



UDC 547.8

## PYRIDINE SALTS WITH MONO- AND DI-N-OXYPHTHALIMIDE ANION

Hanna O. Serhieieva\*<sup>1</sup>, Mykhajlo O. Kompanets<sup>2</sup>, Olena Ju. Nesterova<sup>1</sup><sup>1</sup>Oles Honchar Dnipro National University, 72 Gagarina Avenue, Dnipro 49010, Ukraine<sup>2</sup>L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry NAS of Ukraine, Kharkiv's'ke shose St., 50, Kyiv 02155, Ukraine

Received 3 December 2023; accepted 28 December 2023; available online 25 January 2024

### Abstract

Chemical modification of heterocyclic derivatives of pyridine salts of nicotinamide is a rather promising method of manufacturing medicinal products, considering their wide range of biological effects. Pyridine salts are also used in the production of aromatic substances, in organic synthesis, as well as in the synthesis of polymer products. Some of their derivatives are biologically and physiologically active compounds. However, modern trends in "green" chemistry involve the use of inexpensive reagents under the most mild conditions to obtain target products almost quantitatively. Therefore, we synthesized and studied new water-soluble derivatives of pyridine salts with mono- and di-N-oxyphtthalimide anion. The reactions were carried out by the interaction of a pyridine molecule (mono- and bicationic structure) with phtthalimide-N-oxyl sodium or argentum salt. These salts were obtained from N-hydroxyphtthalimide, which is an effective catalyst for radical reactions of 1,4-dihydropyridine oxidation with molecular oxygen followed by the formation of a bond with the phtthalimide-N-oxyl anion in the synthesis of pyridine salts. The method developed by us for the synthesis of pyridine salt derivatives with phtthalimide-N-oxyl anion was based on the mono- and bicationic structures of these heterocyclic compounds.

**Keywords:** pyridine salts; cordiamine; niketamide; nicotinic acid diethylamide; N-hydroxyphtthalimide; N-oxyphtthalimide anion.

## ПІРИДИНОВІ СОЛІ З АНІОНОМ МОНО- ТА ДИ-N-ОКСИФТАЛІМІДУ

Ганна О. Сергєєва\*<sup>1</sup>, Михайло О. Компанець<sup>2</sup>, Олена Ю. Нестерова<sup>1</sup><sup>1</sup>Дніпровський національний університет імені Олеса Гончара, просп. Гагаріна, 72, Дніпро, 49010, Україна<sup>2</sup>Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л. М. Литвиненко НАН України, Харківське шосе, 50, Київ, 02155, Україна

### Анотація

Хімічна модифікація гетероциклічних похідних піридинових солей нікотинаміду є досить перспективним методом виготовлення медикаментозних засобів, зважаючи на їх широкий спектр біологічного впливу. Піридинові солі також застосовують у виробництві душистих речовин, в органічному синтезі, а також в синтезі полімерних продуктів. Деякі їх похідні є біологічно та фізіологічно активними сполуками. Однак сучасні тенденції «зеленої» хімії передбачають використання недорогих реагентів у максимально м'яких умовах для отримання цільових продуктів майже кількісно. Тому нами було синтезовано та досліджено нові водорозчинні похідні піридинових солей з моно- та ди-N-оксифталімідним аніоном. Реакції проводили взаємодією піридинової молекули (моно- та бікатионної будови) з фталімід-N-оксильною сіллю натрію або аргентуму. Дані солі отримано з N-гідроксифталіміду, який є ефективним каталізатором радикальних реакцій окиснення 1,4-дигідропіридину молекулярним киснем із наступним утворенням зв'язку з аніоном фталімід-N-оксиду в синтезах піридинових солей. Розроблений нами метод синтезу похідних піридинових солей з фталімід-N-оксильним аніоном було закріплено на моно- та бікатионній структурах даних гетероциклічних сполук.

**Ключові слова:** піридинові солі; кордіамін; нікетамід; диетиламід нікотинової кислоти; N-гідроксифталімід; аніон N-оксифталіміду.

\*Corresponding author: e-mail: hannahryshchenko13@gmail.com

© 2023 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v31i4.292325

## Вступ

Поліфункціональні похідні піридинових солей входять до складу вітамінів, ферментів та лікарських препаратів (піроксикам, ізоніазид – протизапальний і протитуберкульозний засоби; діетон застосовується для захисту шкіри; амлодипін, нифедипін – для лікування стенокардії; кордіамін – як стимулятор центральної нервової та тонізатор серцево-судинної систем тощо), які використовують для профілактики, діагностики та лікування захворювань організму людини [1–28].

Наприклад, вітамін РР, або амід нікотинової кислоти, застосовується як протипеларгічний засіб, він є складовою частиною близько 100 ферментів, структурною одиницею коферментів НАД<sup>+</sup> (нікотинамідаденіндинуклеотид) та НАДФ<sup>+</sup> (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат), які разом із відповідними білками каталізують процес перенесення гідрогену [3–5; 9; 19; 25].

Описаний [3; 6–8] синтетичний підхід до катіонних похідних піридину. Були розроблені різні стратегії синтезу солей 1.1'-[3.5-біс(етоксикарбоніл)-4-фенілпіридин-2.6-дііл]диметилен}біспіридинію: електрохімічне, хімічне окиснення двозарядних катіонних 1.4-дигідропіридинів та нуклеофільне заміщення дибромпохідних піридину.

Існуючі на теперішній час методи синтезу похідних піридинових солей дають поштовх до пошуку та розробки більш простих, екологічно безпечних, недорогих вихідних сполук. Вони роблять цінний внесок в актуальність фундаментальних експериментів, що в перспективі збільшить швидкість досліджуваного процесу та приведе до високого виходу продукту реакцій [9; 29]. Тому нами були синтезовані нові похідні піридинові солі взаємодією з солями N-гідроксифталіміду (NHPI) [9–18], який є джерелом

високоелектрофільного фталімід-N-оксильного радикалу (PINO) [30] та аніону [1–2; 9; 20; 26; 31–32].

Мета даної роботи – синтез нових водорозчинних сполук піридинового ряду за розробленим нами методом та пошук шляхів приєднання моно- та ди-N-оксифталімідного аніону до різних піридинових молекул (моно- та бікатіонної будови), встановлення їх структури.

## Експериментальна частина

У аптечному препараті кордіаміні (нікетаміді) в ампулах міститься 25 % розчину диетиламіді нікотинової кислоти. Із препарату методом перегонки вилучали воду для ін'єкції та отримували прозору рідину зі специфічним запахом – диетиламід нікотинової кислоти (*N,N*-диетилнікотин-амід або *N,N*-диетилпіридин-3-карбоксамід) (**1**) [33].

Синтез [1; 9; 20; 28; 34–35] вихідних речовин 1-*N*-заміщених піридинових солей диетиламіді нікотинової кислоти здійснювали з C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>Cl (**a**) та CH<sub>3</sub>I (**b**) кип'ятінням в абсолютному CH<sub>3</sub>OH (т. кип. 64.7 °C) протягом 3 годин. Утворилися рідини зі специфічним запахом: безбарвний хлорбензилат *N,N*-диетилнікотинаміду (**2a**) та жовтий йодметилат *N,N*-диетилнікотинаміду (**2b**) (рис. 2).

Вихідну жовту піридинову сіль 1-{{3.5-біс(етоксикарбоніл)-4-феніл-6-(1-піридинілілметил)-1.4-дигідро-2-піридиніл} метил} піридинію дибромід (**3**) синтезували відповідно до методу, описаному в працях [3–8; 35].

Для подальшого приєднання фталімід-N-оксильного аніону до сполук (**2a-2b**; **3**) також були отримані вихідні темно-червоні солі з NHPI (**4**) [9; 32]: фталімід-N-оксильні солі натрію (**5**) та аргентуму (**6**) згідно з нашою роботою [9] (рис. 1).

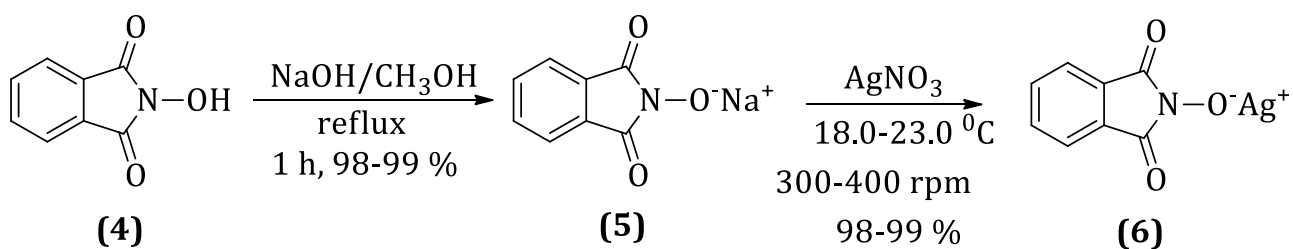


Fig. 1. Synthesis of sodium and argentum *N*-oxophthalimide

Рис. 1. Синтез *N*-оксифталімід натрію та аргентуму

Нові речовини фталімід-*N*-оксильні солі 1-*N*-бензил-*N,N'*-диетилнікотинаміду (**7a**) та 1-

*N*-метил-*N,N'*-диетилнікотинаміду (**7b**) (рис. 2) [1; 20] одержали взаємодією 0.1 моль

хлорбензилату та 0.1 моль йодметилату *N,N*-диетилнікотинаміду (**2a-2b**) із 0.1 моль солі *N*-оксифталіміду аргентуму (**6**) в 20 мл абсолютного  $\text{CH}_3\text{OH}$  відповідно. Реакції проводили за кімнатної температури 18.0–23.0 °C та постійному перемішуванні магнітною мішалкою 300–400 об/хв протягом 1 години. В ході обмінного процесу випадав осад  $\text{AgCl}$  або  $\text{AgI}$  відповідно, який відфільтровували. З фільтрату без нагрівання видаляли розчинник. Отримували оранжеві масла (**7a-7b**).

Піридинову сіль з двома аніонами *N*-оксифталіміду (**8**) (рис. 3) одержали взаємодією 0.1 моль солі 1-{{3.5-біс(етоксикарбоніл)-4-феніл-6-(1-піридинійілметил)-1.4-дигідро-2-піридиніл} метил} піридинію диброміду (**3**) із солями *N*-оксифталіміду по 0.2 моль натрію (**5**) та аргентуму (**6**) відповідно [2; 9; 26; 31].

Синтезували сполуку 1-{{3.5-біс(етоксикарбоніл)-4-феніл-6-(1-піридинійілметил)-1.4-дигідро-2-піридиніл} метил} піридинію дифталімід-*N*-оксиду (**8**) в 20 мл абсолютному  $\text{CH}_3\text{OH}$  за кімнатної температури 18.0–23.0 °C та постійному перемішуванні магнітною мішалкою 300–400 об/хв протягом 1 години за розробленим нами методом [9].

Всі отримані речовини зберігали в темному прохолодному місці.

Контроль за ходом реакцій, чистотою синтезованих сполук та визначення  $R_f$  здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Sorbfil ПТСХ-

АФ-А» в системі льодяна  $\text{CH}_3\text{COOH}$  та  $^*\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1), проявлення – пари йоду. Температура плавлення сполуки (**8**) визначалася експрес-методом [9].

Для нових синтезованих речовин нами були отримані деякі фізико-хімічні константи, будова нових сполук підтверджена за допомогою інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії [36] (ІЧ-спектри знімали на модулях ALPHA ATR есо ZnSe спектрометра «Bruker ALPHA FT-IR» в області 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ ):

Фталімід-*N*-оксильна сіль 1-*N*-бензил-*N,N'*-диетилнікотинаміду (**7a**): 3064–2977; 2940; 2839; 1717; 1620; 1583–1562; 1498–1442; 1367–1293; 1206–1150; 1115–952; 900–700.  $R_f = 0,71$ ;  $R_f^* = 0,67$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ . Оранжеве масло. Вихід, %: 98–99.

1-{{3.5-біс(етоксикарбоніл)-4-феніл-6-(1-піридинійілметил)-1.4-дигідро-2-піридиніл} метил} піридинію дифталімід-*N*-оксил (**8**): 3392; 3081–3058; 2978; 2939; 1714–1681; 1681; 1643–1632; 1632–1485; 1442–1365; 1286–1196; 1286–1196; 1166–1015; 972–748.  $R_f = 0,89$ .  $\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_{10}$ . Оранжева речовина. Т. пл. 113–116 °C. Вихід, %: 85–88.

### Результати та їх обговорення

Нами виконані дослідження невідомих раніше водорозчинних похідних 1-*N*-заміщених піридинових солей *N,N*-диетилпіридин-3-карбоксаміду (**7a-7b**) (рис. 2) та піридинової солі (**8**) (рис. 3) з фталімід-*N*-оксильним аніонами [1–2; 20; 26] відповідно до розробленого нами методу синтезу в роботі [9] в  $\text{CH}_3\text{OH}$  за кімнатних температур.

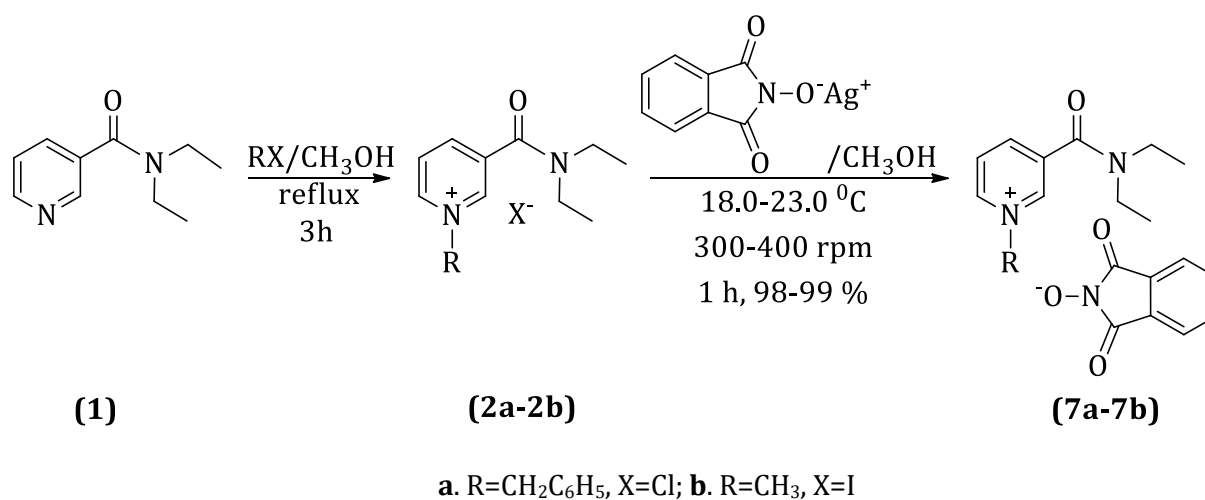


Fig. 2. Synthesis of derivatives of 1-*N*-substituted pyridine salts of nicotinic acid diethylamide and 1-*N*-substituted pyridine salts of *N,N*-diethylpyridine-3-carboxamide with *N*-oxyphthalimide anion

Рис. 2. Синтез похідних 1-*N*-заміщених піридинових солей диетиламід нікотинової кислоти та 1-*N*-заміщених піридинових солей *N,N*-диетилпіридин-3-карбоксаміду з аніоном *N*-оксифталіміду

Синтез нових речовин (**7a-7b**) із натрієвою сіллю *N*-оксифталіміду (**5**) ані за 18.0–23.0 °С, ані кип'ятінням в розчинниках не проводили в зв'язку з неможливістю виділення продуктів реакції за запропонованих нами умов та руйнуванням суміші під дією високих температур, згідно з роботою про похідні *N*-заміщених піридинових солей [9].

Фізико-хімічні дослідження синтезованої речовини (**7b**) інструментальними методами ІЧ спектроскопії провести не вдалося.

Нову оранжеву сполуку (**8**) отримали взаємодією вихідної речовини (**3**) та солі натрію (**5**) (рис. 3), але нам не вдалося її виділити в чистому вигляді за запропонованих нами умов. Проте з аргентумом (**6**) реакція проходила до кінця та без перешкод – спостерігали процес обміну, випадав сірувато-білий осад AgBr. Осад відфільтровували.

Маточний розчин залишали на чашці для упарювання для видалення розчинника за кімнатних температур [9]. Виростали кристали оранжевого кольору. Перекристалізацію робили згідно з методикою [9].

Нами було здійснено й інші синтези з приєднанням ди-*N*-оксифталімідного аніону до бікатіонної будови піридинію (**3**) – за умови зміни температурних умов. Досліджено синтез нової речовини (**8**) за температури кипіння розчинників CH<sub>3</sub>OH та диметилформаміду (ДМФА) – протягом 4 годин. Процес приєднання дифталімід-*N*-оксильного аніону за високих температур не відбувся в зв'язку з розпадом вихідних речовин в суміші [9].

Однак процес обміну аніонів легко проходить за кімнатних температур за 18.0–23.0 °С без нагрівання.

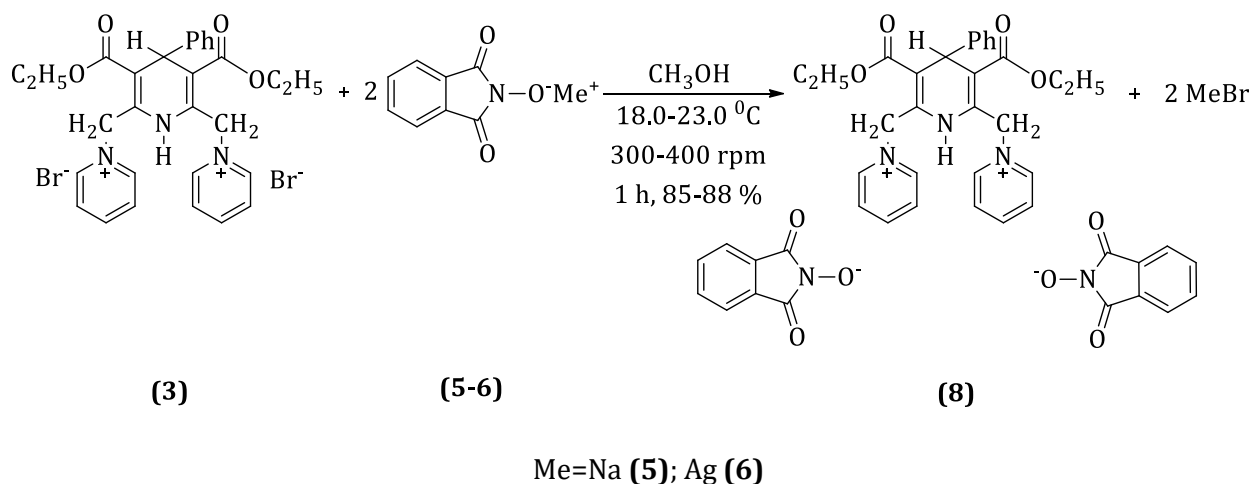


Fig. 3. Synthesis of pyridine salt with by diphthalimide-*N*-oxyl anion  
Рис. 3. Синтез піридинової солі з дифталімід-*N*-оксильним аніоном

ІЧ-спектр хлорбензилат нікетаміду (**2a**) має полоси поглинання в області 750–610 см<sup>-1</sup>, які відповідають коливанням зв'язків C-Cl. Даний ІЧ-спектр свідчить про утворення аніону Cl<sup>-</sup>, в порівнянні з відсутністю цих полос в спектрі вихідної речовини (**1**).

Наявність полос поглинання 1717 см<sup>-1</sup> (група C=O) та 1583–1562 см<sup>-1</sup> (ароматична група C-H) відповідають коливанням груп фталімід-*N*-оксильного аніону, а відсутність зв'язку C-Cl в області 750–610 см<sup>-1</sup> сполуки (**2a**) – свідчать про утворення нової сполуки (**7a**).

В ІЧ-спектрі сполуки (**8**): з'являється полоса поглинання групи C=O 1714–1681 см<sup>-1</sup> фталімід-*N*-оксильного аніону. Полоси поглинання 1643–1632 см<sup>-1</sup> відповідають коливанням ароматичної групи фталімід-*N*-оксильного аніону. Також відсутність зв'язку C-Br в області 750–610 см<sup>-1</sup> свідчить про

утворення нової сполуки (**8**) в порівнянні з полосами поглинання ІЧ-спектрів вихідної речовини (**3**), де вони є.

Встановлено, що незалежно від моно- чи бікатіонної структури молекули піридинового ряду реакція приєднання одного чи двох аніонів *N*-оксифталіміду проходить однаково легко відповідно до розробленого нами методу [9]: в абсолютному CH<sub>3</sub>OH за кімнатних температур 18–20 °С та постійному перемішуванні магнітною мішалкою 300–400 об/хв протягом 1 години. Зазначено залежність синтезу нових сполук від температурних умов – високі температури процесу в сумішах руйнують вихідні речовини.

Також нами з'ясована відсутність впливу складності гетероциклічної системи катіонних похідних солей піридинію на процес приєднання моно- чи ди-*N*-оксифталімідних

аніонів, оскільки утворення піридинових солей (**7a**; **8**) відбувалося згідно з обмінним механізмом.

У роботі порівняно дію різних форм піридинового ряду на приєднання фталімід-*N*-оксильного аніону, а саме: неокиснений 1.4-дигідропіридиновий цикл з двома катіонами ароматичного піридину (**8**) та окиснена молекула 1-*N*-заміщеної піридинової солі (**7a**). За нашими даними, 1.4-дигідропіридинове кільце не впливає на утворення нової сполуки (**8**), приєднання дифталімід-*N*-оксильного аніону відбувається шляхом реакційного обміну на бікатіони піридину бромід-аніонів (**3**). Дослідження впливу хімічного складу молекули (**3**) на процес приєднання двох аніонів фталімад-*N*-оксилу показало, що синтез нової сполуки (**8**) пов'язаний з наявністю двозарядних катіонів, а не головною групою молекули 1.4-дигідропіридину. Окиснений піридиновий цикл, що бере участь в утворенні речовин (**7a**; **8**), є активним, а неокиснений 1.4-дигідропіридиновий (**8**) – інактивується, що пояснює його не впливовість на синтез нової речовини згідно з будовою молекул.

Підтверджено [9], що приєднання аніону *N*-оксифталіміду до піридинових солей (**7a**; **8**) легко здійснюється за кімнатних температур. Спостерігали випадіння осадів AgCl та AgBr в системі з солями аргентуму відповідно. Осад AgBr нерозчинний в CH<sub>3</sub>OH, що полегшило виділення сполуки (**8**) в порівнянні з солями натрію за вищевказаних умов.

Показано, що нова піридинова сіль (**7a**) являє собою оранжеве масло, а речовина (**8**)

має кристалічну будову теж оранжевого кольору. Властивості молекул вихідних піридинових солей та продуктів реакції, такі як агрегатний стан та специфічний запах – залишилися однаковими, що вказує на відсутність впливу на ці ознаки аніону фталімід-*N*-оксилу в молекулах піридинію. Однак у ході синтезу зміна кольору вихідних речовин з безбарвного (**2a**) та жовтого (**3**) на оранжевий підтверджує утворення забарвлених піридинових солей з аніоном *N*-оксифталіміду (**7a**; **8**) та засвідчує не залежність процесу забарвлення від кількості фталімід-*N*-оксильних аніонів (моно- чи ди-) у будові нових солей.

Піридинові солі (**7a**; **8**) добре розчинні в воді, мають низьку розчинність у більшості органічних розчинників.

### Висновки

1. Закріплено метод синтезу похідних піридинових солей з фталімід-*N*-оксильним аніоном, який працює як на моно-, так і бікатіонній структурі даних гетероциклічних сполук за кімнатних температур.

2. Отримано нові, раніше не описані водорозчинні похідні піридинових солей з моно- та ди-*N*-оксифталімідним аніоном, їх будова підтверджена фізико-хімічними та спектральними даними.

3. Порівняно дію приєднання моно- та дифталімід-*N*-оксильних аніонів, які безперешкодно відбуваються за однаковим обмінним механізмом незалежно від кількості аніонів в молекулі піридинових солей.

### References

- [1] Hryshchenko, H. O., Didenko, O. S., Kompanets, M. O., Smoljnykova, T. Ju. (2014). [Pyridinium salts with *N*-oxyphtalimide anion]. XII All-Ukrainian conference of young scientists and students on topical issues of chemistry, Dnipropetrovsk, 91 (in Ukrainian).
- [2] Hryshchenko, H. O., Didenko, O. S., Smoljnykova, T. Ju., Nesterova, Ye. Yu. (2016). [Derivatives of pyridine salts of dilactone with phthalimide-*N*-oxyl anion]. XII All-Ukrainian conference of young scientists and students on topical issues of chemistry. Collection of works, Kharkiv, 8 (in Ukrainian).
- [3] Nesterova, Ye. Yu., Hryshchenko, H. O. (2013). [The main directions of development of the chemistry of 1.4-dihydropyridines – a review of the literature]. *Bulletin of Dnepropetrovsk University. Series «Chemistry»*, 21(19), 61–79 (in Russian). <https://doi.org/10.15421/081308>
- [4] Mesropyan, E. G., Buniatyan, Yu. A., Karapetyan, Z. T., Dang, M. T. (1969). [Method for producing spiro-*y*, *y*-dilactone-bis-(1.2-dioxypopyl-2-hydroxyethylmalonic ester) or spiro-*y*, *y*-dilactone-bis-(di-(1.2-dioxypopyl))malonic ester]. Pat. SU 271510 USSR, IPC C 07d 5/06. (No. 1301355/23-4) with the addition of application (No 1301356) 23-4. (in Russian).
- [5] Akhnazaryan, A. A., Khachatryan, L. A., Dangyan, M. T. (1969). [Method for preparing substituted *y,y*-dilactones of dicarboxylic acids] Pat. SU 317652 USSR, IPC C 07d 5/06. Declared on 18.III.1969 (No 1312896 23-4) with the addition of application No.; publ. 19.X. (in Russian).
- [6] Plotniece, A., Pajuste, K., Kaldre, D., Cekavicus, B., Vigante, B., Turovska, B., Belyakov, S., Sobolev, A., Duburs, G. (2009). Oxidation of cationic 1.4-dihydropyridine derivatives as model compounds for putative gene delivery agents. *Tetrahedron*, 65(40), 8344–8349. doi:10.1016/j.tet.2009.08.012
- [7] Rucins, M., Kaukulis, M., Plotniece, A., Pajuste, K., Pikun, N., Sobolev, A. (2022). 1.1'-{[3.5-Bis(dodecyloxycarbonyl)-4-(naphthalen-2-yl)-1.4-dihydropyridine-2.6-diyl]bis(methylene)}bis{4-[(E)-2-(naphthalen-2-yl)vinyl]pyridin-1-ium}dibromide. *Molbank*, 2022(3), M1396. <https://doi.org/10.3390/M1396>



- [8] Rucins, M., Pajuste, K., Sobolev, A., Plotniece, M., Pikun, N., Pajuste, K., Plotniece, A. (2020). Data for the synthesis and characterisation of 2.6-di(bromomethyl)-3.5-bis(alkoxycarbonyl)-4-aryl-1.4-dihydropyridines as important intermediates for synthesis of amphiphilic 1.4-dihydropyridines. *Data in Brief*, 30, 105532. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105532>
- [9] Serhieieva, H. O., Kompanets, M. O., Nesterova, O. Ju. (2023). [N-substituted pyridine salts with phthalimide-N-oxyl anion]. *Journal of Chemistry and Technologies*, 31(3), 437–442 (in Ukrainian). [doi: 10.15421/jchemtech.v31i3.286682](https://doi.org/10.15421/jchemtech.v31i3.286682)
- [10] Chen, Ma. R., Wang, W., Yi, L., Xiao, X., Gao, Y., Zhang, X., Tang, J., Yang, X., Meng, Ch., Zheng, X., Xiao, A. (2019). N-oxyl radicals trapped on zeolite surface accelerate photocatalysis. *ACS Catalysis*, 9(11), 10448–10453. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b03737>
- [11] Mancini, M. Di B., Gelsomino, A. D., Stefano, S. Di, Fratelloreto, F., Lapi, A., Lanzalunga, O., Olivo, G., Sajeva, S. (2021). Change of selectivity in C-H functionalization promoted by nonheme iron(IV)-oxo complexes by the effect of the N-hydroxyphthalimide HAT mediator. *ACS Omega*, 6(40), 26428–26438. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03679>
- [12] Zhu, Zh., Zhang, Q., Xie, D., Liu, H., Wang, H., Shi, L., Chen, Ch. (2022). Photo- and solvent-mediated production of the highly reactive N-oxyl radical and its efficient catalytic oxidation of hydrocarbons at ambient temperature. *ACS Sustainable Chemistry. Engineering*, 10(41), 13765–13774. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.2c03985>
- [13] Kushch, O. V., Hordieieva, I. O., Novikova, K. V., Litvinov, Y. E., Kompanets, M. O., Shendrik, A. N., Opeida, I. A. (2020). Kinetics of N-oxyl radicals' decay. *Journal of Organic Chemistry*, 85(11), 7112–7124. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00506>
- [14] Kushch, O. V., Hordieieva, I. O., Kompanets, M. O., Zosenko, O. O., Opeida, I. A., Shendrik, A. N. (2021). Hydrogen atom transfer from benzyl alcohols to N-oxyl radicals. Reactivity parameters. *Journal of Organic Chemistry*, 86(5), 3792–3799. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02595>
- [15] Zhuk, T., Babkina, V. (2023). [Potential of N-hydroxyphthalimide for large-scale CH-oxidations]. *European Science*, 3(16-03), 65–83 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.30890/2709-2313.2023-16-03-014>
- [16] Yang, Ch., Farmer, L. A., Pratt, D. A., Maldonado, S., Stephenson C. R. J. (2021). Mechanism of electrochemical generation and decomposition of phthalimide-N-oxyl. *Journal of the American Chemical Society*, 143(27), 10324–10332. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c04181>
- [17] Cinco, M. Á. B., Wu, G., Telsler, J., Hayton, T. W. (2022). Structural and spectroscopic characterization of a zinc-bound N-oxyphthalimide Radical. *Inorganic Chemistry*, 61(34), 13250–13255. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c01765>
- [18] Anderson, T. E., Woerpel, K. A. (2020). Strain-promoted oxidation of methylenecyclopropane derivatives using N-hydroxyphthalimide and molecular oxygen in the dark. *Organic Letters*, 22(14), 5690–5694. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02075>
- [19] Dubur, G. Ya., Bisenieks, E. A., Uldrikis, Ya. R., Ivanov, Ye. V., Ponomareva, T. V., Merkushev, G. N., Yakubovskiy-Lipskiy, Yu. O. (1990). [Radioprotector "Dieton"]. Latvian SSR patent SU 15636996 (A1). (in Russian).
- [20] Hryshchenko, H. O. (2016). [Reactions of 1-N-substituted pyridine salts with phthalimide-N-oxyl salts]. *Modern trends in the development of science in Ukraine: materials of the international scientific and practical conference of young scientists, Rivne*, 171 (in Ukrainian).
- [21] Mauricio, J. D. (1963). Nikethamide as a respiratory analeptic. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 185(2), 69–74. [doi:10.1001/jama.1963.03060020029016](https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060020029016).
- [22] Eckenhoff, J. E., Hafkenschiel, J. H. (1947). The effect of nikethamide on coronary blood flow and cardiac oxygen metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 91(4), 362–369.
- [23] Murray, W. D., Grant, I. W. B. (1966). Nikethamide and aminophylline in ventilatory failure. *Scottish Medical Journal*, 11(3), 89–98. [doi:10.1177/003693306601100303](https://doi.org/10.1177/003693306601100303)
- [24] Peppin, J. F., Pergolizzi Jr, J. V., Fudin, J., Meyer, T. A., Raffa, R. B. (2021). History of respiratory stimulants. *Journal of Pain Research*, 14, 1043–1049. [doi:10.2147/JPR.S298607](https://doi.org/10.2147/JPR.S298607)
- [25] Mardashko, O. O., Jasynenko, N. Je. (2008). [Biological and bioorganic chemistry: Education. manual]. Odesa: Odessa State Medical University. (in Ukrainian).
- [26] Hryshchenko, H. O., Didenko, O. S., Smoljnykova, T. Ju., Nesterova, Ye. Yu., Kompanets, M. O. (2016). [Pyridinium salts with N-oxyphthalimide anion]. XVIII International youth scientific and practical conference "Man and Space", Dnipropetrovsk, 150 (in Ukrainian).
- [27] Yedase, G. S., Venugopal, S., Arya, P., Yatham, V. R. (2022). Catalyst-free Hantzsch ester-mediated organic transformations driven by visible light. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 11(10). <https://doi.org/10.1002/ajoc.202200478>
- [28] Sadri, Z., Behbahani, F. K. (2020). Synthesis of spiro1.4-Dihydropyridines: A Review. *Current Organic Synthesis*, 17(5), 324–343. <https://doi.org/10.2174/1570179417666200415150027>
- [29] Hryshchenko, H. O., Kramarjov, S. M. (2017). [Study of the growth-regulating activity of new derivatives of pyridine salts with the anion of N-oxyphthalimide]. Tenth Ukrainian scientific conference of students, postgraduates and young scientists with international participation "Chemical problems of today", Vinnitsa, 120 (in Ukrainian).
- [30] Zhuk, T., Babkina, V. (2023). [Potential of N-hydroxyphthalimide for large-scale CH-oxidations]. *European Science*, 3(16-03), 65–83 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.30890/2709-2313.2023-16-03-014>
- [31] Balackaja, T. L., Lavrychenko, Y. V., Hryshchenko, H. O. (2013). [Pyridinium salts with N-oxyphthalimide anion]. XI All-Ukrainian conf. of young scientists and students on topical issues of chemistry, Dnipropetrovsk, 96 (in Ukrainian).
- [32] Dekamin, M. G., Moghaddam, F. M., Saeidian, H., Mallakpour, Sh. (2006). The performance of phthalimide-N-oxyl anion. *Monatshefte fur Chemie Chemical Monthly*, 137, 1591–1595. <https://doi.org/10.1007/s00706-006-0553-6>
- [33] Howard, W., Chambers, Casida, J. E. (1967). Chambers protective activity of nicotinic acid derivatives and their 1-alkyl-p- and 1-alkyld-pyridones against selected neurotoxic agents. *Toxicology and applied pharmacology*, 105–118.
- [34] Ivanovskiy, A. P., Shikhanov, V. A., Kutin, A. M., Korshunov, M. A., Kazankin, V. A., Shkarnikov, Ye. N. (1977). [Method for producing alkylpyridines]. Pat.

- 
- 567724 USSR, IPC C 07D 213/08, No 2047432/04. (in Russian).
- [35] Fater, V., Meyer, Kh., Bossert, F. (1977). [Method for preparing 1,4-dihydropyridines or their salts]. Pat. SU 509221 USSR, No 1926944/2050563/23-4. (in Russian).
- [36] Kazitsyna, L. A., Kupletskaya, N. B. (1979). [*Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in organic chemistry*]. Moskow, USSR: Moscow University Press (in Russian).