tam

reakcijas maisījumam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai un maisa vēl 12 stundas. Ledus  $\text{CH}_3\text{COOH}$  ietvaicē vakuumā un atlikumu kolbā apstrādā ar  $\text{CHCl}_3$  (~ 50 ml), filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Pārkristalizē no  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 5. att.). Iegūst 9,5 g (71%) **33 amonija sāls**.

### **3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāts (33)**

1,0 g (0,004 mol) **33 amonija sāls** izšķīdina 15 mL  $\text{H}_2\text{O}$  un reakcijas maisījumu paskābina ar koncentrētu  $\text{HCl}$  šķīdumu līdz pH 3. Izveidojas smalkas, gaiši dzeltenas nogulsnes, tās filtrē, mazgā ar  $\text{H}_2\text{O}$  un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāts (**33**) ir gaiši dzeltena pulverveida viela ar k. t. 138-140 °C. Iegūst 0,9 g (99%) savienojuma **33**. Kristālus audzē  $\text{CH}_3\text{OH}$ , veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 5. att.).

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ ): 2.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.16 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 12.54 (s, 1H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ ): 17.40, 19.13, 29.98, 41.03, 79.43, 106.34, 119.60, 145.01, 148.33, 173.30, 196.23 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 55.46; H, 5.92; N, 11.76. Noteikts: C, 55.51; H, 5.78; N, 11.82.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3306 (NH), 2208 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1701 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1662 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

### **3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8S,9R)-cinchonidīna sāls (33 cinchonidīna sāls)**

0,5 g (0,002 mol) savienojuma **33** izšķīdina 10 mL  $\text{CH}_3\text{OH}$  un maisot pievieno 0,7 g (0,002 mol) (8*S*,9*R*)-cinchonidīna, maisa 2 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, apstrādā ar 20 mL dietilētera. Izveidojas nogulsnes, tās filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8*S*,9*R*)-cinchonidīna sāls (**33 cinchonidīna sāls**) ir dzeltena pulverveida viela. Iegūst 1,1 g (89%) **33 cinchonidīna sāli**.

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.24-1.28 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.94-1.98 (m, 1H), 1.94 (s, 1.5H), 1.99 (s, 1.5H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.07 (s, 1.5H), 2.08 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H), 2.23 (s, 1.5H), 2.56-2.60 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 2H), 4.11 (s, 0.5H), 4.17 (s, 0.5H), 4.19-4.24 (m, 1H), 4.96 (d, 1H,  $J=10.4$  Hz), 5.01

(d, 1H,  $J=17.1$  Hz), 5.55 (ddd, 1H,  $J=6.8, 10.4$  un  $17.1$  Hz), 6.29 (s, 1H), 7.35 (s, 0.5H), 7.41 (s, 0.5H), 7.56 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.69 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.70 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 8.07 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 8.09 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 8.84 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 18.03, 18.08, 19.11, 19.65, 19.77, 25.00, 27.06, 29.60, 29.72, 37.72, 43.53, 45.32, 45.50, 54.41, 59.91, 66.96, 83.46, 83.66, 108.93, 109.27, 116.60, 118.71, 120.59, 120.65, 122.63, 124.82, 127.49, 129.38, 130.15, 138.22, 142.55, 143.06, 146.38, 146.46, 147.95, 150.04, 178.55, 178.70, 198.91, 199.15 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ : C, 70.02; H, 6.66; N, 10.89. Noteikts: C, 69.86; H, 6.60; N, 10.84.

### **3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8R,9S)-cinhonīna sāls (33 cinhonīna sāls)**

0,5 g (0,002 mol) savienojuma **33** izšķīdina 10 mL  $\text{CH}_3\text{OH}$  un maisot pievieno 0,7 g (0,002 mol) (8R,9S)-cinhonīna, maisa 2 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, apstrādā ar 20 mL dietilētera. Izveidojas nogulsnes, tās filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8R,9S)-cinhonīna sāls (**33 cinhonīna sāls**) ir dzeltena pulverveida viela. Iegūst 0,9 g (77%) **33 cinhonīna sāli**.

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.91 (m, 1H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.90 (pl.s., 1H), 1.96 (s, 1.5H), 2.01 (s, 1.5H), 2.08 (s, 1.5H), 2.10 (s, 1.5H), 2.16 (m, 1H), 2.21 (s, 1.5H), 2.23 (s, 1.5H), 2.46-2.50 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 3.23 (t, 1H,  $J=11.7$  Hz), 3.31-3.38 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.14 (s, 0.5H), 4.19 (s, 0.5H), 5.19 (d, 1H,  $J=17.4$  Hz), 5.20 (d, 1H,  $J=10.5$  Hz), 5.97 (ddd, 1H,  $J=7.4, 10.5$  un  $17.4$  Hz), 6.30 (s, 1H), 7.17 (s, 0.5H), 7.23 (s, 0.5H), 7.55 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.69 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.72 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz), 8.00 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 8.10 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 8.88 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 18.07, 18.14, 18.94, 19.63, 19.78, 23.85, 27.63, 29.57, 29.71, 37.87, 45.42, 45.62, 48.55, 48.99, 59.95, 67.24, 83.56, 83.61, 109.12, 109.34, 117.04, 118.84, 120.53, 122.55, 124.81, 127.29, 129.25, 130.34, 136.95, 142.48, 142.91, 146.33, 146.49, 147.98, 150.17, 178.77, 179.08, 198.71, 199.28 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ : C, 70.02; H, 6.66; N, 10.89. Noteikts: C, 69.77; H, 6.63; N, 10.82.



### 3-Ciāno-2,6-dimetil-4-okso-1,4-dihidropiridīns (34)

Dzeltena pulverveida viela ar k. t. 302-304 °C.

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.17 (s, 1H), 12.26 (s, 1H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 18.24, 20.04, 90.96, 116.23, 116.39, 150.51, 154.86, 161.63 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ : C, 64.85; H, 5.44; N, 18.91. Noteikts: C, 64.57; H, 5.33; N, 18.63.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2217 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1662 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

### 3,4,6-Trimetil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-C]piridīna-7-karbonskābes amīds (35)

Balta pulverveida viela ar k. t. 256-258 °C.

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.57 (d, 3H,  $J=6.4$  Hz), 2.51 un 2.55 (2 s, 6H), 5.84 (q, 1H,  $J=6.4$  Hz), 7.76 un 7.90 (2 s, 2H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 18.93, 21.15, 21.18, 126.71, 129.45, 140.23, 152.45, 154.09, 166.50, 167.19 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 59.99; H, 5.49; N, 12.72. Noteikts: C, 59.94; H, 5.38; N, 12.89.

### 5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāts (36)

4,6 g (0,05 mol) glioksālskābes monohidrāta izšķīdina 10 ml ledus  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , pievieno 5,4 g (0,05 mol) acetatiķskābes metilestera un maisa 6 stundas 80 °C temperatūrā. Pēc tam šķīdumu atdzesē līdz istabas temperatūrai. Iegūst 3-metoksikarbonil-4-okso-pent-2-ēnskābi (37).

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.65 (s, 1H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 24.46, 52.97, 105.88, 127.92, 160.88, 167.99 m.d.

Reakcijas maisījumam pievieno 4,1 g (0,05 mol) 3-aminokrotononitrila un maisa 12 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, iegūst brūnu eļļu, kas lielā pārkumā satur  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Lai atbrīvotos no  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , reakcijas maisījumu izšķīdina 30 mL ūdens un liofilizē, iegūst 11,9 g dzeltenbrūnu pulverveida vielu.  $^1\text{H}$ -KMR spektrs rāda divu vielu maisījumu – 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābi (36) (86%) un 2,6-dimetil-3,5-dimetoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābi (32) (14%).

11,9 g reakcijas maisījuma, kurš satur 1,4-dihidroizonikotīnskābi **32** un **36**, izšķīdina 30 mL CH<sub>3</sub>CN un pievieno 10 mL (0,05 mol) dicikloheksilamīna. Reakcijas maisījumu maisa 30 minūtes istabas temperatūrā. Izveidojas smalkas, gaiši dzeltenas nogulsnes, tās filtrē, žāvē istabas temperatūrā. Iegūtās nogulsnes divas reizes pārkristalizē no C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. Iegūtais 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes dicikloheksilamonija sāls (**36 dicikloheksilamonija sāls**) ir dzeltena kristāliska viela ar k. t. 227 – 229 °C. Iegūst 8,2 g (39%) **36 dicikloheksilamonija sāli**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 7. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 1.09-1.24 (m, 10H), 1.57 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 8.91 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 17.38, 17.97, 24.30, 25.24, 30.36, 41.99, 50.54, 51.80, 81.61, 98.63, 120.57, 143.73, 146.26, 167.66, 173.81 m.d.

Aprēķināts C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.16; H, 8.45; N, 10.06. Noteikts: C, 66.19; H, 8.54; N, 10.23.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3185 (NH), 2197 (C≡N), 1701 (C=O), 1620 (C=O).

8,2 g (0,02 mol) 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes dicikloheksilamonija sāls (**36 dicikloheksilamonija sāls**) maisot un sildot 60 °C temperatūrā izšķīdina 300 mL H<sub>2</sub>O. Pakāpeniski pievieno 1N NaOH šķīdumu līdz reakcijas maisījums sasniedz pH 7 – 8. Lai atdalītu dicikloheksilamīnu reakcijas maisījumu ekstrahē ar dietilēteri (3 x 300 mL). Pēc tam H<sub>2</sub>O fāzi maisot paskābina ar koncentrētu HCl līdz pH 3, izveidojas smalkas, baltas nogulsnes, tās filtrē, žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes monohidrāts (**36**) ir bezkrāsaina pulverveida viela ar k. t 202-203 °C. Iegūst 3,4 g (68%) savienojuma **36**. Kristālus audzē C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 7. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 2.02 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 12.50 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 17.50, 18.10, 40.94, 50.96, 78.74, 96.09, 119.37, 146.47, 148.66, 166.77, 173.16 m.d.

Aprēķināts C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 51.97; H, 5.55; N, 11.02. Noteikts: C, 52.02; H, 5.46; N, 10.84.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3419 (NH), 2213 (C≡N), 1699 (C=O).

**5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8S,9R)-cinhonidīna sāls (36 cinhonidīna sāls)**

0,5 g (0,002 mol) savienojuma **33** izšķīdina 5 mL CH<sub>3</sub>OH un maisot pievieno 0,6 g (0,002 mol) (8S,9R)-cinhonidīna, maisa 2 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, apstrādā ar 20 mL dietilētera. Izveidojas nogulsnes, tās filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8S,9R)-cinhonidīna sāls (**36 cinhonidīna sāls**) ir dzeltena pulverveida viela. Iegūst 1,1 g (99%) **36 cinhonidīna sāli**.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.17-1.25 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.96 (s, 1.5H), 2.01 (s, 1.5H), 2.02-2.09 (m, 2H), 2.21 (s, 1.5H), 2.22 (s, 1.5H), 2.60 (pl.s., 1H), 3.06 (t, 1H, *J*=11.9 Hz), 3.26 (d, 1H, *J*=12.9 Hz), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.51 (s, 1.5H), 3.55 (s, 1.5H), 4.16 (s, 0.5H), 4.20 (s, 0.5H), 4.24-4.32 (m, 1H), 4.96 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 5.02 (d, 1H, *J*=17.2 Hz), 5.54 (ddd, 1H, *J*=6.6, 10.5 un 17.2 Hz), 6.37 (s, 1H), 7.45 (s, 0.5H), 7.48 (s, 0.5H), 7.60 (t, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.71 (t, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.72 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 8.09 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 8.12 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 8.90 (d, 1H, *J*=4.4 Hz) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 17.89, 17.96, 18.75, 18.81, 18.88, 24.75, 26.93, 37.46, 43.48, 44.74, 44.94, 50.98, 54.14, 59.87, 66.48, 82.23, 82.39, 99.51, 116.66, 118.78, 120.56, 120.71, 122.70, 124.73, 127.46, 129.35, 130.03, 137.95, 145.38, 145.46, 146.24, 147.45, 147.57, 147.82, 149.97, 168.19, 168.25, 179.17, 179.35 m.d.

Aprēķināts C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> • C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O: C, 67.91; H, 6.46; N, 10.56. Noteikts: C, 67.80; H, 6.42; N, 10.49.

**5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8R,9S)-cinhonīna sāls (36 cinhonīna sāls)**

0,5 g (0,002 mol) savienojuma **36** izšķīdina 5 mL CH<sub>3</sub>OH un maisot pievieno 0,6 g (0,002 mol) (8R,9S)-cinhonīna, maisa 2 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, apstrādā ar 20 mL dietilētera. Izveidojas nogulsnes, tās filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8R,9S)-cinhonīna sāls (**36 cinhonīna sāls**) ir dzeltena pulverveida viela. Iegūst 1,0 g (89%) **36 cinhonīna sāli**.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.85-0.90 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.92 (s, 1.5H), 1.99 (s, 1.5H), 2.14 (s, 1.5H), 2.14-2.17 (m, 1H),

2.19 (s, 1.5H), 2.49-2.53 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.29 (t, 1H,  $J=11.4$  Hz), 3.36 (t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 3.42 (t, 1H,  $J=11.6$  Hz), 3.48 (s, 1.5H), 3.51 (s, 1.5H), 4.11 (s, 0.5H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.19 (s, 0.5H), 5.20 (d, 1H,  $J=10.5$  Hz), 5.21 (d, 1H,  $J=17.4$  Hz), 5.96 (ddd, 1H,  $J=7.2, 10.5$  un  $17.4$  Hz), 6.39 (s, 1H), 7.57 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz), 7.70 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz), 7.73 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz), 7.95 (s, 0.5H), 8.03 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 8.10 (s, 0.5H), 8.11 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 8.89 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 17.96, 18.09, 18.71, 18.79, 18.85, 23.52, 27.53, 37.57, 44.88, 45.18, 48.42, 48.84, 50.99, 51.08, 59.95, 60.12, 66.53, 82.41, 82.56, 99.66, 99.69, 117.32, 118.95, 120.45, 120.58, 122.48, 124.69, 127.31, 129.26, 130.35, 136.47, 145.33, 145.49, 147.38, 147.50, 147.94, 150.18, 168.02, 168.26, 179.42, 179.85 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ : C, 67.91; H, 6.46; N, 10.56. Noteikts: C, 67.74; H, 6.40; N, 10.51.

### 5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābe (**38**)

4,6 g (0,05 mol) glioksālskābes monohidrāta izšķīdina 10 mL ledus  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , pievieno 5,4 g (0,05 mol) acetetiķskābes metilestera un maisa 6 stundas  $80^\circ\text{C}$  temperatūrā. Pēc tam šķīdumu atdzesē līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumam pievieno 7,4 g (0,08 mol) acetilacetonamīna (resintēze pēc [138]) un maisa 12 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, iegūst dzeltenbrūnu eļļu. To apstrādā ar 30 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , izveidojas smalkas nogulsnes, tās filtrē, mazgā ar  $\text{H}_2\text{O}$  un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtā 5-acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābe (**38**) ir dzeltena pulverveida viela ar k. t.  $189\text{-}190^\circ\text{C}$ . Iegūst 6,8 g (53%) savienojuma **38**. Kristālus audzē  $\text{CH}_3\text{OH}$ , veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 9. att.).

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ ): 2.19 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.06 (s, 1H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ ): 17.88, 18.71, 29.44, 40.06, 50.88, 97.63, 106.83, 144.74, 146.21, 167.15, 174.38, 196.75 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ : C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53. Noteikts: C, 56.88; H, 5.86; N, 5.49.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3310 (NH), 1734 (C=O), 1672 (C=O).

**5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8S,9R)-cinhonidīna sāls (38 cinhonidīna sāls)**

0,5 g (0,002 mol) savienojuma **38** izšķīdina 5 mL CH<sub>3</sub>OH un maisot pievieno 0,6 g (0,002 mol) (8S,9R)-cinhonidīna, maisa 2 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, apstrādā ar 20 mL dietilētera. Izveidojas nogulsnes, tās filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 5-acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8S,9R)-cinhonidīna sāls (**38 cinhonidīna sāls**) ir dzeltena pulverveida viela. Iegūst 1,0 g (92%) **38 cinhonidīna sāli**.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.15-1.22 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.94 (s, 1.5H), 1.96-2.01 (m, 1H), 2.13 (s, 1.5H), 2.23 (s, 1.5H), 2.25 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.45 (s, 1.5H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.65 (s, 1.5H), 3.66 (s, 1.5H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.60 (s, 0.5H), 4.62 (s, 0.5H), 4.93 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 4.99 (d, 1H, *J*=17.2 Hz), 5.53 (ddd, 1H, *J*=6.8, 10.4 un 17.2 Hz), 6.07 (s, 0.5H), 6.12 (s, 1H), 6.36 (s, 0.5H), 7.55 (t, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.68 (d, 1H, *J*=4.5 Hz), 7.69 (t, 1H, *J*=7.7 Hz), 8.01 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 8.10 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 8.88 (d, 1H, *J*=4.5 Hz) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 19.05, 19.08, 19.15, 19.39, 19.58, 25.24, 27.17, 29.14, 29.43, 37.93, 43.32, 43.42, 43.83, 51.14, 51.19, 54.36, 59.61, 67.19, 101.26, 101.38, 110.05, 110.75, 116.31, 118.73, 122.85, 124.86, 127.21, 129.24, 130.19, 138.62, 141.40, 142.57, 144.14, 144.20, 146.59, 147.98, 150.11, 168.48, 168.73, 179.44, 179.49, 200.64, 201.89 m.d.

Aprēķināts C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub> • C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O: C, 67.99; H, 6.81; N, 7.67. Noteikts: C, 67.82; H, 6.85; N, 7.60.

**5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8R,9S)-cinhonīna sāls (38 cinhonīna sāls)**

0,5 g (0,002 mol) savienojuma **38** izšķīdina 5 mL CH<sub>3</sub>OH un maisot pievieno 0,6 g (0,002 mol) (8R,9S)-cinhonīna, maisa 2 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, apstrādā ar 20 mL dietilētera. Izveidojas nogulsnes, tās filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 5-acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes (8R,9S)-cinhonīna sāls (**38 cinhonīna sāls**) ir dzeltena pulverveida viela. Iegūst 0,9 g (83%) **38 cinhonīna sāli**.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.80-0.84 (m, 1H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.86 (pl.s., 1H), 1.92 (s, 1.5H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.10 (s, 1.5H), 2.22 (s, 1.5H), 2.23

(s, 1.5H), 2.41 (s, 1.5H), 2.44-2.47 (m, 1H), 2.45 (s, 1.5H), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.26 (t, 1H,  $J=9.3$  Hz), 3.34 (t, 1H,  $J=11.4$  Hz), 3.64 (s, 1.5H), 3.65 (s, 1.5H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.59 (s, 0.5H), 4.60 (s, 0.5H), 5.16 (d, 1H,  $J=10.0$  Hz), 5.18 (d, 1H,  $J=17.4$  Hz), 5.95 (ddd, 1H,  $J=7.3, 10.0$  un  $17.4$  Hz), 6.17 (s, 1H), 6.36 (s, 0.5H), 6.68 (s, 0.5H), 7.54 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz), 7.68 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz), 7.97 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 8.09 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 8.87 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 18.80, 18.91, 18.94, 19.04, 19.46, 23.70, 27.66, 29.10, 29.44, 37.79, 43.60, 44.06, 48.24, 48.62, 51.09, 51.14, 59.57, 66.95, 101.09, 101.25, 109.92, 110.62, 116.93, 118.88, 122.76, 124.76, 127.13, 129.18, 130.22, 136.96, 141.40, 142.71, 144.33, 144.44, 146.06, 147.89, 150.15, 168.44, 168.73, 179.98, 180.06, 200.49, 201.88 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_5 \cdot \text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ : C, 67.99; H, 6.81; N, 7.67. Noteikts: C, 67.89; H, 6.74; N, 7.63.

### **2,6-Dimetil-3,4,5-trimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (39)**

4,0 g (0,02 mol) savienojuma **32** izšķīdina 30 mL  $\text{CH}_3\text{OH}$ , pievieno 10 pilienus koncentrētas  $\text{H}_2\text{SO}_4$  un 2 stundas vāra kolbā ar attecēs dzesinātāju. Pēc tam šķīdumu atdzesē līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumam pievieno ~ 30 mL  $\text{H}_2\text{O}$  un neitralizē ar 1N NaOH šķīdumu līdz pH 7 – 8. Reakcijas gaitā radušās baltās nogulsnes filtrē, mazgā ar  $\text{H}_2\text{O}$  un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 2,6-dimetil-3,4,5-trimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**39**) ir bezkrāsaina kristāliska viela ar k. t. 158 – 159 °C. Iegūst 3,9 g (93%) savienojuma **39**. Kristālus audzē  $\text{CH}_3\text{OH}$ , veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 2. att.).

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.23 (s, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.62 (s, 6H), 4.69 (s, 1H), 9.01 (s, 1H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 17.89, 39.38, 50.89, 51.75, 96.30, 146.83, 166.97, 173.35 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ : C, 55,12; H, 6,05; N, 4,94. Noteikts: C, 55,17; H, 5,98; N, 4,82.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3338 (NH), 1709 (C=O), 1647 (C=O).

### **3,5-Diciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīna monohidrāts (40)**

3,5 g (0,02 mol) savienojuma **3** izšķīdina 25 mL  $\text{CH}_3\text{OH}$ , pievieno 15 pilienus koncentrētas  $\text{H}_2\text{SO}_4$  un 2 stundas vāra kolbā ar attecēs dzesinātāju. Pēc tam šķīdumu atdzesē

līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumam pievieno ~ 30 mL H<sub>2</sub>O un neitralizē ar 1N NaOH šķīdumu līdz pH 7 – 8. Reakcijas gaitā radušās nogulsnes filtrē, mazgā ar ūdeni un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 3,5-diciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**40**) ir bezkrāsaina kristāliska viela ar k. t. 176-178 °C (lit. [45] k.t. 184 °C). Iegūst 3,2 g (86%) savienojuma **40**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 2. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.15 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 6.62 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 18.63, 41.59, 53.05, 79.69, 117.93, 147.62, 170.68 m.d.

Aprēķināts C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 56.16; H, 5.57; N, 17.86. Noteikts: C, 56.01; H, 5.42; N, 17.79.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3200 (NH), 2204 (C≡N), 1747 (C=O).

#### **5-Ciāno-2,6-dimetil-3,4-dimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (41)**

2,2 g (0,008 mol) savienojuma **36** izšķīdina 15 mL CH<sub>3</sub>OH, pievieno 10 pilienus koncentrētas H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un 2 stundas vāra kolbā ar atceces dzesinātāju. Pēc tam šķīdumu atdzesē līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumam pievieno 15 mL H<sub>2</sub>O un neitralizē ar 1N NaOH šķīdumu līdz pH 7 – 8. Reakcijas gaitā radušās baltās nogulsnes filtrē, mazgā ar H<sub>2</sub>O un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 5-ciāno-2,6-dimetil-3,4-dimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**41**) ir bezkrāsaina pulverveida viela ar k. t. 141 – 143 °C. Iegūst 1,9 g (92%) savienojuma **41**. Kristālus audzē CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 7. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.12 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 5.89 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 18.57, 19.55, 41.42, 51.52, 52.54, 81.04, 97.67, 118.60, 145.53, 147.30, 166.83, 172.65 m.d.

Aprēķināts C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.59; H, 5.64; N, 11.19. Noteikts: C, 57.66; H, 5.55; N, 11.11.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3222 (NH), 2211 (C≡N), 1742 (C=O).

### 3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīna monohidrāts (42)

3,1 g (0,01 mol) savienojuma **33** izšķīdina 135 mL CH<sub>3</sub>OH un maisot pievieno svaigi pagatavotu CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> šķīdumu (resintēze pēc [140]). Turpina maisīt, kamēr beidz izdalīties gāze (~2 stundas). Neizreagējušo CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> neutralizē ar CH<sub>3</sub>COOH. Pēc tam reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā un pārkristalizē no CH<sub>3</sub>OH. Iegūtais 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīna monohidrāts (**42**) ir gaiši dzeltena kristāliska viela ar kušanas temperatūru 149 – 151 °C. Iegūst 2,4 g (78%) savienojuma **42**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 5. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 2.04 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.27 (1H, s), 9.30 (1H, s) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 17.44, 19.24, 30.21, 41.16, 52.05, 78.87, 106.17, 119.23, 145.69, 148.82, 172.26, 195.88 m.d.

Aprēķināts C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.13; H, 6.39; N, 11.10. Noteikts: C, 57.23; H, 6.45; N, 11.22.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3312 (NH), 2202 (C≡N), 1747 (C=O), 1696 (C=O).

### 3,5-Diciāno-2,4,6-trimetilbenzols (43)

Iegūst 0,4 g (5%) bezkrāsainu pulverveida vielu ar k. t. 150-152 °C.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 2.53 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 7.45 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 19.66, 20.63, 111.42, 115.80, 129.70, 145.59, 146.51 m.d.

Aprēķināts C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>: C, 77.62; H, 5.92; N, 16.45. Noteikts. C, 77.61; H, 5.85; N, 16.47.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 2221 (C≡N).

### 3,5-Diacetil-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (44) [44]

3,6 g (0,01 mol) savienojuma **2** izšķīdina 120 mL CH<sub>3</sub>OH un maisot pievieno svaigi pagatavotu CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> šķīdumu (resintēze pēc [140]). Turpina maisīt, kamēr beidz izdalīties gāze (~2 stundas). Neizreagējušo CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> neutralizē ar CH<sub>3</sub>COOH. Pēc tam reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā un pārkristalizē no CH<sub>3</sub>OH. Iegūtais 3,5-diacetil-2,6-dimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**44**) ir gaiši dzeltena kristāliska viela ar kušanas



temperatūru 151 – 153 °C (lit. [44] k.t. 157-158 °C). Iegūst 2,4 g (63%) savienojuma **44**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 2. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.32 (s, 6H), 2.38 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 6.15 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 20.16, 29.73, 41.38, 52.26, 108.24, 144.42, 173.52, 197.27 m.d.

Aprēķināts C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57. Noteikts: C, 61.87; H, 6.81; N, 5.52.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3307 (NH), 1728 (C=O), 1675 (C=O).

### **5-Acetil-2,6-dimetil-3,4-dimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (45)**

4,3 g (0,02 mol) savienojuma **38** izšķīdina 80 mL CH<sub>3</sub>OH un maisot pievieno svaigi pagatavotu CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> šķīdumu (resintēze pēc [140]). Turpina maisīt, kamēr beidz izdalīties gāze (~2 stundas). Neizreaģējušo CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> neitralizē ar CH<sub>3</sub>COOH. Pēc tam reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā un pārkristalizē no CH<sub>3</sub>OH. Iegūtais 5-acetil-2,6-dimetil-3,4-dimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**45**) ir dzeltena kristāliska viela ar kušanas temperatūru 158 – 160 °C. Iegūst 4,0 g (87%) savienojuma **45**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 9. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.82 (s, 1H), 6.01 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 19.31, 20.05, 29.32, 41.11, 51.42, 52.20, 98.67, 107.14, 144.26, 145.86, 167.41, 173.73, 198.22 m.d.

Aprēķināts C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>: C, 58.42; H, 6.41; N, 5.24. Noteikts: C, 58.35; H, 6.36; N, 5.07.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3344 (NH), 1707 (C=O), 1676 (C=O).

### **1,2,6-Trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (46)**

**a)** 1,0 g (0,004 mol) savienojuma **39** izšķīdina 50 mL CH<sub>3</sub>CN. Maisot argona atmosfērā, šķīdumam pievieno 0,4 g (0,008 mol) CH<sub>3</sub>ONa. Šķīdums krāsojas fluoriscējoši dzeltenā krāsā. Nepārtraucot maisīt, pēc 10 minūtēm pievieno 1,2 mL (0,02 mol) CH<sub>3</sub>I un turpina maisīt 12 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, atlikumu apstrādā ar 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> un dala kolonnā (2 × 45 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros).

Eluents ir metilēnhlorīds : petrolēteris : acetons (9:7:1). Savāc 10 eluenta frakcijas pa 20 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 5 – 9 satur 1,4-DHP **46** ( $R_f = 0,42$ ), tās apvieno un vakuumā ietvaicē. Iegūtais 1,2,6-trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**46**) ir dzeltenīga kristāliska viela ar k. t. 132 – 133 °C. Iegūst 0,5 g (47%) savienojuma **46**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 3. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 2.42 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 4.83 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 15.77, 33.96, 38.89, 51.19, 51.79, 99.14, 150.89, 166.92, 172.84 m.d.

Aprēķināts C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>: C, 56.56; H, 6.44; N, 4.71%. Noteikts: C, 56.86; H, 6.49; N, 4.60.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 1736 (C=O), 1684 (C=O).

**b)** 0,9 g (0,02 mol) NaH suspensiju eļļā (60%), maisot argona atmosfērā, mazgā ar petrolēteri (3 x 10 mL), pievieno 3,4 g (0,01 mol) savienojuma **39** šķīduma 70 mL CH<sub>3</sub>CN. Šķīdums krāsojas fluoriscējoši dzeltenā krāsā, un novērojama gāzes izdalīšanās. Nepārtraucot maisīt, pēc 2 stundām pievieno 2,5 mL (0,04 mol) CH<sub>3</sub>I un turpina maisīt 12 stundas. Šķīdums atkrāsojas. Filtrē, filtrātu vakuumā ietvaicē. Pēc tam atlikumu kolbā apstrādā ar 20 mL H<sub>2</sub>O un ekstrahē ar CHCl<sub>3</sub> (3 x 20 mL). Organiskos ekstraktus apvieno un žāvē ar bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un filtrātu vakuumā ietvaicē. Iegūst 1,9 g (55%) savienojuma **46**.

### **3,5-Diacetil-1,2,6-trimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (47)**

1,0 g (0,004 mol) savienojuma **44** izšķīdina 20 mL CH<sub>3</sub>CN. Maisot argona atmosfērā, šķīdumam pievieno 0,5 g (0,009 mol) CH<sub>3</sub>ONa. Šķīdums krāsojas spilgti oranžā krāsā. Nepārtraucot maisīt, pēc 10 minūtēm pievieno 1,2 mL (0,02 mol) CH<sub>3</sub>I un turpina maisīt 12 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, atlikumu apstrādā ar 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> un daļa kolonnā (2 × 45 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir metilēnhlorīds : petrolēteris : acetons (9:7:1). Savāc 23 eluenta frakcijas pa 20 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 8 – 22 satur 1,4-DHP **47** ( $R_f = 0,19$ ), tās apvieno un vakuumā ietvaicē. Iegūtais 3,5-diacetil-1,2,6-trimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**47**) ir dzeltena pulverveida viela ar kušanas temperatūru 106 – 108 °C. Iegūst 0,7 g (65%) savienojuma **47**. Kristālus audzē CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 3. att.).

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.38 (s, 6H), 2.41 (s, 6H), 3.19 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.77 (s, 1H) m.d.

$^{13}\text{C-KMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 16.84, 29.98, 34.32, 41.11, 52.18, 110.52, 149.05, 173.06, 197.59 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28. Noteikts: C, 63.42; H, 7.32; N, 5.21. IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1736 (C=O), 1649 (C=O).

### **3,5-Diciāno-1,2,6-trimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (48)**

1,0 g (0,005 mol) savienojuma **40** izšķīdina 20 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Maisot argona atmosfērā, šķīdumam pievieno 0,5 g (0,01 mol)  $\text{CH}_3\text{ONa}$ . Šķīdums krāsojas fluoriscējoši zaļgandzeltenā krāsā. Nepārtraucot maisīt, pēc 10 minūtēm pievieno 1,4 mL (0,02 mol)  $\text{CH}_3\text{I}$  un turpina maisīt 2 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, atlikumu apstrādā ar 20 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nogulsnes filtrē. Filtrātu dala kolonnā ( $2 \times 45$  cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir metilēnhlorīds : petrolēteris : acetons (9:7:1). Savāc 20 eluenta frakcijas pa 20 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju.  $^1\text{H-KMR}$  spektrs rāda, ka frakcijas 11 – 20 satur 3,5-diciāno-1,2,6-trimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīnu (**48**) ( $R_f = 0,13$ ), tās apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūtais 3,5-diciāno-1,2,6-trimetil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**48**) ir bezkrāsaina pulverveida viela ar kušanas temperatūru 148 – 150 °C. Iegūst 0,7 g (66%) savienojuma **48**. Kristālus audzē acetona, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 3. att.).

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.97 (s, 1H) m.d.

$^{13}\text{C-KMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 18.92, 34.54, 41.03, 52.88, 81.29, 118.73, 151.09, 170.61 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 62.33; H, 5.67; N, 18.17. Noteikts: C, 62.23; H, 5.61; N, 18.17.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2195 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1762 (C=O).

Frakcijas 2 – 9 satur **3,5-diciāno-1,2,4,6-tetrametil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīnu (52)** ( $R_f = 0,25$ ), tās apvieno un ietvaicē vakuumā. Pārkristalizē no  $\text{CH}_3\text{OH}$ , filtrē, žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 3,5-diciāno-1,2,4,6-tetrametil-4-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**52**) ir rozīga pulverveida viela ar kušanas temperatūru 103 – 105 °C.

Iegūst 0,25 g (22%) savienojuma **52**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 4. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.73 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 19.20, 25.19, 34.64, 42.42, 52.98, 88.02, 118.09, 149.59, 173.03 m.d.

Aprēķināts C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.66; H, 6.16; N, 17.13. Noteikts: C, 63.53; H, 6.07; N, 17.08.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 2198 (C≡N), 1725 (C=O).

### **3-Acetil-5-ciāno-4-metoksikarbonil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīns (49)**

**a)** 1,4 g (0,006 mol) savienojuma **42** izšķīdina 30 mL CH<sub>3</sub>CN. Maisot argona atmosfērā, šķīdumam pievieno 0,4 g (0,006 mol) CH<sub>3</sub>ONa. Šķīdums krāsojas spilgti oranžā krāsā. Nepārtraucot maisīt, pēc 10 minūtēm pievieno 2,2 mL (0,03 mol) CH<sub>3</sub>I un turpina maisīt 2 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, atlikumu apstrādā ar 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nogulsnes filtrē. Filtrātu dala kolonnā (2 × 45 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir metilēnhlorīds : acetons (5:1). Savāc 13 eluenta frakcijas pa 20 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 3 – 12 satur 3-acetil-5-ciāno-4-metoksikarbonil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīnu (**49**) (R<sub>f</sub> = 0,73), tās apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūtais 3-acetil-5-ciāno-4-metoksikarbonil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīns (**49**) ir dzeltena kristāliska viela ar kušanas temperatūru 114 – 117 °C. Iegūst 0,5 g (36%) savienojuma **49**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 6. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.30 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 16.95, 18.53, 29.80, 34.35, 41.40, 52.54, 81.62, 108.87, 119.73, 147.80, 151.74, 171.88, 197.98 m.d.

Aprēķināts C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 62.89; H, 6.50; N, 11.28. Noteikts: C, 62.82; H, 6.54; N, 11.24.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 2198 (C≡N), 1734 (C=O), 1654 (C=O).

**b)** 0,5 g (0,01 mol) NaH suspensiju eļļā (60%), maisot argona atmosfērā, mazgā ar petrolēteri (3 × 10 ml), pievieno 2,2 g (0,009 mol) savienojuma **42** šķīduma 80 mL CH<sub>3</sub>CN.

Šķīdums krāsojas spilgti oranžā krāsā, un novērojama gāzes izdalīšanās. Nepārtraucot maisīt, pēc 2 stundām pievieno 4 mL (0,06 mol) CH<sub>3</sub>I un turpina maisīt 12 stundas. Šķīdums kļūst tumši brūns. Filtrē, filtrātu vakuumā ietvaicē. Pēc tam atlikumu kolbā apstrādā ar 10 mL H<sub>2</sub>O un ekstrahē ar CH<sub>3</sub>Cl (3 × 20 mL). Organiskos ekstraktus apvieno un žāvē ar bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un filtrātu vakuumā ietvaicē. Reakcijas maisījumu daļa kolonnā (2 × 75 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir metilēnhlorīds : etilacetāts (4:1). Savāc 20 eluenta frakcijas pa 10 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 3 – 11 satur divu vielu maisījumu – 1,4-DHP **49** (R<sub>f</sub> = 0,5) un **53** (R<sub>f</sub> = 0,5). Nesadalītos vielu maisījumus apvieno un vakuumā ietvaicē. Pārkristalizē no CH<sub>3</sub>OH, filtrē, žāvē istabas temperatūrā un reģistrē <sup>1</sup>H-KMR spektru. Iegūtais **3-acetil-5-ciāno-4-metoksikarbonil-1,2,4,6-tetrametil-1,4-dihidropiridīns (53)** ir dzeltena kristāliska viela ar kušanas temperatūru 158 – 160 °C. Iegūst 0,07 g (3%) savienojuma **53**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 6. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.46 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 17.81, 19.24, 24.72, 32.12, 33.87, 45.57, 52.71, 87.94, 117.62, 118.52, 147.98, 149.83, 173.94, 200.88 m.d.

Aprēķināts C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 64.11; H, 6.92; N, 10.68. Noteikts: C, 63.91; H, 6.95; N, 10.67.

CH<sub>3</sub>OH filtrātu vakuumā ietvaicē, pārkristalizē no CH<sub>3</sub>OH, filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Reģistrē <sup>1</sup>H-KMR spektru. Iegūst 0,05 g (2%) savienojuma **49**.

**c)** 1,1 g (0,004 mol) savienojuma **42** izšķīdina 100 mL acetona. Maisot argona atmosfērā, šķīdumam pievieno 0,4 g (0,01 mol) sasmalcinātu NaOH. Nepārtraucot maisīt, pēc 10 minūtēm pievieno 2 mL (0,03 mol) CH<sub>3</sub>I un turpina maisīt 10 minūtes. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, atlikumu apstrādā ar 10 mL H<sub>2</sub>O un ekstrahē ar dietilēteri (3 × 40 mL). Organiskos ekstraktus apvieno un žāvē ar bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un filtrātu vakuumā ietvaicē. Pārkristalizē no CH<sub>3</sub>OH, filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūst 0,7 g (65%) savienojuma **49**.

### **5-Ciāno-3,4-dimetoksikarbonil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīns (50)**

1,0 g (0,004 mol) savienojuma **41** izšķīdina 20 mL CH<sub>3</sub>CN. Maisot argona atmosfērā, šķīdumam pievieno 0,3 g (0,005 mol) CH<sub>3</sub>ONa. Šķīdums krāsojas fluoriscējoši

zaļgandzeltenā krāsā. Nepārtraucot maisīt, pēc 10 minūtēm pievieno 1,3 mL (0,02 mol) CH<sub>3</sub>I un turpina maisīt 2 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, atlikumu apstrādā ar 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nogulsnes filtrē un filtrātu ietvaicē vakuumā. Filtrātu pārkristalizē no CH<sub>3</sub>OH, filtrē, žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 5-ciāno-3,4-dimetoksikarbonil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīns (**50**) ir bezkrāsaina kristāliska viela ar kušanas temperatūru 103 – 105 °C. Iegūst 0,6 g (57%) savienojuma **50**. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 8. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.25 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.38 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 16.25, 18.67, 34.25, 40.48, 51.62, 52.39, 81.91, 99.64, 119.68, 150.07, 151.51, 167.07, 172.39 m.d.

Aprēķināts C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 59.08; H, 6.10; N, 10.60. Noteikts: C, 58.92; H, 6.09; N, 10.41.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 2201 (C≡N), 1743 (C=O).

### **5-Acetil-1,2,6-trimetil-3,4-dimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (51)**

2,0 g (0,008 mol) savienojuma **45** izšķīdina 40 mL CH<sub>3</sub>CN. Maisot argona atmosfērā, šķīdumam pievieno 0,5 g (0,009 mol) CH<sub>3</sub>ONa. Šķīdums krāsojas spilgti oranžā krāsā. Nepārtraucot maisīt, pēc 10 minūtēm pievieno 1,2 mL (0,04 mol) CH<sub>3</sub>I un turpina maisīt 12 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, atlikumu apstrādā ar 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> un daļa kolonnā (2 × 45 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir metilēnhlorīds : petrolēteris : acetons (9:7:1). Savāc 14 eluenta frakcijas pa 20 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 2 – 12 satur 1,4-DHP **51** (R<sub>f</sub> = 0,20), tās apvieno un vakuumā ietvaicē. Pārkristalizē no CH<sub>3</sub>OH, filtrē, žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 5-acetil-1,2,6-trimetil-3,4-dimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**51**) ir bēša pulverveida viela ar kušanas temperatūru 79 – 81 °C. Iegūst 1,2 g (53%) savienojuma **51**.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.83 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 16.14, 16.80, 29.65, 34.27, 40.58, 51.54, 52.11, 100.57, 109.89, 148.71, 150.88, 167.47, 173.32, 198.57 m.d.

Aprēķināts C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>: C, 59.78; H, 6.81; N, 4.98. Noteikts: C, 59.68; H, 6.83; N, 4.87.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 1742 (C=O), 1692 (C=O).

### 3-Benzilidēnpentān-2,4-dions (**54**)

3,0 g (0,03 mol) acetilacetona izšķīdina 20 ml C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, pievieno 3,2 g (0,03 mol) benzaldehīda, 50 mkL (0,0005 mol) piperidīna un maisa 12 stundas 60 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā un dala kolonnā (6 × 18 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir metilēnhlorīds : petrolēteris : acetons (9:7:1). Savāc 22 eluenta frakcijas pa 20 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 14 – 22 satur 3-benzilidēnpentān-2,4-dionu (**54**) (R<sub>f</sub> = 0,73), tās apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūtais 3-benzilidēnpentān-2,4-dions (**11**) ir dzeltens šķīdums. Iegūst 2,4 g (44%) savienojuma **54**.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.28 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 7.40 (m, 5H), 7.49 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 26.52, 31.64, 129.04, 129.69, 130.65, 132.91, 139.78, 142.83, 196.43, 205.56 m.d.

### 3-Fenil-2-propionilakrilskābes metilesteris (**55**)

3,5 g (0,03 mol) acetatiķskābes metilestera izšķīdina 20 ml C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, pievieno 3,2 g (0,03 mol) benzaldehīda, 50 mkL (0,0005 mol) piperidīna un maisa 12 stundas 60 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā un dala kolonnā (3,5 × 50 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir metilēnhlorīds : petrolēteris : acetons (9:7:1). Savāc 16 eluenta frakcijas pa 20 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 10 – 16 satur 3-fenil-2-propionilakrilskābes metilesteri (**55**) (R<sub>f</sub> = 0,75), tās apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūtais 3-fenil-2-propionilakrilskābes metilesteris (**55**) ir dzeltens šķīdums. Iegūst 3,2 g (52%) savienojuma **55**.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) *cis* un *trans* izomērs: 2.36 (s, 1,5H), 2.43 (s, 1,5H), 3.84 (s, 1,5H), 3.85 (s, 1,5H), 7.39-7.43 (m, 5H), 7.58 (s, 0,5H), 7.71 (s, 0,5H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 26.51, 31.20, 52.53, 52.56, 128.93, 129.44, 129.68, 130.49, 130.79, 132.84, 132.86, 133.70, 134.29, 140.86, 141.58, 164.89, 168.24, 194.54, 203.34 m.d.

#### **5-Acetil-3-ciāno-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridīns (56)**

1,8 g (0,01 mol) 3-benzilidēnpentān-2,4-dionu (**54**) izšķīdina 10 mL ledus  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , pievieno 0,8 g (0,01 mol) 3-aminokrotononitrila un maisa 12 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā un daļa kolonnā ( $3,5 \times 49$  cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir metilēnhlorīds : petrolēteris : acetons (9:7:1). Savāc 45 eluenta frakcijas pa 20 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju.  $^1\text{H}$ -KMR spektrs rāda, ka frakcijas 38 – 45 satur 5-acetil-3-ciāno-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridīnu (**56**) ( $R_f = 0,20$ ), tās apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūtais 5-acetil-3-ciāno-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridīns (**56**) ir dzeltena pulverveida viela ar k. t. 54-56 °C. Iegūst 1,1 g (46%) savienojuma **56**. Kristālus audzē dietilēterī, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 6. att.).

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 18.38, 20.45, 29.41, 42.14, 87.84, 109.43, 119.43, 127.26, 127.46, 129.04, 143.37, 144.08, 144.34, 198.54 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10. Noteikts: C, 75.92; H, 6.44; N, 10.94.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3286 (NH), 2197 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1667 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

#### **5-Acetil-4-fenil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (57)**

1,8 g (0,01 mol) 3-benzilidēnpentān-2,4-dionu (**54**) izšķīdina 20 mL  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , pievieno 1,1 g (0,01 mol) 3-aminokrotonskābes metilesteri un maisa 10 stundas 60 °C temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā un pārkristalizē no  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Iegūtais 5-Acetil-4-fenil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**57**) ir dzeltena pulverveida viela ar k. t. 172-173 °C (lit.[95] k.t. 170-172°C). Iegūst 1,3 g (48%) savienojuma **57**. Kristālus audzē  $\text{CH}_3\text{OH}$ , veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 9. att.).

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.16 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.01 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 5H) m.d.



$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 19.73, 20.35, 29.62, 40.21, 51.06, 104.63, 111.99, 126.52, 127.59, 128.34, 143.56, 143.61, 146.48, 167.99, 198.82 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91. Noteikts: C, 71.41; H, 6.81; N, 4.83.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3270 (NH), 1682 (C=O), 1655 (C=O).

### **5-Ciāno-4-fenil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (58)**

0,8 g (0,004 mol) 3-fenil-2-propionilakrilskābes metilesteri (**55**) izšķīdina 10 mL  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , pievieno 0,3 g (0,004 mol) 3-aminokrotononitrila un maisa 10 stundas  $60\text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrā. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā un dala kolonnā ( $3,5 \times 50\text{ cm}$ ), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir metilēnchlorīds : petrolēteris : acetons (9:7:2). Savāc 35 eluenta frakcijas pa 20 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju.  $^1\text{H}$ -KMR spektrs rāda, ka frakcijas 26 – 35 satur 5-ciāno-4-fenil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīnu (**58**) ( $R_f = 0,52$ ), tās apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūtais 5-ciāno-4-fenil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (**58**) ir dzeltena pulverveida viela ar k. t.  $165\text{-}167\text{ }^\circ\text{C}$ . Iegūst 0,8 g (77%) savienojuma **58**. Kristālus audzē acetona, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 8. att.).

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.09 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 5H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 18.46, 19.71, 41.06, 51.14, 87.49, 101.81, 119.44, 127.05, 127.27, 128.57, 144.07, 144.32, 145.19, 167.45 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44. Noteikts: C, 71.49; H, 6.04; N, 10.29.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3301 (NH), 2192 (C $\equiv$ N), 1696 (C=O).

### **3,4,6-Trimetil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-C]piridīna-7-karbonitrils (60)**

Gaiši dzeltena kristāliska viela ar k. t.  $109\text{-}110\text{ }^\circ\text{C}$ . Kristālus rentgenstruktūranalīzei audzē  $\text{CH}_3\text{OH}$  (pielikumā 10. att.).

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ ): 1.60 (d, 3H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.64 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 5.89 (q, 1H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ ): 18.19, 21.93, 22.72, 77.55, 100.04, 113.81, 134.79, 141.81, 157.63, 161.70, 166.11 m.d.

Aprēķināts  $C_{11}H_{10}N_2O_2$ : C, 65.34; H, 4.98; N, 13.85. Noteikts: C, 65.38; H, 4.86; N, 13.85.

IS (nujols,  $cm^{-1}$ ): 2232 ( $C\equiv N$ ), 1776 ( $C=O$ ).

**(*R,S*)-5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropīridīns (61)**

2,0 g (0,008 mol) savienojuma **36** izšķīdina 70 mL sausa  $CH_3CN$ . Maisot argona atmosfērā tumsā šķīdumam pievieno 1,8 g (0,009 mol) 1-etil-3-(3-dimetilamīno-propil)karbodiimīda hidrohlorīdu (EDC) un 0,2 g (0,002 mol) 4-dimetilaminopīridīnu (DMAP). Nepārtraucot maisīt, pēc 10 minūtēm pievieno 1,5 mL (0,01 mol) (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamīnu un turpina maisīt 12 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, apstrādā ar 30 mL  $CH_2Cl_2$  un ekstrahē ar 40 mL 2N HCl šķīdumu. Organisko ekstraktu žāvē ar bezūdens  $Na_2SO_4$ , filtrē un filtrātu vakuumā ietvaicē. (*R,S*)-5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropīridīns (**61**) ir dzeltenīga pulverveida viela. Iegūst 1,8 g (68%) savienojuma **61**.

**(*S*)-5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropīridīns (61a)**

1,8 g (0,005 mol) 1,4-DHINS amīda **61** diastereomēru maisījumu apstrādā ar 15 mL acetona, nogulsnes, kas nešķīst filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Filtrātu ietvaicē vakuumā un apstrādes procesu ar acetonu atkārti vairākas reizes. Apstrādes procesa gaitai seko līdzīgi ar  $^1H$ -KMR spektriem.  $^1H$ -KMR spektri apstiprina, ka iegūtās nogulsnes ir optiski tīrs (*S*)-5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropīridīns (**61a**). Iegūst 0,4 g (22%) bezkrāsainas pulverveida vielas ar k. t. 231-233 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -45.2$  ( $c$  1.0,  $C_2H_5OH$ ).

$^1H$ -KMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.52 (d, 3H,  $J=7.0$  Hz), 1.86 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.17 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.43 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.23-7.32 (m, 5H), 8.13 (s, 1H) m.d.

$^{13}C$ -KMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 17.79, 18.90, 22.02, 43.63, 49.47, 51.36, 80.76, 95.95, 119.15, 125.95, 127.36, 128.58, 143.16, 147.86, 148.30, 167.72, 171.63 m.d.

Aprēķināts  $C_{19}H_{21}N_3O_3$ : C, 67.24; H, 6.24; N, 12.38. Noteikts: C, 67.14; H, 6.24; N, 12.32.

IS (nujols,  $cm^{-1}$ ): 3286 (NH), 2198 ( $C\equiv N$ ), 1709 ( $C=O$ ), 1660 ( $C=O$ ).

**(R)-5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((S)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropīridīns (61b)**

Acetona filtrāts satur abu diastereomēru maisījumu **61**, kur pārākumā ir (R)-5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((S)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropīridīns **61b**.

0,1 g (0,0003 mol) 1,4-DHINS amīda diastereomēro maisījumu **61** dala uz *Waters XTerra C18* apgrieztās fāzes kolonnas (10 × 150 mm, 10 μm), eluents 37% CH<sub>3</sub>OH ūdenī. Iegūst 0,06 g (3%) dzeltenīgas pulverveida vielas ar k. t. 222-224 °C. Kristālus rentgenstruktūranalīzei audzē acetona (pielikumā 11. att.).

$$[\alpha]_D^{20} = -310.3 \text{ (} c \text{ 0.6, C}_2\text{H}_5\text{OH)}.$$

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.45 (s, 3H), 1.47 (d, 3H, *J*=7.0 Hz), 2.19 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.13 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 6.47 (d, 1H, *J*=7.1 Hz), 7.23-7.35 (m, 5H), 8.60 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 16.81, 18.99, 22.39, 43.81, 50.09, 51.41, 79.69, 96.35, 119.45, 126.14, 127.30, 128.58, 143.12, 147.75, 148.89, 167.62, 172.35 m.d.

Aprēķināts C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.24; H, 6.24; N, 12.38. Noteikts: C, 67.06; H, 6.16; N, 12.22.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3301 (NH), 2194 (C≡N), 1706 (C=O), 1646 (C=O).

**(R,S)-5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((S)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropīridīns (62)**

1,0 g (0,004 mol) savienojuma **38** izšķīdina 40 mL CH<sub>3</sub>CN. Maisot argona atmosfērā, šķīdumam pievieno 0,9 g (0,005 mol) 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimīda hidrohlorīda (EDC) un 0,1 g (0,001 mol) 4-dimetilaminopīridīna (DMAP). Nepārtraucot maisīt, pēc 10 minūtēm pievieno 0,8 mL (0,006 mol) (S)-(-)-α-metilbenzilamīna un turpina maisīt 12 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, apstrādā ar 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> un ekstrahē ar 15 mL 2N HCl šķīdumu. Organisko ekstraktu žāvē ar bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un filtrātu vakuumā ietvaicē. Reakcijas maisījumu dala kolonnā (3,5×56 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Aldrich). Eluents ir metilēnhlorīds : acetons (5:1). Savāc 70 eluenta frakcijas pa 15 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 4 – 5 satur 3,4,6-trimetil-7-metoksikarbonil-1-okso-1,3-dihidro-furo [3,4-c]pīridīnu (**63**) (R<sub>f</sub> = 0,72), frakcijas 20 – 40 satur (R)-5-acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((S)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropīridīnu (**62a**) (R<sub>f</sub> = 0,20), frakcijas

42 – 69 satur (S)-5-acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((S)-1-feniletilkarbamoil)-1,4-dihidropiridīnu (**62b**) (R<sub>f</sub> = 0,12).

**(R)-5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((S)-1-feniletil-karbamoil)-1,4-dihidropiridīns (62a)**

Iegūst 0,2 g (16%) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 150-152 °C. Kristālus rentgenstruktūranalīzei audzē acetonā (pielikumā 12. att.).

$$[\alpha]_D^{20} = -161.2 \text{ (c 1.0 CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.42 (d, 3H, *J*=7.0 Hz), 1.66 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.93 (m, 1H, *J*=7.0 Hz), 7.18-7.27 (m, 5H), 7.36 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 8.14 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 18.45, 19.32, 23.01, 30.59, 41.19, 49.10, 51.37, 99.16, 108.01, 125.81, 126.94, 128.47, 144.27, 147.07, 147.84, 167.99, 173.41, 196.47 m.d.

Aprēķināts C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 67.40; H, 6.79; N, 7.86. Noteikts: C, 67.17; H, 6.80; N, 7.72.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3352 (NH), 3265 (NH), 1705 (C=O), 1671 (C=O), 1644 (C=O).

**(S)-5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((S)-1-feniletil-karbamoil)-1,4-dihidropiridīns (62b)**

Iegūst 0,2 g (16%) dzeltenas kristāliskas vielas ar k. t. 188-191 °C. Kristālus rentgenstruktūranalīzei audzē acetonā (pielikumā 13. att.).

$$[\alpha]_D^{20} = -291.8 \text{ (c 1.0 CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.43 (d, 3H, *J*=7.0 Hz), 1.89 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.63 (s, 1H), 4.96 (m, 1H, *J*=7.0 Hz), 7.21-7.29 (m, 6H), 7.93 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 18.33, 19.98, 22.56, 30.60, 41.58, 48.86, 51.29, 98.63, 108.49, 125.80, 127.04, 128.47, 143.83, 147.06, 147.39, 168.16, 173.29, 196.65 m.d.

Aprēķināts C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 67.40; H, 6.79; N, 7.86. Noteikts: C, 67.15; H, 6.83; N, 7.69.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3370 (NH), 3278 (NH), 1686 (C=O), 1648 (C=O), 1618 (C=O).

### 3,4,6-trimetil-7-metoksikarbonil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-c]piridīns (63)

Iegūst 0,3 g (30%) dzeltenas eļļas.

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.67 (d, 3H,  $J=6.6$  Hz), 2.61 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.59 (kv, 1H,  $J=6.6$  Hz) m.d.

$^{13}\text{C-KMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 19.19, 21.78, 21.94, 53.06, 122.63, 131.34, 140.23, 154.06, 155.77, 166.28, 166.92 m.d.

IS (eļļa,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1766 (C=O), 1733 (C=O).

MS (+ESI) m/z: 236 (M+H)<sup>+</sup> a. m. v.

### 5-Ciāno-2,6-dimetil-4-[(1S)-1-feniletil]karbamoil]piridīna-3-karbonskābe (64)

Iegūst 0,15 g (79%) bezkrāsainas pulverveida vielas ar k. t. 168-170 °C.

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.41 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 2.46 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 5.11 (kv, 1H,  $J=7.2$  un 8.4 Hz), 7.25-7.38 (m, 5H), 9.00 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz) m.d.

$^{13}\text{C-KMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 21.88, 22.78, 23.42, 48.34, 102.96, 115.49, 126.13, 126.78, 128.26, 128.70, 142.65, 143.58, 159.01, 161.09, 164.18, 165.23 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 66.86; H, 5.30; N, 13.00. Noteikts: C, 66.69; H, 5.23; N, 12.89.

IS (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3281 (NH), 2231 (C≡N), 1722 (C=O), 1645 (C=O).

### 3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-propioniloksimetil-1,4-dihidropiridīns (65)

1,0 g (0,004 mol) savienojuma **33** izšķīdina 7 mL DMF un maisot pievieno 0,9 g (0,007 mol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Reakcijas maisījumam maisa istabas temperatūrā 2 stundas, pievieno 0,8 g (0,007 mol) propioniloksimetilhlorīdu un turpina maisīt 12 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumam pievieno 40 mL  $\text{CHCl}_3$  un ekstrahē ar  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 20$  mL). Organiskos ekstraktus apvieno un žāvē ar bezūdens  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrē un filtrātu vakuumā ietvaicē. Reakcijas maisījumu dala kolonnā ( $2 \times 75$  cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir heksāns : acetons (2:1). Savāc 20 eluenta frakcijas pa 10 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju.  $^1\text{H-KMR}$  spektrs rāda, ka frakcijas 5 – 19 satur 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-propioniloksimetil-1,4-dihidropiridīnu (**65**) ( $R_f = 0,62$ ), tās apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūtais 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-propioniloksimetil-1,4-dihidropiridīns (**65**) ir dzeltena pulverveida viela ar kušanas temperatūru 92 – 93 °C. Iegūst 0,7 g (50%) savienojuma **65**.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 1.03 (t, 3H, *J*=7.5 Hz), 2.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (kv, 2H, *J*=7.5 Hz), 4.27 (s, 1H), 5.65 (d, 1H, *J*=5.9 Hz), 5.72 (d, 1H, *J*=5.9 Hz), 9.35 (s, 1H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 8.58, 17.43, 19.25, 26.59, 30.24, 41.32, 78.32, 79.03, 105.92, 118.80, 146.09, 149.16, 170.46, 172.34, 195.63 m.d.

Aprēķināts C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 58.82; H, 5.92; N, 9.15. Noteikts: C, 58.68; H, 5.77; N, 9.19.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 3230 (NH), 2208 (C≡N), 1765 (C=O), 1667 (C=O).

### **3-Metoksi-3,5,6-trimetil-4-metilēn-1-okso-1,3,4,5-tetrahidro-furo[3,4-C]piridīna-7-karbonitrils (69)**

Brūna kristāliska viela ar k. t. 252-253 °C. Kristālus rentgenstruktūranalīzei audzē CH<sub>3</sub>OH (pielikumā 15. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 1.68 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 4.18 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 4.34 (d, 1H, *J*=2.4 Hz) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 20.17, 23.09, 36.51, 51.19, 76.86, 86.25, 108.15, 116.71, 123.95, 138.78, 141.11, 160.34, 164.51 m.d.

Aprēķināts C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 63.41; H, 5.73; N, 11.37. Noteikts: C, 63.44; H, 5.65; N, 11.17.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 2208 (C≡N), 1762 (C=O).

### **3.3. Preparatīvā elektrolīze**

#### **3.3.1. 1,4-DHINS 2, 3, 32-33, 36, 38 un 1,4-DHINS metilesteru 39-42, 44-45 elektroķīmiskā oksidēšana**

Preparatīvo oksidēšanu veic dalītā elektrolītiskajā šūnā, to uzpildot ar 100 mL 0,1 M NaClO<sub>4</sub> šķīduma sausā CH<sub>3</sub>CN. Anoda telpā ieber oksidējamās vielas **2, 3, 32-33, 36, 38** vai **39-42, 44-45**, šķīdumu atbrīvo no skābekļa, un elektrolīzi veic argona atmosfērā 20 stundas pie konstanta sprieguma (2.1. tabula). Pēc elektrolīzes beigām reakcijas maisījumu no anoda telpas vakuumā ietvaicē, reģistrē <sup>1</sup>H un <sup>13</sup>C KMR spektrus iegūtajiem piridīnija perhlorātiem **Py<sup>+</sup> 2, 3, 32-33, 36, 38** un **Py<sup>+</sup> 39-42, 44-45**. Lai atbrīvotos no NaClO<sub>4</sub>, reakcijas maisījumam pievieno 5 mL H<sub>2</sub>O un ekstrahē ar 20 mL CHCl<sub>3</sub>. Organisko ekstraktu žāvē ar bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un filtrātu vakuumā ietvaicē. Ūdens klātbūtnē notiek piridīnija sāļu

**Py<sup>+</sup> 2, 3, 32-33, 36, 38** un **Py<sup>+</sup> 39-42, 44-45** deprotonēšanās, kā rezultātā iegūst attiecīgus piridīnus **Py 2, 3, 32-33, 36, 38** un **Py 39-42, 44-45**.

### **3,5-Diacetil-2,6-dimetilpiridīnija perchlorāts (Py<sup>+</sup> 2)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.72 (s, 6H), 2.89 (s, 6H), 8.98 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 19.83, 29.68, 134.38, 146.18, 156.91, 197.56.

### **3,5-Diacetil-2,6-dimetilpiridīns (Py 2)**

Iegūto dzeltenu eļļu daļa kolonnā (3,5×56 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Aldrich). Eluents ir metilēnhlorīds : acetons (5:1). Savāc 14 eluenta frakcijas pa 15 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 5 – 13 satur 3,5-diacetil-2,6-dimetilpiridīnu (**Py 2**) (R<sub>f</sub> = 0,63), tās apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūst 0,5 g (62%) dzeltenīgas pulverveida vielas ar k. t. 67-68 °C (k.t. 63-64 °C [141]).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.63 (s, 6H), 2.78 (s, 6H), 8.27 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 24.58, 29.34, 130.40, 138.23, 160.01, 198.93.

Aprēķināts C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Noteikts: C, 69.18; H, 6.89; N, 7.23.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 1674 (C=O).

### **3,5-Diciāno-2,6-dimetilpiridīnija perchlorāts (Py<sup>+</sup> 3)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.96 (s, 6H), 8.90 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 20.62, 112.88, 113.12, 152.98, 163.02.

### **3,5-Diciāno-2,6-dimetilpiridīns (Py 3)**

Iegūst 0,4 g (56%) bezkrāsainas pulverveida vielas ar k. t. 122-123 °C (k.t. 120 °C [142]).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.82 (s, 6H), 8.08 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 24.21, 107.13, 115.09, 143.35, 164.87.

Aprēķināts C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>: C, 68.78; H, 4.49; N, 26.73. Noteikts: C, 68.78; H, 4.43; N, 26.72.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 2227 (C≡N).

### **2,6-Dimetil-3,5-dimetoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 32)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 3.02 (s, 6H), 3.99 (s, 6H), 9.22 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 20.12, 54.19, 128.21, 148.88 159.67, 163.50.

### **2,6-Dimetil-3,5-dimetoksikarbonilpiridīns (Py 32)**

Iegūst 0,6 g (73%) bezkrāsainas pulverveida vielas ar k. t. 101-102 °C (k.t. 100-102 °C [143]).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.85 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 8.69 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 24.92, 52.29, 122.61, 141.05, 162.61, 166.21.

Aprēķināts C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C, 59.19; H, 5.87; N, 6.27. Noteikts: C, 58.86; H, 5.77; N, 6.11.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 1733 (C=O).

### **3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 33)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.66 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 9.07 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 19.78, 20.55, 29.59, 112.50, 113.63, 134.53, 149.87, 159.83, 160.48, 196.35.

### **3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetilpiridīns (Py 33)**

Iegūto vielu daļa kolonnā (2,5×26 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Aldrich). Eluents ir metilēnhlorīds : acetons (5:1). Savāc 8 eluenta frakcijas pa 15 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 4 – 7 satur 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetilpiridīns (**Py 33**) (R<sub>f</sub> = 0,83), tās apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūst 0,5 g (63%) bezkrāsainas pulverveida vielas ar k. t. 85-86 °C (k. t. 83-84 °C [144]).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.60 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 8.16 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 23.81, 25.32, 29.19, 106.39, 116.34, 130.05, 140.63, 162.19, 163.27, 197.88.

Aprēķināts C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08. Noteikts: C, 68.66; H, 5.62; N, 16.03.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 2226 (C≡N), 1686 (C=O).



### **5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 36)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.98 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 9.14 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 19.91, 20.72, 54.36, 112.80, 113.43, 128.71, 151.09, 160.95, 161.66, 162.83.

### **5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonilpiridīns (Py 36)**

Iegūst 0,5 g (67%) bezkrāsainas pulverveida vielas ar k. t. 68-69 °C.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.78 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 8.40 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 23.81, 25.25, 52.64, 106.65, 116.26, 122.86, 142.43, 163.68, 163.75, 165.07.

Aprēķināts C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73. Noteikts: C, 63.17; H, 5.21; N, 14.62.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 2229 (C≡N), 1732 (C=O).

### **5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 38)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.68 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 9.13 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 20.03, 20.05, 29.65, 54.13, 128.14, 134.46, 147.62, 158.31, 158.39, 163.71, 197.14.

### **3-Acetil-2,6-dimetil-5-metoksikarbonilpiridīns (Py 38)**

Iegūst 0,5 g (61%) bezkrāsainas pulverveida vielas ar k. t. 40-42 °C.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.65 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 8.63 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 24.02, 29.18, 52.68, 123.24, 130.58, 140.89, 160.74, 161.43, 165.42, 198.31.

Aprēķināts C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>: C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76. Noteikts: C, 63.68; H, 6.27; N, 6.63.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 1735 (C=O), 1694 (C=O).

### **3,4,5-Trimetoksikarbonil-2,6-dimetilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 39)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.89 (s, 6H), 3.96 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 19.57, 54.80, 55.08, 128.47, 148.15, 158.01, 163.37, 164.78.

### **3,4,5-Trimetoksikarbonil-2,6-dimetilpiridīns (Py 39)**

Iegūst 0,6 g (64%) bezkrāsainas pulverveida vielas ar k. t. 46-48 °C.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.64 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 6H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 23.36, 52.81, 53.12, 123.81, 139.12, 158.17, 165.96, 166.93.

Aprēķināts C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>: C, 55.51; H, 5.38; N, 4.98. Noteikts: C, 55.55 H, 5.31; N, 4.89.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 1743 (C=O).

### **3,5-Diciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 40)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 3.06 (s, 6H), 4.14 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 21.38, 55.58, 111.97, 112.17, 149.96, 160.95, 164.56.

### **3,5-Diciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonilpiridīns (Py 40)**

Iegūst 0,7 g (76%) bēšas krāsas pulverveida vielas ar k. t. 103-104 °C (k. t. 105 °C [45]).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.88 (s, 6H), 4.11 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 24.63, 54.21, 105.82, 113.85, 144.91, 162.03, 165.90.

Aprēķināts C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.39; H, 4.22; N, 19.52. Noteikts: C, 61.50; H, 4.14; N, 19.73.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 2230 (C≡N), 1737 (C=O).

### **5-Ciāno-2,6-dimetil-3,4-dimetoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 41)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); 3.98 (s, 3H), 4.05 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 20.30, 20.35, 55.11, 55.65, 111.47, 112.05, 129.01, 150.02, 160.28, 162.38, 162.92, 163.11.

### **5-Ciāno-2,6-dimetil-3,4-dimetoksikarbonilpiridīns (Py 41)**

Iegūst 0,7 g (71%) dzeltenas pulverveida vielas ar k. t. 73-75 °C.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.69 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 23.90, 24.07, 53.14, 53.65, 104.63, 114.69, 124.46, 142.34, 160.86, 163.52, 164.11, 165.99.

Aprēķināts C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 58.06; H, 4.87; N, 11.28. Noteikts: C, 58.06; H, 4.84; N, 11.14.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 2233 (C≡N), 1739 (C=O).

### **3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 42)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.58 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 19.42, 20.20, 31.33, 55.51, 111.89, 112.49, 139.29, 145.66, 157.07, 161.03, 162.30, 198.31.

### **3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonilpiridīns (Py 42)**

Iegūto vielu daļa kolonnā (3,5×50 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Aldrich). Eluents ir metilēnhlorīds : petrolēteris : acetons (9:7:1). Savāc 11 eluenta frakcijas pa 15 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcija 5-8 satur 3-metoksi-3,4,6-trimetil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-c]piridīna-7-karbonitrilu (**L 42**) (R<sub>f</sub> = 0,72), frakcijas 9-11 satur 3-acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-4-metoksikarbonilpiridīns (**Py 42**) (R<sub>f</sub> = 0,65). Frakcijas 7-12 apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūst 0,1 g (10%) bezkrāsainas pulverveida vielas ar k. t. 80-82 °C.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.53 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 23.16, 23.98, 31.41, 53.62, 104.81, 115.03, 134.75, 138.32, 157.67, 162.85, 163.74, 201.76.

Aprēķināts C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 62.06; H, 5.21; N, 12.06. Noteikts: C, 62.11; H, 5.18; N, 11.97.

### **3-Metoksi-3,4,6-trimetil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-c]piridīna-7-karbonitrils (L 42)**

Frakcijas 5 – 8 apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūst 0,2 g (20%) bezkrāsainas pulverveida vielas vielu ar k. t. 93-94 °C. Kristālus rentgenstruktūranalīzei audzē metilēnhlorīdā (pielikumā 14. att.).

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.89 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.16 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.49, 23.40, 23.90, 51.74, 101.70, 109.08, 112.96, 136.84, 137.34, 158.19, 163.25, 164.48.

Aprēķināts  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 62.06; H, 5.21; N, 12.06. Noteikts: C, 62.07; H, 5.13; N, 11.93.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2221 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1774 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

### **3,5-Diacetil-2,6-dimetil-4-metoksikarbonilpiridīnija perhlorāts ( $\text{Py}^+$ 44)**

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ ): 2.57 (s, 6H), 2.71 (s, 6H), 3.94 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ ): 18.49, 31.49, 55.27, 139.39, 140.69, 153.05, 163.74, 199.27.

### **3,5-Diacetil-2,6-dimetil-4-metoksikarbonilpiridīns ( $\text{Py}$ 44)**

Iegūto vielu daļa kolonnā (3,5×50 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Aldrich). Eluents ir metilēnhlorīds : etilacetāts (4:1). Savāc 13 eluenta frakcijas pa 15 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju.  $^1\text{H}$ -KMR spektrs rāda, ka frakcija 5 satur 7-acetil-3-metoksi-3,4,6-trimetil-3H-furo[3,4-c]piridīn-1-onu (**L 44**) ( $R_f = 0,80$ ), frakcijas 7-12 satur 3,5-diacetil-2,6-dimetil-4-metoksikarbonilpiridīnu (**Py 44**) ( $R_f = 0,66$ ). Frakcijas 7-12 apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūst 0,7 g (70%) bezkrāsainas pulverveida vielas ar k. t. 79-81 °C.

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.52 (s, 6H), 2.54 (s, 6H), 3.84 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22.44, 31.55, 53.11, 132.19, 134.35, 153.69, 165.19, 203.36.

Aprēķināts  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ : C, 62.64; H, 6.07; N, 5.62. Noteikts: C, 62.72; H, 6.05; N, 5.54.

IS (nujols,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1726 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1701 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

### **7-Acetil-3-metoksi-3,4,6-trimetil-3H-furo[3,4-c]piridīn-1-ons (**L 44**)**

$^1\text{H}$ -KMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.89 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.15 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 20.86, 21.99, 24.22, 32.18, 51.64, 109.75, 131.05, 131.89, 136.04, 154.57, 156.04, 165.51, 202.25.

AIMS ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  aprēķināts  $C_{13}H_{15}NO_4$ : 250.1085. Noteikts: 250.1074.

#### **5-Acetil-3,4-dimetoksikarbonil-2,6-dimetilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 45)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.57 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 18.99, 19.11, 31.37, 54.78, 55.24, 129.26, 138.08, 144.49, 154.81, 156.09, 163.86, 164.51, 199.19.

#### **5-Acetil-3,4-dimetoksikarbonil-2,6-dimetilpiridīns (Py 45)**

Iegūto dzeltenu eļļu daļa kolonnā (3,5×40 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Aldrich). Eluents ir metilēnhlorīds : petrolēteris : acetons (9:7:1). Savāc 16 eluenta frakcijas pa 10 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. <sup>1</sup>H-KMR spektrs rāda, ka frakcijas 8 – 12 satur 3,4,6-trimetil-3-metoksi-7-metoksikarbonil-1-okso-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridīnu (**L 45**) ( $R_f = 0,41$ ), frakcijas 14 – 16 satur 5-acetil-3,4-dimetoksikarbonil-2,6-dimetilpiridīnu (**Py 45**) ( $R_f = 0,46$ ). Frakcijas 14 – 16 apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūst 0,3 g (30%) bezkrāsainas eļļas.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 22.70, 22.87, 31.53, 52.84, 53.84, 124.69, 133.66, 135.29, 154.75, 156.61, 165.51, 167.43, 202.93.

AIMS ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  aprēķināts  $C_{13}H_{15}NO_5$ : 266.1023. Noteikts: 266.1049.

#### **3,4,6-Trimetil-3-metoksi-7-metoksikarbonil-1-okso-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridīns (L 45)**

Frakcijas 14 – 16 apvieno un ietvaicē vakuumā. Iegūst 0,2 g (20%) dzeltenīgas eļļas.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.87 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 20.91, 22.11, 24.23, 51.55, 53.16, 109.16, 122.67, 133.03, 136.09, 155.19, 157.54, 164.51, 166.03.

AIMS ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  aprēķināts  $C_{13}H_{15}NO_5$ : 266.1023. Noteikts: 266.1045.

### 3.3.2. *N*-metilaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu 46-51 elektroķīmiskā oksidēšana

Preparatīvo oksidēšanu veic dalītā elektrolītiskajā šūnā, to uzpildot ar 100 mL 0,1 M NaClO<sub>4</sub> šķīduma sausa CH<sub>3</sub>CN. Anoda telpā ieber oksidējamās vielas **46-51**. Šķīdumu atbrīvo no skābekļa, un elektrolīzi veic argona atmosfērā 20 stundas pie konstanta sprieguma (2.1. tabula). Pēc elektrolīzes beigām reakcijas maisījumu no anoda telpas vakuumā ietvaicē.

#### 1,2,6-Trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 46)

Lai atbrīvotos no NaClO<sub>4</sub>, reakcijas maisījumam pievieno 5 mL H<sub>2</sub>O, filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Pēc tam reakcijas maisījumu apstrādā ar 30 mL CHCl<sub>3</sub>, filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 1,2,6-trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 46) ir bezkrāsaina pulverveida viela ar k. t. 219 – 220 °C. Iegūst 2,1 g (79%) savienojuma Py<sup>+</sup> 46.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 2.86 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.16 (s, 3H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 20.27, 42.85, 54.42, 54.80, 128.94, 141.40, 158.30, 163.32, 163.50 m.d.

Aprēķināts C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>10</sub>Cl: C, 42.49; H, 4.58; N, 3.54. Noteikts: C, 42.33; H, 4.45; N, 3.60.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 1728 (C=O).

#### 3,5-Diacetil-1,2,6-trimetil-4-metoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 47)

Lai atbrīvotos no NaClO<sub>4</sub>, reakcijas maisījumam pievieno 5 mL H<sub>2</sub>O, filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Pēc tam reakcijas maisījumu apstrādā ar 30 mL CHCl<sub>3</sub>, filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 3,5-diacetil-1,2,6-trimetil-4-metoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 47) ir brūna pulverveida viela ar k. t. 152 – 154 °C. Iegūst 0,6 g (38%) savienojuma Py<sup>+</sup> 47.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.59 (s, 6H), 2.72 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.10 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 20.38, 31.99, 43.09, 55.19, 138.12, 140.63, 155.52, 163.64, 200.08.

Aprēķināts C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>8</sub>Cl: C, 46.23; H, 4.99; N, 3.85. Noteikts: C, 46.35; H, 4.97; N, 4.09.

IS (nujols, cm<sup>-1</sup>): 1743 (C=O), 1714 (C=O).

### **3,5-Diciāno-1,2,6-trimetil-4-metoksikarbonilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 48)**

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 3.17 (s, 6H), 4.15 (s, 3H), 4.26 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 23.3, 45.6, 55.9, 112.5, 113.6, 149.5, 160.9, 167.1.

### **3-Acetil-5-ciāno-4-metoksikarbonil-1,2,6-trimetilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 49)**

Lai atbrīvotos no NaClO<sub>4</sub>, reakcijas maisījumam pievieno 5 mL H<sub>2</sub>O, filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Pēc tam reakcijas maisījumu apstrādā ar 40 mL CHCl<sub>3</sub>, filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 3-acetil-5-ciāno-4-metoksikarbonil-1,2,6-trimetilpiridīnija perhlorāts (Py<sup>+</sup> 49) ir bezkrāsaini mirdzoši kristāli, kas virs 230 °C sadalās. Iegūst 0,5 g (42%) savienojuma Py<sup>+</sup> 49.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 2.60 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.21 (s, 3H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 20.99, 22.28, 31.76, 43.81, 55.34, 111.27, 113.37, 138.65, 142.37, 159.06, 161.86, 162.91, 199.10 m.d.

Aprēķināts C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Cl: C, 45.03; H, 4.36; N, 8.08. Noteikts: C, 44.97; H, 4.28; N, 7.97.

No H<sub>2</sub>O fāzes ar kuru apstrādāts reakcijas maisījums pēc elektrolīzes beigām, iegūst 3-hidroksi-7-karbamoil-3,4,5,6-tetrametil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-C]piridīnija perhlorāta (70) kristālus (pielikumā 16. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 1.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.79 un 6.92 (2 s, 2H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 18.74, 20.10, 25.30, 42.94, 108.70, 132.39, 136.56, 144.05, 155.97, 158.18, 163.08, 163.94 m.d.

### **7-Ciāno-3-metoksi-3,4,5,6-tetrametil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-C]piridīnija perhlorāts (L 49)**

Bezkrāsaina kristāliska viela, kas virs 205 °C sadalās.

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 1.94 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.22 (s, 3H) m.d.

<sup>13</sup>C-KMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, δ): 19.95, 22.96, 24.64, 44.62, 53.94, 109.63, 111.36, 112.04, 142.20, 143.12, 161.24, 161.96, 165.89 m.d.

Aprēķināts  $C_{13}H_{15}N_2O_7Cl$ : C, 45.03; H, 4.36; N, 8.08. Noteikts: C, 44.99; H, 4.25; N, 7.96.

IS spektrs (nujolā,  $\nu$ ): 2245 ( $C\equiv N$ ), 1796 ( $C=O$ ).

### 3-Ciāno-1,2,6-trimetil-4,5-dimetoksikarbonilpiridīnija perhlorāts ( $Py^+$ 50)

Iegūto oranžbrūno eļļu daļa uz *Biotage SNAP Cartridges, KP-C18-HS 12g* apgrieztās fāzes kolonnas gradienta režīmā  $CH_3CN-HCOOH$  (0,1%) ūdenī. Iegūtais 3-ciāno-4,5-dimetoksikarbonil-1,2,6-trimetilpiridīnija perhlorāts ( $Py^+$  50) ir smilškrāsas pulverveida viela ar k. t. 107-109 °C. Iegūst 0,5 g (38%) savienojuma  $Py^+$  50.

$^1H$ -KMR (400 MHz,  $CD_3CN$ ,  $\delta$ ): 2.91 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.20 (s, 3H) m.d.

$^{13}C$ -KMR (100 MHz,  $CD_3CN$ ,  $\delta$ ): 21.97, 23.42, 45.22, 55.95, 56.36, 113.36, 113.42, 132.32, 147.41, 162.65, 163.24, 164.42, 165.25 m.d.

Aprēķināts  $C_{13}H_{15}N_2O_8Cl$ : C, 43.05; H, 4.17; N, 7.72. Noteikts: C, 43.19; H, 4.19; N, 7.59.

IS (nujols,  $cm^{-1}$ ): 2247 ( $C\equiv N$ ), 1751 ( $C=O$ ), 1734 ( $C=O$ ).

### 3-Acetil-4,5-dimetoksikarbonil-1,2,6-trimetilpiridīnija perhlorāts ( $Py^+$ 51)

Lai atbrīvotos no  $NaClO_4$ , reakcijas maisījumam pievieno 5 mL  $H_2O$ , filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Pēc tam reakcijas maisījumu apstrādā ar 30 mL  $CHCl_3$ , filtrē un žāvē istabas temperatūrā. Iegūtais 3-acetil-4,5-dimetoksikarbonil-1,2,6-trimetilpiridīnija perhlorāts ( $Py^+$  51) ir smilškrāsas pulverveida viela ar k. t. 137-139 °C. Iegūst 0,57 g (35%) savienojuma  $Py^+$  51.

$^1H$ -KMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ ): 2.62 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.15 (s, 3H) m.d.

$^{13}C$ -KMR (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ ): 19.94, 20.19, 31.44, 42.47, 54.33, 54.73, 129.51, 137.74, 138.73, 163.03, 163.83, 156.24, 156.49, 199.42 m.d.

Aprēķināts  $C_{14}H_{18}NO_9Cl$ : C, 44.28; H, 4.78; N, 3.69. Noteikts: C, 44.42; H, 4.71; N, 3.61.

IS (nujols,  $cm^{-1}$ ): 1737 ( $C=O$ ), 1714 ( $C=O$ ), 1607 ( $C=O$ ).



### 3.3.3. Elektroķīmiskā reducēšana alkilhalogenīdu klātbūtnē

#### 1,2,4,6-Tetrametil-3,4,5-trimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (71)

Dalīto elektrolītisko šūnu uzpilda ar 100 mL 0,1 M TBABF<sub>4</sub> šķīdumu DMF. Katoda telpā ieber 1,1 g (0,003 mol) vielas **Py**<sup>+</sup> **46** un pievieno 10 mL (0,2 mol) CH<sub>3</sub>I. Šķīdumu atbrīvo no skābekļa, un reducēšanu veic argona atmosfērā 12 stundas ( $E^{\text{red}} = -1,50$  V). Pēc elektrolīzes beigām reakcijas maisījumu no katoda telpas ieļej dalāmajā piltuvē un ekstrahē ar H<sub>2</sub>O (3 × 40 mL) un dietilēteri (3 × 30 mL). Organiskos ekstraktus apvieno un žāvē ar bezūdens Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrē un filtrātu vakuumā ietvaicē.

Reakcijas maisījumu sadala kolonnā (3,5 × 29 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir petrolēteris : acetons (2:1). Savāc 25 eluenta frakcijas pa 10 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. Frakcijas 7 – 12 satur 1,4-DHINS atvasinājumu **46** un **71** maisījumu, no frakcijām 13 – 16 izdala dihidropiridīnu **46**. Frakcijas, kurās ir nesadalīts vielu maisījums, atkārtoti dala uz preparatīvās hromatogrāfiskās plāksnes (Silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck) ar eluentu petrolēteris : acetons (2:1). Dihidropiridīnu **71** izdala no pirmās UV absorbējošās joslas ( $R_f = 0,5$ ). Iegūst dzeltenīgu vielu ar k. t. 122 – 126 °C. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 4. att.).

<sup>1</sup>H-KMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.34 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 9H) m.d.

#### 4-izoPropil-1,2,6-trimetil-3,4,5-trimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (72)

1,0 g (0,002 mol) vielas **Py**<sup>+</sup> **46** reducē iepriekš aprakstītajos apstākļos, CH<sub>3</sub>I vietā pievienojot 10 mL (0,1 mol) izopropilbromīda. Pēc elektrolīzes beigām reakcijas maisījumu apstrādā tāpat kā iepriekšējā gadījumā.

Tālāk reakcijas maisījumu sadala kolonnā (3,5 × 29 cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir petrolēteris : acetons (2:1). Savāc 25 eluenta frakcijas pa 10 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. Frakcijas 6 – 12 satur 1,4-DHINS atvasinājumu **46** un **72** maisījumu, no frakcijām 13 – 17 izdala dihidropiridīnu **46**. Frakcijas, kurās ir nesadalīts vielu maisījums, atkārtoti dala uz preparatīvās hromatogrāfiskās plāksnes (Silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck) ar eluentu petrolēteris : acetons (2:1). Dihidropiridīnu **72** izdala no pirmās UV absorbējošās joslas ( $R_f = 0,74$ ). Iegūst dzeltenīgu vielu ar k. t. 122 – 123 °C. Kristālus audzē CH<sub>3</sub>OH, veic rentgenstruktūranalīzi (pielikumā 4. att.).

$^1\text{H}$ -KMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.88 (d, 6H,  $J=7.0$  Hz), 2.26 (s, 6H), 2.34-2.41 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.64 (s, 6H) m.d.

$^{13}\text{C}$ -KMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 17.53, 17.65, 33.83, 35.23, 51.22, 51.80, 53.62, 105.74, 146.55, 168.68, 174.24 m.d.

Aprēķināts  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ : C, 60.16; H, 7.42; N, 4.12. Noteikts: C, 60.14; H, 7.48; N, 4.10.

### **1,6-Dimetil-4-etil-2-propil-3,4,5-trimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridīns (73)**

1,7 g (0,004 mol) vielas  $\text{Py}^+$  **46** reducē ( $E^{\text{red}} = -1,70$  V) tajos pašos apstākļos kā 1,4-DHINS atvasinājumu **71**,  $\text{CH}_3\text{I}$  vietā pievienojot 10 mL (0,1 mol)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ . Pēc elektrolīzes beigām reakcijas maisījumu apstrādā tāpat kā 1,4-DHP **71** gadījumā. Pēc tam reakcijas maisījumu sadala kolonnā ( $3,5 \times 29$  cm), kas uzpildīta ar silikagelu (0,060-0,200 mm, Acros). Eluents ir petrolēteris : acetons (2:1). Savāc 20 eluenta frakcijas pa 10 mL, to kontrolei izmanto plānslāņa hromatogrāfiju. Frakcijas 7 – 12 satur 1,4-DHINS atvasinājumu **46** un **73** maisījumu. No frakcijām 13 – 18 izdala dihidropiridīnu **46**. Frakcijas, kurās ir nesadalīts vielu maisījums, atkārtoti dala uz preparatīvās hromatogrāfiskās plāksnes (Silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck) ar eluentu petrolēteris : acetons (2:1). Dihidropiridīnu **73** izdala no pirmās UV absorbējošās joslas ( $R_f = 0,62$ ). Iegūst dzeltenīgu vielu ar k. t. 123 – 125 °C.

$^1\text{H}$ -KMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.79 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz), 0.98 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz), 1.55 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.45-2.68 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.62-3.65 (s, 9H) m.d.

## SECINĀJUMI

1. Darbā sintezēti jauni simetriski un nesimetriski aizvietoti 1,4-DHINS un 4-fenilaizvietoti 1,4-DHP atvasinājumi, kuriem veikta sistemātiska struktūras analīze, izmantojot KMR spektroskopijas, rentgenstruktūranalīzes un elektroķīmijas metodes, kā arī kvantu ķīmiskos aprēķinus.
2. Izstrādātas efektīvas metodes 5-ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes un 5-acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-1,4-dihidroizonikotīnskābes amīdu diastereomēru sintēzei un iegūto diastereomēru sadalīšanai optiski tīros savienojumos. 3-Acetil-5-ciāno-2,6-dimetil-1,4-dihidroizonikotīnskābes sadalīšana pielietojot amidēšanas stratēģiju izrādījās neveiksmīga karboksilgrupas un acetilgrupas iekšmolekulāras ciklizācijas dēļ, kuras rezultātā veidojas laktona cikls.
3. Elektroķīmiski oksidējot 1,4-DHINS atvasinājumu, primārais elektroda produkts – katjonradikālis – eliminē aizvietotāju no heterocikla C<sub>4</sub>-stāvokļa kā brīvu radikāli (H• vai COO•). Izstrādātas efektīvas metodes simetriski un nesimetriski aizvietotu piridīnija perhlorātu elektrosintēzei, uz kuru bāzes iespējams iegūt heterociklā pilnīgi aizvietotus 1,4-DHINS atvasinājumus. Elektroķīmiski reducējot piridīnija perhlorātu alkilhalogenīdu klātbūtnē, iegūti jauni heterociklā pilnīgi aizvietoti 1,4-DHINS atvasinājumi. Piridīnija perhlorātiem, kuri heterocikla C<sub>3</sub>- un/vai C<sub>5</sub>-stāvoklī satur acetilgrupu, nav iespējams veikt elektroķīmisko reducēšanu bāziskā vidē, jo tiem ir tieksme veidot laktona ciklu, iekšmolekulārās acetilgrupas un metoksikarbonilgrupas ciklizēšanās rezultātā.
4. Darbā veikta sistemātiska rentgenstruktūranalīzes un kvantu ķīmisko aprēķinu (gan šķīdumā, gan gāzveida stāvoklī) datu analīze ~30 sintezētiem 1,4-DHINS atvasinājumiem, un iegūtie dati salīdzināti ar 4-fenilaizvietotiem 1,4-DHP analogiem. Noskaidrots, ka 1,4-DHINS cikls eksistē plakanas vannas formā un karboksilgrupa vai metoksikarbonilgrupa C<sub>4</sub>-stāvoklī novietota pseidoaksiāli heterocikla plaknei. 4,4-Diaizvietotu 1,4-DHINS atvasinājumu gadījumā alkilgrupas radīto stērisko efektu dēļ 4-metoksikarbonilgrupa novietota pseidoekvatoriāli heterocikla plaknei. 1,4-DHINS un 4-fenilaizvietotos 1,4-DHP atvasinājumos C<sub>4</sub> atoma novirze no heterocikla plaknes ir lineāri saistīta ar N<sub>1</sub> novirzi no plaknes. Metilgrupas ievēšana molekulā pie N<sub>1</sub> atoma rada ievērojamu heterocikla vannas padziļināšanos.

1,4-DHINS atvasinājumiem heterocikla planaritāte pieaug rindā  $\text{COCH}_3 < \text{COOCH}_3 < \text{CN}$ .

5. Veikta sistemātiska  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  un  $^{15}\text{N}$  KMR datu analīze 1,4-DHINS un 4-alkil-, 4-fenilaizvietotiem 1,4-DHP atvasinājumiem. Noskaidrota šķīdinātāja un molekulā esošo aizvietotāju ietekme uz 1,4-DHINS struktūras konformāciju un elektronisko uzbūvi.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  un  $^{15}\text{N}$  KMR ķīmiskās nobīdes, kā arī  $^1J(^{13}\text{C}_4\text{-}^1\text{H})$  un  $^1J(^{15}\text{N}\text{-}^1\text{H})$  spinu sadarbības konstanšu vērtības ir atkarīgas no: heterociklā esošo aizvietotāju dabas (donors vai akceptors); 1,4-DHINS cikla vannas dziļuma; elektronu blīvuma pieauguma vai samazinājuma uz heterociklā esošiem atomiem; aizvietotāja pie slāpekļa atoma pseidoaksiālā-pseidoekvatoriālā līdzsvara izmaiņām.

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Fernandes, M. A. S.; Santos, M. S.; Vicente, J. A. F.; Moreno, A. J. M.; Velena, A.; Duburs, G.; Oliveira, C. R. Effects of 1,4-dihydropyridine derivatives (cerebrocrast, gammapyrone, glutapyrone, and diethone) on mitochondrial bioenergetics and oxidative stress: a comparative study. *Mitochondrion* **2003**, *3*, 47-59.
2. Karpova, M. N. ; Germane, S. K.; Tsebers, G.; Pankov, O. Y.; Klusha, V. E.; Duburs, G. Ya.; Bisenieks, E. A. Anticonvulsive Activity of Glutapyrone, a New Type of Derivative of Amino Acid-Containing 1,4-Dihydropyridines. *Bull. Exp. Biol. Med.* **1993**, *16*, 1119-1121.
3. Misane, I.; Klusa, V.; Dambrova, M.; Germane, S.; Duburs, G.; Bisenieks, E.; Rimondini, R.; Ogren, S. O. "Atypical" neuromodulatory profile of glutapyrone, a representative of a novel 'class' of amino acid-containing dipeptide-mimicking 1,4-dihydropyridine (DHP) compounds: in vitro and in vivo studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1998**, *8*, 329-347.
4. Tarasenko, L. M. ; Neporada, K. S.; Klusha V. Stress-Protective Effect of Glutapyrone Belonging to a New Type of Amino Acid-Containing 1,4-Dihydropyridines on Periodontal Tissues and Stomach in Rats with Different Resistance to Stress. *Bull. Exper. Biol. Med.* **2002**, *4*, 369-371.
5. Poikans, J.; Tirzitis, G.; Bisenieks, E.; Uldriks, J.; Gurevichz, V. S.; Mikhailovaz, I. A.; Duburs, G. The derivatives of 2,6-dimethyl-1,4-dihydroisonicotinic acid and their antiplatelet properties. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 325-328.
6. Sobolev, A. Chemoenzymatic Synthesis of Enantiopure 1,4-Dihydropyridine Derivatives. Ph.D. thesis, Wageningen University, Wageningen, **2003**, 160.
7. Goba, I. Jaunas 4,4-diaizvietotu 1,4-dihidropiridīnu rindas elektroķīmiskā iegūšana un izpēte. Bakalaura darbs. LU ķīmijas fakultāte, Rīga, **2006**.
8. Goba, I. Simetriski aizvietotu un hirālu 1,4-dihidropiridīnu sintēze un elektroķīmiskā izpēte. Maģistra darbs. LU ķīmijas fakultāte, Rīga, **2008**.
9. Hantzsh, A. Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigather und Aldehydammoniak. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1882**, *215*, 1-83.

10. Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I. The Mechanism of the Hantzsch Pyridine Synthesis: a Study by  $^{15}\text{N}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Spectroscopy. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 20, 5729-5738.
11. Cook, N. C.; Lyons, J. E. 1,4-Dihydropyridine. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3283-3284.
12. Kuthan, J.; Kurfurst, A. Development in Dihydropyridine Chemistry. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1982**, *21*, 191-261.
13. Bandyopadhyay, D.; Maldonado, S.; Banik, B. K. A Microwave-Assisted Bismuth Nitrate-Catalyzed Unique Route Toward 1,4-Dihydropyridines. *Molecules* **2012**, *17*, 3, 2643–2662.
14. Саусинь, А.Э.; Лусис, В.К.; Дубур, Г. Я.; Бейлис, Ю. И. N-Алкилирование эфиров 1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновых кислот. *ХТС* **1978**, *11*, 1508-1513.
15. Зандерсонс, А. З.; Лусис, В. К.; Муцениеце, Д. Х.; Дубур, Г. Я. Синтез N-незамещенных и N-метилпроизводных 4-арил-2,6-диметил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов. *ХТС* **1987**, *1*, 81-85.
16. Palecek, J.; Kuthan, J. Phase-Transfer Catalysis in the N-Alkylation of 1,4-Dihydropyridines. *Synthesis* **1976**, *8*, 550-551.
17. Гольдберг Ю. Ш. Избранные главы межфазного катализа. Рига, Зинатне, **1989**, 555 стр.
18. Lavilla, R. Non-Conventional Redox Chemistry of Dihydropyridines and Pyridinium Salts. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 715-737.
19. Eisner, U.; Kuthan, J. The Chemistry of Dihydropyridines. *Chemical Reviews* **1972**, *72*, 1, 1-42.
20. Torchy, S.; Cordonnier, G.; Barbry, D.; Vanden, Eynde J. J. Hydrogen Transfer from Hantzsch 1,4-Dihydropyridines to Carbon-Carbon Double Bonds under Microwave Irradiation. *Molecules* **2002**, *7*, 528-533.
21. Саусиньш, А. Э.; Дубур, Г. Я. Синтез 1,4-дигидропиридинов в реакциях циклоконденсации. *ХТС* **1992**, *4*, 435-467.
22. Goldmann, S.; Stoltefuss, J. 1,4-Dihydropyridines: Effects of Chirality and Conformation on the Calcium Antagonist and Calcium Agonist Activities. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559-1578.
23. O'Callaghan, C. N.; McMurry, T. B. H. Synthesis of Alkyl 2,4-Diaryl-5-cyano-2-hydroxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-carboxylates and 3-Acetyl-

- 2,4-diaryl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3,5-dicarbonitriles. *J. Chem. Research (S)* **1990**, 73.
24. Taylor, M. D.; Himmelsbach, R. J.; Kornberg, B. E.; Quin, J.; Lunney, E.; Michel, A. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides with 1,4-Dihydropyridines and Conformation Analysis of Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5585-5590.
25. DaSilva, J. A.; Barria, C. S.; Jullian, C.; Navarrete, P.; Nunez Vergara, L.; Squella, J. A. Unexpected Diastereotopic Behaviour in the  $^1\text{H}$  NMR Spectrum of 1,4-Dihydropyridine Derivatives Triggered by Chiral and Prochiral Centres. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1, 112-115.
26. Кажока, X.; Краузе, А.; Вилюмс, М.; Чернова, Л.; Силе, Л.; Дубурс, Г. Синтез и исследование стабильности эфиров 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'- и -4,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот. *XTC* **2007**, *6*, 841-848.
27. Sobolev, A.; Franssen, M. C. R.; Vigante, B.; Cekavicus, B.; Zhalubovskis, R.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Duburs, G.; Groot, A. Effect of Acyl Chain Length and Branching on the Enantioselectivity of *Candida rugosa* Lipase in the Kinetic Resolution of 4-(2-Difluoromethoxyphenyl)-Substituted 1,4-Dihydropyridine 3,5-Diesters. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 401-410.
28. Berson, J. A.; Brown, E. Studies on Dihydropyridines. I. The preparation of Unsymmetrical 4-Aryl-1,4-dihydropyridines by the Hantzsch-Beyer Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 444-447.
29. Alajarin, R.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; Pastor, M.; Sunkel, C.; Casa-Juana, M. F.; Priego, J.; Statkow, P. R.; Sanz-Aparicio, J.; Fonseca I. Synthesis, Structure, and Pharmacological Evaluation of the Stereoisomers of Furnidipine. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2830-2841.
30. Legeay, J. C.; Vanden Eynde, J. J.; Bazureau, J. P. Sequential Synthesis of a New Analogue of Amlodipine Bearing a Short Amino Polyethyleneglycol Chain. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12081-12086.
31. Budriesi, R.; Bisi, A.; Ioan, P.; Rampa, A.; Gobbi, S.; Belluti, F.; Piazzzi, L.; Valenti, P.; Chiarini, A. 1,4-Dihydropyridine Derivatives as Calcium Channel Modulators: the Role of 3-Methoxy-flavone Moiety. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3423-3430.

32. Ashimori, A.; Uchida, T.; Ohtaki, Y.; Tanaka, M.; Ohe, K.; Fukaya, C.; Watanabe, M.; Kagitani, M.; Yokoyama, K. Synthesis and Pharmacological Effects of Optically Active 2-[4-(4-Benzhydryl-1-piperaziny)phenyl]-ethyl Methyl 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate Hydrochloride. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1, 108-111.
33. Nguyen, J. T.; Veazquez, A.; Knaus, E. E. Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Containing a Diazen-1-ium-1,2-diolate Nitric Oxide Donor Moiety to Study Calcium Channel Antagonist Structure-Activity Relationships and Nitric Oxide Release. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1725-1738.
34. Yamamoto, T.; Niwa, S.; Ohno, S.; Onishi, T.; Matsueda, H.; Koganei, H.; Uneyama, H.; Fujita, S.; Takeda, T.; Kito, M.; Ono, Y.; Saitou, Y.; Takahara, A.; Iwata, S.; Shoji M. Structure-Activity Relationship Study of 1,4-Dihydropyridine Derivatives blocking N-type Calcium Channels. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 798-802.
35. Holdgrun, X. K.; Sih C. J. A Chemoenzymatic Synthesis of Optically-Active Dihydropyridines. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 29, 3465-3468.
36. Lavallee, J. F.; Just, G. Asymmetric Synthesis of 3'-Carbomethoxymethyl-3'-Deoxythymidine Via Radical Cyclization. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 29, 3469-3472.
37. Moreau, J.; Duboc, A.; Hubert, C.; Hurvois, J. P.; Renaud, J. L. Metal-Free Bronsted Acids Catalyzed Synthesis of Functional 1,4-Dihydropyridines. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8647-8650.
38. Singh, L.; Ishar, M. P. S.; Elango, M.; Subramanian, V.; Gupta, V.; Kanwal, P. Synthesis of Unsymmetrical Substituted 1,4-Dihydropyridines through Thermal and Microwave Assisted [4+2] Cycloadditions of 1-Azadienes and Allenic Esters. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2224-2233.
39. Tewari, N.; Dwivedi, N.; Tripathi, R. P. Tetrabutylammonium Hydrogen Sulfate Catalyzed Eco-Friendly and Efficient Synthesis of Glycosyl 1,4-Dihydropyridines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9011-9014.
40. Саусинь, А.; Дубур, Г. Реакции 1,4-дигидропиридинов (обзор). *ХГС* **1993**, *5*, 579-612.
41. Kuthan, J.; Kurfurst, A. Development in Dihydropyridine Chemistry. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1982**, *21*, 191-261.



42. Hesse, K.; Hunig, S.; Wenner, H. Spektroskopische und Elektrochemische Eigenschaften *N*-substituierter 1,4-Dihydro-4,4-dimethylpyridine. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, *11*, 2079-2086.
43. Дубур, Г. Я.; Улдрикис, Я. Р. Получение 2,6-диметил-3,5-дикарбетокси-1,4-дигидроизоникотиновой кислоты и 2,6-диметил-3,5-диацетил-1,4-дигидроизоникотиновой кислоты и их солей. *XTC* **1969**, *6*, 1015-1017.
44. Biellmann, J. F.; Goeldner, M. P. Reactions de L'acide Dimethyl-2,6 Diacetyl-3,5 Dihydro-1,4 Pyridine et D'un Analogue. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1789-1798.
45. Biellmann, J. F.; Callot, H. J.; Goeldner, M. P. Transformation de L'Acide Dimethyl-2,6 Dicyano-3,5 Dihydro-1,4 Pyridine Carboxylique-IV. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4655-4666.
46. Biellmann, J. F.; Callot, H. J. Rearrangements D'Acides Dihydro-1,4 Pyridines en Pyrroles. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4809-4822.
47. Дубур, Г. Я.; Улдрикис, Я. Р. Синтез и окисление производных 1,4-дигидроизоникотиновой кислоты. *XTC* **1972**, *3*, 354-356.
48. Biellmann, J. F.; Callot, H. Synthèse et Reactions D'Acides Dihydro-1,4 Pyridines. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4799-4808.
49. Sobolev, A.; Franssen, M. C. R.; Poikans, J.; Duburs, G.; Groot, A. Enantioselective Lipase-Catalysed Kinetic Resolution of Acyloxymethyl and Ethoxycarbonylmethyl Esters of 1,4-Dihydroisoinicotinic Acid Derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2389-2397.
50. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Baishya, G.; Venkat Narsaiah, A. Jodoxybenzoic Acid (IBX): An Efficient and Novel Oxidizing Agent for the Aromatization of 1,4-Dihydropyridines. *Synthesis* **2006**, *3*, 451-454.
51. Xia, J.-J.; Wang, G.-W. One Pot Synthesis and Aromatization of 1,4-Dihydropyridines in Refluxing Water. *Synthesis* **2005**, *14*, 2379-2383.
52. Bing, H.; Qiang, L.; Zhengang, L.; Ruizhu, M.; Wei, Z.; Zhong-Li, L.; Wei, Y. A Metal-Free Catalytic Aerobic Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by *N*-Hydroxyphthalimide. *Synlett* **2005**, *15*, 2333-2334.
53. Ortiz, M. E.; Nunez-Vergara, L. J.; Camargo, C.; Squella, J. A. Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines of Pharmacogenerated Superoxide. *Pharm. Research* **2004**, *21*, *3*, 428-435.

54. Bing, H.; Zhengang, L.; Qiang, L.; Li, Y.; Zhong-Li, L.; Wei, Y. An Efficient Aerobic Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2492-2496.
55. Garden, S. J.; Guimaraes, C. R. W.; Correa, M. B.; de Oliveira, C. A. F.; de Cuncha Pinto, A.; de Alencastro, R. B. Synthetic and Theoretical Studies on the Reduction of Electron Withdrawing Group Conjugated Olefins Using the Hantzsch 1,4-Dihydropyridine Ester. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *68*, 23, 8815-8822.
56. Zhu, X. Q.; Liu, Y. C.; Cheng, J. P. Which Hydrogen Atom is First Transferred in the NAD(P)H Model Hantzsch Ester Mediated Reactions via One-Step and Multistep Hydride Transfer? *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 25, 8980-8981.
57. Zhu, X. Q.; Li, H. R.; Li, Q.; Ai, T.; Lu, J.-Y.; Yang, Y.; Cheng, J.-P. Determination of the C4-H Bond Dissociation Energies of NADH Models and Their Radical Cations in Acetonitrile. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4, 871-880.
58. Огле, Я. В.; Страдынь, Я. П.; Дубур, Г. Я.; Лусис, В. К.; Кадыш, В. П. Изучение электроокисления 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридинов в ацетонитриле методом вращающегося дискового электрода с кольцом. *ХТС* **1980**, *9*, 1263-1267.
59. Lee, K.-H.; Ko, K.-Y. Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines with [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 11, 1505-1506.
60. Lopez-Alarcon, C.; Nunez-Vergara, L. J.; Squella, J. A. Voltammetric Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines in Protic and Aprotic Media: Relevance of the Substitution on N Position. *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 2505-2516.
61. Momeni, A. R.; Sameh, T.; Golmohammadi, H.; Nagash, H. J.; Aliyan, H.; Massah, A. R.; Solati, S. An Efficient Oxidation of 1,4-Dihydropyridines to Pyridines Using Silver Carbonate on Silica Gel and Celite. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 3, 355-356.
62. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Gowravaram, S.; Reddy, K. K. Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines with I<sub>2</sub>-MeOH. *Synthesis* **2000**, *11*, 1532-1534.
63. Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. Activated Carbon – Promoted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines Using Molecular Oxygen. *Synthesis* **2004**, *7*, 1015-1020.
64. Zhang, D.; Wu, L. Z.; Zhou, L.; Han, X.; Yang, Q. Z.; Zhang, L. P.; Tung, C. H. Photocatalytic Hydrogen Production from Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by

- Platinum(II) Terpyridyl Complexes in Homogeneous Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11, 3440-3441.
65. Huyser, E. S.; Harmony, J. A. K.; McMillian, F. L. Peroxide Oxidations of Dihydropyridine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3176-3180.
66. Муцениеце, Д. Х.; Лусис, В. К.; Дубур, Г. Я. Синтез и свойства этиловых эфиров некоторых 1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновых кислот. *ХГС* **1982**, *9*, 1225-1228.
67. Pavlikova-Raclova, F.; Kuthan, J. Substituent Effect in Electrochemical and Ferricyanide Oxidations of *para*-Substituted 1-Benzyl-3-carbamoyl-1,4-dihydropyridines. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1983**, *48*, 1408-1421.
68. Skala, V.; Volke, J.; Ohanka, V.; Kuthan, J. Electrochemical Oxidation of 3,5-Difunctional 1,4-Dihydropyridine Derivatives. *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **1977**, *42*, 292-305.
69. Pragst, F.; Kaltofen, B.; Volke, J.; Kuthan, J. Electrogenerated Chemiluminescence in Mechanistic Investigations of Electroorganic Reactions. Part II. Anodic Dehydrogenation of 1,4-Dihydropyridines. *J. Electroanal. Chem.* **1981**, *119*, 301-314.
70. Ludvik, J.; Volke, J.; Klima, J. Electrochemical Oxidation Mechanisms of Different Type 1,4-Dihydropyridine Derivatives in Acetonitrile. *Electrochimica Acta* **1987**, *32*, 1063-1071.
71. Stradins, J.; Ogle, J.; Kadysh, V.; Blaumane, L.; Gavars, R.; Duburs, G. Electrochemical Oxidation of N-Substituted 1,4- and 1,2-Dihydropyridine Derivatives. Studies Using the Rotating Ring-Disk Electrode and ESR. *J. Electroanal. Chem.* **1987**, *226*, 103-116.
72. Ogle, J.; Stradins, J.; Bauman, L. Formation and Decay of Free Cation-Radicals in the Course of Electro-Oxidation of 1,2- and 1,4-Dihydropyridines (Hantzsch Esters). *Electrochimica Acta* **1994**, *39*, 73-79.
73. LARGERON, M.; FLEURY, M. B. Electrochemical Synthesis and Reactivity of 3,5-Dicyano-1,2,4,6-tetramethylpyridinium. *J. Electroanal. Chem.* **1988**, *246*, 373-384.
74. McNamara, F. T.; Niefert, J. W.; Ambrose, J. F.; Huyser, E. S. Structure and Rearrangement of the Reduction Dimers of N-Alkyl Pyridinium Cations. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 6, 988-993.

75. Kuthan, J.; Pavlikova-Raclova, F. Polarographic Reduction of *p*-Substituted 1-Benzyl-3-carbamoylpyridinium Chlorides. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1982**, *47*, 2890-2903.
76. Yasukouchi, K.; Taniguchi, I.; Yamaguchi, H.; Shiraishi, M. Cathodic Reduction of Pyridinium Ion in Acetonitrile. *J. Electroanal. Chem.* **1979**, *105*, 403-408.
77. Donohoe, T. J.; Johnson, D. J.; Mace, L. H.; Thomas, R. E.; Chiu, J. Y. K.; Rodrigues, J. S.; Compton, R. G.; Banks, C. E.; Tomcik, P.; Bamford, M. J.; Ichihara, O. The Ammonia-Free Partial Reduction of Substituted Pyridinium Salts. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1071-1084.
78. Gaudiello, J. G.; Larkin, D.; Rawn, J. D.; Sosnowski, J. J.; Bancroft, E. E.; Blount, H. N. On the Mechanism of the Electrochemical Reduction of N-Methylpyridinium ion. *J. Electroanal. Chem.* **1982**, *131*, 203-214.
79. Lund, H.; Michel, M. A.; Simonet, J. Homogeneous Electron Exchange in Catalytic Polarographic Reduction. *Acta Chem. Scand.* **1974**, *B 28*, 8, 900-904.
80. Lund, H.; Daasbjerg, K.; Lund, T.; Pedersen, S. U. On Electron Transfer in Aliphatic Nucleophilic Substitution. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 313-319.
81. Lund, H.; Kristensen, L. H. Electrogenerated Anions as Electron Transfer Reagents. *Acta Chem. Scand.* **1979**, *B 33*, 7, 495-498.
82. Lund, T.; Lund, H. Single Electron Transfer as Rate-Determining Step in an Aliphatic Nucleophilic Substitution. *Acta Chem. Scand.* **1986**, *B 40*, 470-485.
83. Loev, B.; Snader, K. M. The Hantzsch Reaction. I. Oxidative Dealkylation of Certain Dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1914-1916.
84. Hofmann, D., Kosower, E. M.; Wallenfels, K. The Effect of Solvent on Spectra. VII. The „Methyl Effect” in the Spectra of Dihydropyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 15, 3314-3319.
85. Goldmann, S.; Born, L.; Kazda, S.; Pittel, B.; Schramm, M. Synthesis, pharmacological effects, and conformation of 4,4-disubstituted 1,4-dihydropyridines. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1413-1418.
86. Fossheim, R.; Svarteng, K.; Mostad, A.; Rømming, C.; Shefter, E.; Triggle, D. J. Crystal structures and pharmacological activity of calcium channel antagonists: 2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-4-(unsubstituted, 3-methyl-, 4-methyl-, 3-nitro-, 4-nitro-, and 2,4-dinitrophenyl)-1,4-dihydropyridine. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 126-131.

87. Fossheim, R.; Joslyn, A.; Solo, A. J.; Luchowski, E.; Rutledge, A.; Triggle, D. J. Crystal structures and pharmacologic activities of 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonists of the isobutyl methyl 2,6-dimethyl-4-(substituted phenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (nisoldipine) series. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 300–305.
88. Naveen, S.; Anandalwar, S. M.; Prasad, J. S.; Manvar, D.; Mishra, A.; Shah, A. Synthesis and Structural Conformation Studies of a Potent Unsymmetrical 1,4-Dihydropyridine. *J. Chem. Crystallogr.* **2008**, *38*, 315–319.
89. Adlakha, P.; Naveen, S.; Lakshmi, S.; Manvar, A.; Karia, D.; Shah, A.; Sridhar, M. A.; Shashidhara Prasad, J. Synthesis, Characterization, Crystal and Molecular Structure Analysis of 2,6-Dimethyl-3-acetyl-5-carbomethoxy-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine. *J. Chem. Crystallogr.* **2008**, *39*, 389–394.
90. Linden, A.; Safak, C.; Simşek, R.; Gündüz, M. G. Two 1,4-dihydropyridine derivatives with potential calcium-channel antagonist activity. *Acta Crystallogr. C.* **2011**, *C67*, o80–4.
91. Fossheim, R. Crystal structure of the dihydropyridine calcium antagonist felodipine. Dihydropyridine binding prerequisites assessed from crystallographic data. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 305–307.
92. Shi, D.-Q.; Ni, S.-N.; Yang, F.; Li, X.-Y.; Wang, X.-S. Synthesis and Crystal Structures of 3,3,6,6-tetramethyl-9-(2,4-dichlorophenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydro-2H,5H-acridine-1,8-dione and 3,3,6,6-tetramethyl-9,10-di(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydro-2H,5H-acridine-1,8-dione. *J. Chem. Crystallogr.* **2007**, *37*, 483–487.
93. Straub, A.; Goehrt, A.; Born, L. 4-Biaryl-substituted dihydropyridines with an unusual antiperiplanar conformation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2519–2522.
94. Giorgi, G.; Adamo, M. F. A.; Ponticelli, F.; Ventura, A. Synthesis, structural and conformational properties, and gas phase reactivity of 1,4-dihydropyridine ester and ketone derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5339–5344.
95. Trivedi, A.; Gowda, N. S.; Naliapara, Y.; Sridhar, M. A.; Shashidhara Prasad, J.; Shah, A. Synthesis, Characterization, Crystal and Molecular Structure Analysis of 2,6-Dimethyl-3-Acetyl-5-Carbomethoxy-4-Phenyl-1,4-Dihydropyridine. *J. Chem. Crystallogr.* **2011**, *41*, 774–778.

96. Rovnyak, G.; Andersen, N.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Malley, M.; Moreland, S.; Porubcan, M.; Pudzianowski, A. Active conformation of 1,4-dihydropyridine calcium entry blockers. Effect of size of 2-aryl substituent on rotameric equilibria and receptor binding. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2521–2524.
97. Linden, A.; Şafak, C.; Kismetli, E. N,N-Diethyl-2,6,6-trimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxamide. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **2002**, *C58*, o436–o438.
98. Triggle, A. M.; Shefter, E.; Triggle, D. J. Crystal structures of calcium channel antagonists: 2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-4-[2-nitro-, 3-cyano-, 4-(dimethylamino)-, and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl]-1,4-dihydropyridine. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1442–1445.
99. Секацис, И. П.; Лиепиньш, Э. Э.; Дубур, Г. Я. Конформационная подвижность 1,4-дигидропиридинов. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.* **1979**, *1*, 111-112.
100. Loev, B.; Goodman, M. M.; Snader, K. M.; Tedeschi, R.; Macko, E. Hantzsch-type dihydropyridine hypotensive agents. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 956–965.
101. Palmer, R. B.; Andersen, N. H. Conformational Dynamics of 4-Aryl-1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Antagonists. 1. Quantitation of C4-C1' Bond Rotational Barriers. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9665-9680.
102. Baldwin, J. J.; Claremon, D. A.; Lumma, P. K.; McClure, D. E.; Rosenthal, S. A.; Winqvist, R. J.; Faison, E. P.; Kaczorowski, G. J.; Trumble, M. J.; Smith, G. M. Diethyl 3,6-dihydro-2,4-dimethyl-2,6-methano-1,3-benzothiazocine-5,11-dicarboxylates as calcium entry antagonists: new conformationally restrained analogs of Hantzsch 1,4-dihydropyridines related to nitrendipine as probes for receptor-site conformation. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 690–695.
103. Memarian, H. R.; Sabzyan, H.; Abdoli-Senejani, M. Conformational analysis of some unsymmetrically substituted 1,4-dihydropyridines. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2007**, *813*, 39-47.
104. Gaudio, A. C.; Korolkovas, A.; Takahata, Y. Conformational analysis of the 1,4-dihydropyridines linking the structural aspects to the biological binding event: a study of the receptor-site conformation. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1994**, *303*, 255-263.

105. Morales-Ríos, M. S.; Martínez-Richa, A.; Hernández-Gallegos, Z.; Hernández-Barragán, A.; Vera-Graziano, R.; Joseph-Nathan, P. Studies of Dihydropyridines by X-Ray Diffraction and Solid State  $^{13}\text{C}$  NMR. *Z. Naturforsch* **2007**, 62b, 549-555.
106. Zhang Z.; Xian, D.; Wang, J.; Zhang G. Dimethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. *Acta Cryst.* **2009**, E65, o2390.
107. Fun, H. K.; Liew, W. C.; Reddy, B. P.; Sarveswari, S.; Vijayakumar, V. Diethyl 2,6-dimethyl-4-*p*-tolyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. *Acta Cryst.* **2009**, E65, o2342-o2343.
108. Rathore, R. S.; Reddy, B. P.; Vijayakumar, V.; Ragavan, R. V.; Narasimhamurthy, T. Hantzsch 1,4-dihydropyridine esters and analogs: candidates for generating reproducible one-dimensional packing motifs. *Acta Cryst.* **2009**, B65, 375-381.
109. Hemmateenejad, B.; Miri, R.; Safarpour M. A.; Khoshneviszadeh, M.; Edraki, N. Conformational analysis of some new derivatives of 4-nitroimidazolyl-1,4-dihydropyridine-based calcium channel blockers. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2005**, 717, 139-152.
110. Banaru, A. M. Conformation of 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Blockers and H-bonds in a Crystal. *Mosc. Univ. Chem. Bull.* **2008**, 63, 6, 318-320.
111. Shishkin, O. V. Conformational flexibility of the 1,4-dihydropyridine ring in calcium channel agonists and antagonists molecules. *J. Mol. Struct.* **1996**, 385, 209-214.
112. Fassihi, A.; Mahnam, K.; Moeinifard, B.; Bahmanziari, M.; Aliabadi, S.; Zarghi, A.; Sabet, R.; Salimi, M.; Mansourian, M. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 10, 2749-2761.
113. Dochev, S.; Ströbele, M.; Meyer, H. J.; Manolov, I. Synthesis, crystal structure and theoretical study of two isomeric poly-substituted derivatives of 1,4-dihydropyridine. *Bulg. Chem. Commun.* **2013**, 45, 1, 100-108.
114. Mahmoudian, M.; Richards, W. G. A conformational distinction between dihydropyridine calcium agonists and antagonists. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 739-741.
115. Langs, D. A.; Triggle, D. J. Conformational features of calcium channel agonist and antagonist analogs of nifedipine. *Mol. Pharmacol.* **1985**, 27, 544-548.
116. Petrova, M.; Muhamadejev, R.; Chesnokov, A.; Vigante, B.; Cekavicus, B.; Plotniece, A.; Duburs, G.; Liepinsh, E. Spectral and Quantum-Chemical Study of

- Nonequivalence of Methylene Protons in 1,4-Dihydropyridine Derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49*, 1631–1639.
117. Furlan, B.; Grdadolnik, S. G.; Hočevár, S.; Kocjan, D.; Levec, J.; Maskill, H.; Navrátilová, H.; Pospíšil, J.; Potáček, M.; Urleb, U.; Žmitek, J. Amlodipine Benzenesulfonate: A Mechanistic Investigation of Its Industrial Preparation via Detritylation of N-tritylamlopidine and Related NMR Studies. *Croat. Chem. Acta.* **2009**, *82*, 1, 299-309.
118. Fekri, L. Z.; Nikpassand, M. Synthesis, Experimental and DFT Studies on the Crystal Structure, FTIR,  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR Spectra of Derivatives of Dihydropyridines. *J. Chil. Chem. Soc.* **2012**, *57*, 4, 1415-1421.
119. Suárez, M.; Molero, D.; Salfrán E.; Rodríguez, H.; Coro, J.; Sáez, E.; Martínez-Álvarez, R.; Martín, N. NMR Study of 1,4-Dihydropyridine Derivatives Endowed with Long Alkyl and Functionalized Chains. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1, 166-171.
120. Liepinsh, E. E.; Zolotoyabko, R. M.; Chekavichus, B. S.; Sausin, A. E.; Lusion, V. K.; Dubur, G. Ya.  $^{13}\text{C}$ -NMR Spectra of Substituted 1,4-Dihydropyridines. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1989**, *25*, 9, 1032-1037.
121. Kurfürst, A.; Trška, P.; Goljer, I. Interpretation of  $^{13}\text{C}$  NMR Chemical Shifts of Hantzsch Pyridines and 1,4-Dihydropyridines. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1984**, *49*, 2393–2399.
122. Koning, A. J.; Budzelaar, D. H. M.; Brandsma, L.; de Bie, M. J. A.; Boersma, J. Synthesis and NMR spectroscopic properties of some methyl-substituted 1-methyl-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron* **1980**, *21*, 2105-2108.
123. Ramchander, J.; Raju, G.; Rameshwar, N.; Reddy, T. S.; Reddy, A. R. Synthesis of 1,4-Dihydropyridines Under Solvent Free Conditions and Investigation of their Photo Physical Properties. *Spectrochim. Acta Part A* **2012**, *85*, 210-216.
124. Chinchilla, R.; Najera, C.; Yus, M. Kinetic Resolution of Racemic Alcohols with Chiral Carboxylic Acids and Dicyclohexylcarbodiimide. *Tetrahedron Asymm.* **1990**, *1* (12), 851-854.
125. Nieses, B.; Steglich, W. Einfaches Verfahren zur Veresterung von Carbonsäuren. *Angew. Chem.* **1978**, *90* (7), 556-557.
126. Genain, G. Resolution of 1,4-dihydropyridine derivatives. US 4920225, Apr 24, 1988; *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 190260.



127. Zhang, B.; He, W.; Shi, X.; Huan, M.; Huang, Q.; Zhou, S. Synthesis and biological activity of the calcium modulator (R) and (S)-3-methyl 5-pentyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 805-808.
128. Ashimori, A.; Uchida, T.; Ohtaki, Y.; Tanaka, M.; Ohe, K.; Fukaya, C.; Watanabe, M.; Kagitani, M.; Yokoyama, K. Synthesis and pharmacological effects of optically active 2-[4-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)phenyl]-ethyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochloride. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 108-111.
129. Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yokoo, C.; Hatayama, K.; Kitamura, K. Synthesis and configurational assignment of methyl 3-nitrooxypropyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridine-3,5-dicarboxylate. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 525-528.
130. Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. The Assignment of Absolute Configuration by NMR. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.
131. Loev, B.; Goodman, M. M. "Hantzsch-type" dihydropyridines. IV. Carboxylic acids. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 363-365.
132. Wenzel, T.J. *Discrimination of Chiral Compounds Using NMR Spectroscopy*. John Wiley & Sons, New Jersey, **2007**; 332-365.
133. Owens, P. K.; Fell, A. F.; Coleman, M. W.; Kinns, M.; Berridge, J. C. Use of <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy to determine the enantioselective mechanism of neutral and anionic cyclodextrins in capillary electrophoresis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1997**, *15*, 1603-1619.
134. Vigante, B. A.; Terekhova, M. I.; Ozols, Ya. Ya.; Petrov, E. S.; Dubur, G. Ya. Equilibrium NH-acidity of 1,4-dihydropyridines and 4,5-dihydroindeno[1,2-b]pyridines. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1989**, *25*, 9, 1028-1031.
135. Abou-Elenien, G.; Rieser, J.; Ismail, N.; Wallenfels, K. Elektrochemische Eigenschaften von Dihydropyridin - und Pyridinderivate. *Z. Naturforsch* **1981**, *36b*, 386-390.
136. Braun, R. D.; Santhanam, K. S. V.; Elvig, P. J. Electrochemical Oxidation in Aqueous and Nonaqueous Media of Dihydropyridine Nucleotides NMNH, NADH, and NADPH. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2591.

137. Alkorta, I.; Elguero, J. A GIAO/DFT study of  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  shieldings in amines and its relevance in conformational analysis. *Magn. Res. Chem.* **2004**, *42*, 955-961.
138. *Словарь Органических соединений*, Том I, Москва, **1949**, 20.
139. Anderson, P. C.; Staskun, B. 2-Aryl-3-acetyl-4(1H)-quinolones. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 9, 3033-3037.
140. Физер, Л.; Физер, М. *Реагенты для органического синтеза*, Москва, **1970**, 242 – 247.
141. Turunc, E.; Aydin, F. Hexamethylenetetrammonium Fluorochromate. A New Group for Oxidation of Organic Substrates. *OPPI Briefs* **2004**, *36*, 4, 363-366.
142. McInally, T.; Tinker, A. C. A Novel, Base-induced Fragmentation of Hantzsch-type 4-Aryl-1,4-dihydropyridines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 1837-1844.
143. Nasr-Esfahani, M.; Karami, B.; Behzadi, M. A Simple, Efficient, One-Pot Three-Component Domino Synthesis of Hantzsch Pyridines under Solvent-Free Condition. *J. Heterocyclic. Chem.* **2009**, *46*, 931-935.
144. Lukeš, R.; Kuthan, J. Über Dihydropyridine II. Beitrag Zur Reaktion Des Grignardreagenz Mit Dem Pyridinkern. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, *26*, 1422-1428.

## PIELIKUMS

## PUBLIKĀCIJU KOPIJAS

## ELECTROCHEMICAL SYNTHESIS OF 1,2,3,4,4,5,6-SUBSTITUTED 1,4-DIHYDROPYRIDINES

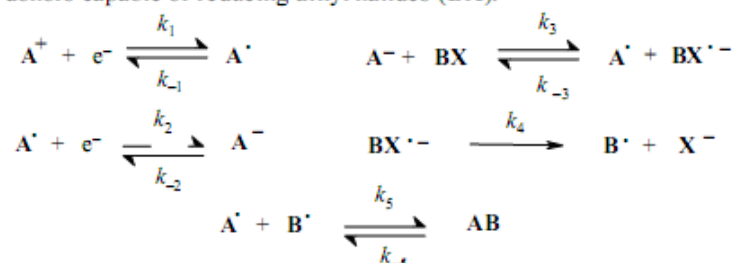
I. Goba, B. Turovska, J. Stradins, I. Turovskis,  
E. Liepinsh, and S. Belyakov

*It has been shown that chemical oxidation of the methyl ester of 3,4,5-trimethoxycarbonyl-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine to the pyridinium salt, requiring forcing experimental conditions, may be replaced by electrochemical oxidation. On electrochemical reduction of 3,4,5-trimethoxycarbonyl-1,2,6-trimethylpyridinium perchlorate in the presence of alkylating agents 1,2,3,4,4,5,6-substituted 1,4-dihydropyridines are obtained.*

**Keywords:** alkyl halides, 1,4-dihydropyridines with completely substituted heterocycle, 4-mono-substituted 1,4-dihydropyridines, pyridinium perchlorate, electrochemical reduction.

Oxidation of dihydropyridines is the basis of their versatile biological activity. It has been established that 3,5-dicyano-1,2,4,4,6-pentamethyl-1,4-dihydropyridine is oxidized in a single one-electron step [1], the reaction product, a stable cation radical, was demonstrated by the EPR spectrum [2]. The cation radical for the N-unsubstituted analog is less stable, its EPR spectrum has been recorded successfully only at low temperatures. However, the majority of pharmacologically active compounds based on 1,4-dihydropyridines have at least two protons in the heterocycle (at the C-4 and N-1 atoms). Numerous studies have been devoted to the study of the mechanism of oxidation of dihydropyridines of precisely this type. Proposals for the case in question include transfer of hydride ion [3], a one-electron oxidation with subsequent cleavage of a radical [4], and in the majority of cases a two-electron oxidation with cleavage of two protons [5-7].

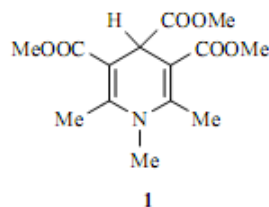
Possible cleavage of more stable radicals or cations (in comparison with H<sup>•</sup> or H<sup>+</sup>) in the process of oxidation may give additional information on the mechanism of action of 1,4-dihydropyridines. It has been shown in the literature that certain anions generated in the process of electrochemical reduction of pyridinium salts (A) are electron-donors capable of reducing alkyl halides (BX).




---

Latvian Institute of Organic Chemistry, Riga LV-1006, Latvia; e-mail: turovska@osi.lv.  
Translated from *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, No. 2, pp. 226-237, February, 2007.  
Original article submitted September 8, 2006.

The products of the preparative electroreduction of pyridinium salts in the presence of alkyl halides are alkylated dihydropyridines [8, 9]. The aim of the present work was the synthesis of new dihydropyridines with a completely substituted heterocycle having various substituents in position 4.



3,4,5-Trimethoxycarbonyl-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine (**1**) was synthesized in a similar manner to the procedure of [10] with subsequent alkylation. [11]. Its structure was confirmed by X-ray structural analysis (Fig. 1).

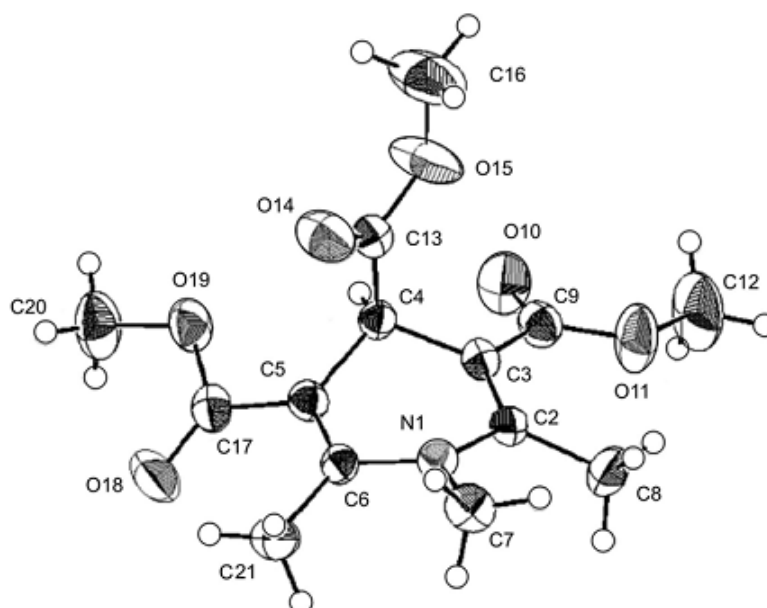
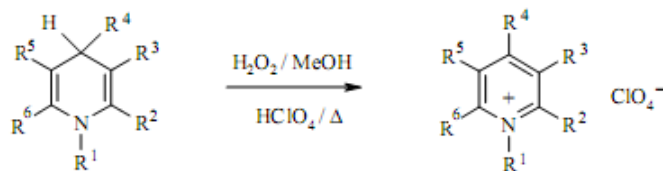


Fig. 1. Steric model of compound 1.

Chemical oxidation of N-substituted 1,4-dihydropyridines occurs only under hard experimental conditions [12, 13].



At the same time 1,4-dihydropyridine **1** in an aprotic medium is oxidized electrochemically in one irreversible step at a potential of +1.14 V (Fig. 2).

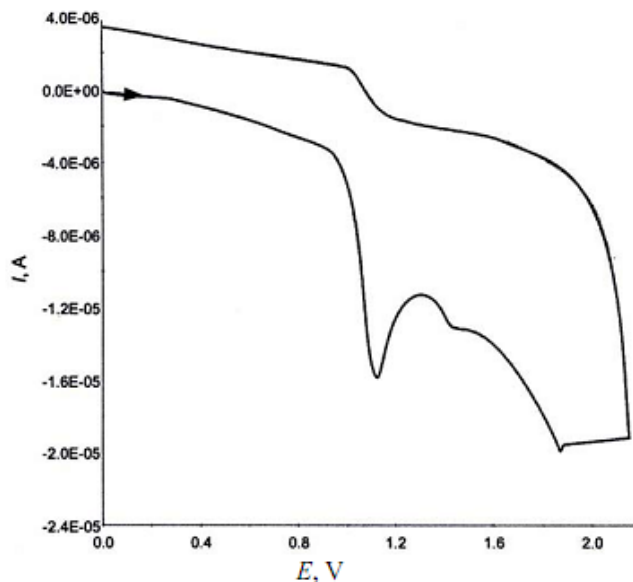
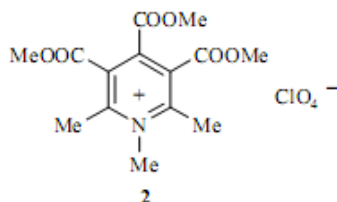


Fig. 2. Electrochemical oxidation of 1,4-dihydropyridine **1** ( $c = 5 \times 10^{-4}$  M) at the stationary Pt electrode in 0.1 M NaClO<sub>4</sub>/MeCN.

On preparative oxidation of dihydropyridine **1** ( $E^{\text{ox}} = +1.20$  V) 1 F/mol is consumed. In the <sup>1</sup>H NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>), taken of the reaction mixture directly after evaporating the acetonitrile, there were no signals, showing that the products of electrolysis are unsoluble in chloroform. After treatment of the dry residue with water (to remove NaClO<sub>4</sub>) repeated <sup>1</sup>H NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) correspond to the initial dihydropyridine **1**.

The oxidation product, pyridinium perchlorate **2**, is not soluble in chloroform, its <sup>1</sup>H NMR spectrum was taken in DMSO-d<sub>6</sub> and the structure was confirmed by X-ray structural analysis (Fig. 3).



The significant difference in solubility of each compound in chloroform was used to separate them on further processing the reaction mixture. The yield of oxidation product, pyridinium perchlorate **2**, did not exceed 50% (Table 1), which corresponds to the average yield on chemical oxidation [13]. Analysis by HPLC of the anolyte untreated after a repeat electrolysis confirms that the electrolyzate contains 50% pyridinium perchlorate **2**. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra, and also the 2D correlation <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-NOESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HSQC, and <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HMBC spectra taken immediately for the untreated anolyte, with saturation of the solvent signal, showed unequivocally that the electrolyzate contains the oxidized form **2** and the protonated dihydropyridine **3**, which is deprotonated in the presence of water regenerating the initial compound **1**.

TABLE I. Yields of Products of Preparative Oxidation of 1,4-Dihydropyridine 1

1,4-Dihydropyridine 1, g	Yield, g (mmol) [%]	
	Pyridinium perchlorate 2	1,4-Dihydropyridine 1
2.01	0.97 (2.45) [36.2]	0.33 (1.10) [16.3]
2.24	1.40 (3.55) [47.1]	0.46 (1.55) [20.6]
2.04	1.32 (3.35) [49.5]	0.40 (1.35) [19.7]

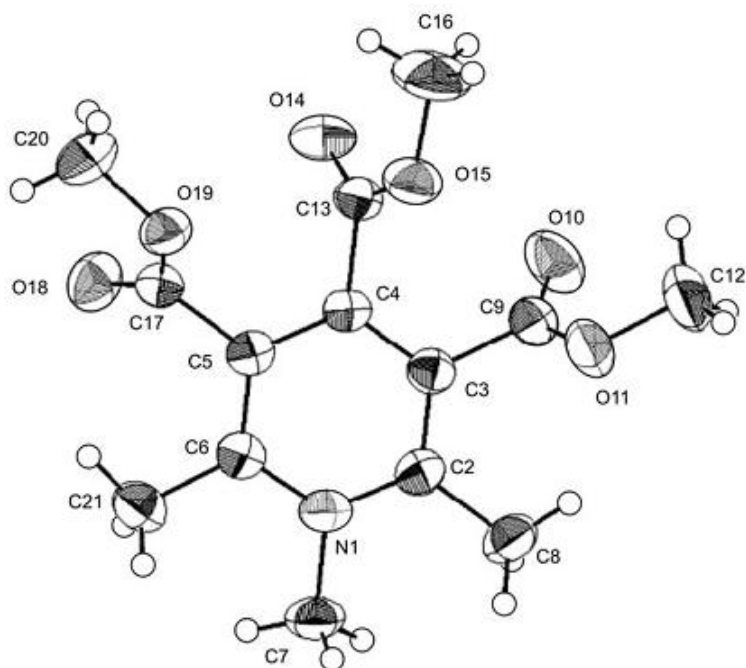
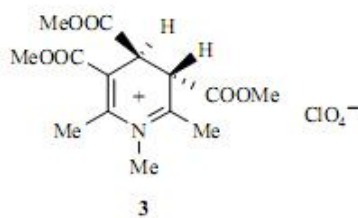


Fig. 3. Steric model of compound 2.

3,4,5-Trimethoxycarbonyl-1,2,6-trimethylpyridinium perchlorate 2 is reduced in dry DMF in two stages. Transfer of the first electron is effected at -0.67 V, and the second at -1.32 V (Fig. 4). Both steps are quasireversible, the ratio of their cathodic and anodic currents is close to 1, and the difference of potentials of the cathodic and anodic peaks is equal to 69 mV for the first step and 82 mV for the second\*. On reducing



\* For the reversible one-electron transfer the ratio of the anodic peak current ( $I_a$ ) to the cathodic ( $I_c$ ) is equal to 1, but the difference in their potentials  $E_a - E_c = 0.58$  V.



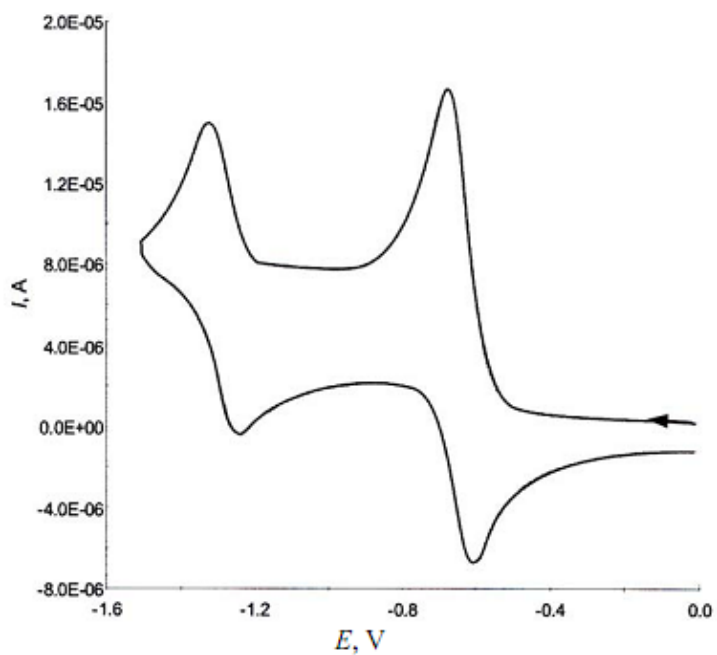


Fig. 4. Electrochemical reduction of pyridinium perchlorate **2** ( $c = 5 \times 10^{-4}$  M) at the stationary Pt electrode in 1 M TBABF<sub>4</sub>/DMF.

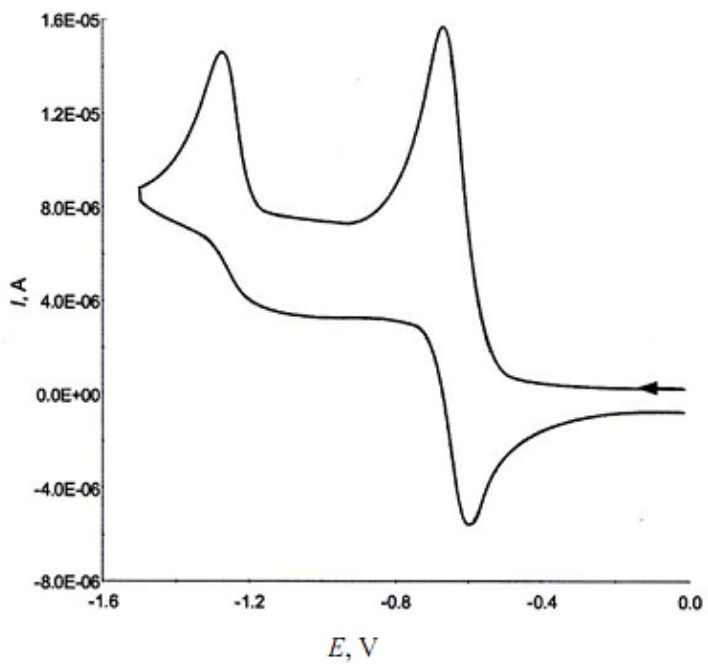


Fig. 5. Electrochemical reduction of pyridinium perchlorate **2** ( $c = 5 \times 10^{-4}$  M) in the presence of MeI at the stationary Pt electrode in 0.1 M TBABF<sub>4</sub>/DMF.

pyridinium perchlorate **2** in the presence of alkyl halides (MeI, EtBr, Me<sub>2</sub>CHBr) the second reduction step becomes irreversible (Fig. 5). The potential selected for preparative electrolysis  $E^{\text{red}} = -1.50$  V is sufficient for the generation of the corresponding anion as a result of transfer of two electrons per molecule of pyridinium perchlorate **2**, but does not provide direct reduction of alkyl halide at the cathode (Table 2). The generated anion is sufficiently strongly electron-donating to be able to reduce the alkyl halide, the potential for reduction of which is displaced by 0.40 V into the cathode region. The obtained anion radical of the alkyl halide is unstable, consequently a rapid and irreversible fission of the halogen-alkyl bond occurs in accordance with the scheme. On carrying out the preparative reduction ( $E^{\text{red}} = -1.50$  V) of pyridinium perchlorate **2** in the presence of MeI or *i*-PrBr dihydropyridines **4** and **5** with completely substituted heterocycles are isolated, the structures of which were demonstrated by X-ray structural analysis (Figs. 6 and 7).

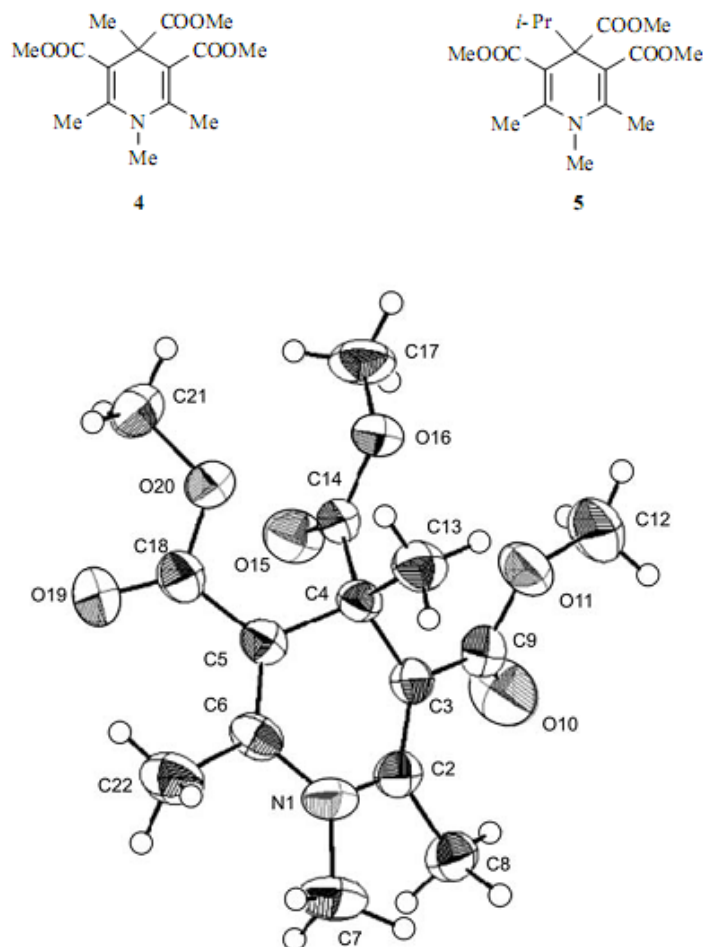


Fig. 6. Steric model of compound **4**.

The deviation from reversibility on reducing pyridinium perchlorate **2** indicates the entry of the generated radical or anion of 1,4-dihydropyridine into secondary chemical reactions, reducing the yield of product. Thus, as a result of protonation of the anion, 1,4-dihydropyridine **1** is isolated in addition to the

TABLE 2. Electrochemical Reduction Potentials of Pyridinium Perchlorate **2** and Alkyl Halides

	Pyridinium perchlorate <b>2</b>	MeI	EtBr	<i>i</i> -PrBr
$E_1^{red}$ , V	-0.67	-1.70	-1.70	-2.00
$E_2^{red}$ , V	-1.32			

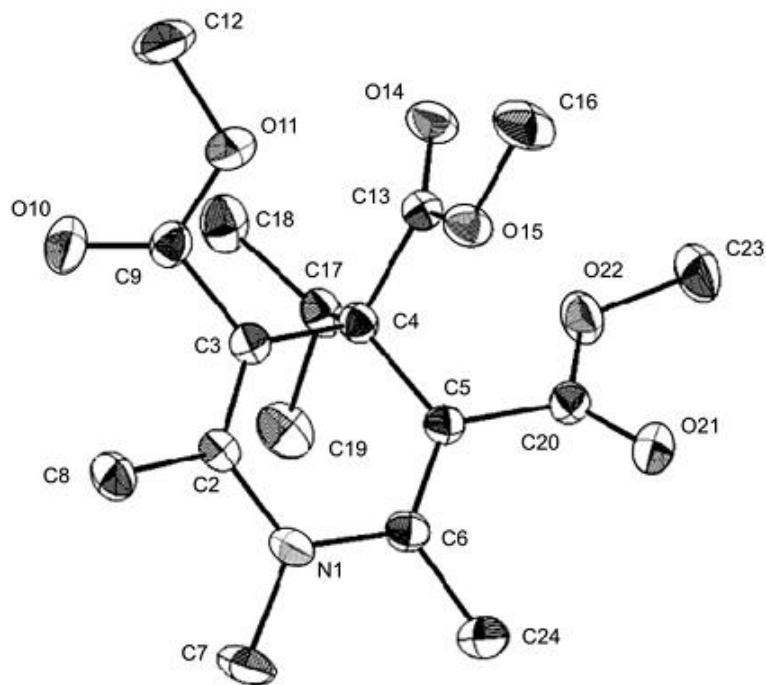


Fig. 7. Steric model of compound **5**.

alkylated dihydropyridines. Compound **6** is also a product of secondary reactions. Its structure was demonstrated by X-ray structural analysis (Fig. 8). The mechanism of formation of compound **6** is being studied.

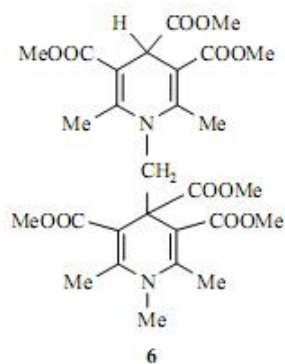


TABLE 3. Crystallographic Data for Compounds 1, 2, 4-6

Characteristic	Compound				
	1	2	4	5	6
Empirical formula	$C_{10}H_{10}NO_6$	$C_{10}H_{10}ClNO_{10}$	$C_{13}H_{12}NO_6$	$C_{17}H_{18}NO_6$	$C_{28}H_{40}N_2O_{12}$
$M_r$	297.307	359.743	311.334	297.307	592.598
Crystal shape	Prisms	Prisms	Needles	Prisms	Plates
Monocrystal size, mm	0.23×0.29×0.42	0.07×0.11×0.17	0.05×0.08×0.37	0.17×0.25×0.39	0.11×0.31×0.31
Crystal system	Monoclinic	Triclinic	Triclinic	Monoclinic	Triclinic
Space group	$P 2_1/a$	$P \bar{1}$	$P \bar{1}$	$P 2_1/n$	$P \bar{1}$
Unit cell parameters:					
$a, \text{Å}$	7.9740(3)	7.7394(2)	7.4726(3)	8.9651(2)	10.5564(3)
$b, \text{Å}$	12.5503(5)	11.3805(3)	10.1220(5)	12.1917(4)	11.1744(3)
$c, \text{Å}$	15.1094(8)	11.7222(3)	11.4190(7)	16.7551(6)	13.9035(5)
$\alpha, \text{deg}$	90	116.536(1)	74.202(2)	90	84.0755(9)
$\beta, \text{deg}$	102.906(2)	95.219(1)	84.726(2)	99.809(1)	71.443(1)
$\gamma, \text{deg}$	90	101.587(1)	74.371(3)	90	68.449(1)
$V, \text{Å}^3$	1473.9(1)	885.34(4)	800.19(7)	1804.6(1)	1445.89(8)
$Z$	4	2	2	4	2
Density, $d, \text{g/cm}^3$	1.340	1.485	1.292	1.249	1.361
$\mu, \text{mm}^{-1}$	0.10	0.27	0.10	0.09	0.11
Number of independent reflections	3643	3972	4226	4085	6554
observed reflections	2059 ( $I > 3\sigma(I)$ )	3161 ( $I > 2\sigma(I)$ )	1700 ( $I > 3\sigma(I)$ )	2541 ( $I > 2\sigma(I)$ )	4281 ( $I > 2\sigma(I)$ )
parameters refined	190	231	199	217	379
$R$ -factor	0.074	0.094	0.057	0.059	0.064
Programs used	SIR [15], maxXus [16]	SIR [15], SHELXL [17]	SIR [15], maxXus [16]	SIR [15], SHELXL [17]	DETMEX [18], SHELXL [17]

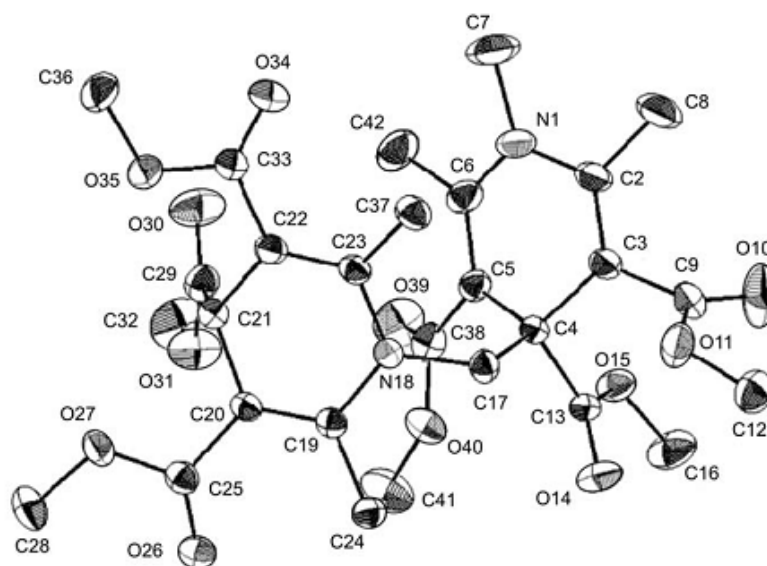
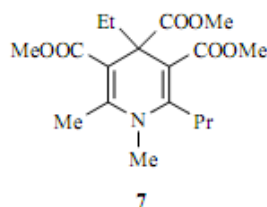


Fig. 8. Steric model of compound 6.

On reducing pyridinium salt **2** in the presence of EtBr the dihydropyridine **7** is isolated. In it, apart from addition of an ethyl group at position 4 of the ring, one hydrogen atom of the methyl group at position 2 is substituted by an ethyl group.



Consequently, as a result of the electrochemical reduction of the 3,4,5-trimethoxycarbonyl-1,2,6-trimethylpyridinium salt **2** in the presence of alkylating agents, 1,2,3,4,4,5,6-substituted 1,4-dihydropyridines are obtained, which have not been successfully obtained by classical organic synthesis up to the present time.

## EXPERIMENTAL

Cyclic voltamperograms were taken on a PARSTAT 2273 electrochemical system. Oxidation and reduction potentials were determined at the stationary Pt electrode ( $d = 2$  mm). All potentials were measured relative to a saturated calomel electrode provided with a salt bridge. A Pt wire served as the auxiliary electrode.

Preparative electrolysis (oxidation of dihydropyridine **1** and reduction of pyridinium salt **2**) was carried out using a PAR 170 electrochemical system. Oxidation of dihydropyridine **1** was carried out in an H-shaped cell at a potential of +1.20 V in acetonitrile prepared according to the procedure of [14]. Anhydrous NaClO<sub>4</sub>, dried in vacuum at 40°C, was used as base electrolyte. The cell was filled with 0.1 M base electrolyte solution (100 ml), compound **1** (2.00 g, 6.7 mmol) was put into the anodic space, platinum meshes (3.5×2.5 cm) served as the anode and cathode, argon was blown through the anode compartment throughout the electrolysis. After the end of electrolysis the reaction mixture was evaporated. To remove NaClO<sub>4</sub> the residue was washed with water (5 ml), filtered, and dried. The dry residue was treated with chloroform and filtered. Pyridinium perchlorate **2**, insoluble in chloroform, was obtained. The filtrate contained dihydropyridine **1** (Table 1).

Electrochemical reduction of pyridinium perchlorate **2** was carried out in 0.1 M tetrabutylammonium tetrafluoroborate (TBABF<sub>4</sub>) solution in DMF at a potential of -1.50 V in a stream of argon. Pyridinium perchlorate **2** (1.00 g, 6.5 mmol) was placed in the cathode compartment and alkyl halide (MeI, EtBr, *i*-PrBr) (10 ml) was added. A stirred mercury pool served as the cathode and a graphite rod was the anode. After the end of electrolysis the catholyte was treated with water and extracted with diethyl ether. The reaction mixture obtained was subjected to column chromatography, eluent was petroleum ether–acetone, 2 : 1.

The <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a Varian Mercury 200 (200 MHz) spectrometer, internal standard was HMDS, and were processed with the aid of the NUTS program. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C spectra of compound **3** and also the two-dimensional <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H-NOESY, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C-HSQC, and <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C-HMBC spectra were recorded on a Varian-Inova (600 MHz) spectrometer fitted with a cryomonitor, in acetonitrile solution at 25°C with the capability for impulse gradient technology. The duration of mixing time for 2D-NOESY was 1 s. The <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C-HMBC spectra were recorded with an interaction evolution time for the generation of distant correlations of 62.5 ms. A data matrix of size 4098×1024 was used to record all the two-dimensional spectra, which provided  $\tau_{2\max} = 250$  ms for <sup>1</sup>H on recording along the F2 axis and  $\tau_{1\max} = 100$  ms for <sup>13</sup>C on recording along the F2 axis. To optimize the signal-to-noise ratio the data matrix before Fourier transformation was supplemented with zeros twice and multiplied by the cosine function. Chemical shifts of carbon and hydrogen atoms are given relative to the residual signals of the solvent (2.01 and 116.53 ppm respectively).

For X-ray structural analysis the diffraction pattern for monocrystals of compounds **1**, **2**, and **4-6** were taken at room temperature on a Nonius KappaCCD automatic diffractometer up to  $2\theta_{\max} = 55^\circ$  ( $\lambda_{\text{Mo}} = 0.71073 \text{ \AA}$ ). The main crystallographic characteristics of compounds **1**, **2**, and **4-6** and also the parameters of the refinement of the crystal structures are given in Table 3.

Elemental analysis was carried out on an EA 1106 automatic analyzer. Melting points were determined on a Boetius instrument. Analysis by HPLC with spectrophotometric detection was carried out on a 655A-11 Liquid Chromatograph, column was Alltima C18 (4.6×250 mm), mobile phase MeCN–0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> solution in water. Linear gradient (20 min) from 5 to 95% MeCN. Consumption of mobile phase 0.8 ml/min, wavelength 300 nm. Acros silica gel (0.060-0.200 mm) was used for preparative column chromatography (column 3.5×29 cm), eluent was chloroform–hexane–acetone, 9 : 7 : 1. A check on the progress of reactions and the purity of the compounds obtained was carried out by TLC on Merck silica gel 60 F<sub>254</sub> plates in the system chloroform–hexane–acetone, 9 : 7 : 1.

**3,4,5-Trimethoxycarbonyl-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine (1)** was synthesized by the procedure of [10]. Yield was 55%, yellow crystals, mp 132-133°C. <sup>1</sup>H NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm: 2.46 (6H, s, CH<sub>3</sub>); 3.16 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); 3.58 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>); 3.73 (6H, s, COOCH<sub>3</sub>); 4.94 (1H, s, CH). Found, %: C 56.86; H 6.49; N 4.60. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>. Calculated, %: C 56.56; H 6.44; N 4.71.

**3,4,5-Trimethoxycarbonyl-1,2,6-trimethylpyridinium Perchlorate (2)**. Yield was 49%, white crystalline substance mp 219-220°C. <sup>1</sup>H NMR spectrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , ppm: 2.84 (6H, s, CH<sub>3</sub>); 3.93 (9H, s, COOCH<sub>3</sub>); 4.13 (3H, s, N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>). Found, %: C 42.32; H 4.44; N 3.60. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>. Calculated, %: C 42.49; H 4.58; N 3.54.

**3,4,5-Trimethoxycarbonyl-1,2,6-trimethyl-3,4-dihydropyridinium Perchlorate (3).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.43 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2.88 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3.70 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.71 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.74 (3H, s,  $\text{N}^+\text{CH}_3$ ); 3.88 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ); 4.59 (1H, s,  $J=0$ , CH); 4.77 (1H, s,  $J=0$ , CH).  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ),  $\delta$ , ppm: 17.0 (6- $\text{CH}_3$ ); 27.0 (2- $\text{CH}_3$ ); 39.1 (4-C); 41.6 (1- $\text{CH}_3$ ); 50.0 (3-C); 53.9 (5- $\text{COOCH}_3$ ); 54.0 (4- $\text{COOCH}_3$ ); 55.0 (3- $\text{COOCH}_3$ ); 122.3 (5-C); 145.3 (6-C); 165.2 (3,5- $\text{COOCH}_3$ ); 168.9 (4- $\text{COOCH}_3$ ); 188.8 (2-C).

**3,4,5-Trimethoxycarbonyl-1,2,4,6-tetramethyl-1,4-dihydropyridine (4).** Yield 30%, yellow crystalline substance, mp 122-126°C.  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 1.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2.25 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3.16 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ); 3.64 (9H, s,  $\text{COOCH}_3$ ).

**4-Isopropyl-3,4,5-trimethoxycarbonyl-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine (5).** Yield 32%, yellow crystalline substance, mp 122-123°C.  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.87 [6H, d,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ]; 2.26 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2.38 [1H, septet,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ]; 3.09 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ); 3.64 (9H, s,  $\text{COOCH}_3$ ).

**3,4,5-Trimethoxycarbonyl-4-(3,4,5-trimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-1-ylmethyl)-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine (6).** Yield 20%, yellow crystalline substance.  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 2.56 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2.59 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3.59 (6H, s,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.61 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ); 3.68 (2H, s,  $\text{NCH}_2$ ); 3.78 (6H, s,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.81 (6H, s,  $\text{COOCH}_3$ ); 4.90 (1H, s, CH).

**4-Ethyl-3,4,5-trimethoxycarbonyl-1,6-dimethyl-2-propyl-1,4-dihydropyridine (7).** Yield 20%, yellow substance, mp 123-125°C.  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.79 (3H, t,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 0.98 (3H, t,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.55 (2H, septet,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.81 (2H, septet,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.23 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2.45 (1H, m,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.68 (1H, m,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.09 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ); 3.62 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.63 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.65 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ).

The work was carried out with the support of the Latvian Council of Science (grant No. 05.1787).

## REFERENCES

1. J. Ludvik, J. Volke, and J. Klima, *Electrochim. Acta*, **32**, 1063 (1987).
2. J. Ludvik, J. Klima, J. Volke, A. Kurfürst, and J. Kuthan, *J. Electroanal. Chem.*, **138**, 131 (1982).
3. S. J. Garden, C. R. W. Guimaraes, M. B. Correa, C. A. F. de Oliveira, A. da Cunha Pinto, and R. B. de Alencastro, *J. Org. Chem.*, **68**, 8815 (2003).
4. G. Abou-Elenien, J. Reiser, N. Ismail, and K. Wallenfels, *Z. Naturforsch.*, **B86**, 386 (1981).
5. J. Stradins, J. Ogle, V. Kadysh, L. Baumane, R. Gavars, and G. Duburs, *J. Electroanal. Chem.*, **226**, 103 (1987).
6. J. Stradins, L. Baumane, A. Kalnisha, Ya. Uldriks, E. Bisenieks, Ya. Poikans, and G. Duburs, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1360 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1177 (2000)].
7. C. Lopez-Alarcon, L. J. Nunez-Vergara, and J. A. Squella, *Electrochim. Acta*, **48**, 2505 (2003).
8. H. Lund and L. H. Kristensen, *Acta Chem. Scand.*, **B33**, 495 (1975).
9. B. Turovska, D. Muceniece, V. Lūsis, I. Turovskis, E. Liepiņš, and J. Stradiņš, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1819 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1600 (2003)].
10. G. Ya. Dubur and Ya. R. Uldriks, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 354 (1972). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **8**, 321 (1972)].
11. A. E. Sausin', V. K. Lūsis, G. Ya. Dubur, and Yu. I. Beilis, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1508 (1978). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **14**, 1226 (1978)].
12. E. S. Huysen, J. A. K. Harmony, and F. L. McMillian, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3176 (1972).
13. D. Kh. Mutsenietse, V. K. Lūsis, and G. Ya. Dubur, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1225 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 942 (1982)].
14. B. Turovska, J. Stradins, I. Turovskis, A. Plotniece, A. Shmidlers, and G. Duburs, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 880 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 753 (2004)].

15. A. Altomare, M. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. Moliterni, and R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 115 (1999).
16. S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, N. Stewart, and K. Shankland, *maXus Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*. Bruker Nonius, The Netherlands, MacScience, Japan & The Univ. of Glasgow (1999).
17. G. M. Sheldrick, *SHELXL 97, Program for Crystal Structure Solution*, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany.
18. A. F. Mishnev and S. V. Belyakov, *Kristallografiya*, **33**, 835 (1988).



## ELECTROCHEMICAL OXIDATION OF 4-MONOALKYL-SUBSTITUTED 1,4-DIHYDROPYRIDINES

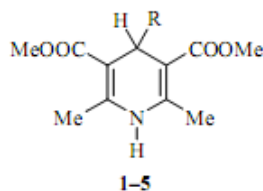
B. Turovska, I. Goba, I. Turovskis, S. Grinberga, S. Belyakov,  
S. Stupnikova, E. Liepinsh, and J. Stradins

*The electrochemical oxidation of 4-monoalkyl-substituted 1,4-dihydropyridines has been studied in an aprotic medium and in the presence of pyridine. In an aprotic medium the products of oxidation are both 4-alkyl-substituted and 4-unsubstituted pyridines or mixtures of them. On oxidation in acetonitrile of 4-Et-, 4-n-Pr-, and 4-i-Bu-substituted dihydropyridines, 2-methylene-1,2,3,4-tetrahydropyridines were obtained in addition to the oxidized forms. In the presence of base the products of preparative electrolysis of the studied compounds were 4-alkyl-substituted pyridines. The exception was the 4-i-Pr-substituted dihydropyridine which was dealkylated on oxidation even in the presence of base.*

**Keywords:** 4-alkyl-substituted pyridines, 1,4-dihydropyridines, alkyl radicals, exocyclic double bond, electrochemical oxidation.

Dihydropyridines are one of the most investigated classes of organic compounds. The synthesis and reactions of 1,4-dihydropyridines have been examined in detail in reviews [1-4]. Many compounds of this series possess pharmacological activity. A series of pharmaceuticals [5] has been developed based mainly on 4-aryl-substituted 1,4-dihydropyridines. Antioxidant properties have also been confirmed for the heterocycle itself in reactions with various radicals [6, 7]. On the other hand study of the redox reaction of the dihydropyridine ring is also important for the reason that its oxidation is the main metabolism of dihydropyridines.

The attention of electrochemists is mainly attracted [8-13] by the oxidation of 4-methyl-, 4-aryl-1,4-dihydropyridines or those unsubstituted in position 4. In all the mentioned cases proton is split off from the position 4 of the ring on oxidation.



1 R = Me, 2 R = Et, 3 R = n-Pr, 4 R = i-Pr, 5 R = i-Bu

---

Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga LV-1006, Latvia; e-mail: turovska@osi.lv. Translated from *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, No. 12, pp. 1829-1838, December 2008. Original article submitted November 11, 2008.

The electrochemical oxidation of 4-monoalkyl-substituted 1,4-dihydropyridines **1-5** by cyclic voltamperometry and preparative electrolysis has been studied in this work. In addition the rotating disk electrode was used to determine oxidation potentials and limiting current values.

In aprotic medium the oxidation of all the compounds studied proceeds in one irreversible step (Fig. 1) at potentials  $\sim 1$  V (Table 1). Preparative electrolysis at a controlled potential was carried out to clarify the products of electrochemical oxidation of dihydropyridines **1-5**. Analysis of  $^1\text{H}$  NMR spectra of the reaction mixture directly after evaporation of the solvent showed that the main oxidation products of compounds **1-5** were the corresponding pyridinium perchlorates. The deprotonated reaction mixture was analyzed by GC-MS with subsequent isolation of products.

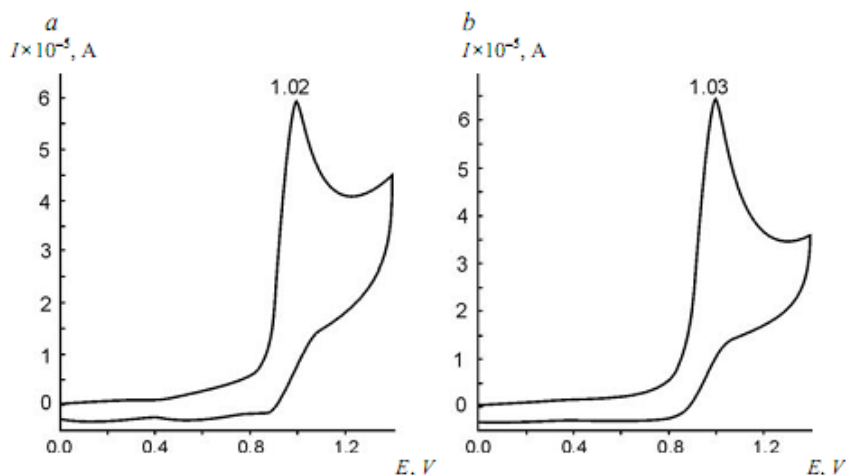


Fig. 1. Electrochemical oxidation of 1,4-dihydropyridines **2** (a) and **4** (b) (concn. =  $5 \times 10^{-4}$  M) at the stationary glass-graphite electrode. Base electrolyte 0.1 M  $\text{NaClO}_4/\text{MeCN}$

According to literature data [14-18], the substituent in position 4 of the oxidized form of the heterocycle is retained on electrochemical and chemical oxidation of 4-methyl-substituted 1,4-dihydropyridines. Moreover on oxidation of 4,4-dimethyl-substituted dihydropyridines in an aprotic medium the sole product is a stable cation-radical [19].

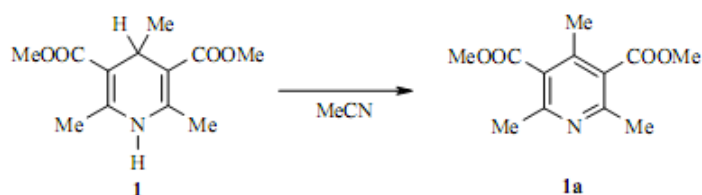
The methyl group is also retained on electrochemical oxidation of 4-methyl-substituted dihydropyridine **1** and 3,5-dimethoxycarbonyl-2,4,6-trimethylpyridine (**1a**) is the sole product (95.7%) of electrolysis.

TABLE 1. Oxidation Potentials ( $E^{\text{ox}}$ ), Limiting Current Values ( $I$ ) and the Coulometrically Determined Number of Electrons ( $n$ ) on Oxidation of Dihydropyridines **1-5** in 0.1 M  $\text{NaClO}_4/\text{MeCN}$

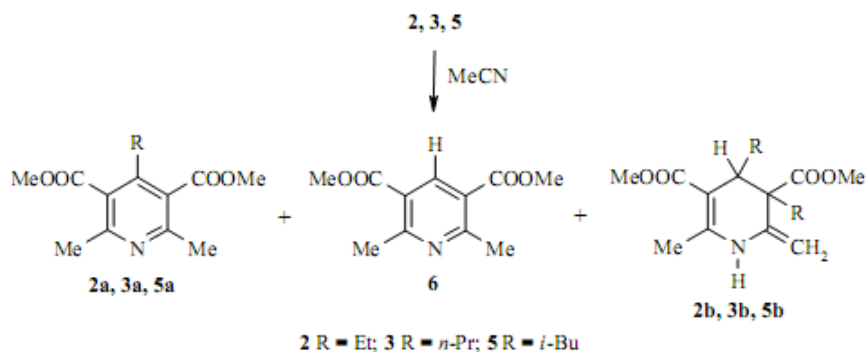
Compound	$E^{\text{ox}}$ , V	$E^{\text{ox}}$ , V	$I$ , $\mu\text{A}$	$I$ , $\mu\text{A}$ (Py)	$n$ , F/mol
	Stationary glassy carbon electrode				
<b>1</b>	1.03	1.10	110	126	1.15
<b>2</b>	1.02	1.00	78	137	0.69
<b>3</b>	1.01	1.00	78	108	0.84
<b>4</b>	1.03	0.97	124	117	1.50
<b>5</b>	1.03	0.97	94	145	1.04

TABLE 2. Products and Yields on Electrochemical Oxidation of 4-Monosubstituted 1,4-Dihydropyridines in Acetonitrile

Compound	Yield, %						
	2a	3a	5a	2b	3b	5b	6
2	18.5	—	—	12.9	—	—	61.1
3	—	46.6	—	—	19.4	—	27.3
5	—	—	36.7	—	—	7.5	46.1

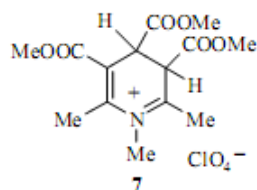


However the products of electrochemical oxidation of dihydropyridines **2**, **3**, and **5** contain both 4-substituted pyridines (**2a**, **3a**, **5a**) and also 4-unsubstituted pyridine (**6**). In addition to both oxidized forms, tetrahydropyridines **2b**, **3b**, **5b** were isolated from the reaction mixture.



The formation of a similar exocyclic C=C bond was noted only on trying to alkylate N-substituted 1,4-dihydropyridines in the presence of a strong base (lithium diisopropylamide) [20] capable of deprotonating a methyl group. In some cases the presence of 2-methylene-1,2,3,4-tetrahydropyridines was also demonstrated as an intermediate products in the Hantzsch synthesis of N-substituted, as well as N-unsubstituted, dihydropyridines according to [21-24].

The formation of similar tetrahydropyridines on electrochemical oxidation of 4-monoalkyl-substituted dihydropyridines **2**, **3**, and **5** may be explained in two ways. After removing the first electron the alkyl group is eliminated as a carbocation, and on its subsequent attack on a double bond in the dihydropyridine molecule, ejection of proton from the 2-methyl group of the heterocycle must follow. This is extremely improbable since the acidity of the N-H proton is significantly greater than the acidity of methyl group protons.



1485

In addition no formation of an exocyclic bond was observed [25] in the protonated dihydroderivative 7. 3,4,5-Trimethoxycarbonyl-1,2,6-trimethyl-3,4-dihydropyridinium perchlorate is a stable compound which is deprotonated in the presence of water regenerating the initial dihydropyridine.

If the primary product of anodic oxidation of dihydropyridine, the cation-radical, eliminates an alkyl radical from position 4 then, on attacking it at the double bond of the dihydropyridine molecule, fission of an H atom from the methyl group in position 2 of the heterocycle seems more realistic.

2-Methylene-substituted tetrahydropyridines **2b** (Fig. 2), **3b**, and **5b** are stable compounds, which in solution are slowly converted into 3,4-dihydropyridines **2c**, **3c**, and **5c**.



On electrochemical oxidation of 4-*i*-Pr-substituted dihydropyridine **4** the substituent at position 4 of the heterocycle is lost and the sole product of electrolysis is the pyridine **6** (92.8%), corresponding to literature data [26-29] on the oxidation of dihydropyridines of such a type. In addition to the oxidized form the presence of nitrilium perchlorate **8**, was proved in the solution by a counter-synthesis [30].

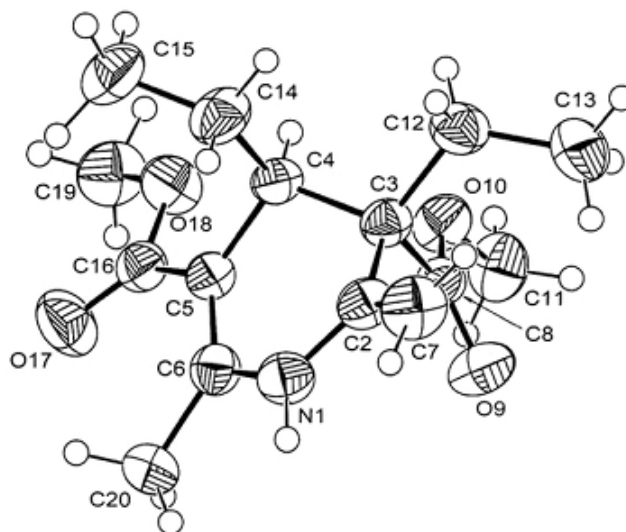


Fig. 2. Structure of the **2b** molecule with numbering and thermal vibration ellipsoids of atoms.

Compared to other alkyl radicals the isopropyl radical is more stable, its subsequent oxidation at the anode to carbocation is therefore possible. It then attacks an acetonitrile molecule.

Preparative electrolysis in mixed solvent (MeCN-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N, 1:1) was carried out to investigate the products obtained on electrochemical oxidation of 4-monoalkyl-substituted 1,4-dihydropyridines **1-5** in the presence of base. The oxidation products after workup of the anolyte were also analyzed by GC-MS. In the presence of base the 4-alkyl-substituted pyridine derivatives **1a-3a**, **5a** were the sole products of the electrolysis of dihydropyridines **1-3**, **5**, respectively.



Preparative oxidation of dihydropyridines **1-5** was carried out using a PAR-170 electrochemical system. Oxidation of dihydropyridines **1-5** was carried out in an H-shaped cell at a potential of +1.20 V in acetonitrile, prepared according to the method of [31]. Anhydrous NaClO<sub>4</sub>, dried in vacuum at 40°C, was used as base electrolyte. The cell was filled with 0.1 M solution of base electrolyte (100 ml), and into the anode space compounds **1-5**, 0.80 g, 3.3 mmol, 0.81 g, 3.2 mmol, 0.80 g, 3.0 mmol, 0.88 g, 3.3 mmol, and 0.58 g, 2.1 mmol, respectively, were introduced. Platinum gauze (3.5 x 2.5 cm) served as anode and cathode and argon was blown through the anode space throughout electrolysis. After the end of the electrolysis, the reaction mixture was evaporated, the residue treated with water, and extracted with chloroform. The chloroform was evaporated, and the residue subjected to column chromatography.

Preparative oxidation of dihydropyridine **4** (0.5 g, 1.8 mmol) was also carried out in pyridine, using anhydrous LiClO<sub>4</sub> dried in vacuum at 40°C as base electrolyte. Electrolysis and processing of anolyte was in accordance with that mentioned above.

Silica gel type Acros (0.060-0.200 mm) was used for preparative column chromatography (column 2x70 cm), eluent was chloroform-hexane-acetone, 9:7:1.

<sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a Bruker WH 90 (90 MHz) in CDCl<sub>3</sub> (compounds **1**, **1a**, **2**, **2a-c**, **3**, **3a-c**, **4**, **4a**, **5**, **5a-c**), internal standard was TMS.

Mass spectra were recorded on a HP 6890 GC-MS chromatograph-mass spectrometer with energy of ionizing electrons 70 eV.

For the X-ray crystallographic analysis the diffraction picture of a monocrystal of compound **2b** (obtained by crystallization from methylene chloride) of size 0.15x0.28x0.44 mm, was taken on a Nonius KappaCCD automatic diffractometer to 2θ<sub>max</sub> = 55° (λ<sub>Mo</sub> = 0.71073 Å). The main crystallographic characteristics of compound **2b**, and also the parameters of the refined structure are given in Table 3. The crystal structure has been deposited in the Cambridge structural data bank (CCDC 707926).

4-Monoalkyl-substituted 1,4-dihydropyridines **1-5** were obtained by the procedure of [32].

**3,5-Dimethoxycarbonyl-2,4,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine (1).** <sup>1</sup>H NMR spectrum, δ, ppm (*J*, Hz): 0.94 (3H, d, <sup>3</sup>*J* = 6.4, 4-CH<sub>3</sub>); 2.26 (6H, s, 2,6-CH<sub>3</sub>); 3.70 (6H, s, 3,5-COOCH<sub>3</sub>); 3.80 (1H, q, <sup>3</sup>*J* = 6.4, H-4); 5.87 (1H, s, NH).

**3,5-Dimethoxycarbonyl-2,4,6-trimethylpyridine (1a).** <sup>1</sup>H NMR spectrum, δ, ppm: 2.24 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>); 2.50 (6H, s, 2,6-CH<sub>3</sub>); 3.92 (6H, s, 3,5-COOCH<sub>3</sub>). Mass spectrum, *m/z* (*I*<sub>rel</sub>, %): 237 [M]<sup>+</sup> (46), 222 [M-Me]<sup>+</sup> (63), 206 (100), 190 (16), 178 [M-CO<sub>2</sub>Me]<sup>+</sup> (31).

**4-Ethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine (2).** <sup>1</sup>H NMR spectrum, δ, ppm (*J*, Hz): 0.72 (3H, t, <sup>3</sup>*J* = 7.0, 4-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.34 (2H, m, 4-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.25 (6H, s, 2,6-CH<sub>3</sub>); 3.65 (6H, s, 3,5-COOCH<sub>3</sub>); 3.87 (1H, t, <sup>3</sup>*J* = 5.0, H-4); 5.43 (1H, s, NH).

**4-Ethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethylpyridine (2a).** <sup>1</sup>H NMR spectrum, δ, ppm (*J*, Hz): 1.14 (3H, t, <sup>3</sup>*J* = 7.0, 4-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.49 (6H, s, 2,6-CH<sub>3</sub>); 2.58 (2H, q, <sup>3</sup>*J* = 7.0, 4-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.92 (6H, s, 3,5-COOCH<sub>3</sub>). Mass spectrum, *m/z* (*I*<sub>rel</sub>, %): 251 [M]<sup>+</sup> (13), 236 [M-Me]<sup>+</sup> (100), 220 (39), 204 (35), 160 (22), 91 (18).

**3,4-Diethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-6-methyl-2-methylene-1,2,3,4-tetrahydropyridine (2b).** <sup>1</sup>H NMR spectrum, δ, ppm (*J*, Hz): 0.81 (6H, m, 3,4-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.62 (4H, m, 3,4-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.36 (3H, s, 6-CH<sub>3</sub>); 3.10 (1H, t, <sup>3</sup>*J* = 5.0, H-4); 3.70 (3H, s, 3-COOCH<sub>3</sub>); 3.76 (3H, s, 5-COOCH<sub>3</sub>); 4.50, 4.98 (2H, two s, =CH<sub>2</sub>); 5.78 (1H, s, NH). Mass spectrum, *m/z* (*I*<sub>rel</sub>, %): 281 [M]<sup>+</sup> (44), 266 [M-Me]<sup>+</sup> (16), 252 [M-Et]<sup>+</sup> (77), 222 [M-CO<sub>2</sub>Me]<sup>+</sup> (100), 208 (54), 192 (70), 59 (66).

**3,4-Diethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3,4-dihydropyridine (2c).** <sup>1</sup>H NMR spectrum, δ, ppm (*J*, Hz): 0.81 (6H, m, 3,4-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.26 (4H, m, 3,4-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.27 (3H, s, 2-CH<sub>3</sub>); 2.53 (3H, s, 6-CH<sub>3</sub>); 2.98 (1H, t, <sup>3</sup>*J* = 5.0, H-4); 3.70 (3H, s, 3-COOCH<sub>3</sub>); 3.76 (3H, s, 5-COOCH<sub>3</sub>).

**3,5-Dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-propyl-1,4-dihydropyridine (3).** <sup>1</sup>H NMR spectrum, δ, ppm (*J*, Hz): 0.81 (3H, t, <sup>3</sup>*J* = 7.0, 4-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.23 (4H, m, 4-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.25 (6H, s, 2,6-CH<sub>3</sub>); 3.67 (6H, s, 3,5-COOCH<sub>3</sub>); 3.91 (1H, t, <sup>3</sup>*J* = 5.0, H-4); 5.69 (1H, s, NH).

**3,5-Dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-propylpyridine (3a).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.87 (3H, t,  $^3J = 7.0$ , 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.54 (4H, m, 4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.49 (6H, s, 2,6- $\text{CH}_3$ ); 3.93 (6H, s, 3,5- $\text{COOCH}_3$ ). Mass spectrum,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 265  $[\text{M}]^+$  (11), 250  $[\text{M}-\text{Me}]^+$  (59), 234 (100), 218  $[\text{M}-\text{Pr}]^+$  (43), 202 (25), 177 (22), 77 (24).

**3,5-Dimethoxycarbonyl-6-methyl-2-methylene-3,4-dipropyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (3b).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.80 (6H, m, 3,4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.51 (8H, m, 3,4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.27 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.12 (1H, t,  $^3J = 5.0$ , H-4); 3.67 (3H, s, 3- $\text{COOCH}_3$ ); 3.72 (3H, s, 5- $\text{COOCH}_3$ ); 4.49, 5.00 (2H, two s, = $\text{CH}_2$ ); 5.83 (1H, s, NH). Mass spectrum,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 309  $[\text{M}]^+$  (42), 280  $[\text{M}-\text{Et}]^+$  (71), 266  $[\text{M}-\text{Pr}]^+$  (38), 250  $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Me}]^+$  (35), 224 (100), 192 (39), 59 (53).

**3,5-Dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3,4-dipropyl-3,4-dihydropyridine (3c).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.80 (6H, m, 3,4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.14 (8H, m, 3,4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.29 (3H, s, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.51 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.89 (1H, t,  $^3J = 5.0$ , H-4); 3.75 (3H, s, 3- $\text{COOCH}_3$ ); 3.76 (3H, s, 5- $\text{COOCH}_3$ ).

**4-Isopropyl-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine (4).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.71 (6H, d,  $^3J = 6.4$ , 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.84 (1H, m, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.29 (6H, s, 2,6- $\text{CH}_3$ ); 3.70 (6H, s, 3,5- $\text{COOCH}_3$ ); 3.87 (1H, d,  $^3J = 5.6$ , H-4); 5.60 (1H, s, NH).

**4-Isopropyl-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethylpyridine (4a).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 1.25 (6H, d,  $^3J = 6.4$ , 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.44 (6H, s, 2,6- $\text{CH}_3$ ); 2.90 (1H, m, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.91 (6H, s, 3,5- $\text{COOCH}_3$ ). Mass spectrum,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 265  $[\text{M}]^+$  (5), 250  $[\text{M}-\text{Me}]^+$  (100), 234 (24), 200 (96), 91 (16), 77 (20).

**4-Isobutyl-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine (5).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.83 (6H, d,  $^3J = 5.6$ , 4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.08 (2H, t,  $^3J = 6.0$ , 4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.41 (1H, m, 4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.31 (6H, s, 2,6- $\text{CH}_3$ ); 3.67 (6H, s, 3,5- $\text{COOCH}_3$ ); 3.94 (1H, t,  $^3J = 6.4$ , H-4); 5.71 (1H, s, NH).

**4-Isobutyl-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethylpyridine (5a).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.82 (6H, d,  $^3J = 5.6$ , 4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.66 (3H, m, 4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  + 4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.48 (6H, s, 2,6- $\text{CH}_3$ ); 3.89 (6H, s, 3,5- $\text{COOCH}_3$ ). Mass spectrum,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 279  $[\text{M}]^+$  (5), 264  $[\text{M}-\text{Me}]^+$  (26), 248 (100), 222  $[\text{M}-\text{Bu}]^+$  (94), 206 (52), 177 (26), 77 (30).

**3,4-Diisobutyl-3,5-dimethoxycarbonyl-6-methyl-2-methylene-1,2,3,4-tetrahydropyridine (5b).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 0.85 (12H, m, 3,4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.53 (4H, m, 3,4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.68 (2H, m, 3,4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.25 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.13 (1H, m, H-4); 3.66 (3H, s, 3- $\text{COOCH}_3$ ); 3.69 (3H, s, 5- $\text{COOCH}_3$ ); 4.53, 5.20 (2H, two s, = $\text{CH}_2$ ); 5.80 (1H, s, NH). Mass spectrum,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 337  $[\text{M}]^+$  (6), 294  $[\text{M}-\text{Pr}]^+$  (68), 262 (25), 224 (100), 41 (30).

**3,4-Diisobutyl-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3,4-dihydropyridine (5c).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm: 0.85 (12H, m, 3,4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.53 (4H, m, 3,4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.68 (2H, m, 3,4- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.25 (3H, s, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.46 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.82 (1H, m, H-4); 3.71 (3H, s, 3- $\text{COOCH}_3$ ); 3.74 (3H, s, 5- $\text{COOCH}_3$ ).

**3,5-Dimethoxycarbonyl-2,6-dimethylpyridine (6).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 2.82 (6H, s, 2,6- $\text{CH}_3$ ); 3.91 (6H, s, 3,5- $\text{COOCH}_3$ ); 8.66 (1H, s, H-4).  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 2.71 (6H, s, 2,6- $\text{CH}_3$ ); 3.85 (6H, s, 3,5- $\text{COOCH}_3$ ); 8.50 (1H, s, H-4). Mass spectrum,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 223  $[\text{M}]^+$  (55), 192 (100), 164  $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Me}]^+$  (40), 77 (28), 63 (33).

**Isopropyl nitrilium perchlorate (8).**  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 1.00 (6H, d,  $^3J = 7.0$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.76 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3.74 (1H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

The work was carried out with the support of the Latvian Council of Science (grant 05.1787).

## REFERENCES

1. R. Lavilla, *Curr. Org. Chem.*, **8**, 715 (2004).
2. A. Sausinsh and G. Dubur, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 579 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 489 (1993)].

3. U. Eisner and J. Kuthan, *Chem. Rev.*, **72**, 1 (1972).
4. A. I. Matern, V. N. Charushin, and O. N. Chupakhin, *Russ. Chem. Rev.*, **76**, 23 (2007).
5. M. E. Ortiz, L. J. Nunez-Vergara, and J. A. Squella, *Pharm. Res.*, **20**, 292 (2003).
6. J. Arguello, L. J. Nunez-Vergara, J. C. Sturm, and J. A. Squella, *Electrochim. Acta*, **49**, 4849 (2004).
7. L. J. Nunez-Vergara, C. Lopez-Alarcon, P. A. Navarrete-Encina, A. M. Atria, C. Camargo, and J. A. Squella, *Free Radical Res.*, **37**, 109 (2003).
8. J. Ludvik, J. Volke, and J. Klima, *Electrochim. Acta*, **32**, 1063 (1987).
9. J. Ogle, J. Stradins, and L. Baumane, *Electrochim. Acta*, **39**, 73 (1994).
10. J. Stradins, J. Ogle, V. Kadysh, L. Baumane, R. Gavars, and G. Duburs, *J. Electroanal. Chem.*, **226**, 103 (1987).
11. C. Lopez-Alarcon, L. J. Nunez-Vergara, and J. A. Squella, *Electrochim. Acta*, **48**, 2505 (2003).
12. C. Yanez, L. J. Nunez-Vergara, and J. A. Squella, *Electroanalysis*, **15**, 1771 (2003).
13. C. Lopez-Alarcon, J. A. Squella, D. Miranda-Wilson, and L. J. Nunez-Vergara, *Electroanalysis*, **16**, 539 (2004).
14. R. Miranda, J. M. Aceves, M. B. Vilchis, R. Garduno, M. Saloma, and M. Salmon, *Heterocycl. Commun.*, **3**, 323 (1997).
15. G. Penieres, O. Garcia, K. Franco, O. Hernandez, and C. Alvarez, *Heterocycl. Commun.*, **2**, 359 (1996).
16. N. Nakamichi, Y. Kawashita, and M. Hayashi, *Org. Lett.*, **4**, 3955 (2002).
17. B. L. Wu and Z. B. Chen, *OPPI Briefs*, **37**, 80 (2005).
18. R. Toniolo, F. Tubaro, F. Ursini, and G. Bontempelli, *Electroanalysis*, **15**, 855 (2003).
19. J. Ludvik, J. Klima, and J. Volke, *J. Electroanal. Chem.*, **138**, 131 (1982).
20. J. W. Patterson, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1689 (1986).
21. B. Chekavichus, Yu. Popelis, E. Shebenina, A. Sausinsh, R. Verhe, and G. Duburs, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 915 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 799 (1997)].
22. J. W. Patterson, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 125 (1988).
23. B. Singh and G. Y. Leshner, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1109 (1980).
24. M. Frigerio, A. Zaliani, C. Riva, G. Palmisano, T. Pilati, and C. A. Gandolfi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6335 (1988).
25. I. Goba, B. Turovska, J. Stradins, I. Turovskis, E. Liepinsh, and S. Belyakov, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 226 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 175 (2007)].
26. H. R. Memarian and A. Mirjafari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3423 (2005).
27. B. Zeynizadeh, K. A. Dilmaghani, and M. Mirzaei, *Acta Chim. Slovenica*, **54**, 366 (2007).
28. M. Nasr-Esfahani, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, and V. Mirkhani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3276 (2005).
29. M. Moghadam, M. Nasr-Esfahani, S. Tangestaninejad, and V. Mirkhani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2026 (2006).
30. H. Meerwein, P. Laasch, H. Mersch, and J. Spille, *Chem. Ber.*, **89**, 209 (1956).
31. B. Turovska, J. Stradins, I. Turovskis, A. Plotniece, A. Shmidlers, and G. Duburs, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 880 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 753 (2004)].
32. B. Loev and K. M. Snader, *J. Org. Chem.*, **30**, 1914 (1965).
33. A. Altomare, M. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giocovazzo, A. Guagliardi, A. Moliterni, and R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 115 (1999).
34. S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, N. Stewart, and K. Shankland, *maXus Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*. Bruker Nonius, The Netherlands, MacScience, Japan, The Univ. of Glasgow (1999).



I. Goba<sup>1\*</sup>, B. Turovska<sup>1</sup>, S. Belyakov<sup>1</sup>, E. Liepinsh<sup>1</sup>

## SYNTHESIS OF NOVEL UNSYMMETRICALLY SUBSTITUTED 1,4-DIHYDROISONICOTINIC ACID AND ITS DERIVATIVES

The synthesis of new unsymmetrically substituted 1,4-dihydroisonicotinic acid bearing cyano and acetyl groups in positions 3 and 5 of the heterocycle has been developed. The methyl, ethoxycarbonylmethyl, and propionyloxymethyl esters of the acid have been obtained. The method of *N*-alkylation reaction of synthesized 1,4-dihydroisonicotinic acid esters has been elaborated.

**Keywords:** 1,4-dihydropyridines, unsymmetrical 1,4-dihydroisonicotinic acid, alkylation, esterification.

Derivatives of 4-aryl substituted 1,4-dihydropyridines (1,4-DHP) are widely studied heterocycles that have been approved for the use in cardiovascular medicine, such as amlodipine [1]. 1,4-DHP are mainly known as calcium mediators and possess also vasodilatory, hepatoprotective, neuromodulatory, memory enhancing, neuroprotection, antiatherosclerotic, antidiabetic, antioxidant, antimutagenic, and antitumor activity [2, 3].

In recent years, considerable attention has been paid to the synthesis of unsymmetrical 4-aryl substituted 1,4-DHP [4]. It has been shown that the enantiomers of an unsymmetrically substituted 1,4-DHP may differ in biological activity [5–7], one of them sometimes having it opposite the other (calcium antagonist *vs.* calcium agonist; hypotensive *vs.* hypertensive activity) [8, 9].

At the same time, little attention has been paid to the unsymmetrical 1,4-DHP where, instead of the aryl group, the C-4 carbon of the heterocycle is substituted with different chemically active functional groups, e. g. carboxyl group [10, 11]. Biologically active symmetrical 1,4-dihydroisonicotinic acid derivatives gamma-pyrone and glutapyrone have been reported in literature [12–15]. They differ from the classical 1,4-DHP compounds by their high water solubility and low toxicity [16].

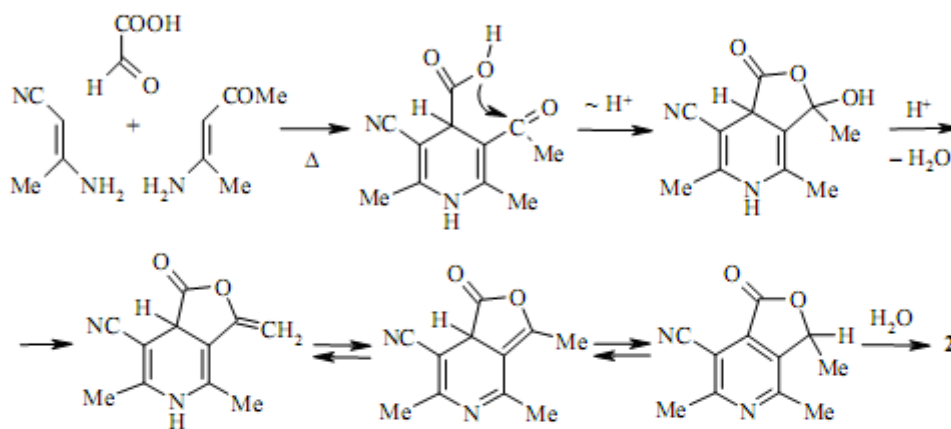
There is only one report on the synthesis of unsymmetrically substituted 1,4-dihydroisonicotinic acid where 3-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-5-propoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid was isolated as a minor product (yield 13%) besides the symmetrically substituted 1,4-dihydroisonicotinic acids [10].

The aim of the present work is to elaborate an efficient method for the synthesis of unsymmetrical 1,4-dihydroisonicotinic acid bearing cyano and acetyl groups in positions 3 and 5 of the heterocycle. Further eventual modifications of chemically active carboxyl group at the stereogenic center of the heterocycle could lead to a novel class of potentially biologically active compounds.

The Hantzsch reaction of glyoxylic acid with acetylacetone and 3-aminocrotonitrile (molar ratio 1:1:1) was carried out in glacial AcOH at 60°C, however the desired unsymmetrical 1,4-dihydroisonicotinic acid was not obtained. Instead 1,4-DHP **1** [17] and lactone **2** were isolated from reaction media and their structures were confirmed by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy.

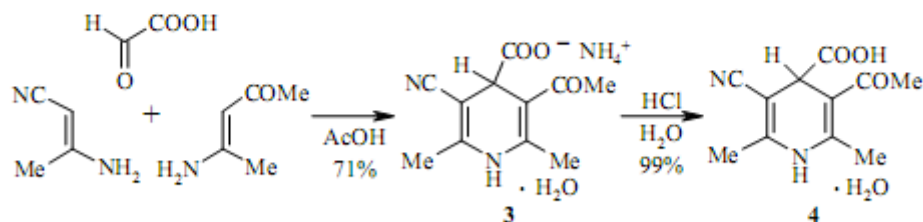


The formation of the lactone **2** could proceed through the pyrolysis of 1,4-dihydroisonicotinic acid, obtained in the Hantzsch reaction. The proposed mechanism for lactone **2** involves intramolecular cyclization between carboxyl and acetyl groups, followed by the dehydration reaction and the hydrolysis of cyano group.



Similar transformation due to pyrolysis of 1,4-dihydroisonicotinic acid into the lactones is known for the symmetrically substituted compounds at reflux temperature in various solvents [18–21].

In present work, it was found that an efficient three-component Hantzsch reaction can be realized at 0°C in glacial AcOH using glyoxylic acid, acetylacetone, and 3-aminocrotononitrile in the molar ratio 1:2:2, respectively. The ammonium salt of 3-acetyl-5-cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid (**3**) was isolated as the primary product.



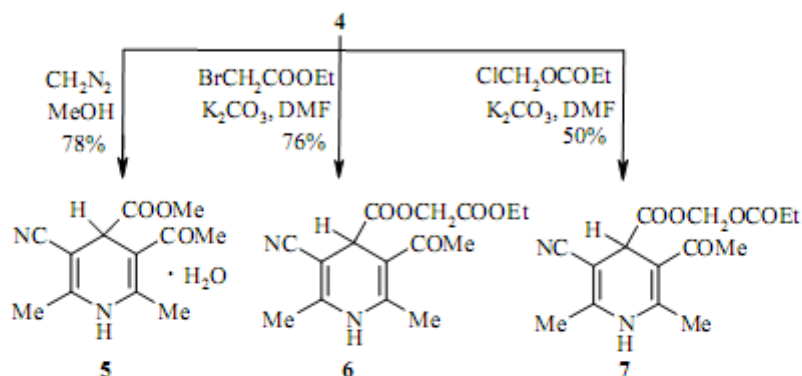
The structure of compound **3** was characterized with the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy data and unambiguously established by X-ray diffraction analysis (Fig. 1).

3-Acetyl-5-cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid monohydrate (**4**) was obtained in 99% yield by the acidification of a concentrated solution of ammonium salt **3** in water with HCl. Compound **4** appears to be insoluble in water. The structure of compound **4** was confirmed by X-ray diffraction analysis (Fig. 2).

The esterification of the carboxylic acid was realized by the treatment of compound **4** with  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , a method known for esterification of symmetrical 1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acids [21] to yield 3-acetyl-5-cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid methyl ester monohydrate (**5**). The structure of 1,4-DHP **5** was confirmed by NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis (Fig. 3).

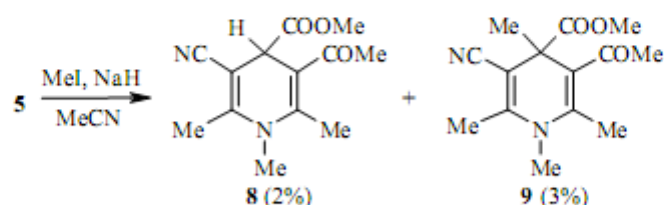
In the work a synthesis of ester derivatives differing in the size also was developed, moreover the similar esters could be used for lipase-catalyzed kinetic resolution of racemic mixture into enantiomers [10].

The corresponding ethoxycarbonylmethyl ester **6** and propionyloxymethyl ester **7** of 1,4-dihydroisonicotinic acid **4** were synthesized using ethyl bromoacetate and propionyloxymethyl chloride in DMF.



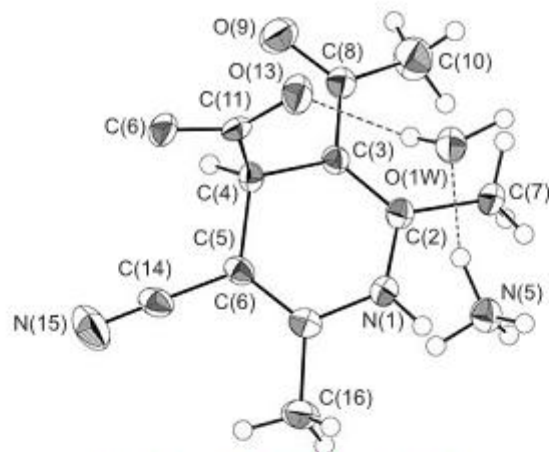
Their structures were confirmed by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy. Additionally, the structure of 1,4-DHP **6** was confirmed by X-ray diffraction analysis (Fig. 4).

The acidic properties of 1,4-DHP are weakly expressed, and a strong alkaline agent is therefore required for *N*-alkylation. The reaction is promoted by polar aprotic solvents [22]. The *N*-alkylation of 1,4-dihydroisonicotinic acid methyl ester **5** by treatment with NaH and methyl iodide in acetonitrile resulted in inseparable reaction mixture, with the yield of isolated *N*-methyl substituted 1,4-DHP **8** only 2%. Unexpectedly, 4,4-disubstituted 1,4-DHP **9** also was isolated from the reaction medium.

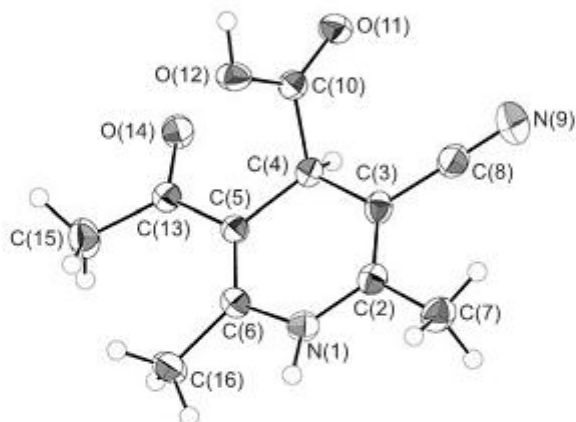


That means that the presence of strong electron acceptors in the heterocycle increases not only the acidity of NH, but also that of 4-CH. To our knowledge, that is the first example of the alkylation of stereogenic center of 1,4-DHP. The structures of both compound **8** and **9** were confirmed by NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis (Fig. 5).

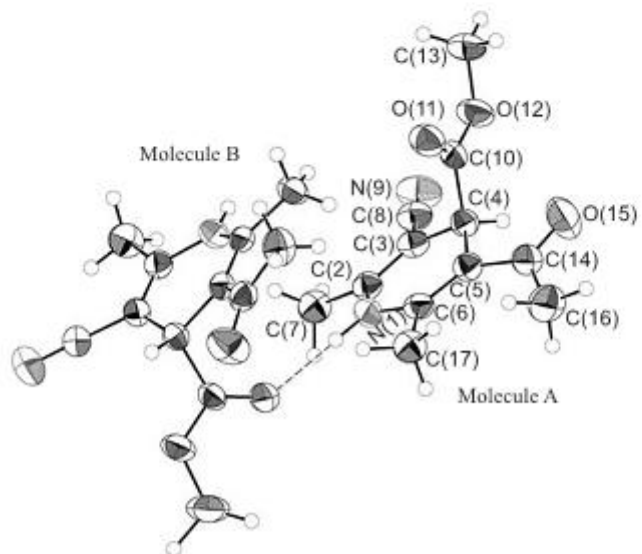
The *N*-alkylation of 1,4-DHP **5** was repeated using NaOH and methyl iodide in acetone, a method known for *N*-alkylation of 1,2-DHP [23]. These conditions of alkylation reaction were more successful and 3-acetyl-5-cyano-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid methyl ester (**8**) was obtained in 65% overall yield.



*Fig. 1.* Crystal structure of compound **3**. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level



*Fig. 2.* Crystal structure of compound **4**. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level



*Fig. 3.* Crystal structures of compound **5**. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level

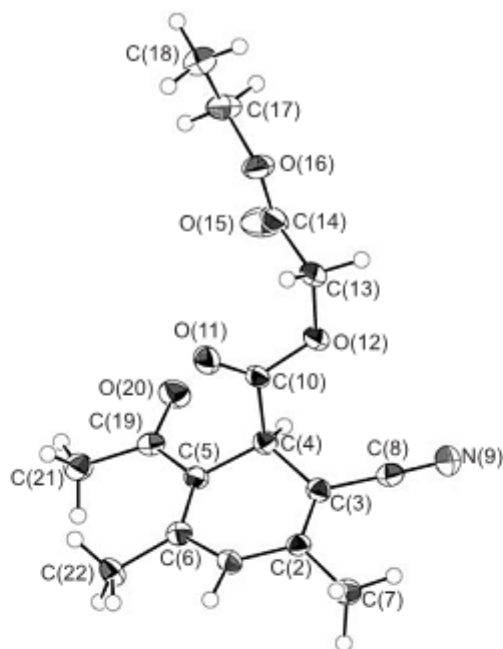


Fig. 4. Crystal structures of compound 6. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level

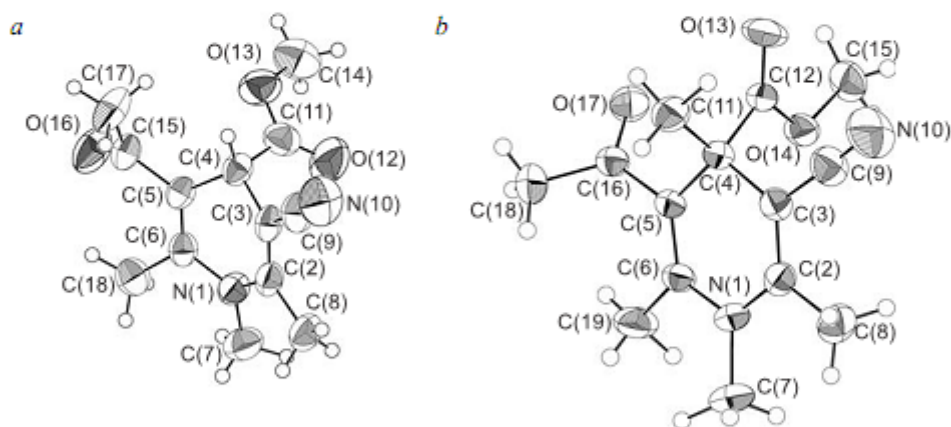


Fig. 5. Crystal structures of compounds 8 (a) and 9 (b). Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level

In the X-ray structures of compounds 3–6, 8, and 9 (Fig. 1–5), the 1,4-DHP ring adopts a flattened boat conformation. Atoms N(1) and C(4) show small displacements from the base of the boat plane defined by C(2)–C(3)–C(5)–C(6). As already observed in other 1,4-DHP structures [24–27], as well as in the present crystal structures, N(1) shows a smaller deviation from that plane compared to C(4) (Table).

The sum of the absolute values of the ring internal torsion angles ( $P$ ) is a quantitative measure suggested for the evaluation of the flatness of the six-membered ring [28]. These values range from 14.7 (compound 9) to 131.3 (compound 8) (Table), indicating a significant amount of flattening from the ideal boat conformation.

Geometric parameters for the 1,4-dihydropyridine ring in compounds 3–6, 8, and 9

Compound	N(1) dev*, Å	C(4) dev*, Å	P**, grad.	$\phi$ , grad. C(2)–C(3)–C(8)–O(9)
3	0.119(4)	0.323(5)	92.8(4)	–173.7(6)
4	0.023(3)	0.012(4)	14.9(3)	–174.5(5)
5 (molecule A)	0.077(3)	0.213(3)	61.4(4)	–172.2(5)
5 (molecule B)	0.136(3)	0.303(3)	89.8(4)	–168.4(5)
6	0.117(2)	0.278(2)	82.2(3)	179.5(4)
8	0.218(3)	0.445(3)	131.3(4)	–33.3(4)
9	0.028(3)	0.022(3)	14.7(3)	–134.1(4)

\* Deviation from the least square plane defined by C(2)–C(3)–C(5)–C(6).

\*\* Sum of the absolute values of the ring internal torsion angles of the 1,4-dihydropyridine ring.

Compounds 3–6, 8, and 9 form crystals as racemates, as it results of the centrosymmetric space groups ( $P2_1/a$ ,  $P2_1/n$ ,  $C2/c$  and  $P\bar{1}$ ) in which they crystallize. Examination of Table ( $\phi$ ) revealed that the acetyl group remains nearly coplanar with the plane of the dihydropyridine ring and shows a preference for the *s-trans*-conformation with respect to the double bond, except for 1,4-DHP 8 which exists as the *s-cis*-conformer (Fig. 5a).

It is worth noting that in the crystal structure of compound 3 a water molecule has been found (Fig. 1) which forms a hydrogen bond system with 1,4-DHP anions and ammonium cations. The lengths of these hydrogen bonds lie in the interval of 2.698(4)–2.811(4) Å.

Intermolecular  $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$  hydrogen bonds between the 1,4-DHP NH group and the ester carbonyl O atom interlink two molecules of 5 (Fig. 3). The length of  $\text{N}(1)\cdots\text{O}(11)$  is 2.957(3) Å ( $\text{H}\cdots\text{O}(11)$  2.03 Å,  $\text{N}(1)\text{--H}\cdots\text{O}(11)$  178°).

In summary, the present work offers a method for the synthesis of novel unsymmetrical 1,4-dihydroisonicotinic acid and its derivatives. The evaluation of the biological properties of the racemic 3-acetyl-5-cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid and its synthetic modifications, as well as the separation of enantiomers are currently in progress.

## EXPERIMENTAL

IR spectra were recorded on IRPrestige-21 Shimadzu spectrometer in nujol.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on a Varian Mercury (200 MHz) and Varian 400-MR (400 MHz) and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra – on Varian 400-MR (100 MHz) instruments using TMS as an internal standard. Elemental analysis was carried out on EA 1106 (Carlo Erba Instruments) automatic analyzer. Melting points were determined with a SRS Stanford Research Systems OptiMelt Automated Melting Point System instrument. Reactions were monitored using analytical TLC plates (Merck, silica gel 60  $F_{254}$ ) and visualized with ultraviolet light (254 nm). Column chromatography was carried out using Acros silica gel (particle size 0.035–0.070 mm). All chemicals were purchased from commercial sources (Sigma-Aldrich and Acros) and used without further purification.

**2,6-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (1) and 3,4,6-trimethyl-1-oxo-1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridine-7-carboxamide (2).** To the stirred solution of acetylacetone (5.2 g, 0.05 mol) and 3-aminocrotononitrile (4.3 g, 0.05 mol) in glacial AcOH (40 ml) at 100°C glyoxylic acid monohydrate (4.8 g, 0.05 mol) solution in glacial AcOH (20 ml) was added, and the reaction mixture was stirred for 8 h. Then the solvent was removed under reduced pressure and treated with acetone (40 ml), filtered and dried to afford compound 1. The crude product was purified by crystallization from MeOH. Yield

2.2 g (29%), yellowish solid, mp 302–304°C (mp 299°C [17]). IR spectrum,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2217, 1662.  $^1\text{H}$  NMR spectrum (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 2.21 (3H, s, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.38 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ); 6.17 (1H, s, H-3); 12.26 (1H, br. s, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 18.2 (2- $\text{CH}_3$ ); 20.0 (6- $\text{CH}_3$ ); 91.0 (C-5); 116.2 (5-CN); 116.4 (C-3); 150.5 (C-2); 154.9 (C-6); 161.6 (C-4). Found, %: C 64.58; H 5.34; N 18.63.  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ . Calculated, %: C 64.85; H 5.44; N 18.91. The filtrate was concentrated to yield compound **2**. The crude product was purified by crystallization from acetone. Yield 0.3 g (3%), colorless solid, mp 256–258°C. IR spectrum,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3423, 1764, 1654.  $^1\text{H}$  NMR spectrum (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 1.57 (3H, d,  $J = 6.4$ , 3- $\text{CH}_3$ ); 2.51 (3H, s, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.55 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ); 5.84 (1H, q,  $J = 6.4$ , 3-CH); 7.76 (1H, s) and 7.90 (1H, s, 7- $\text{CONH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 18.9 (3- $\text{CH}_3$ ); 21.1 (4- $\text{CH}_3$ ); 21.2 (6- $\text{CH}_3$ ); 76.6 (C-3); 126.7 (C-7); 129.5 (C-7a); 140.2 (C-3a); 152.5 (C-4); 154.1 (C-6); 166.5 (C-1); 167.2 (7- $\text{CONH}_2$ ). Found, %: C 59.94; H 5.39; N 12.89.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ . Calculated, %: C 59.99; H 5.49; N 12.72.

**3-Acetyl-5-cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid ammonium salt monohydrate (3)**. To the stirred solution of acetylacetoneamine (11.9 g, 0.10 mol) and 3-aminocrotononitrile (9.8 g, 0.10 mol) in glacial AcOH (40 ml) at 0°C was added glyoxylic acid monohydrate (4.8 g, 0.05 mol) solution in glacial AcOH (20 ml). Then, the reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature, and then the solvent was removed under reduced pressure. The mixture was treated with  $\text{CHCl}_3$  (50 ml), filtered and dried. The crude product was purified by crystallization from MeOH. Yield 9.5 g (71%), yellow solid, mp >130°C (dec.). IR spectrum,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3170, 2211, 1655, 1584.  $^1\text{H}$  NMR spectrum (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 1.97 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.11 (3H, s, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.14 (3H, s, 3- $\text{COCH}_3$ ); 3.75 (1H, s, 4-CH); 8.83 (1H, s, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 17.3 (6- $\text{CH}_3$ ); 18.8 (2- $\text{CH}_3$ ); 29.3 (3- $\text{COCH}_3$ ); 43.1 (C-4); 82.7 (C-5); 108.2 (C-3); 120.9 (5-CN); 141.9 (C-2); 145.7 (C-6); 174.6 (4-COO $^-$ ); 197.8 (3-COMe). Found, %: C 51.76; H 6.68; N 16.30.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ . Calculated, %: C 51.75; H 6.71; N 16.46.

**3-Acetyl-5-cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid monohydrate (4)**. To the solution of compound **3** (1.0 g, 0.004 mol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml) conc. HCl (1.0 ml) was added. The formed yellow precipitate was filtered, washed with  $\text{H}_2\text{O}$ , and dried to afford compound **4**. Yield 0.9 g (99%), yellow solid, mp 138–140°C. Crystal of compound **4** for X-ray diffraction analysis was obtained by crystallization from MeOH. IR spectrum,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3421, 2208, 1701, 1662.  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 2.04 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.21 (3H, s, 3- $\text{COCH}_3$ ); 2.22 (3H, s, 2- $\text{CH}_3$ ); 4.16 (1H, s, 4-CH); 9.21 (1H, s, NH); 12.54 (1H, s, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 17.4 (6- $\text{CH}_3$ ); 19.1 (2- $\text{CH}_3$ ); 29.9 (3- $\text{COCH}_3$ ); 41.0 (C-4); 79.4 (C-5); 106.3 (C-3); 119.6 (5-CN); 145.0 (C-2); 148.3 (C-6); 173.3 (4-COOH); 196.2 (3-COMe). Found, %: C 55.52; H 5.79; N 11.82.  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ . Calculated, %: C 55.46; H 5.92; N 11.76.

**3-Acetyl-5-cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid methyl ester monohydrate (5)**. To the stirred solution of compound **4** (3.1 g, 0.01 mol) in MeOH (135 ml) a freshly prepared solution of  $\text{CH}_2\text{N}_2$  in diethyl ether (prepared from diazogen according to the protocol given in literature [29]) was added. Then the solvent was removed under reduced pressure and obtained solid was purified by crystallization from MeOH. Yield 2.4 g (78%), yellow crystals, mp 150–152°C. Crystal of compound **5** for X-ray diffraction analysis was obtained by crystallization from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . IR spectrum,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3312, 2202, 1747, 1696.  $^1\text{H}$  NMR spectrum (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 2.04 (3H, s, 6- $\text{CH}_3$ ); 2.23 (3H, s, 3- $\text{COCH}_3$ ); 2.25 (3H, s, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.60 (3H, s, 4- $\text{COOCH}_3$ ); 4.27 (1H, s, 4-CH); 9.30 (1H, s, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , ppm: 17.4 (6- $\text{CH}_3$ ); 19.2 (2- $\text{CH}_3$ ); 30.2 (3- $\text{COCH}_3$ ); 41.2 (C-4); 52.0 (4- $\text{COOCH}_3$ ); 78.9 (C-5); 106.2 (C-3); 119.2 (5-CN); 145.7 (C-2); 148.8 (C-2); 172.2 (4- $\text{COOCH}_3$ ); 195.9 (3-COMe). Found, %: C 57.23; H 6.45; N 11.22.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Calculated, %: C 57.13; H 6.39; N 11.10.

**3-Acetyl-5-cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid ethoxycarbonylmethyl ester (6)**. To the solution of compound **4** (1.0 g, 0.004 mol) in dry DMF (2 ml)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.9 g, 0.007 mol) was added at room temperature and the reaction mixture was stirred for 2 h, after which ethyl bromoacetate (0.8 ml, 0.007 mol) was added. Then, the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was treated with

H<sub>2</sub>O (10 ml) and the precipitate that had precipitated was filtered off and dried to afford compound **6**. Yield 1.1 g (76%), colorless solid, mp 158–159°C. Crystal of compound **6** for X-ray diffraction analysis was obtained by crystallization from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. IR spectrum,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3270, 2205, 1749, 1659. <sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , ppm (*J*, Hz): 1.18 (3H, t, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.06 (3H, s, 6-CH<sub>3</sub>); 2.23 (3H, s, 3-COCH<sub>3</sub>); 2.25 (3H, s, 2-CH<sub>3</sub>); 4.10 (2H, q, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.41 (1H, s, 4-CH); 4.66 (2H, s, OCH<sub>2</sub>CO); 9.36 (1H, s, NH). <sup>13</sup>C NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , ppm: 13.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 17.4 (6-CH<sub>3</sub>); 19.2 (2-CH<sub>3</sub>); 30.0 (3-COCH<sub>3</sub>); 40.9 (C-4); 60.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61.2 (OCH<sub>2</sub>CO); 78.5 (C-5); 105.1 (C-3); 119.2 (5-CN); 146.0 (C-2); 149.0 (C-6); 167.3 (COOEt); 171.2 (4-COOCH<sub>2</sub>); 195.9 (3-COMe). Found, %: C 58.68; H 5.85; N 9.04. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Calculated, %: C 58.82; H 5.92; N 9.15.

**3-Acetyl-5-cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid propionyl-oxymethyl ester (7)**. To the solution of compound **4** (1.0 g, 0.004 mol) in dry DMF (7 ml) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.9 g, 0.007 mol) was added at room temperature and the reaction mixture was stirred for 2 h, after which propionylloxymethyl chloride (0.8 g, 0.007 mol) was added. The mixture was stirred overnight, diluted with CHCl<sub>3</sub> and washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated. The crude residue was chromatographed on silica gel with hexane–acetone, 2:1, to yield compound **7**. Yield 0.7 g (50%), yellow solid, mp 92–93°C. IR spectrum,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3230, 2208, 1765, 1667. <sup>1</sup>H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , ppm (*J*, Hz): 1.03 (3H, t, *J* = 7.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.04 (3H, s, 6-CH<sub>3</sub>); 2.23 (3H, s, 3-COCH<sub>3</sub>); 2.25 (3H, s, 2-CH<sub>3</sub>); 2.34 (2H, q, *J* = 7.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.27 (1H, s, 4-CH); 5.65 (1H, d, *J* = 5.9) and 5.72 (1H, d, *J* = 5.9, OCH<sub>2</sub>O); 9.35 (1H, s, NH). <sup>13</sup>C NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , ppm: 8.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 17.4 (6-CH<sub>3</sub>); 19.2 (2-CH<sub>3</sub>); 26.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 30.2 (3-COCH<sub>3</sub>); 41.3 (C-4); 78.3 (C-5); 79.0 (OCH<sub>2</sub>O); 105.9 (C-3); 118.8 (5-CN); 146.1 (C-2); 149.2 (C-2); 170.5 (4-COOCH<sub>2</sub>); 172.3 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 195.6 (3-COMe). Found, %: C 58.64; H 5.77; N 9.19. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Calculated, %: C 58.82; H 5.92; N 9.15.

**3-Acetyl-5-cyano-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid methyl ester (8)**. To the solution of compound **5** (1.1 g, 0.004 mol) in acetone under argon atmosphere NaOH (0.4 g, 0.01 mol) was added. The resulting solution was stirred for 10 min, then MeI (2 ml, 0.03 mol) was added. The reaction mixture was stirred at rt for additional 10 min, and then the solvent was removed under reduced pressure. Then H<sub>2</sub>O (10 ml) was added to the mixture, and the product was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 30 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by crystallization from MeOH. Yield 0.7 g (65%), yellow crystals, mp 115–117°C. IR spectrum,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 2198, 1734, 1654. <sup>1</sup>H NMR spectrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm: 2.29 (3H, s, 6-CH<sub>3</sub>); 2.32 (3H, s, 3-COCH<sub>3</sub>); 2.37 (3H, s, 2-CH<sub>3</sub>); 3.18 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); 3.69 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>); 4.30 (1H, s, 4-CH). <sup>13</sup>C NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm: 16.9 (2-CH<sub>3</sub>); 18.5 (6-CH<sub>3</sub>); 29.8 (3-COCH<sub>3</sub>); 34.3 (NCH<sub>3</sub>); 41.4 (C-4); 52.5 (4-COOCH<sub>3</sub>); 81.6 (C-5); 108.9 (C-3); 119.7 (5-CN); 147.8 (C-2); 151.7 (C-6); 171.9 (4-COOMe); 197.9 (3-COMe). Found, %: C 62.82; H 6.54; N 11.24. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Calculated, %: C 62.88; H 6.49; N 11.28.

**3-Acetyl-5-cyano-1,2,4,6-tetramethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid methyl ester (9)**. Sodium hydride (0.5 g, 0.010 mol) was added to the solution of compound **5** (2.2 g, 0.009 mol) in 80 ml of anhydrous MeCN. The resulting solution was stirred for 10 min, then MeI (4 ml, 0.06 mol) was added, and the mixture was stirred at rt for 12 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the mixture was treated with H<sub>2</sub>O (10 ml) and extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 × 20 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was chromatographed on silica gel with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–ethyl acetate, 4:1. The obtained solid was purified by crystallization from MeOH. Yield 0.07 g (3%), yellow crystals, mp 158–160°C. <sup>1</sup>H NMR spectrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm: 1.46 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>); 2.13 (3H, s, 2-CH<sub>3</sub>); 2.24 (3H, s, 6-CH<sub>3</sub>); 2.31 (3H, s, 3-COCH<sub>3</sub>); 3.17 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); 3.74 (3H, s, 4-COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm: 17.8 (2-CH<sub>3</sub>); 19.2 (6-CH<sub>3</sub>); 24.7 (4-CH<sub>3</sub>); 32.1 (3-COCH<sub>3</sub>); 33.9 (NCH<sub>3</sub>); 45.6 (C-4); 52.7 (4-COOCH<sub>3</sub>); 87.9 (C-5); 117.6 (C-3); 118.5 (5-CN); 147.9 (C-2); 149.8 (C-6); 173.9 (4-COOMe); 200.9 (3-COMe). Found, %: C 63.91; H 6.95; N 10.67. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Calculated, %: C 64.11; H 6.92; N 10.68.



**X-ray structural study of compounds 3–6, 8 and 9** were collected on a Nonius KappaCCD automatic diffractometer using graphite monochromated MoK $\alpha$  radiation ( $\lambda$  0.71073 Å). The crystal structures of compounds 3–6, 8 and 9 were solved by the direct method and refined by full-matrix least squares.

*Crystallographic data for compound 3:* C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; monoclinic;  $a$  2.101(2),  $b$  21.9161(9),  $c$  9.8536(4) Å;  $\beta$  98.7586(15) $^\circ$ ;  $V$  1279.68(9) Å<sup>3</sup>;  $Z$  4;  $\mu$  0.102 mm<sup>-1</sup>;  $D_{\text{calc}}$  1.325 g/cm<sup>3</sup>; space group is  $P2_1/a$ . A total of 2922 independent reflection intensities were collected at rt. For structure refinement, 1742 reflections with  $I \geq 2\sigma(I)$  were used. The final  $R$ -factor is 0.0791.

*Crystallographic data for compound 4:* C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; monoclinic;  $a$  7.6661(3),  $b$  9.0402(4),  $c$  15.1405(8) Å;  $\beta$  90.865(2) $^\circ$ ;  $V$  1049.16(8) Å<sup>3</sup>;  $Z$  4;  $\mu$  0.103 mm<sup>-1</sup>;  $D_{\text{calc}}$  1.394 g/cm<sup>3</sup>, space group is  $P2_1/n$ . A total of 2623 independent reflection intensities were collected at –80°C. For structure refinement, 1555 reflections with  $I \geq 2\sigma(I)$  were used. The final  $R$ -factor is 0.056.

*Crystallographic data for compound 5:* C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; monoclinic;  $a$  18.9169(4),  $b$  8.4317(2),  $c$  29.7239(9) Å;  $\beta$  92.6462(3) $^\circ$ ;  $V$  4735.96(19) Å<sup>3</sup>;  $Z$  16;  $\mu$  0.096 mm<sup>-1</sup>;  $D_{\text{calc}}$  1.314 g/cm<sup>3</sup>; space group is  $C2/c$ . A total of 5823 independent reflection intensities were collected at rt. For structure refinement, 3259 reflections with  $I \geq 2\sigma(I)$  were used. The final  $R$ -factor is 0.062.

*Crystallographic data for compound 6:* C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; triclinic;  $a$  7.3908(3),  $b$  9.7183(4),  $c$  11.4310(6) Å;  $\alpha$  107.853(2),  $\beta$  92.714(2),  $\gamma$  103.050(3) $^\circ$ ;  $V$  755.29(6) Å<sup>3</sup>;  $Z$  2;  $\mu$  0.102 mm<sup>-1</sup>;  $D_{\text{calc}}$  1.347 g/cm<sup>3</sup>; space group is  $P\bar{1}$ . A total of 3817 independent reflection intensities were collected at –100°C. For structure refinement, 1835 reflections with  $I \geq 2\sigma(I)$  were used. The final  $R$ -factor is 0.046.

*Crystallographic data for compound 8:* C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; triclinic,  $a$  8.3347(4),  $b$  8.7044(5),  $c$  9.4134(6) Å;  $\alpha$  84.218(2),  $\beta$  77.323(2),  $\gamma$  88.050(3) $^\circ$ ;  $V$  662.84(7) Å<sup>3</sup>;  $Z$  2;  $\mu$  0.089 mm<sup>-1</sup>;  $D_{\text{calc}}$  1.244 g/cm<sup>3</sup>; space group is  $P\bar{1}$ . A total of 3364 independent reflection intensities were collected at rt. For structure refinement, 1718 reflections with  $I \geq 2\sigma(I)$  were used. The final  $R$ -factor is 0.084.

*Crystallographic data for compound 9:* C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; triclinic;  $a$  8.8469(4),  $b$  9.0310(3),  $c$  9.8536(4) Å;  $\alpha$  85.9830(14),  $\beta$  82.637(2),  $\gamma$  63.8545(13) $^\circ$ ;  $V$  700.80(5) Å<sup>3</sup>;  $Z$  2;  $\mu$  0.088 mm<sup>-1</sup>;  $D_{\text{calc}}$  1.243 g/cm<sup>3</sup>; space group is  $P\bar{1}$ . A total of 3424 independent reflection intensities were collected at rt. For structure refinement, 2238 reflections with  $I \geq 2\sigma(I)$  were used. The final  $R$ -factor is 0.067.

Crystallographic data for compounds 3 (deposit CCDC 886198), 4 (deposit CCDC 886816), 5 (deposit CCDC 886199), 6 (deposit CCDC 885314), 8 (deposit CCDC 885313) and 9 (deposit CCDC 886197) have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center.

*This work was financed by European Social Fund  
(No. 2009/0203/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/023).*

## REFERENCES

1. K. Bano, A. Ahmed, N. A. Ghafoor, A. Faiyaz, N. Akhter, *Pak. J. Biochem. Mol. Biol.*, **44**, No. 3, 99 (2011), and references therein.
2. N. Edraki, A. R. Mehdipour, M. Khoshneviszadeh, R. Miri, *Drug Discovery Today*, **14**, 1058 (2009).
3. C. Safak, R. Simsek, *Mini Rev. Med. Chem.*, **6**, 747 (2006).
4. S. Goldmann, J. Stoltefuss, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 1559 (1991).
5. A. Ashimori, T. Uchida, Y. Ohtaki, M. Tanaka, K. Ohe, C. Fukaya, M. Watanabe, M. Kagitani, K. Yokoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 108 (1991).
6. Y. Tokuma, H. Noguchi, *J. Chromatogr., A*, **694**, 181 (1995).
7. R. Peri, S. Padmanabhan, A. Rutledge, S. Singh, D. J. Triggle, *J. Med. Chem.*, **43**, 2906 (2000).

# $^{15}\text{N}$ NMR of 1,4-dihydropyridine derivatives

Inguna Goba\* and Edvards Liepinsh

In this article, we describe the characteristic  $^{15}\text{N}$  and  $^1\text{H}_\text{N}$  NMR chemical shifts and  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants of various symmetrically and unsymmetrically substituted 1,4-dihydropyridine derivatives. The NMR chemical shifts and coupling constants are discussed in terms of their relationship to structural features such as character and position of the substituent in heterocycle, *N*-alkyl substitution, nitrogen lone pair delocalization within the conjugated system, and steric effects. Copyright © 2013 John Wiley & Sons, Ltd.

**Keywords:** NMR;  $^{15}\text{N}$  NMR chemical shifts;  $^1\text{H}_\text{N}$  NMR chemical shifts;  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants; substituent effect; solvent effect; quantum chemical calculations; 1,4-DHP

## Introduction

The 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs) are a class of nitrogen-containing heterocycles that have received much attention because of their wide range of pharmaceutical and biological properties.<sup>[1,2]</sup> It is well known that the 1,4-DHP nucleus serves as scaffold for important cardiovascular drugs and that the calcium-modulating activity is determined by structural requirements.<sup>[3]</sup>

In past,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR were used to follow the structure of 1,4-DHP derivatives very broadly<sup>[4–10]</sup>, however, few  $^{15}\text{N}$  NMR data exist in the literature for this class of compounds,<sup>[11–13]</sup> which are not straightforwardly comparable due to well-known sensitivity of  $^{15}\text{N}$  parameters to the external conditions.

Owing to the potential of  $^{15}\text{N}$  NMR in the study of structure and chemical properties of various classes of organic compounds,<sup>[14,15]</sup>  $^{15}\text{N}$  NMR parameters of 1,4-DHPs are of considerable interest. In this work, the interest in  $^{15}\text{N}$  NMR parameters is directed toward revealing their significance as a structural probe in various symmetrically and unsymmetrically substituted 1,4-DHPs.

$^{15}\text{N}$  NMR chemical shift and  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  spin–spin scalar coupling are relayed via interactions with the electrons of the system.<sup>[16]</sup> The interaction is dominated by the four Ramsey terms: the diamagnetic and paramagnetic spin orbit, spin dipole, and Fermi contact mechanisms.<sup>[17]</sup> The first two, diamagnetic and paramagnetic spin orbit mechanisms, are related to the diamagnetic and paramagnetic shielding terms that lead to chemical shift perturbation. The two-center perturbation in coupling values arising from both these terms should resemble the pattern seen for monocentric chemical shift perturbation too. The last two terms have no shielding counterparts, and for one-bond scalar coupling, the Fermi contact term dominates. The largest contribution arises from *s*-orbital spin density centered at  $^1\text{H}$  nucleus overlapping with the  $^{15}\text{N}$  nucleus and thus has a strong dependence on bond lengths and angles. On the other hand, the nitrogen atom environment in 1,4-DHP is controlled by the planarity of the heterocycle normally having flattened boat conformation.<sup>[11]</sup> The depth of the boat could influence  $\delta(^{15}\text{N})$  and  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$ . The NH bond length depends on its immediate electronic environment, on hydrogen bonding in particular.<sup>[18,19]</sup>

The application of inverse-detected methods<sup>[20]</sup> allows for routine measurements of  $^{15}\text{N}$  spectral parameters at natural

isotope abundance in moderate substrate concentrations and during a reasonable instrumental time. The  $\delta(^{15}\text{N})$  chemical shifts and  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants obtained from proton-coupled spectra of 1,4-DHPs can be discussed in terms of the electronic and stereochemical environment of the nitrogen atom. The present paper deals with the effects on *N*-shielding and  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants exerted by diverse substitution of 1,4-DHP system, molecular stereochemistry, and solvents.

The survey of the compounds studied is presented in Table 1.

## Results and Discussion

The  $^{15}\text{N}$  and  $^1\text{H}$  NMR chemical shifts and direct  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants measured for 1,4-DHP derivatives are summarized in Table 2.

It was found that  $^{15}\text{N}$  NMR chemical shifts of 1,4-DHP derivatives are affected by the character and position of the substituent in heterocycle and that the chemical shifts are sensitive to the electronic state of the nitrogen unshared pair.

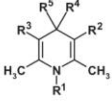
The 1,4-DHPs containing a free NH-group in the DHP ring, depending on the nature of the substitution at the 3,5-positions, exhibit nitrogen resonances in the range of 128–142 ppm in deuterated dimethyl sulfoxide (DMSO-*d*<sub>6</sub>) and 121–141 ppm in CDCl<sub>3</sub> (Saint-Aubin Cedex, France) (Table 2).

The 1,4-DHP derivatives bearing methoxycarbonyl and acetyl groups on 3-position and/or 5-position of heterocycle (**1a–1i**, **2a–2d**, and **6a–6b**) have  $^{15}\text{N}$  resonating the farthest downfield relative to the 1,4-DHPs bearing cyano group (**3a–3e**, **3m**, **4a–4b**, and **5a–5b**) (Table 2).

The  $^1\text{H}$  and  $^{15}\text{N}$  NMR data could indicate the importance of tautomeric equilibrium discussed already for a long time in literature.<sup>[21]</sup> Such tautomeric equilibrium should change the electronic density around the nitrogen and NH proton, cause the flattening of nitrogen pyramid as well, and probably influence the depth of the flattened boat conformation of the 1,4-DHPs (Fig. 1).

\* Correspondence to: Inguna Goba, Physical Organic Chemistry, Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles St., Riga LV-1006, Latvia. E-mail: inguna@osi.lv

Physical Organic Chemistry, Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga, Latvia

**Table 1.** Chemical structures for 1,4-dihydropyridine derivatives


1,4-DHP	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	1,4-DHP	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
<b>1a</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOH	<b>3b</b>	H	CN	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>1b</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	<b>3c</b>	H	CN	CN	H	H
<b>1c</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	H	<b>3d</b>	H	CN	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>1d</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3e</b>	H	CN	CN	H	CH <sub>3</sub>
<b>1e</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	<b>3m</b>	H	CN	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>1f</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>3j</b>	CH <sub>3</sub>	CN	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>1g</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>3l</b>	CH <sub>3</sub>	CN	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>1h</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>3n</b>	CH <sub>3</sub>	CN	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>1i</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>3o</b>	CH <sub>3</sub>	CN	CN	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>
<b>1j</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	<b>4a</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOH
<b>1k</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>4b</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>2a</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOH	<b>4j</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>2b</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	<b>5a</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOH
<b>2c</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	H	<b>5b</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>2d</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5j</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>2j</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	<b>6a</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOH
<b>2l</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>6b</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>3a</b>	H	CN	CN	H	COOH	<b>6j</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>

A three-bond correlation from the protons of 2,6-methyl groups to the nitrogen in <sup>15</sup>N-<sup>1</sup>H HSQC spectra allow to obtain the  $\delta(^{15}\text{N})$  chemical shifts in N-substituted 1,4-DHPs **1j**, **1k**, **2j**, **2l**, **3j**, **3l**, **3n**, **3o**, **4j**, **5j**, and **6j** (Table 2). N-methyl substitution results in an upfield shift by 8–14 ppm as compared with NH analogues (Fig. 2, Table 2). The shielding effects on N-CH<sub>3</sub>-substitution in 1,4-DHP derivatives could originate from at least three counterbalancing factors: the 'true' CH<sub>3</sub>-substitution effect, the change in ability to form an H-bond, and a contribution from the change of N-hybridization.

Our quantum chemical calculations show that the calculated  $\delta(^{15}\text{N})$  values are in good agreement with experimental values and indicate the shielding effect of CH<sub>3</sub> group (Fig. 3). The replacement of hydrogen by methyl group decreases the positive charge on nitrogen that should cause the deshielding effect on the <sup>15</sup>N nucleus (Fig. 4, Table 2). So, one should find the another explanation to the low frequency shift of  $\delta(^{15}\text{N})$  in N-CH<sub>3</sub> analogues of 1,4-DHPs as compared with the NH ones.

Partially, the effects could be explained by the formation of strong hydrogen bond NH...X, which is impossible for N-methyl derivatives. However, the electronic effects of the substituents in 1,4-DHP cycle act similarly as revealed by the slopes of the correlations, in both rows in two solvents DMSO-*d*<sub>6</sub> and CDCl<sub>3</sub> strongly differing in their ability to form the hydrogen bonds (Fig. 2). The nitrogen atom in N-methyl derivatives in DMSO-*d*<sub>6</sub> is shielded by 2–5 ppm as compared with their chemical shifts in CDCl<sub>3</sub> solutions (Fig. 2). This is not enough to explain the experimental change of  $\delta(^{15}\text{N})$ .

The formation of strong hydrogen bond with solvent DMSO is manifested in the chemical shift of hydrogen nucleus.

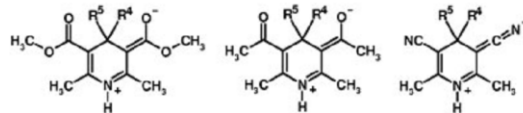
Accordingly, the  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  in DMSO-*d*<sub>6</sub> was found to be between 8.3 and 9.7 ppm, which is 2.2–3.5 ppm downfield from those in CDCl<sub>3</sub> (Table 2).

The changes in geometry and different ability of the lone pair delocalization in N-CH<sub>3</sub> derivatives must be considered as the dominant  $\delta(^{15}\text{N})$  shielding contribution. There are two effects possible in our 1,4-DHPs: first, the change of the flattened boat conformation of the 1,4-DHPs upon the electronic effects of 3,5-substituents, and second, the change of pseudoaxial-pseudoequatorial equilibrium on the nitrogen depending on both the conformation of the flattened boat and the electronic effects of 3,5-substituents. This last effect could be regarded as equilibrium of the nitrogen pyramidal invertomers too. The X-ray structures of N-methyl derivatives show that the nitrogen atom has larger displacement (*d*<sub>N1</sub>) from the base of the boat plane defined by carbon atoms C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> as compared with the NH analogues (Fig. 5, Table 2). The upfield shift of the N-methyl nitrogen may therefore be rationalized in terms of partial increase in sp<sup>3</sup> character of the N-CH<sub>3</sub> nitrogen relative to the NH analogues.

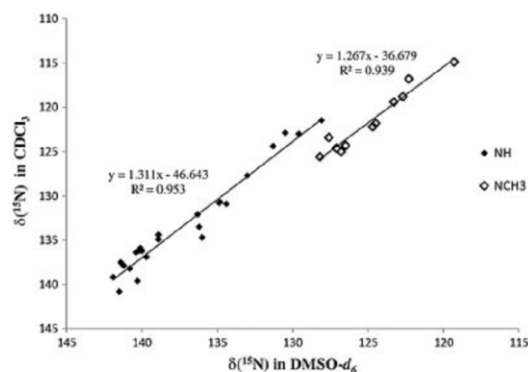
In literature,<sup>[22]</sup> it was found that <sup>15</sup>N chemical shift has a strong orientational dependence for axial-equatorial positions of N-substituent in saturated heterocycles – the axial substituents have  $\delta(^{15}\text{N})$  at higher fields as compared with the equatorial ones. Probably, this originates from the steric interactions being more pronounced for axial positions. Such steric effect could influence the  $\delta(^{15}\text{N})$  in 1,4-DHPs – the steric interaction between the nitrogen and 2,6-methyl groups increases when 1,4-DHP ring becomes more planar. Sterical upfield shift is very well documented for <sup>13</sup>C resonances and is widely employed for stereochemical analysis.<sup>[23]</sup>

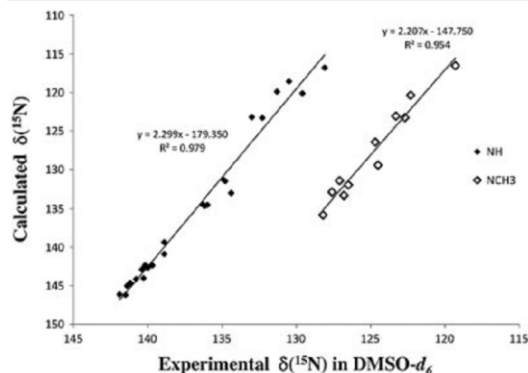
**Table 2.** Experimental NMR chemical shifts  $\delta(^{15}\text{N})$ ,  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  (ppm), and coupling constants  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  (Hz); displacement of  $d_{\text{N1}}$  (Å) from the boat plane; calculated  $\delta(^{15}\text{N})$  (ppm) and Mulliken charge located on nitrogen atom for compounds **1a–6j**

1,4-DHP	$\delta(^{15}\text{N})$		Calculated $\delta(^{15}\text{N})$	$\delta(^1\text{H}_\text{N})$		$^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$		$d_{\text{N1}}$	Mulliken charge on $\text{N}_1$
	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>		DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>		
<b>1a</b>	139.7	136.9	142.4	8.93	6.04	−94.3	−92.8	0.1015	−0.70
<b>1b</b>	140.2	136.2	142.4	9.01	6.08	−94.4	−93.2	0.1325	−0.70
<b>1c</b>	134.4	130.9	133.1	8.31	5.18	−94.8	−93.1	0.0137	−0.71
<b>1d</b>	138.9	134.4	139.4	8.87	5.67	−94.3	−92.5	0.1477	−0.70
<b>1e</b>	138.9	134.9	140.9	8.71	5.66	−94.0	−92.1	0.1858	−0.70
<b>1f</b>	140.0	136.2	142.7	8.65	5.61	−93.9	−92.1	0.1178	−0.69
<b>1g</b>	140.1	135.9	142.5	8.68	5.56	−93.9	−91.7	—	−0.69
<b>1h</b>	141.4	137.5	145.0	8.70	5.67	−93.7	−91.8	0.1820	−0.69
<b>1i</b>	140.4	136.4	142.9	8.77	5.67	−93.6	−91.6	0.1690	−0.69
<b>1j</b>	126.5	124.3	132.0	—	—	—	—	0.2831	−0.52
<b>1k</b>	127.6	123.4	132.9	—	—	—	—	0.1625	−0.51
<b>2a</b>	141.5	140.8	146.2	8.91	6.65	−93.8	−93.7	—	−0.69
<b>2b</b>	141.9	139.2	146.1	9.03	6.15	−93.8	−92.8	0.1596	−0.69
<b>2c</b>	136.2	133.5	134.6	8.28	5.26	−94.3	−92.7	—	−0.71
<b>2d</b>	141.2	137.9	144.7	8.88	5.98	−93.6	−92.3	—	−0.69
<b>2j</b>	128.2	125.6	135.8	—	—	—	—	0.2620	−0.50
<b>2l</b>	127.1	124.6	131.5	—	—	—	—	—	−0.52
<b>3a</b>	132.3	Insoluble	123.3	9.62	Insoluble	−96.0	Insoluble	0.1709	−0.71
<b>3b</b>	133.0	127.7	123.2	9.72	6.62	−96.4	−95.8	0.0516	−0.71
<b>3c</b>	128.1	121.5	116.8	9.08	5.66	−95.9	−95.3	0.0423	−0.72
<b>3d</b>	130.5	122.9	118.6	9.52	6.08	−96.4	−95.6	0.0339	−0.71
<b>3e</b>	129.6	123.0	120.1	9.28	5.78	−96.2	−95.4	0.0532	−0.71
<b>3m</b>	131.3	124.4	119.9	9.40	6.05	−96.0	−95.6	0.0000	−0.72
<b>3j</b>	123.3	119.4	123.1	—	—	—	—	0.1691	−0.54
<b>3l</b>	119.3	114.9	116.5	—	—	—	—	0.0970	−0.55
<b>3n</b>	122.3	116.8	120.4	—	—	—	—	0.1862	−0.55
<b>3o</b>	122.7	118.8	123.3	—	—	—	—	0.1184	−0.54
<b>4a</b>	134.8	130.7	131.5	9.24	5.91	−95.2	−95.1	0.0996	−0.71
<b>4b</b>	134.9	130.8	131.4	9.31	5.89	−95.7	−95.2	0.0666	−0.71
<b>4j</b>	124.7	122.2	126.5	—	—	—	—	0.2236	−0.53
<b>5a</b>	136.0	134.7	134.5	9.21	6.92	−94.9	−94.6	0.0235	−0.70
<b>5b</b>	136.3	132.1	134.5	9.29	7.02	−95.2	−95.0	0.0772	0.1356
<b>5j</b>	124.5	121.8	129.4	—	—	—	—	0.2181	−0.52
<b>6a</b>	140.3	139.6	144.0	8.91	6.63	−94.4	−94.2	0.1538	−0.70
<b>6b</b>	140.8	138.2	144.2	8.99	6.01	−94.1	−92.7	0.1242	−0.70
<b>6j</b>	126.8	125.0	133.3	—	—	—	—	—	−0.52

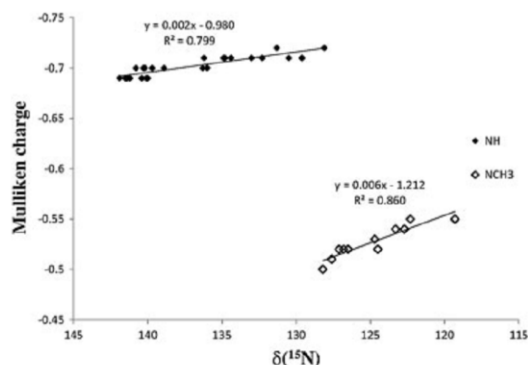
**Figure 1.** Representation of possible tautomeric forms influencing the conjugation of p-orbital of the nitrogen and double bond in 1,4-DHPs.

The effect of the substituent in C-4 position of heterocycle on the  $\delta(^{15}\text{N})$  chemical shifts was followed in case of compounds **1a–1i**. There seems to be downfield shift of  $^{15}\text{N}$  on increase of the steric demand of C-4 substituent (Table 2). The substituents at C-4 position considered in this study do not allow any interaction to the nitrogen that was postulated in literature.<sup>[24]</sup> However, the increase of volume of C-4 substituent increase the depth of

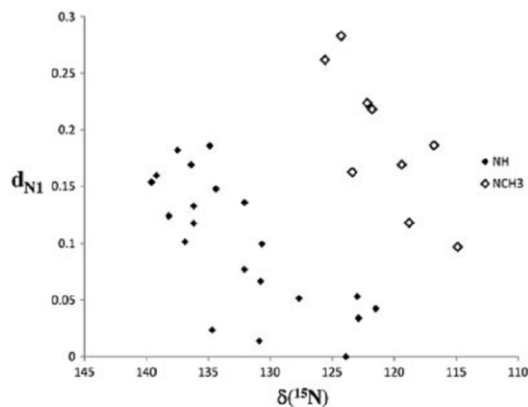
**Figure 2.** Relationship between  $^{15}\text{N}$  chemical shifts (ppm) of NH and  $\text{NCH}_3$  1,4-DHP derivatives in two different solvents.



**Figure 3.** Relationship between experimental and calculated  $^{15}\text{N}$  chemical shifts (ppm) in gas phase of NH and  $\text{NCH}_3$  1,4-DHP derivatives.



**Figure 4.** Relationship between  $^{15}\text{N}$  chemical shifts (ppm) in  $\text{DMSO}-d_6$  and Mulliken charges on nitrogen atom of NH and  $\text{NCH}_3$  1,4-DHP derivatives.



**Figure 5.** Relationship between  $^{15}\text{N}$  chemical shifts (ppm) in  $\text{CDCl}_3$  and displacement of  $d_{\text{N}1}$  (Å) from the boat plane of NH and  $\text{NCH}_3$  1,4-DHP derivatives.

the DHP boat (X-ray data, not shown) and probably shifts the pseudoaxial–pseudoequatorial equilibrium on nitrogen that could influence the  $\delta(^{15}\text{N})$ .

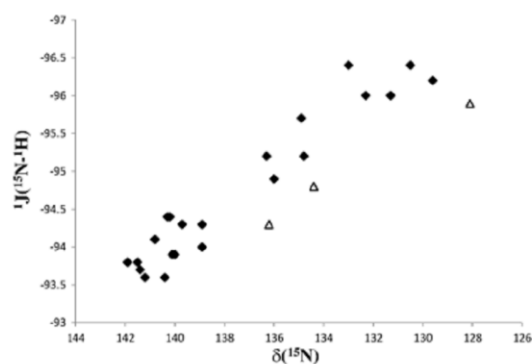
The  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants were determined and shown to be solvent dependent (Table 2). The range of  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  values corresponds to the nearly planar arrangement around the nitrogen. The planarity of nitrogen first of all comes from its fast pyramidal inversion in 1,4-DHPs. Essentially parallel trends are seen in the two different solvents; the magnitude of the coupling is larger in  $\text{DMSO}-d_6$  (Table 2).

It was found that  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  is larger for 3(5)-cyano-1,4-DHP derivatives (**3a–3e**, **3m**, **4a–4b**, and **5a–5b**) (Fig. 6, Table 2). It should be noted that the sign of  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  is negative<sup>[15]</sup>; this leads to the opposite appearance of the influence of the electronic effects in 1,4-DHP ring to  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  and  $\delta(^{15}\text{N})$  values in correlation. However, the observed approximate linearity between  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  and  $\delta(^{15}\text{N})$  points to the significance of electronic terms to both of these parameters (Fig. 6).

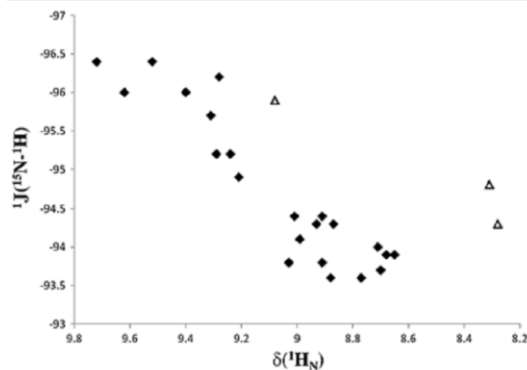
Substituents giving a flattened DHP boat and/or the pyramid at nitrogen lead to the larger absolute value of the  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constant that is observed for 3(5)-cyano-1,4-DHP derivatives (Fig. 6).

The electronegativity of substituents on 3,5-positions of heterocycle has a straightforward effect on the  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  chemical shifts (Table 2). A regular dependence of the  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants on the  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  chemical shifts is observed in the 1,4-DHP derivatives (Fig. 7). The increase of  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants by the introduction of cyano group in molecule demonstrates that 3(5)-cyano group is a more effective boat and/or nitrogen pyramid flattening substituent than methoxycarbonyl or acetyl groups in 1,4-DHPs probably because of its smaller volume.

The  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  chemical shifts in 3(5)-cyano-1,4-DHP analogues (**3a–3e**, **3m**, **4a–4b**, and **5a–5b**) are shifted downfield compared with 3(5)-acetyl- or 3(5)-methoxycarbonyl-ones (**1a–1i**, **2a–2d**, and **6a–6b**) (Fig. 7, Table 2). This indicates that both double bonds and the p-orbital of the nitrogen are in stronger conjugation in 3(5)-cyano-1,4-DHP analogues (**3a–3e**, **3m**, **4a–4b**, and **5a–5b**). The increase of  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants by the introduction of cyano group in molecule demonstrates that 3(5)-cyano group is a more effective electron-withdrawing substituent than methoxycarbonyl and acetyl groups in 1,4-DHPs.



**Figure 6.** A plot of the observed  $^{15}\text{N}$  chemical shifts (ppm) of 1,4-DHPs against  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants (Hz) in  $\text{DMSO}-d_6$ . 1,4-DHPs **1c**, **2c**, and **3c** with no substituents in position C-4 are labeled by open triangle  $\Delta$ .



**Figure 7.** A plot of the observed  $^1\text{H}_\text{N}$  chemical shifts (ppm) of 1,4-DHPs against  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants (Hz) in DMSO- $d_6$ . 1,4-DHPs **1c**, **2c**, and **3c** with no substituents in position C-4 are labeled by open triangle  $\Delta$ .

Our quantum chemical calculations show that the  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  deshielding in 3(5)-cyano-1,4-DHP analogues could not be explained simply by charge effects, because the Mulliken electronic population on  $\text{H}_\text{N}$  changes by only 0.01 unit (data not shown). So, the dominant effect on  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  is that 3(5)-cyano group makes more flattened DHP boat as compared with methoxycarbonyl or acetyl groups. Flattening of the boat moves  $\text{H}_\text{N}$  atom into the plane of two double bonds, and their anisotropy has a strong deshielding effect on  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$ .

Interestingly that 1,4-DHPs with no substituents in position C-4 (labeled by open triangles in Figs 6 and 7) having flattened boat conformation<sup>[1]</sup> (or faster boat-boat equilibrium) seems to be located on the separate slope in the correlation  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  versus  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  (Fig. 7). However, the reasons are rather ambiguous at the moment, and the influence of substituent in position C-4 on the  $\delta(^{15}\text{N})$  and  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$  chemical shielding deserves further study.

In summary, the experimental NMR study of various symmetrically and unsymmetrically substituted 1,4-DHP derivatives was carried out to investigate the role of diverse substitution of 1,4-DHP system, molecular stereochemistry, and solvents on  $\delta(^{15}\text{N})$ ,  $\delta(^1\text{H}_\text{N})$ , and  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  parameters. It is concluded that  $^{15}\text{N}$  NMR chemical shifts are a sensitive probe for local structural modifications, whereas one-bond  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling essentially reflects local geometric distortions.

## Experimental

The 1,4-DHP derivatives studied were synthesized at the Latvian Institute of Organic Synthesis and obtained as stable solids with good yields. The identity and purity of compounds were controlled by  $^1\text{H}$  NMR spectra and elemental analysis (EA 1106 Carlo Erba Instruments). X-ray crystal structure determination was performed on Bruker-Nonius KappaCCD automated diffractometer. CCDC deposition numbers for the structures reported in this paper are presented in Table 3. Crystallographic data for the structures reported in this paper have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center. These data can be obtained free of charge at [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre,

Table 3. CCDC deposition numbers for 1,4-dihydropyridine derivatives			
1,4-DHP	CCDC	1,4-DHP	CCDC
<b>1a</b>	901800	<b>3d</b>	IWIYOC <sup>[28]</sup>
<b>1b</b>	901798	<b>3e</b>	918777
<b>1c</b>	CUCWUT <sup>[25]</sup>	<b>3m</b>	918779
<b>1d</b>	BELGUU <sup>[26]</sup>	<b>3j</b>	906252
<b>1e</b>	928285	<b>3l</b>	922240
<b>1f</b>	928949	<b>3n</b>	918781
<b>1h</b>	929530	<b>3o</b>	907992
<b>1i</b>	927995	<b>4a</b>	901796
<b>1j</b>	676989 <sup>[27]</sup>	<b>4b</b>	901797
<b>1k</b>	922267	<b>4j</b>	901799
<b>2b</b>	908863	<b>5a</b>	886816
<b>2j</b>	915981	<b>5b</b>	886199
<b>3a</b>	907698	<b>5j</b>	885313
<b>3b</b>	907699	<b>6a</b>	907700
<b>3c</b>	928306	<b>6b</b>	907837

12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 (1223)336033, E-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).

The 1,4-DHP derivatives were dissolved in deuterated chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) or DMSO- $d_6$  for NMR experiments. The  $^1\text{H}$  and  $^{15}\text{N}$  NMR experiments were carried out on Varian INOVA 600 MHz instrument operating at 599.9 ( $^1\text{H}$ ) and 60.8 MHz ( $^{15}\text{N}$ ). Accurate one-bond  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants were directly extracted from conventional 1D  $^1\text{H}$  NMR spectra. The  $^1\text{H}-^{15}\text{N}$  gradient-selected gHSQC experiments were used to measure the  $\delta(^{15}\text{N})$  chemical shifts. Experiments were adjusted for a direct  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants of 3.0 and 95.0 Hz. The spectral widths for  $^1\text{H}$  and  $^{15}\text{N}$  were 8000 and 20000 Hz, respectively. Each  $^1\text{H}-^{15}\text{N}$  gHSQC spectrum was collected with 2048 points in the direct  $^1\text{H}$  dimension and 256 increments in the indirect  $^{15}\text{N}$  dimension. Before Fourier transformation, the dataset was zero-filled to a  $2048 \times 2048$  matrix and subjected to the application of cosine window function.

The NMR spectra were measured at 298 K. Sample concentrations were 0.02 M. The  $^1\text{H}$  chemical shifts were referenced to TMS at 0.0 ppm. The  $\delta(^{15}\text{N})$  chemical shifts were referenced to liquid  $\text{NH}_3$  at 0.0 ppm. The isotropic  $\delta(^{15}\text{N})$  chemical shifts were determined with an experimental error  $\pm 0.2$  ppm; the experimental error in the determination of the  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  values was  $\pm 0.1$  Hz.

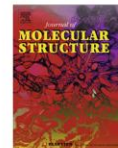
For theoretical calculations, the geometries of various symmetrically and unsymmetrically substituted 1,4-DHP derivatives have been optimized at density functional theory level using B3LYP with 6-31G\* basis set method. All quantum chemical calculations were performed by using JAGUAR 7.9 program package.<sup>[29]</sup> The optimized geometries were used to obtain the Mulliken charges on nitrogen atom in heterocycle. The  $^{15}\text{N}$  NMR chemical shifts were calculated with gauge-including atomic orbitals approach by subtracting the shieldings of the individual atoms from the shielding of the standard  $\delta(^{15}\text{NH}_3) = 254.4$  ppm (gas phase) calculated using the same method.

## Acknowledgements

This study was supported by Latvian State Research Program BIO-MEDICINE. The authors thank S. Belyakov for the X-ray analysis.

## References

- [1] S. Goldmann, J. Stoltefuss. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30(12), 1559–1578. doi:10.1002/anie.199115591.
- [2] N. Edraki, A. R. Mehdipour, M. Khoshneviszadeh, R. Miri. *Drug Discov. Today* **2009**, 14(21–22), 1058–1066. doi:10.1016/j.drudis.2009.08.004.
- [3] D. J. Triggie. *Mini Rev. Med. Chem.* **2003**, 3(3), 215–223. doi:10.2174/1389557033488141.
- [4] B. A. Vigante, Y. Ozols, M. I. Terekhova, E. S. Petrov, G. Y. Dubur, E. E. Liepinsh, G. I. Rozentale. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1986**, 22(4), 401–410. doi:10.1007/BF00542779.
- [5] E. E. Liepinsh, R. M. Zolotoyabko, B. S. Chekavichus, A. E. Sausin, V. K. Lulis, G. Y. Dubur. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1989**, 25(9), 1032–1037. doi:10.1007/BF00487304.
- [6] M. Petrova, R. Muhamadejev, B. Vigante, B. Cekavichus, A. Plotniece, G. Duburs, E. Liepinsh. *Molecules* **2011**, 16(9), 8041–8052. doi:10.3390/molecules16098041.
- [7] M. Suárez, N. Martín, R. Martínez, Y. Verdecia, D. Molero, L. Alba, C. Seoane, E. Ochoa. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, 40(4), 303–306. doi:10.1002/mrc.1003.
- [8] J. Jung, L. Kim, C. S. Lee, Y. H. Cho, S.-H. Ahn, Y. Lim. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39(7), 406–410. doi:10.1002/mrc.854.
- [9] M. S. Morales-Ríos, A. De la Cerda Medina, V. Pérez-Alvarez, P. Joseph-Nathan. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, 38(8), 680–683. doi:10.1002/1097-458X(200008)38:8 < 680::AID-MRC679 > 3.0.CO;2-B.
- [10] G. Ermondi, S. Visentin, D. Boschi, R. Fruttero, A. Gasco. *J. Mol. Struct.* **2000**, 523, 149–162. doi:10.1016/S0022-2860(99)00386-5.
- [11] A. R. Katritzky, D. L. Ostercamp, T. I. Yousaf. *Tetrahedron* **1986**, 42(20), 5729–5738. doi:10.1016/S0040-4020(01)88178-3.
- [12] B. Furlan, S. G. Grdadolnik, S. Hočevar, D. Kocjan, J. Levec, H. Maskill, H. Navrátilová, J. Pospišil, M. Potáček, U. Urleb, J. Žmítek. *Croat. Chem. Acta* **2009**, 82(1), 299–309. doi:10.0000/hrcak.srce.hr/file/60681.
- [13] M. Suárez, D. Molero, E. Salfarán, H. Rodríguez, J. Coro, E. Sáez, R. Martínez-Alvarez, N. Martín. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22(1), 166–171. doi:10.1590/S0103-50532011000100022.
- [14] G. C. Levy, R. L. Lichter, Nitrogen-15 Nuclear Magnetic Spectroscopy, J. Wiley, New York, **1979**.
- [15] G. J. Martin, M. L. Martin, J. P. Gouesnard, in <sup>15</sup>N-NMR Spectroscopy, NMR Basic Principles and Progress, Vol. 18, (Eds. P. Diehl, E. Fluck, R. Kosfeld), Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, **1981**.
- [16] T. Helgaker, M. Watson, N. C. Handy. *J. Chem. Phys.* **2000**, 113(21), 9402–9409. doi:10.1063/1.1321296.
- [17] N. F. Ramsey, E. M. Purcell. *Phys. Rev.* **1952**, 85(1), 143–144. doi:10.1103/PhysRev.85.143.
- [18] T. Tuttle, E. Kraka, A. A. Wu, D. Cremer. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(16), 5093–5107. doi:10.1021/ja030246e.
- [19] A. B. Sahakyan, A. G. Shahkhatuni, A. A. Shahkhatuni, H. A. Panosyan. *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112(16), 3576–3586. doi:10.1021/jp800670y.
- [20] G. E. Martin, C. E. Hadden. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 543–585. doi:10.1002/mrc.2691.
- [21] D. Hofmann, E. M. Kosower, K. Wallenfels. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83(15), 3314–3319. doi:10.1021/ja01476a030.
- [22] I. Alkorta, J. Elguero. *Magn. Res. Chem.* **2004**, 42, 955–961. doi:10.1002/mrc.1460.
- [23] K. Pihlaja, E. Kleinpeter, Carbon-13 NMR Chemical Shifts in Structural and Stereochemical Analysis, VCH Publishers, Inc., New York, **1994**.
- [24] H. R. Memarian, H. Sabzyan, M. Abdoli-Senejani. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2007**, 813, 39–47. doi:10.1016/j.theochem.2007.02.020.
- [25] Z. Zhang, D. Xian, J. Wang, G. Zhang. *Acta Cryst.* **2009**, E65, o2390. doi:10.1107/S1600536809035478.
- [26] R. Fossheim, K. Svarteng, A. Mostad, C. Ramming, E. Shefter, D. J. Triggie. *J. Med. Chem.* **1982**, 25(2), 126–131. doi:10.1021/jm00344a007.
- [27] I. Goba, B. Turovska, J. Stradins, I. Turovskis, E. Liepinsh, S. Belyakov. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2007**, 43(2), 175–186. doi:10.1007/s10593-007-0029-6.
- [28] M. M. Ahendra, B. H. Doreswamy, P. Adlakha, K. Raval, B. Varu, A. Shah, M. A. Sridhar, J. S. Prasad. *Anal. Sci.: X-ray Struct. Anal. Online* **2003**, 19(4), x55–x56.
- [29] Jaguar; 7.9 ed.; Schrodinger, L.L.C.: New York, **2011**.



## Synthesis, spectroscopic and conformational analysis of 1,4-dihydroisonicotinic acid derivatives



Inguna Goba<sup>a,b,\*</sup>, Baiba Turovska<sup>a</sup>, Sergey Belyakov<sup>a</sup>, Edvards Liepinsh<sup>a</sup>

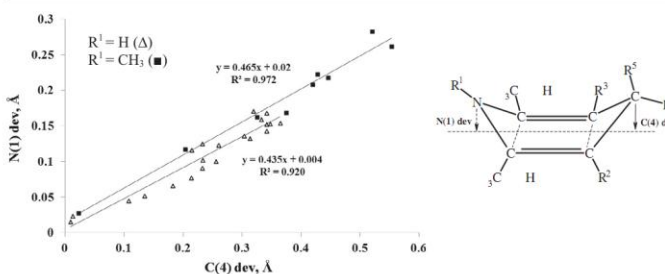
<sup>a</sup> Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles, LV-1006 Riga, Latvia

<sup>b</sup> Faculty of Chemistry, University of Latvia, 48 Kr. Valdemara, LV-1013 Riga, Latvia

### HIGHLIGHTS

- The present work offers methods for the synthesis of novel 1,4-DHINA derivatives.
- Crystals suitable for X-ray were obtained by slow evaporation from saturated solvents.
- Conformational properties have been investigated by X-ray, NMR and theoretical calculations.

### GRAPHICAL ABSTRACT



### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 14 May 2014

Received in revised form 12 June 2014

Accepted 12 June 2014

Available online 21 June 2014

#### Keywords:

1,4-Dihydroisonicotinic acid  
NMR  
X-ray  
Quantum-chemical calculations  
Conformation

### ABSTRACT

Structural and conformational properties of 1,4-dihydroisonicotinic acid derivatives, characterized by ester, ketone or cyano functions at positions 3 and 5 in solid and liquid states have been investigated by X-ray analysis and nuclear magnetic resonance and supported by quantum chemical calculations. The dihydropyridine ring in each of the compounds exists in flattened boat-type conformation. The observed ring distortions around the C(4) and N(1) atoms are interrelated. The substituent at N(1) has great influence on nitrogen atom pyramidalicity. The  $^1H$ ,  $^{13}C$  and  $^{15}N$  NMR chemical shifts and coupling constants are discussed in terms of their relationship to structural features such as character and position of the substituent in heterocycle, *N*-alkyl substitution and nitrogen lone pair delocalization within the conjugated system.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

### Introduction

1,4-Dihydroisonicotinic acid derivatives (1,4-DHINA) are important precursors for the synthesis of biologically active 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs). The parental compound, 2,6-dimethyl-3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydroisonicotinic acid sodium salt, as well as 1,4-DHINA coupled with glutamic acid

residue – glutapyrone, both possess antimutagenic properties [1–3]. Besides, glutapyrone shows a wide variety of pharmacological properties, amongst which the neuromodulatory one is the most pronounced [4,5]. Taurine derivative of 1,4-dihydroisonicotinic acid (tauropyrone) shows anti-platelet properties and is active as an anti-aggregant at concentrations that are six times lower than those for taurine [6].

Since the discovery of pharmacological effects of this class of substances, it has been of interest to know which conformation produces the optimum effect. The conformation of the dihydropyridine ring, the nature of the substituents and their mutual

\* Corresponding author at: Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraukles, LV-1006, Riga, Latvia. Tel.: +371 29107428.

E-mail address: [inguna@osi.lv](mailto:inguna@osi.lv) (I. Goba).



orientation play a key role for the biological activity of 1,4-DHPs [7]. A number of studies have been devoted to the conformational analysis of numerous 4-phenyl and 4-heteroaryl substituted 1,4-DHP derivatives [8–19], however the crystal structures of 1,4-DHINA derivatives are not analysed in literature until now.

In the course of studies on the chemistry of 1,4-DHINA we focused on conformation and spectroscopic properties of several symmetrically and unsymmetrically substituted derivatives (Table 1).

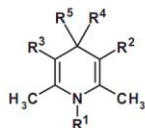
## Experimental section

### General information

Previously we have reported the synthesis and X-ray analysis of compounds **1d–1f** [20] and **5a, 5b, 5d** and **5e** [21]. The symmetrical 4-phenyl substituted 1,4-DHP derivatives **1c–3c** were synthesized at Latvian Institute of Organic Synthesis and obtained as stable solids with good yields.

All chemicals were purchased from commercial sources (Sigma–Aldrich and Acros) and used without further purification. Reactions were monitored using analytical TLC plates (Merck, silica gel 60 F<sub>254</sub>), and visualized with ultraviolet light (254 nm). Column chromatography was carried out using Acros silica gel (particle size 0.035–0.070 mm). IR spectra were recorded on a IRPrestige-21 Shimadzu spectrometer in Nujol. Melting points were determined with a SRS Stanford Research Systems OptiMelt Automated Melting Point System instrument. Elemental analysis was carried out on EA 1106 (Carlo Erba Instruments) automatic analyzer.

**Table 1**  
Chemical structures for 1,4-DHP derivatives.



1,4-DHP	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
<b>1a</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOH
<b>1b</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>1c</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>1d</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>1e</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>
<b>1f</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOCH <sub>3</sub>
<b>2a</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOH
<b>2b</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>2c</b>	H	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>2d</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>3a</b>	H	CN	CN	H	COOH
<b>3b</b>	H	CN	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>3c</b>	H	CN	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>3d</b>	CH <sub>3</sub>	CN	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>3e</b>	CH <sub>3</sub>	CN	CN	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>
<b>4a</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOH
<b>4b</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>4c</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>4d</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>5a</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOH
<b>5b</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>5c</b>	H	COCH <sub>3</sub>	CN	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>5d</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CN	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>5e</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>
<b>6a</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOH
<b>6b</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>
<b>6c</b>	H	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>6d</b>	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>

### Synthesis

**2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,4,5-tricarboxylic acid 3,5-dimethyl ester (1a)** was synthesized by the procedure given in literature [22]. Yield 38%, colourless solid, mp 233–234 °C (from MeOH). <sup>1</sup>H NMR δ 2.22 (s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 6H, 3,5-COOCH<sub>3</sub>), 4.58 (s, 1H, 4-H), 8.93 (s, 1H, NH), 11.95 (s, 1H, 4-COOH). <sup>13</sup>C NMR 17.85, 39.16, 50.79, 96.98, 146.17, 167.24, 174.42. Found: C, 53.52; H, 5.54; N, 5.16. Calc. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>: C, 53.53; H, 5.62; N, 5.20%. IR spectrum, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>: 3346 (NH), 1700 (CO), 1662 (CO).

**2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,4,5-tricarboxylic acid trimethyl ester (1b)** was synthesized by the procedure given in literature [23]. Yield 93%, colourless solid, mp 158–159 °C (from MeOH). <sup>1</sup>H NMR δ 2.23 (s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, 4-COOCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 6H, 3,5-COOCH<sub>3</sub>), 4.69 (s, 1H, 4-H), 9.01 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR 17.89, 39.38, 50.89, 51.75, 96.30, 146.83, 166.97, 173.35. Found: C, 55.17; H, 5.98; N, 4.82. Calc. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>: C, 55.12; H, 6.05; N, 4.94%. IR spectrum, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>: 3338 (NH), 1709 (CO), 1647 (CO).

**3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid (2a)** was synthesized by the procedure given in literature [22]. Yield 25%, yellow solid, mp 173–174 °C (from MeOH) (lit. [22], 170 °C). <sup>1</sup>H NMR δ 2.23 (s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 6H, 3,5-COCH<sub>3</sub>), 4.61 (s, 1H, 4-H), 8.91 (s, 1H, NH), 12.11 (s, 1H, 4-COOH). <sup>13</sup>C NMR 18.75, 29.65, 40.47, 107.67, 144.84, 174.41, 196.42. Found: C, 60.55; H, 6.36; N, 5.80. Calc. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C, 60.75; H, 6.37; N, 5.90%. IR spectrum, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>: 3318 (NH), 1715 (CO), 1601 (CO).

**3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid methyl ester (2b)** was synthesized by the procedure given in literature [21]. Yield 2.4 g (63%), yellow solid, mp 151–153 °C (from MeOH). <sup>1</sup>H NMR δ 2.24 (s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 6H, 3,5-COCH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, 4-COOCH<sub>3</sub>), 4.74 (s, 1H, 4-H), 9.03 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR 18.78, 29.74, 40.36, 51.75, 107.18, 145.43, 173.32, 196.06. Found: C, 61.87; H, 6.82; N, 5.52. Calc. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57%. IR spectrum, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>: 3307 (NH), 1728 (CO), 1675 (CO).

**3,5-Diacetyl-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid methyl ester (2d)**. To a stirred solution of compound **2b** (1.0 g, 0.004 mol) in anhydrous CH<sub>3</sub>CN (20 mL) at r.t. was added sodium methoxide (0.3 g, 0.005 mol), as a result of which a vigorous reaction with hydrogen evolution was observed, and strongly colored anion, which gives characteristic orange fluorescence, was formed. At the end of hydrogen evolution CH<sub>3</sub>I (1.2 mL, 0.02 mol) was added. Reaction mixture was stirred for 12 h and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–petroleum ether–acetone, 9:7:1) to give compound **2d**. Yield 0.6 g (57%), yellow solid, mp 106–108 °C (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR δ 2.31 (s, 6H, 2,6-COCH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 3H, N–CH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 3H, 4-COOCH<sub>3</sub>), 4.73 (s, 1H, 4-H). <sup>13</sup>C NMR 16.27, 29.94, 33.97, 40.47, 51.89, 109.62, 148.99, 172.86, 196.77. Found: C, 63.42; H, 7.32; N, 5.21. Calc. for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28%. IR spectrum, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>: 1736 (CO), 1649 (CO).

**3,5-Dicyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid monohydrate (3a)** was synthesized by the procedure given in literature [22]. Yield 64%, colourless solid, mp 189–190 °C (from MeOH) (lit. [24], 190 °C). <sup>1</sup>H NMR δ 2.03 (s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 1H, 4-H), 9.62 (s, 1H, NH), 13.09 (s, 1H, 4-COOH). <sup>13</sup>C NMR 17.71, 40.57, 78.00, 119.03, 148.42, 172.01. Found: C, 54.21; H, 4.89; N, 18.86. Calc. for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 54.30; H, 5.01; N, 18.99%. IR spectrum, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>: 3245 (NH), 2211 (CN), 1714 (CO).

**3,5-Dicyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid methyl ester monohydrate (3b)** was synthesized by the procedure given in literature [23]. Yield 3.2 g (86%), colourless solid, mp 176–178 °C (from MeOH) (lit. [24], 184 °C). <sup>1</sup>H NMR δ 2.04 (s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, 4-COOCH<sub>3</sub>), 4.24 (s, 1H, 4-H), 9.72 (s,

1H, NH). <sup>13</sup>C NMR 17.74, 40.45, 52.58, 77.30, 118.79, 148.95, 170.98. Found: C, 56.01; H, 5.42; N, 17.79. Calc. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 56.16; H, 5.57; N, 17.86%. IR spectrum,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3200 (NH), 2204 (CN), 1747 (CO).

**3,5-Dicyano-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid methyl ester (3d).** To a stirred solution of compound **3b** (1.0 g, 0.005 mol) in anhydrous CH<sub>3</sub>CN (20 mL) at r.t. was added sodium methoxide (0.3 g, 0.005 mol), as a result of which a vigorous reaction with hydrogen evolution was observed, and strongly colored anion, which gives characteristic green fluorescence, was formed. At the end of hydrogen evolution CH<sub>3</sub>I (1.4 mL, 0.02 mol) was added. Reaction mixture was stirred for 2 h and evaporated under reduced pressure. The crude residue was treated with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was recrystallized from MeOH to afford compound **3d**. Yield 0.6 g (55%); colourless solid, mp 148–150 °C (from MeOH). <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  2.24 (s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, 4-COOCH<sub>3</sub>), 4.23 (s, 1H, 4-H). <sup>13</sup>C NMR 18.44, 34.52, 39.65, 52.58, 79.33, 119.33, 152.89, 170.89. Found: C, 62.23; H, 5.61; N, 18.17. Calc. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.33; H, 5.67; N, 18.17%. IR spectrum,  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup>: 2195 (CN), 1762 (CO).

**3,5-Dicyano-1,2,4,6-tetramethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid methyl ester (3e).** To a stirred solution of compound **3b** (1.0 g, 0.005 mol) in anhydrous CH<sub>3</sub>CN (20 mL) at r.t. was added sodium methoxide (0.5 g, 0.01 mol), as a result of which a vigorous reaction with hydrogen evolution was observed, and strongly colored anion, which gives characteristic green fluorescence, was formed. At the end of hydrogen evolution CH<sub>3</sub>I (2.3 mL, 0.04 mol) was added. Reaction mixture was stirred for 12 h and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-petroleum ether-acetone, 9:7:1) to give compound **3e**. Yield 0.3 g (22%); beige solid, mp 103–105 °C (from MeOH). <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.54 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 6H, 2,6-CH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, 4-COOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR 18.81, 25.19, 34.67, 41.98, 52.92, 85.47, 118.46, 151.09, 172.77. Found: C, 63.53; H, 6.07; N, 17.08. Calc. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.66; H, 6.16; N, 17.13%. IR spectrum,  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup>: 2198 (CN), 1725 (CO).

**5-Cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,4-dicarboxylic acid 3-methyl ester monohydrate (4a).** A mixture of methyl acetoacetate (5.4 mL, 0.05 mol) and glyoxylic acid monohydrate (4.6 g, 0.05 mol) in glacial acetic acid (10 mL) was stirred at 80 °C for 6 h. The reaction mixture was cooled and 3-aminocrotonitrile (4.1 g, 0.05 mol) was added under stirring. The mixture was stirred overnight and evaporated under reduced pressure. The remaining acetic acid was not fully removed by lyophilisation though. The crude residue was dissolved in anhyd CH<sub>3</sub>CN (45 mL), and dicyclohexylamine (9.9 mL, 0.05 mol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 1 h, filtered and washed with CH<sub>3</sub>CN (10 mL). The residue was recrystallized from EtOH to afford **3-cyano-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-pyridine-4-carboxylate dicyclohexylammonium salt**. Yield 8.2 g (39%), yellow solid, mp 227–229 °C (from EtOH). <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.09–1.24 (m, 10H, CH), 1.57 (m, 2H, CH), 1.88 (m, 4H, CH), 1.69 (m, 4H), 1.97 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.78 (m, 2H), 3.53 (s, 3H, 5-COOCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 1H, 4-H), 8.91 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR 17.38, 17.97, 24.30, 25.24, 30.36, 41.99, 50.54, 51.80, 81.61, 98.63, 120.57, 143.73, 146.26, 167.66, 173.81. Found: C, 66.16; H, 8.45; N, 10.06. Calc. for C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.19; H, 8.54; N, 10.23%. IR spectrum,  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup>: 3185 (NH), 2197 (CN), 1701 (CO), 1620 (CO).

To a stirred solution of compound **3-cyano-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxylate dicyclohexyl-ammonium salt** (8.2 g, 0.02 mol) in H<sub>2</sub>O (200 mL) at 70 °C was added dropwise 1 N NaOH until the mixture became basic (pH 8). It was then extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 200 mL). The aqueous layer was separated and acidified with concentrated HCl to pH 3.

The solution was extracted with EtOAc (3 × 200 mL). The combined organic extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated under reduced pressure. The residue was washed with H<sub>2</sub>O, filtered and dried to give the desired product **4a**. Yield 3.4 g (68%), colourless solid, mp 202–203 °C (from EtOH). <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  2.02 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3.57 (s, 3H, 3-COOCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 1H, 4-H), 9.24 (s, 1H, NH), 12.50 (s, 1H, 4-COOH). <sup>13</sup>C NMR 17.49, 18.17, 41.21, 50.91, 79.31, 96.64, 119.67, 146.05, 148.28, 167.00, 173.47. Found: C, 52.02; H, 5.46; N, 10.84. Calc. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 51.97; H, 5.55; N, 11.02%. IR spectrum,  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup>: 3419 (NH), 2213 (CN), 1699 (CO).

**5-Cyano-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (4b)** was synthesized by the procedure given in literature [23]. Yield 1.9 g (92%), colourless solid, mp 141–143 °C (from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  2.02 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3.57 (s, 3H, 3-COOCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, 4-COOCH<sub>3</sub>), 4.17 (s, 1H, 4-H), 9.31 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR 17.53, 18.14, 41.18, 51.06, 52.11, 78.21, 95.53, 119.04, 146.99, 149.12, 166.58, 172.19. Found: C, 57.66; H, 5.55; N, 11.11. Calc. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.59; H, 5.64; N, 11.19%. IR spectrum,  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup>: 3222 (NH), 2211 (CN), 1742 (CO).

**5-Cyano-2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (4c).** A mixture of 3-phenyl-2-propionyl-acrylic acid methyl ester (0.8 g, 0.004 mol) and 3-aminocrotonitrile (0.3 g, 0.004 mol) in EtOH (10 mL) was stirred at 60 °C for 10 h and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-petroleum ether-acetone, 9:7:2) to give compound **4c**. Yield: 0.8 g (77%), yellow crystals, mp 165–167 °C (from acetone). <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  2.01 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3H, 3-COOCH<sub>3</sub>), 4.44 (s, 1H, 4-H), 7.17–7.31 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.19 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR 17.43, 18.37, 41.61, 50.72, 84.32, 99.52, 119.92, 126.74, 126.96, 128.49, 145.68, 146.24, 146.37, 167.02. Found: C, 71.49; H, 6.04; N, 10.29. Calc. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44%. IR spectrum,  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup>: 3301 (NH), 2192 (CN), 1696 (CO).

**5-Cyano-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine-3,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (4d).** To a stirred solution of compound **4b** (1.0 g, 0.004 mol) in anhydrous CH<sub>3</sub>CN (20 mL) at r.t. was added sodium methoxide (0.3 g, 0.005 mol), as a result of which a vigorous reaction with hydrogen evolution was observed, and strongly colored anion, which gives characteristic green fluorescence, was formed. At the end of hydrogen evolution CH<sub>3</sub>I (1.3 mL, 0.02 mol) was added. Reaction mixture was stirred for 2 h and evaporated under reduced pressure. The crude residue was treated with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was recrystallized from MeOH to afford compound **4d**. Yield: 0.6 g (57%), colourless crystals, mp 103–105 °C (from MeOH). <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  2.22 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 6H, 3,4-COOCH<sub>3</sub>), 4.23 (s, 1H, 4-H). <sup>13</sup>C NMR 15.84, 18.30, 34.14, 40.17, 51.41, 52.22, 79.59, 98.11, 119.77, 150.65, 152.78, 166.62, 171.75. Found: C, 58.92; H, 6.09; N, 10.41. Calc. for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 59.08; H, 6.10; N, 10.60%. IR spectrum,  $\nu_{\max}$ /cm<sup>-1</sup>: 2201 (CN), 1743 (CO).

**5-Acetyl-2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carbonitrile (5c).** A mixture of 3-benzylidene-2,4-pentanedione (1.8 g, 0.01 mol) and 3-amino-crotonitrile (0.8 g, 0.01 mol) in glacial acetic acid (10 mL) was stirred for 12 h and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-petroleum ether-acetone, 9:7:1) to give compound **5c**. Yield: 1.1 g (46%), yellow crystals, mp 54–56 °C (from diethyl ether). <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.99 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, 5-COCH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 4.58 (s, 1H, 4-H), 7.17–7.34 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.13 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR 17.37, 19.18, 29.83, 40.74, 85.21, 108.87, 119.93, 126.83, 127.03, 128.67, 144.59, 145.84, 145.93, 196.88. Found: C, 75.92; H, 6.44; N, 10.94. Calc.

for  $C_{16}H_{16}N_2O$ : C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10%. IR spectrum,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3286 (NH), 2197 (CN), 1667 (CO).

**5-Acetyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,4-dicarboxylic acid 3-methyl ester (6a).** A mixture of methyl acetoacetate (5.4 mL, 0.05 mol) and glyoxylic acid monohydrate (4.6 g, 0.05 mol) in glacial acetic acid (10 mL) was stirred at 80 °C for 6 h. The reaction mixture was cooled and acetylacetoneamine (7.4 g, 0.07 mol) was added under stirring. The mixture was stirred overnight and evaporated under reduced pressure. The crude residue was treated with  $H_2O$  (30 mL), the precipitate was removed by filtration, washed with  $H_2O$ , and dried to give the product **6a**. Yield: 6.8 g (53%), yellow solid, mp 189–190 °C (from MeOH).  $^1H$  NMR  $\delta$  2.19 (s, 3H, 6- $CH_3$ ), 2.25 (s, 3H, 2- $CH_3$ ), 2.26 (s, 3H, 5-COCH<sub>3</sub>), 3.61 (s, 3H, 3-COCH<sub>3</sub>), 4.58 (s, 1H, 4-H), 8.91 (s, 1H, NH), 12.06 (s, 1H, 4-COOH).  $^{13}C$  NMR 17.88, 18.71, 29.44, 40.06, 50.88, 97.63, 106.83, 144.74, 146.21, 167.15, 174.38, 196.75. Found: C, 56.88; H, 5.86; N, 5.49. Calc. for  $C_{12}H_{15}NO_5$ : C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53%. IR spectrum,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3310 (NH), 1734 (CO), 1672 (CO).

**5-Acetyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (6b)** was synthesized by the procedure given in literature [21]. Yield 4.0 g (87%), yellow solid, mp 158–160 °C (from MeOH).  $^1H$  NMR  $\delta$  2.21 (s, 3H, 6- $CH_3$ ), 2.25 (s, 3H, 2- $CH_3$ ), 2.26 (s, 3H, 5-COCH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, 4-COCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, 3-COCH<sub>3</sub>), 4.71 (s, 1H, 4-H), 8.99 (s, 1H, NH).  $^{13}C$  NMR 17.89, 18.79, 29.58, 40.05, 50.95, 51.76, 96.98, 106.42, 145.35, 146.78, 166.95, 173.32, 196.22. Found: C, 58.35; H, 6.36; N, 5.07. Calc. for  $C_{13}H_{17}NO_5$ : C, 58.42; H, 6.41; N, 5.24%. IR spectrum,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3344 (NH), 1707 (CO), 1676 (CO).

**5-Acetyl-2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (6c).** A mixture of 3-benzylidene-2,4-pentanedione (1.8 g, 0.01 mol) and methyl-3-aminocrotonate (1.1 g, 0.01 mol) in EtOH (20 mL) was stirred at 60 °C for 6 h and evaporated under reduced pressure. The residue was recrystallized from MeOH to afford compound **6c**. Yield: 1.3 g (48%), yellow crystals, mp 172–173 °C (from MeOH) (lit. [18], 170–172 °C).  $^1H$  NMR  $\delta$  2.12 (s, 3H, 5-COCH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, 2- $CH_3$ ), 2.28 (s, 3H, 6- $CH_3$ ), 3.58 (s, 3H, 3-COCH<sub>3</sub>), 4.94 (s, 1H, 4-H), 7.11–7.21 (m, 5H,  $C_6H_5$ ), 8.87 (s, 1H, NH).  $^{13}C$  NMR 18.14, 19.08, 30.02, 38.78, 50.68, 102.48, 111.42, 125.98, 127.07, 128.13, 144.89, 145.12, 147.40, 167.39, 196.36. Found: C, 71.41; H, 6.81; N, 4.83. Calc. for  $C_{17}H_{19}N_2O_3$ : C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91%. IR spectrum,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3270 (NH), 1682 (CO), 1655 (CO).

**5-Acetyl-1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine-3,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (6d).** To a stirred solution of compound **6b** (2.0 g, 0.008 mol) in anhydrous  $CH_3CN$  (40 mL) at r.t. was added sodium methoxide (0.5 g, 0.009 mol), as a result of which a vigorous reaction with hydrogen evolution was observed, and strongly colored anion, which gives characteristic orange fluorescence, was formed. At the end of hydrogen evolution  $CH_3I$  (1.2 mL, 0.04 mol) was added. Reaction mixture was stirred for 12 h and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel ( $CH_2Cl_2$ -petroleum ether-acetone, 9:7:1) to give compound **6d**. Yield: 1.2 g (53%), colourless crystals, mp 79–81 °C (from MeOH).  $^1H$  NMR  $\delta$  2.28 (s, 3H, 5-COCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, 6- $CH_3$ ), 2.45 (s, 3H, 2- $CH_3$ ), 3.17 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 3.50 (s, 3H, 4-COCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, 3-COCH<sub>3</sub>), 4.77 (s, 1H, 4-H).  $^{13}C$  NMR 15.71, 16.37, 29.77, 33.98, 39.84, 51.26, 51.86, 99.32, 109.27, 148.76, 151.01, 166.85, 172.78, 196.96. Found: C, 59.69; H, 6.84; N, 4.87. Calc. for  $C_{14}H_{19}NO_5$ : C, 59.78; H, 6.81; N, 4.98%. IR spectrum,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 1742 (CO), 1692 (CO).

#### X-ray crystallography

Single crystals suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation from saturated MeOH (**1a–3a**, **6a**, **1b–3b**, **6b**, **2c**, **6c**, **3d–4d**, **6d**, **3e**), EtOH (**1c**, **4a**), acetone (**3c–4c**),  $CH_2Cl_2$  (**4b** and

**2d**) and diethyl ether (**5c**), however suitable crystals for **6d** were not obtained.

X-ray crystal structure determination was performed on Bruker-Nonius KappaCCD automated diffractometer using graphite monochromated Mo  $K\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). The crystal structures of compounds **1a–6c** were solved by the direct method and refined by full-matrix least squares. The details of X-ray structures, data collections and refinements are listed in Supplementary material Figs. 1–6, Table 1 and 2.

#### NMR spectroscopy

The NMR spectra were measured at 298 K. Sample concentrations were 0.02 M. The 1,4-DHINA derivatives were dissolved in deuterated dimethyl sulphoxide ( $DMSO-d_6$ ) for NMR experiments. The  $^1H$  chemical shifts were referenced to tetramethylsilane at 0.0 ppm, the  $^{13}C$  chemical shifts to the solvent  $DMSO-d_6$  at 39.5 ppm and the  $^{15}N$  chemical shifts to liquid  $NH_3$  at 0.0 ppm.

The isotropic  $^1H$ ,  $^{13}C$  and  $^{15}N$  chemical shifts were determined with an experimental error  $\pm 0.01$  ppm,  $\pm 0.1$  ppm and  $\pm 0.2$  ppm accordingly; the experimental error in the determination of the  $^1J(^{15}N-^1H)$  and  $^1J(^{13}C-^1H)$  values was  $\pm 0.1$  Hz.

The  $^1H$ ,  $^{15}N$  and  $^{13}C$  NMR experiments were carried out on Varian INOVA 600 MHz instrument operating at 599.9 MHz ( $^1H$ ), 60.8 MHz ( $^{15}N$ ) and 150.8 MHz ( $^{13}C$ ) and equipped with cryoprobe. Accurate one bond  $^1J(^{15}N-^1H)$  and  $^1J(^{13}C-^1H)$  coupling constants were directly extracted from conventional 1D  $^1H$  NMR spectra. The  $^1H-^{15}N$  gradient-selected heteronuclear single quantum correlation (gHSQC) experiments were used to measure the  $\delta(^{15}N)$  chemical shifts. Experiments were adjusted for a direct  $^1J(^{15}N-^1H)$  coupling constants of 3.0 Hz and 95.0 Hz. The spectral widths for  $^1H$  and  $^{15}N$  were 8000 and 20,000 Hz, respectively. Each  $^1H-^{15}N$  gHSQC spectrum was collected with 2048 points in the direct  $^1H$  dimension and 256 increments in the indirect  $^{15}N$  dimension. Before Fourier transformation, the dataset was zero-filled to a  $2048 \times 2048$  matrix and subjected to the application of cosine window function.

#### Theoretical calculations

For theoretical calculations the geometries of various conformations of symmetrically and unsymmetrically substituted 1,4-DHINA derivatives have been optimized at density functional theory (DFT) level using B3LYP with 6-31G\* basis set method in both gas and liquid –  $CHCl_3$  and  $DMSO$  (Poisson Boltzmann Finite element method) phases. The geometry optimization of 1,4-DHINA derivatives has been carried out with different starting points – several initial structures/conformations for each molecule. The starting structures of 1,4-DHINA derivatives have been based on some known typical values of bond lengths and angles. All quantum chemical calculations were performed by using Jaguar 8.0 program package [25]. The optimized geometries were used to obtain the Mulliken charges on nitrogen and carbon atoms in heterocycle. The  $^{15}N$  and  $^{13}C$  NMR chemical shifts were calculated with gauge-including atomic orbitals (GIAO) approach by subtracting the shieldings of the individual atoms from the shielding of the standard  $\delta(^{15}N_{NH_3}) = 254.4$  ppm,  $\delta(^{13}C_{TMS}) = 189.5$  ppm calculated using the same method in the gas phase.

## Results and discussion

### Synthesis

The symmetrical 1,4-DHINA **1a–3a** were prepared (25–64% yield) according to the modified Hantzsch condensation of one

Table 2

The X-ray geometric and puckering parameters of the 1,4-DHP ring in compounds **1a–6a**, **1b–6b**, **1c–6c**, **1d–5d**, **1e**, **3e**, **5e** and **1f**.

1,4-DHP	C(4) dev <sup>a</sup> , Å	N(1) dev <sup>a</sup> , Å	$\phi_1$ , (°)	$\phi_2$ , (°)	$P$ , (°)	$\tau$ , (°)
<b>1a</b>	0.233(9)	0.102(7)	167.5(5)	175.5(5)	69.3 (7)	79.2
<b>1b</b>	0.313(4)	0.132(3)	5.4(6)	-171.5(3)	91.9(4)	82.8
<b>1c</b>	0.341(9)	0.168(8)	176.6(6)	6.0(1)	102.0(8)	85.8
<b>1d</b>	0.520(7)	0.283(6)	162.4(6)	-15.0(1)	30.4(3)	85.6
<b>1e</b>	0.419(4)	0.209(3)	-26.9(6)	37.6(6)	122.4(5)	88.4
<b>1f</b>	0.325(3)	0.163(3)	-28.7(3)	-41.9(3)	94.6(3)	83.2
<b>2a</b>	0.341(1)	0.152(1)	167.7(8)	170.0(8)	102.0(1)	76.5
<b>2b</b>	0.332(3)	0.159(2)	-14.9(3)	171.0(2)	99.8(3)	82.3
<b>2c</b>	0.341(2)	0.143(2)	160.8(2)	-14.9(3)	99.7(2)	83.8
<b>2d</b>	0.553(3)	0.262(3)	-159.8(2)	-15.2(3)	161.9(2)	85.5
<b>3a</b>	0.319(1)	0.171(1)	-	-	95.8(2)	90.0
<b>3b</b>	0.134(3)	0.052(2)	-	-	38.5(3)	72.3
<b>3c</b>	0.107(4)	0.045(3)	-	-	31.1(3)	88.4
<b>3d</b>	0.374(3)	0.169(3)	-	-	109.4(3)	75.6
<b>3e</b>	0.203(2)	0.118(2)	-	-	61.6(2)	71.9
<b>4a</b>	0.255(4)	0.100(3)	175.9(3)	-	74.3(3)	80.4
<b>4b mol A</b>	0.182(4)	0.066(4)	2.5(5)	-	52.3(4)	80.3
<b>4b mol B</b>	0.232(4)	0.091(3)	2.7(5)	-	67.4(4)	79.9
<b>4c mol A</b>	0.214(3)	0.116(2)	4.7(4)	-	65.0(3)	76.9
<b>4c mol B</b>	0.260(3)	0.123(3)	2.3(4)	-	77.2(3)	76.1
<b>4d</b>	0.427(3)	0.223(2)	-21.5(3)	-	128.0(3)	79.0
<b>5a</b>	0.012(4)	0.023(3)	-174.5(5)	-	14.9(3)	72.9
<b>5b mol A</b>	0.213(3)	0.077(3)	-172.2(5)	-	61.4(4)	74.2
<b>5b mol B</b>	0.303(3)	0.136(3)	-168.4(5)	-	89.8(4)	79.6
<b>5c</b>	0.009(2)	0.015(2)	-32.4(2)	-	14.8(2)	87.7
<b>5d</b>	0.445(3)	0.218(3)	-33.3(4)	-	131.3(4)	86.2
<b>5e</b>	0.022(3)	0.028(3)	-134.1(4)	-	14.7(3)	89.5
<b>6a</b>	0.347(3)	0.153(3)	0.8(4)	169.9(2)	103.0(3)	86.3
<b>6b</b>	0.232(8)	0.125(6)	-3.4(7)	-30.7(7)	70.7(6)	84.2
<b>6c</b>	0.364(2)	0.154(2)	-3.3(3)	-174.8(2)	106.7(2)	85.0

<sup>a</sup> Deviation from the least-squares plane defined by C(2)–C(3)–C(5)–C(6).

equivalent of a glyoxylic acid with two equivalents of a methyl  $\beta$ -aminocrotonate, acetylacetone imine or 3-amino-crotonitrile, as reported in Scheme 1.

The unsymmetrical 1,4-DHINA **4a** and **6a** were synthesized by condensing first glyoxylic acid in a Knoevenagel manner with methyl  $\beta$ -aminocrotonate. The condensation of Knoevenagel adduct with 3-aminocrotonitrile or acetylacetone imine gives 1,4-DHINA **4a** and **6a** in 68% and 53% overall yield (Scheme 2).

The esterification of the carboxylic acids **1a–4a** and **6a** was realized in a similar manner to the procedures described previously [21,23] in 63–93% yield.

The *N*-substituted and 4,4-disubstituted 1,4-DHINA derivatives **2d–4d**, **6d** (~55% yield) and **3e** (22% yield) were obtained by the treatment of 1,4-DHINA methyl esters **2b–4b** or **6b** with sodium methoxide and methyl iodide.

The unsymmetrical 4-phenyl-1,4-DHP derivatives **4c–6c** were prepared (48–77% yield) by the modified method of the Hantzsch condensation which involved Michael addition of a Knoevenagel adduct with an enamine.

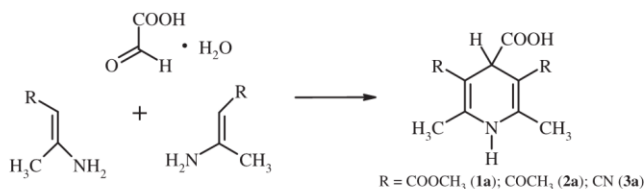
The structures of the title compounds were confirmed by IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>15</sup>N NMR spectroscopy, X-ray and elemental analysis. All final products were pure and stable compounds. Chemical

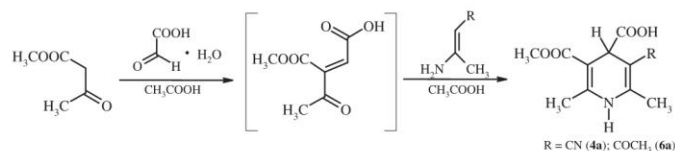
structures of the prepared compounds as well as compounds which were reported previously are summarized in Table 1.

#### X-ray crystallography

Many X-ray structural analyses of 1,4-DHPs show that the dihydropyridine ring has a flattened boat conformation [8–19]. The X-ray structural studies of 4-phenyl substituted 1,4-DHPs indicate that the degree of puckering of the 1,4-DHP ring is related to pharmacological activity, the latter increasing with increasing ring planarity [8,26]. The sum of the absolute values of the ring internal torsion angles ( $P$ ) was suggested as a quantitative measure for the evaluation of the flatness of the six-membered ring [9]. These values range from 14.7(3)° (**5e**) to 161.9(2)° (**2d**) in Table 2, indicating a significant amount of flattening from the ideal boat conformation ( $P = 90^\circ$ ). A mean value of 77(2)° was found previously for 1,4-DHP rings, although the  $P$  values generally vary over a wide range from 4° to 130° [27]. For example, in nifedipine, a calcium channel blocking drug, the value of  $P$  is 72° [8,26].

The crystal structures for the compounds studied (**1a–6a**, **1b–6b**, **1c–6c**, **1d–5d**, **1e**, **3e**, **5e** and **1f**) reveal that the 1,4-DHP ring exists in a boat form flattened at the N(1) and puckered at

Scheme 1. Synthesis of symmetrically substituted 1,4-dihydroisocotinic acid **1a–3a**.



**Scheme 2.** Synthesis of unsymmetrically substituted 1,4-dihydroisonicotinic acid **4a** and **6a**.

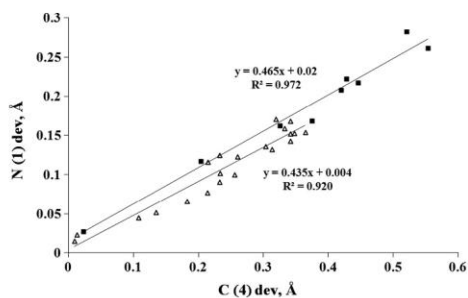
the C(4) atoms as evidenced by the distances of N(1) and C(4) to the main plane C(2)–C(3)–C(5)–C(6) of the olefinic double bonds (Table 2). The C(4) puckering, which varies considerably among the compounds, is linearly related to that at the nitrogen (Fig. 1); the greater the displacement of C(4) from the ring, the larger is the ring puckering at N(1).

Comparative analysis of the data reported in Table 2 indicates that the deviations of the C(4) and N(1) atoms from the planarity follow the order  $\text{COCH}_3 > \text{COOCH}_3 > \text{CN}$ . So, the substitution with ester and acetyl groups at C(3) and C(5) positions induces more deviation on C(4) and N(1) atoms from the plane. A completely planar 1,4-DHP ring was found in the structures of **5a**, **5c** and **5e**, but N(1) substitution with methyl group (**1d–5d**) causes the 1,4-DHP ring to become more puckered (Table 2).

Comparative analysis with 4-phenyl group substituted 1,4-DHP derivatives **1c–6c** was carried out to elucidate the individual effect of 4-carboxyl and 4-methoxycarbonyl groups on the 1,4-DHP ring planarity. No relation between the nature of C(4) substituent and the puckering of the C(4) and N(1) atoms could be established.

Similarly to 4-phenyl substituted 1,4-DHP derivatives **1c–6c** the 4-carboxyl and 4-methoxycarbonyl groups in compounds **1a–6a**, **1b–6b**, **1d–5d** and **3e** prefer a pseudo-axial position on C(4). The dihedral angle ( $\tau$ ) between the least-squares plane of the 1,4-DHP ring and the 4-carboxyl or 4-methoxycarbonyl groups range from  $71.9^\circ$  (**3e**) to  $90.0^\circ$  (**3a**) indicating that both groups are almost perpendicular to the 1,4-DHP ring. It is worth noting that both 4-carboxyl and 4-methoxycarbonyl groups can rotate freely about their adjacent C(4)–CO bond.

However, the X-ray structures of 4,4-disubstituted 1,4-DHP derivatives **1e**, **1f** and **5e** in comparison with those of 4-monosubstituted **1d** and **5d** revealed drastic changes in conformation caused by the second 4-substitution. In 4-alkyl-4-methoxycarbonyl disubstituted 1,4-DHP (**1e**, **1f** and **5e**) 4-methoxycarbonyl group moved from pseudo-axial into the pseudo-equatorial conformation, as already observed in other 4-phenyl-4-methyl disubstituted 1,4-DHP structure [15]. It seems that the steric influence of alkyl group dominates the conformation.



**Fig. 1.** The correlations of the NH ( $\Delta$ ) and  $\text{NCH}_3$  substituted ( $\blacksquare$ ) 1,4-dihydropyridine ring distortion of C(4) with that at N(1).

The C(4) hydrogen substitution with alkyl group in compounds **1e**, **1f**, **3e** and **5e** causes the 1,4-DHP ring to become more flat (Table 2).

The carbonyl groups at the C(3) and C(5) positions of the 1,4-DHP ring are of crucial importance to the pharmacological effect, therefore important aspect is the rotation of the carbonyl group. It has been shown that unsymmetrical substituents at the C(3) and C(5) positions alter the activity [28].

Assuming a favoured coplanar arrangement of the ester or acetyl carbonyl with the double bond of the dihydropyridine ring, in principle, three different conformations at 3(5)-positions are possible for the carbonyl groups: *s-trans/s-trans*, *s-cis/s-cis*, and enantiomeric *s-cis/s-trans* and *s-trans/s-cis*. X-ray structural investigations, theoretical calculations and *in vitro* analyses of fused 1,4-DHPs indicate that, probably, at least one of the carbonyl must be in the *s-cis* arrangement making hydrogen bond to the receptor [28].

The orientation of ester and acetyl carbonyls is defined by torsion angles C(2)–C(3)–C(7)–O(8) ( $\varphi_1$ ) and C(6)–C(5)–C(9)–O(10) ( $\varphi_2$ ) in Table 2. An analysis of results of 22 X-ray structures shows a preference for the *s-trans/s-cis* arrangement in the crystal of 1,4-DHPs **1a–1f**, **2a–2d**, **6a–6c**, and a preference for the *s-cis* arrangement is found for unsymmetrical ones **4a–4d**, **5a–5e** (Table 2). Only in two cases of **1a** and **2a** both carbonyl groups have *s-trans/s-trans* arrangement. Examination of  $\varphi_1$  and  $\varphi_2$  (Table 2) revealed that ester and acetyl groups remain nearly coplanar with the plane of the 1,4-DHP ring due to the electron delocalization in the conjugated double bond system.

It is worth noting that in the crystal structure of compounds **3a**, **3b** and **4a** a water molecule has been found, which forms an intermolecular hydrogen bond system with 1,4-DHP carboxylic acid and NH group. The lengths of these hydrogen bonds are O(12)–H...O(1w) 1.73(2) Å; O(12)...O(1w) 2.65(2) Å (**3a**); O(11)–H...O(1w) 1.70(2) Å; O(11)...O(1w) 2.58(3) Å (**4a**) and N(1)–H...O(1w) 2.01(1) Å; N(1)...O(1w) 2.82(2) Å (**3b**). In **4b** and **4c** there are two independent molecules with similar conformation in the crystal asymmetric unit.

#### Quantum chemical conformational analysis

The prepared compounds as well as compounds which were reported previously were subjected to conformational analysis by quantum chemical calculations. The high level density functional theory (DFT) B3LYP method with 6-31G\* basis set was used to obtain the optimum structures of the 1,4-DHINA derivatives in gas and liquid ( $\text{CHCl}_3$  and DMSO) phases. The calculations in gas phase produced the same relative conformation patterns with respect to the liquid phase ( $\text{CHCl}_3$  and DMSO) calculations (Supplementary material Tables 3–5). The results of calculations in gas phase are summarized in Table 3, and the optimized structures for some representative 1,4-DHINA derivatives **1b–6b** are demonstrated in Scheme 3.

The 1,4-DHP ring puckering analysis confirmed the known preference for a flattened boat conformation for all of the considered structures **1a–6a**, **1b–6b**, **1c–6c**, **1d–6d**, **1e**, **3e**, **5e** and **1f**. Stronger

**Table 3**

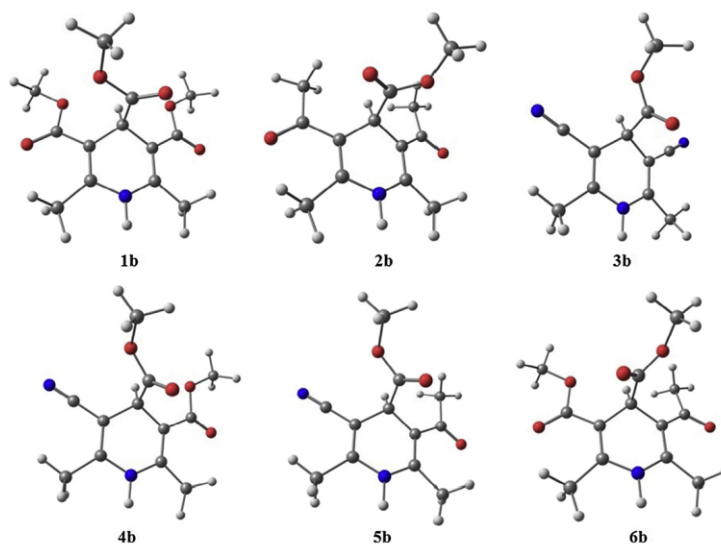
The gas phase optimized geometric and puckering parameters for the 1,4-DHP ring in compounds **1a–6a**, **1b–6b**, **1c–6c**, **1d–6d**, **1e**, **3e**, **5e** and **1f** using B3LYP/6-31G<sup>\*</sup> method.

1,4-DHP	C(4) dev <sup>a</sup> , Å	N(1) dev <sup>a</sup> , Å	$\varphi_1$ , (°)	$\varphi_2$ , (°)	$P$ , (°)	$\tau$ , (°)
1a	0.389	0.171	2.85	7.65	114.8	75.6
1b	0.400	0.176	2.45	7.50	118.0	75.7
1c	0.298	0.128	-1.60	1.27	87.1	89.9
1d	0.469	0.246	6.02	12.31	140.8	83.1
1e	0.494	0.252	-27.83	-145.99	143.2	90.0
1f	0.582	0.285	146.99	28.19	166.1	70.1
2a	0.429	0.184	-5.54	-4.78	125.8	76.0
2b	0.429	0.186	-5.16	-3.68	126.1	75.4
2c	0.349	0.145	5.99	-3.62	101.2	89.9
2d	0.492	0.244	-14.07	-5.76	145.9	88.8
3a	0.273	0.123	-	-	80.1	82.6
3b	0.278	0.119	-	-	81.0	83.8
3c	0.202	0.102	-	-	60.4	88.3
3d	0.354	0.165	-	-	103.4	85.5
3e	0.336	0.160	-	-	87.5	83.4
4a	0.262	0.116	5.18	-	76.9	79.3
4b	0.279	0.122	5.26	-	81.9	79.3
4c	0.252	0.120	-2.85	-	74.9	86.2
4d	0.382	0.195	-8.14	-	113.5	83.1
5a	0.307	0.120	0.38	-	88.6	86.9
5b	0.314	0.120	0.46	-	90.1	87.7
5c	0.269	0.117	4.06	-	78.6	82.7
5d	0.452	0.213	16.33	-	132.6	86.8
5e	0.401	0.182	132.34	-	115.0	70.9
6a	0.389	0.161	-7.25	-11.26	113.5	81.3
6b	0.397	0.163	-6.38	-11.53	115.7	81.3
6c	0.338	0.144	-3.85	1.91	98.6	86.1
6d	0.470	0.237	-7.71	-14.94	140.0	86.3

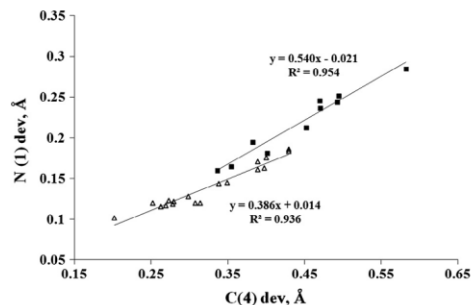
<sup>a</sup> Deviation from the least-squares plane defined by C(2)–C(3)–C(5)–C(6).

distortion from planarity around the C(4) was highlighted for all compounds (Table 3). The C(4) puckering is linearly related to that at the N(1) (Fig. 2).

The N(1) atom substitution with methyl group (**1d–5d**) causes the 1,4-DHP ring become more puckered (Fig. 2, Table 3). The quantum chemical calculations of these compounds show that



**Scheme 3.** The DFT optimized structures of 1,4-DHINA derivatives **1b–6b**.



**Fig. 2.** The correlations of the NH ( $\Delta$ ) and NCH<sub>3</sub> substituted ( $\blacksquare$ ) 1,4-DHP ring distortion of C(4) with that at N(1) obtained by calculations in gas phase.

the *N*-methyl substituent occupies a pseudo-equatorial position that agrees with X-ray structural analysis.

The sum of the absolute values of the ring internal torsion angles ( $P$ ) ranges from 60.4° to 166.1° in Table 3. These findings are in good agreement with the results of X-ray studies (Table 2).

Both X-ray structural analysis and quantum chemical calculations show that the change of the planarity of 1,4-DHP ring has small effect on bond lengths in 1,4-DHP heterocycle (Supplementary material Tables 2–5).

Regarding the orientation of the 4-carboxyl and 4-methoxycarbonyl groups with respect to the 1,4-DHP ring, the computational data confirmed the preference of C(4) substituent for pseudo-axial position. The pseudo-equatorial conformation of 4-methoxycarbonyl group was observed in 4-alkyl-4-methoxycarbonyl substituted 1,4-DHPs **1e**, **1f** and **5e** what is in agreement with the X-ray results.

The dihedral angle ( $\tau$ ) between the C(4) substituent and 1,4-DHP ring ranges from 70.1° to 90.0° which indicates that they are nearly perpendicular to each other (Table 3) as it was found by the X-ray analysis (Table 2).

Unlike calculations reported in literature [29–32], the orientation of the carbonyl groups at the C(3) and C(5) positions of the studied 1,4-DHP derivatives **1a–1f**, **2a–2d** and **6a–6c**, the *s-cis/s-cis* arrangement seemed to be the preferred one both in gas and liquid phases, with the *s-cis/s-trans* arrangement showing up only in compounds **1e** and **1f** (Table 3). Interestingly, the *s-trans/s-trans* conformation was obtained for none of the 1,4-DHP derivatives. In the optimized structures of unsymmetrical 1,4-DHPs **4a–4d** and **5a–5d** the carbonyl group at C(3) or C(5) position is oriented in *s-cis* arrangement, only in **5e** the carbonyl group is oriented in *s-trans* conformation (Table 3). These small differences relative to X-ray studies (Table 2) could be explained by crystal packing effects in solids. Quite recently, it was found by quantum chemical calculations that C(3) and C(5) carboxyl group rotation around C(3,5)–CO has energy barrier 8–10 kcal/mol [33].

This conformational flexibility of 1,4-DHINA derivatives could be of great relevance and could be exploited in the interaction process with the biological receptor.

Most conclusions about conformational characteristics of 1,4-DHP derivatives come from X-ray analysis and theoretical calculations, however these data may not reflect the conformation in solution. In order to improve and to complete the insight into the conformation of 1,4-DHPs, we present here NMR study of these compounds.

#### Spectral analysis

Several experimental studies have shown the usefulness of the  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  NMR in structural and conformational studies of 1,4-DHP derivatives; in fact, the chemical shifts of these nuclei are highly influenced by structural changes [33–40]. In particular,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts for a series of 4-phenyl substituted 1,4-DHPs have been studied [33–39], however, no systematic investigation has been made of substituent effects on NMR data for 1,4-DHINA derivatives.

The representative  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  NMR chemical shifts and direct  $^1\text{J}(^{15}\text{N}-^1\text{H})$ ,  $^1\text{J}(^{13}\text{C}_4-^1\text{H})$  spin-spin coupling constants measured for 1,4-DHP derivatives **1a–6a**, **1b–6b**, **1c–6c**, **1d–6d**, **3e** and **5e**

are summarized in Table 4 (fully in Supplementary material Tables 6 and 7).

The electronegativity of the substituents at C(3,5) positions of heterocycle has a straightforward effect on the  $^1\text{H}$  and  $\text{C}_4-^1\text{H}$  proton chemical shifts (Table 4). The  $^1\text{H}$  chemical shifts in 3(5)-cyano-1,4-DHP analogues (**3a–3c**, **4a–4c** and **5a–5c**) are shifted downfield compared with 3(5)-acetyl- or 3(5)-methoxycarbonyl-ones (**1a–1c**, **2a–2c** and **6a–6c**) (Table 4). This indicates that both double bonds and the p-orbital of the nitrogen are in stronger conjugation in 3(5)-cyano-1,4-DHP analogues (**3a–3c**, **4a–4c** and **5a–5c**). Substituents at C(3,5) positions have a direct influence on the chemical shift of  $\text{C}_4-^1\text{H}$ , leading to upfield shifts for 3(5)-cyano-1,4-DHP derivatives (**3a–3c**, **4a–4c** and **5a–5c**) and downfield shifts for 3(5)-acetyl- or 3(5)-methoxy-carbonyl-ones (**1a–1c**, **2a–2c** and **6a–6c**) (Table 4). This effect can be attributed at least partially to the anisotropic effect of the C(3,5) substituents.

The chemical shift of the  $\text{C}_4-^1\text{H}$  protons varies with the nature of the C(4) substituent (Table 4). In the case of the 4-phenyl substituted 1,4-DHPs **1c–6c** the signal corresponding to the  $\text{C}_4-^1\text{H}$  atom in the 1,4-DHP ring is shifted downfield by 0.3–0.4 ppm as compared with 4-carboxyl substituted 1,4-DHP analogues (**1a–6a**), due to the influence of the anisotropic effect of the phenyl group.

The effect of the substituent at C(4) position of heterocycle on the  $^1\text{H}$  chemical shifts is small (Table 4).

The signals of carbon-13 resonance in the 1,4-DHP moiety were found in the range from 144.4 to 152.9 ppm for the C(2,6) atoms, in the range 77.3–112.5 ppm for the C(3,5) atoms, and in the range from 38.4 to 41.9 ppm for the C(4) atom (Table 4). As the electron-withdrawing characteristics of the C(3,5) substituents are increased in the series  $\text{COCH}_3 < \text{COOCH}_3 < \text{CN}$  the signals corresponding to the C(2,6) atoms, as well as the C(4) carbon are shifted downfield. The upfield shift was observed for the carbons located at the C(3,5) positions of the 1,4-DHP ring (Table 4). In the case of *N*-methyl 1,4-DHP derivatives **1d–6d** the signals corresponding to the C(2,6) atoms are shifted downfield, while C(3,5) signals are shifted upfield, reflecting substantial polarization of the C(2,6)=C(3,5) double bonds under the influence of *N*-methyl group (Table 4). The introduction of a methyl group to the nitrogen

**Table 4**  
The  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts and coupling constants  $^1\text{J}(^{15}\text{N}-^1\text{H})$ ,  $^1\text{J}(^{13}\text{C}_4-^1\text{H})$  in DMSO- $d_6$  for compounds **1a–6a**, **1b–6b**, **1c–6c**, **1d–6d**, **3e** and **5e**.

1,4-DHP	$\delta$ , ppm								$^1\text{J}$ , Hz	
	$^{15}\text{N}$	$^1\text{H}$	$\text{C}_4-^1\text{H}$	C(2)	C(6)	C(3)	C(5)	C(4)	$^{15}\text{N}-^1\text{H}$	$^{13}\text{C}_4-^1\text{H}$
<b>1a</b>	139.7	8.93	4.58	146.2	146.2	97.0	97.0	39.2	–94.3	135.7
<b>1b</b>	140.2	9.01	4.69	146.8	146.8	96.3	96.3	39.4	–94.4	136.7
<b>1c</b>	138.9	8.87	4.88	145.7	145.7	101.5	101.5	38.5	–94.3	136.2
<b>1d</b>	126.5	–	4.83	150.9	150.9	99.1	99.1	38.9	–	135.8
<b>2a</b>	141.5	8.91	4.61	144.8	144.8	107.7	107.7	40.5	–93.8	131.8
<b>2b</b>	141.9	9.03	4.74	145.4	145.4	107.2	107.2	40.4	–93.8	133.1
<b>2c</b>	141.2	8.88	5.03	144.4	144.4	112.5	112.5	38.7	–93.6	132.2
<b>2d</b>	128.2	–	4.73	149.0	144.0	109.6	109.6	40.5	–	131.2
<b>3a</b>	132.3	9.62	4.02	148.4	148.4	78.0	78.0	40.6	–96.0	138.8
<b>3b</b>	133.0	9.72	4.24	148.9	148.9	77.3	77.3	40.5	–96.4	140.1
<b>3c</b>	130.5	9.52	4.39	146.7	146.7	82.7	82.7	40.9	–96.4	138.2
<b>3d</b>	123.3	–	4.23	152.9	152.9	79.3	79.3	39.7	–	138.7
<b>3e</b>	122.7	–	1.54	151.1	151.1	85.5	85.5	42.0	–	–
<b>4a</b>	134.8	9.24	4.04	146.1	148.3	96.6	79.3	41.2	–95.2	137.1
<b>4b</b>	134.9	9.31	4.17	147.0	149.1	95.5	78.2	41.2	–95.7	139.3
<b>4c</b>	133.7	9.19	4.44	145.7	146.4	99.5	84.3	40.6	–95.3	136.5
<b>4d</b>	124.7	–	4.23	150.7	152.8	98.1	79.6	40.2	–	137.4
<b>5a</b>	136.0	9.21	4.16	145.0	148.3	106.3	79.4	41.0	–94.9	136.0
<b>5b</b>	136.3	9.29	4.27	145.7	148.8	106.2	78.9	41.2	–95.2	137.6
<b>5c</b>	134.3	9.13	4.58	144.6	145.9	108.9	85.2	40.7	–94.9	134.9
<b>5d</b>	124.5	–	4.35	148.2	152.6	108.3	80.0	40.4	–	135.0
<b>5e</b>	122.0	–	1.25	148.9	150.6	116.7	86.3	45.4	–	–
<b>6a</b>	140.3	8.91	4.58	146.2	144.7	97.6	106.8	40.1	–94.4	133.8
<b>6b</b>	140.8	8.99	4.71	146.8	145.3	97.0	106.4	40.1	–94.1	134.9
<b>6c</b>	140.0	8.87	4.94	145.1	144.9	102.5	111.4	38.8	–93.8	134.0
<b>6d</b>	126.8	–	4.77	151.0	148.8	99.3	109.3	39.8	–	133.5

atom significantly changes the depth of the 1,4-DHP boat (X-ray data in Table 2) that reduces the role of the nitrogen unshared electron pair in the overall conjugation of the heterocycle. In the case of 4,4-disubstituted 1,4-DHP **3e** and **5e** introduction of methyl group instead of proton at C(4) position causes drastic downfield shift to the C(3,5) and C(4) resonances (Table 4). This effect could be probably explained by the shift of pseudo-equatorial into pseudo-axial conformation of 4-methoxycarbonyl group at C(4) position in **3e** and **5e** that could influence the  $^{13}\text{C}$  chemical shifts.

The  $^{13}\text{C}$  chemical shift values within the phenyl ring can be used to analyze the effect of 1,4-DHP ring on the phenyl ring itself. In the case of 4-phenyl substituted 1,4-DHP derivatives studied herein (compounds **1c–6c**) the electron withdrawing characteristics of the C(3,5) substituent are increased in row  $\text{COOCH}_3 < \text{COCH}_3 < \text{CN}$ , as the signals corresponding to the *meta*- and *para*-carbon atoms in the phenyl ring are shifted downfield (Supplementary material Table 7). The *meta*-carbon resonance is less affected, but the chemical shift of the carbon atom in *para* position varies significantly under the influence of the substituent at C(3,5). In the case of the *meta*-carbon resonance this effect can be explained in terms of inductive electron withdraw by the complex 4-(1,4-DHP) substituent, however the chemical shift of *para*-carbon atom could be related to the hyperconjugation and substantial polarization of  $\pi$ -electron system according to usual resonance concepts.

The computed atomic Mulliken charges and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts (Supplementary material Table 8) for the B3LYP/6-31G\* geometry optimized structures of **1a–6a**, **1b–6b**, **1c–6c**, **1d–6d**, **3e** and **5e** do not show any correlations, probably due to the influence of the anisotropic effects of the ester, ketone or cyano functional groups at positions C(3,5).

The direct  $^1J(^{13}\text{C}_4\text{—}^1\text{H})$  spin–spin coupling constants measured for the 1,4-DHP derivatives **1a–6a**, **1b–6b**, **1c–6c** and **1d–6d** change considerably as the substituent at C(3,5) position was varied (Table 4). It was found that  $^1J(^{13}\text{C}_4\text{—}^1\text{H})$  coupling constants are larger for 3(5)-cyano-1,4-DHP derivatives (**3a–3d**, **4a–4d** and **5a–5d**) (Table 4). Supporting X-ray data have shown that 3(5)-cyano group is a more effective boat flattening substituent than 3(5)-methoxycarbonyl or 3(5)-acetyl groups in 1,4-DHPs. Such increasing of planarity at C(4) increases  $^1J(^{13}\text{C}_4\text{—}^1\text{H})$  values (Table 4).

There are two effects possible that could act on  $\delta(^{15}\text{N})$  in 1,4-DHPs: first, the change of the flattened boat conformation of the 1,4-DHPs upon the electronic effects of substituents at C(3,5) positions, and second, the change of pseudo-axial/pseudo-equatorial equilibrium on the nitrogen, depending on both the conformation of the flattened boat and the electronic effects of substituents at C(3,5) positions.

The 1,4-DHP derivatives bearing methoxycarbonyl and acetyl groups at C(3) and/or C(5) position of heterocycle (**1a–1c**, **2a–2c** and **6a–6c**) have  $^{15}\text{N}$  resonating the farthest downfield relative to the ones bearing cyano group (**3a–3c**, **4a–4c** and **5a–5c**) (Table 4). *N*-methyl substitution results in an upfield shift as compared with NH analogues (Table 4). The changes in geometry and different ability of the lone pair delocalization in *N*-methyl derivatives must be considered as the dominant  $\delta(^{15}\text{N})$  shielding contributor.

The X-ray structures of *N*-methyl derivatives (**1d–6d**) show that the nitrogen atom has larger displacement from the base of the boat plane as compared with the NH analogues (**1b–6b**) (Table 2). The upfield shift of the *N*-methyl nitrogen may therefore be rationalized in terms of partial increase in  $\text{sp}^3$  character of the *N*-methyl nitrogen relative to the NH analogues and preferred pseudo-equatorial conformation of *N*-methyl group.

The effect of the substituent at C(4) position of heterocycle on the  $\delta(^{15}\text{N})$  chemical shifts is very small (Table 4).

Our quantum chemical calculations show that the calculated  $\delta(^{15}\text{N})$  values (Supplementary material Table 8) are in good

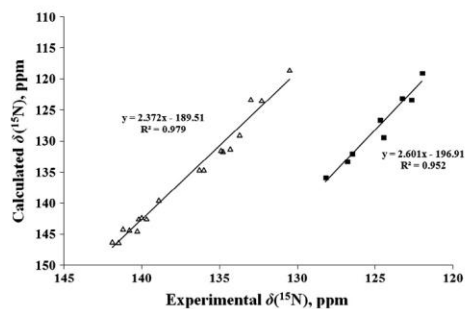


Fig. 3. Relationship between experimental (DMSO- $d_6$ ) and calculated (gas phase)  $^{15}\text{N}$  chemical shifts of NH ( $\Delta$ ) and  $\text{NCH}_3$  ( $\blacksquare$ ) 1,4-DHPs.

agreement with experimental values (Table 4) and confirm the shielding effect of methyl group (Fig. 3).

The computed atomic Mulliken charges (Supplementary material Table 8) for the B3LYP/6-31G\* geometry optimized structures of **1a–6a**, **1b–6b**, **1c–6c**, **1d–6d**, **3e** and **5e** showed correlation with the experimental  $^{15}\text{N}$  chemical shifts (Supplementary material Fig. 7).

The range of  $^1J(^{15}\text{N}\text{—}^1\text{H})$  values corresponds to the nearly planar arrangement around the nitrogen. It was found that direct  $^1J(^{15}\text{N}\text{—}^1\text{H})$  spin–spin coupling constants are larger for 3(5)-cyano-1,4-DHP derivatives (**3a–3c**, **4a–4c** and **5a–5c**) in comparison to 3(5)-acetyl- or 3(5)-methoxycarbonyl-ones (**1a–1c**, **2a–2c** and **6a–6c**) (Table 4). Substituents giving the flattened 1,4-DHP boat and/or pyramid at nitrogen lead to the larger absolute value of the  $^1J(^{15}\text{N}\text{—}^1\text{H})$  coupling constant that is observed for 3(5)-cyano-1,4-DHP derivatives (**3a–3c**, **4a–4c** and **5a–5c**).

It should be noted that the sign of  $^1J(^{15}\text{N}\text{—}^1\text{H})$  is negative [41]; this leads to the opposite appearance of the influence of the electronic effects in 1,4-DHP ring to  $^1J(^{15}\text{N}\text{—}^1\text{H})$  and  $\delta(^{15}\text{N})$ ,  $^1J(^{15}\text{N}\text{—}^1\text{H})$  and  $\delta(^{15}\text{N})$  values in correlations (Figs. 4 and 5).

A regular dependence of the  $^1J(^{15}\text{N}\text{—}^1\text{H})$  coupling constants on the  $\delta(^{15}\text{N})$  and  $\delta(^{15}\text{N}\text{—}^1\text{H})$  chemical shifts is observed (Figs. 4 and 5). The increase of  $^1J(^{15}\text{N}\text{—}^1\text{H})$  coupling constants by the introduction of cyano group in molecule demonstrates that 3(5)-cyano group is a more effective boat and/or nitrogen pyramid flattening substituent than 3(5)-methoxycarbonyl or 3(5)-acetyl groups in 1,4-DHPs probably due to its smaller volume.

In general the extensive NMR studies of  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  chemical shifts of 1,4-DHINA derivatives, both concerning 1,4-DHP ring

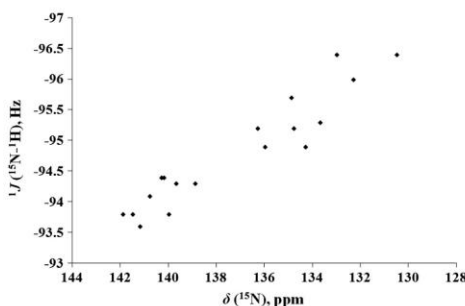


Fig. 4. A plot of the observed  $^{15}\text{N}$  chemical shifts of 1,4-DHPs against  $^1J(^{15}\text{N}\text{—}^1\text{H})$  coupling constants in DMSO- $d_6$ .



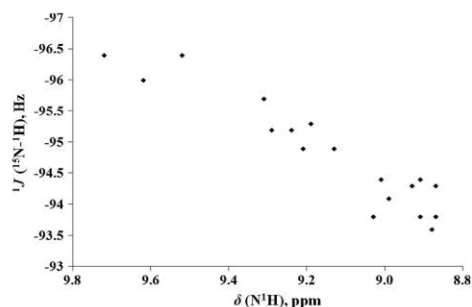


Fig. 5. A plot of the observed  $^{15}\text{N}$  chemical shifts of 1,4-DHPs against  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  coupling constants in  $\text{DMSO}-d_6$ .

geometry and the substituents at the positions N(1), C(3,5) and C(4), have added useful information for the understanding of the features of this class of compounds.

### Conclusions

The structural and conformational properties of a new series of 1,4-DHINA derivatives, characterized by ester, ketone or cyano functions at positions C(3) and C(5) have been investigated by X-ray crystallography,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  NMR spectroscopy and theoretical calculations.

The 1,4-DHP ring has a flattened boat conformation and the C(4) substituent occupies a pseudo-axial position, but, depending on other substituents, there is some flexibility around this preferred arrangement. The 1,4-DHP ring puckering at the nitrogen is linearly related to that at the tetrahedral C(4) carbon and it is influenced to a great extent by the alkyl substituent at the nitrogen. The carbonyl groups at C(3,5) positions of 1,4-DHP ring show a preference for the *s-cis/s-cis* conformation with respect to the adjacent C=C bond in the quantum chemically calculated structures. In X-ray structures the preferred carbonyl orientation is *s-trans/s-cis*. These small differences could be rationalized in terms of crystal packing effects in solids.

NMR studies of 1,4-DHINA derivatives clearly demonstrate that  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  chemical shifts are a sensitive probes for structural modifications of heterocycle, whereas one-bond  $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$  and  $^1J(^{13}\text{C}_4-^1\text{H})$  couplings essentially reflect geometric distortions.

### Acknowledgments

The authors are thankful to European Social Fund for financial support under the project «Support for Doctoral Studies at University of Latvia».

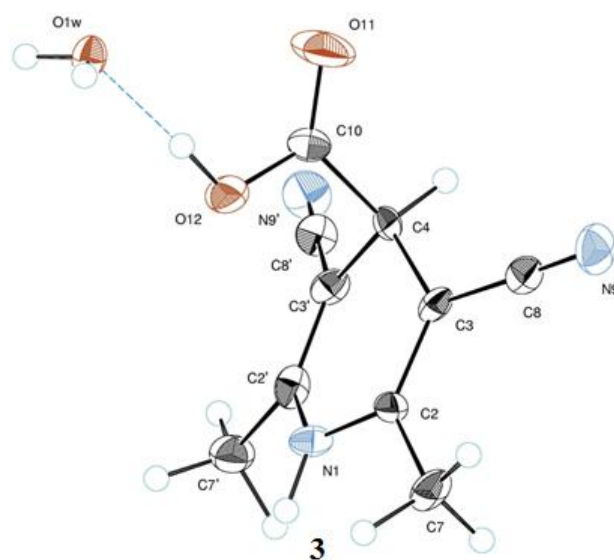
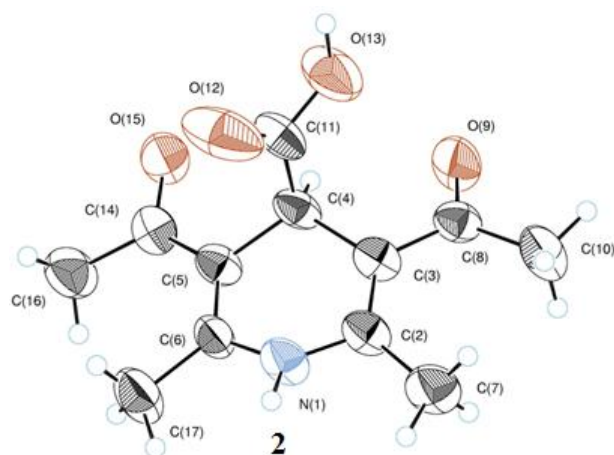
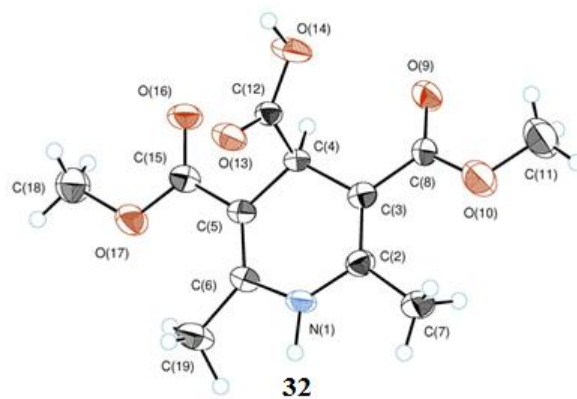
### Appendix A. Supplementary material

Supplementary crystallographic data for this paper can be obtained free of charge via [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033; or E-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)). Supplementary data associated

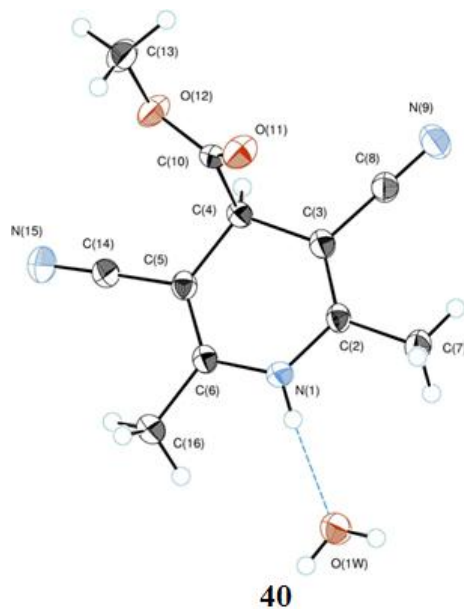
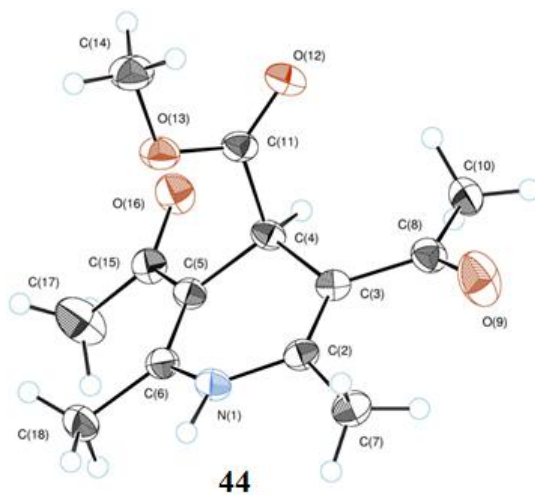
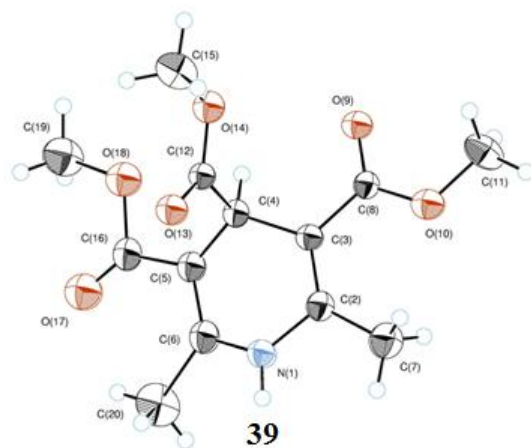
with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.06.044>.

### References

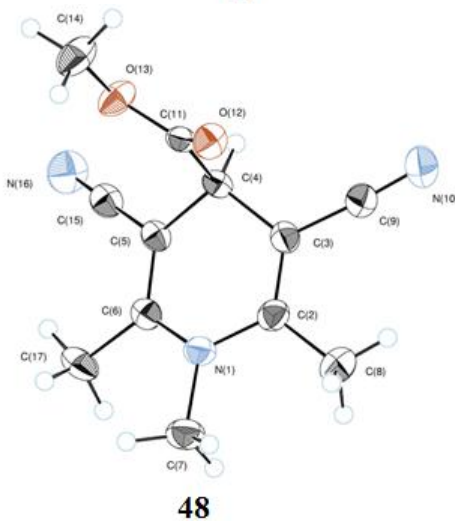
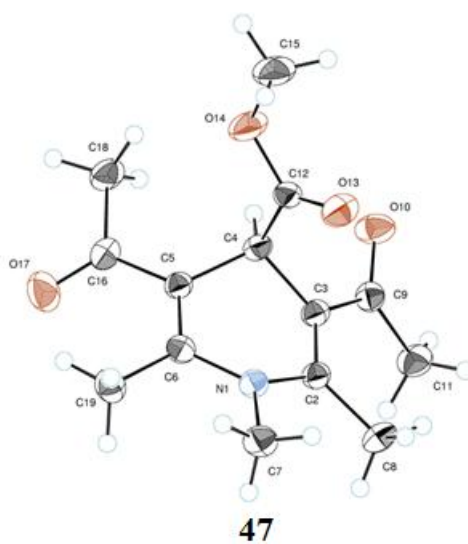
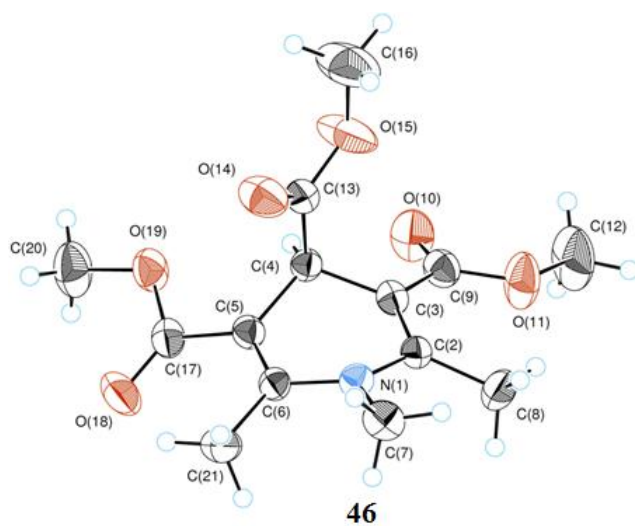
- [1] N.I. Ryabokon, R.I. Goncharova, G. Duburs, J. Rzeszowska-Wolny, *Mutat. Res. – Genet. Toxicol. Environ. Mutagen* 587 (2005) 52–58.
- [2] R. Goncharova, S. Zabrejko, O. Dalivelya, T. Kuzhir, *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* 496 (2001) 129–135.
- [3] R.I. Goncharova, T.D. Kuzhir, *Mutat. Res.* 214 (1989) 257–265.
- [4] M.N. Karpova, S.K. Germane, G. Cebers, O.I. Pankov, V.E. Klusa, G.I. Duburs, E.A. Bisenieks, *Biull. Eksp. Biol. Med.* 116 (1993) 283–286.
- [5] I. Misane, V. Klusa, M. Dambrova, S. Germane, G. Duburs, E. Bisenieks, R. Rimondini, S.O. Ögren, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 8 (1998) 329–347.
- [6] J. Poikáns, G. Tirzitis, E. Bisenieks, J. Uldriks, V. Gurevich, I. Mikhallova, G. Duburs, *Eur. J. Med. Chem.* 29 (1994) 325–328.
- [7] N. Edraki, A.R. Mehdipour, M. Khoshneviszadeh, R. Miri, *Drug Discovery Today* 14 (2009) 1058–1066.
- [8] R. Fosshem, K. Svarteng, A. Mostad, C. Rømming, E. Shefter, D.J. Triggle, *J. Med. Chem.* 25 (1982) 126–131.
- [9] R. Fosshem, A. Joslyn, A.J. Solo, E. Luchowski, A. Rutledge, D.J. Triggle, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 300–305.
- [10] S. Naveen, S.M. Anandalwar, J.S. Prasad, D. Manvar, A. Mishra, A. Shah, *J. Chem. Crystallogr.* 38 (2008) 315–319.
- [11] P. Adlakha, S. Naveen, S. Lakshmi, A. Manvar, D. Karia, A. Shah, M.A. Sridhar, J. Shashidhara Prasad, *J. Chem. Crystallogr.* 39 (2008) 389–394.
- [12] A. Linden, C. Safak, R. Simsek, M.G. Gündüz, *Acta Crystallogr. C* 67 (2011) o80–o84.
- [13] R. Fosshem, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 305–307.
- [14] D.-Q. Shi, S.-N. Ni, F. Yang, X.-Y. Li, X.-S. Wang, *J. Chem. Crystallogr.* 37 (2007) 483–487.
- [15] S. Goldmann, L. Born, S. Kazda, B. Pittel, M. Schramm, *J. Med. Chem.* 33 (1990) 1413–1418.
- [16] A. Straub, A. Goehrt, L. Born, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7 (1997) 2519–2522.
- [17] G. Giorgi, M.F.A. Adamo, F. Ponticelli, A. Ventura, *Org. Biomol. Chem.* 8 (2010) 5339–5344.
- [18] A. Trivedi, N.S. Gowda, Y. Naliapara, M.A. Sridhar, J. Shashidhara Prasad, A. Shah, *J. Chem. Crystallogr.* 41 (2011) 774–778.
- [19] G. Rovnyak, N. Andersen, J. Gougoutas, A. Hedberg, S.D. Kimball, M. Malley, S. Moreland, M. Porubcan, A. Pudzianowski, *J. Med. Chem.* 34 (1991) 2521–2524.
- [20] I. Goba, B. Turovska, J. Stradins, I. Turovskis, E. Liepinsh, S. Belyakov, *Chem. Heterocycl. Compd.* 43 (2007) 175–186.
- [21] I. Goba, B. Turovska, S. Belyakov, E. Liepinsh, *Chem. Heterocycl. Compd.* 49 (2013) 726–735.
- [22] G.Ya. Dubur, Ya.R. Uldriks, *Chem. Heterocycl. Compd.* 5 (1969) 762–763.
- [23] G.Y. Dubur, Ya.R. Uldriks, *Chem. Heterocycl. Compd.* 8 (1972) 321–323.
- [24] J.F. Biellmann, H.J. Callot, M.P. Goeldner, *Tetrahedron* 26 (1970) 4655–4666.
- [25] *Jaguar, Version 8.0, Schrodinger, LLC, New York, 2011.*
- [26] A.M. Triggle, E. Shefter, D.J. Triggle, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1442–1445.
- [27] A. Linden, C. Safak, E. Kismetli, *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* 58 (2002) o436–o438.
- [28] S. Goldmann, J. Stoltefuss, *Angew. Chemie Int. Ed. English* 30 (1991) 1559–1578.
- [29] A. Fasshi, K. Mahnam, B. Moeinifard, M. Bahmanzari, H.S. Aliabadi, A. Zarghi, R. Sabet, M. Salimi, M. Mansourian, *Med. Chem. Res.* 21 (2011) 2749–2761.
- [30] B. Hemmateenejad, R. Miri, M.A. Safarpour, M. Khoshneviszadeh, N. Edraki, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 717 (2005) 139–152.
- [31] H.R. Memarian, H. Sabzyan, M. Abdoli-Senejani, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 813 (2007) 39–47.
- [32] O.V. Shishkin, *J. Mol. Struct.* 385 (1996) 209–214.
- [33] M. Petrova, R. Muhamadejev, A. Chesnokov, B. Vigante, B. Cekavics, A. Plotniece, G. Duburs, E. Liepinsh, *Chem. Heterocycl. Compd.* 49 (2014) 1631–1639.
- [34] A. Kurfürst, P. Trška, I. Goljer, *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* 49 (1984) 2393–2399.
- [35] E.E. Liepin'sh, R.M. Zolotoyabko, B.S. Chekavichus, A.E. Sausin', V.K. Lulis, G.Y. Dubur, *Chem. Heterocycl. Compd.* 25 (1989) 1032–1037.
- [36] R.B. Palmer, N.H. Andersen, *Tetrahedron* 52 (1996) 9665–9680.
- [37] E. Gossnitzer, K. Görtler, H.J. Baltrusch, *Magn. Reson. Chem.* 40 (2002) 467–470.
- [38] M. Suárez, D. Molero, E. Salfrán, H. Rodríguez, J. Coro, E. Sáez, R. Martínez-Álvarez, N. Martín, *J. Braz. Chem. Soc.* 22 (2011) 166–171.
- [39] A.R. Katritzky, D.L. Ostercamp, T.I. Yousaf, *Tetrahedron* 42 (1986) 5729–5738.
- [40] I. Goba, E. Liepinsh, *Magn. Reson. Chem.* 51 (2013) 391–396.
- [41] G.J. Martin, M.L. Martin, J.P. Gouesnard, in: P. Diehl, E. Fluck, R. Kosfeld (Eds.),  *$^{15}\text{N}$ -NMR Spectroscopy, NMR Basic Principles and Progress*, vol. 18, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1981.



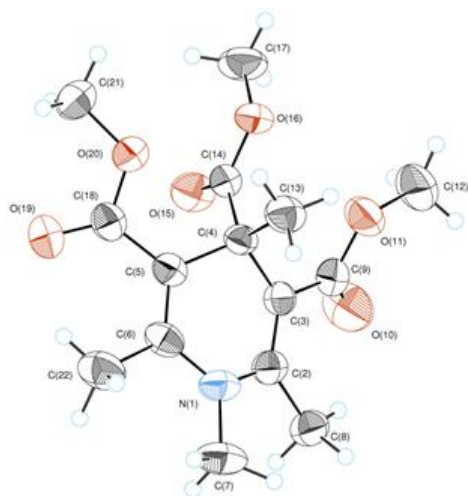
**1 .att. 1,4-DHINS 2, 3 un 32 molekulu telpiskie modeļi ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem**



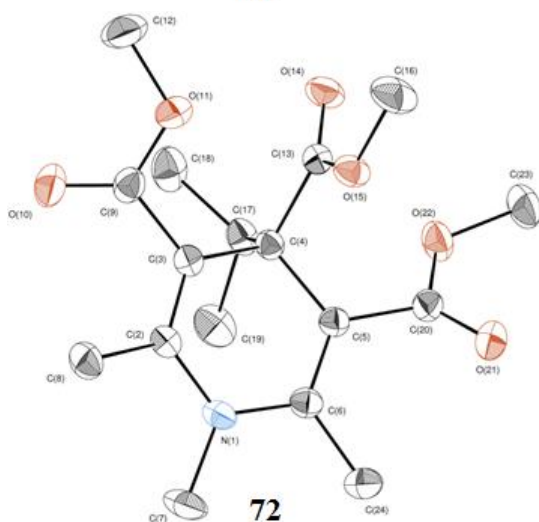
**2. att. 1,4-DHINS metilestera 39, 40 un 44 molekulu telpiskie modeļi ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem**



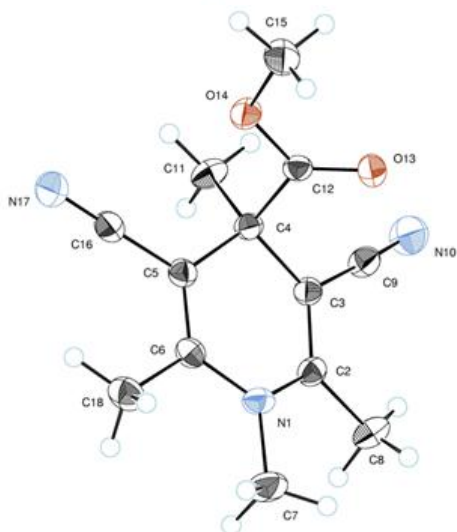
**3.att. *N*-metil-1,4-DHINS metilesteru 47-48 molekulu telpiskie modeļi ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem**



71

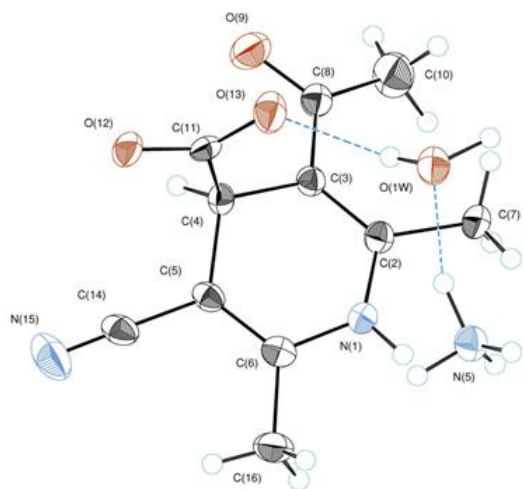


72

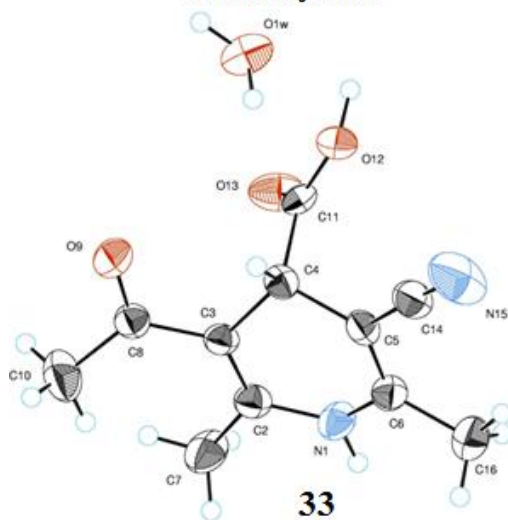


52

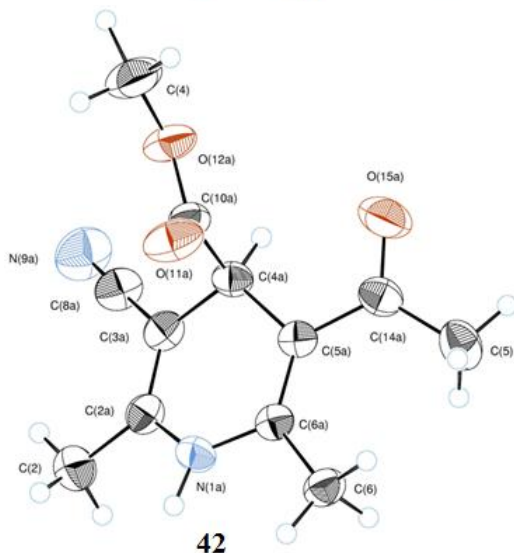
4. att. 4,4-Diaizvietotu-1,4-DHINS metilesteru 52, 71 un 72 molekulu telpiskie modeļi ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem



**33 amonija sāls**

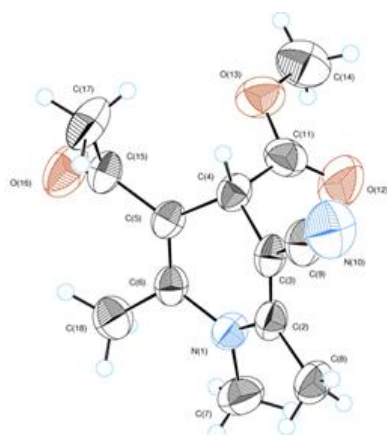


**33**

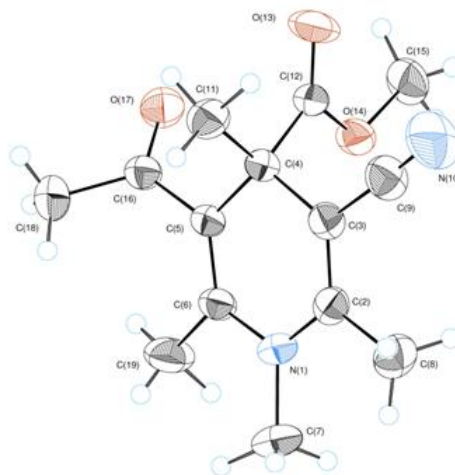


**42**

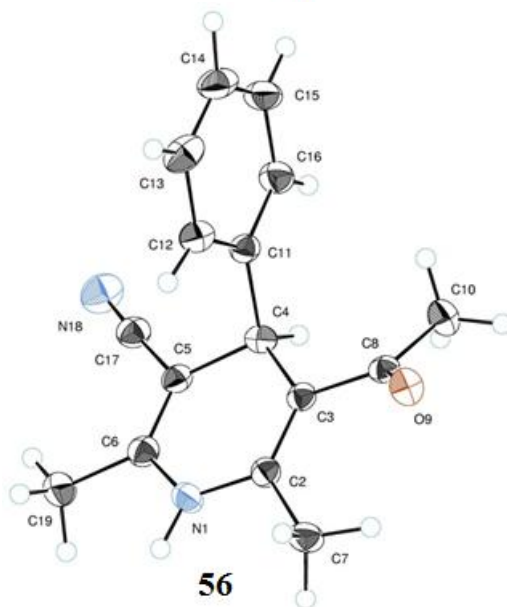
**5. att. 1,4-DHINS atvasinājumu 33 un 42 molekulu telpiskie modeļi ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem**



**49**

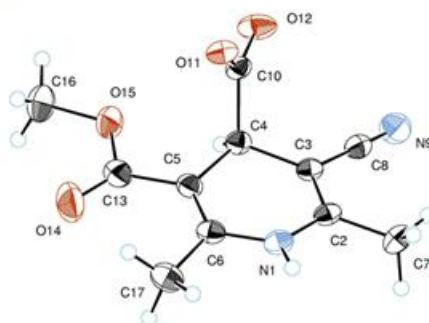
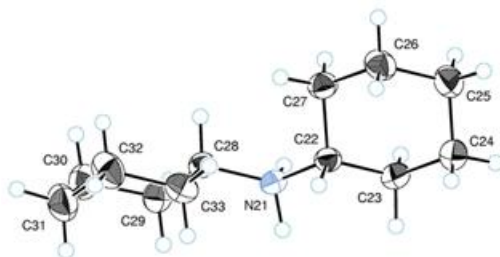


**53**

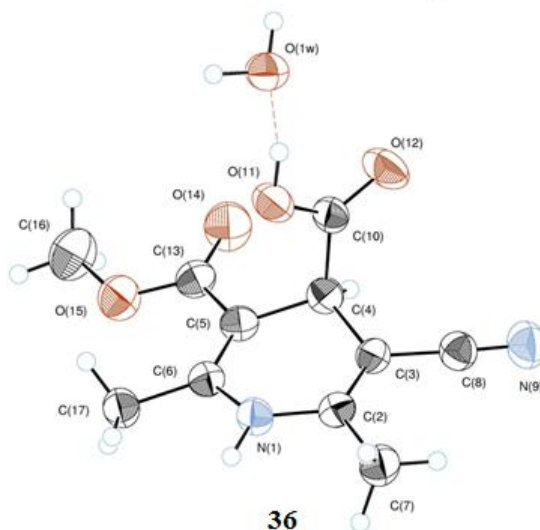


**56**

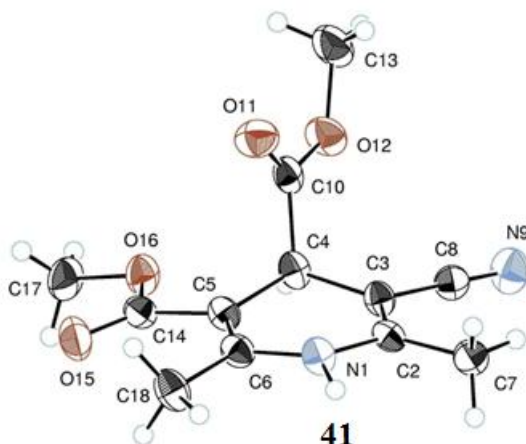
**6. att. 1,4-DHINS atvasinājumu 49, 53 un 56 molekulu telpiskie modeļi ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem**



**36 dicikloheksilamonija sāls**



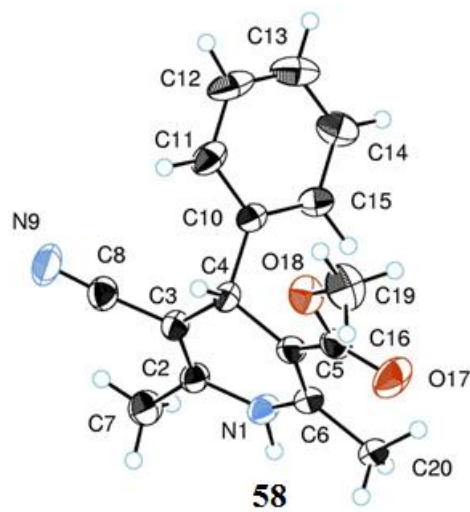
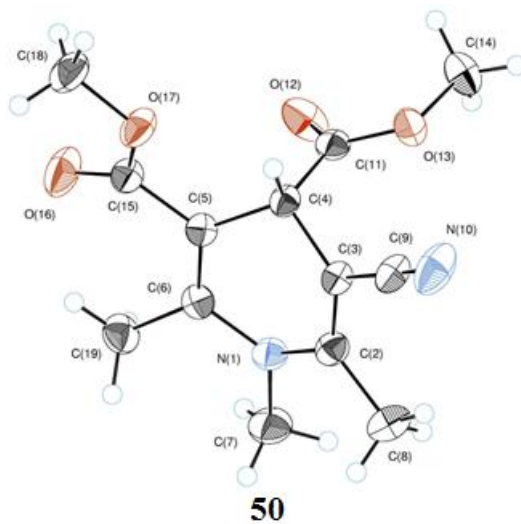
**36**



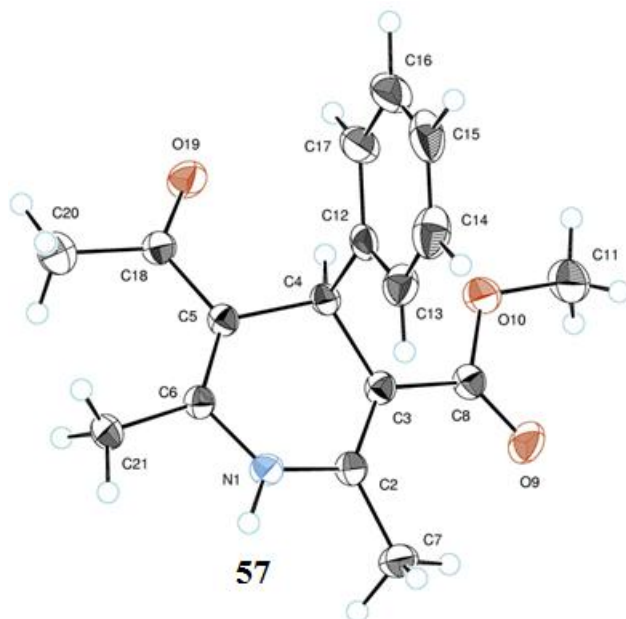
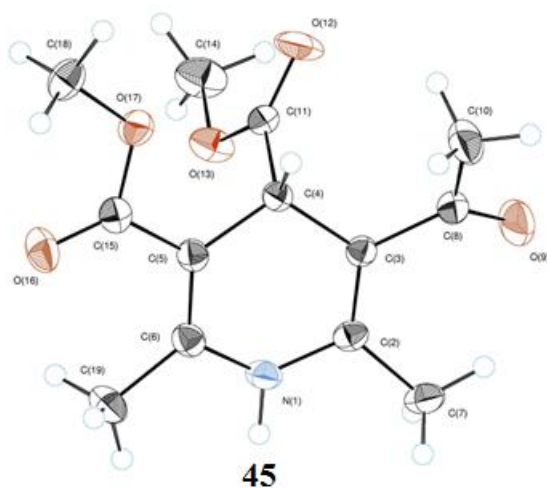
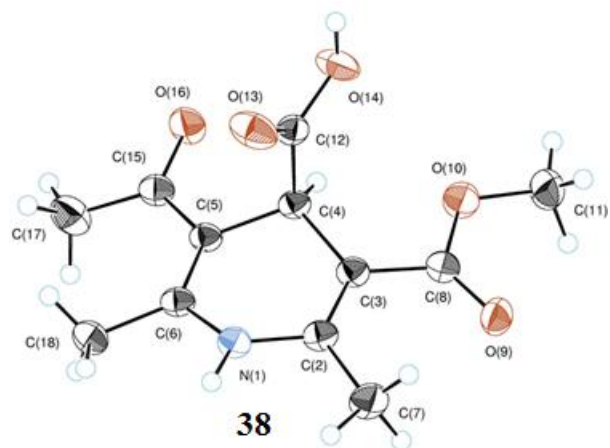
**41**

**7. att. 1,4-DHINS atvasinājumu 36 un 41 molekulu telpiskie modeļi ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem**

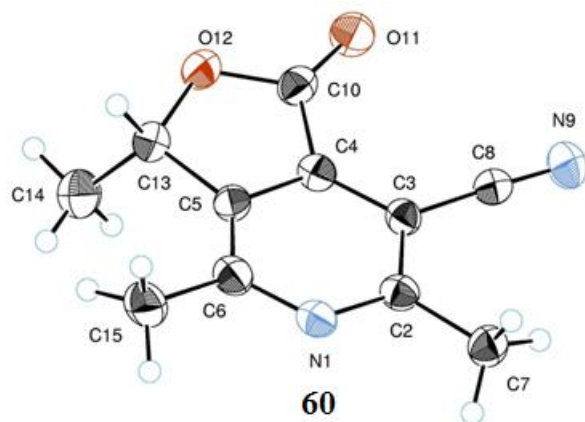




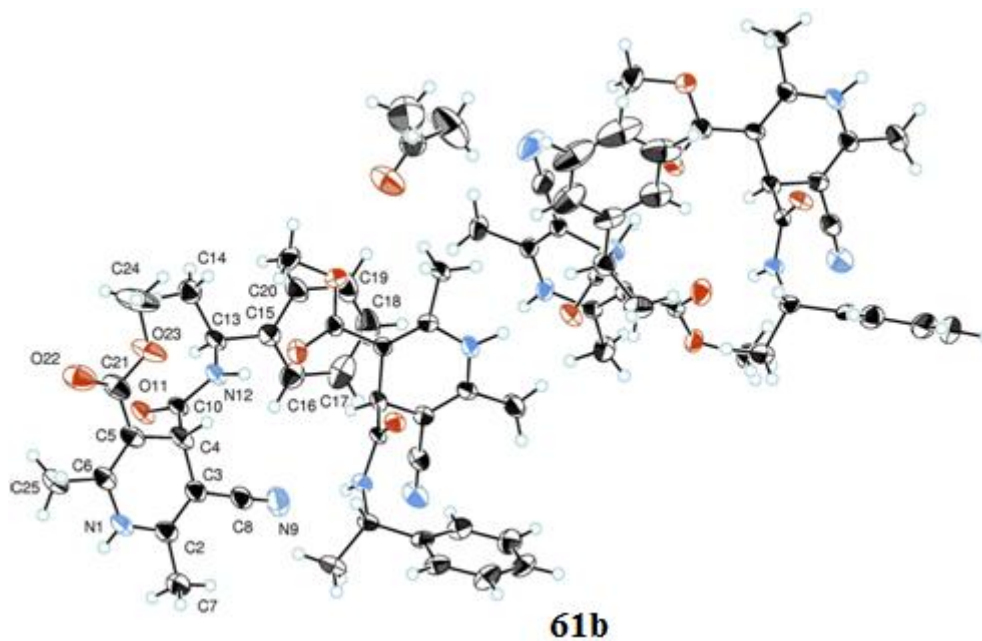
**8. att. 1,4-DHINS atvasinājumu 50 un 58 molekulu telpiskie modeļi ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem**



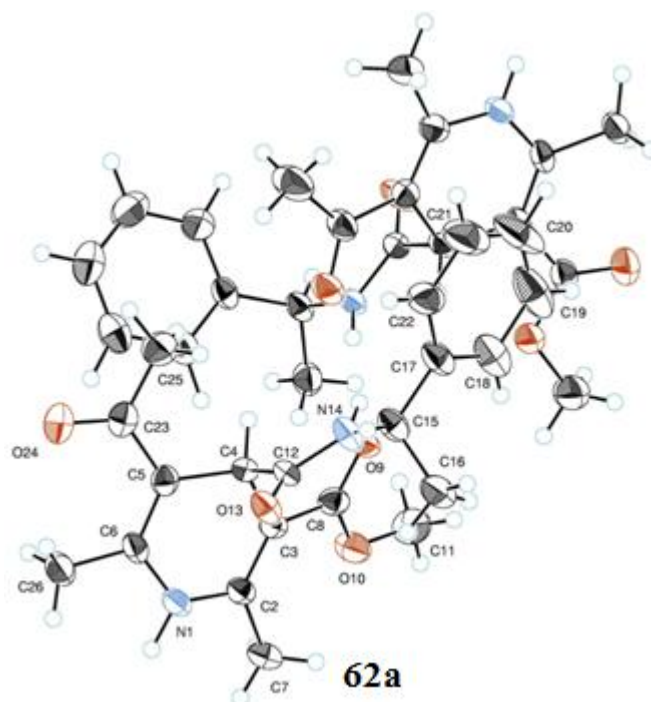
**9. att. 1,4-DHINS atvasinājumu 38, 45 un 57 molekulu telpiskie modeļi ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem**



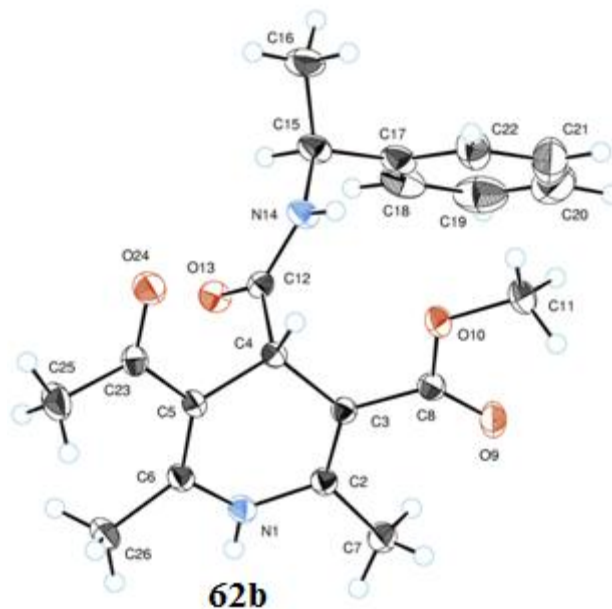
10. att. 3,4,6-Trimetil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-C]piridīna-7-karbonitrila (60) molekulas telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem



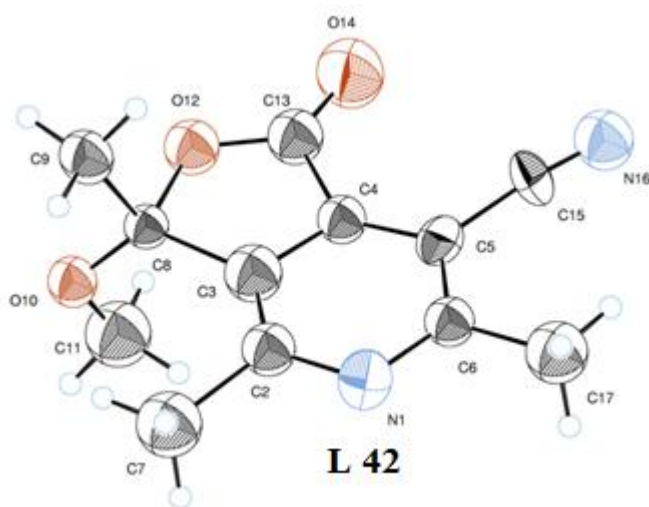
11. att. (*R*)-5-Ciāno-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropiridīna (61b) molekulas telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem (CCDC 973671)



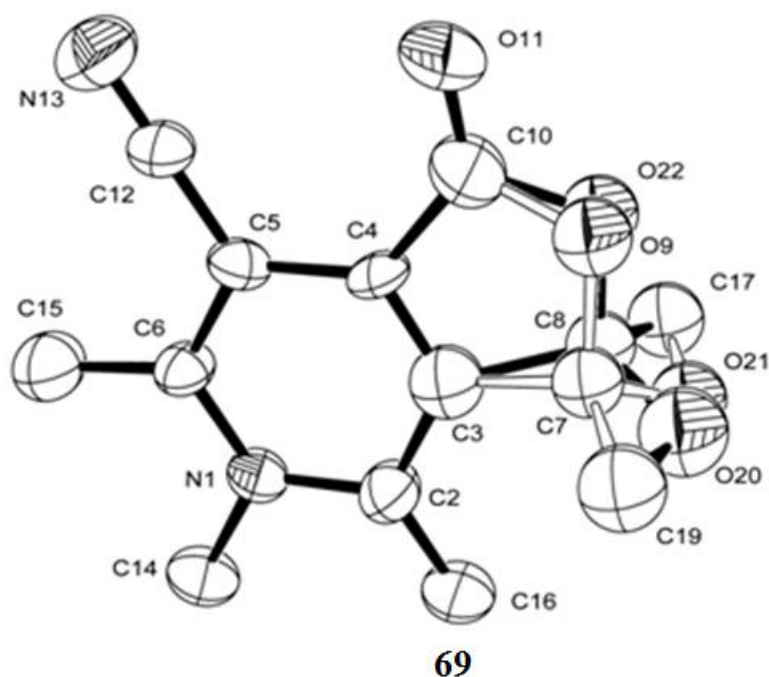
12. att. (*R*)-5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropiridīna (62a) molekulas telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem (CCDC 974958)



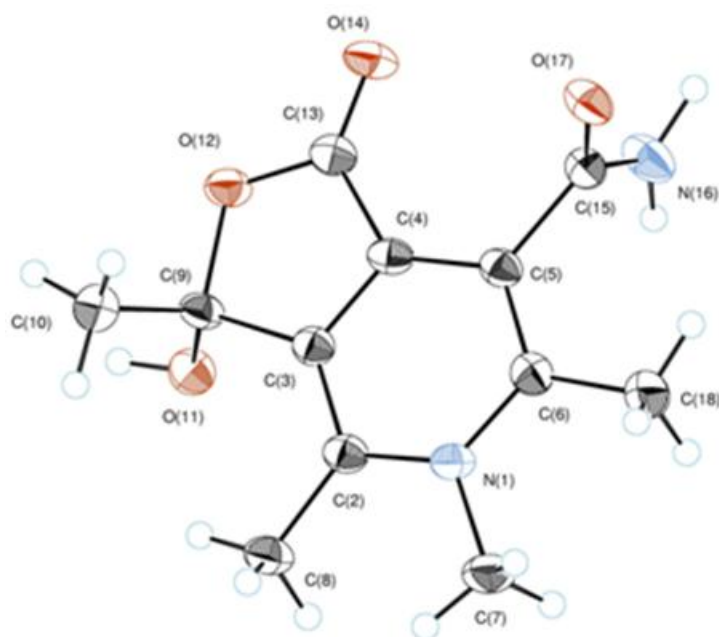
13. att. (*S*)-5-Acetil-2,6-dimetil-3-metoksikarbonil-4-((*S*)-1-feniletīlkarbamoil)-1,4-dihidropiridīna (62b) molekulas telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem (CCDC 974922)



14. att. 3-Metoksi-3,4,6-trimetil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-c]piridīna-7-karbonitrila (L 42) molekulas telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem

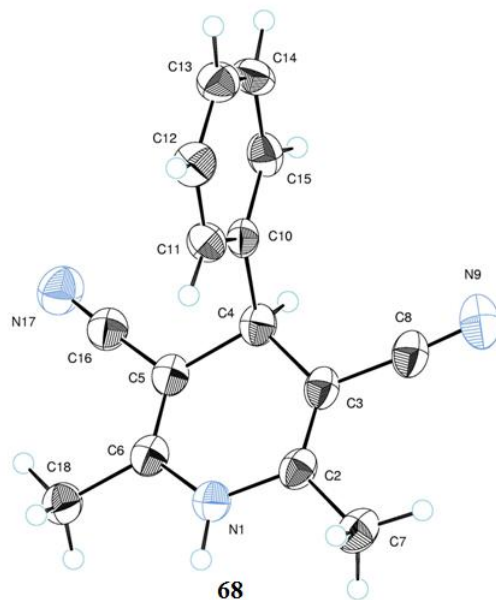
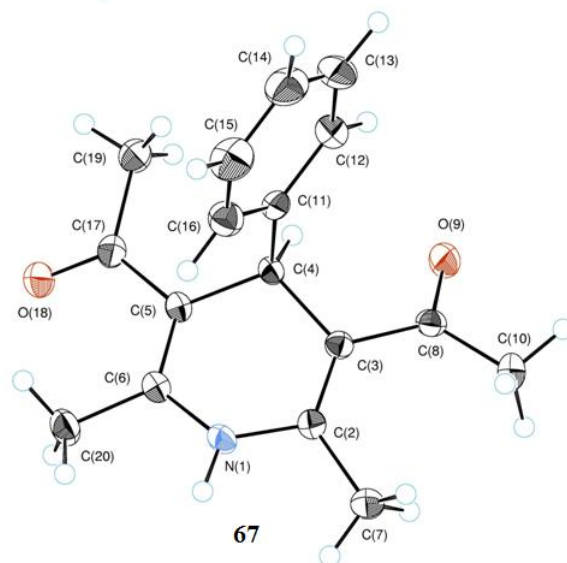
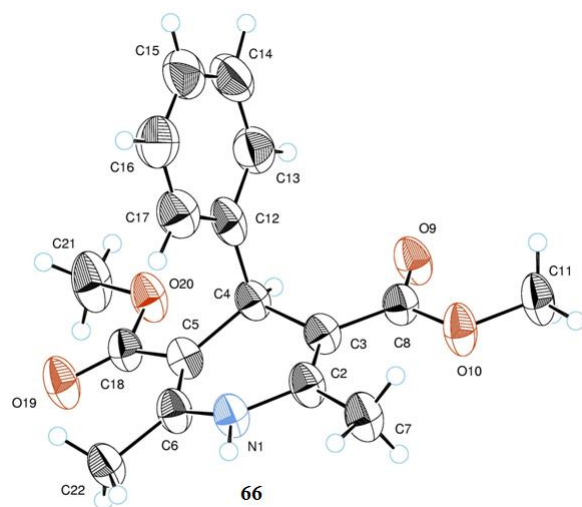


15. att. 3-Metoksi-3,5,6-trimetil-4-metilēn-1-okso-1,3,4,5-tetrahidro-furo[3,4-c]piridīna-7-karbonitrila (69) molekulas telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem



70

16. att. 3-Hidroksi-7-karbamoil-3,4,5,6-tetrametil-1-okso-1,3-dihidro-furo[3,4-C]piridīnija perhlorāta (70) molekulas telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem



17. att. 4-Fenilaizvietotu 1,4-DHP 66-68 molekulu telpiskie modeļi ar atomu apzīmējumiem un svārstību elipsoīdiem

## Rentgendifrakcijas datu reģistrēšanas un procesēšanas parametri 1,4-DHINS atvasinājumiem un 4-fenilaizvietotiem 1,4-DHP

1,4-DHINS	2	3	32	33	36	38	39	40	41	42	44	45	
Formula	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub>	
<i>M<sub>r</sub></i>	237.25	221.22	269.25	220.22	254.24	253.25	283.28	235.24	250.25	234.25	251.28	267.28	
Singonija	Rombiskā	Rombiskā	Triklinā	Monoklīnā	Monoklīnā	Monoklīnā	Monoklīnā	Monoklīnā	Monoklīnā	Monoklīnā	Monoklīnā	Monoklīnā	
Telpiskā grupa	<i>P2<sub>1</sub></i>	<i>Pnma</i>	<i>P1</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/a</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>C2/c</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/a</i>	
Temp. (K)	293	173	243	193	183	173	193	173	183	293	173	183	
a, b, c (Å)	7.3051(6), 10.5537(8), 15.2557(15)	7.8264(2), 12.0929(3), 11.3569(3)	7.4134(4), 8.4209(5), 11.6355(8)	7.6661(3), 9.0402(4), 15.1405(8)	9.0576(6), 9.6749(6), 14.2899(11)	7.3815(3), 15.0917(6), 10.7209(6)	7.3616(2), 7.4246(3), 13.7383(6)	14.0589(5), 15.0917(6), 10.7209(6)	12.2517(4), 7.3616(2), 12.6623(5)	13.6249(4), 13.4921(5), 13.7811(4)	18.9169(4), 8.4317(2), 29.7239(7)	11.0360(3), 7.4658(2), 15.3808(5)	7.6984(2), 14.3619(4), 11.9643(3)
β (°)	90.00	90.00	107.138(3)	90.865(2)	97.321(3)	94.093(2)	72.0127(13)	95.457(2)	104.209(2)	92.646(7)	99.010(2)	96.475(2)	
V (Å <sup>3</sup> )	1176.15(18)	1074.86(5)	617.37(7)	1049.16(8)	1242.04(15)	1191.26(10)	1352.37(8)	1146.59(7)	2455.85(14)	4736.0(2)	1251.63(6)	1314.38(6)	
<i>D<sub>apr</sub></i> (g cm <sup>-3</sup> )	1.340	1.367	1.449	1.394	1.360	1.412	1.391	1.363	1.354	1.314	1.333	1.351	
Z	4	4	2	4	4	4	4	4	8	16	4	4	
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.101	0.104	0.117	0.103	0.109	0.110	0.111	0.101	0.103	0.096	0.099	0.104	
Kristāla forma	Plāksne	Plāksne	Plāksne	Plāksne	Prizma	Kubs	Prizma	Plāksne	Prizma	Prizma	Prizma	Prizma	
Refleksu derīguma kritērijs	I > 2σ(I)	I > 2σ(I)	I > 3σ(I)	I > 3σ(I)	I > 3σ(I)	I > 3σ(I)	I > 2σ(I)	I > 3σ(I)	I > 3σ(I)	I > 3σ(I)	I > 3σ(I)	I > 3σ(I)	
R <sub>int</sub>	0.129	0.015	0.047	0.043	0.036	0.035	0.131	0.029	0.037	0.029	0.030	0.026	
θ <sub>max</sub>	27.0	29.0	28.0	28.5	28.5	27.5	27.0	28.5	29.5	28.5	28.0	28.0	
Derīgi refleksi	1448	1511	1465	1535	1719	1987	2902	1970	3010	3256	1918	2280	
Parametru skaits	154	107	178	145	163	163	189	154	325	307	163	172	
Ūdeņraža atomu apstrāde	Ierobežota	Pilnīgi nopenicizēta	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	Jaukta precizēšana	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	
R-faktors	0.092	0.039	0.058	0.056	0.058	0.057	0.074	0.048	0.057	0.062	0.051	0.097	
(Δ/σ) <sub>max</sub>	0.008	0.000	0.024	0.005	0.040	0.016	0.069	0.025	0.014	0.044	0.020	0.022	
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.32, -0.45	0.32, -0.27	0.67, -0.64	0.53, -0.64	0.47, -0.57	0.65, -0.33	0.59, -0.36	0.32, -0.40	0.64, -0.73	0.59, -0.80	0.50, -0.45	0.68, -0.56	
CCDC No.	<b>933608</b>	<b>907698</b>	<b>901800</b>	<b>886816</b>	<b>901796</b>	<b>907700</b>	<b>901798</b>	<b>907699</b>	<b>901797</b>	<b>886199</b>	<b>908863</b>	<b>907837</b>	



## Rentgendifrakcijas datu reģistrēšanas un procesēšanas parametri 1,4-DHINS atvasinājumiem un 4-fenilaizvietotiem 1,4-DHP

1,4-DHINS	46	47	48	49	50	52	53	56	57	58	66	67
Formula	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>1</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>
<i>M<sub>r</sub></i>	297.30	265.30	231.25	248.28	264.28	245.28	262.31	252.32	285.33	268.32	301.34	269.34
Singonija	Monoklīnā	Triklīnā	Monoklīnā	Triklīnā	Monoklīnā	Triklīnā	Triklīnā	Monoklīnā	Monoklīnā	Monoklīnā	Triklīnā	Triklīnā
Telpiskā grupa	<i>P2<sub>1</sub>/a</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>C2/c</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P2<sub>1</sub>/n</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$
Temp. (K)	295	173	183	293	173	173	293	173	193	173	193	173
a, b, c (Å)	7.9740(3), 12.5503(5), 15.1094(8)	7.5399(2), 8.3588(2), 11.9411(4)	32.9004(13), 4.9513(2), 15.1471(7)	8.3347(4), 8.7044(5), 9.4134(6)	8.1542(3), 15.6043(7), 10.5860(5)	6.6808(2), 7.6830(2), 13.2855(6)	8.8469(4), 9.0310(3), 9.8536(4)	7.5517(2), 8.2399(2), 21.4064(5)	9.8499(2), 7.3132(2), 20.5500(6)	9.6796(2), 26.6994(5), 11.0960(2)	7.3591(8), 9.6140(8), 11.6501(9)	7.4233(3), 8.5101(3), 12.1080(5)
$\beta$ (°)	102.906(2)	92.1915(11)	96.383(2)	77.323(2)	102.414(2)	89.687(2)	82.637(2)	92.859(10)	96.243(10)	94.108(10)	95.17(2)	91.917(2)
V (Å <sup>3</sup> )	1473.89(11)	670.65(3)	2452.2(2)	662.84(7)	1315.47(10)	623.54(4)	700.80(5)	1330.36(6)	1471.53(7)	2860.28(9)	753.2(3)	717.98(5)
<i>D<sub>apr</sub></i> (g cm <sup>-3</sup> )	1.340	1.314	1.253	1.244	1.334	1.306	1.243	1.260	1.288	1.246	1.329	1.246
Z	4	2	8	2	4	2	2	4	4	8	2	2
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.105	0.096	0.088	0.089	0.100	0.091	0.088	0.080	0.088	0.080	0.095	0.081
Kristāla forma	Prizma	Prizma	Prizma	Prizma	Prizma	Prizma	Prizma	Prizma	Prizma	Prizma	Plāksne	Plāksne
Refleksu derīguma kritērijs	<i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )	<i>I</i> > 3σ( <i>I</i> )
<i>R<sub>int</sub></i>	0.025	0.023	0.031	0.036	0.030	0.029	0.032	0.027	0.025	0.032	0.070	0.037
$\theta_{\max}$	27.5	27.5	28.5	28.5	27.5	28.5	28.5	27.5	29.0	27.5	27.5	28.0
Derīgi refleksi	3358	2400	2019	1711	2099	2298	2233	2269	3901	4107	1864	2440
Parametru skaits	190	172	154	163	172	163	172	172	194	361	199	181
Ūdeņraža atomu apstrāde	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota	Jaukta precizēšana	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota
R-faktors	0.074	0.047	0.056	0.084	0.049	0.048	0.067	0.057	0.059	0.066	0.068	0.053
( $\Delta/\sigma$ ) <sub>max</sub>	0.000	0.033	0.022	0.061	0.032	0.042	0.030	0.040	0.000	0.056	0.043	0.013
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0.45, -0.68	0.30, -0.23	0.61, -0.40	0.62, -0.46	0.31, -0.35	0.35, -0.35	0.60, -0.64	0.69, -0.67	0.70, -0.27	0.63, -0.69	0.58, -0.50	0.33, -0.34
CCDC No.	<b>676989</b>	<b>915981</b>	<b>906252</b>	<b>885313</b>	<b>901799</b>	<b>907992</b>	<b>886197</b>	<b>991747</b>	<b>993834</b>	<b>994212</b>	<b>996232</b>	<b>931406</b>

Rentgendifrakcijas datu reģistrēšanas un procesēšanas parametri 1,4-DHINS atvasinājumiem un 4-fenilaizvietotiem 1,4-DHP

<b>1,4-DHINS</b>	<b>68</b>	<b>71</b>	<b>72</b>
Formula	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>
<i>M<sub>r</sub></i>	235.29	311.33	339.38
Singonija	Monoklīnā	Triklīnā	Monoklīnā
Telpiskā grupa	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 1̄	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
Temp. (K)	173	293	293
a, b, c (Å)	8.6664(4), 11.3848(6), 13.1550(8)	7.4726(3), 10.1220(5), 11.4190(7)	8.9651(2), 12.1917(4), 16.7551(6)
β (°)	105.050(2)	84.726(2)	99.8093(13)
V (Å <sup>3</sup> )	1253.42(12)	800.19(7)	1804.56(10)
<i>D<sub>apr</sub></i> (g cm <sup>-3</sup> )	1.247	1.292	1.249
Z	4	2	4
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.076	0.100	0.094
Kristāla forma	Adata	Adata	Prizma
Refleksu derīguma kritērijs	I > 3σ(I)	I > 3σ(I)	I > 2σ(I)
R <sub>int</sub>	0.035	0.042	0.047
θ <sub>max</sub>	28.0	27.6	27.4
Derīgi refleksi	1853	1696	4085
Parametru skaits	163	199	217
Ūdeņraža atomu apstrāde	Ierobežota	Ierobežota	Ierobežota
R-faktors	0.057	0.057	0.059
(Δ/σ) <sub>max</sub>	0.005	0.036	0.000
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.45, -0.62	0.75, -0.90	0.24, -0.26
<b>CCDC No.</b>	<b>993756</b>	<b>676991</b>	<b>676992</b>

Rentgendifrakcijas analizē iegūtie struktūras ģeometrijas parametri 1,4-DHINS atvasinājumiem un 4-fenilaizvietotiem 1,4-DHP

1,4-DHP	$\varphi_1$	$\varphi_2$	$\varphi_3$	$\varphi_4$	$\varphi_5$	$\varphi_6$	$\varphi_7$	$\varphi_8$	$\varphi_9$	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> , Å	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> , Å
<b>32</b>	167.5(5)	175.5(5)	-170.4(4)	-176.2(4)	7.5(7)	-3.3(6)	-19.9(6)	17.7(6)	-2.0(4)	1.361(8)	1.353(7)
<b>39</b>	5.4(6)	-171.5(3)	-178.7(3)	173.2(3)	7.3(5)	-7.7(4)	-24.9(4)	25.0(4)	0.1(3)	1.355(4)	1.368(4)
<b>66</b>	176.6(6)	6.0(1)	-172.1(6)	-179.7(5)	8.9(9)	-5.0(9)	-27.9(8)	26.1(8)	-2.0(5)	1.357(7)	1.346(7)
<b>46</b>	162.4(6)	-15.0(1)	-171.5(5)	171.1(5)	7.3(8)	-11.7(8)	-41.2(7)	43.2(7)	2.1(5)	1.367(7)	1.371(7)
<b>71</b>	-26.9(6)	37.6(6)	172.7(3)	179.7(3)	-11.9(5)	5.2(5)	34.0(4)	-30.8(4)	2.9(3)	1.364(4)	1.350(4)
<b>72</b>	-28.7(3)	-41.9(3)	173.5(2)	-179.8(2)	-7.5(3)	5.7(3)	25.4(2)	-24.5(2)	0.8(2)	1.364(3)	1.339(3)
<b>2</b>	167.7(8)	170.0(8)	-173.8(7)	175.5(8)	6.1(1)	-8.8(1)	-26.9(1)	28.2(1)	1.1(7)	1.355(1)	1.350(1)
<b>44</b>	-14.9(3)	171.0(2)	-174.2(2)	174.8(2)	7.0(3)	-7.0(3)	-26.8(3)	26.8(3)	-0.0(2)	1.350(3)	1.362(3)
<b>67</b>	160.8(2)	-14.9(3)	-172.7(2)	177.6(2)	7.9(2)	-8.3(2)	-27.2(2)	27.4(2)	0.1(1)	1.363(2)	1.357(2)
<b>47</b>	-159.8(2)	-15.2(3)	-173.7(2)	167.1(1)	12.7(2)	-10.9(2)	-44.7(2)	43.6(2)	-0.5(1)	1.354(3)	1.366(3)
<b>3</b>	-	-	-174.6(1)	174.6(1)	6.1(2)	-6.1(2)	-24.9(1)	24.9(1)	0.0(8)	1.356(1)	1.356(1)
<b>40</b>	-	-	-178.8(2)	179.1(2)	4.9(3)	-2.2(3)	-11.2(2)	9.8(2)	-1.1(1)	1.341(2)	1.349(3)
<b>68</b>	-	-	-179.2(2)	-177.5(2)	2.4(3)	-3.0(3)	-8.2(3)	8.5(3)	0.2(2)	1.342(3)	1.335(3)
<b>48</b>	-	-	-176.4(2)	173.3(2)	9.7(3)	-8.1(3)	-30.0(3)	29.2(3)	-0.6(2)	1.354(3)	1.353(3)
<b>52</b>	-	-	179.2(1)	177.5(1)	1.3(2)	-6.0(2)	-14.7(2)	17.0(2)	2.0(1)	1.352(2)	1.353(2)
<b>36</b>	175.9(3)	-	-179.9(2)	-175.1(2)	-6.0(3)	7.3(4)	20.1(3)	-20.7(3)	-0.6(2)	1.353(3)	1.343(4)
<b>41 mol A</b>	2.5(5)	-	178.9(2)	-177.1(2)	-4.2(4)	5.7(4)	14.1(4)	-14.9(4)	-0.7(2)	1.353(4)	1.361(4)
<b>41 mol B</b>	2.7(5)	-	176.0(2)	-176.0(2)	-5.6(4)	6.6(4)	18.1(4)	-18.8(4)	-0.4(2)	1.354(4)	1.355(4)
<b>58 mol A</b>	4.7(4)	-	175.2(2)	-178.3(2)	-5.9(3)	2.3(3)	17.6(3)	-16.0(3)	1.6(2)	1.352(3)	1.346(3)
<b>58 mol B</b>	2.3(4)	-	175.7(2)	-177.2(2)	-7.2(3)	4.3(4)	21.1(3)	-19.9(3)	1.3(2)	1.365(3)	1.345(3)
<b>50</b>	-21.5(3)	-	-174.4(2)	172.5(2)	8.0(3)	-9.1(3)	-33.7(2)	34.5(2)	0.5(2)	1.356(3)	1.351(3)
<b>33</b>	-174.3(2)	-	-179.8(2)	-175.6(2)	2.7(4)	4.0(4)	-2.6(3)	-0.8(3)	-3.0(2)	1.368(3)	1.340(3)
<b>42 mol A</b>	-172.2(3)	-	-173.9(3)	178.2(3)	8.3(4)	-3.4(4)	-18.2(4)	15.9(4)	-2.2(2)	1.344(4)	1.354(4)
<b>42 mol B</b>	-168.4(3)	-	-175.7(3)	174.4(3)	7.3(4)	-6.6(4)	-24.2(3)	24.2(4)	-0.5(2)	1.360(4)	1.347(4)
<b>56</b>	-32.4(2)	-	178.4(1)	177.5(2)	-4.0(2)	-3.4(3)	1.1(2)	2.6(2)	3.2(1)	1.360(2)	1.340(2)
<b>49</b>	-33.4(6)	-	-172.1(3)	172.3(4)	9.5(5)	-9.3(6)	-35.0(4)	35.5(5)	-0.2(3)	1.348(5)	1.336(6)
<b>53</b>	-134.1(3)	-	-177.9(2)	-177.2(2)	3.3(4)	2.6(4)	0.2(3)	-3.2(3)	-2.5(2)	1.343(4)	1.357(4)
<b>38</b>	0.8(4)	169.9(2)	-172.9(2)	176.9(2)	8.2(3)	-7.7(3)	-28.1(3)	27.8(3)	-0.3(2)	1.367(3)	1.360(3)
<b>45</b>	-3.4(7)	-30.7(7)	179.3(4)	-176.1(4)	-3.3(6)	5.1(6)	18.1(5)	-19.0(5)	-0.8(4)	1.346(7)	1.354(7)
<b>57</b>	-3.3(3)	-174.8(2)	-179.7(1)	170.2(1)	6.1(2)	-11.1(2)	-27.8(2)	30.3(2)	2.4(1)	1.353(2)	1.364(2)

$\varphi_1 = \text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_7\text{-O}_8$ ;  $\varphi_2 = \text{C}_6\text{-C}_5\text{-C}_{10}\text{-O}_{11}$ ;  $\varphi_3 = \text{N}_1\text{-C}_2\text{-C}_3\text{-C}_7$ ;  $\varphi_4 = \text{N}_1\text{-C}_6\text{-C}_5\text{-C}_{10}$ ;  $\varphi_5 = \text{N}_1\text{-C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4$ ;  $\varphi_6 = \text{N}_1\text{-C}_6\text{-C}_5\text{-C}_4$ ;  $\varphi_7 = \text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-C}_5$ ;  $\varphi_8 = \text{C}_3\text{-C}_4\text{-C}_5\text{-C}_6$  un  $\varphi_9 = \text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_5\text{-C}_6$  (°)

Teorētiski aprēķinātie struktūras ģeometrijas parametri gāzveida stāvoklī 1,4-DHINS atvasinājumiem un 4-fenil aizvietotiem 1,4-DHP

1,4-DHP	$\varphi_1$	$\varphi_2$	$\varphi_3$	$\varphi_4$	$\varphi_5$	$\varphi_6$	$\varphi_7$	$\varphi_8$	$\varphi_9$	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> , Å	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> , Å	C <sub>4</sub> -H, Å	N <sub>1</sub> -H, Å
32	2.85	7.65	-175.68	172.24	8.92	-9.04	-31.15	31.22	0.09	1.3601	1.3638	1.0920	1.0104
39	2.45	7.50	-175.69	172.17	9.25	-9.13	-32.08	32.03	-0.02	1.3609	1.3631	1.0922	1.0090
66	-1.60	1.27	-175.60	175.52	7.07	-7.02	-23.54	23.50	-0.01	1.3610	1.3618	1.0914	1.0097
46	6.02	12.31	-175.83	172.10	8.80	-9.10	-37.56	37.78	0.18	1.3643	1.3649	1.0885	-
71	-27.83	-145.99	177.99	-177.00	-7.99	11.30	37.02	-38.79	-1.45	1.3626	1.3608	-	-
72	146.99	28.19	171.91	-171.28	-13.22	10.44	44.95	-43.42	1.20	1.3629	1.3633	-	-
2	-5.54	-4.78	-171.87	174.79	9.98	-9.63	-34.55	34.36	-0.19	1.3669	1.3652	1.0956	1.0107
44	-5.16	-3.68	-172.25	174.27	9.76	-9.72	-34.48	34.44	-0.04	1.3669	1.3659	1.0950	1.0103
67	5.99	-3.62	173.91	-174.14	-8.30	8.17	27.59	-27.52	0.06	1.3665	1.3666	1.0936	1.0095
47	-14.07	-5.76	-172.22	173.71	9.29	-10.13	-39.35	39.70	0.32	1.3690	1.3683	1.0874	-
3	-	-	176.17	-176.56	-6.28	6.31	21.44	-21.49	0.06	1.3605	1.3573	1.0953	1.0091
40	-	-	-176.45	176.22	6.76	-6.62	-21.93	21.82	0.00	1.3570	1.3604	1.0944	1.0095
68	-	-	-177.71	177.79	3.99	-4.48	-15.68	15.93	0.22	1.3582	1.3576	1.0971	1.0095
48	-	-	-174.65	174.67	8.21	-7.90	-27.95	27.77	-0.07	1.3611	1.3629	1.0937	-
52	-	-	-176.77	176.13	7.52	-7.50	-26.02	25.96	0.08	1.3607	1.3661	-	-
36	5.18	-	-177.81	175.67	6.17	-6.01	-20.73	20.70	-0.04	1.3610	1.3584	1.0931	1.0095
41	5.26	-	-177.43	175.60	6.94	-6.18	-22.28	21.95	-0.31	1.3619	1.3599	1.0928	1.0096
58	-2.85	-	-176.17	176.78	5.54	-5.52	-19.80	19.90	-0.04	1.3638	1.3566	1.0947	1.0101
50	-8.14	-	176.99	-173.88	-7.58	7.81	30.08	-30.46	-0.06	1.3653	1.3601	1.0914	-
33	0.38	-	174.46	-175.79	-8.26	7.26	24.48	-24.20	0.51	1.3669	1.3587	1.0933	1.0107
42	0.46	-	174.40	-175.88	-8.76	7.38	25.05	-24.59	0.70	1.3677	1.3575	1.0922	1.0098
56	4.06	-	175.68	-176.49	-6.06	6.56	20.92	-21.43	-0.13	1.3680	1.3560	1.0961	1.0096
49	16.33	-	171.89	-173.26	-9.48	10.02	35.56	-36.34	0.07	1.3719	1.3585	1.0905	-
53	132.34	-	176.04	-177.85	-11.33	7.01	31.98	-30.08	1.90	1.3562	1.3637	-	-
38	-7.25	-11.26	176.99	-170.68	-8.83	9.67	30.95	-31.20	-0.57	1.3600	1.3682	1.0912	1.0104
45	-6.38	-11.53	176.57	-170.74	-9.20	9.93	31.65	-31.86	-0.50	1.3605	1.3674	1.0902	1.0106
57	-3.85	1.91	-173.90	175.20	8.44	-7.47	-27.04	26.41	-0.39	1.3621	1.3664	1.0922	1.0101
51	-7.71	-14.94	175.40	-172.29	-9.78	8.78	38.07	-37.40	0.27	1.3640	1.3680	1.0877	-

$\varphi_1 = \text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_7\text{-O}_8$ ;  $\varphi_2 = \text{C}_6\text{-C}_5\text{-C}_{10}\text{-O}_{11}$ ;  $\varphi_3 = \text{N}_1\text{-C}_2\text{-C}_3\text{-C}_7$ ;  $\varphi_4 = \text{N}_1\text{-C}_6\text{-C}_5\text{-C}_{10}$ ;  $\varphi_5 = \text{N}_1\text{-C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4$ ;  $\varphi_6 = \text{N}_1\text{-C}_6\text{-C}_5\text{-C}_4$ ;  $\varphi_7 = \text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-C}_5$ ;  $\varphi_8 = \text{C}_3\text{-C}_4\text{-C}_5\text{-C}_6$  un  $\varphi_9 = \text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_5\text{-C}_6$  (°)

Promocijas darbs „JAUNU 1,4-DIHIDROIZONIKOTĪNSKĀBES ATVASINĀJUMU SINTĒZE UN TO FIZIKĀLI ĶĪMISKO ĪPAŠĪBU RAKSTUROJUMS” izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūta Fizikāli organiskās ķīmijas laboratorijā.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts)                      \_\_\_\_\_  
(paraksta atšifrējums)

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs, Dr.h.ķīm. Edvards Liepiņš: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts)                      \_\_\_\_\_  
(datums)

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātes Promocijas Padomē: \_\_\_\_\_ (datums)

Padomes sekretāre: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts)                      \_\_\_\_\_  
(paraksta atšifrējums)

Darbs aizstāvēts LU Ķīmijas fakultātes Promocijas Padomes sēdē:

\_\_\_\_\_ protokols Nr. \_\_\_\_\_  
(datums)                      (protokola Nr.)

Padomes sekretāre: \_\_\_\_\_  
(personiskais paraksts)                      \_\_\_\_\_  
(paraksta atšifrējums)