

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 541.135+544.17+547.1

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310>

Поступила в редакцию 14.02.2020

Received 14.02.2020

Е. А. Акишина, Д. В. Казак, Е. А. Дикусар

*¹Інститут фізико-органіческої хімії Національної академії наук Беларусі,
Мінск, Беларусь*

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ НИКОТИНОВОЙ И ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТ

Аннотация. Никотиновая кислота играет существенную роль в жизнедеятельности организма человека; широко применяется в медицине, а препараты на ее основе оказывают сосудорасширяющее действие, предотвращают накопление холестерина, нормализуют работу сердца. Изоникотиновую (4-пиридинкарбоновую) кислоту используют в качестве сырья для получения весьма ценных противотуберкулезных препаратов, в производстве антидепрессантов и др. Однако применение никотиновой и изоникотиновой кислот ограничивают побочные эффекты: гиперемия кожи, зуд, возможны образование пептических язв желудка, дисфункция печени, гипергликемия. Для снижения выраженности побочного действия кислот синтезируются их малорастворимые соли, эфиры, амиды. Описан синтез сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот сベンзальдегидами ванилинового ряда, а также холестерином, 8-гидроксихинолином, хинином и (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанолом. Сложные эфиры получали ацилированием серии гидроксибензальдегидов и спиртов гидрохлоридами хлорангидридов никотиновой и изоникотиновой кислот в присутствии триэтиламина в безводном хлористом метилене. Приведены ИК- УФ- и ЯМР-спектры полученных соединений.

Ключевые слова: сложные эфиры, ацилирование, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, гидроксибензальдегиды, холестерин, 8-гидроксихинолин, хинин, изотиазол

Для цитирования. Акишина, Е. А. Синтез функционально замещенных сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот / Акишина Е. А., Казак Д. В., Дикусар Е. А. // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 56, № 3. – С. 301–310. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310>

E. A. Akishina, D. V. Kazak, E. A. Dikusar

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

SYNTHESIS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED ESTERS OF NICOTINIC AND ISONICOTINIC ACID

Abstract. Nicotinic (3-pyridinecarboxylic) acid is one of the most important vitamins as well as substance with versatile physiological activity, since it plays significant role in the human organism. Nicotinic acid (niacin, vitamin PP, vitamin B3) is widely used in medicine as drug which has a vasodilating effect, prevents the accumulation of cholesterol and normalizes the heart function. Isonicotinic (4-pyridinecarboxylic) acid is used for the production of valuable anti-tuberculosis drugs, antidepressants, etc. However, nicotinic and isonicotinic acids have various side effects: skin hyperemia, pruritus, formation of stomach peptic ulcers, liver dysfunction and hyperglycemia. To reduce the severity of side effects, their slightly soluble salts, esters or amides are obtained. The synthesis of nicotinic and isonicotinic acid esters with vanillin benzaldehydes, cholesterol, 8-hydroxyquinoline, quinine and (4,5-dichloroisothiazol-3-yl)methanol is described. Esters were obtained by acylation of hydroxybenzaldehydes and alcohols with nicotinic and isonicotinic acid hydrochlorides in the presence of triethylamine in anhydrous methylene chloride. The IR- UV- and NMR spectra of the compounds obtained are presented.

Keywords: esters, acylation, nicotinic acid, isonicotinic acid, hydroxybenzaldehydes, cholesterol, 8-hydroxyquinoline, quinine, isothiazole.

For citation. Akishina E. A., Kazak D. V., Dikusar E. A. Synthesis of functionally substituted esters of nicotinic and isonicotinic acid. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2020, vol. 56, no. 3, pp. 301–310 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310>

Введение. Разработка новых методов синтеза, изучение химических свойств, а также поиск биологически активных соединений среди производных никотиновой кислоты – весьма актуальны. Никотиновая (3-пиридинкарбоновая) кислота **1** не только является одним из важнейших витаминов (PP), но также веществом, обладающим многогранной физиологической активностью, поскольку играет существенную роль в жизнедеятельности организма: является компонентом

простетических групп ферментов кодегидразы, которые переносят водород и осуществляют окислительно-восстановительные процессы [1]. Известно, что никотиновая кислота (ниацин, витамин PP, витамин B₃) **1** широко применяется в медицине, а препараты на ее основе оказывают сосудорасширяющее действие, предотвращают накопление холестерина, нормализуют работу сердца [2–4].

Однако применение никотиновой кислоты **1** ограничивают ее побочные эффекты: гиперемия кожи, зуд, возможны образование пептических язв желудка, дисфункция печени, нарушение сердечного ритма гипергликемия и др. [5, 6]. Для снижения выраженности побочного действия кислоты синтезируются ее малорастворимые соли, эфиры, амиды, медленно гидролизующиеся до кислоты, но длительно поддерживающие определенный ее уровень в крови [7]. Наиболее эффективными оказались пиридиликарбинол (роникол), холексамин [8, 9]. Сложные эфиры никотиновой кислоты широко используются в медицине как анальгезирующие, противоаллергические, антиатеросклеротические средства, например бутоксигликол (финалгон), тетрагидрофуриловый (никотафурил) эфиры, никотинат ксантина (компламин), никотинат инозитола (физонит) [3]. Изоникотиновую (4-пиридинкарбоновую) кислоту **2** используют в качестве сырья для получения весьма ценных противотуберкулезных препаратов (изониазид, метазид, салюзид, фтивазид), в производстве антидепрессантов (ипрониазид, ниаламид) и др. [3]. Таким образом, никотиновая и изоникотиновая кислоты **1**, **2** являются важными исходными и промежуточными соединениями для получения многочисленных лекарственных препаратов [10–15].

Цель данной работы – получение производных никотиновой и изоникотиновой кислот **1**, **2** – сложных эфиров гидроксибензальдегидов ванилинового ряда [16] **5–16**, а также холестерина [17] **17**, **18**, 8-гидроксихинолина **19**, **20**, хинина [18, 19] **21**, **22** и (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола [20, 21] **23**, **24**. Выбранные исходные соединения являются перспективными субстратами при разработке стратегии создания новых биологически активных веществ, поскольку обладают рядом ценных свойств, а наличие в них реакционноспособных гидроксильных групп позволяет легко синтезировать на их основе различные вещества, содержащие фармакофорные фрагменты [16–21].

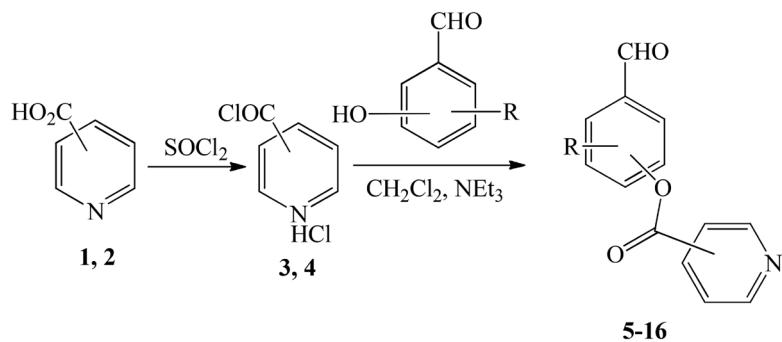
Методы исследований. Ацилированием серии гидроксибензальдегидов и спиртов гидрохлоридами хлорангидридов никотиновой и изоникотиновой кислот **3**, **4** в присутствии Et₃N в безводном хлористом метилене при 20–23°C были получены сложные эфиры **5–24** с выходами 65–95 % (схема). Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа, ИК-, УФ- и ЯМР-спектров.

Полученные сложные эфиры никотиновой и изоникотиновой кислот **5–24** легко образуют металлокомплексы с хлоридом палладия (II) – (L)PdCl₂, а последние могут проявлять высокую катализическую активность в реакции Сузуки в воде в отсутствие органических сорасторителей [22, 23].

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений записаны на Фурье-спектрометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. УФ спектры соединений **5–24** были сняты на спектрофотометре Varian Cary 300 с использованием кварцевых кювет с *l* = 1 см. В качестве растворителя применяли метанол. Концентрация исследуемых соединений составляла *C* = 10⁻⁵ моль/л. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **5–24** записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в CDCl₃. Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя [CDCl₃, δH 7,26, δC 77,2 м.д.]. Масс-спектры получены на приборе Agilent 5975 inert MSD / 6890N Network GC System в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм); фаза – 5 % PhMe Silicone; температура испарителя +250 °C. Элементный анализ выполнялся на CHNS-анализаторе VarioMicro cube V1.9.7.

Никотиновую и изоникотиновую кислоты **1**, **2** использовали квалификации «ч.» (содержание основного вещества ≥ 98 %), т. пл. 236–239 °C (**1**), 318–319 °C (**2**) соответственно.

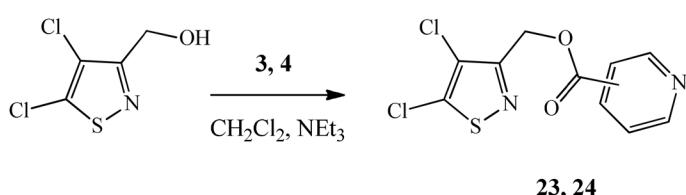
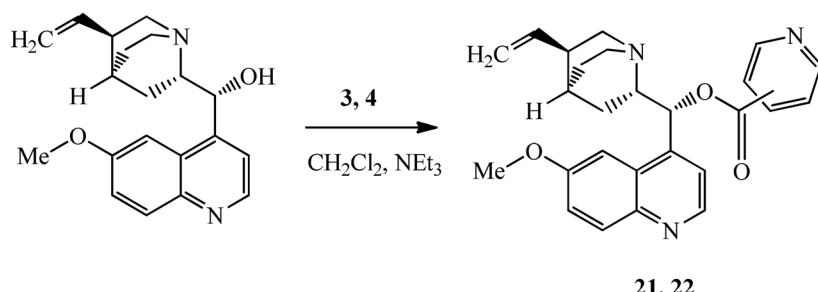
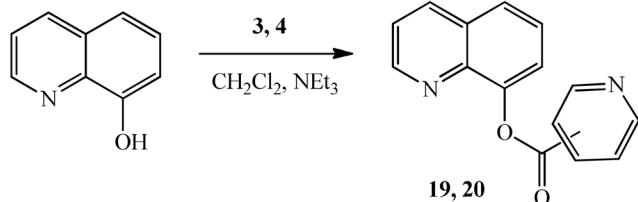
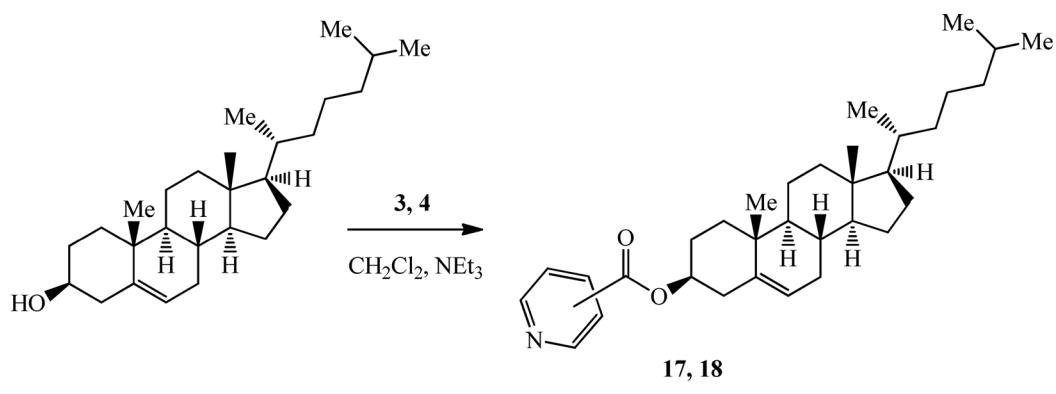


3-(O)C **1, 3, 5-10; 4-(O)C 2, 4, 11-16;**

R = H **5-7, 11-13; 2-(O)C 5, 11; 3-(O)C 6, 12; 4-(O)C 7, 13;**

R = 4-MeO, 3-(O)C **8, 14;**

R = 3-MeO, 4-(O)C **9, 15; R = 3-EtO, 4-(O)C 10, 16.**



Сложные эфиры никотиновой и изоникотиновой кислот 5–24 (общая методика). К раствору 2,0 ммоль спирта или фенола и 4,45 г (4,4 ммоль) триэтиламина в 100 мл CH₂Cl₂ прибавляли в один прием 3,74 г (2,1 ммоль) гидрохлорида хлорангидрида никотиновой **3** или изоникотиновой **4** кислоты. Смесь перемешивали при 20–23 °C 10–12 ч, раствор разбавляли 200 мл

воды, органический слой отделяли, промывали 5 %-ным водным раствором NaHCO_3 (2 × 50 мл) и сушили Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, остаток кристаллизовали из смеси CH_2Cl_2 с гексаном.

2-Формилфенилникотинат (5). Выход 65 %, т. пл. 101–102 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3079, 2877, 2858, 2778, 1742 ($\text{C}=\text{O}$), 1697 ($\text{C}=\text{O}$), 1605, 1591, 1579, 1488, 1478, 1458, 1421, 1410, 1280, 1266, 1242, 1193, 1163, 1117, 1079, 1024, 973, 957, 933, 876, 851, 827, 780, 762, 723, 696, 659, 621, 530, 470, 443, 433, 423. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ε): 215 (14000), 263 (4000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7,31 дт ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,0, 0,4 Гц), 7,44–7,49 м ($1\text{H}_{\text{аром}} + 1\text{H}_{\text{пиридин}}$), 7,68 тд ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,8, 1,8 Гц), 7,92 дд ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,8, 1,8 Гц), 8,46 дт ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 8,0, 1,9 Гц), 8,86 дд ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 5,0, 1,6 Гц), 9,39 д ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 1,6 Гц), 10,12 с (1H , $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 123,63 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,76 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 127,01 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 131,82 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 135,55 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 137,95 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 151,51 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 154,33 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 130,07, 136,18, 139,99, 156,21 ($3\text{C}_{\text{четв}}$), 163,05 ($\text{C}=\text{O}$), 188,62 ($\text{CH}=\text{O}$). Найдено, %: C 68,93, H 4,00, N 6,14. $[M]^+$ 227. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 68,72, H 3,99, N 6,16. M 227,22.

3-Формилфенилникотинат (6). Выход 93 %, т. пл. 87–88 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3067, 3045, 2925, 2857, 2818, 2751, 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1606, 1589, 1573, 1489, 1479, 1443, 1420, 1388, 1285, 1226, 1194, 1164, 1145, 1113, 1088, 1076, 1026, 1001, 925, 904, 799, 784, 733, 713, 700, 678, 655, 621, 580, 440, 427. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ε): 219 (17000), 247 (10000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7,44–7,49 м ($1\text{H}_{\text{аром}} + 1\text{H}_{\text{пиридин}}$), 7,59 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,8 Гц), 7,73 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1,8 Гц), 7,78 дт ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,6, 1,2 Гц), 8,41 дт ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 8,0, 2,0 Гц), 8,83 дд ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 4,9, 1,7 Гц), 9,36 д ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 2,2 Гц), 9,99 с (1H , $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 122,26 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,65 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 127,76 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 127,81 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 130,42 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 137,71 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 151,44 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 154,36 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 125,17, 137,96, 151,15 ($3\text{C}_{\text{четв}}$), 163,66 ($\text{C}=\text{O}$), 191,06 ($\text{CH}=\text{O}$). Найдено, %: C 68,94, H 4,01, N 6,13. $[M]^+$ 227. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 68,72, H 3,99, N 6,16. M 227,22.

4-Формилфенилникотинат (7). Выход 87 %, т. пл. 89–90 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3046, 2925, 2824, 2792, 2733, 1739 ($\text{C}=\text{O}$), 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1601, 1589, 1504, 1480, 1424, 1387, 1281, 1210, 1161, 1088, 1022, 877, 859, 813, 786, 727, 712, 696, 623, 617, 511, 472, 427. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ε): 200 (25000), 256 (15000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7,38 дт ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,5, 2,0 Гц), 7,44 т ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,4 Гц), 7,92 дт ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,7, 2,2 Гц), 8,40 дт ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 8,0, 2,0 Гц), 8,82 дд ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 4,9, 1,7 Гц), 9,34 дд ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 2,2, 0,8 Гц), 9,97 с (1H , $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 122,44 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,64 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 131,33 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 137,70 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 151,38 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 154,35 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 125,06, 134,35, 155,11 ($3\text{C}_{\text{четв}}$), 163,24 ($\text{C}=\text{O}$), 190,86 ($\text{CH}=\text{O}$). Найдено, %: C 68,99, H 4,01, N 6,14. $[M]^+$ 227. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 68,72, H 3,99, N 6,16. M 227,22.

2-Метокси-5-формилфенилникотинат (8). Выход 83 %, т. пл. 122–123 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3292, 3130, 3050, 2981, 2922, 2848, 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1643, 1609, 1593, 1581, 1513, 1483, 1440, 1424, 1405, 1397, 1340, 1285, 1211, 1199, 1127, 1089, 1027, 1012, 980, 967, 899, 837, 820, 780, 734, 723, 700, 640, 623, 575, 460, 440, 417. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ε): 222 (23000), 268 (16000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,83 с (3H , OMe), 7,07 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,5 Гц), 7,41 т ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,4 Гц), 7,66 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2,0 Гц), 7,74 дд ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,4, 2,0 Гц), 8,38 дт ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 8,0, 1,9 Гц), 8,79 дд ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 4,9, 1,5 Гц), 9,32 д ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 1,9 Гц), 9,82 с (1H , $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 56,29 (OMe), 112,19 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,30 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,52 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 130,52 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 137,67 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 151,41 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 154,11 ($1\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 124,97, 129,98, 139,97, 156,29 ($4\text{C}_{\text{четв}}$), 163,11 ($\text{C}=\text{O}$), 189,90 ($\text{CH}=\text{O}$). Найдено, %: C 65,63, H 4,32, N 5,42. $[M]^+$ 257. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 65,37, H 4,31, N 5,44. M 257,24.

2-Метокси-4-формилфенилникотинат (9). Выход 80 %, т. пл. 87–88 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3077, 2970, 2924, 2847, 1741 ($\text{C}=\text{O}$), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1692 ($\text{C}=\text{O}$), 1601, 1589, 1501, 1470, 1456, 1421, 1389, 1329, 1283, 1267, 1237, 1208, 1194, 1148, 1123, 1086, 1030, 1020, 960, 873, 860, 827, 820, 808, 732, 701, 617, 587, 553, 433, 420. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ε): 220 (27000), 258 (13000), 305 (5000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,90 с (3H , OMe), 7,38 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,9 Гц), 7,49 т ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,4 Гц), 7,54–7,56 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8,46 дт ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 8,0, 2,0 Гц), 8,88 дд ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 4,9, 1,7 Гц), 9,41 дд ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 2,2, 0,7 Гц), 9,99 с (1H , $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.:

56,20 (OMe), 111,06 (1CH_{аром}), 123,51 (1CH_{піридин}), 123,58 (1CH_{аром}), 124,71 (1CH_{аром}), 137,80 (1CH_{піридин}), 151,59 (1CH_{піридин}), 154,26 (1CH_{піридин}), 125,02, 135,58, 144,67, 152,06 (4C_{четв}), 162,92 (C=O), 191,03 (CH=O). Найдено, %: C 65,63, H 4,32, N 5,42. [M]⁺ 257. C₁₄H₁₁NO₄. Вычислено, %: C 65,37, H 4,31, N 5,44. M 257,24.

4-Формил-2-этоксифенилникотинат (10). Выход 79 %, т. пл. 82–83 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3068, 2984, 2935, 2883, 2830, 2725, 1748 (C=O), 1694 (C=O), 1590, 1509, 1477, 1440, 1394, 1289, 1276, 1262, 1193, 1158, 1116, 1069, 1038, 1020, 992, 880, 870, 823, 784, 747, 730, 694, 631, 587, 467, 427. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 221 (24000), 259 (11000), 307 (5000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1,15 т (3H, Me, J 7,0 Гц), 3,95 к (2H, CH₂, J 7,0 Гц), 7,21 д (1H_{аром}, J 7,8 Гц), 7,32–7,36 м (2H_{аром}+1H_{піридин}), 8,29 дт (1H_{піридин}, J 8,0, 2,0 Гц), 8,71 дд (1H_{піридин}, J 4,8, 1,6 Гц), 9,25 д (1H_{піридин}, J 1,5 Гц), 9,79 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14,23 (Me), 64,42 (CH₂), 111,80 (1CH_{аром}), 123,13 (1CH_{аром}), 123,38 (1CH_{піридин}), 124,02 (1CH_{аром}), 137,42 (1CH_{піридин}), 151,01 (1CH_{піридин}), 153,80 (1CH_{піридин}), 124,86, 135,19, 144,58, 150,17 (4C_{четв}), 162,60 (C=O), 190,75 (CH=O). Найдено, %: C 66,68, H 4,85, N 5,14. [M]⁺ 271. C₁₅H₁₃NO₄. Вычислено, %: C 66,41, H 4,83, N 5,16. M 271,27.

2-Формилфенилизоникотинат (11). Выход 65 %, т. пл. 97–99 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3073, 3056, 3038, 3010, 2923, 2869, 2855, 2772, 1752 (C=O), 1691 (C=O), 1603, 1583, 1563, 1482, 1461, 1411, 1328, 1277, 1266, 1216, 1189, 1160, 1100, 1078, 1063, 992, 887, 854, 841, 807, 763, 748, 700, 683, 634, 427, 473, 443, 420. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 212 (12000), 274 (4000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,29 д (1H_{аром}, J 8,1 Гц), 7,45 тд (1H_{аром}, J 7,6, 0,5 Гц), 7,67 тд (1H_{аром}, J 7,8, 1,7 Гц), 7,90 дд (1H_{аром}, J 7,6, 1,6 Гц), 7,99 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,85 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 10,09 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 123,36 (2CH_{піридин}), 123,47 (1CH_{аром}), 127,09 (1CH_{аром}), 132,17 (1CH_{аром}), 135,54 (1CH_{аром}), 150,97 (2CH_{піридин}), 128,05, 136,29, 150,92 (3C_{четв}), 163,73 (C=O), 188,60 (CH=O). Найдено, %: C 68,99, H 4,01, N 6,14. [M]⁺ 227. C₁₃H₉NO₃. Вычислено, %: C 68,72, H 3,99, N 6,16. M 227,22.

3-Формилфенилизоникотинат (12). Выход 95 %, т. пл. 65–66 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3067, 3052, 3034, 2959, 2923, 2852, 2834, 2749, 1743 (C=O), 1693 (C=O), 1607, 1596, 1588, 1561, 1482, 1453, 1408, 1325, 1269, 1231, 1208, 1165, 1137, 1094, 1083, 1059, 1008, 1000, 991, 954, 897, 845, 798, 789, 768, 752, 699, 690, 674, 644, 579, 435. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 216 (23000), 254 (9000), 316 (2000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,45 дд (1H_{аром}, J 8,1, 2,4 Гц), 7,56 т (1H_{аром}, J 7,8 Гц), 7,70 т (1H_{аром}, J 1,8 Гц), 7,75 дт (1H_{аром}, J 7,6, 1,1 Гц), 7,93 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,81 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 9,96 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 121,96 (1CH_{аром}), 123,16 (2CH_{піридин}), 127,51 (1CH_{аром}), 127,88 (1CH_{аром}), 130,39 (1CH_{аром}), 150,88 (2CH_{піридин}), 136,27, 137,90, 151,02 (3C_{четв}), 163,46 (C=O), 190,91 (CH=O). Найдено, %: C 68,99, H 4,01, N 6,14. [M]⁺ 227. C₁₃H₉NO₃. Вычислено, %: C 68,72, H 3,99, N 6,16. M 227,22.

4-Формилфенилизоникотинат (13). Выход 92 %, т. пл. 101–102 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3104, 3075, 3055, 2924, 2849, 1755 (C=O), 1687 (C=O), 1600, 1562, 1504, 1407, 1322, 1311, 1303, 1272, 1252, 1208, 1191, 1155, 1091, 1084, 1069, 1058, 1010, 878, 849, 815, 789, 749, 717, 699, 678, 663, 610, 512, 487, 457. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 216 (15000), 278 (15000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,42 дт (2H_{аром}, J 8,6, 2,0 Гц), 7,97–8,00 м (4H, 2H_{піридин}+2H_{аром}), 8,88 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 10,02 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 122,45 (2CH_{аром}), 123,34 (2CH_{піридин}), 131,52 (2CH_{аром}), 151,10 (2CH_{піридин}), 134,62, 136,37, 155,16 (3C_{четв}), 163,31 (C=O), 190,92 (CH=O). Найдено, %: C 68,99, H 4,01, N 6,14. [M]⁺ 227. C₁₃H₉NO₃. Вычислено, %: C 68,72, H 3,99, N 6,16. M 227,22.

2-Метокси-5-формилфенилизоникотинат (14). Выход 80 %, т. пл. 132–133 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3060, 3033, 2981, 2919, 2862, 2848, 1736 (C=O), 1685 (C=O), 1610, 1581, 1561, 1514, 1439, 1413, 1333, 1288, 1211, 1192, 1137, 1097, 1066, 1014, 991, 901, 849, 820, 776, 752, 700, 684, 641, 574. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 218 (21000), 271 (16000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 3,86 с (3H, OMe), 7,10 д (1H_{аром}, J 8,5 Гц), 7,67 д (1H_{аром}, J 2,0 Гц), 7,77 дд (1H_{аром}, J 8,5, 2,0 Гц), 7,96 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,82 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 9,84 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 56,36 (OMe), 112,27 (1CH_{аром}), 123,22 (1CH_{аром}), 123,33 (2CH_{піридин}), 130,67 (1CH_{аром}),

150,88 (2CH_{пиридин}), 130,07, 136,18, 139,99, 156,21, 163,05 (C=O) (5C_{четв}), 189,89 (CH=O). Найдено, %: C 65,90, H 4,62, N 5,09. [M]⁺ 257. C₁₄H₁₁NO₄. Вычислено, %: C 65,37, H 4,31, N 5,44. M 257,24.

2-Метокси-4-формилфенилизоникотинат (15). Выход 76 %, т. пл. 107–108 °C. ИК спектр, см⁻¹: 3056, 2970, 2850, 1744 (C=O), 1702 (C=O), 1687 (C=O), 1600, 1564, 1505, 1469, 1423, 1408, 1390, 1325, 1279, 1208, 1188, 1148, 1128, 1099, 1086, 1064, 1028, 1011, 877, 860, 844, 818, 750, 734, 699, 687, 555. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 217 (19000), 260 (8000), 307 (5000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 3,87 с (3H, OMe), 7,34 д (1H_{аром}, J 7,9 Гц), 7,52 дд (1H_{аром}, J 7,9, 1,7 Гц), 7,54 д (1H_{аром}, J 1,7 Гц), 7,99 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,85 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 9,96 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 56,27 (OMe), 111,13 (1CH_{аром}), 123,42 (1CH_{аром}), 123,44 (2CH_{пиридин}), 124,78 (1CH_{аром}), 150,99 (2CH_{пиридин}), 135,75, 136,21, 144,63, 152,01, 162,86 (5C_{четв}), 191,05 (CH=O). Найдено, %: C 65,63, H 4,33, N 5,42. [M]⁺ 257. C₁₄H₁₁NO₄. Вычислено, %: C 65,37, H 4,31, N 5,44. M 257,24.

4-Формил-2-этоксифенилизоникотинат (16). Выход 93 %, т. пл. 104–105 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3083, 3070, 3053, 2992, 2938, 2883, 2840, 2815, 2744, 1738 (C=O), 1698 (C=O), 1660, 1600, 1562, 1508, 1477, 1437, 1401, 1390, 1368, 1328, 1277, 1216, 1201, 1158, 1129, 1098, 1067, 1046, 1007, 997, 990, 902, 876, 847, 820, 812, 747, 700, 687, 667, 594, 533, 477, 427. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 218 (26000), 259 (11000), 306 (6000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1,28 т (3H, Me, J 7,0 Гц), 4,09 к (2H, CH₂, J 7,0 Гц), 7,31 д (1H_{аром}, J 7,8 Гц), 7,46–7,49 м (2H_{аром}), 7,96 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,83 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 9,92 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14,53 (Me), 64,76 (CH₂), 112,01 (1CH_{аром}), 123,25 (1CH_{аром}), 123,28 (2CH_{пиридин}), 124,47 (1CH_{аром}), 150,90 (2CH_{пиридин}), 135,59, 136,27, 144,82, 151,20 (4C_{четв}), 162,84 (C=O), 191,02 (CH=O). Найдено, %: C 66,68, H 4,85, N 5,14. [M]⁺ 271. C₁₅H₁₃NO₄. Вычислено, %: C 66,41, H 4,83, N 5,16. M 271,27.

(10R,13R)-10,13-Диметил-17-(6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15, 16,17-додекагидро-1H-цикlopента[а]фенантрен-3-илникотинат (17). Выход 78 %, т. пл. 113–114 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2933, 2900, 2865, 1721 (C=O), 1590, 1467, 1437, 1420, 1377, 1367, 1333, 1320, 1284, 1257, 1238, 1195, 1121, 1086, 1056, 1040, 1024, 1013, 996, 980, 949, 840, 801, 744, 704, 623, 593. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 209 (13000), 273 (3000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0,68 с (3H, Me, H₁₈), 0,85 д (3H, Me, H₂₆, J 2,2 Гц), 0,86 д (3H, Me, H₂₇, J 2,2 Гц), 0,91 д (3H, Me, H₂₁, J 6,5 Гц), 0,94–1,04 м (4H, 2CH₂), 1,06 с (3H, Me, H₁₉), 1,09–2,06 м (22H, CH₂+CH), 2,41 – 2,50 м (2H, CH₂, H₄), 4,82 – 4,92 м (1H, CH, H₃), 5,42 д (1H, CH, H₆, J 4,6 Гц), 7,37 дд (1H_{пиридин}, J 7,9, 4,8), 8,27 дт (1H_{пиридин}, J 7,9, 1,6 Гц), 8,75 дд (1H_{пиридин}, J 4,6, 1,2 Гц), 9,21 с (1H_{пиридин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12,03 (Me-18), 18,90 (Me-21), 19,53 (Me-19), 21,22 (CH₂), 22,73 (Me-27), 22,99 (Me-26), 24,00 (CH₂), 24,45 (CH₂), 28,00 (CH₂), 28,17 (CH), 28,40 (CH₂), 32,03 (CH), 32,10 (CH₂), 35,96 (CH), 36,35 (CH₂), 37,20 (CH₂), 38,30 (CH₂), 39,68 (CH₂), 39,90 (CH₂), 50,20 (CH), 56,31 (CH), 56,85 (CH), 75,46 (CH), 123,20 (CH), 123,36 (1CH_{пиридин}), 137,18 (1CH_{пиридин}), 151,07 (1CH_{пиридин}), 153,37 (1CH_{пиридин}), 36,80, 42,48, 126,80, 139,53, 164,81 (5C_{четв}). Найдено, %: C 80,92, H 10,08, N 2,84. [M]⁺ 491. C₃₃H₄₉NO₂. Вычислено, %: C 80,60, H 10,04, N 2,85. M 491,75.

(10R,13R)-10,13-Диметил-17-(6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15, 16,17-додекагидро-1H-цикlopента[а]фенантрен-3-илизоникотинат (18). Выход 75 %, т. пл. 126–127 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3039, 2954, 2894, 2867, 1724 (C=O), 1595, 1561, 1466, 1446, 1409, 1384, 1373, 1348, 1326, 1280, 1218, 1202, 1123, 1084, 1063, 1031, 996, 979, 948, 925, 853, 840, 759, 706, 686, 663, 629, 597, 493, 457. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 207 (8000), 218 (8000), 263 (3000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 0,68 с (3H, Me, H₁₈), 0,86 д (3H, Me, H₂₆, J 2,3 Гц), 0,86 д (3H, Me, H₂₇, J 2,3 Гц), 0,91 д (3H, Me, H₂₁, J 6,5 Гц), 0,94–1,04 м (4H, 2CH₂), 1,06 с (3H, Me, H₁₉), 1,1–2,06 м (22H, CH₂+CH), 2,24–2,49 м (2H, H₄), 4,83–4,92 м (1H, H₃), 5,42 д (1H, H₆, J 4,6 Гц), 7,83 д (2H_{пиридин}, J 5,8), 8,75 д (2H_{пиридин}, J 5,7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12,03 (Me-18), 18,90 (Me-21), 19,52 (Me-19), 21,22 (CH₂), 22,74 (Me-27), 22,99 (Me-26), 24,00 (CH₂), 24,46 (CH₂), 27,93 (CH₂), 28,20 (CH), 28,40 (CH₂), 32,02 (CH), 32,10 (CH₂), 35,96 (CH), 36,35 (CH₂), 37,12 (CH₂), 38,22 (CH₂), 39,68 (CH₂), 39,88 (CH₂), 50,19 (CH), 56,31 (CH), 56,84 (CH), 75,79 (CH), 123,02 (2CH_{пиридин}), 123,31 (CH), 150,68 (2CH_{пиридин}), 36,79, 42,48, 138,15, 139,42, 164,64 (5C_{четв}). Найдено, %: C 80,92, H 10,08, N 2,84. [M]⁺ 491. C₃₃H₄₉NO₂. Вычислено, %: C 80,60, H 10,04, N 2,85. M 491,75.

Хинолін-8-ілникотинат (19). Выход 85 %, т. пл. 93–95 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3065, 3044, 1738 (C=O), 1630, 1591, 1501, 1473, 1420, 1394, 1371, 1277, 1236, 1198, 1174, 1137, 1099, 1063, 1050, 1021, 972, 913, 883, 862, 820, 793, 762, 740, 726, 699, 633, 620, 586, 467. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 216 (15000), 241 (32000), 264 (3000), 273 (2000), 313 (2000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,42 дд (1H_{хинолін}, J 8,3, 4,1 Гц), 7,47 ддд (1H_{піридин}, J 7,9, 4,9, 0,8 Гц), 7,57 с (1H_{хинолін}), 7,58 д (1H_{хинолін}, J 1,5 Гц), 7,77 м (1H_{хинолін}), 8,18 дд (1H_{піридин}, J 8,3, 1,5 Гц), 8,57 дт (1H_{хинолін}, J 8,0, 1,9 Гц), 8,85 – 8,88 м (2H, 1H_{піридин} + 1H_{хінолін}), 9,53 дд (1H_{піридин}, J 2,1, 0,7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 121,60 (CH_{хінолін}), 121,98 (CH_{хінолін}), 123,57 (CH_{хінолін}), 126,33 (CH_{піридин}), 126,45 (CH_{хінолін}), 136,13 (CH_{хінолін}), 138,04 (CH_{піридин}), 150,76 (CH_{хінолін}), 151,86 (CH_{піридин}), 154,05 (CH_{піридин}), 125,70, 129,72, 141,23, 147,42, 164,30 (5C_{четв.}). Найдено, %: C 72,28, H 4,05, N 11,16. [M]⁺ 250. C₁₅H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: C 71,99, H 4,03, N 11,19. M 250,25.

Хинолін-8-ілизонікотинат (20). Выход 80 %, т. пл. 148–149 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3056, 3040, 1746 (C=O), 1625, 1594, 1562, 1493, 1468, 1423, 1408, 1390, 1370, 1327, 1272, 1228, 1210, 1158, 1133, 1103, 1062, 1043, 1023, 990, 983, 867, 849, 819, 784, 771, 752, 727, 697, 677, 663, 628, 585, 563, 550, 454, 431, 420. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 242 (37000), 274 (4000), 319 (3000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,42 дд (1H_{хінолін}, J 8,4, 4,2 Гц), 7,56 с (1H_{хінолін}), 7,57 д (1H_{хінолін}, J 2,8 Гц), 7,77 м (1H_{хінолін}), 8,13 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,18 дд (1H_{хінодін}, J 8,3, 1,6 Гц), 8,85 дд (1H_{хінолін}, J 4,2, 1,6 Гц), 8,87 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 1,5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 121,43 (CH_{хінолін}), 122,02 (CH_{хінолін}), 123,69 (2CH_{піридин}), 126,30 (CH_{хінолін}), 126,55 (CH_{хінолін}), 136,12 (CH_{хінолін}), 150,76 (CH_{хінолін}), 150,91 (2CH_{піридин}), 129,72, 136,91, 141,04, 147,37 164,16 (5C_{четв.}). Найдено, %: C 72,29, H 4,06, N 11,17. [M]⁺ 250. C₁₅H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: C 71,99, H 4,03, N 11,19. M 250,25.

(R)-6-Метоксихінолін-4-іл-(1S,2S,4S,5R)-5-вінілхінукулідин-2-ілметил никотинат (21). Выход 70 %, т. пл. 153–154 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2930, 2862, 1726 (C=O), 1621, 1590, 1508, 1474, 1454, 1430, 1420, 1360, 1284, 1227, 1194, 1109, 1085, 1023, 988, 960, 913, 852, 830, 739, 720, 701. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 222 (31000), 264 (5000), 270 (5000), 322 (5000), 335 (5000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1,55–1,64 м (1H, CH), 1,65–1,83 м (2H, CH₂), 1,88–2,01 (2H, CH₂), 2,28–2,36 м (1H, CH), 2,64–2,77 м (2H, CH₂), 3,03–3,13 м (1H, CH), 3,15–3,24 м (1H, CH), 3,49–3,56 м (1H, CH), 3,98 с (3H, OMe), 4,99–5,06 м (2H, CH=CH₂), 5,79 –5,89 м (1H, CH=CH₂), 6,77 уш.с (1H, CH–O), 7,38 дд (1H_{аром}, J 9,2, 2,7 Гц), 7,40–7,44 м (2H_{аром}), 7,51 д (1H_{піридин}, J 2,0 Гц), 8,02 д (1H_{аром}, J 9,2 Гц), 8,30 дт (1H_{піридин}, J 8,0, 2,0 Гц), 8,73 д (1H_{аром}, J 4,6 Гц), 8,80 дд (1H_{піридин}, J 4,8, 1,6 Гц), 9,31 д (1H_{піридин}, J 1,8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24,49 (CH₂), 27,69 (CH), 27,98 (CH₂), 39,69 (CH), 42,75 (CH₂), 55,90 (OMe), 56,77 (CH₂), 59,49 (CH), 75,11 (CH–O), 101,46 (1CH_{аром}), 114,93 (CH=CH₂), 118,88 (1CH_{аром}), 122,16 (1CH_{аром}), 123,74 (1CH_{піридин}), 132,12 (1CH_{аром}), 137,41 (1CH_{піридин}), 145,01 (CH=CH₂), 147,61 (1CH_{аром}), 150,93 (1CH_{піридин}), 154,11 (1CH_{піридин}), 125,88, 127,02, 141,65, 143,24, 158,28, 164,51 (6C_{четв.}). Найдено, %: C 73,00, H 6,37, N 9,75. [M]⁺ 429. C₂₆H₂₇N₃O₃. Вычислено, %: C 72,71, H 6,34, N 9,78. M 429,51.

(R)-6-Метоксихінолін-4-іл-(1S,2S,4S,5R)-5-вінілхінукулідин-2-ілметил изонікотинат (22). Выход 73 %, т. пл. 59–60 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3033, 2983, 2940, 2867, 1728 (C=O), 1621, 1595, 1563, 1509, 1475, 1433, 1408, 1368, 1324, 1283, 1228, 1177, 1119, 1064, 1024, 992, 917, 852, 758, 708, 676. УФ спектр, λ_{max}, нм (ε): 207 (37000), 230 (30000), 276 (6000), 319 (3000), 333 (4000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1,45–1,54 м (1H, CH), 1,54–1,62 м (1H, CH), 1,63–1,72 м (1H, CH), 1,78–1,84 м (1H, CH), 1,85–1,94 (1H, CH), 2,17–2,26 м (1H, CH), 2,55–2,66 м (2H, CH₂), 2,95–3,12 м (1H, CH), 3,04–3,13 м (1H, CH), 3,41–3,49 м (1H, CH), 3,89 с (3H, OMe), 4,97–4,89 м (2H, CH=CH₂), 5,71 – 5,81 м (1H, CH=CH₂), 6,68 д (1H, CH–O, J 7,0 Гц), 7,29 дд (1H_{аром}, J 9,2, 2,6 Гц), 7,34 д (1H_{аром}, J 4,5 Гц), 7,42 д (1H_{аром}, J 2,6 Гц), 7,80 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 2,9 Гц), 7,94 д (1H_{аром}, J 9,2 Гц), 8,65 д (1H_{аром}, J 4,6 Гц), 8,72 дд (2H_{піридин}, J 6,0, 2,9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24,37 (CH₂), 27,47 (CH), 27,82 (CH₂), 39,51 (CH), 42,49 (CH₂), 55,59 (OMe), 56,55 (CH₂), 59,29 (CH), 75,27 (CH–O), 101,24 (1CH_{аром}), 114,62 (CH=CH₂), 118,65 (1CH_{аром}), 121,88 (1CH_{аром}), 122,75 (2CH_{піридин}), 131,88 (1CH_{аром}), 141,51 (CH=CH₂), 147,38 (1CH_{аром}), 150,48 (2CH_{піридин}), 126,83, 136,80, 142,93, 144,75, 158,04, 164,22 (6C_{четв.}). Найдено, %: C 73,00, H 6,37, N 9,75. [M]⁺ 429. C₂₆H₂₇N₃O₃. Вычислено, %: C 72,71, H 6,34, N 9,78. M 429,51.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)метилникотинат (23). Выход 69 %, маслообразный продукт. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2982, 2934, 2871, 1724 (C=O), 1593, 1509, 1477, 1446, 1422, 1392, 1370, 1327, 1286, 1194, 1173, 1105, 1069, 1040, 1028, 970, 854, 836, 809, 743, 702, 631, 603, 508, 431. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 213 (10000), 260 (8000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 4,71 с (2H, CH₂), 7,35 дд (1H_{пиридин}, J 7,9, 4,8, 0,8 Гц), 8,26 дт (1H_{пиридин}, J 8,0, 2,0 Гц), 8,69 дд (1H_{пиридин}, J 4,9, 1,7 Гц), 9,15 д (1H_{пиридин}, J 1,6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 61,05 (CH₂), 123,43 (1CH_{пиридин}), 137,31 (1CH_{пиридин}), 150,71 (1CH_{пиридин}), 153,10 (1CH_{пиридин}), 121,45, 126,47, 148,10, 153,08 166,04 (5C_{четв.}). Найдено, %: C 41,71, H 2,17, Cl 24,45, N 9,66, S 11,06. [M]⁺ 288. C₁₀H₆Cl₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 41,54, H 2,09, Cl 24,52, N 9,69, S 11,09. M 289,14.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)метилизоникотинат (24). Выход 70 %, т. пл. 54–55 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3029, 2954, 2920, 1739 (C=O), 1597, 1565, 1516, 1446, 1414, 1389, 1329, 1321, 1276, 1215, 1135, 1101, 1064, 1017, 993, 981, 893, 851, 827, 814, 756, 702, 687, 619, 583, 511. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 220 (10000), 258 (8000). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 5,41 с (2H, CH₂), 7,82 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 2,9 Гц), 8,72 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 2,9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 62,13 (CH₂), 123,00 (2CH_{пиридин}), 150,75 (2CH_{пиридин}), 126,11, 136,51, 148,94, 160,48, 164,50 (5C_{четв.}). Найдено, %: C 41,71, H 2,17, Cl 24,45, N 9,66, S 11,06. [M]⁺ 288. C₁₀H₆Cl₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 41,54, H 2,09, Cl 24,52, N 9,69, S 11,09. M 289,14.

Список использованных источников

1. Boatman, P. D. Nicotinic Acid Receptor Agonists / P. D. Boatman, J. G. Richman, G. Semple // Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 51, N 24. – P. 7653–7662. <https://doi.org/10.1021/jm800896z>
2. Трухачева, Е. П. Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии / Е. П. Трухачева, М. В. Ежов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 365–370.
3. Nicotinic acid and derivatives as multifunctional pharmacophores for medical applications / N. Sinthupoom [et al.] // European Food Research and Technology. – 2014. – Vol. 240, N 1. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1007/s00217-014-2354-1>
4. Nicotinic Acid / B. G. Brown [et al.] // Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease / ed. Christie M. Ballantyne. – 1st ed. – Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009. – Chap. 25. – P. 298–314. <https://doi.org/10.1016/B978-141605469-6.50029-9>
5. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action / A. Gille [et al.] // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 2008. – Vol. 48, N 1. – P. 79–106. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094746>
6. Rader, J. I. Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin / J. I. Rader, R. J. Calvert, J. N. Hathcock // The American Journal of Medicine. – 1992. – N 1. – P. 77–81. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90018-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90018-7)
7. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – М.: Химия, 2001. – 192 с.
8. Харкевич, Д. А. Фармакология: учеб. пособие / Д. А. Харкевич. – 10-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 908 с.
9. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учеб. пособие / В. Г. Кукес; под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. – 3-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 832 с.
10. Синтез и цереброваскулярная противоишемическая активность новых производных 5-гидроксиадамантан-2-она / Е. В. Курза [и др.] // Хим. фарм. журн. – 2018. – Т. 52, № 2. – С. 3–7.
11. Синтез и анксиолитическая активность сложных эфиров и амидов 4-амино-2,6-диметилникотиновых кислот / Т. А. Воронина [и др.] // Хим. фарм. журн. – 2001. – Т. 35, № 11. – С. 8–10.
12. Лукевиц, Э. Производные пиридина в арсенале лекарственных средств (обзор) / Э. Лукевиц // Химия гетероцикл. соед. – 1995. – № 6. – С. 723–734.
13. Ковганко, Н. В. Синтез 2-хлорникотинатов, никотината и пиразиноата 7-замещенных 19-нортестостеронов / Н. В. Ковганко, И. В. Долгопалец, Ю. Г. Чернов // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. науок. – 2018. – Т. 54, № 1. – С. 80–86. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-1-80-86>
14. Копелевич, В. М. Некоторые подходы к направленному поиску лекарств на основе никотиновой кислоты (обзор) / В. М. Копелевич, В. И. Гунар // Хим. фарм. журн. – 1999. – Т. 33, № 3. – С. 6–10.
15. Herbo-mineral based Schiff base ligand and its metal complexes: Synthesis, characterization, catalytic potential and biological applications / Kareem A. [et al.] // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 2016. – Vol. 160. – P. 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.03.030>
16. Дикусар, Е. А. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных, применение и биологическая активность / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, Н. Г. Козлов. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 612 с.
17. Физер, Л. Стероиды / Л. Физер, М. Физер. – 4-е изд. – М.: Мир, 1964. – С. 38–62.
18. Aniszewski, T. Alkaloids – secret of life / T. Aniszewski. – Amsterdam: Elsevier, 2007. – 335 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52736-3.X5000-4>
19. Сложные эфиры 1,2-азол-3-карбоновых кислот и хинина / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. – 2016. – Т. 72, № 2. – С. 46–50.

20. De Oliveira Silva, A. Recent Advances in the Synthesis and Reactivity of Isothiazoles / A. De Oliveira Silva, J. McQuade, M. Szostak // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2019. – Vol. 361, N 13. – P. 3050–3067. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900072>
21. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes / A. V. Kletskov [et al.] // Synthesis. – 2020 – Vol. 52, N 2. – P. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>
22. Bellina, F. Palladium Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling Reaction: An Overview of Recent Advances / F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi // Synthesis. – 2004. – Vol. 36, N 15. – P. 2419–2440. <https://doi.org/10.1055/s-2004-831223>
23. Bumagin, N. A. High-turnover aminopyridine-based Pd-catalysts for Suzuki–Miyaura reaction in aqueous media / N. A. Bumagin // Catal. Comm. – 2016. – Vol. 79. – P. 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2016.02.016>

References

1. Boatman P. D., Richman J. G., Semple G. Nicotinic Acid Receptor Agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 51, no. 24, pp. 7653–7662. <https://doi.org/10.1021/jm800896z>
2. Trukhacheva E. P., Ezhev M. V. Value of nicotinic acid in the current cardiology. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2011, vol. 7, no. 3, pp. 365–370 (in Russian).
3. Sinthupoom N., Prachayasittikul V., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. Nicotinic acid and derivatives as multifunctional pharmacophores for medical applications. *European Food Research and Technology*, 2014, vol. 240, no. 1, pp. 1–17. <https://doi.org/10.1007/s00217-014-2354-1>
4. Brown B. G., Canner P. L., McGovern M. E., Guyton J. R., Carlson L. A. Nicotinic Acid. Christie M. Ballantyne (ed.) *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009, pp. 298–314. <https://doi.org/10.1016/B978-141605469-6.50029-9>
5. Gille A., Bodor E. T., Ahmed K., Offermanns S. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2008, vol. 48, no. 1, pp. 79–106. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharm-tox.48.113006.094746>
6. Rader J. I., Calvert R. J., Hathcock J. N. Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin. *The American Journal of Medicine*, 1992, no. 1, pp. 77–81. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90018-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90018-7)
7. Soldatenkov A. T., Kolyadina N. M., Shendrik I. V. *Fundamentals of Organic Chemistry of Medicinal Substances*. Moscow, Khimiya Publ., 2001. 192 p. (in Russian).
8. Harkevich D. A. *Pharmacology*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010. 908 p. (in Russian).
9. Kukes V. G. *Clinical pharmacology and pharmacotherapy*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013. 832 p. (in Russian).
10. Kurza E. V., Avdyunina N. I., Gan'shina T. S., Maslennikov D. V., Turilova A. I., Pyatin B. M., Grushevskaya L. N., Zajceva N. M., Bol'shakova R. F., Kovalyov G. I., Vasil'eva E. V., Mirzoyan R. S. Synthesis and cerebrovascular anti-ischemic activity of new 5-hydroxyadamantan-2-one derivatives. *Chemical Pharmaceutical Journal*, 2018, vol. 52, no. 2, pp. 103–107. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1772-y>
11. Voronina T. A., Molodavkin G. M., Glazman O. M., ZHmurenko L. A., Lezina V. P. Synthesis and anxiolytic activity of 4-amino-2,6-dimethylnicotinic acid esters and amides. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Chemical Pharmaceutical Journal*, 2001, vol. 35, no. 11, pp. 8–10 (in Russian).
12. Lukevits E. Pyridine derivatives in the fund of drugs. *Khimiya geterotsiklicheskikh soedinenii = Chemistry of heterocyclic compounds*, 1995, no. 6, pp. 723–734 (in Russian).
13. Kauhanka M. U., Dolgopalets V. I., Charnou Yu. G. Synthesis of 2-chloronicotinates, nicotinate and pyrazinolate of 7-substituted 19-nortestosterones. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 54, no. 1, pp. 80–86 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-1-80-86>
14. Kopelevich V. M., Gunar V. I. Some approaches to the targeted search of drugs based on nicotinic acid (review). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Chemical Pharmaceutical Journal*, 1999, vol. 33, no. 3, pp. 6–10 (in Russian).
15. Kareem A., Laxmi, Arshad M., Nami S. A. A., Nishat N. Herbo-mineral based Schiff base ligand and its metal complexes: Synthesis, characterization, catalytic potential and biological applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2016, vol. 160, pp. 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.03.030>
16. Dikusar E. A., Potkin V. I., Kozlov N. G. *Vanillin benzaldehydes. Synthesis of derivatives, application and biological activity*. Saarbrücken, Deutschland, LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. 612 p.
17. Fiezer L., Fiezer M. *Steroids*. Moscow, Mir Publ., 1964, pp. 38–62 (in Russian).
18. Aniszewski T. *Alkaloids – secret of life*. Amsterdam, Elsevier, 2007. 335 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52736-3.X5000-4>
19. Dikusar E. A., Semenova E. A., Petkevich S. K., Kleckov A. V., Potkin V. I., Styopin S. G. Esters of 1,2-azole-3-carboxylic acids and quinine. *Vestnik farmacii [Pharmacy News]*, 2016, vol. 72, no. 2, pp. 46–50 (in Russian).
20. De Oliveira Silva, McQuade J., Szostak M. A. Recent Advances in the Synthesis and Reactivity of Isothiazoles. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2019, vol. 361, no. 13, pp. 3050–3067. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900072>
21. Kletskov A. V., Bumagin N. A., Zubkov F. I., Grudinin D. G., Potkin V. I. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes. *Synthesis*, 2020, vol. 52, no. 2, pp. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>
22. Bellina F., Carpita A., Rossi R. Palladium Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling Reaction: An Overview of Recent Advances. *Synthesis*, 2004, vol. 36, no. 15, pp. 2419–2440. <https://doi.org/10.1055/s-2004-831223>
23. Bumagin N. A. High-turnover aminopyridine-based Pd-catalysts for Suzuki–Miyaura reaction in aqueous media. *Catalysis Communications*, 2016, vol. 79, pp. 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2016.02.016>

Информация об авторах

Акишина Екатерина Александровна – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларусь (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: akishinaea@ifoch.bas-net.by

Казак Диана Викторовна – инженер-химик. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларусь (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: masya1067@mail.ru

Дикусар Евгений Анатольевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларусь (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Ekaterina A. Akishina – Postgraduate student, Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: akishinaea@ifoch.bas-net.by

Diana V. Kazak – Chemical Engineer. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: masya1067@mail.ru

Eugenij A. Dikusar – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by