

УДК 577.175.62 + 577.175.64

Н. В. КОВГАНКО, Ю. Г. ЧЕРНОВ, Ж. Н. КАШКАН

СИНТЕЗ 6-ХЛОР(МЕТОКСИ)НИКОТИНАТОВ 7 α -МЕТИЛ-19-НОРТЕСТОСТЕРОНА*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь, e-mail: kovganko@iboch.bas-net.by*

Синтезированы новые сложные эфиры 7 α -метил-19-нортестостерона, его 7 β -изомера и 6-хлор- и 6-метоксиникотиновых кислот. В результате 1,6-присоединения метилмагнийиодида по 6(7)-двойной связи ацетата 19-нор-6-дегидротестостерона в присутствии хлорида меди (I) получены 17 β -ацетокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-он и его 7 β -изомер. Метанолиз 17 β -ацетокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-она и его 7 β -изомера и последующее ацилирование 17 β -гидрокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-она и 17 β -гидрокси-7 β -метилэстр-4-ен-3-она позволило синтезировать целевые 17 β -(6-хлорникотиноилокси)-7 α -метилэстр-4-ен-3-он, 17 β -(6-хлорникотиноилокси)-7 β -метилэстр-4-ен-3-он и 17 β -(6-метоксиникотиноилокси)-7 α -метилэстр-4-ен-3-он.

Ключевые слова: 7-метил-19-нортестостерон, 6-хлор(метокси)никотиновые кислоты, органический синтез, андрогены.

M. N. KAUHANKA, JU. G. CHARNOU, ZH. N. KASHKAN

SYNTHESIS OF 7 α -METHYL-19-NORTESTOSTERONE 6-CHLORO(METHOXY)NICOTINATES*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: kovganko@iboch.bas-net.by*

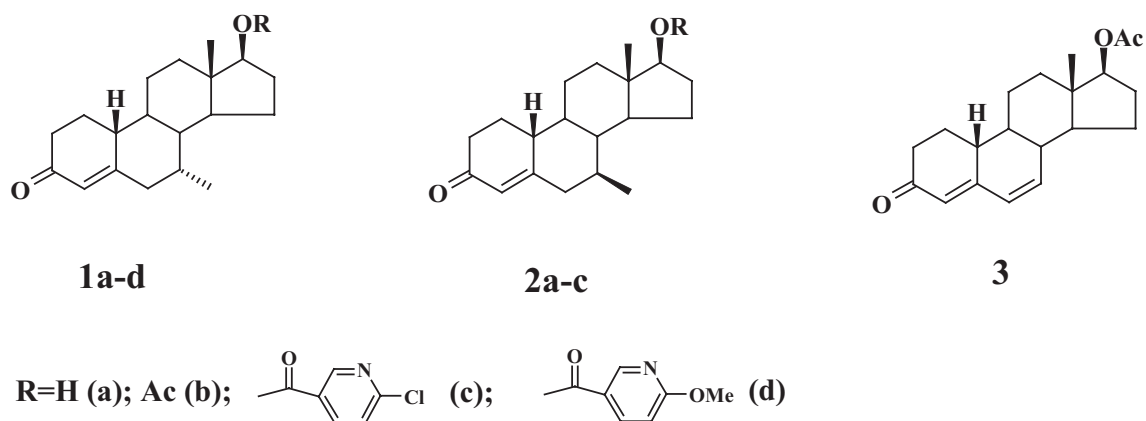
New 7 α - and 7 β -methyl-19-nortestosterone derivatives containing 6-chloro- or 6-methoxynicotinic acids fragments at C-17 have been prepared. The key intermediate, 19-nor-6-dehydrotestosterone acetate, was synthesized from diosgenin. A copper(I) chloride catalyzed 1,6-conjugate addition of methylmagnesium iodide to 19-nor-6-dehydrotestosterone acetate led to a mixture of 17 β -acetoxy-7 α -methyl-4-en-3-one as a major product and their 7 β -isomer. Methanolysis and then acylation of made compounds with 6-chloronicotinoyl chloride or 6-methoxynicotinoyl chloride gave the corresponding target 17 β -(6-chloronicotinoyloxy)-7 α -methyl-4-en-3-one, 17 β -(6-chloronicotinoyloxy)-7 β -methyl-4-en-3-one and 17 β -(6-methoxynicotinoyloxy)-7 α -methyl-4-en-3-one.

Keywords: 7-methyl-19-nortestosterone, 6-chloro(methoxy)nicotinic acids, organic synthesis, androgens.

Введение. Среди биологически активных веществ группы 7-метилстероидов особое положение занимает 7 α -метил-19-нортестостерон **1a**. Данное синтетическое соединение обладает высокой андрогенной активностью, в связи с чем имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными мужскими половыми гормонами, такими, как, например, тестостерон. Стероид **1a** в настоящее время широко используется в качестве действующего вещества мужского контрацептива пролонгированного действия с торговым названием «Мент», а также для лечения мужского гипогонадизма [1–7].

Наличие в молекуле 7 α -метил-19-нортестостерона **1a** вторичной гидроксильной группы при C-17 дает возможность получения на его основе новых биологически активных веществ в результате ее функционализации, например, через получение сложных эфиров.

Настоящая работа посвящена синтезу ряда новых сложных эфиров 7 α -метил-19-нортестостерона, имеющих при C-17 остатки 6-хлор- и 6-метоксиникотиновых кислот. Наш интерес к такого рода соединениям обусловлен высокой биологической активностью веществ, имеющих в своей структуре α -хлорпиридиновый цикл. Данный структурный фрагмент содержится в молекулах ингибиторов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, таких как инсектициды группы неоникотиноидов или природного алкалоида эпибатидина, проявляющего свойства ненаркотического анальгетика [8–11].



Одним из ключевых промежуточных веществ в нашем синтезе является ацетат 19-нор-6-дегидротестостерона **3**. Этот стероид получен нами из диосгенина многостадийной последовательностью реакций, включая образование 19-гидрокситестостерона по методу [12]. При реакции сопряженного 1,6-присоединения метилмагнийиодида по 6(7)-двойной связи стероида **3** в присутствии хлорида меди (I) с умеренными выходами были синтезированы два вещества. При этом основному продукту на основании данных спектров было приписано строение 7 α -метилстероида **1b**, а минорному — 7 β -метилстероида **2b**.

Дальнейшие химические трансформации стероидов **1b** и **2b** заключались в следующем. Метанолизом 17-ацетоксигруппы в соединении **1b** карбонатом калия в метаноле получили 17 β -гидроксистероид **1a**. Ацилирование 17-гидроксигруппы в соединении **1a** под действием 6-хлорникотиноилхлорида в пиридине в присутствии 4-диметиламинопиридина привело к целевому 6-хлорникотинату **1c**. Аналогичным образом из 17 β -гидроксистероида **1a** и 6-метоксиникотиноилхлорида получен 6-метоксиникотинат **1d**.

В свою очередь при метанолизе ацетоксигруппы в 7 β -метилстероиде **2b** карбонатом калия в метаноле синтезирован 17 β -спирт **2a**. Ацилированием соединения **2a** при действии 6-хлорникотиноилхлорида в пиридине в присутствии 4-диметиламинопиридина получили целевой 6-хлорникотинат **2c**. Строение полученных сложных эфиров **1c**, **1d** и **2c** однозначно следует из данных спектров.

Результаты по биологической активности синтезированных веществ будут сообщены позже.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР записаны на приборе Bruker Avance 500 (рабочая частота 500,13 МГц для ^1H и 125,75 МГц для ^{13}C) в растворах. Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Масс-спектры регистрировались на комплексе ВЭЖХ Accela с масс-детектором LCQ-Fleet (трехмерная ионная ловушка) в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) (детектирование положительных ионов). Газ-реактант – азот. Значения m/z приведены для наиболее интенсивных пиков. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластинок Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы Merck. Температуры плавления определены на блоке Кофлера.

Взаимодействие ацетата 19-нор-6-дегидротестостерона **3 с метилмагнийиодидом.** В предварительно прогретую открытым пламенем в токе сухого азота трехгорлую колбу емкостью 50 мл, снабженную подводом газа, обратным холодильником со счетчиком пузырьков, погружным термометром и капельной воронкой, помещали 1,20 г (50,0 ммоль) магниевых стружек, 15 мл сухого диэтилового эфира и при перемешивании в течение 40 мин прибавляли раствор 3,0 мл (6,84 г, 48,2 ммоль) метилиодида в 5 мл эфира, поддерживая умеренное кипение смеси. По окончании прибавления метилиодида продолжали кипячение 60 мин, затем смесь охлаждали до комнатной температуры.

Трехгорлую колбу емкостью 50 мл, снабженную подводом газа, обратным холодильником со счетчиком пузырьков, погружным термометром и капельной воронкой с уравнивателем давления прогревали открытым пламенем в токе сухого азота. После охлаждения до комнатной тем-

пературы в колбу помещали раствор 0,43 г (1,37 ммоль) ацетата 19-нор-6-дегидротестостерона **3** (получен многостадийным синтезом из диосгенина по известным в литературе методикам) в 10 мл сухого диэтилового эфира, раствор охлаждали до $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$, прибавляли 0,11 г (1,11 ммоль) хлорида меди (I), затем по каплям в течение 3,5 ч прибавляли раствор метилмагнийиодида, полученный на предыдущей стадии, при перемешивании и охлаждении от -11 до $-14\text{ }^{\circ}\text{C}$. По окончании прибавления продолжали перемешивание при той же температуре в течение 1 ч. Далее смеси дали нагреться до минус $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, избыток метилмагнийиодида разлагали осторожным прибавлением раствора 0,5 мл ледяной уксусной кислоты в 5 мл эфира. К полученной суспензии прибавляли 50 мл этилацетата и 40 мл раствора 10 г хлорида аммония и 15 мл 19%-ного водного аммиака в 100 мл воды. Смесь встряхивали до полного растворения осадка, водный слой отделяли, органический промывали 2 раза по 40 мл вышеуказанного раствора хлорида аммония и аммиака в воде, 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили безводным сульфатом магния. Остаток после отгонки растворителя растворяли в смеси 10 мл пиридина и 10 мл уксусного ангидрида, выдерживали 20 ч при комнатной температуре, затем упаривали досуха. Соупаривали с 10 мл толуола. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем ЛЛ5/40, элюируя смесью циклогексана с этилацетатом, постепенно увеличивая количество последнего (от 20:1 до 8:1). В результате последовательно получили:

фракция 1: 0,07 г (15,6 %) 17 β -ацетокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-она **1b**. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 0,77 (3H, д, J 7,0 Гц, 7-Me), 0,86 (3H, с, 18-Me), 2,05 (3H, с, OAc), 4,62 (1H, дд, J₁ 9,0 Гц, J₂ 8,5 Гц H-17a), 5,84 (1H, уш. с, H-4). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 12,02 (CH_3), 12,80 (CH_3), 21,18 (CH_3), 22,64 (CH_2), 26,52 (CH_2), 26,73 (CH_2), 27,35 (CH_2), 30,01 (CH), 36,49 (CH_2), 36,66 (CH_2), 42,19 (CH), 42,40 (CH), 42,71 (C), 42,98 (CH), 43,43 (CH_2), 46,27 (CH), 82,56 (CH), 126,56 (CH), 164,90 (C), 171,18 (C), 199,60 (C). Масс-спектр (m/z): 331 ($\text{M}+1$)⁺, 316 ($\text{M}+1-\text{CH}_3$)⁺, 271 ($\text{M}+1-\text{AcOH}$)⁺. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$: M 330,471;

фракция 2: 0,04 г (8,8 %) 17 β -ацетокси-7 β -метилэстр-4-ен-3-она **2b**. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 0,86 (3H, с, 18-Me), 1,04 (3H, д, J 6,0 Гц, 7-Me), 2,05 (3H, с, OAc), 4,57 (1H, т, J 9,0 Гц, H-17a), 5,80 (1H, уш. с, H-4). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 12,25 (CH_3), 21,19 (CH_3), 22,79 (CH_3), 26,27 (CH_2), 26,86 (CH_2), 27,12 (CH_2), 27,54 (CH_2), 36,45 (CH_2), 36,53 (CH_2), 37,82 (CH), 42,21 (CH), 43,74 (C), 45,73 (CH_2), 47,07 (CH), 49,53 (CH), 49,63 (CH), 82,23 (CH), 123,59 (CH), 166,41 (C), 171,23 (C), 199,96 (C). Масс-спектр (m/z): 331 ($\text{M}+1$)⁺, 316 ($\text{M}+1-\text{CH}_3$)⁺. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$: M 330,471;

фракция 3: 0,03 г (6,6 %) исходного диенона **3**.

17 β -(6-хлорникотиноилокси)-7 α -метилэстр-4-ен-3-он 1c. 40 мг (0,12 ммоль) ацетоксиенона **1b** растворяли в 5 мл сухого метанола, прибавляли 33 мг сухого карбоната калия, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Затем смесь разбавляли 25 мл воды, экстрагировали 4 раза по 10 мл дихлорэтана. Объединенные органические экстракты сушили безводным сульфатом магния, растворитель удаляли в вакууме. Полученный 17-спирт **1a** растворяли в 1 мл пиридина, прибавляли 15 мг 4-диметиламинопиридина, 23 мг 6-хлорникотиноилхлорида (получен по методике [13]), выдерживали 18 ч при комнатной температуре, добавляли дополнительно 23 мг 6-хлорникотиноилхлорида, нагревали до полного растворения осадка. Спустя 5 ч пиридин удаляли в вакууме, остаток распределяли между 30 мл этилацетата и 10 мл 5%-ной соляной кислоты. Водный слой отделяли, органический слой промывали последовательно 10 мл воды, 4 раза по 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 10 мл воды, сушили безводным сульфатом магния, отфильтровывали через небольшой слой щелочного оксида алюминия L 40/250, упаривали в вакууме. Получили 40 мг (73,5 %) 6-хлорникотината **1c**, т. пл. $115\text{--}117\text{ }^{\circ}\text{C}$ (этилацетат-гексан). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 0,80 (3H, д, J 7,0 Гц, 7-Me), 1,00 (3H, с, 18-Me), 4,90 (1H, дд, J₁ 9,0 Гц, J₂ 8,0 Гц, H-17 α), 5,85 (1H, уш. с, H-4), 7,43 (1H, д, J 8,5 Гц, H-3_{py}), 8,24 (1H, дд, J₁ 8,0 Гц, J₂ 2,5 Гц, H-4_{py}), 8,99 (1H, д, J 2,5 Гц, H-6_{py}). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 12,32 (CH_3), 12,82 (CH_3), 22,76 (CH_2), 26,47 (CH_2), 26,74 (CH_2), 27,50 (CH_2), 30,60 (CH), 36,58 (CH_2), 42,17 (CH), 42,39 (CH), 42,92 (CH), 43,19 (C), 43,39 (CH_2), 46,30 (CH), 83,89 (CH), 124,18 (CH), 124,18 (CH), 125,42 (C), 126,63 (CH), 139,53 (CH), 151,10 (CH), 155,58 (C), 164,28 (C), 164,69 (C), 199,55 (C). Масс-спектр (m/z): 428 ($\text{M}+1$)⁺. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$: M 427,98.

6-Метоксиникотиноилхлорид. Смесь 0,50 г 6-метоксиникотиновой кислоты, 5 мл тионилхлорида и 10 мл толуола кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После отгонки летучих продуктов остаток кристаллизовали из петролейного эфира (67–72 °С). Получили 0,27 г (48 %) 6-метоксиникотиноилхлорида, т. пл. 53–54 °С. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 4,05 (3H, с, MeO), 6,82 (1H, д, J 9,0 Гц, H-5), 8,20 (1H, дд, J₁ 9,0 Гц, J₂ 2,5, Гц, H-4), 8,95 (1H, д, J 2,5 Гц, H-2).

17β-(6-метоксиникотиноилокси)-7α-метилэстр-4-ен-3-он 1d. 40 мг (0,12 ммоль) ацетоксигенона **1b** растворяли в 5 мл сухого метанола, прибавляли 33 мг сухого карбоната калия, перемешивали при комнатной температуре в течение 29 ч. Затем смесь разбавляли 25 мл воды, экстрагировали 4 раза по 10 мл дихлорэтана. Объединенные органические экстракты сушили безводным сульфатом магния, растворитель удаляли в вакууме. Полученный 17-гидроксистероид **1a** (40 мг) без дополнительной очистки растворяли в 1 мл пиридина, прибавляли 15 мг 4-диметиламинопиридина, 43 мг (0,25 ммоль) 6-метоксиникотиноилхлорида. Смесь нагревали 1 ч при 100 °С, добавляли дополнительно 15 мг 6-метоксиникотиноилхлорида, оставляли на 18 ч при комнатной температуре. Далее пиридин удаляли в вакууме, остаток распределяли между 30 мл этилацетата и 10 мл 5%-ной соляной кислоты. Водный слой отделяли, органический слой промывали последовательно 10 мл воды, 4 раза по 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 10 мл воды, сушили безводным сульфатом магния, отфильтровывали через небольшой слой щелочного оксида алюминия L40/250, упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем ЛЛ15/40, элюируя смесями циклогексана с этилацетатом 20:1, затем 15:1. Получили 30 мг (55,6 %) 6-метоксиникотината **1d**, т. пл. 74–76 °С (эфир-гексан). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 0,80 (3H, д, J 7,0 Гц, 7-Me), 0,99 (3H, с, 18-Me), 4,00 (3H, с, OMe), 4,86 (1H, т, J 9,0 Гц, H-17α), 5,85 (1H, уш. с, H-4), 6,77 (1H, д, J 8,5 Гц, H-5_{py}), 8,15 (1H, дд, J₁ 8,5 Гц, J₂ 2,0 Гц, H-4_{py}), 8,85 (1H, д, J 2,0 Гц, H-2_{py}). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 12,29 (CH₃), 12,83 (CH₃), 22,79 (CH₂), 26,52 (CH₂), 26,74 (CH₂), 27,58 (CH₂), 30,08 (CH), 36,61 (CH₂), 36,65 (CH₂), 42,20 (CH), 42,43 (CH), 42,97 (CH), 43,13 (C), 43,43 (CH₂), 46,31 (CH), 54,00 (CH), 80,06 (CH), 110,67 (CH), 120,06 (C), 126,60 (CH), 139,47 (CH), 149,92 (CH), 164,82 (C), 165,31 (C), 166,78 (C), 199,59 (C). Масс-спектр (*m/z*): 424 (M+ 1)⁺. Вычислено для C₂₆H₃₃NO₄: M 427,98.

17β-(6-хлорникотиноилокси)-7β-метилэстр-4-ен-3-он 2c. Раствор 40 мг (0,12 ммоль) соединения **2b** и 40 мг сухого карбоната калия в 5 мл метанола перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли 25 мл воды. Экстрагировали 4 раза по 10 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты сушили безводным сульфатом магния, растворитель удаляли в вакууме. Полученный 17-гидроксистероид **2a** без дополнительной очистки растворяли в 1 мл сухого пиридина, добавляли 15 мг 4-диметиламинопиридина, 46 мг (0,26 ммоль) 6-хлорникотиноилхлорида, нагревали до полного растворения и оставляли при комнатной температуре на трое суток. Далее пиридин удаляли в вакууме, остаток распределяли между 30 мл этилацетата и 10 мл 5%-ной соляной кислоты. Водный слой отделяли, органический слой промывали последовательно 10 мл воды, 4 раза по 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 10 мл воды, сушили безводным сульфатом магния, отфильтровывали через небольшой слой щелочного оксида алюминия L40/250. Остаток после удаления растворителя хроматографировали на колонке с силикагелем L40/100, элюируя смесью этилацетата с циклогексаном 1:18. Получили 20 мг (38,6 %) хлорникотината **2c**. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 1,00 (3H, с, 18-Me), 1,07 (3H, д, J 6,0 Гц, 7-Me), 4,84 (1H, дд, J₁ 9,0 Гц, J₂ 8,0 Гц, H-17α), 5,82 (1H, уш. с, H-4), 7,42 (1H, д, J 6,5 Гц, H-5_{py}), 8,23 (1H, дд, J₁ 6,5 Гц, J₂ 2,5 Гц, H-4_{py}), 8,99 (1H, д, J 2,5 Гц, H-6_{py}). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 12,57 (CH₃), 22,80 (CH₃), 26,23 (CH₂), 26,89 (CH₂), 27,21 (CH₂), 27,68 (CH₂), 36,46 (CH₂), 36,66 (CH₂), 37,80 (CH), 42,19 (CH), 44,22 (C), 45,70 (CH₂), 47,08 (CH), 49,51 (CH), 49,62 (CH), 83,63 (CH), 123,70 (CH), 124,19 (CH), 125,44 (C), 139,53 (CH), 151,10 (CH), 155,60 (C), 164,36 (C), 166,10 (C), 199,85 (C). Масс-спектр (*m/z*): 428 (M+ 1)⁺. Вычислено для C₂₅H₃₀NO₃Cl: MВ 427,98.

Заключение. В статье описан синтез новых потенциально биологически активных производных 7α- и 7β-метил-19-нортестостерона, молекулы которых содержат остатки 6-хлор- и 6-метоксиникотиновых кислот при C-17: 17β-(6-хлорникотиноилокси)-7α-метилэстр-4-ен-3-она, 17β-(6-хлорникотиноилокси)-7β-метилэстр-4-ен-3-она и 17β-(6-метоксиникотиноилокси)-7α-метилэстр-4-ен-3-она.

Список использованной литературы

1. 7 α -Methyl-19-nortestosterone, a synthetic androgen with high potency: structure-activity comparisons with other androgens / N. Kumar [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 71, № 5–6. – P. 213–222.
2. Nieschlag, E. 7 α -Methyl-19-nortestosterone (MENT^R): the Population Council's contribution to research on male contraception and treatment of hypogonadism / E. Nieschlag, N. Kumar, R. Sitruk-Ware // *Contraception.* – 2013. – Vol. 87, № 3. – P. 288–295.
3. Distribution, metabolism and excretion of a synthetic androgen 7 α -methyl-19-nortestosterone, a potential male-contraceptive / P. V. Prasad [et al.] // *Steroids.* – 2009. – Vol. 74, № 1. – P. 121–131.
4. Chao, J. Male contraception / J. Chao, S. T. Page, R. A. Anderson // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 845–857.
5. Kogan, P. Male Contraception: History and Development / P. Kogan, M. Wald // *Urologic Clinics of North America.* – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 145–161.
6. Nieschlag, E. Clinical trials in male hormonal contraception. / E. Nieschlag // *Contraception.* – 2010. – Vol. 82, № 5. – P. 457–470.
7. Sitruk-Ware, R. Contraception technology: past, present and future. *Contraception* / R. Sitruk-Ware, A. Nath, D. R. Mishell, Jr. // *Contraception.* – 2013. – Vol. 87, № 3. – P. 319–330.
8. Tomizawa, M. Chapter Two – Chemical Biology of the Nicotinic Insecticide Receptor / M. Tomizawa // *Adv. Insect Physiol.* – 2013. – Vol. 44. – P. 63–99.
9. Geng, C. Chapter Three – Nicotinic Acetylcholine Receptors as Spinosyn Targets for Insect Pest Management / C. Geng, G. B. Watson, T. C. Sparks // *Adv. Insect Physiol.* – 2013. – Vol. 44. – P. 101–210.
10. Pang, Y.-P. Insect Acetylcholinesterase as a Target for Effective and Environmentally Safe Insecticides / Y.-P. Pang // *Adv. Insect Physiol.* – 2014. – Vol. 46. – P. 435–494.
11. Sparks, T. C. Insecticide discovery: An evaluation and analysis / T. C. Sparks // *Pesticide Biochem. Physiol.* – 2013. – Vol. 107, № 1. – P. 8–17.
12. Kovganko, N. V. Synthesis of 19-hydroxysteroids i. new synthesis of 19-hydroxytestosterone / N. V. Kovganko, Zh. N. Kashkan, Yu. G. Chernov // *Chem. Nat. Compd.* – 1992. – Vol. 28, № 6. – P. 584–588.
13. Синтез новых структурных аналогов имидаклоприда на основе 6-метоксиникотинового альдегида / Н. В. Ковганко [и др.] // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2009. – № 2. – С. 66–69.

Поступила в редакцию 28.04.2015