

**OXIDATION OF 6-ALKYLSULFANYL-5-CYANO-1,4-DIHYDROPYRIDINES****6-ALKILSULFANIL-5-CIĀNO-1,4-DIHIDROPIRIDĪNU OKSIDĒŠANA**

**Laura Černova**, *scientist, PhD student*

*Riga Technical University, Faculty of Material Science and Applied Chemistry*

*Address: Azenes 14/24, LV 1048, Riga, Latvia*

*Latvian Institute of Organic Synthesis*

*Address: Aizkraukles 21, LV 1006, Riga, Latvia*

*Phone: 7551335, em [chernova@osi.lv](mailto:chernova@osi.lv)*

**Andulis Šmidlers**, *research assistant, MSc. chem.*

*Latvian Institute of Organic Synthesis*

*Address: Aizkraukles 21, LV 1006, Riga, Latvia*

*Phone: 7551335, em [smidlers@osi.lv](mailto:smidlers@osi.lv)*

**Aivars Krauze**, *principal scientist, Dr. chem.*

*Latvian Institute of Organic Synthesis*

*Address: Aizkraukles 21, LV 1006, Riga, Latvia*

*Phone: 7551335, em [krauze@osi.lv](mailto:krauze@osi.lv)*

**Gunārs Duburs**, *profesor, Dr. hab.*

*Latvian Institute of Organic Synthesis*

*Address: Aizkraukles 21, LV 1006, Riga, Latvia*

*Phone: 7551335, em [gduburs@osi.lv](mailto:gduburs@osi.lv)*

**Atslēgas vārdi:** 6-alkilsulfanil-1,4-dihidropiridīni, oksidēšana, oksons

1,4-Dihidropiridīnu (1,4-DHP) – svarīgu kalcija kanālu efektoru [1-3] oksidēšana par attiecīgiem piridīniem ir ilgstoši pētīta, jo pēdējie izraisa interesi kā potenciālie 1,4-DHP metabolīti.

1,4-DHP oksidēšanai pielietoti visdažādākie oksidētāji. Atrasts, ka 1,4-DHP cikla oksidēšanai var izmantot CrO<sub>3</sub> [4], CrO<sub>2</sub>[5], KMnO<sub>4</sub> [6], Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> [7], NaNO<sub>2</sub>/HCl [8], HNO<sub>3</sub> [6, 8], metālu nitrātus [9-12], nitrītus [13-16], Br<sub>2</sub>/NaOAc [6, 17], S [18], skābekli (reakcija promotēta ar aktivētu ogli) [19,20], Dess-Martin perjodinānu [21], I<sub>2</sub>/MeOH [22], pārejas vērtības metālu sāļus [7, 23-26], slāpekļa oksīdu [27], aknu fermentus [28, 29].

Jāatzīmē, ka pēdējos gados pieaugusi interese par videi draudzīgāku 1,4-DHP oksidēšanas tehnoloģiju izstrādi.

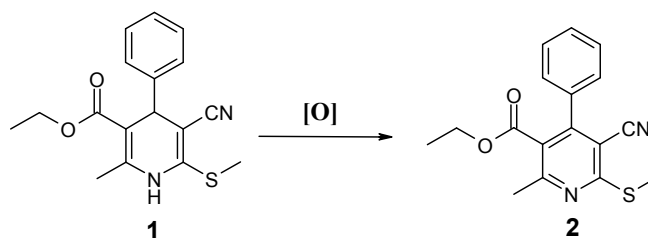
Kā parādīts literatūrā, 1,4-dihidropiridīnu cikla oksidēšanas pētījumi tika veikti arī, apstarojot ar mikroviļņiem, kā oksidēšanas aģentus izmantojot urīnvielas nitrātu [30], feniljodīda (III) bis-trifluoracetātu [18], sēru [18], CCl<sub>4</sub> [31].

Mūsu pētījumu objekti - 6-alkilsulfanil-5-ciāno-1,4-dihidropiridīni ir uzrādījuši izteiktu kardiovaskulāro [16, 32, 33], antioksidantu [34], antiradikālo [35] and hepatoprotektīvo [36] aktivitāti. Lai iegūtu šo savienojumu potenciālos metabolītus, veikta to oksidēšana ar NaNO<sub>2</sub>/AcOH [13, 14, 16], taču šīs metodes iznākumi ir neapmierinoši un tā ir nedraudzīga apkārtējai videi, jo tiek pielietots oksidētāja pārākums un reakcijā ģenerējama NO<sub>2</sub> ir ļoti agresīva viela.

Kā ir parādīts literatūras apskatā, pēdējos 5 gados ir pieaugusi interese par 1,4-DHP cikla oksidēšanu un atrasta virkne reaģentu, kuri var oksidēt dihidropiridīna ciklu ar augstiem, bieži pat kvantitatīviem iznākumiem. Mēs mēģinām pielietot dažas šai literatūrā aprakstītās metodes.

Veikta koronāro dilotāciju uzrādošā 5-ciāno-3-etoksikarbonil-4-fenil-6-metilsulfanil-2-metil-1,4-dihidropiridīna **1** [37] oksidēšana ar bismuta nitrātu, dzelzs (III) perhlorātu un ar I<sub>2</sub>/EtOH.

Pirmajos divos gadījumos reakciju veic sekojoši. 6-metilsulfanil-1,4-dihidropiridīnu **1** izšķīdina etiķskābē un iegūtajam šķīdumam pievieno ekvimolāru oksidētāja daudzumu. Reakcijas maisījumu silda vai vāra, kamēr pazūd izejviela (PSH kontrole). Tad reakcijas maisījumu neitralizē ar piesātinātu NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu un ekstrahē ar etilacetātu. Etilacetātu ietvaicē un iegūst vēlamo produktu 5-ciāno-3-etoksikarbonil-4-fenil-6-metilsulfanil-2-metilpiridīnu **2**.



Reaģents	Temperatūra, °C	Reakcijas laiks, h	Iznākums, %
Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> /AcOH	70	0.3	32
Fe(ClO <sub>4</sub> )/AcOH	112	2	53
I <sub>2</sub> /EtOH	78	18	61

Trešajā gadījumā 5-ciāno-3-etoksikarbonil-4-fenil-6-metilsulfanil-2-metil-1,4-dihidropiridīnu **1** izšķīdina etanolā un iegūtajam šķīdumam pievieno ekvimolāru daudzumu joda. Iegūto maisījumu vāra ar atteci. Tad reakcijas maisījumu izlej ūdenī un ekstrahē ar etilacetātu. Etilacetāta slāni mazgā ar 10% nātrija tiosulfāta šķīdumu. Tad etilacetātu ietvaicē un iegūst vēlamo piridīnu **2**.

Salīdzinot veikto eksperimentu rezultātus ar iepriekšējo pieredzi, var secināt, ka būtiski palielināt produkta iznākumus pagaidām nav izdevies, toties ir iegūta informācija par dažādu oksidēšanas aģentu pielietojumu 6-alkilsulfanil-1,4-dihidropiridīna cikla oksidēšanai.

Aprakstīto metožu priekšrocība ir oksidēšanas aģenta pielietošana ekvimolārā daudzumā nevis pārākumā, kā arī mazāks toksiskums, salīdzinot ar no nātrija nitrāta ģenerējamo agresīvo NO<sub>2</sub>.

## 6-Alkilsulfanil-1,4-dihidropiridīnu sēra atoma oksidēšana

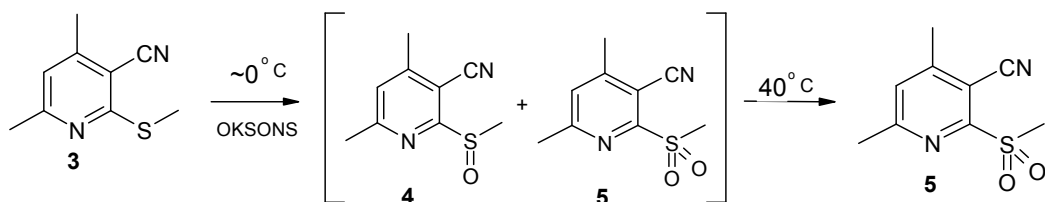
Iepriekš parādīts, ka ir daudz iespēju 6-alkilsulfanil-1,4-dihidropiridīna cikla aromatizēšanai, taču literatūrā nav datu par selektīvu sēra atoma oksidēšanu 6-alkilsulfanil-1,4-dihidropiridīnos, atstājot neskartu tā hidrēto struktūru. Mūsu mērķis bija izpētīt, vai tas ir iespējams.

Ir zināms, ka sēra atoma oksidēšanai izmanto organiskos un neorganiskos peroksisavienojumus. Pirmie eksperimenti tika veikti ar m-hlorperbenzoscābi dihlormetānā, 10 °C temperatūrā, taču tie bija neveiksmīgi un vēlamo produktu neizdevās iegūt. No tā mēs secinājām, ka organiskie peroksīdi mūsu savienojumiem ir pārāk agresīvi. Nākamo oksidētāju - oksonu izvēlējāmies no neorganisko peroksīdu klāsta.

Oksons ir kālija sāļu maisījuma komerciālais nosaukums. Tas sastāv no 2 molliem KHSO<sub>5</sub>, viena mola K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un viena mola KHSO<sub>4</sub>. Tas ir stabils gaisā un istabas temperatūrā.

Ņemot vērā iepriekšējo neveiksmīgo pieredzi, metodes izstrādāšanai kā modeļvielu izvēlējāmies 2,4-dimetil-5-ciāno-6-metilsulfanilpiridīnu (**3**) un centāmies atrast pēc iespējas maigākus apstākļus sēra atoma oksidēšanai, lai šo metodi varētu pārnest uz 6-alkilsulfanil-1,4-dihidropiridīniem un tur tā realizētos selektīvi ar hidrētā cikla saglabāšanos.

Eksperiments veikts sekojoši. Oksona šķīdumam ūdenī, kas atdzesēts līdz ~ 0 °C 1 stundas laikā, intensīvi maisot, pievieno 3-ciāno-2,4-dimetil-6-metilsulfanilpiridīna **3** šķīdumu etanolā. Kad izejviela ir pilnībā pievienota, turpina maisīt, līdz reakcijas maisījums sasilst līdz istabas temperatūrai. Procesu kontrolē ar PSH metodi un konstatē, ka reakcijas maisījumā



izejvielas vairs nav, bet hromatogrammā ir 2 jauni punkti, kas varētu būt sulfoksīds **4** un sulfons **5**. Tad 2 stundas silda 40 °C temperatūrā, līdz viens no punktiem pakāpeniski izzūd un otrs kļūst arvien intensīvāks. Reakcijas maisījumu ekstrahē ar hloroformu un iegūst 5-ciāno-2,4-dimetil-6-metilsulfonilpiridīnu **5** ar iznākumu 75 %.

## Eksperimentālā daļa

IS spektri uzņemti ar spektrometru „Perkin-Elmer 580 B” paraugu suspensijām nujolā 400-4000 cm<sup>-1</sup> diapazonā. <sup>1</sup>H-KMR spektri uzņemti ar aparātu „Varian-Mercury-200” (200 MHz) DMSO-d<sub>6</sub> šķīdumā, par iekšējo standartu izmantojot heksametildisiloksānu. Elementu analīze izdarīta ar automātisko analizatoru „EA 1106 („Carlo Erba Instruments”, Itālija).

## 5-Ciāno-3-etoksikarbonil-4-fenil-6-metilsulfanil-2-metilpiridīns (2)

**Oksidēšana ar jodu** 50 ml apaļkolbā, kas aprīkota ar magnētisko maisītāju, ievieto 0,63 g (2 mmol) 5-ciāno-3-etoksikarbonil-4-fenil-6-metilsulfanil-2-metil-1,4-dihidropiridīna **1**, kas izšķīdināts 20 ml etanola. Šķīdumam pievieno 0,58 g (2 mmol) joda un vāra ar ateci 18 stundas. Tad reakcijas maisījumu izlej 100 ml destilēta ūdens un ekstrahē ar etilacetātu. Etilacetāta slāni mazgā ar 10% nātrija tiosulfāta šķīdumu. Tad etilacetātu ietvaicē un iegūtai eļļai pievieno 2 ml etanola. Izveidojas nogulsnes, kuras atdala filtrējot. Iegūst 0,38 g (61%) vielas **2** ar kušanas temperatūru 82-84 °C [38].

**Oksidēšana ar bismuta nitrātu** 50 ml apaļkolbā, kas aprīkota ar magnētisko maisītāju, ievieto 0,63 g (2 mmol) 5-ciāno-3-etoksikarbonil-4-fenil-6-metilsulfanil-2-metil-1,4-dihidropiridīna **1**, kas izšķīdināts 15 ml etiķskābes. Šķīdumam pievieno 0,97 g (2 mmol) bismuta nitrāta pentahidrāta un silda 70 °C temperatūrā 20 min. Tad reakcijas maisījumu neitralizē ar piesātinātu NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu un ekstrahē ar etilacetātu. Etilacetātu ietvaicē un iegūtai eļļai pievieno 2 ml etanola. Izveidojas nogulsnes, kuras atdala filtrējot. Iegūst 0,20 g (32%) vielas **2** ar kušanas temperatūru 82-84 °C [38].

**Oksidēšana ar dzelzs perhlorātu** 50 ml apaļkolbā, kas aprīkota ar magnētisko maisītāju, ievieto 0,63 g (2 mmol) 5-ciāno-3-etoksikarbonil-4-fenil-6-metilsulfanil-2-metil-1,4-dihidropiridīna **1**, kas izšķīdināts 15 ml etiķskābes. Šķīdumam pievieno 1,5 g (2 mmol) dzelzs (III) perhlorāta nonahidrāta un vāra 2 stundas. Tad reakcijas maisījumu neitralizē ar piesātinātu NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu un ekstrahē ar etilacetātu. Etilacetātu ietvaicē un iegūtai eļļai pievieno 2 ml etanola. Izveidojas nogulsnes, kuras atdala filtrējot. Iegūst 0,33 g (53%) vielas **2** ar kušanas temperatūru 82-84 °C [38].

### 5-Ciāno-2,4-dimetil-6-metilsulfonilpiridīns (**5**)

250 ml divkakla apaļkolbā, kas aprīkota ar magnētisko maisītāju un termometru, ievieto 75 ml oksona ūdens šķīduma, kas satur 1,85 g (3 mmol) oksona un atdzesē līdz ~0 °C. Tad pievieno 0,18 g (1 mmol) 5-ciāno-2,4-dimetil-6-metilsulfanilpiridīna **3** šķīdumu etanolā, reakcijas vidi intensīvi maisot. Kad izejviela ir pilnībā pievienota, turpina maisīt līdz reakcijas maisījums sasilst līdz istabas temperatūrai. Tad 2 stundas silda 40 °C temperatūrā un ietvaicē etanolu. Reakcijas maisījumu ekstrahē ar hloroformu. Iegūto hloroforma šķīdumu žāvē virs Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tad ietvaicē sausu. Iegūst eļļu, kurai pievieno 2 ml etanola. Izveidojas nogulsnes, kuras atdala filtrējot. Iegūst 0,15 g (75 %) vielas **5** ar kušanas tempertūru 105-106 °C. IS (nujolā *v/cm*): 2230(CN). <sup>1</sup>H KMR, δ, m.d. (CDCl<sub>3</sub>): 2,60 (3H, s, 2-CH<sub>3</sub>), 2,62 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>), 3,30 (3H, s, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,35 (1H, s, 3-H). Aprēķināts summārai formulai C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C 51,41, H 4,79, N 13,32, S 15,25. Atrasts: C 51,78, H 4,55, N 13,32, S 15,02.

### Literatūra

1. D. Triggler. The pharmacology of ion channels: with particular reference to voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels. *Eur. J. Pharmacol.*, **1999**, 375, 311-325.
2. D. Triggler. The 1,4-Dihydropyridine nucleus: A pharmacophoric template part 1. Action at ion channels. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2003**, 3, 215-223.
3. D. Triggler. L-type calcium channels. *Curr. Pharm. Design*, **2006**, 12 (4), 443-457.
4. W. Treibs, J. Begier. 4-Aryl-3-carboxypyridine als Ausgangssubs tanzen für N-Methyl-1,2-benzisoazulene. *Lieb. Ann. Chem.*, **1961**, 652, 192-203.

5. K. Ko, J. Kim. Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with magtrive. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3207-3208.
6. A. Sausiņš, G. Duburs. Reactions of 1,4-dihydropyridines. *Heterocycles*, **1988**, *27*(1), 291-314.
7. M. Heravi, F. Behbahani, H. Oskooie, R. Shoar. Catalytic aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by ferric perchlorate in acetic acid. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*(16), 2775-2777.
8. O. Garcia, F. Delgado. Oxydation d'esters Hantzsch, par le nouveau systeme HNO<sub>3</sub>/bentonite, et irridaton aux micro-ondes. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 623-625.
9. S. Mashraqui, M. Karnik. Bismuth nitrate pentahydrate; A convenient reagent for the oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines. *Synthesis*, **1998**, *5*, 713-714.
10. G. Sabitha, K. Reddy, C. Reddy, N. Fatima, J. Yadav. Zr(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: A versatile oxidizing agent for aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Synthesis*, **2003**, *8*, 1267-1271.
11. A. Maquestiau, A. Mayence, J. Eynde. Ultrasound-promoted aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by clay-supported cupric nitrate. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3839-3840.
12. M. Balogh, I. Hermeicz, Z. Meszaros, P. Laszlo. Aromatization of 1,4-dihydropyridines by clay-supported metal nitrates. *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 2270-2272.
13. A. Krauze, E. Liepinsh, G. Dubur. 3-Amino-2-carbamoyl-4,6-diphenyl-4,5- and -4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridines. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **1987**, *23*(4), 472-473.
14. A. Krauze, E. Liepinsh, Yu. Pelcher, G. Dubur. Synthesis of 3-amino-6-methyl-5-ethoxycarbonyl-4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine derivatives. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **1987**, *23*(1), 102-106.
15. K. Niknam, M. Zolfigol, S. Razavian, I. Mohammadpoor-Baltork. Molybdtophosphoric acid/NaNO<sub>2</sub>/wet SiO<sub>2</sub> as an efficient system for oxidation of 1,4-dihydropyridines under mild and heterogeneous conditions. *Heterocycles*, **2005**, *65*(3), 657-660.
16. A. Краузе, Р. Витолина, М. Романова, Г. Дубурс. Синтез и кардиоваскулярная активность 4-замещенных 2-алкилтио-1,4-дигидропиридинов. *Хим. Фарм. Журн.*, **1988**, *8* (22), 955-959
17. C. Snyder, M. Thorn, J. Klijanowicz, P. Southwick. Preparation of compounds in the new dipyrrolo[3,4-b:3',4'-e]pyridine series from 1-benzylidene-2,3-dioxopyrrolidines. A variation of the Hantzsch synthesis. *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, *19*, 603-607.
18. R. Varma, D. Kumar. Solid state oxidation of 1,4-dihydropyridines to pyridines using phenyliodine (III) bis(trifluoroacetate) or elemental sulfur. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1755-1757.
19. N. Nakamichi, Y. Kawashita, M. Hayashi. Oxidative aromatization of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines and Hantzsch 1,4-dihydropyridines by Pd/C in acetic acid. *Org. Lett.*, **2002**, *4*(22), 3955-3957.
20. N. Nakamichi, Y. Kawashita, M. Hayashi. Activated carbon promoted oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and 1,3,5-trisubstituted pyrazolines using molecular oxygen. *Synthesis*, **2004**, *7*, 1015-1020.
21. J. Nelson, D. Bukhart, A. McKenzie, N. Natale. Preparation of keto-isoxazole polyketide synthons. *Synlett*, **2003**, *14*, 2213-2215.
22. J. Yadav, B. Reddy, G. Sabitha, G. Reddy. Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with I<sub>2</sub>-MeOH. *Synthesis*, **2000**, *11*, 1532-1534.
23. R. Varma, D. Kumar. Manganese triacetate mediated oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines to pyridines. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 21-24.

24. S. Mashraqui, M. Karnik. Catalytic oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by RuCl<sub>3</sub> under oxygen atmosphere. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4895-4898.
25. S. Jain, R. Kant, K. Dhar. Synthesis of Hantzsch pyridines by tin tetrachloride induced oxidation of substituted 4-aryl-1,4-dihydropyridines. *Ind. J. Chem.*, **1990**, 29B, 277-279.
26. M. Litvic, I. Ceganec, M. Filipan, K. Kos, A. Bartolincic, V. Druskovic, M. Tibi, V. Vinkovic. Mild, selective, and high-yield oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with lead (IV) acetate. *Heterocycles*, **2005**, 1(65), 23-35.
27. T. Itoh, K. Nagata, Y. Matsuya, M. Miyazaki, A. Ohsawa. Reaction of nitric oxide with amines. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3582-3585.
28. R. Böcker, P. Guenderich. Oxidation of 4-aryl- and 4-alkyl-substituted 2,6-dimethyl-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridines by human liver microsomes and immunochemical evidence for the involvement of a form of cytochrome P-450. *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1596-1603.
29. P. Guenderich, W. Brian, M. Iwasaki, M. Sari, C. Bäärnheim, P. Berntsson. Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 IIIA4. *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1838-1844.
30. M. Anniyappan, D. Muralidharan, P. Perumal. A novel application of the oxidizing properties of urea nitrate and peroxydisulfate-cobalt(II): aromatization of NAD(P)H model Hantzsch 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron*, **2000**, 58, 5069-5073.
31. M. Jin, L. Yang, L. Wu, Y. Liu, Z. Liu. Novel photoinduced aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines. *Chem. Commun.*, **1998**, 2451-2452.
32. A. Krauze, J. Pelcher, R. Vitolina, M. Selga, L. Petersone, Z. Kalme, A. Kimenis, G. Duburs. 2-Methylmercapto-3-cyano-4-(o-difluoromethoxyphenyl)-6-phenyl-1,4-dihydropyridine. *PCT Int. Appl.* WO 88 03,529, 1988.
33. A. Краузе, В. Гаралене, Г. Дубур. Синтез, свойства и кардиотоническая активность производных 2-карбамоилметилтио-6-фенил-5-этоксикарбонил-3-циано-4-(пирид-3-ил)пиридина и их гидрированных аналогов. *Хим. Фарм. Журн.*, **1992**, 5 (26), 40-43.
34. И. Кируле, А. Краузе, А. Велена, Д. Антипова, Г. Арнице, И. Вуцина, Г. Дубур. Синтез, антиоксидантная активность и связывание с мембранами 4,5,6-замещенных 2-метилтио-3-циано-1,4-дигидропиридинов. *Хим. Фарм. Журн.*, **1992**, 5 (26), 59-62.
35. D. Tirzite, A. Krauze, A. Zubareva, G. Tirzitis, G. Duburs. Synthesis and antiradical activity of 5-acetyl-2-alkylthio-4-aryl-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid nitriles. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2002**, 38, 795.
36. А. Краузе, А. Одынец, А. Веррева, С. Германе, А. Кожухов, Г. Дубур. Синтез и гепатопротекторная активность 5-карбамоил- и 5-ацетилзамещенных 2-алкилтио-6-метил-4-арил-3-циано-1,4-дигидропиридинов. *Хим. Фарм. Журн.*, **1991**, 7 (25), 40-43.
37. A. Krauze, L. Baumanes, L. Sile, L. Chernova, M. Vilums, R. Vitolina, G. Duburs, J. Stradins. Synthesis, cardiovascular activity and electrochemical oxidation of 5-ethoxycarbonyl-2-methylthio-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2004**, 7, 876-887.
38. Краузе А., Синтез и свойства 3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1H)-тионов. *Дис. докт. хим. наук*, Рига, 1985.

**L. Černova, A. Šmidlers, A. Krauze, G. Duburs. 6-Alkilsulfanil-5-ciāno-1,4-dihidropiridīnu oksidēšana.**  
 Mūsu pētījumu objekti - 6-alkilsulfanil-5-ciāno-1,4-dihidropiridīni ir uzrādījuši izteiktu kardiovaskulāro, antioksidantu, antiradikālo un hepatoprotektīvo aktivitāti. Mūsu darba mērķis ir 6-alkilsulfanilpiridīn-5-

karbonitrilu iegūšana, kas ir aktīvo savienojumu potenciālie metabolīti. Ir atrasts, ka izmantojot dažādus reaģentus 1,4-dihidropiridīna cikla oksidēšanai iegūti attiecīgie 6-alkilsulfanilpiridīl-5-karbonitrili. Vēlamo produktu iznākums ir 32-61%. Šajā gadījumā rezultāti ir labāki, nekā pirmūt kad 1,4-dihidropiridīna cikla oksidēšanai tika pielietots nātrija nitrīts. Veikti pētījumi arī sēra ātoma oksidēšanā. Metodes izstrādāšanai kā modeļvielu izvēlējamies 2,4-dimetil-5-ciāno-6-metilsulfanilpiridīnu. Kā oksidētāju izvēlējamies oksonu, kas ir kālija peroksisāļu maisījums. Vēlamā produkta iznākums ir 75%.

**L. Černova, A. Šmidlers, A. Krauze, G. Duburs. Oxidation of 6-alkylsulfanyl-5-cyano-1,4-dihydropyridines.** Objects of our investigations, 6-alkylsulfanyl-5-cyano-1,4-dihydropyridines have revealed cardiovascular, antioxidant, antiradical and hepatoprotective activities. The aim of investigations is obtaining of corresponding 6-alkylsulfanylpyridine-5-carbonitriles, the potential methabolites of active compounds. It was found that using of different oxidation reagents for oxidation of dihydropyridine cycle gives rise to corresponding 6-alkylsulfanylpyridine-5-carbonitriles. They can be obtained with yields 32-61%. This results are better neither later ones, got by using of sodium nitrite as oxidation agent. First experiments for sulfur atom oxidation were realized. The first object of our investigations was similar aromatical system which contains alkylsulfanylgroup. Oxone, teh mixture of potassium peroxyalts was used as oxidation reagent. The desirable compound was obtained with 75% yield.

**Л. Чернова, А. Шмидлерс, А. Краузе, Г. Дубурс. Окисление 6-алкилсульфанил-5-циано-1,4-дигидропиридинов.** Объекты наших исследований-6-алкилсульфанил-1,4-дигидропиридины проявляют кардиоваскулярную, антиоксидантную, антирадикальную и гепатопротекторную активность. Целью данной работы является получение соответствующих 6-алкилсульфанилпиридин-5-карбонитрилов-потенциальных метаболитов активных соединений. Найдено, что при использовании различных окислительных реагентов для окисления цикла 1,4-дигидропиридина, получены соответствующие 6-алкилсульфанилпиридин-5-карбонитрилы. Их выход составляет 32-61%. Также были проведены первые эксперименты по окислению атома серы. Для этого в качестве объекта эксперимента была использована ароматическая система, содержащая алкилсульфанилгруппу. В качестве окислителя использовали оксон- смесь пероксисолей калия. Выход соединения составил 75%.