

**С.С. ЛАЕВ  
Н.Ф. САЛАХУТДИНОВ**

# **ПРЕПАРАТИВНАЯ ХИМИЯ АЛКАЛОИДОВ**

**2**

**Гемитерпеноидные производные индола,  
монотерпеноидные производные индола  
(тип *Corynanthe*),  
производные хинолизидина**

THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES  
Siberian Branch  
N.N. VOROZHTSOV NOVOSIBIRSK INSTITUTE  
OF ORGANIC CHEMISTRY SB RAS

S.S. LAEV  
N.F. SALAKHUTDINOV

## PREPARATIVE CHEMISTRY OF ALKALOIDS 2

---

**Semiterpenoid indole derivatives,  
monoterpenoid indole derivatives  
(*Corynanthe* type),  
quinolizidine derivatives**



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
Сибирское отделение  
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
им. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СО РАН

С.С. ЛАЕВ  
Н.Ф. САЛАХУТДИНОВ

## ПРЕПАРАТИВНАЯ ХИМИЯ АЛКАЛОИДОВ 2

Гемитерпеноидные производные индола,  
монотерпеноидные производные индола  
(тип *Corynanthe*),  
производные хинолизидина

Академиздат  
Новосибирск, 2019

Препаративная химия алкалоидов. Ч. 2. Гемитерпеноидные производные индола, монотерпеноидные производные индола (тип *Corynanthe*) производные хинолизидина. — С. С. Лаев, Н. Ф. Салахутдинов. — Новосибирск : Изд-во Академиздат, 2019. — 295 с.

**ISBN: 978-5-6041788-1-2**

Монография представляет собой первый в мировой литературе сборник препаративных методик, базирующийся на превращениях широко распространенных в природе алкалоидов – гемитерпеноидных и монотерпеноидных (тип *Corynanthe*) производных индола и производных хинолизидина. Большое внимание уделено методам получения синтонов, которые могут быть использованы широким кругом синтетиков. На особом месте стоят методики синтеза биологически активных соединений. В книге приведены методики получения свыше 800 соединений, для многих продуктов даны несколько альтернативных методик синтеза. Настоящая монография является второй частью серии книг, посвященных препаративной химии алкалоидов. Книга адресуется научным сотрудникам, аспирантам, студентам, рекомендуется для практикумов по общей и специальной органической химии

Академиздат  
2019



ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ГЕМИТЕРПЕНОИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА .....	7
1.1. Получение гемитерпеноидных производных индола .....	9
1.2. Превращения гемитерпеноидных производных индола.....	14
1.2.1. Производные лизергиновой кислоты .....	14
1.2.2. Другие производные по положению 8.....	23
1.2.3. Производные по положению 2 .....	38
1.2.4. Производные по положению 1 .....	48
1.2.5. Производные по другим положениям .....	56
ГЛАВА 2. МОНОТЕРПЕНОИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА	
(ТИП <i>CORYNANTHE</i> ).....	72
2.1. Получение алкалоидов типа <i>Corynanthe</i> .....	76
2.2. Превращения алкалоидов типа <i>Corynanthe</i> .....	84
2.2.1. Производные стрихнина, не содержащие заместителей	
в бензольном кольце .....	84
2.2.2. Производные стрихнина по бензольному кольцу.....	97
2.2.3. Производные бруцина.....	105
2.2.4. Альдегид Виланда-Гумлиха и его производные.....	112
2.2.5. Производные митрагинина.....	117
2.2.6. Производные иохимбина.....	127
2.2.7. Производные изомеров иохимбина.....	141
2.2.8. Производные резерпина.....	152
2.2.9. Производные аймалина.....	169
2.2.10. Производные акуаммицина, стрихноспермина,	
аймалицина и вобазина .....	175
ГЛАВА 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИЗИДИНА .....	185
3.1. Выделение и синтез производных хинолизидина .....	189
3.2. Превращения лупинина и его производных.....	201
3.2.1. Эфиры лупинина .....	201
3.2.2. Другие производные лупинина .....	209
3.2.3. Аминолупинан и его производные .....	219
3.3. Превращения нуфаридина и его производных .....	224
3.4. Превращения цитизина и его производных .....	229
3.4.1. Амиды цитизина.....	229
3.4.2. <i>N</i> -Алкильные и <i>N</i> -арильные производные цитизина .....	238
3.4.3. Функционализация 2-пиридинового ядра цитизина.....	252
3.4.4. Другие производные цитизина .....	268
3.5. Превращения производных спартеина.....	274
3.6. Превращения матрина и его производных .....	283
SUMMARY .....	295

## ВВЕДЕНИЕ

Настоящая монография является второй частью серии книг, посвященных препаративной химии истинных алкалоидов – группе азотсодержащих гетероциклических соединений природного происхождения, чаще всего растительного, обладающих свойствами основания. Многие алкалоиды обладают выраженной физиологической активностью, оказывают лечебное действие в малых дозах.

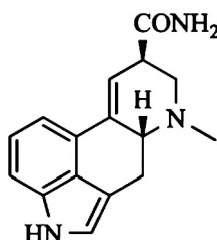
Во втором томе приводятся отобранные из оригинальных источников и не подвергавшиеся дополнительной проверки методики синтеза гемитерпеноидных и монотерпеноидных (тип *Corynanthe*) производных индола и производных хинолизидина. Эти соединения, получаемые из доступных растительных веществ, имеют значение в качестве синтонов для самых различных направлений использования. Особую важность имеет получение соединений, обладающих фармакологической активностью.



## ГЛАВА 1.

### ГЕМИТЕРПЕНОИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

#### Эргин (лизергамид)



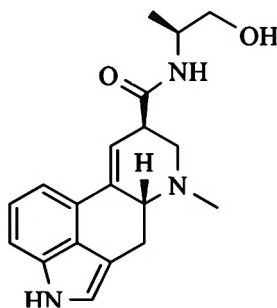
**CAS Number.** 478-94-4

**Внешний вид.** Бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 135 °С (с разложением).

**Нахождение в природе.** Эргин (амид *D*-лизергиновой кислоты, которая, в свою очередь, образуется в процессе многоступенчатой реакции из триптофана) был впервые обнаружен в 1930-х годах. Содержится в семенах ипомеи и гавайской розы и является психоактивным веществом. Может быть получен при гидролизе эрготамина и других алкалоидов спорыньи.

**Применение.** Применяется в основном в качестве рекреационного психоактивного вещества. В высоких дозах (> 1 мг) может вызвать галлюцинации и эйфорию. Как и другие психоделики, не вызывает ни физическую и, как правило, ни психическую зависимости.

#### Эргометрин (эргобазин)



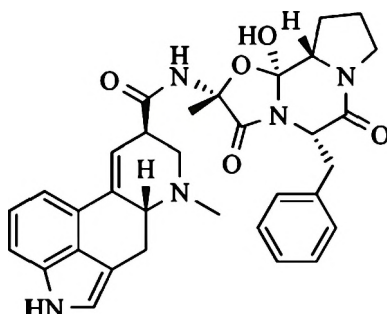
**CAS Number.** 60-79-7

**Внешний вид.** Кристаллизуется с растворителем из бензола в виде игл и из метилэтилкетона в виде призм белого цвета. Высушенное основание имеет т. пл. 162–163 °С (с разложением),  $[\alpha]_D^{25} = -44$  (CHCl<sub>3</sub>). Эргометрин отличается от прочих алкалоидов спорыньи большей растворимостью в воде и очень малой растворимостью в хлороформе. Изомером эргометрина является эргометринин.

**Нахождение в природе.** Эргометрин ( $\beta$ -пропаноламид *D*-лизергиновой кислоты) впервые описан в 1932 году. Является одним из главных алкалоидов спорыньи. Сама спорынья является зимующей формой гриба *Claviceps purpurea*, паразитирующего на злаках.

**Применение.** В связи с влиянием на мускулатуру матки имеет применение в акушерско-гинекологической практике для остановки маточных кровотечений и ускорения сокращения матки. В действии на мускулатуру матки эргометрин превосходит другие алкалоиды. Применение самой спорыньи в гинекологической практике практиковалось с 16 века.

### Эрготамин



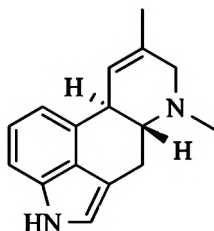
#### CAS Number. 113-15-5

**Внешний вид.** Кристаллизуется из водного ацетона или чистого бензола в виде призм, содержащих растворители. Свободное от растворителя основание имеет т. пл. 213–214 °С,  $[\alpha]_D^{25} = -155$  (CHCl<sub>3</sub>), нерастворимо в воде. Эрготамин образует хорошо кристаллизующиеся соли. Изомером эрготамина является эрготаминин.

**Нахождение в природе.** Эрготамин (амид лизергиновой кислоты, являющимся производным полипептидов) впервые описан Штоллем в 1918 году. Является одним из главных алкалоидов спорыньи.

**Применение.** В медицине применяется в виде гидротартрата. Назначается при маточных кровотечениях, при спазмах сосудов и гипертонической болезни, в составе комбинированных препаратов для лечения головных болей сосудистого генеза и неврозах.

### Агроклавин



#### CAS Number. 548-42-5

**Внешний вид.** Твердое вещество с т. пл. 198–203 °С.

**Нахождение в природе.** Продуценты агроклавина (8,9-дидегидро-6,8-диметилэрголина) распространены в природе и часто поражают сельскохозяйственные



растения. Агроклавин может синтезироваться грибами разных родов, однако, основными продуцентами этого алкалоида являются различные виды грибов рода *Claviceps*.

**Применение.** Агроклавин обладает антипаркинсоническим действием, противоопухолевой и антибиотической активностями. Полусинтетические производных агроклавина обладают более выраженными цитостатической и иммуномодулирующей активностями по отношению к опухолевым клеткам.

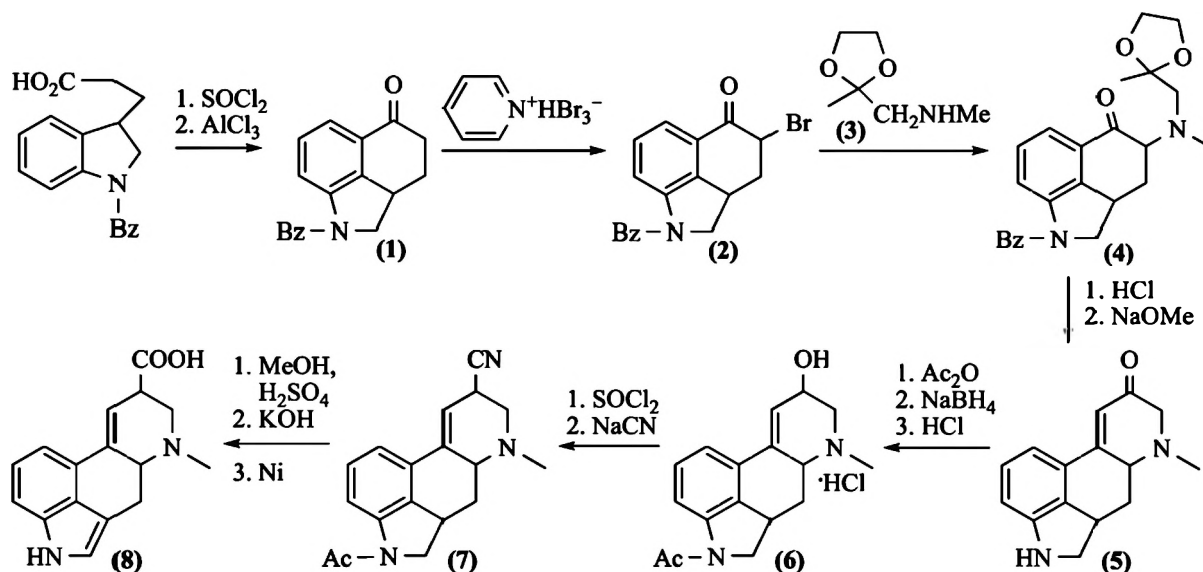
Википедия. [https://ru.wikipedia.org/wiki/Эргин\\_\(вещество\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Эргин_(вещество))

Орехов А.П. // Химия алкалоидов. – Москва: Издательство Академии наук СССР. – 1955. – 863 с.

Способ получения агроклавина [Электронный ресурс]: патент РФ 2260052С2 / Аринбасаров М.У., Бойченко Л.В., Зеленкова Н.Ф., Бойченко Д.М. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=RU&NR=2260052C2&KC=C2&FT=D&ND=3&date=20050910&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=RU&NR=2260052C2&KC=C2&FT=D&ND=3&date=20050910&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Sep. 10, 2005).

## 1.1. Получение гемитерпеноидных производных индола

### Синтез DL-лизергиновой кислоты



К 118 г (0.4 моль) 1-бензоил-3-(β-карбоксиэтил)-2,3-дигидроиндола добавляли 200 мл свежеперегнанного тионилхлорида. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 0.5 ч, затем нагревали 20 мин на кипящей водяной бане. Избыток реагента упаривали в вакууме при температуре ниже 30 °С, сырой хлорангидрид растворяли в 200 мл сухого сероуглерода. Раствор хлорангидрида добавляли постепенно к интенсивно перемешиваемой суспензии 240 г хлорида алюминия в 1750 мл сероуглерода, при этом наблюдали затруднения при перемешивании реакционной массы. Смесь кипятили при перемешивании в течение 1 ч, затем охлаждали и тщательно разлагали,

добавляя 500 г льда, 250 мл концентрированной соляной кислоты и 500 мл воды. Во время разложения реакцию смесь перемешивали, охлаждали и периодически отгоняли растворитель в вакууме. После полного разложения остатки сероуглерода упаривали в вакууме, продукт экстрагировали 2 л бензола. Экстракт тщательно промывали 2 М раствором гидроксида натрия (3x170 мл), затем водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме до небольшого объема. К остатку медленно приливали эфир, при этом наблюдали образование желтого кристаллического осадка соединения (1). Осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Получали 85.3 г (выход 77%) продукта с т. пл. 146–147 °С.

Раствор 304.7 г (1.1 моль) соединения (1) в 2200 мл ледяной уксусной кислоты нагревали до 40 °С, освещали колбу лампой накаливания мощностью 250 Вт, затем при перемешивании добавляли порциями в течение 5 мин 352 г (1.1 моль) трибромида пиридина. Реакционную смесь нагревали до 60 °С и выдерживали при этой температуре в течение 0.5 ч. Затем смесь обрабатывали с активированным углем, после его удаления смесь концентрировали в вакууме до небольшого объема. К остатку добавляли 2200 мл хлороформа, полученный раствор промывали несколько раз водой, сушили сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток кристаллизовали из 2200 мл смеси уксусной кислоты и эфира (1:1). Получали 270 г (выход 69%) соединения (2) с т. пл. 180.5–181.5 °С.

Раствор 270 г (0.76 моль) соединения (2) и 307 г (2.35 моль) этиленкетала (3) в 4500 мл сухого бензола кипятили в атмосфере азота в течение 21 ч. Смесь охлаждали и отфильтровывали 151 г гидробромида этиленкетала (3). Фильтрат промывали несколько раз холодной водой, затем экстрагировали 2500 мл холодной разбавленной соляной кислоты, полученной из 150 мл концентрированной кислоты. Полученный кислый экстракт сразу добавляли к избытку разбавленного раствора гидроксида натрия, охлажденного льдом. Продукт экстрагировали 1 л хлороформа. Экстракт сушили сульфатом магния, обрабатывали активированным углем, затем фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из ацетона, получали 220 г (выход 71%) соединения (4) с т. пл. 135–136 °С.

Раствор 20.0 г соединения (4) в смеси 250 мл концентрированной соляной кислоты и 250 мл воды выдерживали в атмосфере азота при 37 °С в течение 5 дней. Смесь охлаждали, обрабатывали активированным углем, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме до небольшого объема. К остатку добавляли избыток бикарбоната натрия и продукт экстрагировали холодным хлороформом. После упаривания растворителя в вакууме при комнатной температуре сырой продукт измельчали и суспендировали в 75 мл смеси бензола и эфира (1:1), затем отфильтровывали. Получали 9.8 г (выход 77%) 5-кето-4-(*N*-метил-*N*-ацетониламино)-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз[*cd*]индола с т. пл. 105–107 °С, после перекристаллизации из смеси бензола и эфира или из этанола т. пл. 109–110 °С.

К 25.0 г полученного соединения в 550 мл абсолютного этанола при температуре –15 °С и перемешивании в атмосфере азота добавляли 16.9 г метилата натрия и реакцию смесь перемешивали при –10 °С в течение 10 мин. Затем реакцию смесь охлаждали до –25 °С, осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера, промывали небольшим количеством холодного этанола и эфира. Сырой продукт, содержащий не-

большое количество метилата натрия, сразу суспендировали в небольшое количество воды, затем вновь отфильтровывали и промывали небольшими количествами холодной воды, холодного этанола и эфира. Получали 16.2 г (выход 69%) соединения (5), т. пл. 145–147 °С, после перекристаллизации из водного этанола т. пл. 155–157 °С.

К 80 мл холодного уксусного ангидрида добавляли 24.0 г соединения (5). Реакционную смесь выдерживали при 25 °С в течение 5 мин, затем охлаждали, продукт отфильтровывали и промывали эфиром. Получали 20.5 г (выход 76%) ацетильного производного, т. пл. 167–170 °С. После частичного упаривания фильтрата получали дополнительную порцию продукта (общий выход 82%). После перекристаллизации продукта из смеси ацетона и этанола т. пл. 169–170 °С.

К смеси 150 мл метанола и 10 мл воды добавляли 10.0 г полученного ацетильного производного, а затем 1.5 г боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем упаривали до небольшого объема и добавляли смесь 15 мл концентрированной соляной кислоты и 60 мл воды. Затем смесь охлаждали, гидрохлорид (6) отфильтровывали и промывали метанолом. Получали 9.0 г (выход 79%) продукта, после перекристаллизации из водного этанола т. пл. 245–246 °С (с разложением).

К раствору 3.1 г гидрохлорида (6) в 75 мл жидкого диоксида серы, находящегося в стеклянном вкладыше стального автоклава добавляли 1.2 мл тионилхлорида, затем автоклав закрывали и реакционную смесь выдерживали 6 ч при 25 °С. По окончании реакции диоксид серы упаривали, к остатку медленно добавляли сухой эфир. Аморфный гидрохлорид 4-ацетил-9-хлор-7-метил-4,5,5а,6,6а,7,8,9-октагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолина отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Получали 3.5 г продукта с т. пл. 130–135 °С.

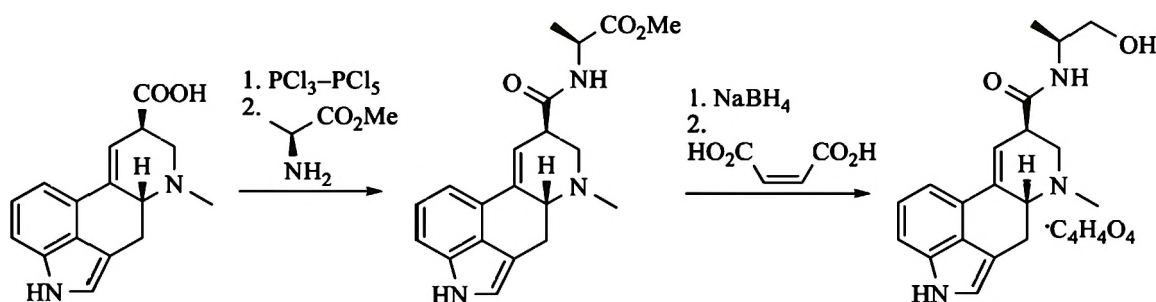
К 300 мл охлажденного цианистого водорода добавляли при перемешивании 40 г сухого измельченного цианида натрия, а затем 7.5 г полученного сырого аморфного гидрохлорида. Реакционную смесь перемешивали 30 мин, затем растворитель быстро упаривали в вакууме при температуре ниже 10 °С. К остатку добавляли охлажденный хлороформ и ледяную воду и получившуюся смесь фильтровали. Органическую фазу отделяли, водную дважды экстрагировали хлороформом. Объединенный экстракт сушили сульфатом магния, обесцвечивали и упаривали в вакууме. Сырой продукт кристаллизовали из этилацетата, получали 3.3 г (выход 54% на соединение (6)) соединения (7), т. пл. 172–174 °С. После перекристаллизации из того же растворителя т. пл. 181–182 °С.

К охлажденной смеси 1.0 г соединения (7), 15 мл метанола и 0.25 мл воды медленно добавляли 2 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь запаивали в стеклянную ампулу в атмосфере азота и нагревали при 100 °С в течение 24 ч. По окончании реакции смесь обрабатывали с активированным углем, фильтровали и упаривали в вакууме до объема 10 мл, после чего выливали в смесь 30 мл хлороформа, льда и 10 г бикарбоната натрия. Слой хлороформа отделяли, водный слой экстрагировали хлороформом (3x10 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом магния, затем упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт кристаллизовали из бензола, получали 0.51 г (выход 53%) 9-карбометокси-7-метил-4,5,5а,6,6а,7,8,9-октагидроиндоло[4,3-*fg*]хинолина, т. пл. 159–160 °С. После перекристаллизации из этилацетата т. пл. 160–161 °С.

Смесь 3.9 г полученного метилового эфира и 78 мл 1.5%-ного раствора гидроксида калия кипятили 30 мин в атмосфере азота. Затем добавляли 8.5 г гидроарсената натрия и 16 г никеля Ренея, предварительно деактивированного кипячением в ксилоле, после чего реакционную смесь кипятили при перемешивании в атмосфере азота в течение 20 ч. Раствор обрабатывали с активированным углем, фильтровали, а затем подкисляли до pH ~6. Лизергиновую кислоту (8) отфильтровывали и промывали водой. Получали 1.04 г продукта с т. пл. 240–242 °С (с разложением). Дополнительно из фильтрата извлекали еще 0.16 г продукта с т. пл. 233–235 °С (с разложением), общий выход при этом составил 30%.

Kornfeld E.C., Fornfeld E.J., Kline G.B.; Mann M.J.; Morrison D.E., Jones R.G., Woodward R.B. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – Vol. 78. – P. 3087-3114.

### Получение эргометрина малеата



К смеси 30 г свежеперегнанного трихлорида фосфора и 30 мл безводного ацетонитрила добавляли 2.0 г *D*-лизергиновой кислоты, высушенной в вакууме при 130 °С, а затем при перемешивании по каплям прибавляли раствор 2 г пентахлорида фосфора в 40 мл трихлорида фосфора, поддерживая температуру реакционной массы ниже 0 °С. По мере протекания реакции гидрохлорид хлорангидрида лизергиновой кислоты выпадает в осадок. По окончании прибавления осадок отфильтровывали и сразу промывали легким петролевым эфиром. Маточник упаривали досуха, остаток растирали с ТГФ, затем добавляли легкий петролевым эфир. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали легким петролевым эфиром. Получали гидрохлорид хлорангидрида с выходом 85%.

К смеси 150 мл абсолютного хлороформа и 50 мл абсолютного изопропанола или *трет*-бутанола добавляли 3.2 мл триэтиламина и 1.14 г гидрохлорида метилового эфира *L*-аланина. Образовавшийся раствор охлаждали до температуры ниже 0 °С, затем быстро добавляли приготовленный гидрохлорид хлорангидрида *D*-лизергиновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем нейтрализовали и упарили в вакууме досуха. Остаток растворяли в 100 мл 2%-ного раствора винной кислоты, затем добавлением 2 М раствора NaOH доводили pH раствора до 8. Продукт из водного раствора экстрагировали смесью хлороформа и изопропанола (соотношение 4:1, 4 порции по 25 мл). Объединенный органический экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт сушили в вакууме над фосфорным ангидридом, получали с выходом 88% метиловый эфир 2-(*D*-лизерг-*L*-амидо)пропионовой кислоты.

В 200 мл абсолютного этанола растворяли при перемешивании 2.2 г метилового эфира 2-(D-лизерг-L-амидо)пропионовой кислоты и 1.2 г хлорида кальция. К образовавшемуся прозрачному раствору добавляли порциями в течение 25 мин при перемешивании и температуре  $-5^{\circ}\text{C}$  0.8 г мелкоизмельченного боргидрида натрия. После добавления реагента реакцию смесь перемешивали 4 ч при температуре  $-5^{\circ}\text{C}$ , затем подкисляли 5 М раствором соляной кислоты до pH 6 и упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли 50 мл хлороформа и 10 мл 5%-ного водного раствора винной кислоты. Водный слой отделяли, органический экстрагировали 5%-ным раствором винной кислоты (8x10 мл). Объединенные водные слои подщелачивали 2 М раствором гидроксида натрия до pH 8 и щелочной раствор экстрагировали смесью хлороформа и изопропанола (соотношение 4:1, 8x10 мл). Объединенный органический экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме досуха. Сухой остаток растворяли в этаноле и к полученному раствору добавляли раствор малеиновой кислоты в спирте. Получали 2.62 г (выход 96%) эргометрина малеата (т. пл.  $188.5-190^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +53$  (с 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ )).

*Lysergic acid amides [Электронный ресурс]: патент 1227006 GB. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=GB&NR=1227006A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19710331&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=GB&NR=1227006A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19710331&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Mar. 31, 1971).*

### Выделение эрготамина

Около 20.000 кг спорыньи (штамм эрготамина GAL 404) экстрагировали в условиях противотока с помощью смеси толуола и этанола (21:4 по объему) на экстракторе непрерывного действия карусельного типа и получали 78 м<sup>3</sup> первичного экстракта. Первичный экстракт экстрагировали на экстракторе непрерывного действия с помощью смеси этанола и воды (3:2), содержащей 0.2% хлороводорода, и получали 18 м<sup>3</sup> водного экстракта. Водный экстракт подщелачивали, повышали pH до 7.3 путем добавления 5%-ного водного раствора гидроксида натрия. Затем экстрагировали толуолом на экстракторе непрерывного действия. Получали 30 м<sup>3</sup> органического экстракта, который упаривали приблизительно до 1000 кг. Образующийся кристаллический продукт отделяли фильтрованием, промывали толуолом и сушили в течение 3 ч на вакуумной сушилке при температуре  $60^{\circ}\text{C}$  и давлении 40 мм рт. ст. Получали ~181 кг первого сбора сырого эрготамина (30.9% эрготамина и 59.3% эрготаминина). Маточные жидкости упаривали приблизительно до 100 кг, кристаллический продукт отделяли фильтрованием, промывали толуолом и сушили, получали 19 кг второго сбора сырого эрготамина (31.5% эрготамина и 51.5% эрготаминина).

*Способ экстракции алкалоидов спорыньи из спорыньи [Электронный ресурс]: патент РФ 2334750C2 / Цвук Л., Голан И., Подеп Л. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=RU&NR=2006133551A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20080327&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=RU&NR=2006133551A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20080327&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Mar. 27, 2008).*

### Выделение агроклавина

Выращивали штамм *Claviceps sp.* с 106 в колбах объемом 750 мл с 100 мл среды состава, (г/л): сахароза – 200.0; лимонная кислота – 15.0;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 0.25; хлористый калий



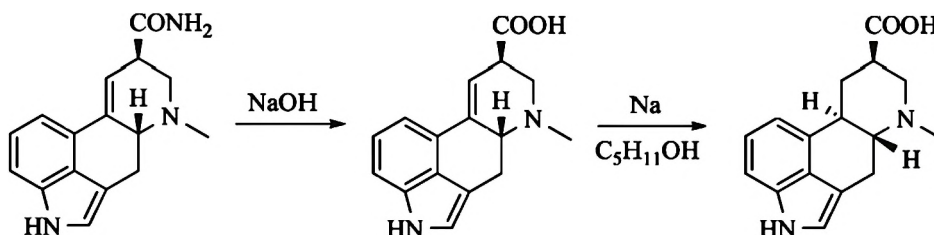
– 0.06;  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  – 0.25; дрожжевой экстракт – 0.1;  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  – 0.006;  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  – 0.007; триптофан – 10 мМ, 25%-ный раствор аммиака – до pH 5.2, вода водопроводная. Все компоненты среды, кроме сахарозы и триптофана, разводили водопроводной водой, заливали в колбы, доводили pH среды 25%-ным раствором аммиака до 5.2. Стерилизовали при температуре 110 °С и давлении 0.5 атм в течение 30 мин. Сахарозу и триптофан разводили отдельно водопроводной водой до получения, соответственно, 50%-ного и 2%-ного растворов и стерилизовали в автоклаве при температуре 110 °С и давлении 0.5 атм в течение 30 мин, после чего вносили в колбы. Культивирование проводили 14 суток на качалке при 200–240 об/мин и температуре 24 °С. К концу ферментации содержание агроклавина в культуральной жидкости – 1680 мг/л, доля агроклавина в смеси алкалоидов составляла ~96%.

*Способ получения агроклавина [Электронный ресурс]: патент РФ 2260052С2 / Аринбасаров М.У., Бойченко Л.В., Зеленкова Н.Ф., Бойченко Д.М. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=RU&NR=2260052C2&KC=C2&FT=D&ND=3&date=20050910&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=RU&NR=2260052C2&KC=C2&FT=D&ND=3&date=20050910&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Sep. 10, 2005).*

## 1.2. Превращения гемитерпеноидных производных индола

### 1.2.1. Производные лизергиновой кислоты

Лизергиновая кислота, 9,10-дигидролизергиновая кислота



Эргин (1.22 г) в 36 мл 1 М раствора гидроксида натрия в метаноле кипятили в течение 8 ч в атмосфере азота. По окончании реакции реакцию смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт промывали раствором гидроксида натрия, сушили карбонатом натрия и упаривали. Получали 0.06 г непрореагировавшего исходного соединения. Щелочной раствор концентрировали в вакууме, чтобы удалить спирт и эфир, горячий водный раствор подкисляли уксусной кислотой. Выпавший осадок (0.75 г) отделяли, сырой продукт очищали путем его растворения при нагревании в разбавленном растворе аммиака с последующим осаждением уксусной кислотой. Получали 0.67 г лизергиновой кислоты.

К суспензии 200 мг лизергиновой кислоты в 8 мл амилового спирта добавляли 400 мг металлического натрия. Реакционную смесь кипятили при интенсивном перемешивании до полного растворения натрия, затем охлаждали и добавляли 8 мл эфира и 4 мл

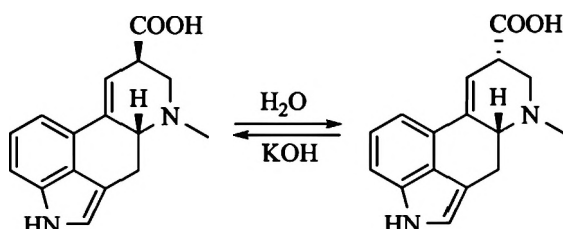


воды. Смесь насыщали углекислым газом, упаривали в вакууме досуха, затем добавляли 10 мл этанола и снова упаривали в вакууме. К остатку добавляли 15 мл горячего этанола, раствор отделяли, этанол упаривали, а остаток растворяли в 5 мл воды. К полученному раствору добавляли уксусную кислоту, осадок продукта отфильтровывали. Получали 120 мг 9,10-дигидролизергиновой кислоты, т. пл. 329 °С. После перекристаллизации из воды получали продукт с т. пл. 336 °С (с разложением),  $[\alpha]_D^{20} = -88$  (с 0.5, пиридин).

*Smith S., Timmis J.M. // J. Chem. Soc. – 1934. – P. 674-675.*

*Jacobs W.A., Craig L.C. // J. Biol. Chem. – 1934. – Vol. 106. – P. 393-399.*

### Изолизергиновая кислота

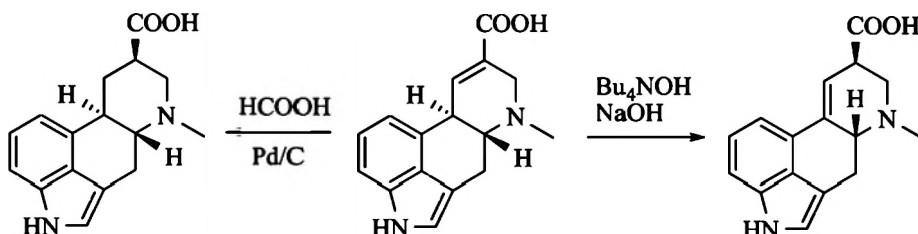


Лизергиновая кислота частично превращается в изомер в пиридине, горячем метаноле или этаноле, растворе гидроксида натрия, а также в кипящей воде. Так раствор 2 г лизергиновой кислоты в 500 мл воды кипятили в атмосфере азота в течение 6 ч. Затем раствор упаривали в вакууме до объема 100 мл, обрабатывали с активированным углем, фильтровали и охлаждали. Получали 1.4 г полукристаллического вещества,  $[\alpha]_D^{20} = +230$  (с 0.5, пиридин). Его растворяли в разбавленном водном аммиаке и фракционно осаждали уксусной кислотой. Первую фракцию ( $[\alpha]_D^{20} = +290$  (с 1.0, пиридин)) перекристаллизовывали из горячей воды, получали чистую изолизергиновую кислоту с т. пл. 218 °С,  $[\alpha]_D^{20} = +368$  (в чистом виде). Изолизергиновая кислота кристаллизуется с двумя молекулами воды, более растворима в воде и пиридине, и более сильное основание чем лизергиновая кислота.

Изолизергиновую кислоту (0.1 г) растворяли в 3 мл 10%-ного раствора гидроксида калия и раствор кипятили 1 ч в атмосфере азота. При подкислении уксусной кислотой коричневого раствора наблюдали образование полукристаллического сырого продукта (0.06 г). После кристаллизации из горячей воды получали лизергиновую кислоту с т. пл. 240 °С,  $[\alpha]_D^{20} = +60$  (с 1.0, пиридин).

*Smith S., Timmis J.M. // J. Chem. Soc. – 1936. – P. 1440-1444.*

### Лизергиновая кислота, 9,10-дигидролизергиновая кислота



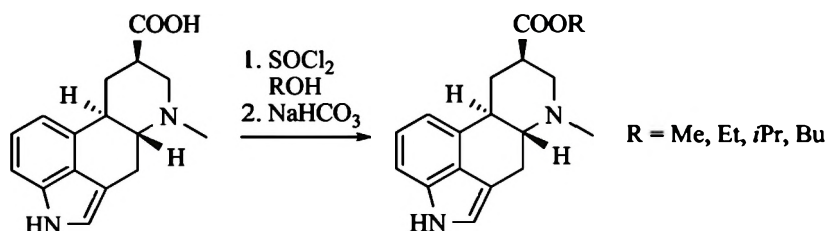
К 472.3 г 40%-ного водного раствора гидроксида тетрабутиламмония в атмосфере азота при перемешивании быстро добавляли 130 г паспаловой кислоты (получали культивированием в ферментерах), а затем 316 г 1.5 М водного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь выдерживали при 30 °С в течение 20 ч, затем охлаждали до 20 °С, постепенно (~3 ч) добавляли 918 г воды, а затем подкисляли концентрированной серной кислотой до pH 3.5, поддерживая температуру массы ~30 °С. После добавления кислоты смесь охлаждали до 10 °С, выдерживали при этой температуре в течение 30 мин, после чего осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера, промывали водой (3x300 мл) и сушили 14 ч при 75 °С в вакууме (15 мм рт. ст.). Получали 107.8 г (выход 81.6%) лизергиновой кислоты, содержащей 2.8% изолизергиновой кислоты.

В реакционной колбе смешивали 200 мл воды, 37.8 г влажного Pd/C (57% воды), 80 г (0.298 моль) паспаловой кислоты, 200 мл метанола и 400 мл пиперидина, а затем при 40 °С прибавляли по каплям 90 мл (2.40 моль) муравьиной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 40 °С, затем катализатор отфильтровывали и промывали водным метанолом (1:1). Объединенный фильтрат медленно добавляли при перемешивании к 200 мл воды и добавлением ~200 мл уксусной кислоты доводили pH до 6. Суспензию перемешивали при 0 °С в течение ночи, затем осадок отфильтровывали и растворяли его при 40 °С в смеси 760 г воды, 320 мл концентрированного водного аммиака и 360 мл метанола. К раствору добавляли 8 г активированного угля, выдерживали 30 мин, затем фильтровали. Фильтрат подкисляли ~200 мл уксусной кислоты до pH 6.5. Полученную суспензию перемешивали при 0 °С в течение ночи, затем осадок отфильтровывали и сушили в вакууме при 120 °С. Получали 65 г (выход 84%) дигидролизергиновой кислоты в виде кристаллов серого цвета.

*Gaullier J.-C. Process of preparing lysergic acid [Электронный ресурс]: патент 6242603 USA. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6242603B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20010605&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6242603B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20010605&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Jun. 05, 2001).*

*Baenziger M., Mak C.-P., Muehle H., Nobs F, Prikoszovich W., Reber J.-L., Sunay U. // Org. Process Res. Dev. – 1997. – Vol. 1. – P. 395-406.*

**Метилловый эфир 9,10-дигидролизергиновой кислоты, этиловый эфир 9,10-дигидролизергиновой кислоты, изопропиловый эфир 9,10-дигидролизергиновой кислоты, бутиловый эфир 9,10-дигидролизергиновой кислоты**

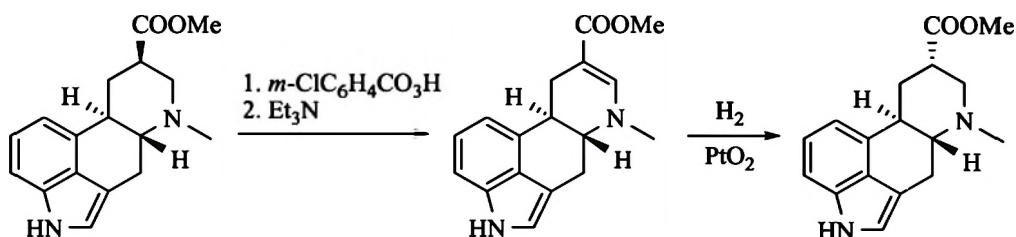


К 45 мл соответствующего спирта добавляли по каплям при перемешивании и охлаждении (от -20 °С до -10 °С) 0.625 г (5.25 ммоль) тионилхлорида, затем 1.35 г (5.0 ммоль) 9,10-дигидролизергиновой кислоты. Полученную суспензию кипятили с обрат-

ным холодильником до растворения осадка (23 ч в изопропиловом спирте, 1.5 ч для остальных спиртов). По окончании реакции спирт упаривали в вакууме, полученный гидрохлорид эфира растворяли в 80 мл воды и раствор подщелачивали 1 М раствором бикарбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали. Получали метиловый (выход 90%; т. пл. 185–187 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -103$  (с 0.3, пиридин)), этиловый (выход 82%; т. пл. 167–168 °С (из водного этанола);  $[\alpha]_D^{20} = -99.8$  (с 0.2, пиридин)), изопропиловый (выход 76%; т. пл. 224–226 °С (из бензола);  $[\alpha]_D^{20} = -109.3$  (с 0.2, пиридин)) и бутиловый (выход 57%; т. пл. 169–172 °С (из бензола);  $[\alpha]_D^{20} = -103.1$  (с 0.2, пиридин)) эфиры 9,10-дигидролизергиновой кислоты.

*Benes J., Cerny A., Miller V., Kudrnac S. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1983. – Vol. 48. – P. 1333-1340.*

### Метиловый эфир 6-метил-7-эрголен-8-карбоновой кислоты, метиловый эфир 9,10-дигидроизолизергиновой кислоты



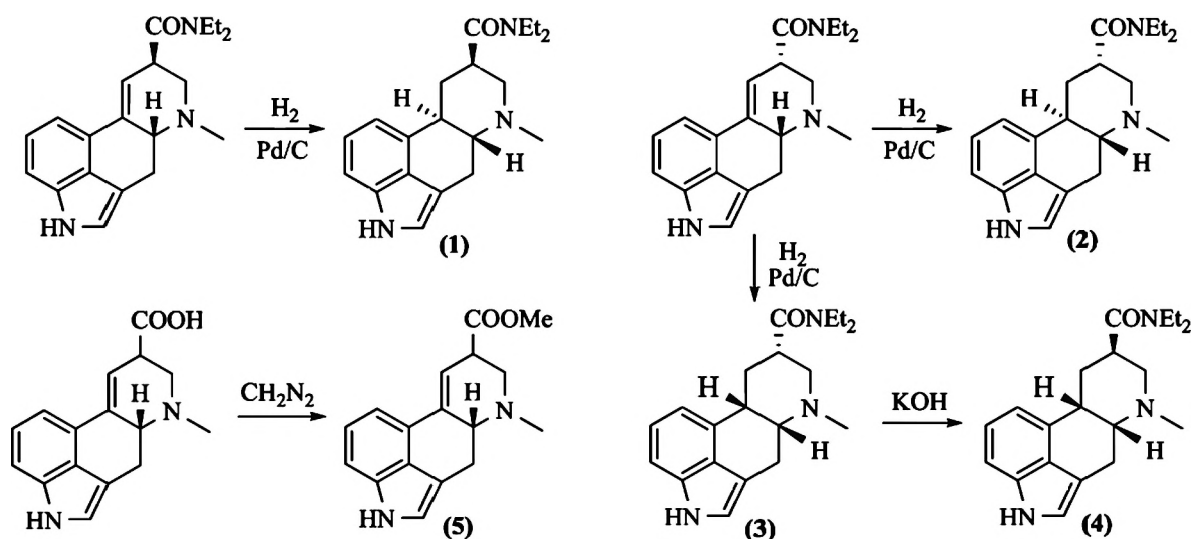
К перемешиваемому раствору 8.53 г (30 ммоль) метилового эфира 9,10-дигидролизергиновой кислоты в 140 мл сухого дихлорметана добавляли при –40 °С раствор 33 ммоль *мета*-хлорнадбензойной кислоты в 60 мл сухого дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, затем к прозрачному раствору добавляли 4.3 мл (31 ммоль) триэтиламина, смесь перемешивали еще 60 мин при 0 °С, после чего выливали в 200 мл холодного 1 М раствора карбоната натрия. Органический слой отделяли, водный экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x300 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали досуха. Темно-коричневый масляный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH с увеличением градиента последнего). Из фракций, собранных при соотношении растворителей CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1, выделяли сырой продукт, из которого после кристаллизации из этилацетата получали 3.82 г (выход 45%) метилового эфира 6-метил-7-эрголен-8-карбоновой кислоты (т. пл. 232–234 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{20} = -257$  (с 0.3, пиридин)).

К раствору 2.82 г (10 ммоль) полученного метилового эфира в 40 мл ДМФА и 80 мл уксусной кислоты добавляли 0.2 г диоксида платины и смесь гидрировали водородом при 40 °С и атмосферном давлении. После прекращения поглощения водорода реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали досуха. Кристаллический остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, содержащем 5% MeOH, и неоднократно встряхивали с холодным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, обрабатывали с активированным углем, фильтровали и упаривали досуха. Из полутвердого остатка после двух кристаллизаций из смеси этилацетата и эфира получали

1.76 г (выход 62%) метилового эфира 9,10-дигидроизолизергиновой кислоты (т. пл. 187–190 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -80$  (с 0.5, пиридин)). Из маточника выделяли смесь продукта и метилового эфира 9,10-дигидролизергиновой кислоты.

Stutz P.L., Stadler P.A., Vigouret J.-M., Jatton A. // J. Med. Chem. – 1978. – Vol. 21. – P. 754-757.

**Диэтиламид дигидролизергиновой кислоты, диэтиламид дигидроизолизергиновой кислоты, метиловый эфир лизергиновой кислоты**



Раствор 90 мг диэтиламида лизергиновой кислоты в 50 мл метанола гидрировали над 80 мг 5%  $Pd/C$  при атмосферном давлении и комнатной температуры в течение 70 мин. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток в виде масла подвергали колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия (элюент – смесь бензола и ацетона 9:1). Получали 87 мг диэтиламида дигидролизергиновой кислоты (1) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 128–129 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -102$  (с 0.49, пиридин)).

Раствор 71 мг диэтиламида изолизергиновой кислоты в 40 мл метанола гидрировали над 65 мг 5%  $Pd/C$  при атмосферном давлении и комнатной температуры в течение 8 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток в виде масла подвергали колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия (элюент – смесь бензола и ацетона от 9:1 до 8:1). Выделяли сначала 13 мг диэтиламида дигидроизолизергиновой кислоты (2) в виде бесцветных призм (т. пл. 236–240 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -65$  (с 0.23, пиридин)), затем 50 мг диэтиламида дигидроизолизергиновой кислоты (3) в виде бесцветных призм (т. пл. 179–181 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +34$  (с 0.5, пиридин)).

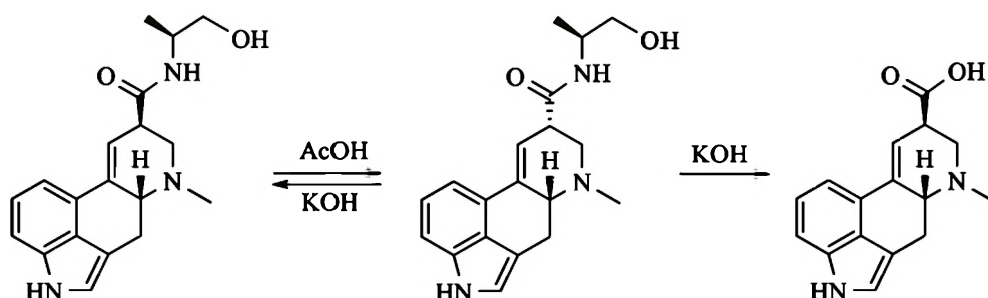
К раствору 70 мг соединения (3) в 10 мл бутанола добавляли 10 мл 1 М водного раствора  $KOH$ . Смесь кипятили 3 ч, затем охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали бензолом. Органический слой экстрагировали 1%-ным водным раствором винной кислоты. Водный экстракт в свою очередь подщелачивали 1 М раствором  $NaOH$  и экстрагировали хлороформом. Хлороформный экстракт сушили сульфатом натрия и

упаривали в вакууме досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия (элюент – смесь бензола и ацетона от 9:1 до 5:1). Выделяли сначала 48 мг исходного соединения, затем сырой диэтиламид лизергиновой кислоты (**4**). Его очищали препаративной ТСХ на силикагеле (элюент – смесь 1,1,1-трихлорэтана и метанола 6:1,  $R_f = 0.13$ ). Получали 12 мг соединения (**4**) в виде бесцветных призм (т. пл. 190–191 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +30$  ( $c$  0.37, пиридин)).

К раствору 55 мг лизергиновой кислоты в 2 мл ГМФТА добавляли избыток свежеприготовленного раствора диазометана в эфире. Смесь оставляли на ночь в холодильнике, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия и перекристаллизацией из бензола. Получали 49 мг метилового эфира лизергиновой кислоты (**5**) в виде бесцветных призм, т. пл. 166–168 °C.

*Nakahara Y., Niwaguchi T., Ishii H. // Chem. Pharm. Bull. – 1977. – Vol. 25. – P. 1756-1763.*

### Эргометринин, лизергиновая кислота



Раствор 0.25 г эргометрина в 3 мл ледяной уксусной кислоты и 30 мл воды нагревали при 90 °C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, подщелачивали водным аммиаком и исчерпывающе экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Получали 0.13 г остатка с  $[\alpha]_D^{20} = +190$  ( $c$  0.5, MeOH), что предполагает содержание в смеси 0.045 г эргометринина и 0.085 г эргометрина. Растиранием с холодным хлороформом получали 0.080 г кристаллосольвата эргометрина с хлороформом. Хлороформный фильтрат упаривали, остаток растирали с этилацетатом, получали 0.040 г полукристаллического сырого эргометринина ( $[\alpha]_D^{20} = +398$  ( $c$  0.5, MeOH)), который с почти количественным выходом превратили в хорошо кристаллизующийся нитрат. После отделения эргометринина фильтрат упаривали, остаток растирали с хлороформом, получали еще 0.010 г кристаллосольвата эргометрина с хлороформом,  $[\alpha]_D^{20} = +55$  ( $c$  0.5, MeOH). Общий выход кристаллосольвата (0.090 г) соответствует 0.065 г эргометрина.

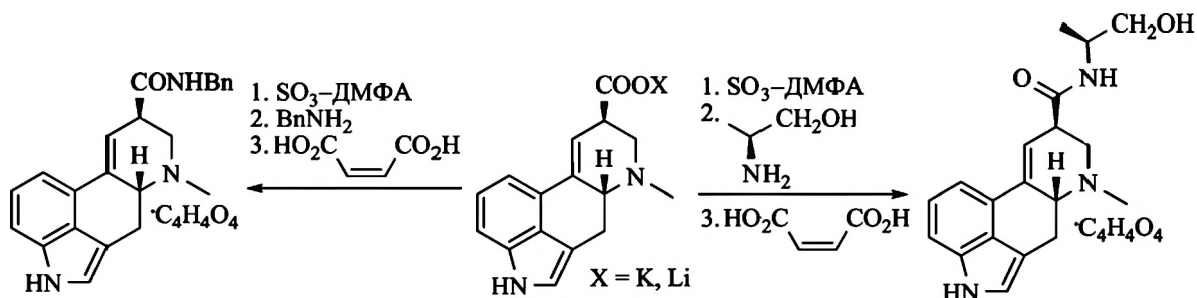
Раствор 0.1 г эргометринина в 5 мл 1 М спиртового раствора гидроксида калия кипятили в токе азота в течение 0.5 ч. Коричневый раствор разбавляли 15 мл воды, подкисляли соляной кислотой, затем подщелачивали карбонатом натрия. Алкалоиды экстрагировали эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Получали 0.082 г остатка с  $[\alpha]_D^{20} = +180$  ( $c$  0.5, MeOH), что предполагает содержание в смеси 0.026 г эргометринина и 0.056 г эргометрина. С помощью процедур, описанных выше, выделяли 0.045 г эргометрина (в чистом виде  $[\alpha]_D^{20} = +80$ ) и 0.022 г эргометринина ( $[\alpha]_D^{20} = +395$ ).



Эргометринин (0.5 г) кипятили в 15 мл 1 М метанольного раствора гидроксида калия в течение 5 ч в атмосфере азота, затем добавляли 10 мл воды и метанол упаривали в вакууме. Водный остаток промывали эфиром для удаления аминспирта, затем подкисляли серной кислотой. Полукристаллический осадок сырой лизергиновой кислоты (0.25 г) кристаллизовали из воды. Получали кристаллический дигидрат лизергиновой кислоты с т. пл. 238 °С,  $[\alpha]_D^{20} = +50$  (с 0.5. пиридин).

Smith S., Timmis J.M. // *J. Chem. Soc.* – 1936. – P. 1166-1169.

### Малеат *N*-бензиламида лизергиновой кислоты, малеат эргометрина



Приготовленный раствор 1.62 г (5 ммоль) моногидрата калиевой соли лизергиновой кислоты в 25 мл безводного ДМФА охлаждали баней со льдом в колбе, защищенной от контакта с влагой, и затем быстро добавляли 7.7 мл раствора SO<sub>3</sub> в ДМФА, содержащего 10 ммоль триоксида серы. Смесь перемешивали при охлаждении в течение 5 мин, затем добавляли 2.68 г (25.0 ммоль) бензиламина, перемешивали еще 5 мин, добавляли 100 мл 20%-ного раствора соли и исчерпывающе экстрагировали 1,2-дихлорэтаном (~5х150 мл). Объединенный экстракт быстро сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Сиропообразный остаток растворяли в 25 мл метанола, добавляли малеиновой кислоты до кислой реакции, затем добавляли эфир до появления мути. После охлаждения в течение 48 ч сырой продукт в виде игл отфильтровывали, промывали небольшим количеством холодной смеси метанола и эфира (1:1) и сушили. Продукт (1.80 г) очищали перекристаллизацией из смеси метанола и эфира, получали чистый малеат *N*-бензиламида лизергиновой кислоты (т. пл. 193 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = +17.2$  (с 1.0, MeOH)).

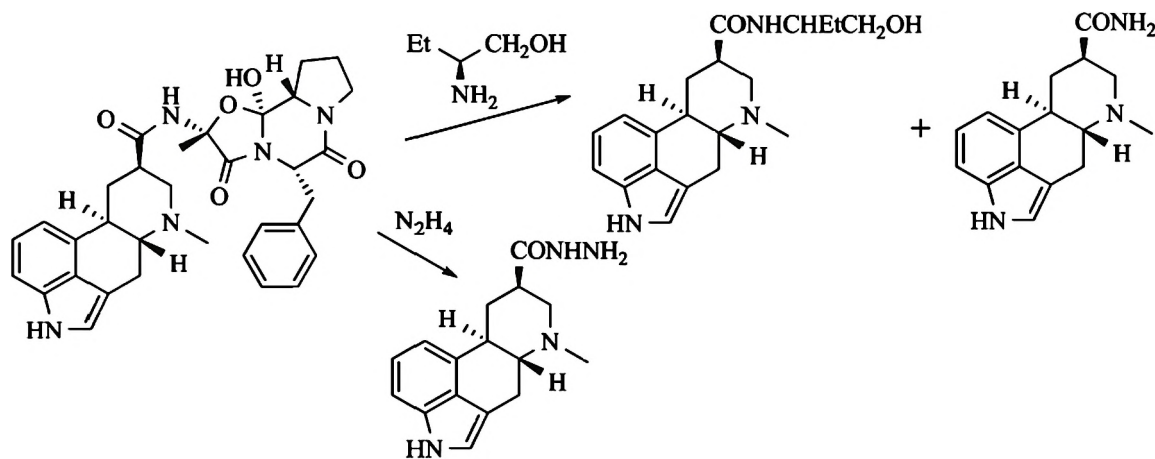
Готовили раствор 7.60 г (25.0 ммоль) дигидрата лизергиновой кислоты и 1.06 г (25.0 ммоль) гидрата гидроксида лития в 200 мл метанола. Метанол упаривали в вакууме, остаток литиевой соли лизергиновой кислоты растворяли в 400 мл безводного ДМФА, затем ~200 мл ДМФА упаривали через насадку с дефлегматором. Полученный безводный раствор литиевой соли в ДМФА охлаждали до 0 °С и при перемешивании быстро добавляли 50.0 мл 1 М раствора SO<sub>3</sub> в ДМФА. Смесь перемешивали при охлаждении в течение 10 мин, добавляли 9.40 г (125 ммоль) *L*-2-амино-1-пропанола, перемешивали еще 10 мин, затем добавляли 400 мл воды. Смесь подкисляли винной кислотой и кислый раствор промывали хлороформом (3х500 мл) для удаления большей части ДМФА. К оставшемуся водному раствору добавляли 80 г хлорида натрия и 200 мл этанола. После добавления 500 мл 1,2-дихлорэтана смесь подщелачивали концентрированным раствором аммиака. После тщательного встряхивания органический слой отделяли, водный слой исчерпывающе экстрагировали 1,2-дихлорэтаном. Холодный экстракт концентри-



ровали в вакууме, сиропообразный остаток растворяли в 75 мл метанола, раствор фильтровали и подкисляли твердой maleиновой кислотой. К раствору maleата добавляли 50 мл эфира, а через несколько минут после начала кристаллизации еще 200 мл эфира и смесь помещали на несколько часов в холодильник. Выпавший осадок в виде бесцветных игл отфильтровывали на воронке Бюхнера, промывали холодной смесью метанола и эфира (1:1) и сушили. Получали 6.75 г (выход 61.5%) maleата эргометрина.

*Garbrecht W.L. // J. Org. Chem. – 1959. – Vol. 24. – P. 368-372.*

**(S)-1-Гидрокси-2-бутиламид 9,10-дигидролизергиновой кислоты, амид 9,10-дигидролизергиновой кислоты, гидразид 9,10-дигидролизергиновой кислоты**



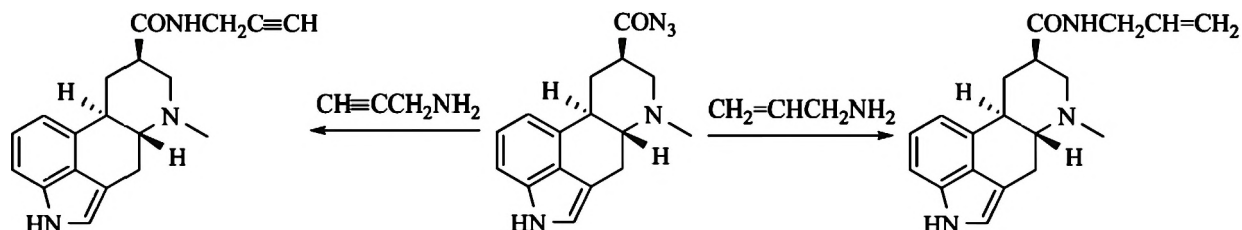
Смесь 500 мг 9,10-дигидроэрготамина и 5 мл (S)-(+)-2-амино-1-бутанола нагревали 10 ч на кипящей водяной бане. Избыток аминспирта удаляли в вакууме (8 мм рт. ст.), остаток растворяли в смеси 72 мл хлороформа и 8 мл этанола. Раствор промывали 1 М раствором бикарбоната натрия, затем водой, после чего хлороформ упаривали. Сухой остаток (420 мг) подвергали колоночной хроматографии на 25 г нейтральной окиси алюминия (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  99:1). Вначале выделяли достаточно чистый амид 9,10-дигидролизергиновой кислоты, после кристаллизации из метанола получали 59 мг продукта в виде бесцветных игл с т. пл. 278–280 °С (с разложением),  $[\alpha]_D^{20} = -130$  (с 0.2, пиридин). Затем выделяли 1-гидрокси-2-бутиламид 9,10-дигидролизергиновой кислоты, после кристаллизации из бензола получали 23 мг продукта в виде бесцветных игл с т. пл. 244–246 °С (с разложением),  $[\alpha]_D^{20} = -151$  (с 0.35, пиридин).

9,10-Дигидроэрготамин добавляли к безводному гидразину (соотношение 1:3 по массе), смесь нагревали до кипения и образования желтоватого прозрачного раствора. Его кипятили в течение 1 ч, затем добавляли воду (1.7 по массе) для образования гидразин-гидрата, в котором гидразид дигидролизергиновой кислоты очень плохо растворим. После добавления воды продукт быстро кристаллизовался в форме бесцветных игл, в результате чего реакционная масса трансформировалась в кристаллическую пасту. Через несколько минут кристаллы отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме над хлоридом кальция. Получали с выходом 98% гидразид 9,10-дигидролизергиновой кислоты (т. пл. 247 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{20} = -124$  (с 0.4, пиридин)).

*Cerny A., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1968. – Vol. 33. – P. 1576-1583.*

Stoll A., Hofmann A. Hydrazides of dihydro lysergic acid and dihydro isolysergic acid and a process for their manufacture [Электронный ресурс]: патент 2359688 USA. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2359688A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19441003&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2359688A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19441003&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Oct. 03, 1944).

### Аллиламид 9,10-дигидролизергиновой кислоты, пропаргиламид 9,10-дигидролизергиновой кислоты

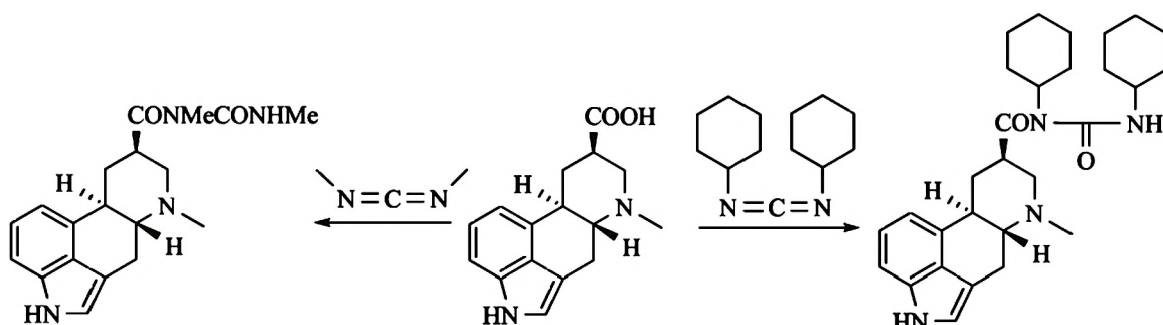


Смесь 730 мг (2.2 ммоль) азиды 9,10-дигидролизергиновой кислоты и 1.71 г (30 ммоль) аллиламина перемешивали 8 ч при комнатной температуре, после чего оставляли стоять при этой температуре еще 16 ч. Избыток амина упаривали, остаток смешивали с 100 мл воды, после растирания осадок отфильтровывали, промывали водой. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь бензола и метанола) с последующей кристаллизацией из метанола. Получали с выходом 28% аллиламид 9,10-дигидролизергиновой кислоты (т. пл. 236–240 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -132.5$  (с 0.40, пиридин)).

К смеси 616 мг (1.85 ммоль) азиды 9,10-дигидролизергиновой кислоты и 250 мг (2.73 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина добавляли 2.0 мл ДМФА и 2.0 г (20 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре, после чего оставляли на 16 ч. После упаривания в вакууме триэтиламина добавляли 100 мл воды и выделяли продукт как описано выше. Получали с выходом 37% пропаргиламид 9,10-дигидролизергиновой кислоты (т. пл. 253–256 °С (из смеси бензола и метанола);  $[\alpha]_D^{20} = -127.5$  (с 0.36, пиридин)).

Krepelka J., Seda M., Rezabek K., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1977. – Vol. 42. – P. 1412-1416.

### N-Циклогексил-N-[(циклогексиламино)карбонил]-6-метилэрголин-8β-карбоксамид, N-метил-N-[(метиламино)карбонил]-6-метилэрголин-8β-карбоксамид



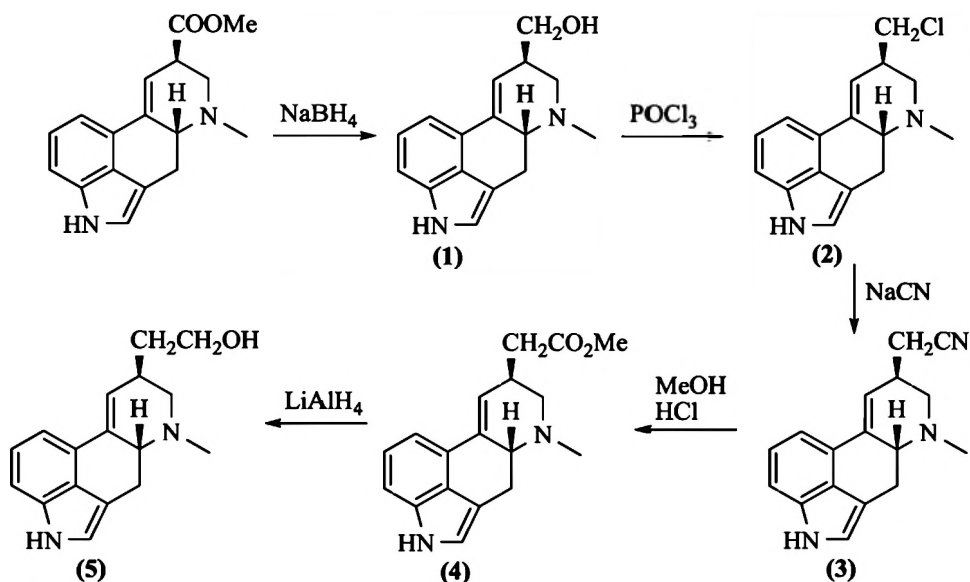
Смесь 5 г (0.018 моль) 9,10-дигидролизергиновой кислоты и 3.8 г (0.018 моль) 1,3-дигексилькарбодиимида в 500 мл ТГФ кипятили в течение ночи. Раствор упаривали досуха. К твердому остатку добавляли 10%-ный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали хлористым метиленом. Органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия и упаривали. Твердый остаток кристаллизовали из метанола. Получали 5.4 г (выход 61%) чистого *N*-циклогексил-*N*-[(циклогексиламино)карбонил]-6-метилэрголин-8β-карбоксамида, т. пл. 205–207 °С.

Аналогично из дигидролизергиновой кислоты взаимодействием с 1,3-диметилкарбодиимидом получали с выходом 62% *N*-метил-*N*-[(метиламино)карбонил]-6-метилэрголин-8β-карбоксамид, т. пл. 215–217 °С.

*Brambilla E., Disalle E., Briatico G., Mantegani S., Temperilli A. // Eur. J. Med. Chem. – 1989. – Vol. 24. – P. 421-426.*

### 1.2.2. Другие производные по положению 8

*D*-Лизергол, *D*-6-метил-8-хлорметил-9-эрголен, *D*-6-метил-8-цианометил-9-эрголен, метиловый эфир 2-(*D*-6-метил-9-эрголен-8-ил)уксусной кислоты, *D*-6-метил-8-(2-гидроксиэтил)-9-эрголен



К 9.35 г метилового эфира *D*-лизергиновой кислоты в 300 мл метанола добавляли 12 г боргидрида натрия. Реакционную смесь выдерживали 15 мин при комнатной температуре, затем кипятили 30 мин, добавляли еще 6.0 г боргидрида натрия и полученную смесь снова кипятили 30 мин. Затем смесь охлаждали до 5 °С, осадок *D*-лизергола (1) отфильтровывали на фильтре и промывали водой. Получали 5.5 г продукта с т. пл. 253–254 °С. Из фильтрата концентрированием выделяли дополнительно 1.43 г продукта (общий выход 83%).

Смесь 2.5 г соединения (1) и 150 мл свежеперегнанного трихлороксида фосфора кипятили 1 ч, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли 225 мл насыщенного водного

раствора бикарбоната натрия и смесь быстро нагревали до 50 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывали на фильтре, промывали водой и нагревали с 350 мл воды до кипения. Горячую массу фильтровали от нерастворившихся примесей, фильтрат подщелачивали бикарбонатом натрия и образовавшийся осадок отфильтровывали. Сухой остаток экстрагировали 500 мл кипящего хлороформа, затем экстракт хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля, используя в качестве элюента хлороформ. После упаривания растворителя остаток растирали с небольшим количеством этанола. Получали 2.16 г (выход 80%) соединения (2) (т. пл. 206–207 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +86.9$  (с 0.46, пиридин)).

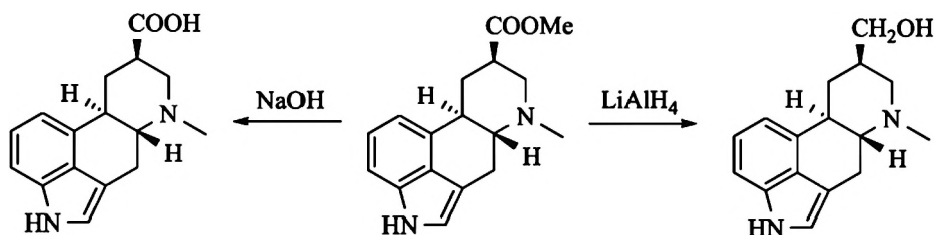
Смесь 2.0 г соединения (2), 3.6 г цианида натрия и 48 мл ДМСО нагревали 3 ч при 100 °С, затем выливали в 400 мл воды. Осадок отфильтровывали на фильтре и промывали водой. Сырой продукт кристаллизовали из хлороформа, получали 1.49 г (выход 77.5%) соединения (3) (т. пл. 235–236 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +102$  (с 0.44, пиридин)).

Раствор 1.59 г соединения (3) в 480 мл метанола насыщали сухим хлороводородом в течение 4.5 ч при 15–25 °С. После упаривания раствора при 30 °С к остатку добавляли 100 мл 90%-ного метанола, полученный раствор оставляли на 30 мин при комнатной температуре, а затем упаривали. Остаток растворяли в 120 мл воды, затем добавляли бикарбонат натрия. Осадок отфильтровывали, растворяли в хлороформе, содержащем 0.5% этанола. Полученный хлороформный раствор фильтровали от примесей, затем хроматографировали на колонке с 35 г окиси алюминия, используя в качестве элюента хлороформ с 0.5% этанола. Полученный сырой продукт дополнительно очищали колоночной хроматографией на 13 г силикагеля (элюент – бензол). После упаривания бензола остаток кристаллизовали из метанола, используя активированный уголь. Получали 0.46 г (выход 25.7%) метилового эфира (4) (т. пл. 192–193 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +67$  (с 0.3, пиридин)).

Раствор 0.5 г соединения (4) в 250 мл абсолютного эфира прибавляли по каплям к суспензии 0.5 г алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 1 ч, не допуская попадания влаги, затем выливали на лед. Водный раствор несколько раз экстрагировали эфиром, объединенные эфирные фазы сушили, фильтровали и упаривали до объема 10 мл. Осадок отфильтровывали, растворяли в 15 мл этанола, затем к раствору добавляли бензол до объема 750 мл, и хроматографировали на колонке с 65 г окиси алюминия (элюент – бензол, содержащий 2–5% этанола). Получали 0.344 г (выход 76%) продукта (5) с т. пл. 219–221 °С,  $[\alpha]_D^{20} = +47.6$  (с 0.66, пиридин).

*Beran M., Semonsky M., Rezabek K. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1969. – Vol. 34. – P. 2819–2823.*

### 9,10-Дигидролизергиновая кислота, 9,10-дигидролизергол

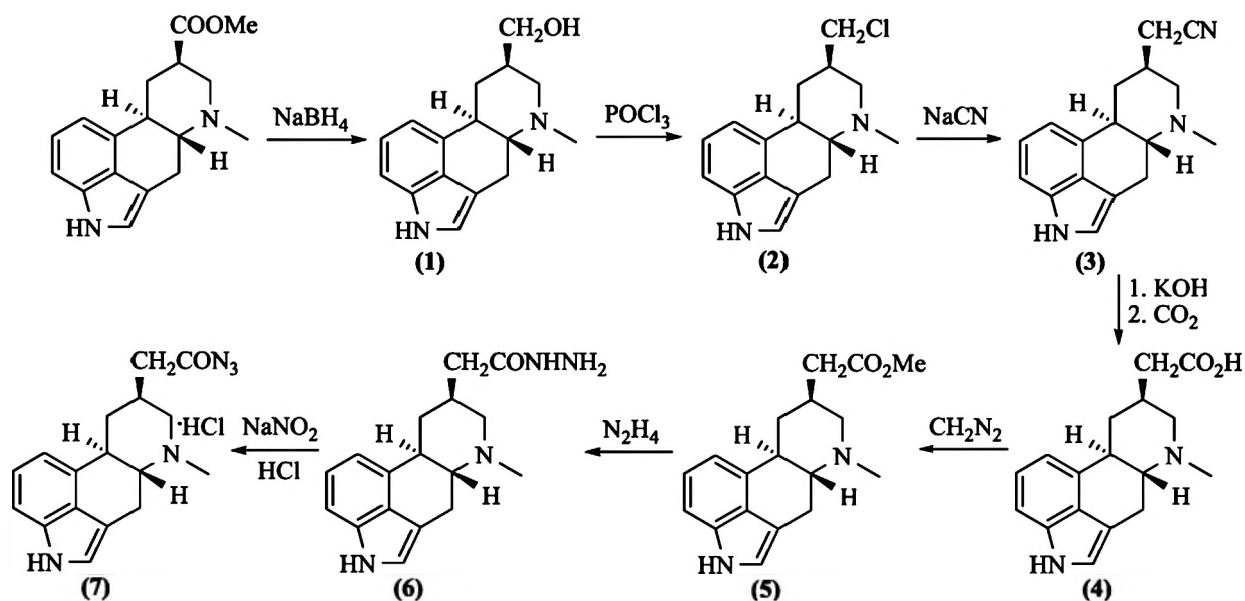


К раствору 2.6 мг (0.0091 ммоль) метилового эфира 9,10-дигидролизергиновой кислоты в 600 мкл метанола добавляли 600 мкл 1 М раствора NaOH и реакционную смесь перемешивали 3 ч при 40 °С. По окончании реакции смесь подкисляли 1 М раствором соляной кислоты до pH 6, затем упаривали в вакууме. Остаток промывали трижды холодной водой, полученный твердый остаток сушили в вакууме. Получали 2.2 мг (выход 89%) 9,10-дигидролизергиновой кислоты в виде вещества серого цвета.

К охлажденному до 0 °С раствору 3.2 мг (0.0113 ммоль) метилового эфира 9,10-дигидролизергиновой кислоты в 0.2 мл абсолютного ТГФ прибавляли по каплям 56 мкл 1.0 М раствора алюмогидрида лития (0.0563 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при 0 °С, затем добавляли метанол. после чего насыщенный водный раствор сегнетовой соли и хлористый метилен. Полученную смесь перемешивали 3 ч, затем органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические слои сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток очищали препаративной ТСХ на силикагеле, обработанном предварительно триэтиламином (элюент –  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:19). Получали 2.7 мг (выход 92%) 9,10-дигидролизергола в виде вещества белого цвета.

Lee K., Poudel Y.B., Glinkerman C.M., Boger D.L. // *Tetrahedron*. – 2015. – Vol. 71. – P. 5897-5905.

**D-9,10-Дигидролизергол, D-6-метил-8-хлорметилэрголин, D-6-метил-8-цианометилэрголин, 2-(D-6-метилэрголин-8-ил)уксусная кислота, метиловый эфир 2-(D-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, гидразид 2-(D-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, гидрохлорид азида 2-(D-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты**



К 26 г метилового эфира 9,10-дигидролизергиновой кислоты в 350 абсолютного метанола добавляли 26 г боргидрида натрия. Реакционную смесь выдерживали 30 мин при комнатной температуре, затем кипятили 1 ч, добавляли еще 7 г боргидрида натрия



и полученную смесь кипятили еще 1 ч. Затем смесь охлаждали, осадок 9,10-дигидролизергола (1) отфильтровывали на фильтре, промывали 300 мл воды и кипятили 1 ч с 250 мл воды. После охлаждения осадок отфильтровывали и сушили в вакууме (10 мм рт. ст.) при 85 °С. Получали 22.2 г продукта (выход 95%) с т. пл. 278–280 °С (с разложением),  $[\alpha]_D^{20} = -92$  (с 0.6, пиридин).

а. Смесь 15 г соединения (1) и 1000 мл свежеперегнанного трихлороксида фосфора кипятили 1 ч в отсутствии влаги, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли 700 мл 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия, смесь нагревали до 90 °С, выдерживали при этой температуре 30 мин, а затем оставляли при комнатной температуре на 16 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали на фильтре, промывали водой и сушили в вакууме (0.5 мм рт. ст.) при 50 °С. Получали 16 г продукта. Его растворяли в 2000 мл хлороформа, раствор фильтровали и хроматографировали на колонке с 120 г силикагеля, используя в качестве элюента хлороформ, содержащий 1% этанола. После упаривания растворителя получали 8.5 г (выход 53%) чистого соединения (2), которое дополнительно сублимировали при 200 °С и 0.2 мм рт. ст. (т. пл. 250–252 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{20} = -92.5$  (с 0.4, пиридин)).

б. К суспензии 5.2 г 9,10-дигидролизергола в 200 мл ацетонитрила прибавляли по каплям раствор 4.6 г свежесублимированного хлорида фосфора (V) в 70 мл ацетонитрила. Реакционную смесь кипятили 10 мин, затем оставляли при комнатной температуре на 30 мин, после чего концентрировали в вакууме до объема 100 мл и оставляли при 0 °С. Осадок отфильтровывали и обрабатывали как описано выше. Соединение (2) получали с выходом 41%.

Смесь 8.5 г соединения (2), 8.0 г цианида натрия и 200 мл ДМСО нагревали 3 ч при 120 °С, затем выливали в 800 мл воды. К отфильтрованному осадку добавляли 500 мл воды и смесь нагревали 15 мин при 60 °С. Затем осадок отфильтровывали и сушили в вакууме (10 мм рт. ст.) при 80 °С. Получали 7.8 г (выход 95%) соединения (3) (т. пл. 282–285 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{20} = -102$  (с 0.4, пиридин)).

Соединение (3) (7.0 г) кипятили в течение 20 ч с раствором 35 г гидроксида калия в 210 мл этанола и 70 мл воды, затем добавляли 210 мл этанола и смесь оставляли на ночь при 0 °С. Осадок калиевой соли кислоты (4) (7.2 г) растворяли в 120 мл горячей воды, раствор фильтровали, кислоту (4) получали пропусканием в раствор углекислого газа при 60–80 °С (рН 7–8), затем при комнатной температуре. После охлаждения смеси до 0 °С осадок продукта отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме (10 мм рт. ст.) при 85 °С. Получали 4.6 г (выход 62%) кислоты (4). Дополнительное количество продукта было получено из маточного раствора (общий выход 70%). Дополнительно продукт перекристаллизовывали из воды (т. пл. >200 °С (с разложением при этой температуре);  $[\alpha]_D^{20} = -62.5$  (с 0.4, 0.1 М NaOH)).

Смесь 0.28 г кислоты (4) и раствора 0.28 г диазометана в 22 мл эфира и 6 мл метанола оставляли на 48 ч при комнатной температуре, а затем упаривали досуха. Сырой эфир (5) перекристаллизовывали из смеси 5 мл бензола и 5 мл гексана. Получали 0.22 г (выход 75%) эфира (5), после сублимации (180 °С, 0.1 мм рт. ст.) т. пл. 193–194 °С,  $[\alpha]_D^{20} = -92.5$  (с 0.4, пиридин).

Смесь 2.7 г метилового эфира (5) и 50 мл 100%-ного гидразин-гидрата кипятили 2.5 ч, затем смесь оставляли на ночь при –10 °С. Выпавший гидразид (6) (2.45 г, выход

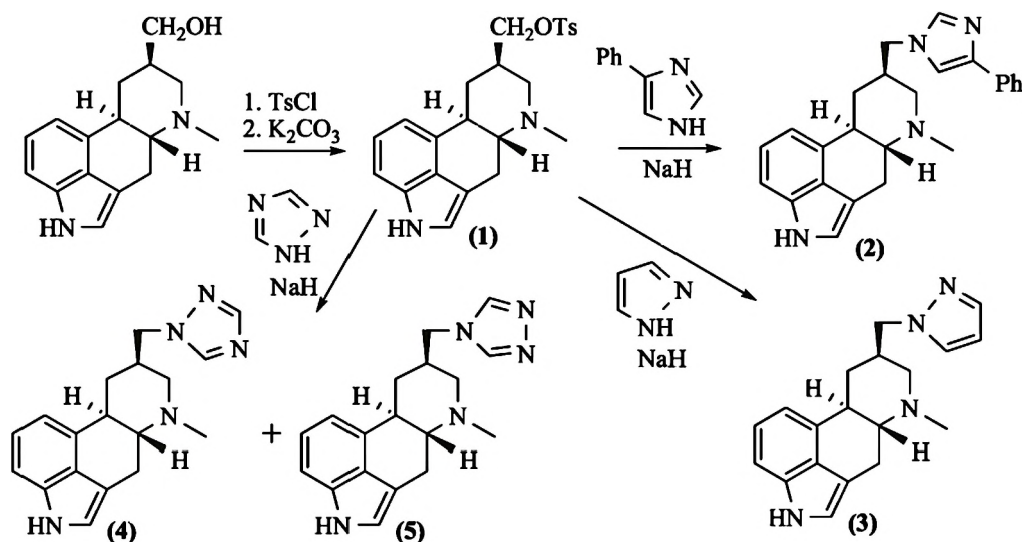


91%) перекристаллизовывали из смеси метанола, бензола и гексана. Получали продукт с т. пл. 247–249 °С (с разложением),  $[\alpha]_D^{20} = -83$  (с 0.29, пиридин).

К раствору 0.14 г гидразида (6) в 4.8 мл 0.2 М раствора соляной кислоты при перемешивании и температуре 0 °С прибавляли по каплям 0.47 мл 1 М раствора нитрита натрия. Реакционную смесь выдерживали 10 мин при указанной температуре, затем добавляли 1.5 мл 0.2 М раствора соляной кислоты, и через 5 мин осадок гидрохлорида азиды (7) отфильтровывали, промывали 2 мл 0.2 М соляной кислоты и сушили в эксикаторе над фосфорным ангидридом 24 ч при 0 °С. Получали 0.157 г продукта (выход 97%), т. пл. >250 °С (с разложением при этой температуре).

*Semonsky M., Kucharczyk N. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1968. – Vol. 33. – P. 577-582.*

**Пара-толуолсульфонат 6-метил-8β-(гидроксиметил)эрголина, 6-метил-8β-(4-фенил-1-имидазолилметил)эрголин, 6-метил-8β-(1-пиразолилметил)эрголин, 6-метил-8β-(1,2,4-триазол-1-илметил)эрголин, 6-метил-8β-(1,2,4-триазол-4-илметил)эрголин**



К смеси 5.0 г (19.5 ммоль) 9,10-дигидролизергола и 100 мл пиридина при перемешивании при комнатной температуре добавляли порциями 11.2 г (58.7 ммоль) *para*-толуолсульфохлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, затем добавляли 4 мл воды, перемешивали еще 0.5 ч, подщелачивали водным раствором карбоната калия и разбавляли холодной водой. Кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси дихлорметана и изопропилацетата. Получали 6.4 г (выход 80%) эфира (1), т. пл. 193–196 °С (с разложением).

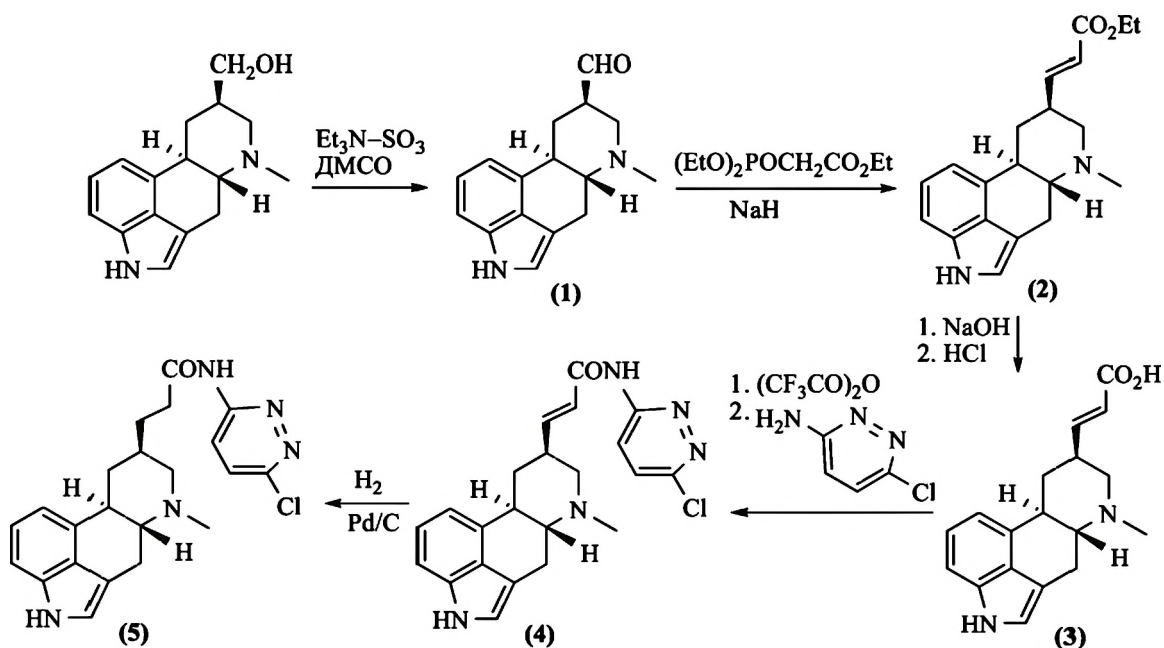
К раствору 1.9 г (13.2 ммоль) 4-фенилимидазола в 50 мл ДМФА добавляли при перемешивании порциями 0.40 г (10 ммоль) 60%-ной суспензии гидроксида натрия в масле, а затем 2.0 г (4.87 ммоль) соединения (1). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 90 °С. Растворитель упаривали в вакууме, остаток подвергали колоночной хроматографии на окиси алюминия (элюент – ацетон) с последующей перекристаллизацией из смеси метанола и ацетона. Получали 1.2 г (выход 64%) соединения (2) в виде бесцветных игл, т. пл. 233–237 °С (с разложением).

К раствору 1.5 г (22 ммоль) пиразола в 20 мл ДМФА добавляли при перемешивании порциями 0.70 г (17.5 ммоль) 60%-ной суспензии гидрида натрия в масле, а затем 2.5 г (6.09 ммоль) соединения (1). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 90 °С, а после охлаждения разбавляли водой. Кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси дихлорметана и диизопропилового эфира. Получали 1.7 г (выход 91%) соединения (3), т. пл. 192–194 °С.

К раствору 2.5 г (36.2 ммоль) 1,2,4-триазола в 30 мл ДМФА добавляли при перемешивании порциями 0.96 г (24 ммоль) 60%-ной суспензии гидрида натрия в масле, а затем 5.0 г (12.2 ммоль) соединения (1). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 90 °С, а после охлаждения разбавляли водой. Кристаллы отфильтровывали, промывали водой и разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – AcOEt/EtOH/ДМФА 25:25:1). Вначале выделяли соединение (4), которое дополнительно перекристаллизовывали из метанола. Получали 2.4 г (выход 64%) соединения (4) в виде бесцветных призм, т. пл. >243 °С (с разложением). Затем выделяли соединение (5), которое дополнительно перекристаллизовывали из смеси дихлорметана и метанола. Получали 0.26 г (выход 7%) соединения (5) в виде бесцветных игл, т. пл. >270 °С (с разложением).

*Ohno S., Adachi Y., Koumori M., Mizukoshi K., Nagasaka M., Ichihara K., Kato E. // Chem. Pharm. Bull. – 1994. – Vol. 42. – P. 1463-1473.*

**8β-Формил-6-метилэрголин, этиловый эфир (*E*)-3-(6-метилэрголин-8β-ил)акриловой кислоты, (*E*)-3-(6-метилэрголин-8β-ил)акриловая кислота, (*E*)-*N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-3-(6-метилэрголин-8β-ил)акриламид, *N*-(6-хлорпиридазин-3-ил)-3-(6-метилэрголин-8β-ил)пропионамид**



Раствор 27.9 г ( 154 ммоль) комплекса триоксида серы с триэтиламином в 30 мл ДМСО прибавляли по каплям при комнатной температуре к перемешиваемому раст-

вору 15.8 г (62 ммоль) 9,10-дигидролизергола в 50 мл ДМСО и 35 мл триэтиламина, а через 15 мин после прибавления добавляли 100 мл ледяной уксусной кислоты в 1000 мл ледяной воды и реакционную смесь перемешивали еще 30 мин. Раствор медленно подщелачивали 5 М раствором гидроксида натрия до pH 9, затем добавляли этилацетат. Органический слой отделяли, тщательно промывали насыщенным раствором NaCl, сушили и упаривали. Остаток кристаллизовали из изопропанола, получали 12.7 г (выход 82%) альдегида (1), т. пл. 169–172 °С.

Раствор 30 г (143 ммоль) триэтилфосфоацетата в 50 мл ТГФ медленно прибавляли по каплям при перемешивании и температуре –10 °С к суспензии 6.1 г (COB 50%, 128 ммоль) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали 45 мин, затем прибавляли по каплям раствор 25.5 г (100 ммоль) соединения (1) в 300 мл ТГФ и смесь оставляли на 2 ч при комнатной температуре. После упаривания растворителя к остатку добавляли этилацетат, полученный раствор промывали насыщенным раствором NaCl, сушили и упаривали. Остаток кристаллизовали дважды из этанола, получали 27.4 г (выход 84%) этилового эфира (2), т. пл. 203–205 °С.

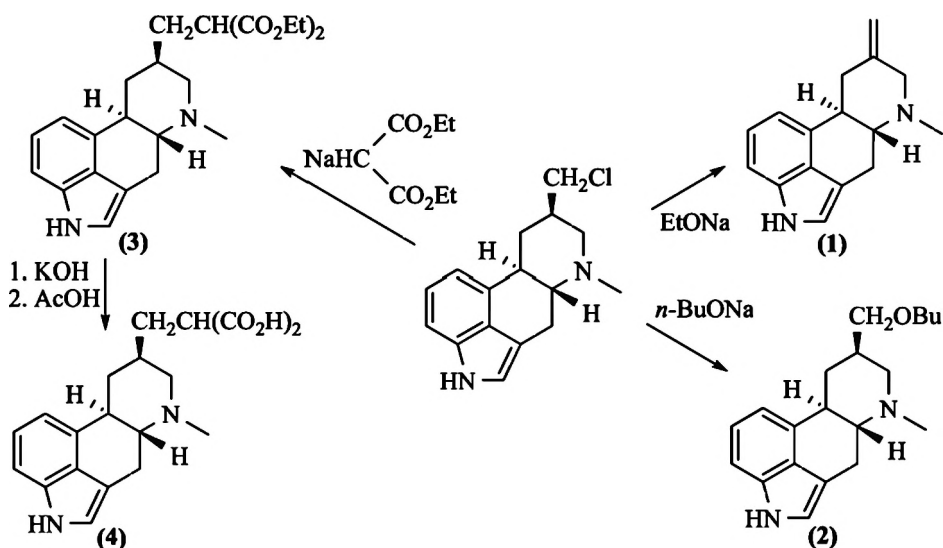
Смесь 45 г (139 ммоль) соединения (2), 208 мл 1 М раствора гидроксида натрия (208 ммоль) и 900 мл этанола нагревали при 50 °С при перемешивании в течение 2 ч. Затем растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в 300 мл воды и обрабатывали активированным углем. Полученный после фильтрования прозрачный раствор подкисляли 209 мл 1 М раствора соляной кислоты (209 ммоль). Осадок отфильтровывали, промывали водой, затем несколько раз ацетоном и сушили. Получали 32 г (выход 77%) кислоты (3), т. пл. 288–290 °С.

Раствор 4.5 г (21.4 ммоль) трифторуксусного ангидрида в 25 мл ТГФ прибавляли по каплям при –25 °С к перемешиваемой суспензии 2.7 г (9.2 ммоль) соединения (3) в 50 мл пиридина и 5 мл триэтиламина, а через 15 мин к полученному раствору прибавляли по каплям 1.8 г (13.8 ммоль) 3-амино-6-хлорпиридазина в 50 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали 20 мин при –15 °С, затем 1 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали, остаток растворяли в хлористом метиле, полученный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушили. Сырой продукт фильтровали через слой силикагеля, элюируя хлороформом, а после упаривания растворителей кристаллизовали из метанола. Получали 2.4 г (выход 64%) амида (4), т. пл. 273–275 °С.

Раствор 2.0 г (4.9 ммоль) соединения (4) в 50 мл уксусной кислоты гидрировали водородом 1 ч при атмосферном давлении над 0.5 г 10% Pd/C. По окончании реакции катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в хлороформе, хлороформный раствор промывали разбавленным водным аммиаком, сушили и упаривали. Сырой продукт кристаллизовали из метанола. Получали 1.6 г (выход 80%) амида (5), т. пл. 281–283 °С.

*Mantegani S., Brambilla E., Caccia C., Di Salle E., Cervini M.A., McArthur R.A., Traquandi G., Varasi M. // Farmaco. – 1998. – Vol. 53. – P. 65-72.*

***D*-6-Метил-8-метиленэрголин, *D*-6-метил-8-бутоксиметилэрголин, диэтиловый эфир β-(*D*-6-метил-8-эрголинил)-α-карбоксипропионовой кислоты, β-(*D*-6-метил-8-эрголинил)-α-карбоксипропионовая кислота**



Смесь 2.0 г (7.3 ммоль) *D*-6-метил-8-хлорметилэрголина, 4.9 г (73 ммоль) этилата натрия и 70 мл ДМСО нагревали при 130 °С в течение 11 ч в колбе с хлоркальцевой трубкой, заполненной КОН. По окончании реакции смесь упаривали в вакууме, остаток сушили 2 ч при 85 °С, затем перемешивали с 80 мл воды и полученную смесь оставляли на ночь при 3 °С. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме (3 мм рт. ст.) при 50 °С. Сырой продукт (1.67 г, выход 96%) очищали колоночной хроматографией на 20 г силикагеля (элюент – от чистого хлороформа до его смеси с этанолом (19:1)). После упаривания фракций получали гомогенный продукт, выделяющийся из этанола в форме геля. После фильтрования получали 1.13 г (выход 65%) 6-метил-8-метиленэрголина (1) в виде призм (т. пл. 240–244 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -118$  (с 0.5, пиридин)).

К раствору бутилата натрия из 0.2 г (8.7 ммоль) натрия в 40 мл *n*-бутанола добавляли 1.1 г (4.0 ммоль) *D*-6-метил-8-хлорметилэрголина. Реакционную смесь кипятили 9 ч в колбе с хлоркальцевой трубкой, заполненной КОН, затем упаривали в вакууме. Остаток сушили 1 ч в вакууме (4 мм рт. ст.) при 60 °С, растирали с 10 мл воды, отфильтровывали и промывали водой. Получали 1.18 г продукта, представляющего смесь соединений (1), (2) и исходного соединения в соотношении 3:1.5:5. Смесь разделяли колоночной хроматографией на 100 г окиси алюминия IV степени активности (элюент – от чистого хлороформа до его смеси с этанолом (19:1)). После упаривания соответствующих фракций получали 0.55 г (выход 44%) соединения (2) (т. пл. 174–175 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -80$  (с 0.5, пиридин)).

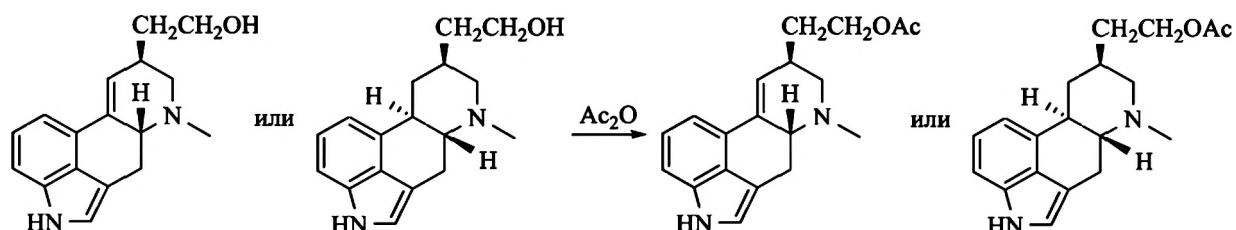
К раствору этилата натрия из 1.68 г (73 ммоль) натрия в 37 мл этанола добавляли 11.65 г (73 ммоль) диэтилового эфира малоновой кислоты, этанол упаривали в вакууме, к остатку добавляли 5.0 г (18 ммоль) *D*-6-метил-8-хлорметилэрголина и 180 мл ДМСО. Реакционную смесь перемешивали при 135 °С в течение 10 ч в колбе с хлоркальцевой трубкой, заполненной КОН, затем упаривали в вакууме. Остаток сушили 1 ч в вакууме при 80 °С, смешивали с 90 мл воды, осадок отфильтровывали и промывали водой. Сы-

рой продукт (6.78 г, выход 93%) очищали колоночной хроматографией на 90 г окиси алюминия IV степени активности (элюент – хлороформ). После упаривания фракций получали 4.91 г продукта, который дополнительно очищали колоночной хроматографией на 30 г силикагеля (размер частиц 0.05–0.1 мм, элюент – от смеси хлороформа и бензола в соотношении 7:3 до смеси хлороформа, бензола и этанола в соотношении 7:3:1). После упаривания фракций получали 4.31 г (выход 59%) гомогенного продукта (3) (т. пл. 183–184 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -78$  (с 0.5, пиридин)).

К раствору 2.66 г (6.7 ммоль) диэтилового эфира (3) в 20 мл метанола прибавляли по каплям при перемешивании 25 мл 1 М раствора КОН в водном метаноле (1:1). Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, затем выдерживали 5 ч при 0 °C. Осадок отфильтровывали, растворяли его в 20 г горячей воды, добавляли активированный уголь и фильтровали горячую массу. После подкисления фильтрата уксусной кислотой до pH 5 образовавшийся осадок в виде геля отфильтровывали, промывали водой и этанолом, сушили в вакууме над фосфорным ангидридом. Получали 1.94 г (выход 85%) гомогенного соединения (4), медленно разлагающегося при нагревании выше 270 °C.

*Zikan V., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1974. – Vol. 39. – P. 614-616.*

#### **D-6-Метил-8-(2-ацетоксиэтил)-9-эрголен, D-6-метил-8-(2-гидроксиэтил)эрголин**

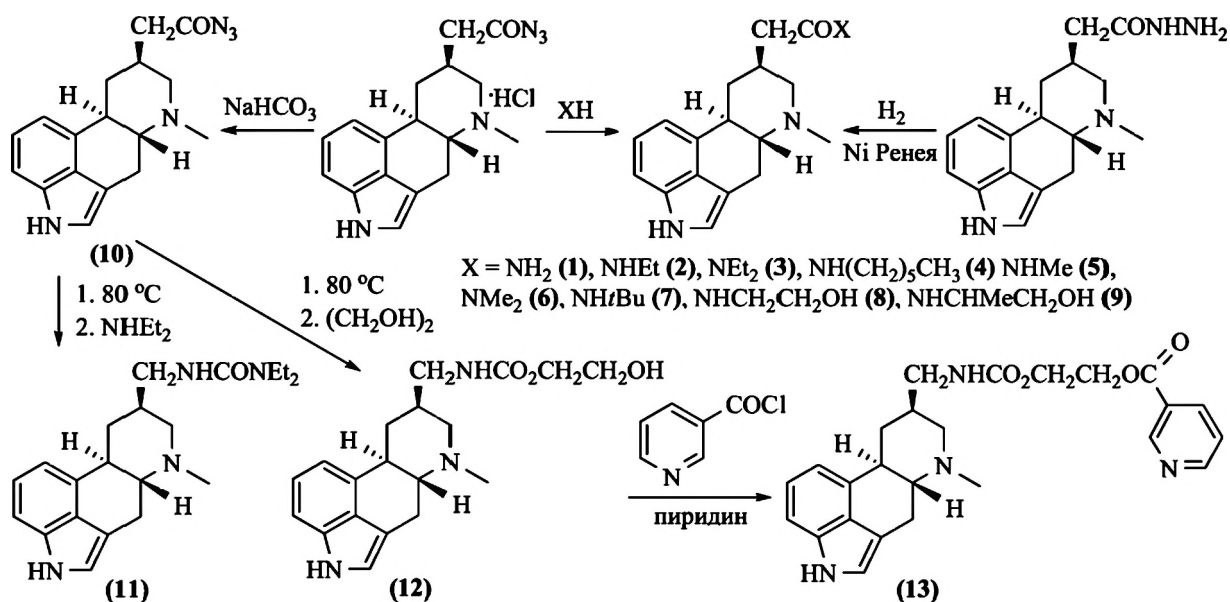


Смесь 0.35 г D-6-метил-8-(2-гидроксиэтил)-9-эрголена или D-6-метил-8-(2-гидроксиэтил)эрголина, 7.5 мл уксусного ангидрида и 0.1 мл пиридина оставляли при комнатной температуре на 2 ч, затем добавляли 25 мл ледяной воды и раствор подщелачивали водным аммиаком до pH 9. Осадок отфильтровывали на фильтре и промывали водой. Сырые ацетильные производные очищали кристаллизацией из этанола. Получали с выходом 96–98% D-6-метил-8-(2-ацетоксиэтил)-9-эрголен (т. пл. 185–186 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +52.4$  (с 0.77, пиридин)) или D-6-метил-8-(2-гидроксиэтил)эрголин (т. пл. 189–191 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -89.3$  (с 0.56, пиридин)).

*Beran M., Rezabek K., Seda M., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1974. – Vol. 39. – P. 1768-1772.*



Амид 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, этиламид 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, диэтиламид 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, *n*-гексиламид 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, метиламид 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, диметиламид 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, *трет*-бутиламид 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, *N*-(2-гидроксиэтил)амид 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, *N*-(2-гидрокси-1-метилэтил)амид 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, азид 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, *N*-((*D*-6-метилэрголин-8-ил)метил)-*N*',*N*'-диэтилмочевина, 2-гидроксиэтиловый эфир of *N*-((*D*-6-метилэрголин-8-ил)метил)карбаминовой кислоты, 2-(никотиноилокси)этиловый эфир of *N*-((*D*-6-метилэрголин-8-ил)метил)карбаминовой кислоты



**Амиды (1)–(9).** *a.* Смесь гидрохлорида азида 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, полученного из 3.5 г гидразида этой кислоты, и 28 мл концентрированного водного аммиака периодически встряхивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После этого добавляли 44 мл воды, осадок отфильтровывали и промывали водой. Получали 2.9 г (выход 87.5%) сырого продукта, который растворяли в 94 мл метанола и хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля, используя в качестве элюента тот же растворитель. После упаривания растворителя почти гомогенный амид (1) очищали кристаллизацией из метанола.

*б.* Смесь 2.0 г гидразида 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, 15 мл суспензии свежеприготовленного никеля Реня (~0.035 моль водорода) и 1000 мл этанола кипятили в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Остаток (выход 98%) растворяли в метаноле и очищали как описано выше в методе *a.* После кристаллизации из метанола получали чистый амид (1) (т. пл.  $237\text{--}239^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -84$  (*c* 0.2, пиридин)).

Гидрохлорид азида 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, полученный из 1.5 г гидразида этой кислоты, смешивали при  $0^\circ\text{C}$  с 10.5 г этиламина и реакцию



смесь оставляли при этой температуре на 4 дня. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и объединяли с осадком, полученным после насыщения объединенного фильтрата хлоридом натрия. Получали 1.2 г сырого амида (2) (выход 77%). Его растворяли в метаноле, очищали хроматографией как описано выше и кристаллизацией из метанола. Получали чистый амид (2) (т. пл. 198–200 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -74.5$  (с 0.68, пиридин)).

Гидрохлорид азида 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, полученный из 1.4 г гидразида этой кислоты, смешивали при 0 °С с 7.1 г диэтиламина и реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 2 дня. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Дополнительное количество продукта получали разбавлением маточного раствора водой, экстракцией хлороформом и упариванием экстракта в вакууме. Объединенные количества (1.15 г, выход 72%) очищали возгонкой при 200 °С и 0.5 мм рт. ст. Получали очищенный амид (3) (т. пл. 237–240 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -80.0$  (с 0.4, пиридин)).

Гидрохлорид азида 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, полученный из 1.5 г гидразида этой кислоты, смешивали с 7.6 г *n*-гексиламина, реакционную смесь перемешивали до растворения твердого вещества и оставляли при комнатной температуре на 60 ч. Затем смесь выливали в 250 мл смеси бензола и эфира (2:1), фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Вязкий остаток встряхивали с 250 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали (1.1 г, выход 59.5%) и кристаллизовали из ацетона. Получали чистый амид (4) (т. пл. 165–167 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -68.6$  (с 0.74, пиридин)).

Жидкие безводные метиламин или диметиламин (3 мл) конденсировали при –20 °С в суспензию 0.69 г (2 ммоль) гидрохлорида азида 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты в 5 мл триэтиламина. Смесь перемешивали 4 ч при –10 °С (для метиламина) или при 0 °С (для диметиламина), затем оставляли на 20 ч при комнатной температуре, после чего выливали в 100 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Сырые амиды очищали колоночной хроматографией на силикагеле фирмы Merck (элюент –  $C_6H_6/MeOH$  19:1) с последующей кристаллизацией из метанола. Получали амид (5) (выход 57%; т. пл. 228–229 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -75.5$  (с 0.41, пиридин)) или амид (6) (выход 53%; т. пл. 262–264 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -82.6$  (с 0.38, пиридин)).

Смесь 0.69 г (2 ммоль) гидрохлорида азида 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты и 40 ммоль *трет*-бутиламина или 2-аминоэтанола перемешивали 6 ч при комнатной температуре, затем оставляли на 18 ч при этой температуре. К смеси добавляли 100 мл воды и перемешивали. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Фильтрат дважды встряхивали с 50 мл смеси хлороформа и этанола (9:1). Объединенный органический экстракт сушили  $Na_2SO_4$  и упаривали в вакууме. Остаток объединяли с высушенным осадком, сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле фирмы Merck (элюент –  $C_6H_6/MeOH$  32:1 или 19:1) и кристаллизовали. Получали амид (7) (выход 70%; т. пл. 218–219 °С (из ацетона);  $[\alpha]_D^{20} = -75.5$  (с 0.38, пиридин)) или амид (8) (выход 49%; т. пл. 189–191 °С (из метанола);  $[\alpha]_D^{20} = -71.3$  (с 0.41, пиридин)).

К суспензии 0.7 г (2.03 ммоль) гидрохлорида азида 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты в 1.6 г триэтиламина добавляли при 0 °С 0.16 г (2.16 ммоль) (+)-2-аминопропанола. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем оставляли на 2 дня при этой температуре. К смеси добавляли 100 мл воды и перемешивали.

вали. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при комнатной температуре. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле фирмы Merck (элюент –  $C_6H_6/MeOH$  17:1). Получали с выходом 42% амид (**9**) (т. пл. 220–222 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -80.1$  (с 0.41, пиридин)).

**Соединения (10)–(13).** Гидрохлорид азида превращали в свободное основание (**10**) действием водного раствора бикарбоната натрия. Осадок отфильтровывали, сушили над фосфорным ангидридом в вакууме (0.5 мм рт. ст.) при комнатной температуре и хранили в холодильнике при 5 °C.

Суспензию 618 мг (2 ммоль) азида (**10**) в 150 мл бензола кипятили в атмосфере азота в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 2 мл диэтиламина в 20 мл бензола, смесь кипятили 1 ч, затем оставляли на 3 ч при комнатной температуре. После упаривания растворителя в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $C_6H_6/MeOH$  23:2). После упаривания фракций остаток кристаллизовали из метанола. Получали с выходом 86.4% соединение (**11**) (т. пл. 165–167 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -81.7$  (с 0.36, пиридин)).

Суспензию 618 мг (2 ммоль) азида (**10**) в 150 мл бензола кипятили в атмосфере азота в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 15 мл этиленгликоля, смесь кипятили 1 ч, затем оставляли на 20 ч при комнатной температуре. Затем бензол упаривали, к остатку добавляли 150 мл воды и полученную смесь оставляли в холодильнике на 1 ч при 5 °C. Осадок отфильтровывали, промывали 150 мл воды и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $C_6H_6/MeOH$  9:1). После упаривания фракций остаток перекристаллизовывали из смеси бензола и метанола. Получали с выходом 84% соединение (**12**) (т. пл. 190–192 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -84.1$  (с 0.39, пиридин)).

К раствору 343 мг (1 ммоль) эфира (**12**) в 10 мл пиридина добавляли 534 мг (3 ммоль) гидрохлорида хлорангидрида никотиновой кислоты и смесь нагревали в течение 1 ч при 100 °C. После охлаждения добавляли 2 мл воды, смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме. Остаток смешивали со 100 мл воды, подщелачивали концентрированным раствором аммиака до pH 9 и экстрагировали смесью хлороформа и этанола (9:1, 3x50 мл). После упаривания хлороформного экстракта остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $C_6H_6/MeOH$  49:1). Выделяли 350 мг (выход 79.2%) продукта, который перекристаллизовывали из смеси бензола и гексана. Получали соединение (**13**) (т. пл. 98–100 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -63.2$  (с 0.28, пиридин)).

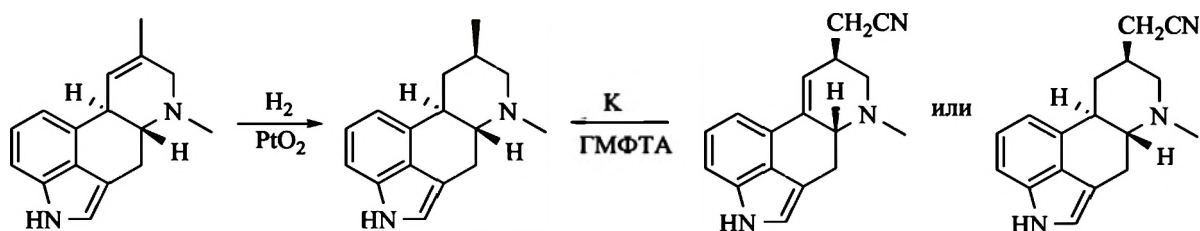
*Semonsky M., Kucharczyk N., Beran M., Rezabek K., Seda M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1971. – Vol. 36. – P. 2200-2204.*

*Beran M., Krepelka J., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1977. – Vol. 42. – P. 1216-1219.*

*Beran M., Krepelka J., Zikan V., Rezabek K., Seda M., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1977. – Vol. 42. – P. 1417-1420.*

*Krepelka J., Seda M., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1977. – Vol. 42. – P. 1886-1889.*

### Фестуклавин (6,8-диметилэрголин)



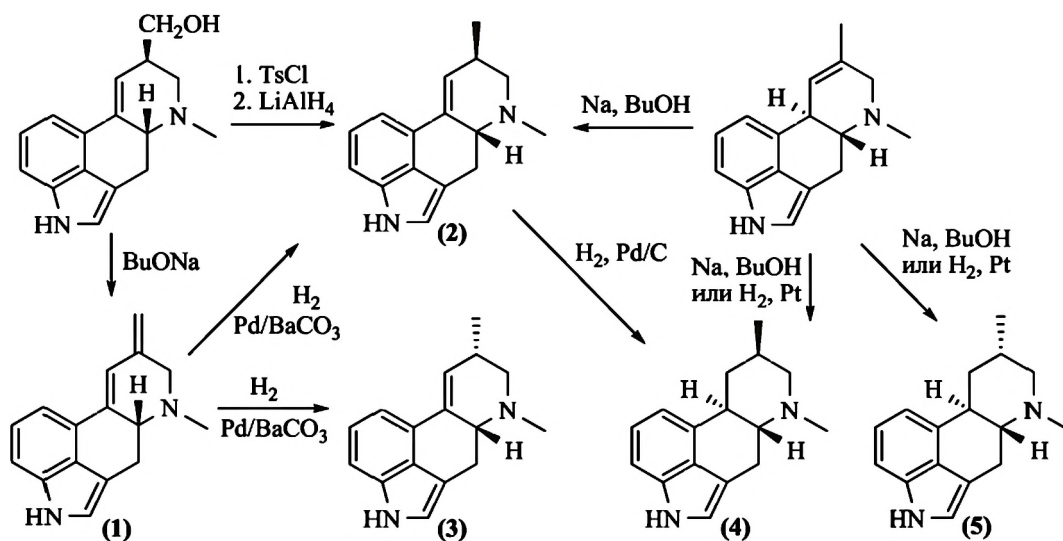
Агроклавин (0.476 г) в 20 мл ледяной уксусной кислоты гидрировали в атмосфере водорода в присутствии 0.10 г диоксида платины при комнатной температуре и атмосферном давлении до поглощения 1 моль водорода (~44 мл). Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме в токе азота. Остаток растворяли в смеси хлороформа и бензола (1:2) и подвергали хроматографии на колонке с окисью алюминия (2x15 см) с разделением на фракции объемом 5 мл. Из фракций 15–25 выделяли 0.15 г фестуклафина, который кристаллизовали из этанола и сублимировали. Получали продукт в виде призм (т. пл. 238–239 °С;  $R_f = 0.43$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -125.3$  (с 0.6. пиридин)).

К раствору 527 мг (2 ммоль) *D*-6-метил-8-цианометил-9-эрголена или 531 мг (2 ммоль) *D*-6-метил-8-цианометилэрголина в 30 мл ГМФТА добавляли в атмосфере азота при перемешивании и температуре 40 °С 780 мг (20 ммоль) металлического калия. Реакционную смесь перемешивали 4 ч, затем выливали в 300 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Получали 455 мг (выход 94.5%) фестуклафина, т. пл. 239–241 °С. После кристаллизации из смеси хлороформа и метанола (1:2) получали продукт с т. пл. 242–243 °С,  $[\alpha]_D^{20} = -113$  (с 0.25. пиридин).

*Spilsbury J.F., Wilkinson S. // J. Chem. Soc. – 1961. – P. 2085-2091.*

*Krepelka J., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1976. – Vol. 41. – P. 1416-1418.*

### Лизерген, лизергин, изолизергин, фестуклавин, пироклавин



Раствор 82 мг лизергола в растворе бутилата натрия, полученного после растворения 57 мг натрия, в 15 мл бутанола кипятили 8 ч. Реакционную смесь значительно раз-

бавляли водой и экстрагировали бензолом. Органический слой затем экстрагировали 1%-ным водным раствором винной кислоты, водный экстракт в свою очередь подщелачивали 1 М раствором NaOH. После этого водный слой окончательно экстрагировали хлороформом. Хлороформный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент – хлороформ) и перекристаллизовывали из этилацетата. Получали 40 мг лизергена (**1**) в виде бесцветных игл, т. пл. 243–245 °С.

Раствор 30 мг лизергена (**1**) в 10 мл метанола гидрировали водородом над 10 г 5% Pd/BaCO<sub>3</sub> при атмосферном давлении и комнатной температуре до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ на силикагеле (элюент – смесь гексана, хлороформа и метанола в соотношении 2:4:1). Выделяли 17 мг лизергина (**2**) (бесцветные иглы, т. пл. 267–268 °С (из этилацетата);  $R_f = 0.45$ ) и 9 мг изолизергина (**3**) (бесцветные призмы, т. пл. 139–140 °С (из смеси ацетона и гексана);  $R_f = 0.30$ ).

Раствор 50 мг лизергола и 123 мг тозилхлорида в 5 мл пиридина оставляли на ночь при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли бензол и 1%-ный раствор винной кислоты. Водный слой отделяли от органического слоя, подщелачивали 1 М раствором NaOH и экстрагировали хлороформом. Хлороформный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – смесь бензола и ацетона 9:1). Выделяли 73 мг тозилата лизергола в виде бледно-желтого масла. Затем смесь 41 мг тозилата и 50 мг алюмогидрида лития кипятили в абсолютном ТГФ в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – смесь бензола и ацетона 9:1). Выделяли соединение (**2**) в виде бесцветных призм с т. пл. 267–269 °С, дальнейшим элюированием этилацетатом выделяли 8 мг лизергола.

К кипящему раствору 60 мг агроклавина в 30 мл бутанола добавляли небольшими порциями 100 мг металлического натрия в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли значительным количеством воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и в свою очередь экстрагировали 1%-ным водным раствором винной кислоты. Кислый раствор подщелачивали 1 М раствором NaOH и снова экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на окиси алюминия. Вначале в качестве элюента использовали смесь бензола и ацетона (9:1), после упаривания растворителей и перекристаллизации из этилацетата выделяли 40 мг лизергина (**2**) в виде бесцветных призм, т. пл. 266–268 °С. После дальнейшего элюирования этилацетатом выделяли фракцию, из которой с помощью препаративной ТСХ на силикагеле (элюент – смесь хлороформа и метанола 4:1) выделяли 6 мг фестуклавина (**4**) (бесцветные призмы, т. пл. 239–241 °С (из метанола);  $R_f = 0.43$ ) и 5 мг пироклавина (**5**) (бесцветные призмы, т. пл. 202–205 °С (из этилацетата);  $R_f = 0.37$ ).

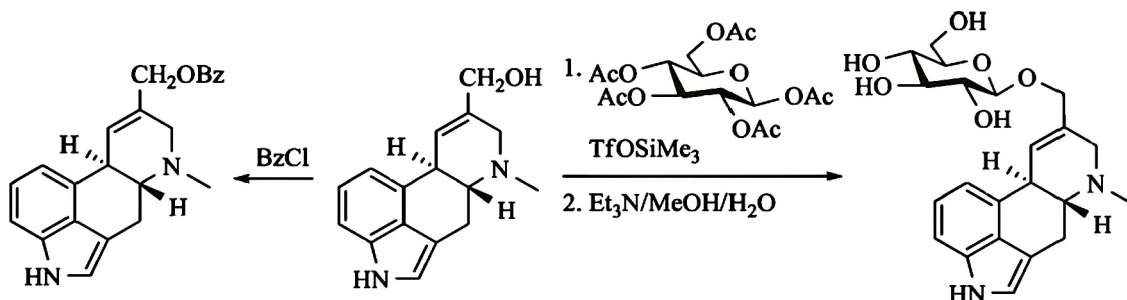
Раствор 5.0 мг агроклавина в 10 мл метанола гидрировали водородом над 5 мг платиновой черни при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение 30 мин. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток в виде масла подвергали препаративной ТСХ на силикагеле. Выделяли 4.0 мг фестуклавина (**4**) и 0.4 мг пироклавина (**5**).



Раствор 12 мг лизергина (**2**) в 8 мл метанола гидрировали водородом над 10 мг 5% Pd/C при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт перекристаллизовывали из метанола, получали 10.5 мг фестуклавина (**4**) в виде бесцветных призм, т. пл. 238–240 °С.

*Nakahara Y., Niwaguchi T., Ishii H. // Chem. Pharm. Bull. – 1977. – Vol. 25. – P. 1756-1763.*

**$\beta$ -D-Глюкопиранозил-(1→O)-элимоклавин, O-бензоат элимоклавина**



Смесь 254 мг (1.0 ммоль) элимоклавина (алкалоид спорыньи, прекурсор в биосинтезе D-лизергиновой кислоты) и 390 мг (1.0 ммоль) пентаацетата  $\beta$ -D-глюкозы сушили в вакууме над  $P_2O_5$ , затем растворяли в смеси 10 мл безводного нитрометана и 5 мл безводного дихлорметана, к раствору добавляли в атмосфере азота при перемешивании и температуре 0 °С молекулярные сита (4 Å), а затем медленно 0.45 мл (1.6 ммоль) триметилсилил трифторметансульфоната. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем добавляли 0.4 мл триэтиламина и разбавляли  $CH_2Cl_2$ . Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой, затем сушили и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $C_6H_{14}/AcOEt/CH_2Cl_2/MeOH$  5:5:8:2). Получали 274 мг (выход 46%) тетра-O-ацетильного производного продукта. Его выдерживали в течение 30 ч в смеси триэтиламина, метанола и воды. После упаривания растворителей остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$  800:200:1). Получали 164 мг (выход 85%)  $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1→O)-элимоклавина.

К раствору 100 мг (0.4 ммоль) элимоклавина в 10 мл сухого пиридина добавляли 100 мг (0.8 ммоль) бензоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота 1 ч при 60 °С, затем выливали в 150 мл хлороформа. Органический слой тщательно промывали водой, сушили  $Na_2SO_4$  и упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на 15 г силикагеля (60–200 меш, элюент –  $C_6H_6/AcOEt$  1:1). Выделяли O-бензоат элимоклавина. После перекристаллизации из смеси бензола и гексана получали 60 мг (выход 42%) кристаллического продукта, т. пл. 90–92 °С.

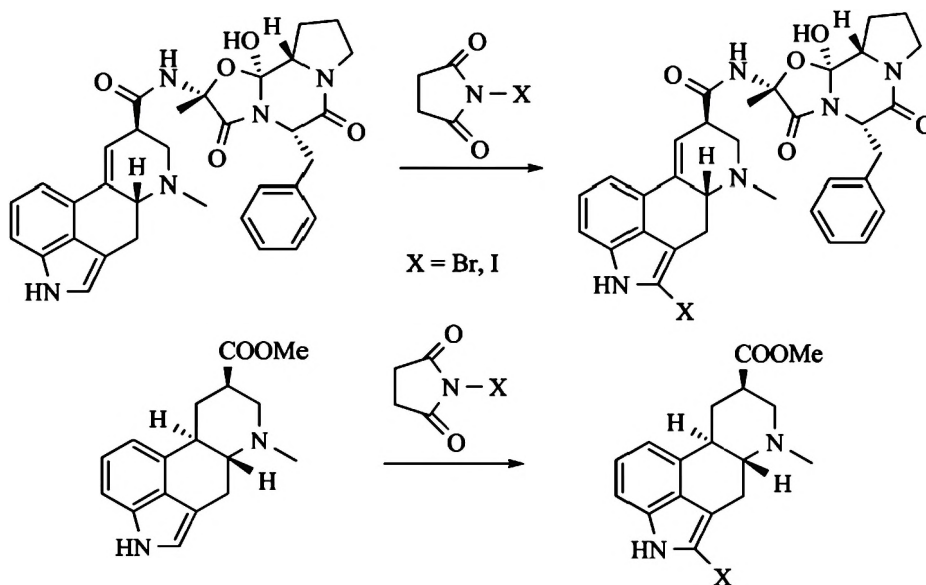
*Kren V., Fiserova A., Auge C., Sedmera P., Havlicek V., Sima P. // Bioorg. Med. Chem. – 1996. – Vol. 4. – P. 869-876.*

*Cassady J.M., Li G.S., Spitzner E.B., Floss H.G. // J. Med. Chem. – 1974. – Vol. 17. – P. 300-307.*



### 1.2.3. Производные по положению 2

#### 2-Бромэрготамин, 2-иодэрготамин, метиловый эфир 2-бром-9,10-дигидролизергиновой кислоты, метиловый эфир 2-иод-9,10-дигидролизергиновой кислоты



500 мг эрготамина, предварительно высушенного в вакууме, растворяли в 45 мл диоксана при 65 °С, затем при этой температуре добавляли 185 мг *N*-бромсукцинимид в 10 мл диоксана. Реакционную смесь выдерживали 5 мин при 70 °С, при этом она сразу приобретала желто-коричневый цвет, затем темнела и становилась мутной. Смесь разбавляли 200 мл хлороформа, органический слой промывали в делительной воронке раствором бикарбоната натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток растворяли в 5 мл абсолютного хлороформа, раствор наносили на колонку с 40 г окиси алюминия и элюировали абсолютным хлороформом. После упаривания досуха фракций выделяли 331 мг окрашенного масла. Его кристаллизовали из 90%-ного ацетона, получали 260 мг сырого продукта в виде прямоугольных пластин, т. пл. 197–198 °С. После перекристаллизации из метанола получали чистый 2-бромэрготамин (т. пл. 207–208 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -163$  (CHCl<sub>3</sub>)).

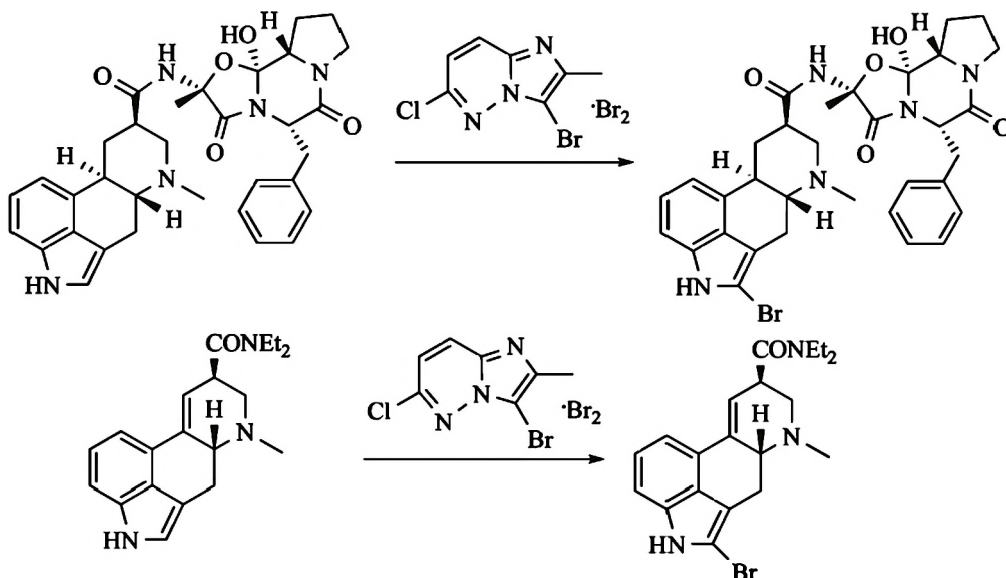
500 мг эрготамина, предварительно высушенного в вакууме, растворяли в 30 мл диоксана, затем добавляли при комнатной температуре 260 мг (1.3 экв.) *N*-иодсукцинимид в 10 мл диоксана. Реакционную смесь выдерживали несколько минут, при этом она становилась мутной. Смесь разбавляли 100 мл хлороформа, органический слой встряхивали в делительной воронке с раствором карбоната натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на 40 г окиси алюминия и элюировали сначала чистым хлороформом, удаляя следовые количества побочных продуктов, затем хлороформом с добавкой 0.5% этанола. После упаривания смеси хлороформа и этанола досуха и перекристаллизации остатка из 90%-ного ацетона выделяли 260 мг чистого 2-иодэрготамина в виде пластин (т. пл. 174 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{20} = -156$  (CHCl<sub>3</sub>)).

Метилловый эфир 9,10-дигидролизергиновой кислоты (284 мг) растворяли в 50 мл горячего четыреххлористого углерода и к полученному раствору добавляли при 55 °С 385 мг *N*-бромсукцинимид. Реакционную смесь энергично встряхивали в течение 5 мин, затем образовавшийся мутный коричневый раствор промывали раствором бикарбоната натрия, фильтровали, сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток в виде масла коричневого цвета (250 мг) подвергали колоночной хроматографии на 25 г окиси алюминия (элюент – абсолютный хлороформ). После упаривания фракций вначале выделяли 42 мг некристаллизующегося масла красного цвета, затем 145 мг метилового эфира 2-бром-9,10-дигидролизергиновой кислоты. После кристаллизации из метанола получали продукт в виде призм (т. пл. 214–215 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -92$  (CHCl<sub>3</sub>)).

Метилловый эфир 9,10-дигидролизергиновой кислоты (460 мг) в вакууме растворяли в 15 мл холодного диоксана и к полученному раствору добавляли раствор 400 мг (1.1 экв.) *N*-иодсукцинимид в 15 мл диоксана. Образовавшуюся реакционную смесь желтого цвета выдерживали 20 мин при комнатной температуре, затем 15 мин при 70 °С. Смесь разбавляли 50 мл хлороформа и встряхивали с раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на 50 г окиси алюминия (элюент – абсолютный хлороформ). После упаривания фракций вначале выделяли 80 мг масла красного цвета, затем 450 мг метилового эфира 2-иод-9,10-дигидролизергиновой кислоты. После медленной кристаллизации из смеси хлороформа и эфира получали продукт в виде игл (т. пл. 246–247 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -130$  (CHCl<sub>3</sub>)).

*Hofmann A., Troxler F. Halogenated derivatives of lysergic acid, isolysergic acid, and their derivatives, and a process of making same [Электронный ресурс]: патент 2516002 USA. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2516002A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19500718&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2516002A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19500718&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Jul. 18, 1950).*

## 2-Бром-9,10-дигидроэрготамин, диэтиламид 2-бром-*D*-лизергиновой кислоты



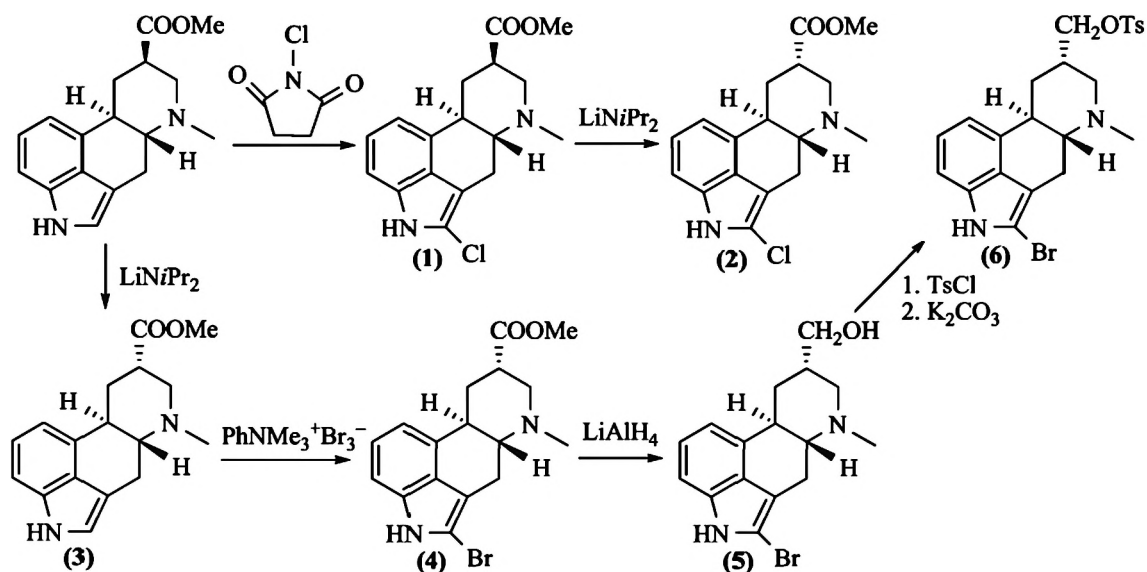
**Приготовление реагента.** К раствору 1.67 г (0.01 моль) 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина в 25 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли по каплям при комнатной температуре избыток брома. По окончании реакции осадок, образующийся сразу при прибавлении, отфильтровывали и промывали 5 мл ледяной уксусной кислоты. Сырой продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты, промывали на фильтре эфиром для удаления кислоты и сушили в вакууме при 30 °С в течение 1 ч. Получали с выходом 75–90% комплекс 3-бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина с бромом, т. пл. 217–220 °С.

К перемешиваемому раствору 0.584 г (0.001 моль) 9.10-дигидроэрготамина в 20 мл хлористого метилена добавляли 0.612 г (0.0015 моль) реагента в 180 мл хлористого метилена. Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 мин, затем добавляли 10 мл ацетона и 100 мл 2%-ного водного раствора аммиака. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлористым метиленом (2x200 мл). Объединенный экстракт упаривали в вакууме, сухой остаток подвергали колоночной хроматографии на 50 г силикагеля (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 20:1). Вначале выделяли 0.23 г 3-бром-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина, затем 0.33 г (выход 50%) чистого 2-бром-9.10-дигидроэрготамина (т. пл. 198–200 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -84$  (с 1.0, пиридин)).

Аналогично из диэтиламида *D*-лизергиновой кислоты с выходом 73.4% получали диэтиламид 2-бром-*D*-лизергиновой кислоты (т. пл. 122–125 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +17$  (с 1.0, пиридин)).

Stanovnik B., Tisler M., Jurgec M., Rucman R. // *Heterocycles*. – 1981. – Vol. 16. – P. 741–745.

**Метилловый эфир 2-хлор-6-метилэрголин-8β-карбоновой кислоты, метилловый эфир 2-хлор-6-метилэрголин-8α-карбоновой кислоты, метилловый эфир 6-метилэрголин-8α-карбоновой кислоты, метилловый эфир 2-бром-6-метилэрголин-8α-карбоновой кислоты, 2-бром-6-метил-8α-(гидроксиметил)эрголин, *пара*-толуолсульфонат 2-бром-6-метил-8α-(гидроксиметил)эрголина**



К раствору 10 г (35.2 ммоль) метилового эфира 9,10-дигидролизергиновой кислоты в 100 мл диоксана добавляли порциями 6.0 г (44.9 ммоль) *N*-хлорсукцинимид, затем реакционную смесь перемешивали 1 ч при 60 °С. Растворитель упаривали в вакууме, сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – диизопропиловый эфир) с последующей кристаллизацией из гексана. Получали 9.1 г (выход 81%) метилового эфира (1) в виде бесцветных игл, т. пл. 203–207 °С.

Раствор 10 г (31.4 ммоль) соединения (1) в 50 мл абсолютного ТГФ прибавляли по каплям при перемешивании и температуре –20 °С к раствору диизопропиламида лития, приготовленного из 78.3 мл 1.6 М раствора бутиллития (125 ммоль) в гексане и 12.6 г (125 ммоль) диизопропиламина в 150 мл абсолютного ТГФ. После полного прибавления перемешивание продолжали при указанной температуре в течение 30 мин, затем реакционную смесь охлаждали до –50 °С и подкисляли 10%-ным раствором уксусной кислоты. Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт промывали водой, сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь изопропилацетата и гексана 3:1) с последующей перекристаллизацией из смеси гексана и бензола. Получали 6.2 г (выход 62%) метилового эфира (2) в виде бесцветных игл, т. пл. 184–186 °С. Аналогично из метилового эфира дигидролизергиновой кислоты с выходом 66% получали изомерный эфир (3), т. пл. 167–169 °С.

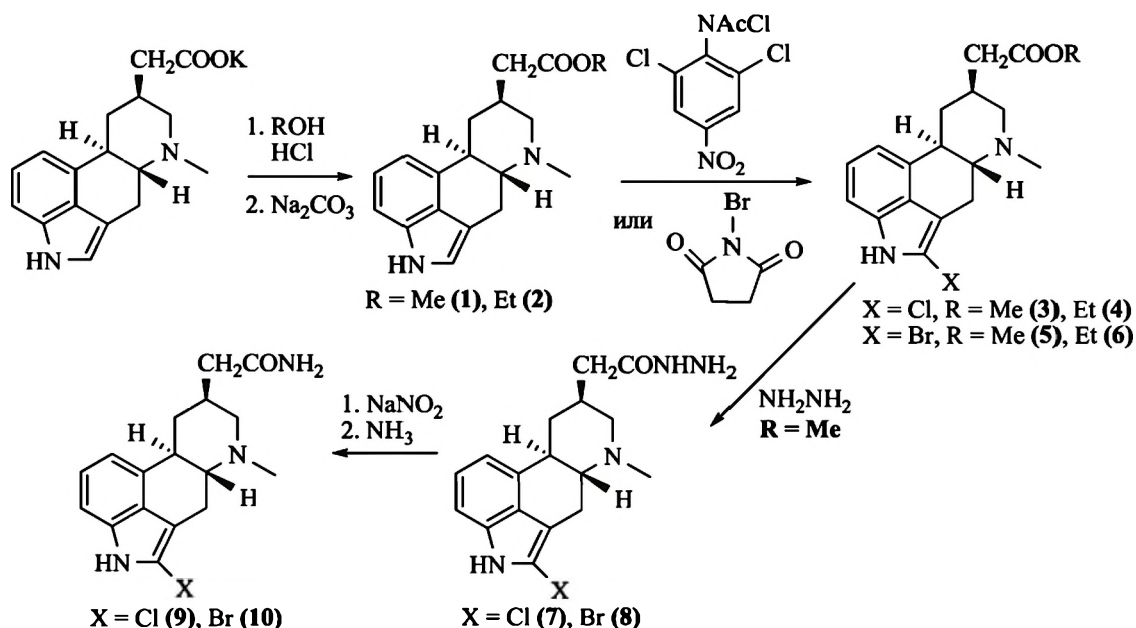
К раствору 5.0 г (17.6 ммоль) соединения (3) в 100 мл ТГФ при перемешивании и охлаждении водяной баней добавляли порциями 6.9 г (18.4 ммоль) трибромида *N,N,N*-триметиланилина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем подщелачивали раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния, обрабатывали с активированным углем и упаривали. Сырой продукт перекристаллизовывали из смеси гексана и бензола. Получали 4.7 г (выход 74%) метилового эфира (4) в виде бесцветных игл, т. пл. 193–196 °С.

К раствору 5.0 г (13.8 ммоль) соединения (4) в 50 мл абсолютного ТГФ при перемешивании и охлаждении баней со льдом прибавляли по каплям суспензию 0.68 г (17.9 ммоль) алюмогидрида лития в 50 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при комнатной температуре, затем добавляли небольшие количества этилацетата и воды. Осадок отфильтровывали на фильтре, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексана. Получали 4.3 г (выход 93%) соединения (5), т. пл. 137–139 °С.

К смеси 5.0 г (14.9 ммоль) соединения (5) и 50 мл пиридина при перемешивании добавляли порциями 7.1 г (37.2 ммоль) *para*-толуолсульфохлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, затем добавляли 4 мл воды, перемешивали еще 0.5 ч, подщелачивали водным раствором карбоната калия, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{C}_6\text{H}_{14}$  1:1) с последующей перекристаллизацией из этой же смеси растворителей. Получали 6.5 г (выход 89%) эфира (6) в виде бесцветных игл, т. пл. 101–103 °С.

*Ohno S., Koumori M., Adachi Y., Mizukoshi K., Nagasaka M., Ichihara K. // Chem. Pharm. Bull. – 1994. – Vol. 42. – P. 2042-2048.*

Метилловый эфир 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, этиловый эфир 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, метилловый эфир 2-(*D*-2-хлор-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, этиловый эфир 2-(*D*-2-хлор-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, метилловый эфир 2-(*D*-2-бром-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, этиловый эфир 2-(*D*-2-бром-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, гидразид 2-(*D*-2-хлор-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, гидразид 2-(*D*-2-бром-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, амид 2-(*D*-2-хлор-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, амид 2-(*D*-2-бром-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты



Смесь 0.5 г калиевой соли 2-(*D*-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, 20 мл метанола или этанола и 0.3 г сухого газообразного хлороводорода, растворенного в спирте, кипятили 2 ч в атмосфере азота, затем раствор упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 70 мл воды и добавляли раствор карбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при комнатной температуре. Получали метилловый эфир (1) (выход 92%) или этиловый эфир (2) (выход 46%; т. пл. 176–177 °С (из бензола);  $[\alpha]_D^{20} = -98$  (с 0.46, пиридин)).

К раствору 0.597 г (2 ммоль) метилового эфира (1) в 100 мл диоксана добавляли 0.736 г (2.6 ммоль) *N*,2,6-трихлор-4-нитроацетанилида и полученный раствор перемешивали в отсутствии влаги и света при комнатной температуре в течение 24 ч. Диоксан упаривали в вакууме, остаток растворяли в 150 мл хлороформа и раствор промывали 1%-ным раствором NaOH и водой. После упаривания хлороформа сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{EtOH}$  99:1) и кристаллизовали из смеси хлороформа и *n*-гексана. Получали 0.25 г (выход 38%) метилового эфира (3) (т. пл. 210–212 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -109.6$  (с 0.42, пиридин)). Аналогично из соединения (2) с выходом 33% получали этиловый эфир (4) (т. пл. 149–151 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -105.7$  (с 0.37, пиридин)).

К раствору 0.5 г (1.7 ммоль) метилового эфира (1) в 50 мл диоксана добавляли 0.36 г (2 ммоль) *N*-бромсукцинимид и реакционную смесь перемешивали в отсутствии влаги



и света 30 мин при 60 °С. Диоксан упаривали в вакууме, остаток растворяли в 75 мл хлороформа и раствор промывали 10%-ным раствором карбоната натрия и водой. После упаривания хлороформа сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $C_6H_6/EtOH$  99:1) и кристаллизовали из смеси хлороформа и *n*-гексана. Получали 0.25 г (выход 40%) метилового эфира (5) (т. пл. 212–213 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -98.4$  (с 0.49, пиридин)). Аналогично из соединения (2) с выходом 35% получали этиловый эфир (6) (т. пл. 143–145 °С (из бензола);  $[\alpha]_D^{20} = -102.5$  (с 0.45, пиридин)).

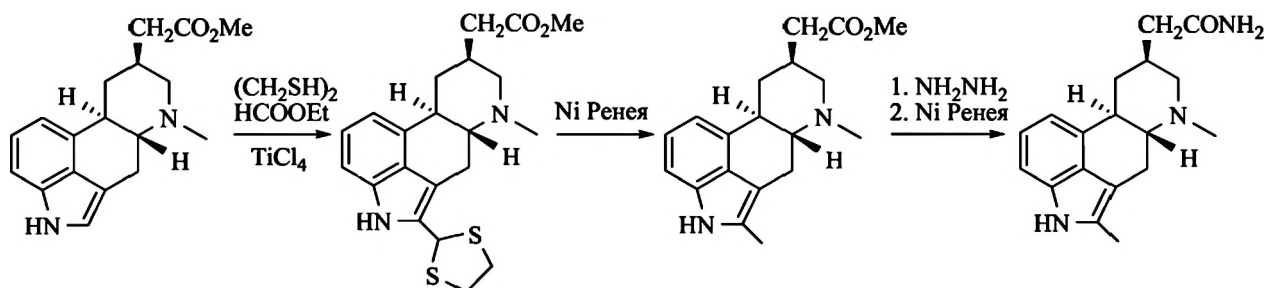
Смесь 500 мг (1.5 ммоль) эфира (3) или 566 мг (1.5 ммоль) эфира (5) и 50 мл гидразин-гидрата кипятили 10 мин в атмосфере азота. После охлаждения осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из смеси бензола и метанола. Получали 430 мг (выход 86%) гидразида (7) (т. пл. 263–265 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -110.2$  (с 0.34, пиридин)) или 475 мг (выход 84%) гидразида (8) (т. пл. 266–267 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -105.5$  (с 0.36, пиридин)).

К раствору 250 мг (0.75 ммоль) гидразида (7) или 283 мг (0.75 ммоль) гидразида (8) в 10 мл 0.2 М соляной кислоты постепенно прибавляли при 0 °С 0.92 мл 1М раствора нитрита натрия, а через 10 мин 3 мл 0.2 М соляной кислоты. Осадок гидрохлорида азида отфильтровывали и мокрый добавляли к 3 мл концентрированного водного аммиака. Смесь выдерживали 1 ч при комнатной температуре, затем осадок отфильтровывали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь бензола и метанола) и кристаллизацией. Получали 188 мг (выход 79%) амида (9) (т. пл. 269–272 °С (из смеси бензола и метанола);  $[\alpha]_D^{20} = -95.5$  (с 0.48, пиридин)) или 147 мг (выход 54%) амида (10) (т. пл. 267–268 °С (из смеси бензола и этанола);  $[\alpha]_D^{20} = -84.4$  (с 0.38, пиридин)).

Beran M., Krepelka J., Rezabek K., Seda M., Semonsky M. // *Coll. Czech. Chem. Comm.* – 1977. – Vol. 42. – P. 1407-1411.

Krepelka J., Beran M., Semonsky M. // *Coll. Czech. Chem. Comm.* – 1977. – Vol. 42. – P. 2953-2956.

**Метилловый эфир 2-(D-2-(1,3-дитиолан-2-ил)-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, метилловый эфир 2-(D-2,6-диметилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, 2-(D-2,6-диметилэрголин-8-ил)ацетамид**



К перемешиваемому раствору 1.85 г (6 ммоль) метилового эфира 2-(D-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты в 60 мл хлороформа и 20 мл этилформиата добавляли 1.13 г (13 ммоль) 1,2-этандитиола и 4.55 г (24 ммоль) и раствор хлорида титана (IV) в 30 мл хлороформа. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 96 ч, затем разлагали 15 мл метанола, разбавляли 100 мл воды и подщела-

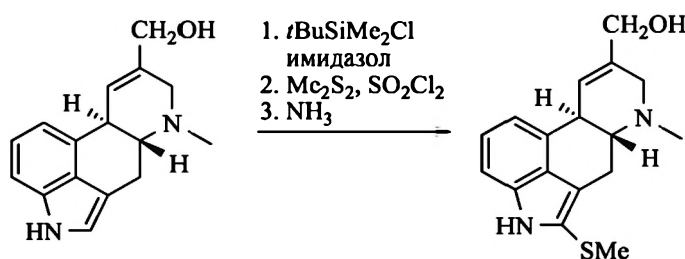
чивали концентрированным водным аммиаком. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлороформом. Объединенные органические слои упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь бензола и метанола) и кристаллизацией из смеси хлороформа и ацетона. Получали 1.41 г (выход 58%) метилового эфира 2-(*D*-2-(1,3-дитиолан-2-ил)-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты (т. пл. 199–200 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -83.4$  (с 0.36, пиридин)).

К раствору 805 мг (2 ммоль) полученного метилового эфира в смеси ДМФА и ацетона (1:10) добавляли 14 мл свежеприготовленной суспензии никеля Ренея в смеси тех же растворителей и реакцию перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток смешивали с водой, осадок отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из смеси хлороформа и гексана. Получали 468 мг (выход 75%) метилового эфира 2-(*D*-2,6-диметилэрголин-8-ил)уксусной кислоты (т. пл. 220–223 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -105.7$  (с 0.35, пиридин)).

Метилловый эфир 2-(*D*-2,6-диметилэрголин-8-ил)уксусной кислоты (400 мг, 1.28 ммоль) и 20 мл гидразин-гидрата кипятили 2 ч в атмосфере азота. После охлаждения осадок отфильтровывали и сушили. Остаток (320 мг, выход 80%) кипятили 2 ч с 3 мл свежеприготовленной суспензии никеля Ренея в 150 мл этанола. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали кристаллизацией из смеси бензола и этанола. Получали 203 мг (выход 66.5%) 2-(*D*-2,6-диметилэрголин-8-ил)ацетамида (т. пл. 263–265 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -99.6$  (с 0.4, пиридин)).

Krepelka J., Beran M., Semonsky M. // *Coll. Czech. Chem. Comm.* – 1977. – Vol. 42. – P. 2953-2956.

### 8,9-Дидегидро-8-(гидроксиметил)-6-метил-2-(метилтио)эрголин



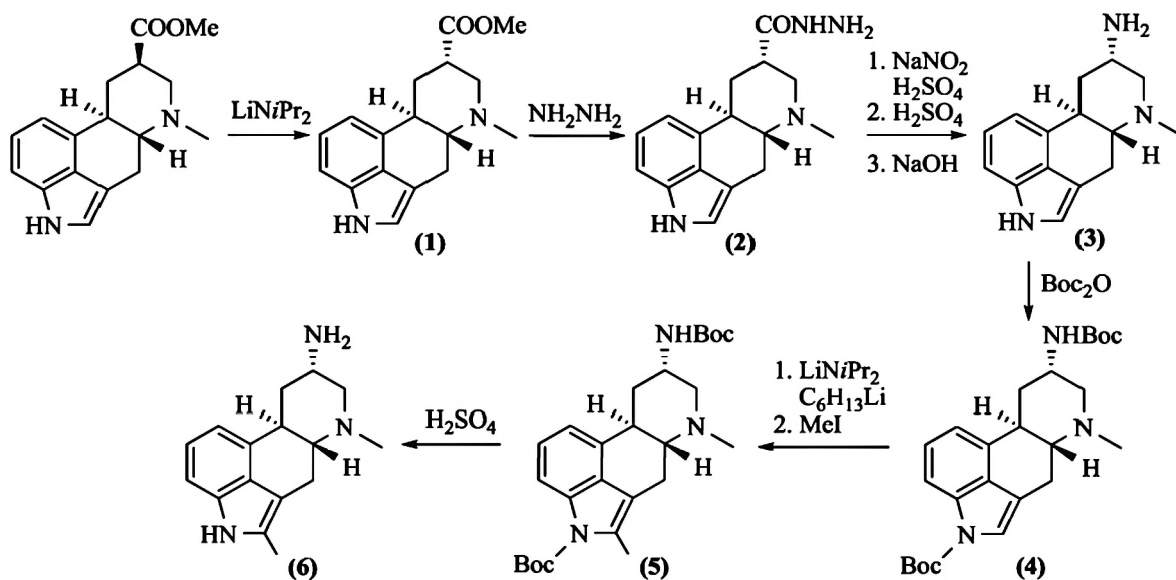
Для предварительной защиты гидроксильной группы к раствору 5.0 г (20 ммоль) элимоклавина в 30 мл безводного ДМФА добавляли в атмосфере азота 1.5 г (22 ммоль) имидазола и 3.31 г (22 ммоль) *трет*-бутилдиметилсилилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем выливали в воду и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Получали масло, которое растворяли в 50 мл дихлорметана.

Раствор 0.92 мл (11.4 ммоль) сульфурилхлорида в 5 мл дихлорметана добавляли при 5 °C к раствору 1 мл (11 ммоль) диметилдисульфида в 10 мл дихлорметана. Смесь перемешивали 30 мин, затем добавляли к раствору эфира элимоклавина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем выливали на лед,

подщелачивали 0.88 М раствором аммиака и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Сырой продукт растворяли в 25 мл смеси уксусной кислоты, воды и ТГФ (3:1:1), раствор нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 ч, затем подщелачивали 0.88 М раствором аммиака и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из этанола. Получали 2.1 г (выход 35%) продукта. т. пл. 194–197 °С.

*Tupper D.E., Pullar I.A., Clemens J.A., Fairhurst J., Risius F.C., Timms G.H., Wedley S. // J. Med. Chem. – 1993. – Vol. 36. – P. 912-918.*

**Метилловый эфир дигидроизолизергиновой кислоты, гидразид дигидроизолизергиновой кислоты, 8 $\alpha$ -амино-6-метилэрголин, 1-(*трет*-бутилоксикарбонил)-8 $\alpha$ -[(*трет*-бутилоксикарбонил)амино]-6-метилэрголин, 1-(*трет*-бутилоксикарбонил)-8 $\alpha$ -[(*трет*-бутилоксикарбонил)амино]-2,6-диметилэрголин, 8 $\alpha$ -амино-2,6-диметилэрголин**



К 100 мл ТГФ и 74.7 мл (0.527 моль) диизопропиламина добавляли при  $-78^\circ\text{C}$  в течение  $\sim 40$  мин 206.7 мл 33%-ного раствора *n*-гексиллития (0.526 моль) в гексане и полученную смесь перемешивали 20 мин при  $-78^\circ\text{C}$ . После этого при этой температуре в течение 30 мин добавляли раствор 52.6 г (0.176 моль) метилового эфира дигидролизергиновой кислоты в 300 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$ , затем прибавляли по каплям 51 мл (0.403 моль) триметилхлорсилана и смесь перемешивали еще 15 мин при указанной температуре. После добавления 292 мл смеси концентрированной соляной кислоты и воды (1:1) реакционную смесь нагревали до  $0^\circ\text{C}$  и добавлением  $\sim 400$  мл 25%-ного раствора карбоната калия доводили pH до 8.5. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , после чего объединенный водный слой экстрагировали 250 мл ТГФ. Объединенный органический слой обрабатывали 2.5 г активированного угля в течение 15 мин, затем его отфильтро-

вывали и промывали 25 мл ТГФ. Фильтрат упаривали в вакууме до объема 135 мл, к остатку добавляли 200 мл изопропанола и снова упаривали до объема 135 мл. Полученную суспензию перемешивали при 0 °С в течение 5 ч, осадок отфильтровывали, промывали 30 мл холодного изопропанола и сушили 10 ч при 50 °С. Получали 47.0 г (выход 90%) соединения (1).

К суспензии 100 г (0.344 моль) метилового эфира дигидроизолизергиновой кислоты (1) в 200 мл 1-пентанола добавляли при 70 °С 44 мл (0.90 моль) гидразин-гидрата. Реакционную смесь кипятили 7.5 ч, затем добавляли при 80 °С еще 600 мл 1-пентанола. Реакционную смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры (~1.5 ч), затем перемешивали при этой температуре 15 ч. В вакууме упаривали ~600 растворителя и к полученной суспензии добавляли при 75 °С в течение 15 мин 500 мл гептана, суспензию перемешивали 15 мин при этой температуре, затем охлаждали до 0 °С и перемешивали еще 2 ч. Сырой гидразид (2) (119 г), содержащий воду, отфильтровывали и промывали 200 мл гептана. Продукт может быть высушен в вакууме при 50 °С.

Сырой гидразид (119 г) растворяли в предварительно подогретой (~50 °С) смеси 128 мл уксусной кислоты и 298 мл воды, затем добавляли раствор разбавленной серной кислоты, полученный из 33.6 г концентрированной серной кислоты и 214 мл воды. Густую суспензию охлаждали до 0 °С, и при интенсивном перемешивании в течение 30 мин прибавляли раствор 29.8 г (0.432 моль) нитрита натрия в 129 мл воды. Полученный раствор азида коричневого цвета перемешивали 30 мин, затем добавляли 7.2 г (0.074 моль) аминосульфоновой кислоты для удаления избытка нитрита.

Холодный раствор азиды прибавляли по каплям при 90 °С к разбавленной серной кислоте, полученной из 32.8 г концентрированной серной кислоты и 496 мл воды, с такой скоростью, чтобы температура не падала ниже 85 °С. Во время добавления наблюдали энергичное выделение азота и углекислого газа. После полного прибавления реакционную смесь перемешивали 30 мин при 90 °С, затем при этой температуре прибавляли по каплям 452 г 30%-ного раствора NaOH, наблюдая образование осадка. Полученную суспензию перемешивали 30 мин при 90 °С, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали еще 1 ч. Сырой продукт отфильтровывали, промывали порциями 1000 мл воды, затем суспендировали в смеси 201 мл метанола, 43 мл уксусной кислоты и 355 мл воды. Суспензию нагревали до 45 °С, добавляли 16 г активированного угля в 20 мл метанола, перемешивали 15 мин при 45 °С и теплой фильтровали. Отфильтрованный уголь промывали 55 мл метанола, и объединенный фильтрат добавляли к 101 г 30%-ного водного раствора NaOH при 40 °С, при этом наблюдали выпадение осадка. Суспензию перемешивали 15 мин, охлаждали до 10 °С и перемешивали при этой температуре еще 45 мин. Осадок отфильтровывали, промывали смесью 45 мл метанола и 125 мл воды и сушили 48 ч при 60 °С. Получали 69.5 г (выход 78%) 8α-амино-6-метилэрголина (3).

Раствор 99.4 г (0.455 моль)  $(\text{Voc})_2\text{O}$  в 199 мл толуола при 53 °С в течение 30 мин прибавляли по каплям к суспензии 100 г (0.414 моль) соединения (3) в 600 мл толуола, наблюдая продолжительное выделение углекислого газа. После полного прибавления смесь перемешивали 45 мин при указанной температуре, затем добавляли раствор 1.9 г (1.56 ммоль) 4-диметиламинопиридина в 60 мл толуола, после чего раствор 99.4 г (0.455 моль)  $(\text{Voc})_2\text{O}$  в 198 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали 45 мин при



53 °С, охлаждали до комнатной температуры и добавляли 396 мл 5%-ного водного раствора NaOH. Фазы разделяли, органическую фазу отделяли, промывали 480 мл воды и концентрировали в вакууме до объема 265 мл. После добавления 350 мл этанола смесь снова концентрировали в вакууме до объема 265 мл. Этот процесс повторяли еще раз для удаления оставшегося толуола, затем добавляли 583 мл этанола и полученный раствор нагревали до 50 °С. Продукт осаждали прибавлением по каплям 387 мл воды в течение 2 ч. Полученную суспензию медленно охлаждали до комнатной температуры, затем перемешивали 1 ч при этой температуре, осадок отфильтровывали, промывали порциями смеси 85 мл этанола и 57 мл воды и сушили 10 ч при 60 °С. Получали 167.7 г (выход 91.7%) соединения (4), т. пл. 153–156 °С.

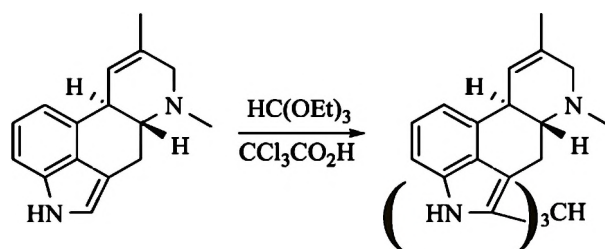
К раствору 2.57 г (0.0254 моль) диизопропиламина в смеси 30 мл ТГФ и 64 мл гексана в атмосфере аргона при –15 °С прибавляли по каплям 88.2 мл 33%-ного раствора *n*-гексиллития (0.224 моль) в гексане. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при указанной температуре, затем в течение 45 мин при –60 °С ее прибавляли к раствору 32.0 г (0.0725 моль) соединения (4) в 384 мл ТГФ. Полученную смесь перемешивали 1 ч при указанной температуре, затем к ней в течение 30 мин прибавляли по каплям раствор 13.5 мл (0.216 моль) иодметана в 40 мл ТГФ, перемешивали еще 1 ч при –60 °С, после чего прибавляли по каплям 28 мл метанола и 8 мл воды. Смесь перемешивали 15 мин, полученную суспензию фильтровали через 10 г цеолита и промывали 40 мл ТГФ. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме до объема ~50 мл. К масляному остатку добавляли дважды 66 мл метанола и оба раза массу концентрировали до объема ~50 мл, затем к вязкой суспензии добавляли 160 мл метанола и полученный раствор нагревали до 50 °С. Сырой продукт осаждали медленным прибавлением 96 мл воды. Суспензию перемешивали 15 мин при 50 °С, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали еще 30 мин. Осадок отфильтровывали, промывали смесью 60 мл метанола и 30 мл воды и сушили в вакууме 10 ч при 50 °С. Получали 29.5 г (выход 89.4%) сырого соединения (5) в виде порошка светло-коричневого цвета. Его (29.1 г) растворяли кипячением в 727 мл метанола, затем раствор концентрировали в вакууме при 50 °С до объема 145 мл, при этом продукт кристаллизовался. Концентрированную массу охлаждали до 0 °С, перемешивали 30 мин, затем продукт отфильтровывали, промывали 20 мл холодного метанола и сушили 16 ч при 50 °С. Получали 24.9 г (выход 76%) соединения (5), т. пл. 190 °С.

К суспензии 100 г (0.219 моль) соединения (5) в 1200 мл воды при температуре 92 °С прибавляли по каплям раствор 45 г (0.459 моль) концентрированной серной кислоты в 200 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 30 °С, добавляли 1600 мл изопропилацетата и добавляли ~400 мл 20%-ного раствора KOH до pH 11. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали 1000 мл изопропилацетата. Объединенные органические фазы промывали 1600 мл воды, упаривали в вакууме до объема 300 мл и добавляли 200 мл гептана. Осадок 8 $\alpha$ -амино-2,6-диметилэрголина (6) отфильтровывали и сушили в вакууме 10 ч при 50 °С. Получали 50.8 г (выход 91%) продукта в виде порошка светло-коричневого цвета.

*Baenziger M., Mak C.-P., Muehle H., Nobs F., Prikoszovich W., Reber J.-L., Sunay U. // Org. Process Res. Dev. – 1997. – Vol. 1. – P. 395-406.*



### Три(8,9-дидегидро-6,8-диметилэрголин-2-ил)метан

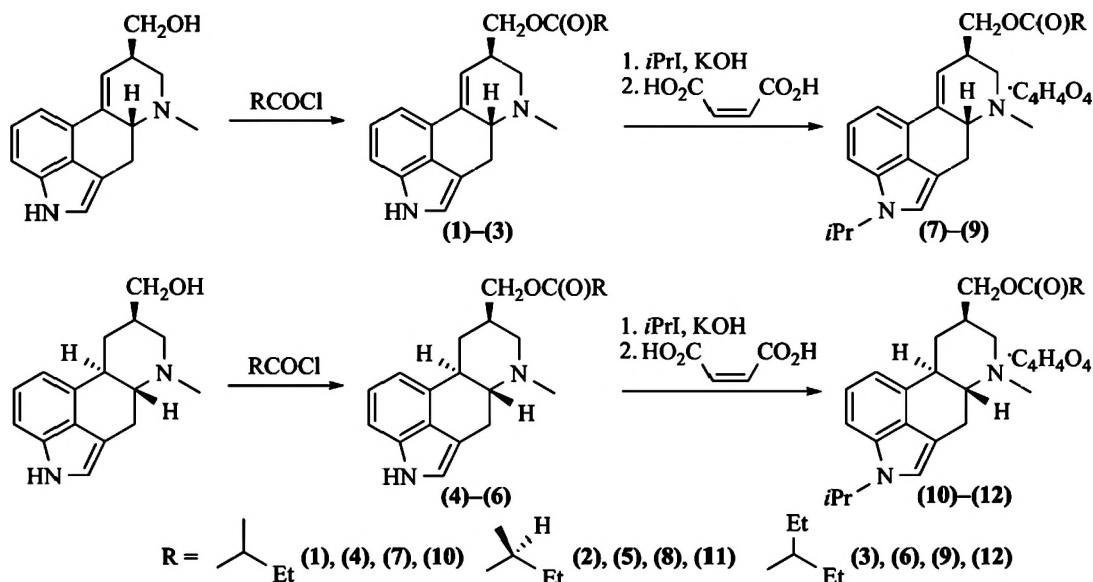


Смесь 238 мг (1.0 ммоль) агроклавина, 296 мг (2.0 ммоль) триэтилортоформиата, 1.0 г (6.1 ммоль) трихлоруксусной кислоты и 9 мл ледяной уксусной кислоты перемешивали 4 ч при 50 °С. По окончании нагревания реакционную смесь темно-синего цвета охлаждали, подщелачивали охлажденным разбавленным раствором аммиака и экстрагировали хлористым метиленом (3x50 мл). Объединенный экстракт сушили, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией в атмосфере аммиака (элюент – хлороформ). Выделяли кристаллический продукт, который перекристаллизовывали из метанола. Получали 75 мг (выход 31%) кристаллического продукта бежевого цвета, т. пл. 270 °С (с разложением).

*Pindur U., Witzel H. // Arch. Pharm. – 1990. – Vol. 323. – P. 439-442.*

#### 1.2.4. Производные по положению 1

Малеат *R,S*-2-метилбутирата лизергола, малеат *S*-2-метилбутирата лизергола, малеат 2-этилбутирата лизергола, малеат *R,S*-2-метилбутирата 9,10-дигидролизергола, малеат *S*-2-метилбутирата 9,10-дигидролизергола, малеат 2-этилбутирата 9,10-дигидролизергола, малеат *R,S*-2-метилбутирата 1-изопропиллизергола, малеат *S*-2-метилбутирата 1-изопропиллизергола, малеат 2-этилбутирата 1-изопропиллизергола, малеат *R,S*-2-метилбутирата 1-изопропил-9,10-дигидролизергола, малеат *S*-2-метилбутирата 1-изопропил-9,10-дигидролизергола, малеат 2-этилбутирата 1-изопропил-9,10-дигидролизергола

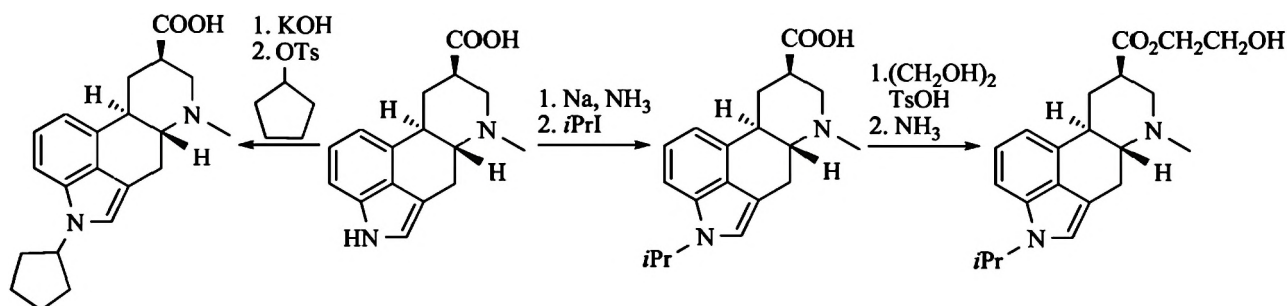


**Соединения (1)–(6).** К охлажденному до 0 °С и перемешиваемому раствору 1.0 г (3.93 ммоль) лизергола в 60 мл сухого пиридина в присутствии каталитических количеств 4-диметиламинопиридина прибавляли по каплям раствор 0.943 г (7.86 ммоль) свежеперегнанного хлорангидрида (*R,S*)-(±)-2-метилбутановой кислоты в 15 мл хлороформа в течение 160 мин. По окончании добавления реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, затем упаривали досуха. К остатку добавляли хлороформ и насыщенный раствор карбоната натрия. Органический слой отделяли, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали радиальной хроматографией на хроматотроне (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /циклогексан/MeOH от 50:10:1 до 50:5:1), выделяли масло желтого цвета. Из него взаимодействием с малеиновой кислотой в смеси ТГФ и эфира осаждали 1.27 г (выход 71%) малеата (**1**) в виде порошка белого цвета, т. пл. 196–197 °С (с разложением). Аналогично, используя хлорангидрид (*R,S*)-(+)-2-метилбутановой кислоты, получали малеат (**2**) (выход 67%, т. пл. 183–185 °С (с разложением)), а из хлорангидрида 2-этилбутановой кислоты получали малеат (**3**) (выход 67%, т. пл. 162–164 °С (с разложением)). Из 9,10-дигидролизергола получали малеат (**4**) (выход 64%, т. пл. 184–185 °С (с разложением)), малеат (**5**) (выход 75%, т. пл. 189–191 °С (с разложением)) и малеат (**6**) (выход 75%, т. пл. 167–168 °С (с разложением)).

**Соединения (7)–(12).** К перемешиваемому раствору 0.18 г (0.53 ммоль) основания (**1**) в 10 мл абсолютного ТГФ добавляли 0.1 г (0.38 ммоль) 18-краун-6, 0.4 г (7.1 ммоль) порошкообразного КОН и 0.52 мл (5.3 ммоль) 2-иодпропана. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , фильтровали и упаривали досуха. К остатку добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и насыщенный раствор карбоната натрия. Органический слой отделяли, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали радиальной хроматографией на хроматотроне (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /циклогексан/MeOH 50:10:1), выделяли масло желтого цвета. Из него взаимодействием с малеиновой кислотой в смеси ТГФ и эфира осаждали 0.18 г (выход 69%) малеата (**7**) в виде порошка белого цвета, т. пл. 176–177 °С (с разложением). Аналогично получали соединения (**8**) (выход 59%, т. пл. 180–181 °С (с разложением)), (**9**) (выход 61%, т. пл. 187–188 °С (с разложением)), (**10**) (выход 68%, т. пл. 194–195 °С (с разложением)), (**11**) (выход 70%, т. пл. 188–190 °С (с разложением)) и (**12**) (выход 60%, т. пл. 195–196 °С (с разложением)).

*Pertz H.H., Brown A.M., Gager T.L., Kaumann A.J. // J. Pharm. Pharmacol. – 1999. – Vol. 51. – P. 319-330.*

**1-Изопропил-6-метилэрголин-8β-карбоновая кислота, 2-гидроксиэтиловый эфир 1-изопропил-6-метилэрголин-8β-карбоновой кислоты, 1-циклопентил-6-метилэрголин-8β-карбоновая кислота**



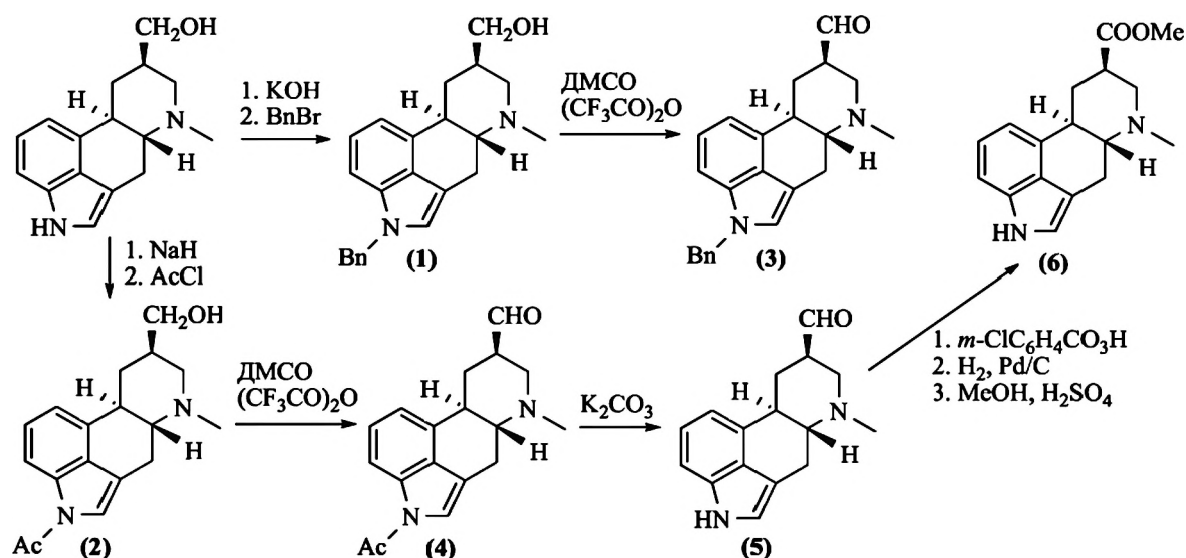
Амид натрия в жидком аммиаке готовили из 31 г (1.35 моль) натрия и 4 л безводного аммиака, затем добавляли небольшое количество нитрата железа (III). После исчезновения синего окрашивания раствора добавляли порциями 108 г (0.366 моль, содержание воды 8.3%) 9,10-дигидролизергиновой кислоты и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем к этой смеси добавляли в течение 30 мин 272 г (1.6 моль) 2-иодпропана. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем аммиак упаривали. К остатку добавляли 1400 мл метанола и добавлением ледяной уксусной кислоты доводили pH до 6. Кристаллы кислоты собирали, суспендировали в воде, снова собирали и сушили в вакууме. Получали 93.8 г (выход 79%) 1-изопропил-6-метилэрголин-8β-карбоновой кислоты, т. пл. 109–110 °С.

Смесь 5.0 г (16.0 ммоль) полученной кислоты, 5.0 г (26.3 ммоль) *para*-толуолсульфокислоты и 50 мл этиленгликоля перемешивали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси добавляли 350 мл ледяной воды и 25 мл концентрированного раствора аммиака и полученную смесь охлаждали до 0 °С. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Высушенный продукт растворяли в 125 мл теплого метанола и раствор фильтровали. Продукт осаждали из фильтрата прибавлением к нему по каплям 250 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Получали 4.5 г (выход 79%) 2-гидроксиэтилового эфира 1-изопропил-6-метилэрголин-8β-карбоновой кислоты, т. пл. 166–169 °С.

Смесь 10.0 г (33.9 ммоль, содержание воды 8.3%) 9,10-дигидролизергиновой кислоты, 12.1 г (COB 86%, 185 ммоль) порошкообразного гидроксида калия и 75 мл ДМСО перемешивали до полного растворения кислоты, затем в течение 2 ч прибавляли по каплям 12.21 г (50.8 ммоль) цикlopентилового эфира *para*-толуолсульфокислоты в 25 мл ДМСО. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, затем выливали в 500 мл ледяной воды и полученную смесь фильтровали. Фильтрат подкисляли ледяной уксусной кислотой до pH 6, после чего выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Получали 11.43 г (выход 91%) 1-циклопентил-6-метилэрголин-8β-карбоновой кислоты.

Marzoni G., Garbrecht W.L., Fludzinski P., Cohen M.L. // J. Med. Chem. – 1987. – Vol. 30. – P. 1823-1826.

**1-Бензил-9,10-дигидролизергол, 1-ацетил-9,10-дигидролизергол, 1-бензил-9,10-дигидролизергаль, 1-ацетил-9,10-дигидролизергаль, 9,10-дигидролизергаль, метиловый эфир 9,10-дигидролизергиновой кислоты**



К раствору 0.5 г (1.95 ммоль) 9,10-дигидролизергола в 6.25 мл ДМСО добавляли 0.334 г (5.96 ммоль) порошкообразного KOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли 0.3 мл (2.53 ммоль) бензилбромид и реакционную смесь перемешивали в темноте в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли 50 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом (2x25 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После флэш-хроматографии (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{концентрированный водный NH}_3$  95:5:1) выделяли 0.414 г (выход 61%) соединения (1) в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

В 5 мл безводного ДМФА растворяли в атмосфере азота при температуре 0 °C 500 мг (1.95 ммоль) 9,10-дигидролизергола и 96 мг (2.40 ммоль) 60%-ной суспензии гидрида натрия в масле и раствор перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 0.190 мл (2.68 ммоль) хлористого ацетила, реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0 °C и 2 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли 50 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После флэш-хроматографии (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  95:5:1) выделяли 170 мг (выход 19%) соединения (2) в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

К смеси 0.60 мл дихлорметана и 0.23 мл (3.06 ммоль) ДМСО прибавляли по каплям в атмосфере азота при –78 °C смесь 0.33 мл (2.37 ммоль) трифторуксусного ангидрида и 0.45 мл дихлорметана. Образовавшийся раствор перемешивали 10 мин при указанной температуре, затем прибавляли по каплям раствор 0.186 мг (0.537 ммоль) соединения (1) в 1.0 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при температуре –78 °C, добавляли 1.2 мл (6.90 ммоль) *N*-этилдиизопропиламина, перемешивали 10 мин, затем доводили температуру смеси до комнатной и перемешивали смесь при этой температуре в темноте

в атмосфере азота в течение 12 ч. По окончании реакции массу разбавляли 30 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x25 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (3x50 мл) и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После флэш-хроматографии (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  95:5:1) выделяли 108 мг (выход 58%) альдегида (**3**) в виде аморфного твердого вещества белого цвета и 33 мг (18%) исходного соединения.

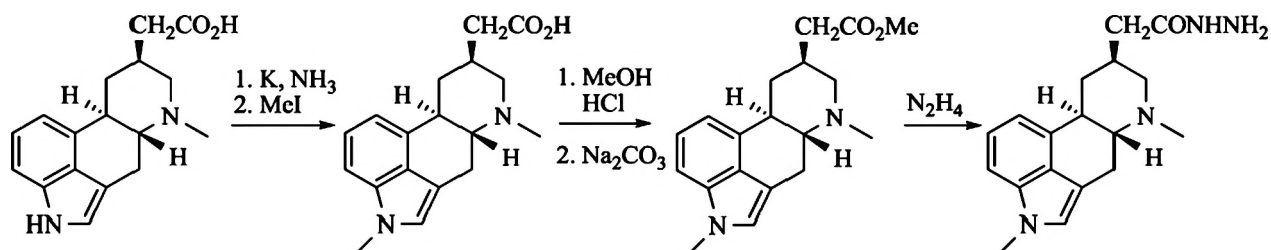
Аналогично из 0.280 г (0.940 ммоль) соединения (**2**) после флэш-хроматографии (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$  190:10:1) получали 200 мг (выход 72%) альдегида (**4**) в виде аморфного твердого вещества белого цвета и 30 мг (11%) исходного соединения.

Смесь 171 мг (0.578 ммоль) соединения (**4**), 150 мг (1.085 ммоль) карбоната калия, 15 мл метанола, 5 мл дихлорметана и 1.5 мл воды перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (9:1, 3x25 мл). Объединенный органический экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  90:10:1). Выделяли 139 мг неразделяемой смеси соединения (**5**) и его ацетала в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

К перемешиваемому и охлажденному до 0 °C раствору 0.070 г (0.273 ммоль) 9,10-дигидролизергаля (**5**) в 2 мл ДМФА добавляли порциями 0.190 г (0.771 ммоль, COB 70%) *мета*-хлорнадбензойной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем разбавляли 25 мл охлажденного насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x15 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток растворяли в 10 мл метанола и добавляли 10 мг 5% Pd/C. Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 12 ч (для восстановления образовавшейся после окисления *N*-окиси), затем фильтровали через слой цеолита, который промывали метанолом. Объединенный фильтрат упаривали, твердый остаток растворяли в 10 мл метанола и к раствору добавляли 0.5 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, затем разбавляли 50 мл охлажденного насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x30 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  от 90:10:1 до 80:20:1). Выделяли 63 мг (выход 80%) метилового эфира (**6**) в виде аморфного твердого вещества коричневого цвета.

Gazak R., Kren V., Sedmera P., Passarella D., Novotna M., Danieli B. // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 10466-10478.

**2-(D-1,6-Диметилэрголин-8-ил)уксусная кислота, метиловый эфир 2-(D-1,6-диметилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, гидразид 2-(D-1,6-диметилэрголин-8-ил)уксусной кислоты**





К раствору 2.0 г калия в 200 мл безводного жидкого аммиака добавляли в отсутствии влаги при  $-60^{\circ}\text{C}$  150 мг нитрата железа (III). После образования амида калия добавляли 1.0 г 2-(D-6-метилэрголин-8-ил)уксусной кислоты, а через 30 мин 11.4 г иодметана. Реакционную смесь выдерживали при указанной температуре в течение 1 ч, затем охлаждение убирали и аммиак упаривали. Остаток растирали с раствором 3 г карбоната натрия в 100 мл воды, затем через 1 ч осадок отфильтровывали и растворяли в смеси 15 мл воды и 4.5 мл концентрированного водного аммиака. Раствор нагревали до  $80^{\circ}\text{C}$  и подкисляли уксусной кислотой до pH 5–6. Образовавшийся осадок продукта (0.75 г, выход 71%) очищали повторным растворением в водном аммиаке с последующим осаждением уксусной кислотой. Получали чистую 2-(D-1,6-диметилэрголин-8-ил)уксусную кислоту (т. пл.  $>360^{\circ}\text{C}$  (с разложением при этой температуре);  $[\alpha]_D^{20} = -67.5$  (с 0.4, 0.1 М NaOH)).

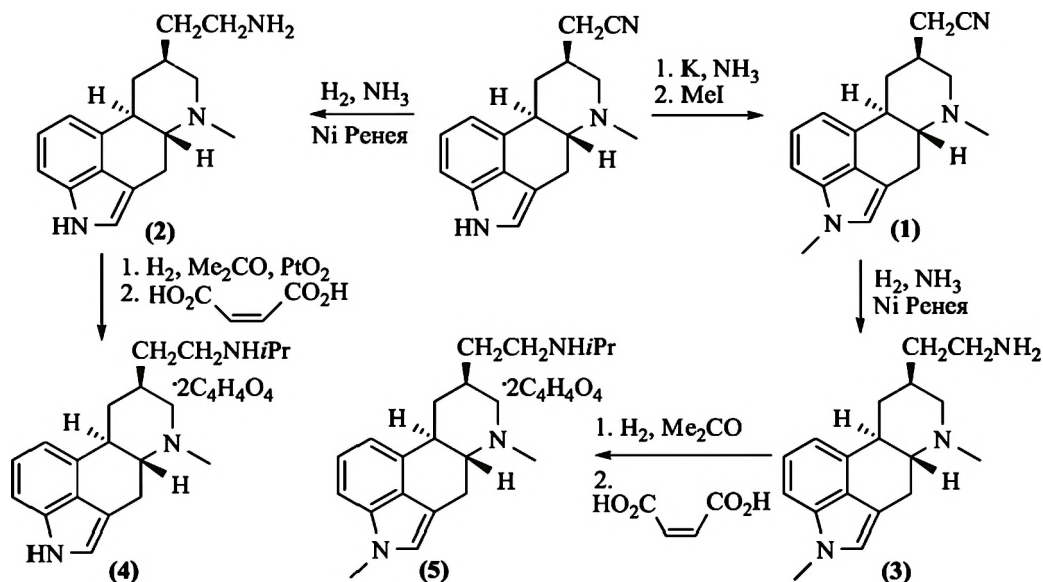
Раствор 1.0 г (3.35 ммоль) 2-(D-1,6-диметилэрголин-8-ил)уксусной кислоты в 200 мл метанола, содержащих 2 г хлороводорода, кипятили 2 ч. Метанол упаривали, остаток растворяли в 100 мл воды, раствор подщелачивали карбонатом натрия и экстрагировали смесью хлороформа и метанола (4:1). Объединенный органический слой отделяли и упаривали. Сырой метиловый эфир перекристаллизовывали из бензола. Получали 0.67 г (выход 64%) продукта (т. пл.  $128-130^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -93.3$  (с 0.37, пиридин)).

Смесь 1.0 г (3.2 ммоль) метилового эфира 2-(D-1,6-диметилэрголин-8-ил)уксусной кислоты и 20 мл 100%-ного гидразин-гидрата кипятили в атмосфере азота в течение 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и промывали водой. Получали 0.98 г (выход 98.0%) гидразида (т. пл.  $221-222^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -91$  (с 0.4, пиридин)).

*Semonsky M., Kucharczyk N. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1968. – Vol. 33. – P. 577-582.*

*Krepelka J., Seda M., Rezabek K., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1977. – Vol. 42. – P. 1412-1416.*

**D-1,6-Диметил-8-цианометилэрголин, D-6-метил-8-(2-аминоэтил)эрголин, D-1,6-диметил-8-(2-аминоэтил)эрголин, бис-малеат D-6-метил-8-(2-изопропиламиноэтил)эрголина, бис-малеат D-1,6-диметил-8-(2-изопропиламиноэтил)эрголина**



К 500 мл жидкого аммиака в атмосфере азота добавляли при перемешивании 0.165 г металлического калия, каталитические количества нитрата железа (III), а после образования амида калия добавляли 1.0 г *D*-6-метил-8-цианометилэрголина. Смесь перемешивали 15 мин, затем добавляли раствор 0.70 г иодметана в 5 мл эфира. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем аммиак упаривали. К остатку добавляли воду и смесь хлороформа и этанола (4:1). Органическую фракцию отделяли, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель упаривали в вакууме. Сырой продукт (1.0 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь хлороформа и этанола в соотношении от 99:1 до 9:1). Выделяли *D*-1,6-диметил-8-цианометилэрголин (**1**) в виде игл (т. пл. 173–175 °С (из смеси ацетона и *n*-гексана);  $[\alpha]_D^{20} = -105$  (с 0.5, пиридин)).

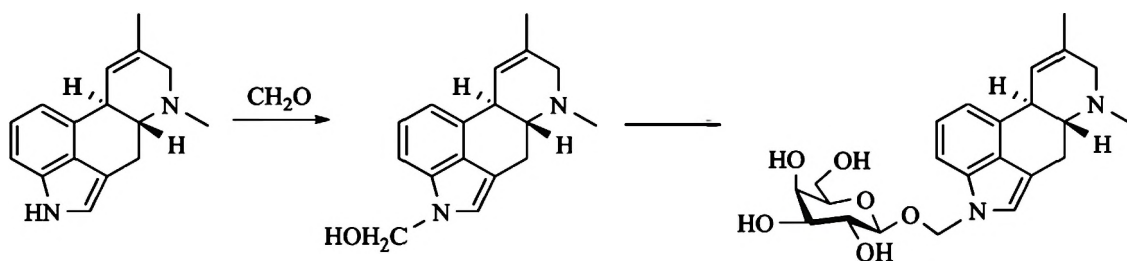
К 200 мл 80%-ного водного диоксана, насыщенного газообразным аммиаком при 0 °С, добавляли 5 г *D*-6-метил-8-цианометилэрголина или соединения (**1**) и 10 г водной суспензии никеля Ренея и смесь гидрировали при 60 атм и 60 °С в течение 3 ч. После охлаждения катализатор отфильтровывали, промывали 80%-ным водным диоксаном, и объединенный фильтрат упаривали в вакууме (12 мм рт. ст.). Получали *D*-6-метил-8-(2-аминоэтил)эрголин (**2**) (выход 82%; т. пл. 175–176 °С (из водного диоксана);  $[\alpha]_D^{20} = -71$  (с 0.5, пиридин)) или *D*-1,6-диметил-8-(2-аминоэтил)эрголин (**3**) (выход ~100%; некристаллизующийся сироп;  $[\alpha]_D^{20} = -83$  (с 0.5, пиридин)). Из второго соединения взаимодействием с малеиновой кислотой (2.1 экв.) в этаноле получали малорастворимый бис-малеат, т. пл. 150–152 °С.

К раствору 0.27 г (1.0 ммоль) амина (**2**) или 0.28 г (1.0 ммоль) амина (**3**) в 15 мл этанола добавляли 1.1 ммоль ацетона и 15 мг катализатора Адамса. Реакционную смесь гидрировали водородом при перемешивании, температуре 40 °С и небольшом избыточном давлении до прекращения поглощения водорода (~25 мл, ~10 ч). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме при 12 мм рт. ст. Остаток растворяли в 2 мл метанола, добавляли 0.25 г малеиновой кислоты в 1 мл метанола, образовавшийся бис-малеат отделяли и кристаллизовали из этанола. Получали малеат (**4**) (выход 96%; т. пл. 169–172 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -39.0$  (с 0.5,  $\text{H}_2\text{O}$ )) или малеат (**5**) (выход 86%; т. пл. 193–195 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -41.0$  (с 0.5,  $\text{H}_2\text{O}$ )).

Cerny A., Rezabek K., Seda M., Trcka V., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1976. – Vol. 41. – P. 1042-1049.

Cerny A., Krajcova M., Seda M., Auskova M., Rezabek K., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1976. – Vol. 41. – P. 2765-2770.

## 1-(Гидроксиметил)агроклавин, 1-[(β-*D*-галактопиранозилокси)метил]агроклавин

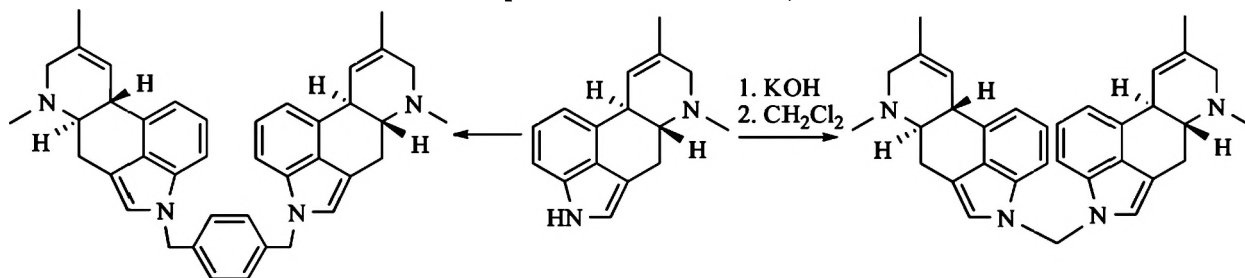


Смесь 234 мг (1 ммоль) агроклавина и 4 мл 37%-ного водного раствора формальдегида кипятили в течение 1 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) смесь охлаждали и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенный экстракт промывали водой и насыщенным раствором соли, затем упаривали. Выделяли 217 мг сырого продукта желтоватого цвета, после перекристаллизации из ацетона получали 140 мг (выход 52%) 1-(гидроксиметил)агроклавина в виде кристаллов белого цвета.

1-(Гидроксиметил)агроклавин (80 мг, 0.3 ммоль) растворяли в 0.5 мл буферного раствора лимонной кислоты и гидрофосфата натрия (pH 4.6) и раствор подкисляли лимонной кислотой (~40 мг) до pH 4.6. К полученной смеси добавляли 60 мг (0.2 ммоль) 4-нитрофенил-β-D-галактопиранозида, затем 2 мг β-галактозидазы (13 единиц/мг, фермент из *Aspergillus oryzae*). Смесь инкубировали при 30 °C в течение 1ч, затем добавляли 60 мг (0.2 ммоль) 4-нитрофенил-β-D-галактопиранозида, реакцию продолжали еще 3 ч и останавливали кипячением в течение 5 мин. Холодную смесь экстрагировали эфиром для удаления 4-нитрофенола, следы эфира удаляли кратковременным упариванием в вакууме. Полученную смесь разбавляли 10 мл воды и медленно пропускали через колонку (1x20 см), заполненную полистирольной смолой SM-2, промытую трижды ацетоном и несколько раз водой. После прохождения смеси колонку промывали 50 мл воды, затем алкалоиды элюировали 20 мл метанола (подобная обработка удаляет все примеси, усложняющие финальную очистку). Спиртовой элюат упаривали в вакууме, остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле G 60 фирмы Merck (элюент – CHCl<sub>3</sub>/MeOH от 4:1 до 16:7). Выделенный сырой продукт (42 мг) перекристаллизовывали из метанола, получали 35 мг (выход 27%, COB >98%) 1-[(β-D-галактопиранозилокси)метил]агроклавина. Также при описанной процедуре почти полностью извлекали непрореагировавшее исходное соединение.

Kren V., Halada P., Sedmera P. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1999. – Vol. 64. – P. 114-118.

**Ди(8,9-дидегидро-6,8-диметилэрголин-1-ил)метан, 1,4-ди(8,9-дидегидро-6,8-диметилэрголин-1-ил-метил)бензол**



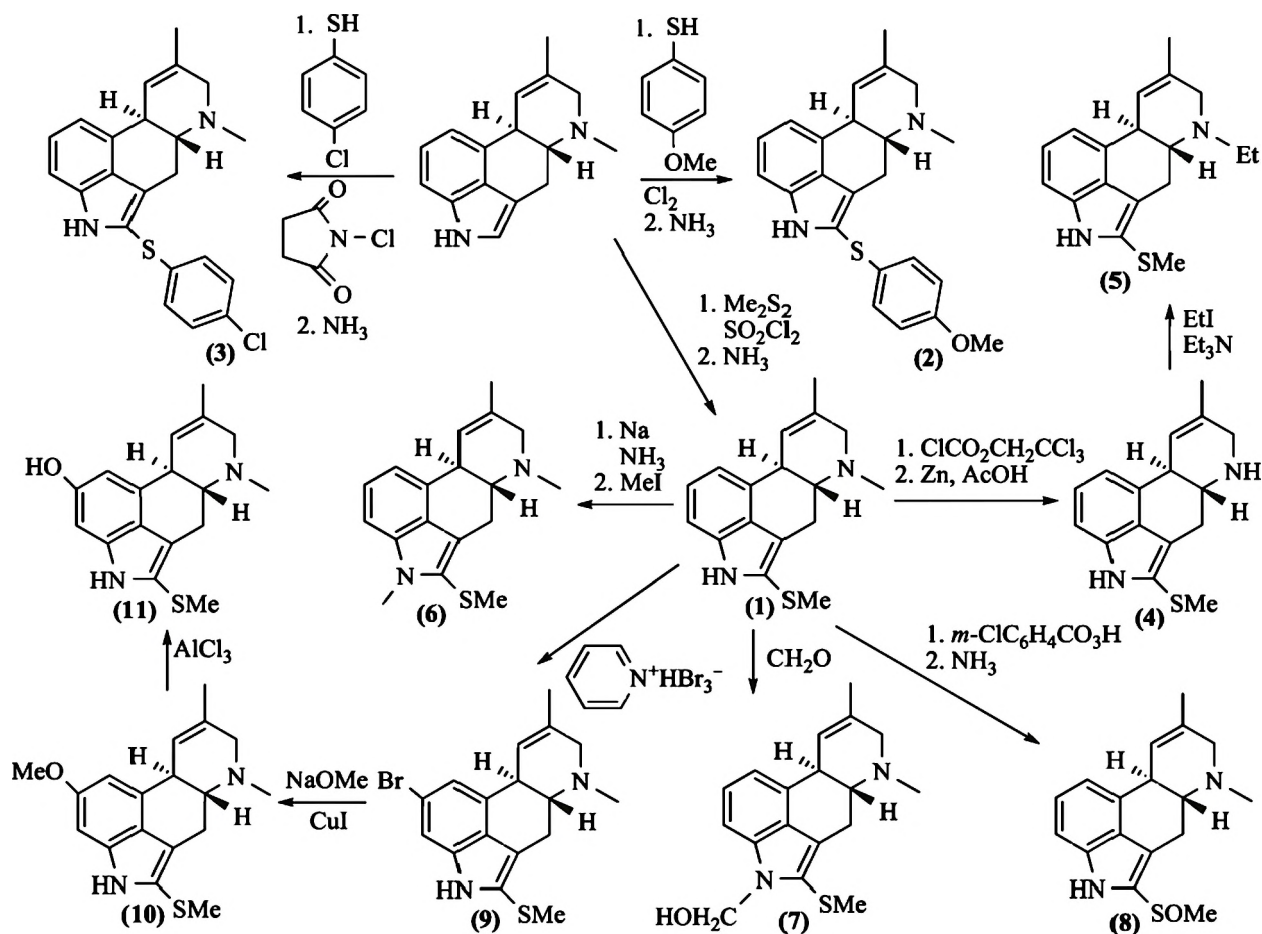
Порошкообразный KOH (370 мг, 6.6 ммоль) перемешивали в 1 мл ДМСО в течение 10 мин, затем добавляли 0.119 г (0.5 ммоль) агроклавина и перемешивали еще 30 мин. Смесь охлаждали до 10 °C и добавляли 0.1 мл (1.5 ммоль) дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ, элюент – CHCl<sub>3</sub>/MeOH 17:3) смесь выливали в 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтрального pH. сушили и растворяли в 4 мл хлороформа. После добавления 3 мл метанола и охлаждения в течение ночи в холодильнике выпавшие кристаллы белого цвета отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси хлороформа и метанола (1:1). Получали 48 мг (выход 40%) ди(8,9-дидегидро-6,8-диметилэрголин-1-ил)метана.

Аналогично проводили реакцию 0.119 г (0.5 ммоль) агроклавина с 66 мг (0.25 ммоль) *пара*-ди(бромметил)бензола в 0.3 мл ДМСО. После перемешивания реакционной смеси в течение 1.5 ч и аналогичного выделения высушенный сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{водный NH}_3$  920:80:1). Выделяли 123 мг (выход 85%) 1,4-ди(8,9-дидегидро-6,8-диметилэрголин-1-ил-метил)бензола в виде аморфного твердого вещества зеленоватого цвета.

Kren V., Fiserova A., Weignerova L., Stibor I., Halada P., Prikrylova V., Sedmera P., Pospisil M. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10. – P. 415-424.

## 1.2.5. Производные по другим положениям

8,9-Дидегидро-6,8-диметил-2-(метилтио)эрголин, 2-[(4-метоксифенил)тио]-8,9-дидегидро-6,8-диметилэрголин, 2-[(4-хлорфенил)тио]-8,9-дидегидро-6,8-диметилэрголин, 8,9-дидегидро-8-метил-2-(метилтио)эрголин, 8,9-дидегидро-6-этил-8-метил-2-(метилтио)эрголин, 8,9-дидегидро-1,6,8-триметил-2-(метилтио)эрголин, 8,9-дидегидро-6,8-диметил-1-(гидроксиметил)-2-(метилтио)эрголин, 8,9-дидегидро-6,8-диметил-2-(метилсульфинил)эрголин, 8,9-дидегидро-6,8-диметил-13-бром-2-(метилтио)эрголин, 8,9-дидегидро-6,8-диметил-13-метокси-2-(метилтио)эрголин, 8,9-дидегидро-6,8-диметил-13-гидрокси-2-(метилтио)эрголин





Раствор 0.8 мл (9.8 ммоль) сульфурилхлорида в 5 мл дихлорметана добавляли при перемешивании и температуре 0 °С к раствору 0.85 мл (9.4 ммоль) диметилдисульфида в 10 мл дихлорметана. Смесь перемешивали 30 мин, затем добавляли в атмосфере азота при 0 °С к 3.6 г (15 ммоль) агроклавина в 30 мл дихлорметана. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду, подщелачивали 0.88 М раствором аммиака и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Выделяли 4.1 г сырого продукта в виде масла коричневого цвета, после кристаллизации из циклогексана и обработки с активированным углем получали 3.4 г (выход 79%) соединения (1) в виде бледно-желтого вещества, т. пл. 137–139 °С.

Охлажденный баней со льдом четыреххлористый углерод (50 мл) насыщали газообразным хлором, после чего к нему прибавляли по каплям при перемешивании 1.35 мл (11 ммоль) 4-метоксибензолтиола в 10 мл четыреххлористого углерода. Через 10 мин растворитель упаривали в вакууме при комнатной температуре. Остаток в виде темно-красного масла растворяли в 10 мл дихлорметана и раствор прибавляли по каплям при перемешивании и температуре 0 °С к раствору 2.36 г (10 ммоль) агроклавина в 200 мл дихлорметана. Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, затем добавляли воду со льдом, подщелачивали 0.88 М раствором аммиака и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт в виде масла очищали колоночной хроматографией и перекристаллизовывали из изопропанола. Получали 1.1 г (выход 29%) соединения (2), т. пл. 202–204 °С.

Раствор 3.18 г (22 ммоль) 4-хлортиофенола в 20 мл бензола медленно добавляли при охлаждении баней со льдом к перемешиваемому раствору 2.94 г (22 ммоль) *N*-хлорсукцинимиды в бензоле. Полученный раствор оставляли на ночь при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме при комнатной температуре. Остаток в виде темно-красного масла растворяли в 15 мл дихлорметана и полученный раствор прибавляли при 0 °С к перемешиваемому раствору 4.74 г (20 ммоль) агроклавина в 300 мл дихлорметана. Реакционную смесь выдерживали 1 ч при комнатной температуре, по окончании реакции (контроль по ТСХ) добавляли воду со льдом, подщелачивали 0.88 М раствором аммиака и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из циклогексана. Получали 1.2 г (выход 33%) соединения (3), т. пл. 162–163 °С.

Раствор 11.36 г (40 ммоль) соединения (1) в 250 мл толуола кипятили в колбе с насадкой Дина-Старка в течение 1 ч, затем охлаждали, добавляли 6 мл (44 ммоль) 2,2,2-трихлорэтилхлорформиата и смесь кипятили в атмосфере азота в течение ночи. После охлаждения реакцию смесь фильтровали через слой цеолита, промывали 5 М раствором соляной кислоты и водой. Органический раствор сушили и упаривали в вакууме. Масляный остаток (20.7 г) растворяли в смеси 60 мл этанола и 60 мл уксусной кислоты и к полученному раствору при комнатной температуре добавляли порциями в течение 6 ч 40 г цинковой пыли. После полного добавления смесь фильтровали через слой цеолита, фильтрат разбавляли 150 мл воды и промывали эфиром. Водный слой подщелачивали 0.88 М раствором аммиака и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Твердый остаток



бледно-желтого цвета кристаллизовали из этанола. Получали 9.18 г (выход 85%) соединения (4), т. пл. 177–178 °С.

Раствор 2.7 г (10 ммоль) соединения (4), 1.8 мл триэтиламина и 1 мл иодэтана в 40 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали эфиром. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Окрашенный твердый остаток кристаллизовали из изопропанола. Получали 2.2 г (выход 75%) соединения (5), т. пл. 166–168 °С.

К раствору 1.68 г (73 ммоль) натрия в 150 мл жидкого аммиака добавляли смесь 8 мл абсолютного этанола и 10 мл абсолютного эфира, через 15 мин добавляли 2.3 г (8.1 ммоль) соединения (1), а еще через 15 мин прибавляли по каплям в течение 10 мин раствор 2.52 мл (40 ммоль) иодметана в 10 мл эфира. Реакционную смесь, представляющую из себя прозрачный раствор, оставляли при комнатной температуре на ночь. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органический раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем водой, сушили и упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт в виде масла очищали колоночной хроматографией с последующей кристаллизацией из ацетонитрила. Получали 0.8 г (выход 33%) соединения (6), т. пл. 115–116 °С.

Раствор 2.84 г (10 ммоль) соединения (1) в 35 мл 40%-ного водного формальдегида кипятили 2 ч. После охлаждения добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Сырой продукт в виде масла желтого цвета очищали колоночной хроматографией с последующей кристаллизацией из ацетонитрила. Получали 1.15 г (выход 37%) соединения (7), т. пл. 133–135 °С.

К раствору 2.84 г (10 ммоль) соединения (1) и 0.8 мл (12 ммоль) метансульфокислоты в 100 мл хлороформа прибавляли по каплям при комнатной температуре раствор 1.9 г (11 ммоль) *мета*-хлорнадбензойной кислоты в 50 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, выливали в воду со льдом, подщелачивали 0.88 М раствором аммиака и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из этанола. Получали 0.87 г (выход 29%) соединения (8), т. пл. 233 °С (с разложением).

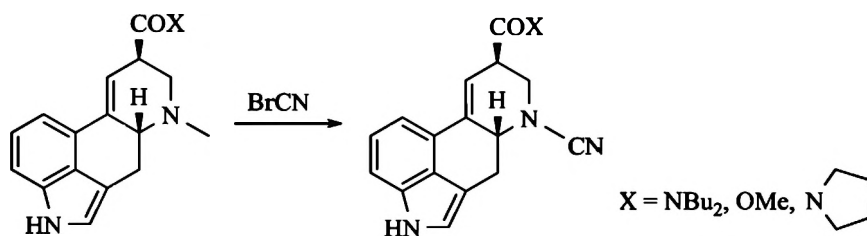
К раствору 28.4 г (100 ммоль) соединения (1) в 2 л метанола добавляли в течение 1 ч порциями 35 г (110 ммоль) трибромид пиридина. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, фильтровали через слой цеолита, подщелачивали разбавленным водным раствором аммиака и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Твердый остаток кристаллизовали из циклогексана, получали 18.9 г (выход 52%) соединения (9).

К раствору метилата натрия, полученному при растворении 9.2 г (400 ммоль) металлического натрия в 250 мл метанола добавляли 50 мл сухого ДМФА, 11.43 г (60 ммоль) иодида меди, затем в один прием 7.2 г (20 ммоль) соединения (9). Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота до 140 °С и выдерживали при этой температуре в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь добавляли к разбавленному раствору аммиака для растворения солей меди, затем разбавляли насыщенным раствором соли и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Твердый остаток кристаллизовали из циклогексана, получали 4.4 г (выход 73%) соединения (10), т. пл. 162–165 °С.

К 10.2 г (76 ммоль) хлорида алюминия в 50 мл дихлорметана и 5 мл этилмеркаптана добавляли 6.0 г (19 ммоль) соединения (10). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, затем выливали в водный раствор аммиака. Полученную смесь фильтровали через слой цеолита, фильтрат экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1). Выделяли 2.7 г (выход 47%) соединения (11) (т. пл. 220 °С (с разложением)) и 0.85 г (выход 16%) 8,9-дидегидро-6,8-диметил-13-гидроксиэргolina (т. пл. 226–228 °С).

*Tupper D.E., Pullar I.A., Clemens J.A., Fairhurst J., Risius F.C., Timms G.H., Wedley S. // J. Med. Chem. – 1993. – Vol. 36. – P. 912-918.*

**Дибутиламид *D*-6-циано-6-норлизергиновой кислоты, метиловый эфир *D*-6-циано-6-норлизергиновой кислоты, пирролидинамид *D*-6-циано-6-норлизергиновой кислоты**



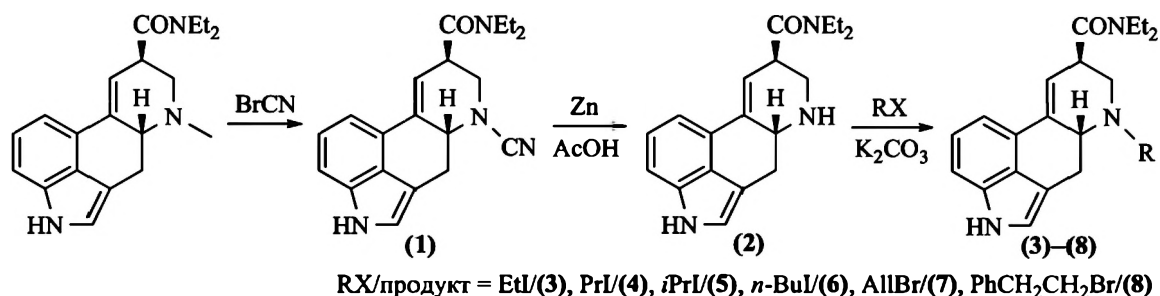
К перемешиваемому на магнитной мешалке и охлажденному баней со льдом раствору 3.1 г (8.2 ммоль) дибутиламида *D*-лизергиновой кислоты в 50 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 4.63 г (44.1 ммоль) бромциана, затем 100 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Затем реакционную колбу быстро продували сухим азотом и закрывали. Полученный темно-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4.5 ч, затем упаривали в вакууме. Колбу с остатком сине-зеленого цвета охлаждали и добавляли к нему 100 мл 2 М раствора винной кислоты, затем 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После встряхивания массы органический слой отделяли, водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x100 мл), при этом отмечая трудность разделения слоев. Объединенные органические фазы промывали деионизированной водой (2x200 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме роторного испарителя при комнатной температуре. Получали 3.067 г темно-красного остатка, который подвергали колоночной хроматографией на 50 г силикагеля (размер частиц 0.05–0.20 мм, элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  199:1). После упаривания растворителя выделяли 2.1 г кристаллического вещества зеленого цвета. После его перекристаллизации из ~5 мл смеси диизопропилового эфира и дихлорметана (1:1) получали 0.921 г (выход 29%) дибутиламида *D*-6-циано-6-норлизергиновой кислоты в виде кристаллов бронзового цвета, т. пл. 81–85 °С (с разложением).

Аналогично из метилового эфира лизергиновой кислоты без дополнительной очистки колоночной хроматографией, кристаллизацией из смеси диизопропилового эфира и дихлорметана получали с выходом 37% метиловый эфир *D*-6-циано-6-норлизергиновой кислоты, т. пл. 138–140 °С.

Аналогично получали пирролидинамид *D*-6-циано-6-норлизергиновой кислоты. После выделения сырой продукт дважды разделяли препаративной ТСХ на пластинах с силикагелем фирмы Merck (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1), затем кристаллизовали из смеси хлороформа и эфира. Получали с выходом 40% продукт с т. пл. 220–223 °С.

Portlock D.E., Schwarzel W.C., Ghosh A.C., Dalzell H.C., Razdan R.K. // *J. Med. Chem.* – 1975. – Vol. 18. – P. 764-765.

**9,10-Дидегидро-*N,N*-диэтил-6-цианозерголин-8β-карбоксамид, 9,10-дидегидро-*N,N*-диэтил-8β-карбоксамид, 9,10-дидегидро-*N,N*-диэтил-6-этилэрголин-8β-карбоксамид, 9,10-дидегидро-*N,N*-диэтил-6-пропилэрголин-8β-карбоксамид, 9,10-дидегидро-*N,N*-диэтил-6-изопропилэрголин-8β-карбоксамид, 9,10-дидегидро-*N,N*-диэтил-6-бутилэрголин-8β-карбоксамид, 9,10-дидегидро-*N,N*-диэтил-6-аллилэрголин-8β-карбоксамид, 9,10-дидегидро-*N,N*-диэтил-6-(2-фенилэтил)эрголин-8β-карбоксамид**



Раствор 323 мг (1.0 ммоль) диэтиламида *D*-лизергиновой кислоты в 10 мл хлороформа разбавляли 70 мл четыреххлористого углерода и прибавляли в течение 1 ч к кипящему раствору 440 мг (4.15 ммоль) бромциана в 30 мл четыреххлористого углерода. После полного добавления реакционную смесь кипятили (температура масляной бани 110 °С) при перемешивании в атмосфере азота в течение 6 ч, затем охлаждали, промывали 30 мл 1%-ного водного раствора винной кислоты и концентрировали в вакууме роторного испарителя. К остатку добавляли дихлорметан (2x35 мл) и 50 мл 1%-ного раствора винной кислоты. Органический слой отделяли и сушили в темноте сульфатом натрия. После фильтрования и упаривания остаток фиолетового цвета, который помещали на колонку, заполненную 5 г нейтральной окиси алюминия (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1). Выделенный сырой продукт очищали с помощью центробежной ТСХ на хроматроне на пластине с окисью алюминия фирмы Merck (элюент – дихлорметан; камеру прибора продували азотом, пропущенным через концентрированный водный раствор аммиака). После упаривания растворителя в вакууме в темноте выделенный остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетата и изопропанола. Получали 237 мг (выход 71%) соединения (1), т. пл. 190–191 °С.

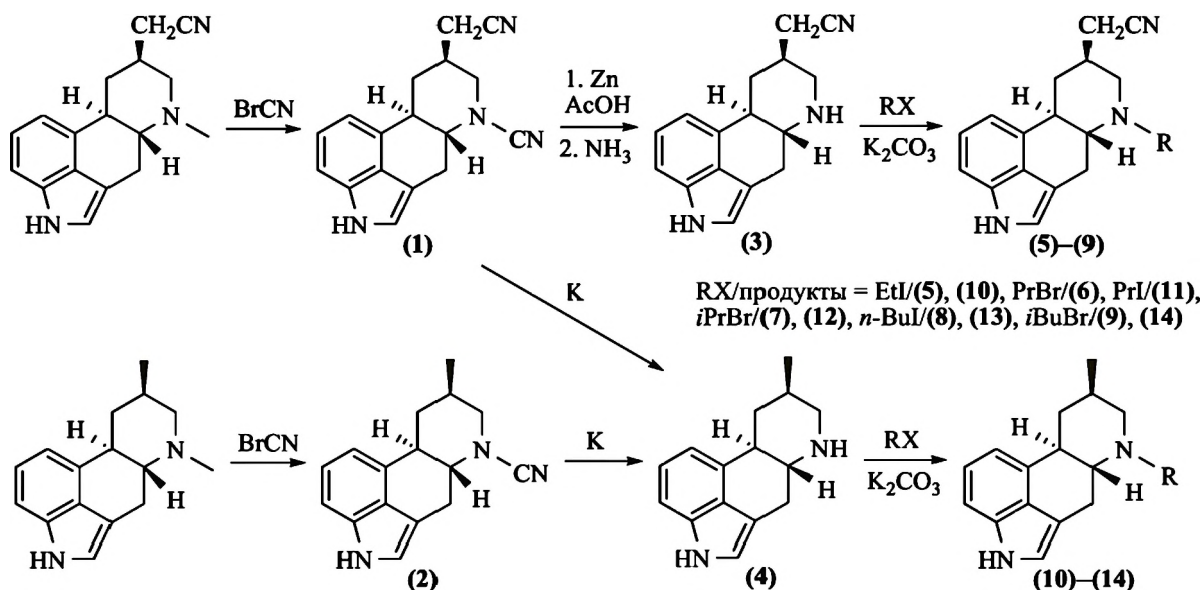
Смесь 334 мг (1.0 ммоль) соединения (1), 3.0 мл ледяной уксусной кислоты, 0.6 мл воды и 0.60 г цинковой пыли кипятили (температура масляной бани 130 °С) при перемешивании в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 3 мл воды и подщелачивали концентрированным раствором аммиака. Основной раствор экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x10 мл). Объединенный органический экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток сушили в вакууме, получали 295

мг твердого вещества желтовато-коричневого цвета. Его очищали с помощью центробежной ТСХ на хроматроне на пластине с окисью алюминия фирмы Merck (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1; камеру прибора продували азотом, пропущенным через концентрированный водный раствор аммиака). После упаривания растворителя выделенный твердый остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексана. Получали 190 мг (выход 61%) соединения (2) в виде кристаллов желтовато-коричневого цвета, т. пл. 196–198 °C (с разложением).

Смесь 66 мг (0.21 ммоль) соединения (2), 48 мг (0.35 ммоль) безводного карбоната калия и 0.24 ммоль алкилиодида или алкилбромид в 2 мл свежеперегнанного ДМФА перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ, силикагель,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1) растворитель упаривали в вакууме, остаток экстрагировали хлороформом (5x5 мл). Экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали в вакууме роторного испарителя. Получали сырой продукт. Его очищали с помощью центробежной ТСХ на хроматроне в атмосфере аммиака на пластине с окисью алюминия фирмы Merck (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). После упаривания растворителя твердый остаток растворяли в минимальном количестве горячего бензола, раствор фильтровали и охлаждали. Для инициирования кристаллизации иногда добавляли гексан. Получали соединения (3) (время реакции 4 ч; выход после хроматографии 91%; т. пл. 108–110 °C), (4) (9 ч; 72%; т. пл. 87–88 °C), (5) (144 ч; 62%; т. пл. 106–108 °C), (6) (72 ч; 55%; т. пл. 83–86 °C), (7) (0.5 ч; 88%; т. пл. 88–90 °C) и (8) (120 ч; 85%; т. пл. 103–105 °C).

Hoffman A.J., Nichols D.E. // *J. Med. Chem.* – 1985. – Vol. 28. – P. 1252-1255.

**D-6-Циано-8-цианометилэрголин, 6-циано-6-норфестуклавин, D-8-цианометилэрголин, 6-норфестуклавин, D-6-этил-8-цианометилэрголин, D-6-пропил-8-цианометилэрголин, D-6-изопропил-8-цианометилэрголин, D-6-бутил-8-цианометилэрголин, D-6-изобутил-8-цианометилэрголин, 6-этил-6-норфестуклавин, 6-пропил-6-норфестуклавин, 6-изопропил-6-норфестуклавин, 6-бутил-6-норфестуклавин, 6-изобутил-6-норфестуклавин**





**Соединения (1)–(3).** К раствору 1.33 г (5.0 ммоль) *D*-6-метил-8-цианометилэрголина в 175 мл дихлорметана добавляли 0.7 г (6.5 ммоль) бромциана и реакцию перемешивали 7 дней при комнатной температуре. Смесь фильтровали, фильтрат встряхивали с 10%-ным раствором винной кислоты, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток (1.30 г) кристаллизовали из этанола. Получали 0.8 г соединения (1), т. пл. 276–278 °С (с разложением).

Аналогично из 240 мг (1.0 ммоль) фестуклафина и 159 мг (1.5 ммоль) бромциана в 40 мл дихлорметана получали с выходом 87.7% соединение (2), т. пл. 279–281 °С (из этанола).

К раствору 0.60 г соединения (1) в 120 мл уксусной кислоты и ~3 мл воды добавляли 3.4 г порошка цинка. Смесь кипятили при перемешивании в атмосфере азота в течение 7 ч и не охлаждая фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, к остатку в делительной воронке добавляли 25 мл воды и 25 мл хлороформа. Водный слой отделяли, промывали хлороформом (3×25 мл) и подщелачивали водным раствором аммиака до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Сырой продукт (0.46 г) очищали колоночной хроматографией на 7 г силикагеля (элюент – смесь хлороформа и этанола 9:1) с последующей кристаллизацией из 90%-ного этанола. Получали соединение (3), т. пл. 273–275 °С (с разложением).

**Соединение (4).** *а.* К перемешиваемому раствору 503 мг (2.0 ммоль) соединения (2) в 30 мл ГМФТА в атмосфере азота добавляли порциями 780 мг (20 ммоль) металлического калия и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По окончании реакции смесь выливали в 300 мл воды, осадок отфильтровывали и промывали водой. Полученный таким образом сырой продукт (402 мг, выход 89%) перекристаллизовывали из смеси хлороформа и метанола (1:1). Получали чистое соединение (4), т. пл. 242–245 °С.

*б.* Аналогично 276 мг (1.0 ммоль) соединения (1) в 10 мл ГМФТА при 40 °С обрабатывали 390 мг (10 ммоль) калия. Сырой продукт (200 мг, выход 88.5%) перекристаллизовывали из смеси хлороформа и метанола (1:1). Получали соединение (4) с 242–245 °С.

**Соединения (5)–(14). Общая методика.** К раствору 251 мг (1.0 ммоль) соединения (3) или 226 мг (1.0 ммоль) соединения (4) в 10 мл ДМФА добавляли 0.21–0.885 г (1.5–6.4 ммоль) карбоната калия и 1.5–25 ммоль алкилгалогенида. Реакционную смесь перемешивали при 20–100 °С, затем *а*) разбавляли 100 мл воды или *б*) большую часть ДМФА упаривали и остаток смешивали с 25 мл воды. Доводили раствором аммиака pH до ~7.5, выпавший осадок отфильтровывали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь хлороформа и этанола 9:1) и кристаллизовали.

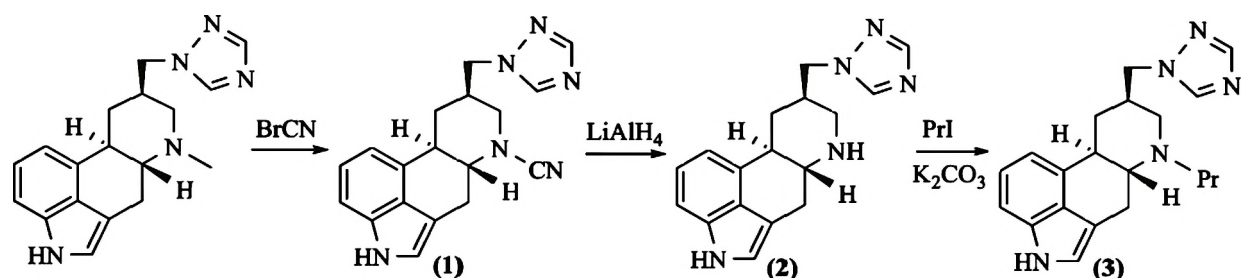
Получали соединения (5) (1.6 ммоль иодэтана и 1.6 ммоль  $K_2CO_3$ ; 8 ч при комнатной температуре; выход 86%; т. пл. 253–255 °С (из этанола)), (6) (3.0 ммоль 1-бромпропана и 3.0 ммоль  $K_2CO_3$ ; 24 ч при 60 °С; выход 95%; т. пл. 264–266 °С (из этанола)), (7) (25 ммоль 2-бромпропана и 6.4 ммоль  $K_2CO_3$ ; 50 ч при 95 °С; выход 80%; т. пл. 256–258 °С (из этанола)), (8) (3.0 ммоль 1-иодбутана и 1.5 ммоль  $K_2CO_3$ ; 16 ч при 60 °С; выход 94%; т. пл. 186–188 °С (из этанола)), (9) (25 ммоль 1-бром-2-метилпропана и 1.5 ммоль  $K_2CO_3$ ; 23 ч при 95 °С; выход 75%; т. пл. 237–239 °С (из этанола)), (10) (2.0 ммоль иодэтана и 1.6 ммоль  $K_2CO_3$ ; 7 ч при комнатной температуре; выход 87%; т. пл. 257–258 °С



(из смеси хлороформа и метанола)), **(11)** (2.0 ммоль 1-йодпропана и 2.0 ммоль  $K_2CO_3$ ; 14 ч при комнатной температуре и 2 ч при 50 °С; выход 87%; т. пл. 188–190 °С (из смеси метанола и бензола)), **(12)** (2.0 ммоль 2-бромпропана и 1.6 ммоль  $K_2CO_3$ ; 16 ч при 80 °С; выход 39%; т. пл. 249–251 °С (из бензола)), **(13)** (2.0 ммоль 1-йодбутана и 2.0 ммоль  $K_2CO_3$ ; 14 ч при комнатной температуре и 2 ч при 50 °С; выход 90%; т. пл. 173–175 °С (из метанола)) и **(14)** (2.0 ммоль 1-бром-2-метилпропана и 1.6 ммоль  $K_2CO_3$ ; 16 ч при 80 °С; выход 71%; т. пл. 145–147 °С (из смеси хлороформа и метанола)).

*Krepelka J., Cerny A., Kotva R., Semonsky M. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1977. – Vol. 42. – P. 1209-1215.*

**6-Циано-8β-(1,2,4-триазол-1-илметил)эрголин, 8β-(1,2,4-триазол-1-илметил)эрголин, 6-пропил-8β-(1,2,4-триазол-1-илметил)эрголин**



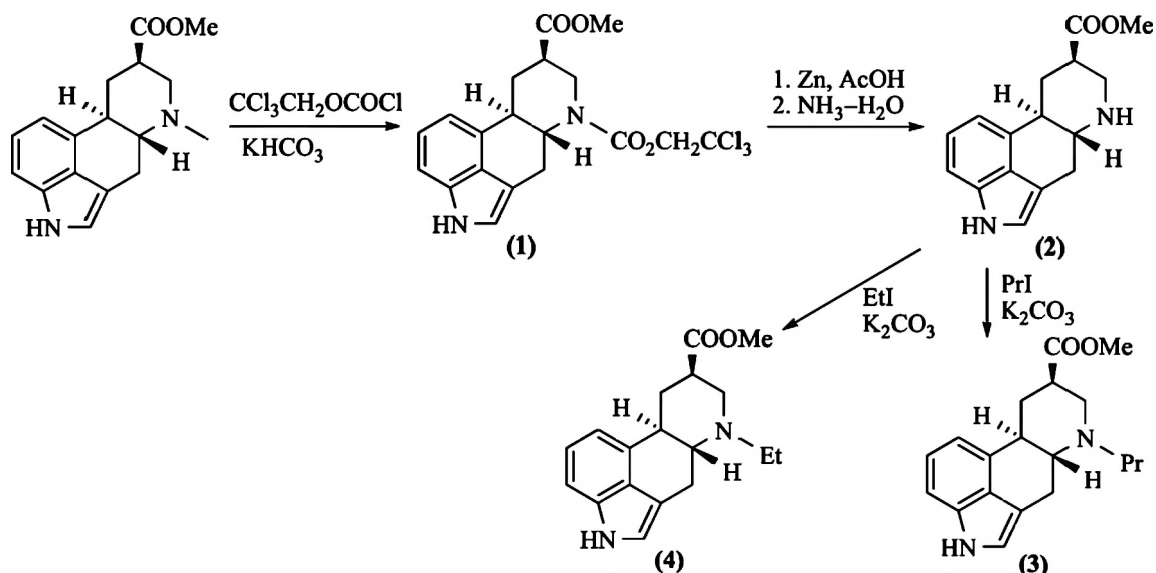
К суспензии 5.0 г (16.3 ммоль) 6-метил-8β-(1,2,4-триазол-1-илметил)эрголина в 150 мл хлороформа добавляли при перемешивании порциями 5.2 г (49.1 ммоль) бромциана и реакционную смесь перемешивали 0.5 ч, затем кипятили 5 ч. После охлаждения к смеси добавляли водный раствор карбоната калия. Кристаллы отфильтровывали, промывали водой и сушили. Получали 4.8 г (выход 92%) соединения **(1)**, которое перекристаллизовывали из метанола, т. пл. 274–279 °С (с разложением).

К суспензии 3.0 г (79 ммоль) алюмогидрида лития в абсолютном ТГФ при перемешивании добавляли порциями 3.0 г (9.42 ммоль) соединения **(1)**. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем выливали в водный раствор КОН. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент –  $AcOEt/MeOH$  3:1). Выделяли 1.8 г (выход 65%) соединения **(2)** в виде бесцветных игл, т. пл. 225–227 °С (с разложением).

Смесь 2.0 г (6.82 ммоль) соединения **(2)**, 1.25 г (7.35 ммоль) 1-йодпропана, 5.0 г (36.2 ммоль) карбоната калия и 30 мл ДМФА нагревали 1.5 ч при 90 °С. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из ацетона. Получали 2.0 г (выход 87%) соединения **(3)** в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 201–203 °С.

*Ohno S., Adachi Y., Koumori M., Mizukoshi K., Nagasaka M., Ichihara K., Kato E. // Chem. Pharm. Bull. – 1994. – Vol. 42. – P. 1463-1473.*

**Метилловый эфир 6-нор-6-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-9,10-дигидролизергиновой кислоты, метилловый эфир 6-нор-9,10-дигидролизергиновой кислоты, метилловый эфир 6-нор-6-*n*-пропил-9,10-дигидролизергиновой кислоты, метилловый эфир 6-нор-6-этил-9,10-дигидролизергиновой кислоты**



Смесь 0.425 г (1.5 ммоль) метилового эфира 9,10-дигидролизергиновой кислоты. 0.729 г (7.3 ммоль) бикарбоната калия и 0.619 г (2.9 ммоль) 2,2,2-трихлорэтилхлорформата в 60 мл абсолютного дихлорметана кипятили 24 ч, затем добавляли еще 1.48 г (7.0 ммоль) 2,2,2-трихлорэтилхлорформата и реакционную смесь кипятили еще 24 ч. Смесь охлаждали, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток белого цвета перекристаллизовывали из абсолютного метанола. Получали 0.602 г (выход 90%) кристаллического соединения (1), т. пл. 208–210 °С.

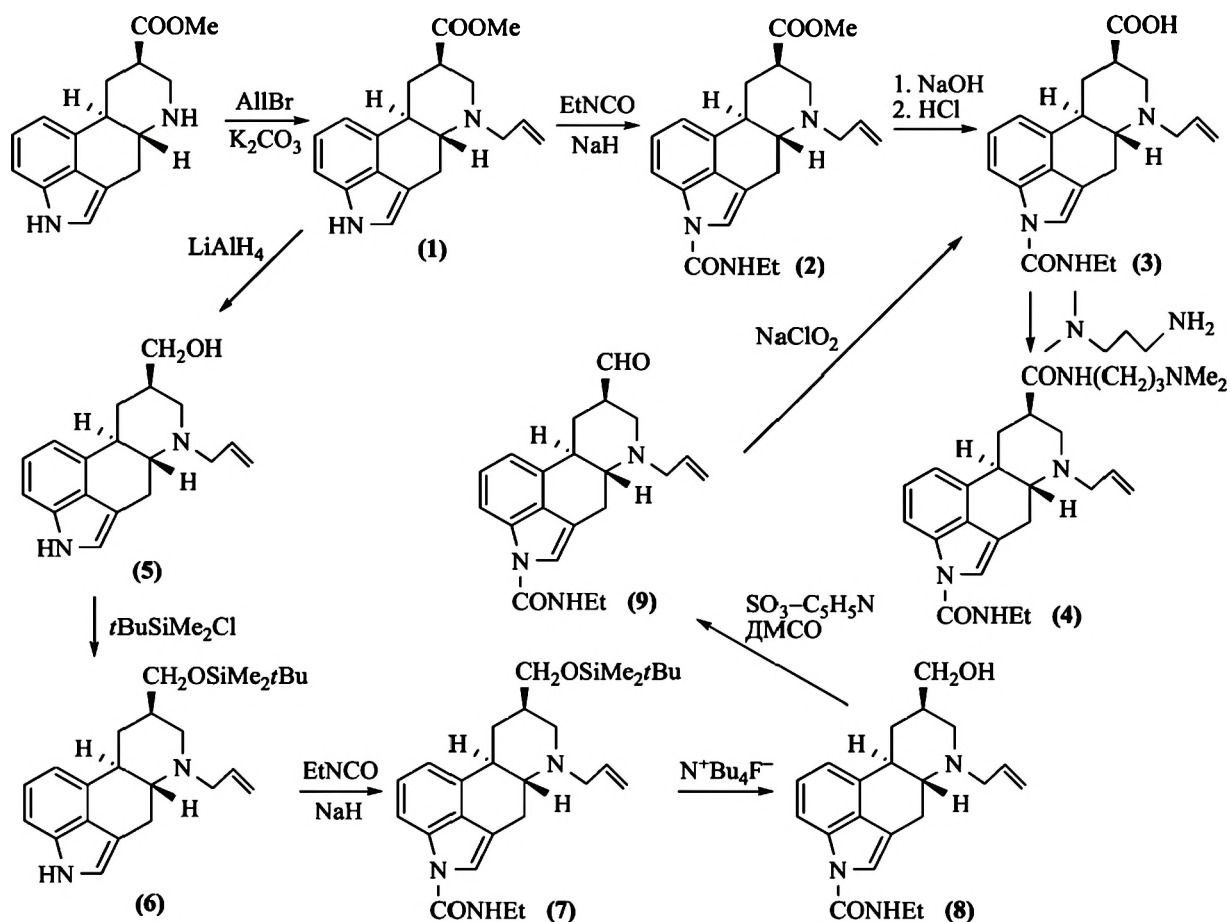
К раствору 0.877 г (2.0 ммоль) соединения (1) в 100 мл уксусной кислоты добавляли в один прием 2.58 г (39 ммоль) цинковой пыли и реакционную смесь перемешивали 60 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали, неорганический осадок промывали уксусной кислотой, объединенный фильтрат разбавляли 100 мл воды и промывали хлороформом (2x50 мл). Охлажденный водный раствор уксусной кислоты подщелачивали 8 М раствором аммиака, затем щелочной раствор экстрагировали хлороформом (3x75 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Получали 0.384 г (выход 72%) соединения (2) в виде светло-коричневого твердого вещества.

К смеси 0.300 г (1.1 ммоль) соединения (2) и 0.306 г (2.2 ммоль) карбоната калия в 25 мл ДМФА добавляли 0.377 г (2.2 ммоль) 1-иодпропана. Реакционную смесь выдерживали 24 ч при 50 °С, затем охлаждали, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток в виде светло-коричневого масла растворяли в 200 мл хлороформа и раствор промывали 200 мл воды. Органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток светло-коричневого цвета перекристаллизовывали из метанола. Получали 0.162 г (выход 47%) чистого соединения (3), т. пл. 215–216 °С.

Аналогично из 0.202 г (0.75 ммоль) соединения (2), 0.103 г (0.75 ммоль) карбоната натрия, 0.233 г (1.5 ммоль) иодэтана в 25 мл ДМФА после очистки сырого продукта колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь хлороформа и метанола 19:1) получали 0.162 г (выход 75%) соединения (4) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета, т. пл. 168–169 °С.

Crider A.M., Grubb R., Bachmann K.A., Rawat A.K. // *J. Pharm. Sci.* – 1981. – Vol. 70. – P. 1319-1321.

**Метилловый эфир 6-аллилэрголин-8β-карбоновой кислоты, метилловый эфир 1-(этилкарбамоил)-6-аллилэрголин-8β-карбоновой кислоты, 1-(этилкарбамоил)-6-аллилэрголин-8β-карбоновая кислота, N-[3-(диметиламино)пропил]-1-(этилкарбамоил)-6-аллилэрголин-8β-карбоксамид, 6-аллил-8β-(гидроксиметил)эрголин, 6-аллил-8β-[(*трет*-бутилдиметилсилил)оксиметил]эрголин, 1-(этилкарбамоил)-6-аллил-8β-[(*трет*-бутилдиметилсилил)оксиметил]эрголин, 1-(этилкарбамоил)-6-аллил-8β-(гидроксиметил)эрголин, 1-(этилкарбамоил)-8β-формил-6-аллилэрголин**



К перемешиваемому раствору 8.00 г (29.6 ммоль) метилового эфира 6-нор-9,10-дигидролизергиновой кислоты в 58 мл ДМФА добавляли 8.17 г (59.2 ммоль) карбоната калия и 2.97 мл (34.3 ммоль) аллилбромида. Реакционную смесь перемешивали при

35 °С в течение 2.5 ч, затем фильтровали и добавляли 350 мл этилацетата. Органическую фазу промывали водой (4x500 мл) и объединенные промывки дополнительно экстрагировали 150 мл этилацетата. Объединенные органические фазы сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали в вакууме. После осушки остатка получали 8.68 г (выход 94%) эфира (**1**) в виде вещества белого цвета (т. пл. 146–149 °С;  $R_f = 0.84$  (AcOEt/EtOH 22:3);  $[\alpha]_D^{20} = -117.1$  (с 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )).

К охлажденному до ~3 °С (баня с ледяной водой) раствору 0.6 г (1.90 ммоль) соединения (**1**) в 16 мл абсолютного ТГФ добавляли в атмосфере азота 83.6 мг (2.1 ммоль) 60%-ной суспензии гидрида натрия в масле. Смесь перемешивали 10 мин, затем добавляли 0.225 мл (2.8 ммоль) этилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до 3 °С и добавляли 1 мл насыщенного раствора NaCl. Суспензию концентрировали в вакууме, к остатку добавляли 100 мл дихлорметана и 75 мл воды. Органический слой отделяли, водный экстрагировали 40 мл этилацетата. Объединенные органические фазы сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией. Выделяли 0.341 г (выход 47%) соединения (**2**) в виде вещества белого цвета (т. пл. 176–178 °С;  $R_f = 0.18$  (AcOEt/ $\text{C}_7\text{H}_{16}$  1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -126.2$  (с 0.16, ДМФА)).

К раствору 100 мг (0.272 ммоль) соединения (**2**) в 4 мл ТГФ и 2 мл  $\text{H}_2\text{O}$  добавляли 0.6 мл 1.0 М раствора NaOH и реакцию смесь перемешивали 1 ч. Затем добавляли 0.9 мл 1.0 М раствора соляной кислоты и смесь упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$ /AcOH 98:1:1). Выделяли 76.9 мг (выход 80%) кислоты (**3**) в виде твердого вещества желтого цвета.

К раствору 0.580 г (1.58 ммоль) кислоты (**3**) в 10 мл безводного ДМФА добавляли в атмосфере азота 0.267 г (1.74 ммоль) *N,N'*-карбонилдиимидазола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3.5 ч, затем добавляли 0.221 мл (1.74 ммоль) 3-(диметиламино)-1-пропиламина и перемешивали еще 20 ч. По окончании реакции добавляли 100 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом (4x75 мл). Объединенный экстракт промывали водой (3x100 мл), затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли 75 мл воды, суспензию охлаждали до ~3 °С и подкисляли 1М раствором соляной кислоты до pH 3.75. Полученный раствор фильтровали и промывали хлористым метиленом (2x75 мл). Органические промывки отбрасывали, водный слой снова охлаждали до ~3 °С и подщелачивали 1М раствором NaOH до pH 9.6. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 20 мл воды и сушили. Получали 0.385 г (выход 54%) амида (**4**) в виде вещества бледно-желтого цвета (т. пл. 205–207 °С;  $R_f = 0.25$  (AcOEt/BuOH/пиридин/ДМФА 8:5:2:5);  $[\alpha]_D^{20} = -75.4$  (с 0.83,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )).

К 0.200 г (0.64 ммоль) соединения (**1**) в инертной атмосфере приливали 20 мл абсолютного ТГФ. Раствор охлаждали до ~3 °С и при интенсивном перемешивании прибавляли по каплям 0.97 мл 1 М раствора алюмогидрида лития в эфире. Реакционную смесь перемешивали 45 мин при указанной температуре, затем добавляли 0.1 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и перемешивали еще 20 мин. Полученную суспензию фильтровали через слой цеолита, который затем промывали этилацетатом (2x5 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме. Получали 157.5 мг (выход 87%) соединения (**5**) в виде вещества белого цвета (т. пл. 206–209 °С;  $R_f = 0.25$  (AcOEt/EtOH 22:3);  $[\alpha]_D^{20} = -74.4$  (с 0.91, ДМСО)).



К 6.00 г (21.2 ммоль) спирта (5) в 150 мл ДМФА добавляли 4.34 г (63.8 ммоль) имидзола и 4.80 г (31.9 ммоль) *трет*-бутилдиметилсилилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли 150 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . К образовавшейся суспензии белого цвета добавляли 500 мл воды, 400 мл этилацетата и 30 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$  для лучшего разделения фаз. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2x300 мл). Объединенный экстракт промывали водой (3x400 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали в вакууме. Остаток сушили при 40 °С в течение 19 ч. Получали 8.39 г (выход 99%) соединения (6) в виде вещества белого цвета (т. пл. 225–227 °С (из метанола);  $R_f = 0.57$  ( $\text{AcOEt}/\text{EtOH}$  22:3);  $[\alpha]_D^{20} = -69.0$  (с 1.19,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )).

К раствору 16.00 г (40.4 ммоль) соединения (6) в 400 мл ТГФ в атмосфере азота при 3 °С добавляли 1.86 г (44.4 ммоль) 60%-ной суспензии гидроксида натрия в масле. Смесь перемешивали 10 мин при указанной температуре, затем добавляли 4.80 мл (60.6 ммоль) этилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до 3 °С и добавляли 20.4 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ . Полученную суспензию концентрировали в вакууме, остаток в виде масла растворяли в 1000 мл дихлорметана, органический раствор промывали 400 мл воды и водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x250 мл). Объединенные органические фазы дополнительно промывали 200 мл воды, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали в вакууме. Твердый остаток коричневого цвета очищали колоночной хроматографией (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{C}_7\text{H}_{10}$  1:3). Выделяли 16.94 г (выход 90%) соединения (7) в виде вещества бледно-желтого цвета (т. пл. 135–137 °С (из водного метанола);  $R_f = 0.38$  ( $\text{AcOEt}/\text{C}_7\text{H}_{10}$  1:3);  $[\alpha]_D^{20} = -75.9$  (с 1.4,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )).

К раствору 4.5 г (9.6 ммоль) соединения (7) в 50 мл ТГФ при 0 °С добавляли 19.2 мл 1 М раствора фторида тетрабутиламмония в ТГФ и смесь перемешивали при указанной температуре в течение 45 ч. По окончании реакции добавляли 0.38 мл воды и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{EtOH}$  22:3). Выделяли 3.21 г (выход 94%) спирта (8) в виде вещества белого цвета (т. пл. 190–193 °С (из толуола);  $R_f = 0.38$  ( $\text{AcOEt}/\text{EtOH}$  22:3);  $[\alpha]_D^{20} = -92.5$  (с 1.26,  $\text{DMCO}$ )).

К раствору 50 мг (0.141 ммоль) соединения (8) в 2 мл безводного  $\text{DMCO}$  в атмосфере азота добавляли 2.0 мл дихлорметана и 0.197 мл (1.41 ммоль) триэтиламина. К реакционной смеси, охлажденной до 3 °С, прибавляли по каплям раствор 67.4 мг (0.423 ммоль) комплекса триоксида серы с пиридином в 0.25 мл безводного  $\text{DMCO}$ . Полученную смесь перемешивали 80 мин, затем выливали в 20 мл воды и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x15 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{EtOH}$  9:1). Выделяли 33.7 мг (выход 68%) альдегида (9) в виде вещества белого цвета (т. пл. 165–167 °С (из смеси дихлорметана и гептана);  $R_f = 0.56$  ( $\text{AcOEt}/\text{EtOH}$  9:1);  $[\alpha]_D^{20} = -70.0$  (с 0.45,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )).

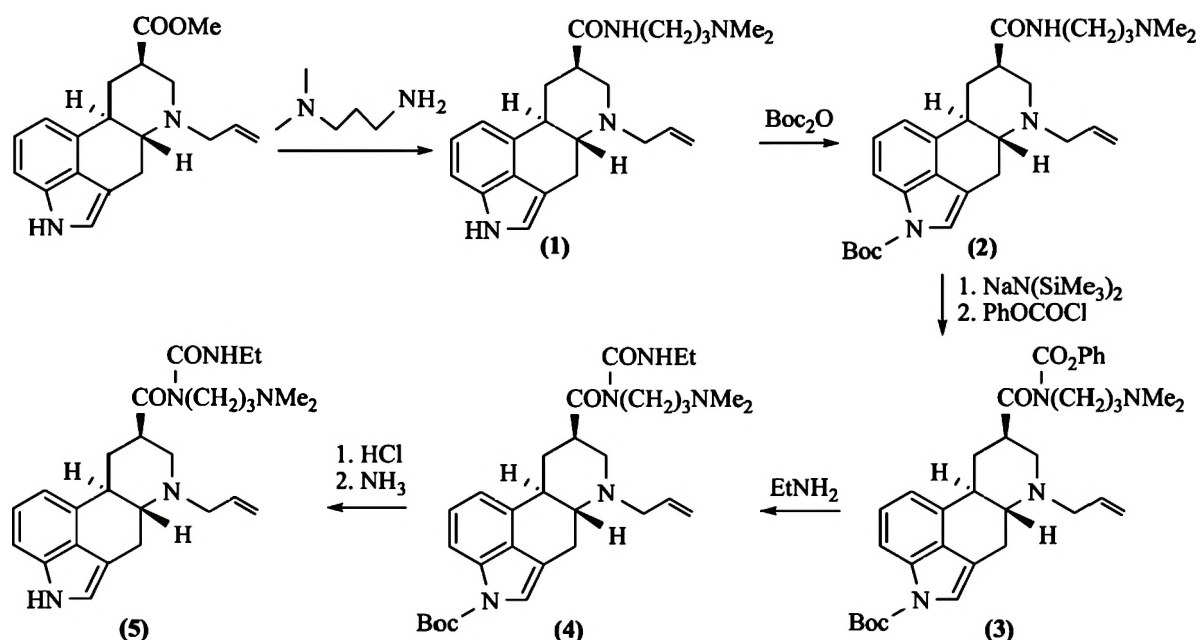
К раствору 1.84 г (5.20 ммоль) соединения (9) в 18 мл *трет*-бутанола и 18 мл ТГФ при перемешивании и температуре 3 °С добавляли 2.83 мл (26.86 ммоль) 2-метил-2-бутена, а затем медленно раствор 1.89 г (15.7 ммоль) дигидрофосфата натрия и 1.42 г (12.6 ммоль,  $\text{COB}$  80%) хлорита натрия в 18 мл воды. Реакционную смесь перемешивали



вали 1.5 ч при 3 °С, затем реакцию останавливали добавлением 2.02 г (16.0 ммоль)  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Массу фильтровали, затем фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – сначала  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1 для удаления примеси, затем ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$  98:1:1 для выделения продукта). После упаривания фракций продукт сушили. Получали 1.33 г (выход 68%) кислоты (**3**) в виде вещества светло-желтого цвета (т. пл. 155–158 °С (из этилацетата);  $R_f = 0.57$  (ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$  98:1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -73.3$  (с 1.19, ДМСО)).

Wagger J., Pozes A., Pozgan F. // RSC Adv. – 2013. – Vol. 3. – P. 23146-23156.

***N*-[3-(Диметиламино)пропил]-6-аллилэрголин-8β-карбоксамид, *N*-[3-(диметиламино)пропил]-1-(*трет*-бутилоксикарбонил)-6-аллилэрголин-8β-карбоксамид, 1-(*трет*-бутилоксикарбонил)-6-аллил-8β-[[3-(диметиламино)пропил] (феноксикарбонил)амино]карбонил]эрголин, 1-(*трет*-бутилоксикарбонил)-6-аллил-8β-[[3-(диметиламино)пропил]((этиламино)карбонил)амино]карбонил]эрголин, каберголин**



К смеси 30.0 г (96.6 ммоль) метилового эфира 6-(2-пропенил)эрголин-8β-карбоновой кислоты, 2.76 г (28.9 ммоль) 2-гидроксипиридина и 60.8 мл (49.4 г, 483.2 ммоль) *N,N*-диметиламинопропиламина добавляли при комнатной температуре 26.9 мл этиленгликоля и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Смесь охлаждали, добавляли 100 мл воды и для выделения продукта 200 мл дихлорметана. Органический слой отделяли, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем упаривали при нагревании, заменяя растворитель толуолом. Массу, кристаллизующуюся при понижении температуры, охлаждали до 0 °С, осадок отфильтровывали и сушили в атмосфере азота. Получали 31.3 г (выход 85%) соединения (**1**).

В 120 мл ТГФ растворяли 30.17 г (79.3 ммоль) соединения (**1**), 20.78 г (95.1 ммоль)  $\text{Boc}_2\text{O}$  и 1.45 г (11.9 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешива-

ли 2 ч при 40 °С, затем добавляли 240 мл этилацетата и 100 мл воды. Органический слой отделяли, промывали 20 мл насыщенного раствора NaCl и водой (2x50 мл). Объединенный водный слой экстрагировали 25 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. К остатку в виде вязкого масла добавляли толуол (3x150 мл) и упаривали в вакууме для удаления остатков *трет*-бутилового спирта. К остатку добавляли гептан и упаривали в вакууме. Получали 34.94 г (выход 92%) соединения (2) в виде вязкого масла.

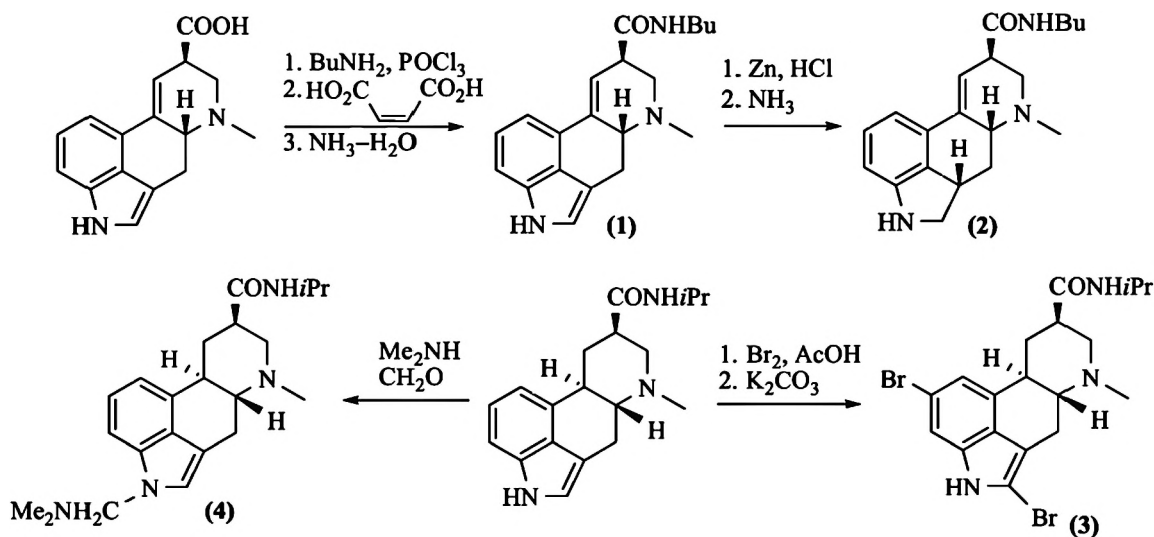
К раствору 34.94 г (72.7 ммоль) соединения (2) в 175 мл ТГФ при –40 °С прибавляли по каплям 94.6 мл 1 М раствора бис(триметилсилил)амида натрия (94.6 ммоль) в ТГФ, а после перемешивания в течение 15 мин при указанной температуре медленно добавляли 11.86 мл (94.6 ммоль) фенилхлорформиата. Реакционную смесь перемешивали при –40 °С в течение 30 мин, затем медленно доводили ее температуру до комнатной и добавляли 350 мл этилацетата и 100 мл воды. Органический слой отделяли, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Сырое соединение (3) (57.1 г) в виде вязкого масла темно-красного цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 43.7 г (72.7 ммоль) соединения (3) в 220 мл изопропанола добавляли 29.7 г (36.4 ммоль) гидрохлорида этиламина и реакционную смесь выдерживали 18 ч при 50 °С. Затем добавлением к охлажденной смеси 440 мл этилацетата осаждали избыток реагента, после чего осадок отфильтровывали. Органический слой промывали смесью воды и насыщенного раствора NaCl (1:1, 3x200 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Сырое соединение (4) (43.6 г) в виде вязкого масла желтого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Смесь 40.13 г (72.7 ммоль) соединения (4), 200 мл воды и 182 мл 1 М раствора соляной кислоты нагревали 1 ч при 80 °С. По окончании нагревания к светло-желтому раствору добавляли 300 мл этилацетата и подщелачивали концентрированным раствором аммиака (~30 мл) до pH 10. Органический слой отделяли и промывали водой (2x100 мл), водный слой экстрагировали 100 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Получали чистый каберголин (5) (СОВ 99%) в виде аморфного твердого вещества, выход 55% на исходный метиловый эфир.

Ashford S.W., Henegar K.E., Anderson A.M., Wuts P.G.M. // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67. – P. 7147-7150.

***n*-Бутиламид лизергиновой кислоты, *n*-бутиламид 2,3-дигидролизергиновой кислоты, изопропиламид 2,13-дибром-9,10-дигидролизергиновой кислоты, изопропиламид 1-диметиламинометил-9,10-дигидролизергиновой кислоты**



Перемешиваемую суспензию 3.15 г (11 ммоль) моногидрата *D*-лизергиновой кислоты и 7.0 г (96 ммоль) *n*-бутиламина в 150 мл хлороформа нагревали до кипения. Нагрев убирали и добавляли в течение 2 мин 2.0 мл (3.3 г, 21 ммоль) трихлороксида фосфора. После полного добавления смесь кипятили 5 мин до образования раствора янтарного цвета. Раствор охлаждали до комнатной температуры и промывали 200 мл 1 М раствора аммиака. Хлороформный раствор сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме при температуре не выше 40 °С. После полного упаривания растворителя (~5 мм рт. ст.) вязкий остаток растворяли в минимальном количестве метанола и к раствору добавляли свежеприготовленный 20%-ный раствор малеиновой кислоты в метаноле. После кристаллизации осадок в виде игл отфильтровывали, промывали холодным метанолом и сушили, т. пл. 204–206 °С. Малеат (2 г) растворяли в смеси 25 мл метанола и 10 мл 1 М водного аммиака. При медленном добавлении 100 мл воды к раствору кристаллизовался амид (1), его отфильтровывали и сушили. Выход продукта 65%.

К интенсивно перемешиваемой суспензии 1.0 г соединения (1) и 10 г цинковой пыли в 100 мл абсолютного этанола в атмосфере азота при охлаждении, поддерживая температуру массы в интервале 10–20 °С, прибавляли по каплям 200 мл концентрированной соляной кислоты (~3 ч). За это время также добавляли дополнительно еще 90 г цинковой пыли примерно пятью равными порциями. После полного добавления кислоты реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ) избыток цинка отфильтровывали, к фильтрату добавляли концентрированный раствор аммиака, поддерживая температуру массы в интервале 10–20 °С, до полного растворения первоначально выпадающей в осадок соли цинка. Водный раствор экстрагировали хлористым метиленом. Органический экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали досуха при пониженном давлении при 30 °С. После перекристаллизации из этанола получали 0.55 г амида (2) в виде игл бледно-желтого цвета.

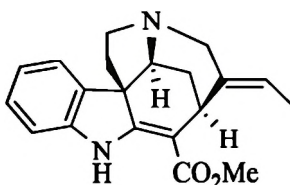
К раствору 160 мг (0.5 ммоль) изопропиламида 9,10-дигидролизергиновой кислоты в 5 мл уксусной кислоты добавляли 5%-ный раствор брома (5 ммоль) в том же растворителе. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, затем выливали на лед, подщелачивали добавлением 10%-ного водного раствора карбоната калия и экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт промывали водой, сушили и упаривали в вакууме досуха. Твердый остаток перекристаллизовывали дважды из ацетонитрила. Получали 130 мг соединения (**3**), т. пл. 245–248 °С (с разложением).

Смесь 1.5 г (4.7 ммоль) изопропиламида 9,10-дигидролизергиновой кислоты, 25 мл уксусной кислоты, 15 мл метанола и 25 мл 32%-ного водного диметиламина перемешивали при 50 °С, затем добавляли 12 мл 40%-ного водного раствора формальдегида. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 75 °С, охлаждали, смешивали с равным объемом насыщенного раствора NaCl, при охлаждении подщелачивали  $K_2CO_3$  и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили, затем упаривали досуха. Сухой остаток перекристаллизовывали трижды из смеси ацетона и *n*-гексана. Получали 850 мг (выход 46%) соединения (**4**) в виде порошка серого цвета (т. пл. 201–203 °С (с разложением),  $[\alpha]_D^{24} = -68$  (с 0.5, EtOH)).

*Johnson F.N., Ary I.E., Teiger D.G., Kassel R.J. // J. Med. Chem. – 1973. – Vol. 16. – P. 532-537.*

## ГЛАВА 2. МОНОТЕРПЕНОИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА (ТИП *CORYNANTHE*)

### Акуаммицин



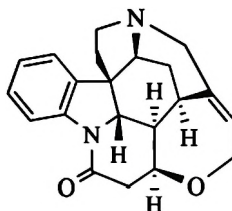
**CAS Number. 639-43-0**

**Внешний вид.** Вещество белого цвета с т. пл 177.5 °С и с высоким удельным вращением  $[\alpha]_D = -737$  (EtOH или  $\text{CHCl}_3$ ). Образует хорошо кристаллизующиеся соли и иодметилат.

**Нахождение в природе.** Выделен Генри в 1932 году наряду с другими алкалоидами из семян растения *Picralima klaineana*, произрастающего в тропической Африке.

**Применение.** Акуаммицин стимулирует дыхание, оказывает анальгетическое, гипотензивное действие.

### Стрихнин



**CAS Number. 57-24-9**

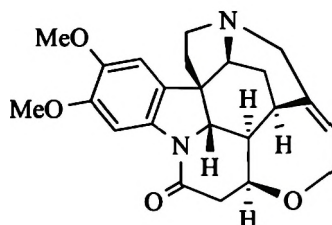
**Внешний вид.** Кристаллическое вещество (т. пл. 286–288 °С;  $[\alpha]_D = -104$  (EtOH),  $[\alpha]_D = -139$  ( $\text{CHCl}_3$ )). Стрихнин кристаллизуется из спирта в виде бесцветных призм. Трудно растворим в воде и эфире, легче в бензоле и спирте. Образует хорошо кристаллизующиеся соли.

**Нахождение в природе.** Стрихнин является главным алкалоидом семян чилибухи, семейства логаниевых, произрастающей в тропических районах Азии и Африки. Выделен впервые еще в 1818 году вместе с бруцином из рвотных орешков (семена чилибухи). Содержание обоих алкалоидов в семенах чилибухи достигает 3%, из которых на стрихнин приходится несколько меньше половины. Также содержится в семенах других растений рода *Strychnos*.



**Применение.** Стрихнин относится к числу чрезвычайно токсичных ядов (смертельная доза для человека ~30 мг). Стрихнин действует главным образом на спинной мозг, вызывая чрезвычайно сильное повышение возбудимости рефлексов и конвульсивные судороги всех мускулов тела. По современным представлениям стрихнин блокирует действие аминокислотных нейромедиаторов, главным образом глицина, играющих роль тормозящих факторов. В терапевтических дозах стрихнин применяется при различных параличах, хронических расстройствах желудочно-кишечного тракта и как общее тонизирующее при различных расстройствах и слабости. В медицинской практике применяют нитрат стрихнина. Также стрихнин применяется в качестве оптически активного основания для расщепления рацемических кислот на оптически активные компоненты.

### Бруцин



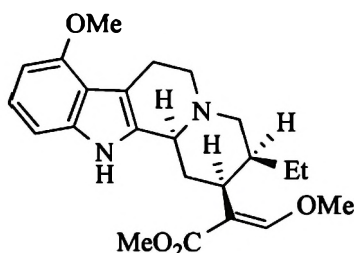
#### CAS Number. 357-57-3

**Внешний вид.** Бесцветное кристаллическое вещество (т. пл. 178 °С;  $[\alpha]_D = -127$  (CHCl<sub>3</sub>)). Бруцин кристаллизуется из разбавленного спирта, образуя тетрагидрат, в виде призм. Трудно растворим в горячей воде (1:150) и эфире, легко растворим в спирте и хлороформе. Образует хорошо кристаллизующиеся соли.

**Нахождение в природе.** Наряду со стрихнином бруцин (10,11-диметоксистрихнин) – главный алкалоид семян чилибухи. Выделен впервые еще в 1818 году вместе со стрихнином из семян чилибухи. Содержание бруцина в семенах этого растения ~1.5%. Также содержится в семенах и коре других растений рода *Strychnos*. Разделение стрихнина и бруцина основано на различной растворимости их солей.

**Применение.** Сходен по общему характеру действия со стрихнином, но менее токсичен. Также используется для разделения рацематов кислот.

### Митрагинин



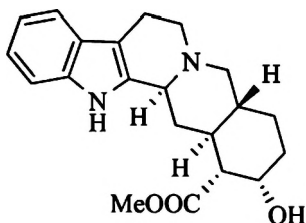
#### CAS Number. 4098-40-2

**Внешний вид.** Аморфный порошок белого цвета с т. пл. 105–115 °С и т. кип. 230–240 °С (5 мм рт. ст.). Митрагинин растворим в обычных органических растворителях. Образует кристаллические соли, т. пл. гидрохлорида 243 °С.

**Нахождение в природе.** Митрагинин (9-метоксикоринантеидин) – главный алкалоид, содержащийся в листьях дерева кратама (*Mitragyna speciosa*) семейства мареновых, впервые выделен в 1907 году.

**Применение.** Митрагинин – психоактивное вещество, действующее через опиоидные  $\mu$ -рецепторы. Отвар из листьев кратама обладает способностью облегчения синдрома отмены от алкоголя и опиатов, так как смесь содержащихся в нём алкалоидов является агонистом в отношении  $\mu$ -рецепторов. Вызываемая отваром анальгезия даже выше, чем у морфина.

### Иохимбин (квебрахин)



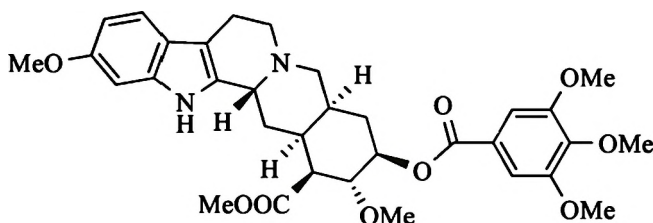
**CAS Number. 146-48-5**

**Внешний вид.** Бесцветное кристаллическое вещество (т. пл. 234–235 °С;  $[\alpha]_D = +55$  (EtOH)). Иохимбин растворим в спирте и хлороформе, трудно растворим в эфире. Образует кристаллические соли.

**Нахождение в природе.** Иохимбин (метилвый эфир 17 $\alpha$ -гидроксиюхимбан-16 $\alpha$ -карбоновой кислоты) – основной алкалоид коры дерева *Corynanthe yohimbe* семейства мареновых, произрастающего в тропической Африке. Впервые выделен из коры этого дерева в 1896 году. Иохимбин содержится также в коре южноамериканских растений. В природе встречается несколько изомеров иохимбина.

**Применение.** Кора дерева *Corynanthe yohimbe* и сам иохимбин использовались для стимулирования половой деятельности. Иохимбин оказывает на организм выраженное симпатолитическое действие, повышает двигательную активность, снижает кровяное давление, возбуждает дыхание, обладает местным анестезирующим действием. Также используется в спортивном питании для атлетов. Иохимбин имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний. в больших дозах вызывает паралич дыхательного центра.

### Резерпин



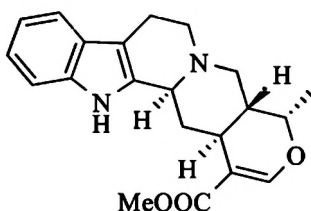
**CAS Number. 50-55-5**

**Внешний вид.** Белый или желтоватый мелкокристаллический порошок, т. пл. 262–266 °С. Легко растворим в ледяной уксусной кислоте и хлороформе, очень плохо растворим в воде, спирте, диэтиловом эфире.

**Нахождение в природе.** Резерпин (метиловый эфир 11,17 $\alpha$ -диметокси-18 $\beta$ -[(3,4,5-триметоксибензоил)окси]-3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -иохимбан-16 $\beta$ -карбоновой кислоты) выделен из кустарника *Rauvolfia serpentina*. Также обнаружен в других растениях рода *Rauvolfia*.

**Применение.** Резерпин оказывает сложное воздействие на организм. С влиянием на периферическую нервную систему в значительной мере связано его гипотензивное действие, а с влиянием на центральные нейрорхимические процессы – нейролептическое. До появления современных нейролептических средств, резерпин применяли для лечения психических заболеваний. В настоящее время резерпин как антипсихотическое средство применяют редко, в основном его используют как гипотензивное средство для лечения артериальной гипертензии. Также его применяют при лёгких формах сердечной недостаточности с тахикардией. Резерпин имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний.

#### Аймалицин



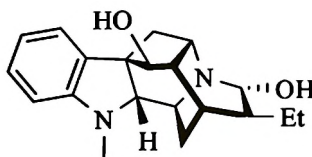
**CAS Number. 483-04-5**

**Внешний вид.** Кристаллическое вещество, кристаллизующееся из воды или спирта, т. пл. 25 –252 °С. Аймалицин образует кристаллические соли.

**Нахождение в природе.** Аймалицин, известный как  $\delta$ -иохимбин или раубазин, выделен из корней растения *Rauvolfia serpentina* семейства кутровых. Также найден в *Mitragyna speciosa*, барвинке малом и других растениях.

**Применение.** Аймалицин – антигипертензивный препарат, действует на  $\alpha$ -адренергические рецепторы.

#### Аймалин



**CAS Number. 4360-12-7**

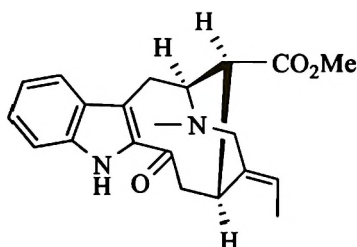
**Внешний вид.** Кристаллическое вещество, кристаллизующееся в виде тригидрата (т. пл. безводного аймалина 158–160 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +128$ ). Аймалин образует кристаллические соли, при его нагревании до 200 °С или при кипячении со спиртовым раствором КОН частично превращается в изоаймалин (т. пл. 265–266 °С).

**Нахождение в природе.** Аймалин наряду с другими алкалоидами выделен в 1931 году из корней растения *Rauvolfia serpentina*. Структурная формула была установлена позже в 1956 году.

**Применение.** Аймалин используется как антиаритмическое лекарственное средство. Снижает возбудимость миокарда, замедляет атриовентрикулярную проводимость, пода-

влияет автоматизм синусно-предсердного узла. Аймалин может снижать артериальное давление. Практически не оказывает седативного и снотворного действия. Выпускается в виде раствора для внутривенных инъекций и в виде драже, входит в состав ряда препаратов.

### Вобазин



**CAS Number. 2134-83-0**

**Внешний вид.** Кристаллическое вещество, т. пл. 111–113 °С. Вобазин образует кристаллические соли, т. пл. гидрохлорида 255–260 °С.

**Нахождение в природе.** Вобазин выделен из коры *Ervatamia orientalis* и других растений семейства кутровых.

Орехов А.П. // *Химия алкалоидов*. – Москва: Издательство Академии наук СССР. – 1955. – 863 с.

Википедия. <https://ru.wikipedia.org/wiki/Пезепмин>

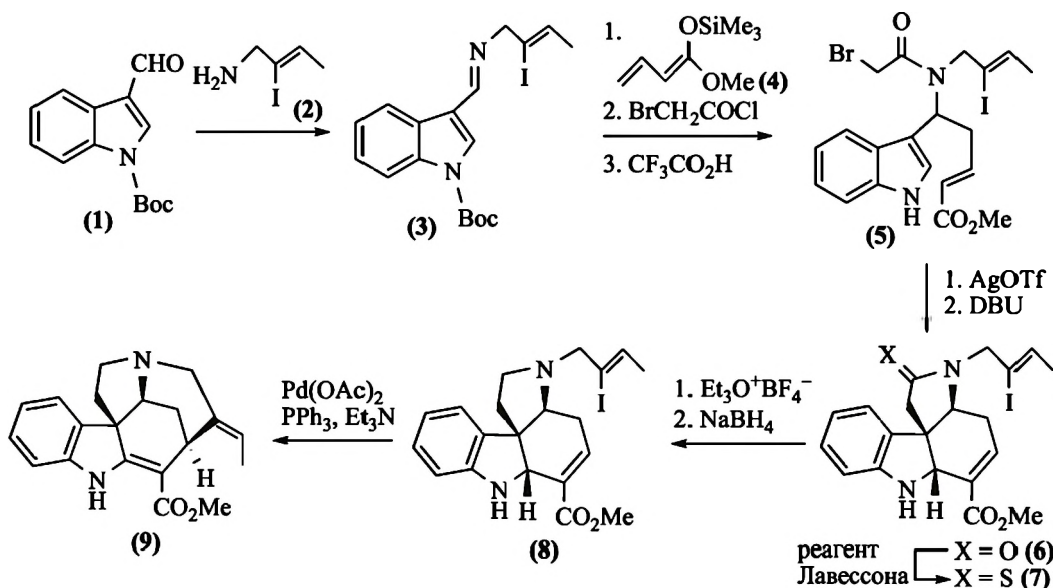
Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Ajmalicine>

Википедия. <https://ru.wikipedia.org/wiki/Аймалин>

Knox J.R., Slobbe J. // *Aust. J. Chem.* – 1975. – Vol. 28. – P. 1813-1823.

## 2.1. Получение алкалоидов типа *Corynanthe*

### Синтез акуаммицина



К перемешиваемому раствору 500 мг (2.04 ммоль) *трет*-бутилового эфира 3-формил-1*H*-индол-1-карбоновой кислоты (**1**) в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 442 мг (2.24 ммоль) амина (**2**) и 2.5 г сульфата магния. Реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре, затем фильтровали через слой цеолита, который промывали 50 мл эфира. Объединенный фильтрат упаривали при пониженном давлении, получали имин (**3**) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. Его сушили в вакууме в течение 30 мин, после чего растворяли в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли 1.05 г (6.12 ммоль) реагента (**4**), затем 386 мг (2.45 ммоль) хлорангидрида 2-бромуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при указанной температуре, затем 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли при  $0^\circ\text{C}$  60 ммоль трифторуксусной кислоты и перемешивали еще 3 ч. Затем реакционную массу медленно приливали к охлажденной смеси 20 мл концентрированного водного аммиака и 10 мл насыщенного водного карбоната натрия, а реакционную колбу промывали этилацетатом (2x10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали 20 мл насыщенного раствора NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  1:1). Получали 893 мг (выход 80%) соединения (**5**) в виде масла бледно-желтого цвета.

К перемешиваемому раствору 600 мг (1.10 ммоль) амида (**5**) в 11 мл толуола добавляли 566 мг (2.20 ммоль) трифлата серебра и 452 мг (2.20 ммоль) 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилпиридина. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, по окончании реакции (контроль по ТСХ) прибавляли по каплям 503 мг (3.30 ммоль) 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и перемешивали еще 12 ч. К смеси добавляли 15 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенный экстракт промывали 15 мл насыщенного раствора NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  1:1). Получали 322 мг (выход 63%) соединения (**6**) в виде бесцветной пены.

К перемешиваемому раствору 425 мг (0.92 ммоль) соединения (**6**) в 10 мл толуола добавляли 370 мг (0.92 ммоль) реагента Лавессона. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при  $100^\circ\text{C}$ , затем по окончании реакции (контроль по ТСХ) охлаждали и подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюент –  $\text{C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  3:1). Получали 317 мг (выход 72%) соединения (**7**) в виде бесцветного масла.

К раствору 190 мг (0.40 ммоль) соединения (**7**) в 4 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивании 0.44 мл 1 М раствора тетрафторбората триэтилоксония (0.44 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную смесь перемешивали 20 мин при указанной температуре, затем нагревали до комнатной температуры, перемешивали 45 мин, после чего вновь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли 0.44 мл 1 М раствора тетрафторбората триэтилоксония в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и перемешивали еще 15 мин при  $0^\circ\text{C}$  и 30 мин при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 5 мл метанола и добавляли при  $0^\circ\text{C}$  90 мг (2.38 ммоль) боргидрида натрия. Смесь перемешивали 10 мин при  $0^\circ\text{C}$  и 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли 10 мл воды и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 мл). Объединенный экстракт промывали 15 мл насыщенного раствора NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  9:1). Выделяли 135 мг (выход 75%) соединения (**8**) в виде бесцветной пены.



К раствору 47 мг (0.104 ммоль) соединения (8) в 5 мл триэтиламина добавляли 7.0 мг (0.0313 ммоль) диацетата палладия и 16.4 мг (0.0626 ммоль) трифенилфосфина. Реакционную смесь продували 10 мин аргоном, нагревали на масляной бане до 90 °С и перемешивали при этой температуре в течение 3.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли 25 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органический раствор промывали 10 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  от 24:1 до 9:1). Выделенный очищенный продукт промывали 10 мл 25%-ного раствора  $\text{NaOH}$ , получали 24 мг (выход 71%) ( $\pm$ )-акуаммицина (9) в виде твердого вещества белого цвета.

*Sirasani G., Paul T., Dougherty W.J., Kassel S., Andrade R.B. // J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 75. – P. 3529-3532.*

### Выделение стрихнина и бруцина

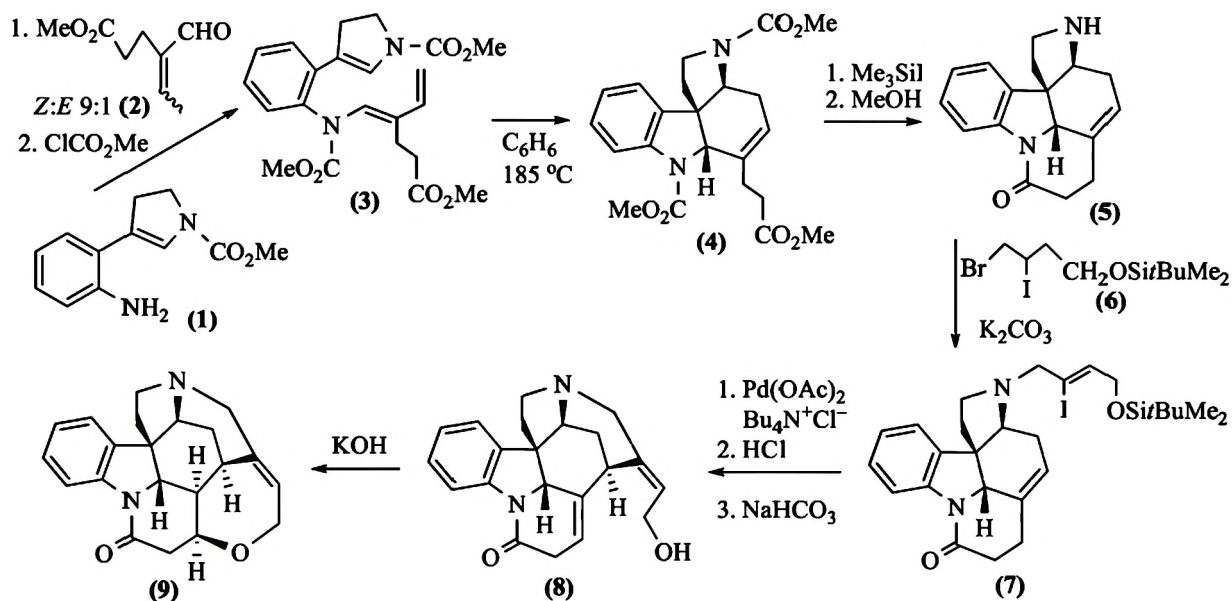
Рвотные орешки обрабатывали раствором извести при температуре 80–90 °С в железной цистерне с паровым змеевиком. Указанную температуру поддерживали в течение дня, отчего орешки постепенно разбухали. Известковую воду сливали возможно полно и использовали ее для следующей загрузки. Размягченные орешки измельчали на мельнице, затем экстрагировали бензолом или толуолом. Сначала сырью давали пропитаться экстрагирующим веществом, после чего начинали циркуляцию последнего. Для этого открывали вентиль, при этом экстракт по трубкам поступал на дно сосуда для промывки, содержащего 3–4%-ный раствор серной кислоты (из расчета 1–1.2 кг серной кислоты на 100 кг орешков). В результате экстракт поднимался на поверхность через разбавленную серную кислоту и освобожденный от алкалоидов бензол или толуол (верхний слой) стекал через трубу из сосуда для промывки и с помощью центробежного насоса снова поступал на экстракцию орешков (для улучшения разделения слоев в промывном сосуде целесообразно подогревать его до 50 °С). Через 24 ч кислый водный раствор из промывного сосуда сливали через кран в эмалированный сосуд, наливали в промывной сосуд такое же количество разбавленной серной кислоты и продолжали кругооборот растворителя для экстракции еще в течение 24 ч. Полученный таким образом водный раствор алкалоидов использовали вместо разбавленной серной кислоты в следующей загрузке сырья. Из кислого раствора в эмалированном сосуде алкалоиды осаждали 3%-ным отфильтрованным раствором карбоната натрия и осадку давали отстояться в течение ночи. Осадок отфильтровывали и сушили при 30–40 °С, жидкую массу использовали для размягчения новой порции орешков. Высушенную смесь сырых алкалоидов измельчали в мелкий порошок в фарфоровой шаровой мельнице, затем растворяли при кипении 1 часть порошка в 1.5 частях 50%-ного спирта и фильтровали в эмалированный сосуд. Кристаллизацию необходимо проводить в помещении с температурой не ниже 25 °С, при этом стрихнин выделяется в виде осадка, а практически весь бруцин остается в растворе. На следующий день отсасывали технический стрихнин, и не промывая его основательно отжимали на прессе. Маточники переносили в эмалированный перегонный аппарат, подкисляли разбавленной серной кислотой, отгоняли спирт и давали выкристаллизоваться в сосуде техническому сульфату бруцина.

Технический стрихнин переводили в сульфат, для чего к 1 части стрихнина добавляли 4 части дистиллированной воды и при нагревании столько разбавленной серной кислоты, сколько требуется для получения прозрачного раствора с кислой реакцией. К раствору прибавляли активированный уголь в количестве 1% от веса алкалоида и фильтровали после помешивания при 80–90 °С через складчатый фильтр. На следующий день образовавшийся кристаллический осадок отсасывали и промывали ледяной дистиллированной водой. Обычно необходимо полученный сульфат стрихнина еще раз перекристаллизовать из 5 частей дистиллированной воды, после второй кристаллизации продукт, как правило, не содержит бруцина. Полученный сульфат стрихнина растворяли в 8 частях 30%-ного горячего спирта, прибавляли небольшое количество угля для обесцвечивания, нейтрализовали концентрированным раствором аммиака до слабокислой реакции и фильтровали. Фильтрат при охлаждении баней сильно подщелачивали аммиаком и добавляли небольшие количества раствора бисульфита натрия. На следующий день образовавшиеся кристаллы стрихнина отфильтровывали. Маточник подкисляли серной кислотой, спирт отгоняли, из остатка добавлением аммиака осаждали дополнительную порцию стрихнина.

Неочищенный сульфат бруцина растворяли в 8 частях дистиллированной воды, раствор нейтрализовали фильтрованным раствором карбоната натрия до слабощелочной реакции, затем прибавляли разбавленной серной кислоты до кислой реакции, доводили до кипения с углем для обесцвечивания, фильтровали и добавляли небольшие количества раствора бисульфита натрия. Кристаллы чистого сульфата бруцина отфильтровывали. В одном из опытов из 100 кг рвотных орешков получали 1.5 кг бруцина и 0.9 кг стрихнина, но их соотношение может меняться.

Швицер Ю. // Производство химико-фармацевтических и техно-химических препаратов. – Москва–Ленинград: НКТП. – 1934. – С. 402-406.

### Синтез стрихнина



К 440 мг (2.04 ммоль) метилового эфира 4-(2-аминофенил)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоновой кислоты (**1**) добавляли при комнатной температуре 562 мг (3.27 ммоль) ненасыщенного альдегида (**2**). Смесь перемешивали при комнатной температуре 15 ч, затем наносили на слой силикагеля и быстро элюировали смесью гексана и этилацетата (1:1). После упаривания растворителей выделяли 710 мг (2.00 ммоль) имида, который обрабатывали при комнатной температуре 1.00 мл (12.9 ммоль) метилового эфира хлормуравьиной кислоты и 2.30 мл (13.8 ммоль) *N,N*-диэтиланилина. Реакционную смесь перемешивали 15 ч, затем избыток реагента упаривали, а остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $C_6H_{14}/AcOEt$  3:1). Выделяли 745 мг (выход 85%) соединения (**3**) в виде бледно-желтого масла.

Раствор 198 мг (0.48 ммоль) соединения (**3**) в 200 мл бензола помещали в стальную бомбу объемом 1 л и в атмосфере аргона выдерживали при 185 °С в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $C_6H_{14}/AcOEt$  4:1). Выделяли 197 мг (выход 99%) соединения (**4**) в виде бледно-желтого масла.

К раствору 339 мг (0.82 ммоль) соединения (**4**) в 10 мл абсолютного хлороформа добавляли при комнатной температуре 1.2 мл (8.40 ммоль) триметилсилилиодида. Смесь кипятили 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли метанол (при этом происходит выделение углекислого газа) и снова кипятили 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали хлористым метиленом (3x20 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали 196 мг (выход 90%) сырого соединения (**5**) в виде масла желтого цвета. Попытки очистки сырого продукта приводили к его разложению.

К смеси 101 мг (0.38 ммоль) амина (**5**) и 205 мг (1.49 ммоль) карбоната калия в 10.0 мл ацетона и 2.0 мл ДМФА добавляли при комнатной температуре 285 мг (0.76 ммоль) аллилбромид (**6**). Реакционную смесь перемешивали 15 ч, затем осадок отфильтровывали и промывали ацетоном. Объединенный фильтрат упаривали, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $C_6H_{14}/AcOEt$  3:1). Выделяли 162 мг (выход 75%) соединения (**7**) в виде вязкого бледно-желтого масла.

К смеси 101 мг (0.18 ммоль) соединения (**7**), 124 мг (0.90 ммоль) карбоната калия и 75 мг (0.27 ммоль) хлорида тетрабутиламмония в 10 мл ДМФА добавляли при комнатной температуре 8.1 мг (0.037 ммоль) диацетата палладия и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. После охлаждения образовавшийся раствор темно-коричневого цвета разбавляли водой и экстрагировали четыре раза эфиром. Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $C_6H_{14}/AcOEt$  7:3). Выделяли 60 мг (выход 74%) эфира изострихнина в виде бесцветного масла.

К 218 мг (0.49 ммоль) полученного эфира добавляли 10 мл 1 М раствора соляной кислоты и 5 мл ТГФ. Массу перемешивали 5 ч при комнатной температуре, затем обрабатывали 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали хлороформом (3x20 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент –  $CHCl_3/MeOH$  9:1). Выделяли 148 мг (выход 91%) чистого изострихнина (**8**).

Смесь 349 мг (1.05 ммоль) изострихнина (**8**) и 0.5 г KOH в 34 мл этанола кипятили 5 ч. После охлаждения растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1). Получали 35 мг (выход 10%) стрихнина (**9**) в виде рацемата.

Rawal V.H., Iwasa S. // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59. – P. 2685-2686.

### Выделение митрагинина

а. Высушенные, размолотые в порошок свежие большие листья *Mitragyna speciosa* (165.5 г) экстрагировали горячим MeOH 5 раз. Экстракт концентрировали при пониженном давлении, получали остаток (53.5 г), часть которого (50.3 г) растворяли в 10%-ном растворе уксусной кислоты. Водный слой подщелачивали карбонатом натрия при 0 °C и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой, сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Получали 2.43 г неочищенного основания, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>/AcOEt или AcOEt/MeOH с различным градиентом). Использовали следующие градиенты растворителей: CHCl<sub>3</sub>/AcOEt 9:1 (370 мл), CHCl<sub>3</sub>/AcOEt 4:1 (240 мл), CHCl<sub>3</sub>/AcOEt 1:1 (320 мл), AcOEt (80 мл), AcOEt/MeOH 19:1 (120 мл) и AcOEt/MeOH 4:1 (160 мл). Выделяли 1343 мг (выход 66% в расчете на сырое основание) митрагинина, фракцию, содержащую 7α-гидрокси-7H-митрагинин, 178 мг (8.9%) пайнантеина и 132 мг (6.6%) специогинина. Элюат CHCl<sub>3</sub>/AcOEt 1:1 после первой хроматографии снова подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/AcOEt = 1:5), выделяя 40 мг 7α-гидрокси-7H-митрагинина.

Ponglux D., Wongseripipatana S., Takayama H., Kilcuchi M., Kurihara M., Kitajima M., Aimi N., Sakai S. // *Planta Med.* – 1994. – Vol. 60. – P. 580-581.

б. Листья *Mitragyna speciosa* (1 кг) очищали и высушивали при постоянной температуре при 45 °C в течение ночи перед измельчением в порошкообразную форму. Затем их измельчали и вымачивали в абсолютном метаноле в течение 72 ч. Смесь фильтровали для удаления от фильтрата нерастворимых частиц, получая экстракт. Экстракт выпаривали с использованием ротационного вакуумного испарителя при температуре ниже 55 °C. К остатку добавляли 5%-ный раствор серной кислоты и интенсивно перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали и получали прозрачный кислый фильтрат желтого цвета. К нему добавляли при перемешивании карбонат натрия до образования фильтрата темно-серого цвета с pH 11. Его помещали в делительную воронку и экстрагировали хлороформом. После разделения слоев получали три слоя – водный, солевой и хлороформный. Хлороформный слой отделяли, фильтровали, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали. Из остатка (выход 0.73%) митрагинин выделяли колоночной хроматографией на силикагеле и ТСХ (элюент – диэтиловый эфир). Выделяли очищенный митрагинин с выходом 0.087% от массы свежих листьев.

Shamima A.R., Fakurazi S., Hidayat M.T., Hairuszah I., Moklas M.A.M., Arulselvan P. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13. – P. 11427-11442.



### Выделение нохимбина

Кору дерева *Corynanthe yohimbe* (1 кг) размалывали более мелко в кофейной мельнице. Полученный порошок коры опрыскивали из небольшой садовой лейки 7%-ным раствором карбоната натрия, перемешивая деревянной лопаточкой. Смесь должна быть лишь смочена, при этом происходит саморазогревание сырой массы. Трехлитровую колбу наполняли порошком коры на следующий день после смачивания и заливали ее 1.5 л эфира. Через 2 ч осторожным сливанием от коры отделяли желтый раствор и из него отгоняли эфир на водяной бане в колбе с 40 г щавелевой кислоты в 400 мл воды. Во время отгонки эфира готовили свежую эфирную вытяжку коры. Извлечение повторяли (6–7 экстракций) до получения бесцветного раствора эфира, поглотителем цвета каждый раз служит растворенная вначале щавелевая кислота. Получали все количество оксалатов содержащихся в коре алкалоидов в виде темно-желтого водного раствора, который фильтровали через складчатый фильтр. Прозрачный раствор обрабатывали 10 г цинковой пыли в стеклянном стакане с пропеллерной мешалкой 3 ч при комнатной температуре. Затем фильтровали через складчатый фильтр в делительную воронку, отмечая значительное просветление раствора. В делительную воронку наливали 220 мл эфира и алкалоиды осаждали фильтрованным раствором карбоната натрия. После тщательного взбалтывания слои разделяли и водный слой отбрасывали. Из эфирного раствора алкалоиды коры осаждали раствором хлороводорода в спирте, прибавляя ее осторожно небольшими порциями (каждый раз при добавлении появляется муть, которая при встряхивании воронки сбивается в смолистую массу, и нужно точно уловить момент полного выделения, чтобы избежать потери части иохимбина). В итоге получали гидрохлорид алкалоидов в виде светло-коричневой смолы на стенках воронки и прозрачный светло-желтый раствор эфира. Эфир сливали, к смолистому остатку добавляли 200 мл ацетона или метилэтилкетона и энергично взбалтывали, при этом сопровождающие алкалоиды постепенно растворялись в растворителе, в то время как гидрохлорид иохимбина остается нерастворенным в виде белого порошка. Для полного отделения необходимо 1–2 ч встряхивания. В итоге получали буроватый раствор и гидрохлорид иохимбина, плавающий на растворе в виде порошка белого цвета. Его отсасывали, основательно промывали ацетоном и сушили при 30–40 °С. Получали продукт белого цвета с выходом 0.8–1.0% от веса коры.

Швицер Ю. // Производство химико-фармацевтических и техно-химических препаратов. – Москва–Ленинград: НКТП. – 1934. – С. 332–334.

### Выделение резерпина и раувольсцина ( $\alpha$ -нохимбина)

Мелкоизмельченный корень *Rauvolfia Hirsuta* (2 кг), произрастающей на Атлантическом побережье, исчерпывающе экстрагировали метанолом. Экстракт концентрировали в вакууме до 2 л, разбавляли равным объемом воды и экстрагировали несколькими двухлитровыми порциями хлороформа. Объединенный экстракт подвергали колоночной хроматографии на 200 г окиси алюминия. Дополнительно элюировали 2 л хлороформа. Элюат упаривали досуха в вакууме, остаток перекристаллизовывали из метанола. Получали 1 г резерпина.



Водный метанол, оставшийся после экстракции резерпина, концентрировали в вакууме для удаления метанола, слегка подщелачивали 10%-ным раствором аммиака и экстрагировали несколько раз двухлитровыми порциями эфира. Объединенный эфирный экстракт в свою очередь извлекали 2%-ной винной кислотой, затем раствор винной кислоты подщелачивали аммиаком 10%-ным раствором аммиака и выпавший осадок алкалоидов отфильтровывали. Из аммиачного фильтрата дополнительную порцию алкалоидов извлекали эфиром. Осажденные алкалоиды смешивали с алкалоидами, полученными из эфирного раствора, сушили и перемешивали в течение некоторого времени с хлороформом. Из нерастворимого в хлороформе остатка извлекали небольшое количество алкалоида сарпагина. Раствор хлороформа упаривали досуха в вакууме, остаток перекристаллизовывали из бензола, получая 10 г диастереомера иохимбина – раувольсцина.

*Vergara B.U. // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77. – P. 1864.*

### Выделение аймалина

Кору растения *Rauvolfia serpentina* (300 кг) экстрагировали метанолом и удаляли растворитель в вакууме. Желто-коричневый вязкий остаток (30 кг) смешивали с 20 кг кизельгура и несколько раз растирали с водой (всего 380 л). Легко отделяемый водный экстракт (около 300 л) темно-коричневого цвета обрабатывали порциями по 20 мл. Добавляли равный объем эфира, содержащий 10% метанола, pH доводили до 7.0. Смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем разделяли. При таком разделении отделенный эфирный слой содержал только слабые основания, аймалин и некоторые основания оставались в водном растворе. Последний снова смешивали с 20 л эфира, содержащего 10% метанола и добавлением аммиака доводили pH раствора до 9.2. После перемешивания в течение 0.5 ч слои разделяли, водный слой использовали для выделения серпентина и некоторых оснований. Эфирный слой фильтровали, затем разделяли на пятилитровые порции и каждую порцию экстрагировали 2 М раствором соляной кислоты (100 мл, 6х50 мл). Гидрохлорид аймалина кристаллизовали из нескольких экстрактов, выход ~0.1%. Соль (30 г) очищали растворением в 200 мл кипящей воды с древесным углем. После фильтрования горячего раствора и его охлаждения получали ~25 г гидрохлорида аймалина. Небольшие количества соли извлекали из маточных растворов.

*Anet F.A.L., Chakravarti D., R. Robinson, Schlittler E. // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 1242-1260.*

### Выделение вобазина

Стебель целого растения *Peschiera affinis* (5.8 кг) исчерпывающе экстрагировали 95%-ным этанолом в аппарате Сокслета. Экстракт концентрировали в вакууме до консистенции сиропа, остаточный растворитель удаляли при 25 °С в потоке воздуха. Остаток экстрагировали 14 л 0.2 М раствора фосфорной кислотой и полученную смесь фильтровали через слой цеолита. Водный раствор обрабатывали эфиром в непрерывном противоточном экстракторе для удаления неалкалоидных компонент (~7 г). Приблизительно две трети водного слоя нейтрализовали концентрированным раствором бикарбоната натрия до pH 7 и исчерпывающе экстрагировали эфиром. После упаривания эфира получали

43 г алкалоидов в виде коричневой, хрустящей пены. Из водной фазы подщелачиванием аммиаком и экстракцией хлороформом получали дополнительного 2.3 г алкалоидов. Смесь алкалоидов (40 г), экстрагированных при pH 7, растворяли в хлороформе и хроматографировали на колонке наполненной 1 кг адсорбента Florisil (элюент – хлороформ). Из объединенного начального хлороформного элюата (~3 л) после упаривания выделяли бледно-желтую вязкую жидкость, после добавления эфирного раствора хлороводорода и этилацетата получали 17.9 г кристаллического продукта белого цвета. После перекристаллизации из смеси этилацетата и метанола выделяли аналитический образец гидрохлорида вобазина с т. пл. 247 °С (с разложением),  $R_f = 0.65$ . Свободное основание получали путем обработки гидрохлорида хлороформом, насыщенным аммиаком, с последующим выделением алкалоида с помощью экстракции. После перекристаллизации из эфира получали аналитический образец вобазина с т. пл. 112.5–115 °С.

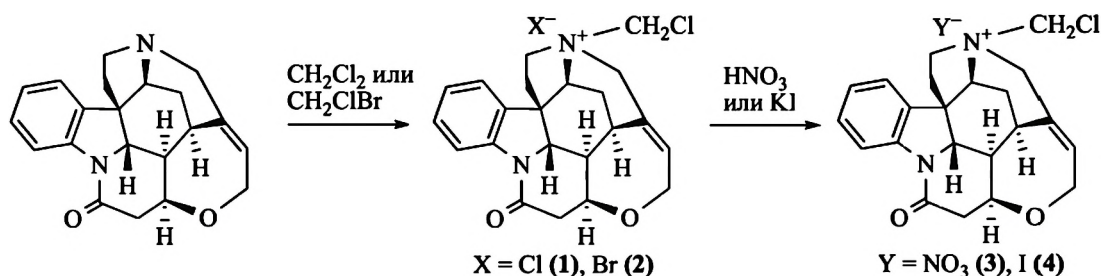
Дальнейшим элюированием хлороформом (~9 л) после объединения фракций и их упаривания выделяли вязкое масло. После добавления эфирного раствора хлороводорода и этилацетата получали 5.55 г кристаллического продукта белого цвета. После перекристаллизации из метанола получали гидрохлорид аффинизина (индольный алкалоид) в виде игл, т. пл. 287 °С (с разложением). Свободный аффинизин выделяли аналогично процедуре, описанной для вобазина, после перекристаллизации из смеси дихлорметана и петролейного эфира т. пл. 115–118 °С.

Weisbach J.A., Raffauf R.F., Ribeiro O., Macko E., Douglas B. // *J. Pharm. Sci.* – 1963. – Vol. 52. – P. 350-353.

## 2.2. Превращения алкалоидов типа *Corynanthe*

### 2.2.1. Производные стрихнина, не содержащие заместителей в бензольном кольце

Хлорид *N*-(хлорметил)стрихниния, бромид *N*-(хлорметил)стрихниния, нитрат *N*-(хлорметил)стрихниния, иодид *N*-(хлорметил)стрихниния



Раствор 3 г стрихнина в 30 мл хлористого метилена кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством хлороформа и сушили при 105 °С. Получали 1.8 г соли (1), после перекристаллизации из водного ацетона выделяли продукт в виде бесцветных игл.

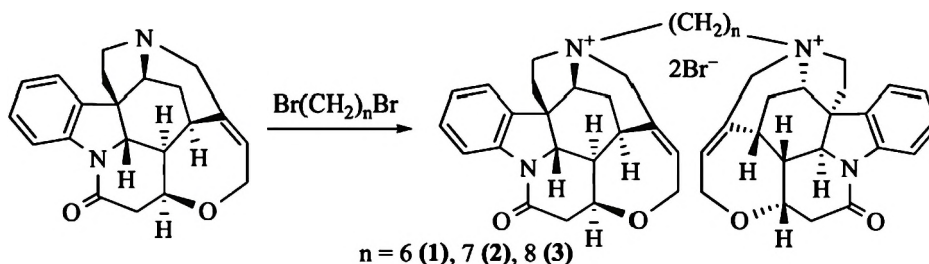
Перемешивали смесь 3 г стрихнина и 10 мл бромхлорметана. Поскольку из-за образования продукта реакционная масса представляла из себя загустевшую массу, добавляли 50 мл метанола и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством метанола. После перекристаллизации из воды получали 1.8 г соли (2) в виде бесцветных кристаллов.

Растворяли 2 г соли (2) в 100 мл горячей воды, затем после охлаждения добавляли при перемешивании 1 мл концентрированной азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре, затем осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством воды и перекристаллизовывали из воды. Получали 1.2 г соли (3) в виде бесцветных или светло-желтых игл. Аналогично соединение (3) получали из соли (1).

Растворяли при нагревании 3 г соли (2) в 60 мл воды и к горячему раствору добавляли при перемешивании 25 мл 10%-ного раствора иодида калия, наблюдая образование осадка. После охлаждения его отфильтровывали и перекристаллизовывали из воды. Выделяли в виде игл продукт, содержащий 3 молекулы воды. Кристаллизационную воду удаляли высушиванием в вакууме над фосфорным ангидридом. Получали 3.5 г соли (4), т. пл. 260 °С (с разложением). Аналогично соединение (4) получали из соли (1).

Caws A.C., Foster G.E. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1957. – Vol. 9. – P. 824-833.

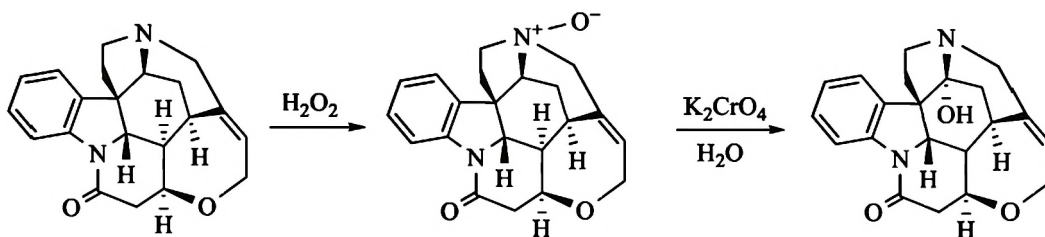
**Дибромид  $N,N'$ -(гексан-1,6-диил)дистрихниния, дибромид  $N,N'$ -(гептан-1,7-диил)дистрихниния, дибромид  $N,N'$ -(октан-1,8-диил)дистрихниния**



Раствор 0.418 г (1.25 ммоль) стрихнина и 0.5 ммоль соответствующего дибромалкана в 50 мл сухого ацетонитрила кипятили 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, выпавший бесцветный кристаллический продукт отфильтровывали, промывали небольшим количеством ацетонитрила и сушили в вакууме при 80 °С. По данным анализов не было необходимости в дополнительной очистке продукта. Получали соединения (1) (0.37 г (выход 82%);  $[\alpha]_D^{20} = +6.8$  (с 0.5, ДМСО)), (2) (0.35 г (выход 76%);  $[\alpha]_D^{20} = +11.4$  (с 0.5, ДМСО)) и (3) (0.37 г (выход 78%);  $[\alpha]_D^{20} = +6.8$  (с 0.5, ДМСО)). Соли разлагались при ~320 °С, не достигнув т. пл.

Zlotos D.P., Buller S., Holzgrabe U., Mohr K. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 2627-2634.

***N*-оксид стрихнина, псевдострихнин (16-гидроксистрихнин)**



а. К суспензии 5.00 г (14.95 ммоль) (–)-стрихнина в 30 мл ацетонитрила и 30 мл воды добавляли 1.8 мл 30%-ного водного раствора перекиси водорода (18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре, затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали холодной водой и сушили в вакууме. Получали 5.14 г (выход 98%) *N*-оксида стрихнина в виде вещества белого цвета (т. пл. 205–206 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -12.0$  (с 0.86,  $\text{CHCl}_3$ )).

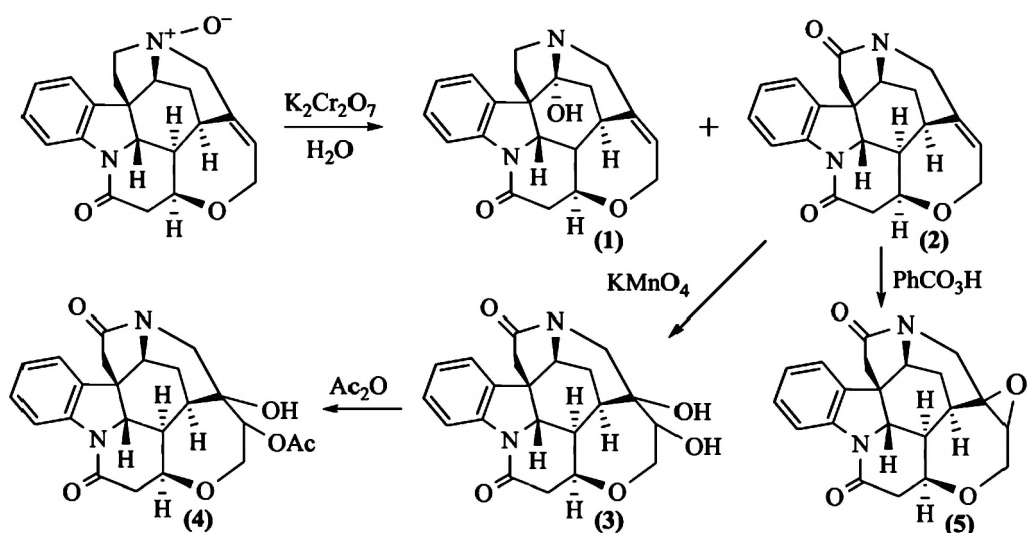
б. Смесь 50 г стрихнина, 150 мл воды и 30 мл 30%-ной перекиси водорода нагревали при 100 °С 1 ч, кипятили в течение 5 мин, фильтровали и охлаждали. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, растворяли в 120 мл горячей воды и раствор кипятили с платиновой проволокой в течение 5 мин. После охлаждения выделяли 53 г (выход 88%) гидрата *N*-оксида стрихнина. т. пл. 205–207 °С.

Раствор 20 г полученного *N*-оксида в 100 мл воды нагревали на кипящей водяной бане и добавляли раствор 1 г хромата калия в 5 мл воды. Через ~10 мин раствор начал густеть из-за образования продукта в виде длинных игл, полное превращение было достигнуто через 45 мин. Смесь охлаждали, кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали водой и эфиром и сушили в вакууме над ангидридом фосфорной кислоты. Получали 15–17 г кристаллогидрата псевдострихнина. Окончательно потеря воды происходила при ~180 °С, получали псевдострихнин с т. пл. 253–257 °С (с разложением).

*Bailey A.S., Robinson R. // J. Chem. Soc. – 1948. – P. 703-705.*

*Zhao S., Teijaro C.N., Chen H., Sirasani G., Vaddypally S., Zdilla M.J., Dobereiner G.E., Andrade R.B. // Chem. Eur. J. – 2016. – Vol. 22. – P. 11593-11596.*

**Псевдострихнин, 18-оксострихнин, 18-оксострихнин-21,22-диол, 22-*O*-ацетил-18-оксострихнин-21,22-диол, 18-оксострихнин-21,22-эпоксид**



Растворяли 14.4 г (0.0411 моль) *N*-оксида стрихнина в 80 мл кипящей воды и при перемешивании добавляли раствор 12.1 г (0.0411 моль) дихромата калия в 110 мл кипящей воды. Вскоре после добавления окислителя наблюдали потемнение золотисто-желтого раствора и выпадение осадка серо-коричневого цвета. Перемешивание и нагревание продолжали в течение 30 мин, затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердое вещество тщательно промывали горячей водой и сушили. Выделяли 14.2 г порошка светло-коричневого цвета. Его обрабатывали 60 мл горячего 1 М раствора соляной кислоты и массу фильтровали при нагревании. Осадок промывали другими 60 мл горячей соляной кислоты. Объединенный кислый фильтрат подщелачивали концентрированным раствором аммиака, получали 6.75 г (выход 46.9%) сырого псевдострихнина (1). Нерастворившийся в соляной кислоте осадок сушили, получали 6.75 г (47.2%) неочищенного 18-оксострихнина (2). Чистый продукт получали после перекристаллизации из смеси хлороформа и тяжелого петролейного эфира, а затем из метанола (т. пл. 332–334 °С;  $[\alpha]_D^{26} = -31.9$  (с 3.0,  $CHCl_3$ )).

а. К раствору 1.75 г (5.0 ммоль) 18-оксострихнина (2) в 67.5 мл ацетона при перемешивании добавляли 1.6 г мелкоизмельченного перманганата калия тремя порциями (вторую порцию добавляли через 40 мин, третью – через 8.5 ч после добавления первой). Через 75 ч проведения реакции при температуре ~23 °С реакцию прекращали, при этом весь перманганат калия не израсходовался. Диоксид марганца отфильтровывали, суспендировали в 200 мл  $H_2O$ , и через суспензию пропускали диоксид серы до полного восстановления диоксида марганца. Осадок белого цвета, ставший заметным после восстановления, отфильтровывали и перекристаллизовывали из воды. Получали 427 мг соединения (3). Водный кислый раствор экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт сушили  $Na_2SO_4$  и упаривали. Твердый остаток перекристаллизовывали из воды, получали еще 465 мг (общий выход 47%) соединения (3) в виде прозрачных пластин, т. пл. 300–305 °С.



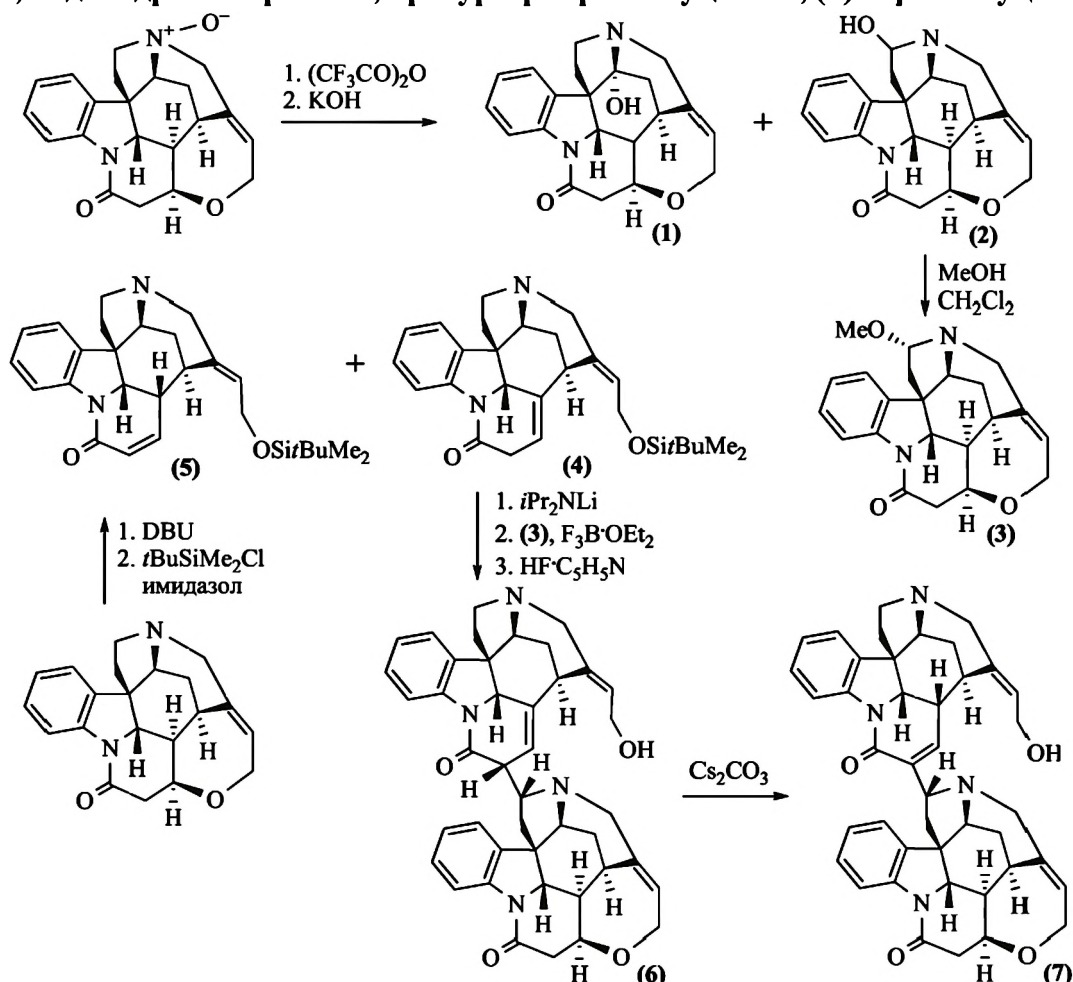
б. К раствору 3.48 г (0.01 моль) 18-оксострихнина (**2**) в 200 мл пиридина и 200 мл воды при перемешивании и охлаждении до ~5 °С добавляли 3.12 г (0.02 моль) мелкоизмельченного перманганата калия. При нагревании реакционной смеси до 40 °С в течение 30 мин выпадение диоксида марганца не наблюдали, поэтому для инициирования реакции добавляли 20 мл 6 М раствора гидроксида натрия. Через некоторое время осадок отфильтровывали и тщательно промывали горячей водой. Промывки объединяли с фильтратом светло-коричневого цвета, воду и пиридин упаривали в вакууме. Жидкий остаток подкисляли 6 М соляной кислотой, кристаллический осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили. Получали 2.0 г (выход 52%) гликоля (**3**), т. пл. 290–295 °С.

Раствор 200 мг (0.52 ммоль) соединения (**3**) в 25 мл уксусного ангидрида и 4 мл пиридина оставляли стоять при комнатной температуре в течение 28 ч. Растворитель удаляли в вакууме при комнатной температуре, сухой остаток растворяли в хлороформе, полученный раствор обрабатывали активированным углем, фильтровали и концентрировали до небольшого объема. После добавлении нескольких капель тяжелого петролейного эфира продукт кристаллизовали в виде игл. После выдерживания в холодильнике в течение ночи его отфильтровывали и сушили. Получали 168 мг (выход 75.5%) ацетата (**4**), т. пл. 279–282 °С. После перекристаллизации из смеси хлороформа и тяжелого петролейного эфира получали продукт в виде прозрачных кристаллов с т. пл. 285–288 °С.

К раствору 3.48 г (0.01 моль) 18-оксострихнина (**2**) в 50 мл хлороформа добавляли при 0 °С 20 мл хлороформного раствора, содержащего 0.011 моль надбензойной кислоты. Реакционную смесь выдерживали при 6 °С в течение 55 ч, по окончании реакции (титрование показало 8% содержание надбензойной кислоты от первоначального количества) промывали 25 мл 2 М раствора NaOH и 4 раза водой (всего ~45 мл), сушили сульфатом натрия и растворитель практически полностью упаривали. Растиранием концентрата получали 2.45 г (выход 67%) эпоксида (**5**) в виде призм, т. пл. 313–316 °С (с разложением). После перекристаллизации из этанола получали продукт с т. пл. 321–325 °С.

*Scheuer P.J. // J. Am. Chem. Soc. – 1960. – Vol. 82. – P. 193-197.*

**Псевдострихнин, 18-гидроксистрихнин, 18 $\alpha$ -метоксистрихнин, *O*-(*трет*-бутилдиметилсилил)изострихнин, *O*-(*трет*-бутилдиметилсилил)-11,12-дидегидро-12,13-дигидроизострихнин, прекурсор стрихногуцина В, (–)-стрихногуцин В**



К перемешиваемому прозрачному раствору 2.0 г (5.7 ммоль) *N*-оксида стрихнина в 80 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли при 0 °С 1.60 мл (2.39 г 11.4 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего добавляли раствор 3.2 г (57 ммоль)  $\text{KOH}$  в 40 мл воды и перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение еще 20 ч. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2х40 мл). Объединенные органические слои сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – от  $\text{Me}_2\text{CO}/\text{AcOEt}$  1:1 до чистого  $\text{Me}_2\text{CO}$ ). Выделяли 0.804 г (выход 40%) псевдострихнина (1) в виде вещества белого цвета (т. пл. 235–236 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -79.3$  (с 0.76,  $\text{CHCl}_3$ )) и 1.05 г (выход 52%) соединения (2) в виде смеси эпимеров, которая использовалась на следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор 1.05 г (2.99 ммоль) соединения (2) в 30 мл смеси метанола и дихлорметана (1:4) перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Получали 1.09 г (выход 100%) соединения (3) в виде пены белого цвета,  $[\alpha]_D^{20} = -60.5$  (с 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

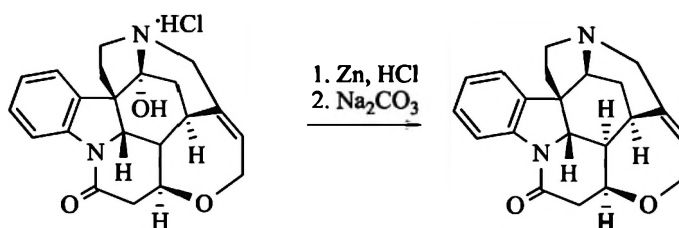
В перемешиваемую суспензию 4.0 г (11.96 ммоль) (–)-стрихнина и 17.88 мл (18.2 г, 119.6 ммоль) 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена в 100 мл *N*-метил-2-пирролидона барботировали аргон в течение 2 ч со скоростью 1 мл/мин, затем реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при 200 °С в течение 40 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего добавляли 3.26 г (47.84 ммоль) имидазола и 5.4 г (35.88 ммоль) *трет*-бутилдиметилсилилхлорида и перемешивали 12 ч при комнатной температуре. По окончании реакции добавляли 80 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×160 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (5×160 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH от 100:1 до 100:3). Выделяли 2.69 г (выход 50%) соединения (4) в виде пены белого цвета ( $[\alpha]_D^{20} = -18.4$  (с 1.13, CHCl<sub>3</sub>)) и 1.40 г (выход 26%) соединения (5) в виде пены белого цвета ( $[\alpha]_D^{20} = -331.0$  (с 0.78, CHCl<sub>3</sub>)).

К перемешиваемому раствору 0.075 мл (0.54 ммоль) диизопропиламина в 4 мл абсолютного ТГФ прибавляли при 0 °С 0.21 мл 2.35 М раствора *n*-бутиллития (0.49 ммоль) в гексане. Смесь перемешивали 30 мин при 0 °С, затем добавляли раствор 200 мг (0.45 ммоль) соединения (4) в 4 мл абсолютного ТГФ, перемешивали 1 ч при 0 °С, после чего добавляли раствор 292 мг (0.80 ммоль) соединения (3) в 4 мл ТГФ и следом 0.44 мл (3.56 ммоль) эфира трехфтористого бора. Полученную реакционную смесь перемешивали 4 ч при 0 °С, затем добавляли 5 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре, после чего экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×20 мл). Объединенный экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH от 97:3 до 92:8). Получали 236 мг (выход 67%) промежуточного продукта в виде смеси эпимеров. К раствору 408 мг (0.52 ммоль) этого продукта в 15 мл ТГФ в полипропиленовом контейнере добавляли при 0 °С 1.5 мл (18.6 ммоль) пиридина, затем по каплям прибавляли 0.4 мл комплекса фтористого водорода (~70% HF, 15.4 ммоль) и пиридина и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. По окончании реакции при 0 °С медленно прибавляли 25 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×60 мл). Объединенный экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/29%-ный NH<sub>3</sub> от 97:3:0.1 до 92:8:0.1). Выделяли 306 мг (выход 88%) соединения (6) в виде вещества серого цвета (т. пл. 270–271.8 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -108.5$  (с 1.2, CHCl<sub>3</sub>)).

В смесь 204 мг (0.3 ммоль) соединения (6), 997 мг (3 ммоль) карбоната цезия и 6 г *трет*-бутанола барботировали аргон в течение 30 со скоростью 1 мл/мин, затем реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при 85 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и фильтровали через слой цеолита, который дополнительно промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали флэш хроматографией на силикагеле (элюент – AcOEt/MeCN/29%-ный NH<sub>3</sub> 70:30:0.5). Выделяли 143 мг (выход 70%) стрихногуцина В (7), противомаларийного бисиндольного алкалоида, в виде пены белого цвета.  $[\alpha]_D^{20} = -167.5$  (с 0.65, CHCl<sub>3</sub>).

Zhao S., Teijaro C.N., Chen H., Sirasani G., Vaddypally S., Zdilla M.J., Dobereiner G.E., Andrade R.B. // *Chem. Eur. J.* – 2016. – Vol. 22. – P. 11593-11596.

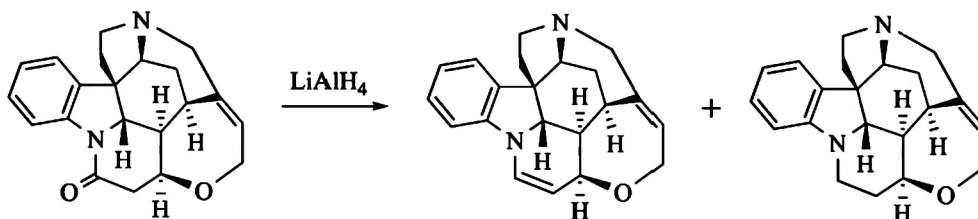
### Стрихнин



К раствору 0.5 г гидрохлорида псевдострихнина в 25 мл горячего 2 М раствора соляной кислоты добавляли 1 г цинковой пыли в течение 15 мин. при этом наблюдали образование кристаллического осадка. После нагревания в течение 30 мин на кипящей водяной бане и образования прозрачного раствора добавляли небольшой избыток раствора карбоната натрия. После охлаждения осадок отфильтровывали и сушили, продукт отделяли от примеси цинка добавлением горячего хлороформа. Хлороформный экстракт фильтровали и упаривали, к остатку добавляли этанол, затем его упаривали до начала процесса кристаллизации. После охлаждения отфильтровывали 0.29 г (выход 74%) довольно чистого стрихнина (т. пл. 264–266 °С), дополнительное количество продукта выделяли из маточника. После перекристаллизации из этанола получали продукт с т. пл. 270–271 °С.

Blount B.K., Robinson R. // *J. Chem. Soc.* – 1932. – P. 2305-2310.

### 10,11-Дидегидрострихнинидин, стрихнинидин



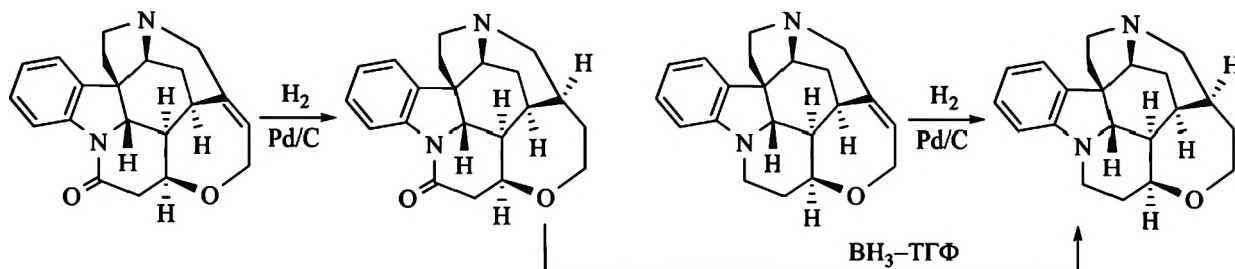
Раствор 28.5 мг (0.75 ммоль) алюмогидрида лития в абсолютном ТГФ добавляли при комнатной температуре в течение 1 ч к перемешиваемому раствору 1.0 г (3.0 ммоль) стрихнина в 30 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь кипятили 23 ч, затем охлаждали и добавляли водный раствор калия-натрия виннокислого. Органический слой отделяли, водный экстрагировали 3 раза эфиром. Объединенный органический экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель упаривали. Остаток (0.86 г) подвергали колоночной хроматографии на окиси алюминия. После элюирования бензолом выделяли 0.41 г исходного соединения, после элюирования смесью бензола и хлороформа (2:1) получали 0.39 г 10,11-дидегидрострихнинидина, т. пл. 230–232 °С (из бензола).

В другом эксперименте 1 г стрихнина обрабатывали 114 мг (3.0 ммоль) алюмогидрида лития. После перемешивания в течение 0.75 ч при комнатной температуре, ана-

логичной обработки (см. выше) и колоночной хроматографии (элюент – хлороформ) сырого остатка (0.88 г) выделяли сначала 0.71 г 10,11-дидегидрострихнидина, затем 0.14 г стрихнидина, т. пл. 256–257 °С.

Swan G.A., Wilcock J.D. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1972. – P. 1068-1070.

### 21,22-Дигидрострихнин, 21 $\alpha$ ,22-дигидрострихнидин



Активированный уголь Norit (50 г, предварительно нагретый до красного каления) добавляли к раствору 4 г хлорида палладия в 400 мл воды, содержащей несколько капель концентрированной соляной кислоты. Смесь перемешивали в атмосфере водорода до прекращения поглощения водорода, затем добавляли раствор 57 г стрихнина в 200 мл 50%-ной уксусной кислоты и перемешивали еще 4 ч до прекращения поглощения водорода (~3.6 л). По окончании реакции смесь фильтровали, фильтрат подщелачивали водным раствором аммиака. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали, получали с выходом 93% практически чистый 21,22-дигидрострихнин.

Смесь 4 г активированного угля Norit, предварительно нагретого до красного каления, и 0.4 г хлорида палладия добавляли при интенсивном перемешивании к 100 мл сильно разбавленной соляной кислоты, затем насыщали водородом. По окончании поглощения добавляли 3.0 г стрихнидина в 30 мл 67%-ной уксусной кислоты и реакционную колбу погружали в водяную баню, нагретую до 65 °С. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода приблизительно при указанной температуре в течение 3.5 ч до прекращения поглощения водорода (~0.19 л). Смесь фильтровали, фильтрат подщелачивали гидроксидом натрия. Выпавшие гранулы серого цвета отфильтровывали и сушили в вакууме. Получали с выходом 50% сырой 21 $\alpha$ ,22-дигидрострихнидин с т. пл. 200–209 °С. После кристаллизации из метанола и петролейного эфира получали продукт в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 212–214 °С.

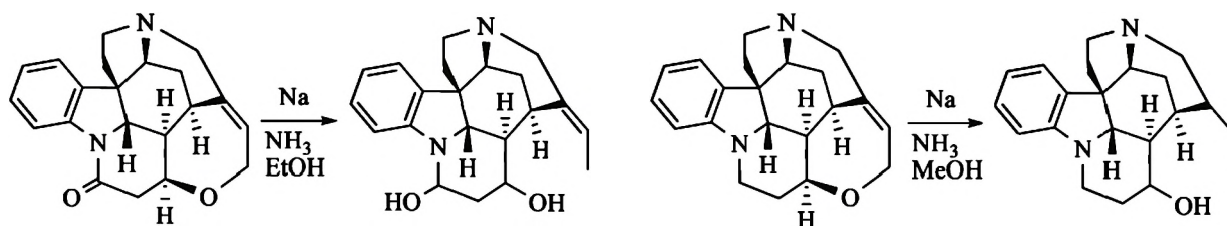
К перемешиваемому раствору 500 мг (1.54 ммоль) 21,22-дигидрострихнина в 100 мл абсолютного ТГФ при комнатной температуре прибавляли по каплям 8 мл 1 М раствора борана в ТГФ. Реакционную смесь кипятили 7 ч, затем охлаждали баней со льдом и прибавляли по каплям 4 мл 2 М охлажденного раствора соляной кислоты. Полученную смесь кипятили 30 мин, затем при охлаждении подщелачивали холодным 25%-ным раствором аммиака и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои промывали водой (3x15 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>/MeOH/25%-ный NH<sub>3</sub>, 100:10:1). Получали 80 мг (выход 16%) 21,22-дигидрострихнидина в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 216–218 °С.



Oxford A.E., Perkin W.H., Robinson R. // *J. Chem. Soc.* – 1927. – P. 2389-2410.

Mohsen A.M.Y., Heller E., Holzgrabe U., Jensen A.A., Zlotos D.P. // *Chem. Biodivers.* – 2014. – Vol. 11. – P. 1256-1262.

### 10-Гидрокси-23,24-секострихниндин, 21,22-дигидро-23,24-секострихниндин

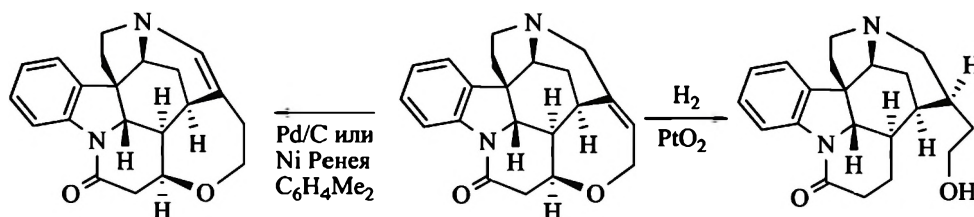


К интенсивно перемешиваемой суспензии 20 г стрихнина в 1.6 л жидкого аммиака, содержащего 20 мл этанола, добавляли в течение 1.5 ч кусочками 14 г металлического натрия. После полного добавления металла сразу добавляли 5 г хлорида аммония и аммиак упаривали. К остатку добавляли воду, продукт отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этилацетата. Получали 9.0 г 10-гидрокси-23,24-секострихниндина (т. пл. 158–162 °С;  $[\alpha]_D^{24} = +60.2$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)).

К интенсивно перемешиваемой суспензии 25 г стрихниндина в 3 л жидкого аммиака, содержащего 24 мл метанола, добавляли в течение 2.5 ч кусочками 15 г металлического натрия. После полного добавления металла реакцию смесь перемешивали 15 мин, затем добавляли 20 г хлорида аммония и аммиак упаривали. К остатку добавляли воду, продукт отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из смеси бензола и этилацетата. Получали 11.5 г 21,22-дигидро-23,24-секострихниндина в виде сольвата с бензолом, т. пл. 178–185 °С.

Rees R., Smith H. // *J. Med. Chem.* – 1967. – Vol. 10. – P. 624-627.

### 20,21-Дидегидро-21,22-дигидрострихниндин-10-он (неострихнин), 12,13,21,22-тетрагидроизострихнин



а. Никель Ренея (~1 мл осадка, хранящегося под спиртом) тщательно промывали сухим ксилолом, сушили, помещали в колбу и добавляли 400 мл сухого ксилола и 50 г порошкообразного стрихнина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 20 ч, при этом стрихнин исчезает примерно через 6 ч, реакция, вероятно, полностью завершается после 10 ч, но более длительный период рекомендуется, так как примесь стрихнина затрудняет очистку продукта. Горячий раствор фильтровали, затем его охлаждали и осаждали неострихнин, смешанный с небольшим количеством никеля. Оса-

док растворяли в хлороформе, фильтровали через тонкий бумажный фильтр и фильтрат смешивали с равным объемом эфира. Выделяли 43 г чистого кристаллического неострихнина в виде бесцветных гексагональных пластин, т. пл. 228 °С. Еще 4–5 г менее чистого неострихнина получали из ксилольного маточника.

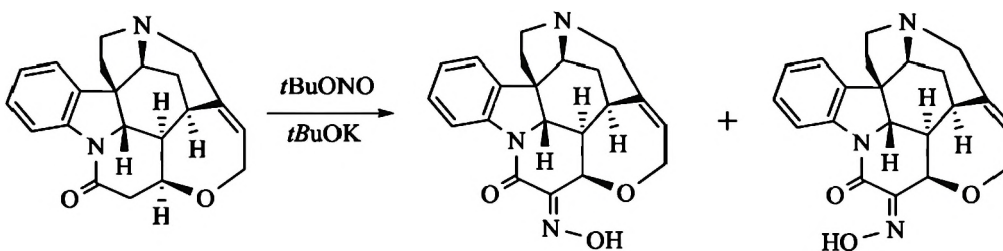
б. Смесь 300 мг (0.90 ммоль) стрихнина и 200 мг 10% Pd/C кипятили в 50 мл ксилола в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали на фильтре и промывали ксилолом. Объединенный фильтрат упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\%$ -ный  $\text{NH}_3$  100:10:1). Получали 65 мг (выход 22%) неострихнина в виде вещества белого цвета, т. пл. 216–218 °С.

К раствору 2.00 г (6.0 ммоль) стрихнина в 200 мл 10%-ного раствора уксусной кислоты добавляли 0.2 г диоксида платины и реакционную смесь гидрировали водородом в микроволновом реакторе высокого давления при 270 °С и 60 атм в течение 4.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. К остатку добавляли 150 мл 2.0 М раствора NaOH и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x120 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\%$ -ный  $\text{NH}_3$  100:10:1,  $R_f = 0.10$ ). Получали 1.05 г (выход 52%) 12,13,21,22-тетрагидроизоострихнина в виде бесцветной пены,  $[\alpha]_D^{23} = -23.0$  (с 2.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Также в виде минорной фракции выделяли 100 мг (выход 5%) 21,22-дигидроизоострихнина, т. пл. 243–245 °С.

*Chakravarti R.N., Robinson R. // J. Chem. Soc. – 1947. – P. 78-80.*

*Mohsen A.M.Y., Heller E., Holzgrabe U., Jensen A.A., Zlotos D.P. // Chem. Biodivers. – 2014. – Vol. 11. – P. 1256-1262.*

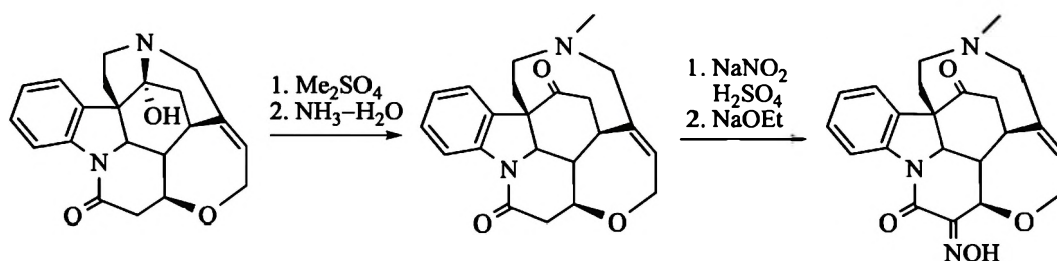
### (E)-11-Гидроксииминострихнин, (Z)-11-гидроксииминострихнин



К раствору 10.0 г (0.03 моль) стрихнина в 500 мл сухого толуола добавляли 80 мл *трет*-бутилнитрита и 8 г *трет*-бутилата калия. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли 100 мл 10%-ного водного раствора хлорида аммония и смесь энергично перемешивали еще 15 мин. Воду и толуол упаривали в вакууме. Остаток желтого цвета суспендировали в 300 мл смеси хлороформа и метанола (4:1), полученную смесь перемешивали 30 мин, затем фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\%$ -ный  $\text{NH}_3$  130:10:1). Получали 1.9 г (выход 17%) (Z)-11-гидроксииминострихнина (кристаллы желтого цвета, т. пл. >320 °С (с разложением);  $R_f = 0.44$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -471$  (с 0.57, ДМСО)) и 6.8 г (выход 62%) (E)-11-гидроксииминострихнина (кристаллы желтого цвета, т. пл. >320 °С (с разложением);  $R_f = 0.22$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -265$  (с 0.58, ДМСО)).

Zlotos D.P., Buller S., Stiefl N., Baumann K., Mohr K. // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47. – P. 3561-3571.

***N*-Метил-секо-псевдострихнин, 11-гидроксиимино-*N*-метил-секо-псевдострихнин**

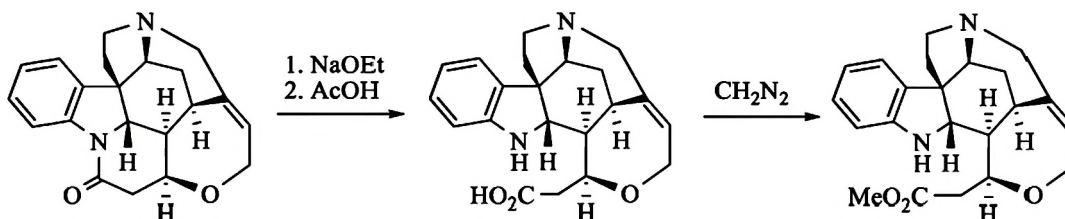


К 22 мл свежеперегнанного диметилсульфата добавляли при 90 °С и перемешивании небольшими порциями 3 г псевдострихнина. Через 15 мин в реакционную смесь добавляли 20 г карбоната бария, затем еще 22 мл диметилсульфата и 20 мл воды. Смесь нагревали до исчезновения масляного слоя, затем охлаждали и фильтровали. Фильтрат подщелачивали раствором аммиака и экстрагировали хлороформом. Экстракт упаривали досуха, остаток (2.1 г) очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент – смесь бензола и хлороформа 1:1). Получали 1.8 г *N*-метил-секо-псевдострихнина, т. пл. 265–267 °С (из этанола).

Смесь 5.2 мл серной кислоты, 4.2 мл этанола и 40 мл воды медленно добавляли к раствору 12.4 г нитрита натрия в 45 мл воды и 4.2 мл этанола. Образовавшиеся газообразные продукты через холодильник, охлаждаемый сухим льдом, пропускали в колбу, содержащую 1.5 г *N*-метил-секо-псевдострихнина и 18 мл этанола. Одновременно в реакционную колбу прибавляли по каплям раствор, полученный после растворения 0.6 г натрия в 21 мл этанола. Затем реакционную смесь кипятили 3 ч, после чего охлаждали и фильтровали, выделяя 0.08 г исходного соединения. Фильтрат упаривали, к сиропообразному остатку добавляли 10 мл воды, нейтрализовали уксусной кислотой до pH 7 и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Твердый остаток (1.3 г) подвергали колоночной хроматографии на силикагеле. Элюируя смесью бензола и хлороформа (1:1) выделяли 0.09 г исходного соединения, при использовании смеси хлороформа и метанола (10:1) выделяли 1.1 г (выход 69%) 11-гидроксиимино-*N*-метил-секо-псевдострихнина, т. пл. 210 °С.

Swan G.A., Wilcock J.D. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1972. – P. 1429-1431.

**Стрихниновая кислота, метиловый эфир стрихниновой кислоты**

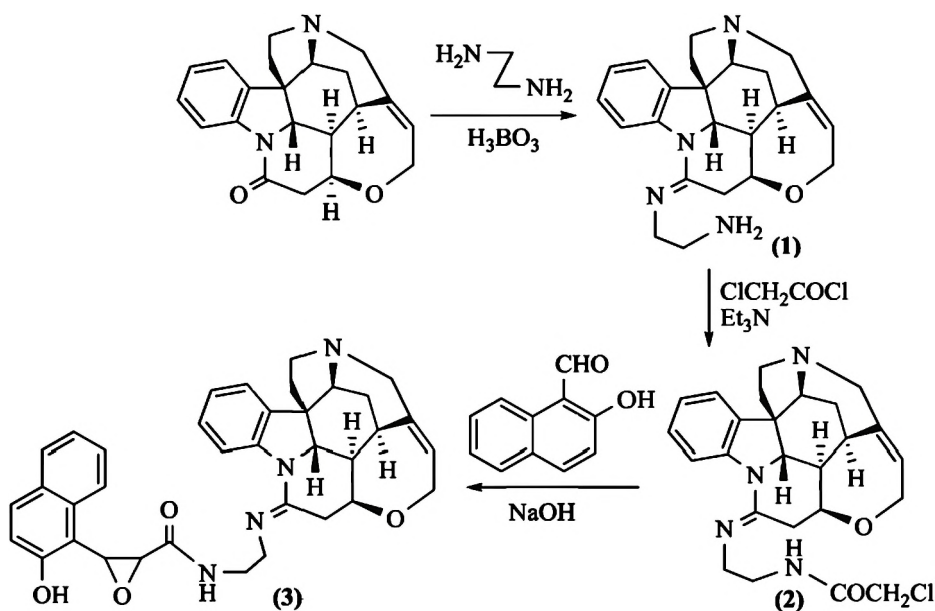


Раствор 20 г стрихнина в 400 мл 5%-ного этилата натрия в этаноле кипятили при перемешивании 1.5 ч. Реакционную смесь выливали на лед, добавляли холодной воды до объема 1.8 л и подкисляли уксусной кислотой до pH 7–7.5. Осадок отфильтровывали и сушили, получали 17.5 г стрихниновой кислоты, т. пл. 272–275 °С.

К 7 г полученной кислоты в 50 мл метанола и хлороформа (1:1) добавляли избыток эфирного раствора diazometана. Реакционную смесь выдерживали 24 ч при комнатной температуре, затем упаривали. Остаток (7.5 г) очищали хроматографией на окиси алюминия (элюент –  $C_6H_{14}/CHCl_3$  3:7) и перекристаллизовывали из водного ацетона. Получали очищенный метиловый эфир стрихниновой кислоты, т. пл. 200 °С.

*Tedeschi E, Dukler S, Pfeffer P, Lavie D. // Tetrahedron. – 1968. – Vol. 24. – P. 4573-4580.*

***N'*-(Стрихниндин-10-илиден)этан-1,2-диамин, 2-хлор-*N*-[2-(стрихниндин-10-илиденамино)этил]ацетамид, *N*-[2-(стрихниндин-10-илиденамино)этил]-3-(2-гидроксинафталин-1-ил)оксиран-2-карбоксамид**



Раствор 100 мг (0.30 ммоль) стрихнина, 70 мкл (1.04 ммоль) этилендиамина и 90 мг (1.45 ммоль) борной кислоты в 4 мл хлороформа и 2 метанола перемешивали 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали кристаллизацией из смеси метанола и воды (4:1). Получали с выходом 55% соединение (1), т. пл. 198–200 °С.

Раствор 100 мг (0.26 ммоль) соединения (1), 210 мкл (1.5 ммоль) триэтиламина и 128 мкл (1.6 ммоль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты в 5 мл хлороформа перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали кристаллизацией из смеси метанола и воды (4:1). Получали с выходом 66% соединение (2), т. пл. 84–86 °С.

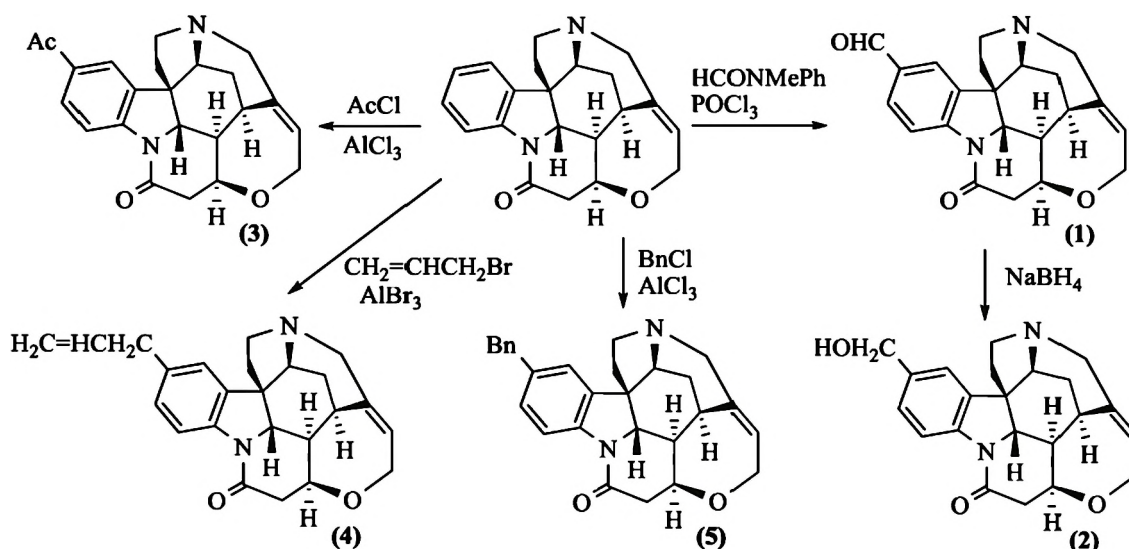
Раствор 200 мг (0.44 ммоль) соединения (2), 76 мг (0.44 ммоль) 2-гидрокси-1-нафталъдегида и 15 мг (0.37 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл этанола перемешивали

48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали кристаллизацией из смеси метанола и воды (4:1). Получали с выходом 85% соединение (3), т. пл. 98–100 °С.

*Pool-Gomez E., Figueroa-Valverde L., Diaz-Cedillo F., Garcia-Cervera E., Rosas-Nexticapa M., Lopez-Ramos M., Jarquin-Barberena H., Mijangos-Gomez E., Banos-Ek L.G. // Oriental J. Chem. – 2015. – Vol. 31. – P. 95-100.*

## 2.2.2. Производные стрихнина по бензольному кольцу

### 2-Формилстрихнин, 2-(гидроксиметил)стрихнин, 2-ацетилстрихнин, 2-аллилстрихнин, 2-бензилстрихнин



Готовили при 0 °С комплекс Вильсмейера добавлением 0.466 мл (0.0050 моль) трихлороксида фосфора к 0.662 мл (0.0053 моль) *N*-метилформанилида, выдерживали его при указанной температуре в течение 45 мин. затем добавляли 1.0 г (0.0030 моль) стрихнина в чистом 2-дихлорбензоле. Реакционную смесь кипятили 1 ч, затем темно-коричневую массу выливали в смесь льда и охлажденного этилацетата. Органический слой отделяли и экстрагировали 30%-ным раствором уксусной кислоты. Кислый экстракт объединяли с водным слоем, подщелачивали холодным разбавленным раствором аммиака и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. При охлаждении 2-формилстрихнин (1) (выход 0.6 г) кристаллизовали в виде бесцветных пластин. т. пл. 296–297 °С.

К раствору 200 мг (0.54 ммоль) соединения (1) в 10 мл этанола добавляли 400 мг боргидрида натрия в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем избыток боргидрида разлагали 10%-ной уксусной кислотой и растворители упаривали в вакууме. Полученный бесцветный порошок кристаллизовали из смеси метанола и бензола. Получали спирт (2) в виде призм, т. пл. 256 °С.

К суспензии 2.0 г (0.015 моль) хлорида алюминия в сероуглероде добавляли 10 мл хлористого ацетила до образования прозрачного раствора, а затем раствор 1.0 г (0.0030



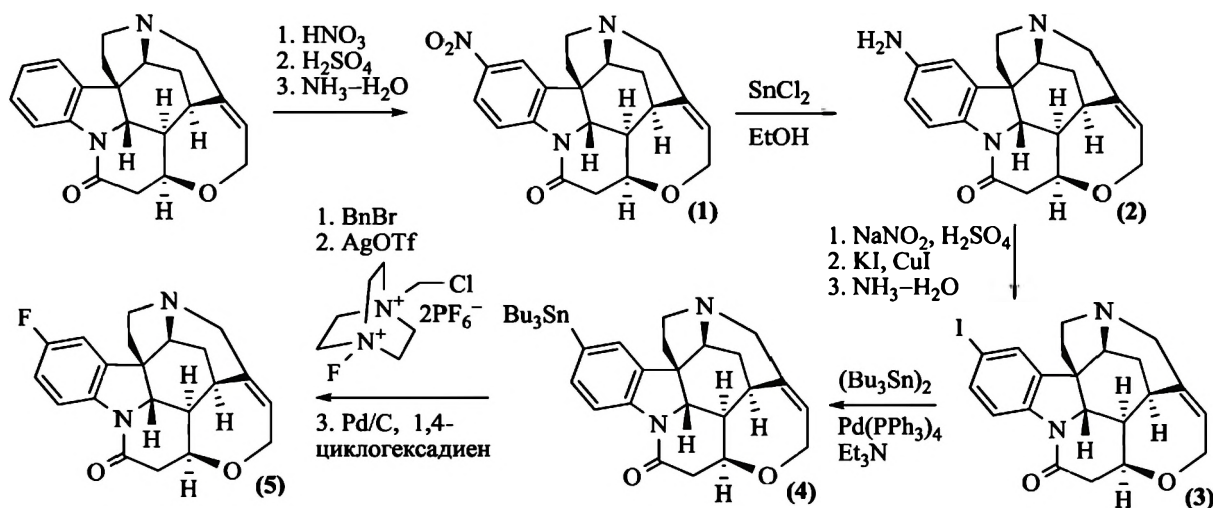
моль) стрихнина в сероуглероде с добавкой небольшого количества хлороформа. Реакционную смесь кипятили на водяной бане 2 ч, затем охлаждали, коричневую полутвердую массу обрабатывали разбавленной соляной кислотой и встряхивали с этилацетатом для удаления сероуглерода. Кислый раствор подщелачивали концентрированным водным аммиаком и истощивающе экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали в вакууме. При охлаждении соединение (3) (выход 0.52 г) кристаллизовали в виде пластин кремового цвета, т. пл. 308–310 °С.

К раствору 1.0 г (0.0030 моль) стрихнина в 8 мл свежеперегнанного нитробензола добавляли 2.0 мл аллилбромид. Раствор охлаждали ледяной баней и медленно добавляли 1.65 г безводного бромида алюминия, поддерживая температуру реакционной массы ниже 30 °С. Затем смесь кипятили при постоянном перемешивании 3 ч. По окончании реакции темно-коричневую массу выливали на лед и продукт выделяли так, как описано для соединения (3). Продукт кристаллизовали из метанола. Получали 0.35 г соединения (4) в виде светло-желтых игл, т. пл. 262 °С.

К раствору 1.0 г (0.0030 моль) стрихнина в 8 мл свежеперегнанного нитробензола добавляли 2.0 мл бензилхлорида. Раствор охлаждали ледяной баней и медленно добавляли 0.9 г безводного бромида алюминия, поддерживая температуру реакционной массы ниже 30 °С. Затем смесь кипятили при постоянном перемешивании 3 ч. Продукт из реакционной смеси выделяли с использованием препаративной ТСХ на пластинах с силикагелем G (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{Me}_2\text{CO}/\text{NH}_4\text{Et}$  5:4:1) и кристаллизовали из метанола. Получали 0.30 г соединения (5) в виде бесцветных игл, т. пл. 273 °С.

Malik A., Afza N. // *J. Chem. Soc. Pak.* – 1981. – Vol. 3. – P. 5-8.

### Нитрат стрихнина, 2-нитрострихнин, 2-аминострихнин, 2-иодстрихнин, 2-(трибутилстаннил)стрихнин, 2-фторстрихнин



К 5.00 г (15.0 ммоль, 1.0 экв.) стрихнина в 75 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 23 °С прибавляли по каплям в течение 2 мин 0.955 мл (15.7 М, 15.0 ммоль, 1.0 экв.) азотной кислоты. Смесь перемешивали 10 мин, осадок отфильтровывали, промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 мл) и суши-

ли в вакууме. Получали 4.50 г нитрата стрихнина в виде порошка белого цвета, его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К 4.50 г (11.3 ммоль) нитрата стрихнина в 9.0 мл воды при 0 °С прибавляли по каплям в течение 20 мин 25 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь нагревали до 15 °С, перемешивали при этой температуре 2 ч, затем охлаждали до 0 °С, добавляли 30 мл воды и прибавляли по каплям концентрированный водный раствор аммиака до щелочной реакции. Полученную смесь перемешивали 20 мин при 65 °С, затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3x10 мл) и сушили в вакууме. Получали 3.60 г (выход 63% на стрихнин) 2-нитрострихнина (**1**) в виде порошка желтого цвета,  $R_f = 0.10$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1).

К 3.60 г (9.49 ммоль, 1.0 экв.) соединения (**1**) в 95 мл этанола при 23 °С добавляли 9.00 г (47.5 ммоль, 5.0 экв.) хлорида олова (II). Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 70 °С, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл 5%-ного водного раствора КОН. Полученную суспензию фильтровали через слой цеолита, этанол из фильтрата упаривали в вакууме и водный раствор экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x20 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Получали 1.69 г (выход 51%) 2-аминострихнина (**2**) в виде бесцветного порошка,  $R_f = 0.05$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

К 692 мг (1.98 ммоль, 1.0 экв.) соединения (**2**) в 2.0 мл 2 М серной кислоты при 23 °С прибавляли по каплям в течение 2 мин раствор 164 мг (2.38 ммоль, 1.2 экв.) нитрита натрия в 0.6 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при 70 °С до образования раствора соли диазония. К раствору 1.32 г (6.93 ммоль, 3.5 экв.) иодида меди в 6 мл насыщенного водного раствора иодида калия при 70 °С прибавляли по каплям в течение 10 мин приготовленный раствор соли диазония и образовавшуюся реакционную смесь перемешивали 30 мин при 70 °С. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл концентрированного водного аммиака и водную суспензию экстрагировали хлороформом (3x15 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  24:1). Получали 465 мг (выход 51%) 2-иодстрихнина (**3**) в виде порошка оранжевого цвета,  $R_f = 0.40$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

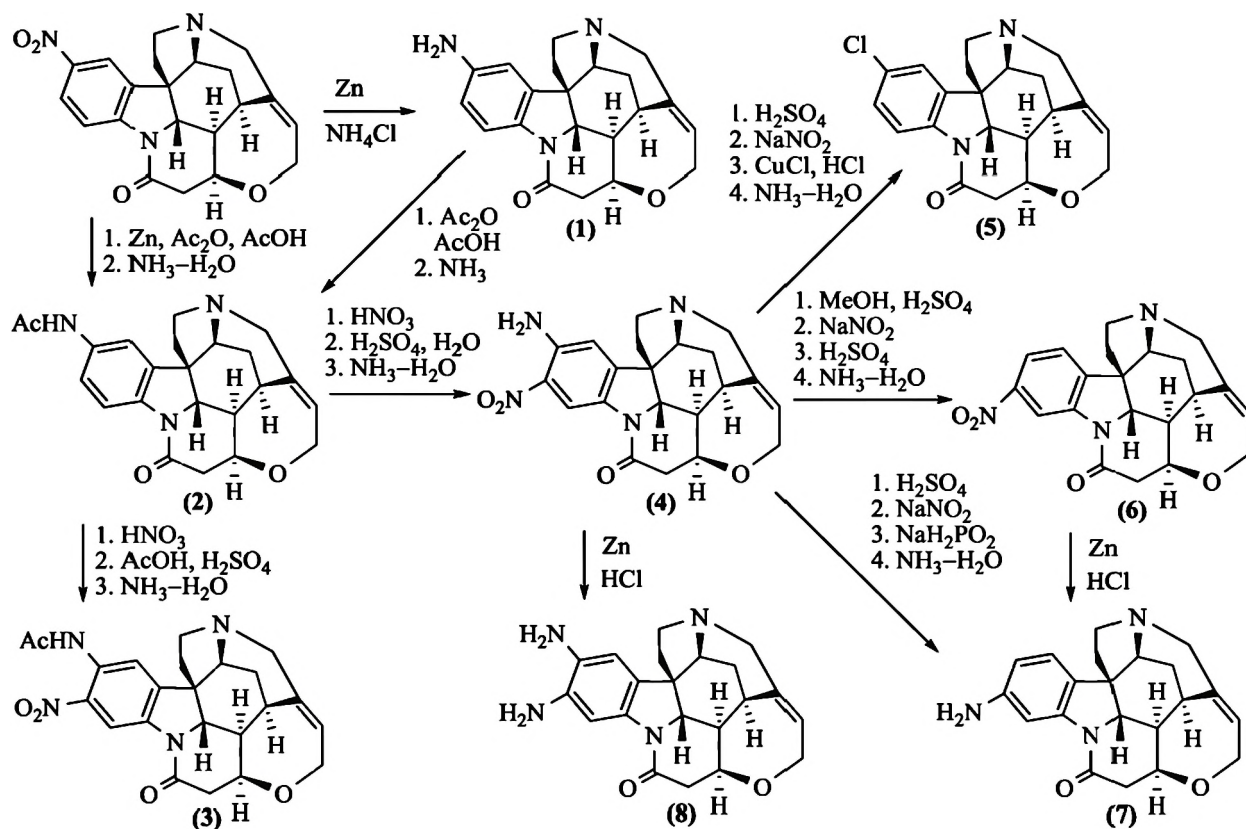
К 880 мг (1.91 ммоль, 1.0 экв.) соединения (**3**) в 3.6 мл диоксана при 23 °С добавляли 22 мг (0.019 ммоль, 0.01 экв.) тетракис(трифенилфосфин)палладия, 0.531 мл (3.82 ммоль, 2.0 экв.) триэтиламина и 1.44 мл (2.87 ммоль, 1.5 экв.) бис(трибутилолова). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 100 °С, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой цеолита. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{Me}_2\text{CO}/\text{C}_6\text{H}_6$  1:1). Выделяли 400 мг (выход 34%) соединения (**4**) в виде бесцветного масла,  $R_f = 0.25$  ( $\text{Me}_2\text{CO}/\text{C}_6\text{H}_6$  1:1).

К 62.3 мг (0.10 ммоль, 1.0 экв.) соединения (**4**) в 1 мл ацетона при 23 °С добавляли 11.9 мкл (0.10 ммоль, 1.0 экв.) бензилбромид. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до –78 °С и прибавляли по каплям в течение 2 мин 25.7 мг (0.10 ммоль, 1.0 экв.) трифлата серебра в 1.0 мл ацетона. Смесь нагревали до комнатной температуры, затем к ней добавляли 1.2 мг (0.0050 ммоль, 0.05

экв.) оксида серебра (I), 16.8 мг (0.20 ммоль, 2.0 экв.)  $\text{NaHCO}_3$ , 17.2 мг (0.10 ммоль, 1.0 экв.) трифлата натрия и 70.5 мг (0.15 ммоль, 1.5 экв.) бис(гексафторфосфата) 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабикло[2.2.2]октана. Реакционную смесь нагревали до 65 °С, охлаждали, перемешивали 2 ч при комнатной температуре, после чего фильтровали через слой цеолита, используя в качестве элюента  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Фильтрат концентрировали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1). Выделяли бесцветное твердое вещество, представляющее смесь продукта фторирования и побочного продукта, не содержащего заместителя в бензольном кольце, в соотношении 4:1. К нему добавляли при комнатной температуре 1 мл метанола, 11 мг 10%  $\text{Pd/C}$  и 468 мкл (5.00 ммоль) 1,4-циклогексадиена. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 40 °С, затем фильтровали через слой цеолита, используя в качестве элюента метанол. Фильтрат концентрировали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ на окиси алюминия (элюент –  $\text{Me}_2\text{CO}/\text{C}_6\text{H}_6$  2:3). Получали 21.5 мг (выход 60%) 2-фторстрихнин (5) в виде бесцветного твердого вещества,  $R_f = 0.55$  ( $\text{Me}_2\text{CO}/\text{C}_6\text{H}_6$  2:3).

Tang P., Furuya T., Ritter T. // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – Vol. 132. – P. 12150-12154.

**2-Аминострихнин, 2-ацетамидострихнин, нитрат 2-ацетамидострихнина, 2-ацетида-3-нитрострихнин, сульфат 2-амино-3-нитрострихнина, 2-амино-3-нитрострихнин, 2-хлор-3-нитрострихнин, 3-нитрострихнин, 3-аминострихнин, 2,3-диаминострихнин**



**2-Аминострихнин (1), 2-ацетамидострихнин (2), нитрат 2-ацетамидострихнина.**

К раствору 60 г 2-нитрострихнина в 300 мл хлороформа и 2 л 90%-ного этанола добавляли раствор 24 г хлорида аммония в 120 мл воды. Реакционную смесь нагревали при перемешивании, добавляли 112 г порошка цинка и кипятили 2 ч. После охлаждения смесь фильтровали, подкисляли 300 мл 10%-ной серной кислоты и органические растворители упаривали. К кислому остатку при нагревании добавляли водный раствор аммиака, выпавший осадок отфильтровывали. Получали 47 г 2-аминострихнина (1), т. пл. 278 °С.

а. Смесь 10 г соединения (1), 3.5 мл уксусного ангидрида, 5 мл уксусной кислоты и 0.1 г цинковой пыли кипятили 30 мин. Реакционную смесь выливали на 250 г льда, добавлением водного аммиака рН доводили до 7.5 и осадок отфильтровывали. Получали 9.7 г соединения (2) в виде порошка белого цвета, т. пл. 189–190 °С.

б. Смесь 15 г 2-нитрострихнина и 21 г порошка цинка медленно добавляли при перемешивании к 6 мл уксусного ангидрида и 75 мл уксусной кислоты. Из-за выделения тепла температуру реакционной массы вначале поддерживали не выше 80 °С, затем смесь кипятили 2 ч при перемешивании, после чего фильтровали горячей. Осадок промывали уксусной кислотой (2х20 мл), к фильтрату добавляли 500 г льда и добавлением водного аммиака рН доводили до 7.5–8. Осадок соединения (2) отфильтровывали, промывали водой и ацетоном. Получали 16 г соединения (2), после перекристаллизации из метанола т. пл. 190 °С.

К суспензии 20 г соединения (2) в 20 мл воды при 55 °С добавляли 3 М азотную кислоту до рН 5.3 и перемешивали при этой температуре до полного растворения осадка. Затем добавляли 50 г нитрата аммония, смесь перемешивали при 55 °С еще 1 ч, затем оставляли в холодильнике при 5 °С на 24 ч. Нитрат 2-ацетамидострихнина отфильтровывали, промывали насыщенным водным раствором нитрата аммония, водой и ацетоном, выход 85%.

**2-Ацетамидо-3-нитрострихнин (3), сульфат 2-амино-3-нитрострихнина, 2-амино-3-нитрострихнин (4).** Раствор 20 г нитрата 2-ацетамидострихнина в 45 мл уксусной кислоты и 15 мл концентрированной серной кислоты перемешивали 1 ч при 10 °С, после чего добавляли лед и к полученной смеси добавляли раствор аммиака до рН 7.5. Осадок отфильтровывали и промывали холодной водой. Получали с выходом 75% соединение (3).

К охлажденному до ~0 °С раствору серной кислоты, полученному из 45 мл концентрированной серной кислоты и 65 мл воды при эффективном перемешивании постепенно добавляли 20 г нитрата 2-ацетамидострихнина. Реакционную смесь выдерживали при 10 °С в течение 48 ч, затем выливали на 300 г льда и добавляли водный аммиак до рН 8. Осадок отфильтровывали, растворяли в 170 мл 1 М серной кислоты и полученный раствор кипятили 2 ч. Затем его охлаждали, осторожно добавляли водный аммиак до рН 3 и после охлаждения массы отфильтровывали сульфат 2-амино-3-нитрострихнина в виде игл красно-оранжевого цвета с т. пл. 270 °С (с разложением), выход 90%. Сульфат растворяли в кипящей концентрированной соляной кислоте и раствор выливали в небольшой избыток водного аммиака. Соединение (4) отфильтровывали, промывали водой и этанолом (выход 97%, т. пл. 170 °С).

**2-Хлор-3-нитрострихнин (5), 3-нитрострихнин (6), 3-аминострихнин (7).**



К 20 г сульфата 2-амино-3-нитрострихнина в 500 мл 10%-ной серной кислоты добавляли при 50 °С 60 мл 5%-ного раствора нитрита натрия. Для удаления избытка нитрита добавляли небольшое количество мочевины. Образовавшийся раствор соли диазония при указанной температуре прибавляли по каплям к раствору 8 г хлорида меди (I) в 225 мл концентрированной соляной кислоты и полученную реакционную смесь нагревали 30 мин при 90 °С. Затем смесь охлаждали, выливали на лед, добавляли водный аммиак до pH 9–10 и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, обесцвечивали, сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток (13 г) кристаллизовали из ДМФА и очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент – смесь петролейного эфира и хлороформа 1:9). Получали 7 г соединения (5) (т. пл. 280 °С (с разложением):  $[\alpha]_D = -118$  (с 2.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору 20 г соединения (4) в 600 мл метанола и 15 мл концентрированной серной кислоты при 50 °С добавляли порциями 3.9 г порошкообразного нитрита натрия. Образовавшийся раствор соли диазония прибавляли по каплям к 80 мл концентрированной серной кислоты, затем добавляли при эффективном перемешивании 0.1 г бронзовой пыли и реакционную смесь кипятили 2.5 ч. После охлаждения раствор добавляли 600 мл воды, спирт упаривали, водный раствор обесцвечивали и при кипении добавляли водный аммиак до pH 7–8. Водный слой охлаждали и экстрагировали хлороформом. Органический экстракт упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент – хлороформ). Выделенный продукт (13.5 г) кристаллизовали из ДМФА, получали 3-нитрострихнин (6) с т. пл. 280–282 °С (с разложением).

а. 3-Аминострихнин (7) получали восстановлением соединения (6) порошком цинка в соляной кислоте как описано ниже. После кристаллизации из ДМФА получали продукт с температурой разложения 310–315 °С.

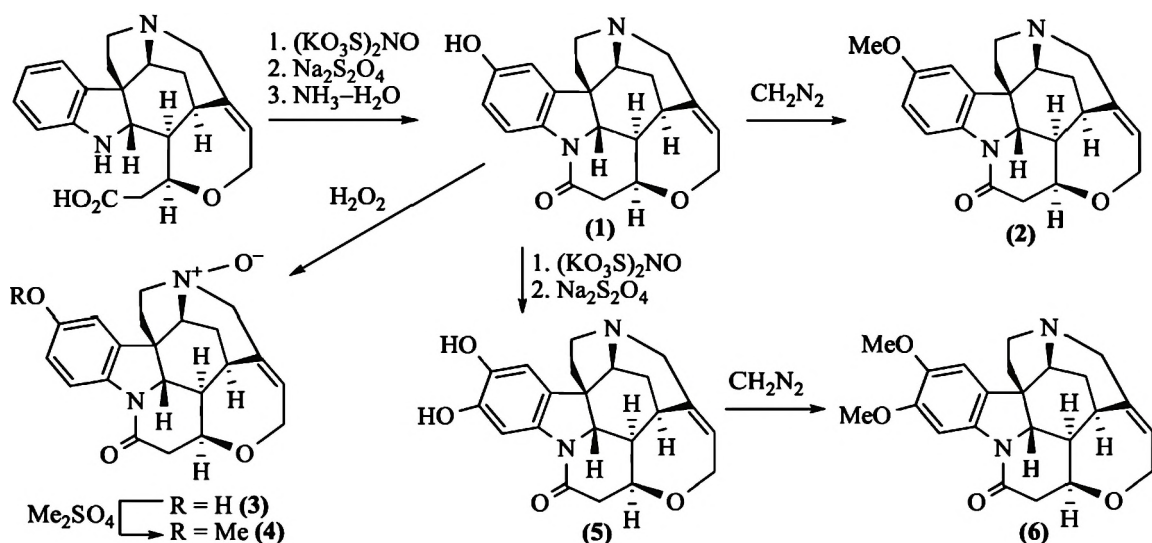
б. Раствор соли диазония из 20 г 2-амино-3-нитрострихнина (4) в 600 мл 1.25 М серной кислоты добавляли при 50 °С к раствору 120 г гипофосфита натрия в 800 мл воды. Реакционную смесь нагревали 1 ч при 90 °С, затем выливали в небольшой избыток водного аммиака и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили и упаривали, получали с выходом 95% соединение (7).

**2,3-Диаминострихнин (8).** К горячему раствору 5 г 2-амино-3-нитрострихнина (4) в 150 мл 3 М соляной кислоты добавляли 20 г порошка цинка и реакционную смесь кипятили 2 ч. Раствор фильтровали и охлаждали до 5 °С. Выпавшую в осадок двойную соль цинка и стрихнина отфильтровывали, растворяли в 200 мл горячей воды и для ее разложения пропускали сероводород до полного осаждения сульфида цинка. После отфильтровывания неорганического остатка к фильтрату добавляли водный аммиак до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывали, получали 3 г соединения (8), разлагающегося при температуре >300 °С.

*Tedeschi E, Dukler S, Pfeiffer P, Lavie D. // Tetrahedron. – 1968. – Vol. 24. – P. 4573-4580.*



**2-Гидроксистрихнин, β-колубрин, N-оксид 2-гидроксистрихнина, N-оксид 2-метоксистрихнина, 2,3-дигидроксистрихнин, бруцин**



Раствор 1 г стрихниновой кислоты в 250 мл ацетона и 2.68 г нитрозодисульфоната калия (соль Фреми, являющаяся стабильным свободным радикалом) в 200 мл раствора калий-фосфатного буфера (pH 7) перемешивали в темноте при комнатной температуре в течение 48 ч. К полученному раствору красного цвета добавляли 1 г дитионита натрия, при этом происходило изменение окраски раствора на светло-желтую. Ацетон упаривали при пониженном давлении, добавляли водный аммиак до pH 8 и водный слой экстрагировали хлороформом. После упаривания хлороформа получали 0.6 г 2-гидроксистрихнина (1). Продукт кристаллизовали из водного ДМФА, т. пл. выше  $>300^\circ\text{C}$  (с разложением при этой температуре).

К раствору 0.6 г соединения (1) в смеси метанола и хлороформа (1:1) добавляли эфирный раствор диазометана. Реакционную смесь выдерживали 24 ч, затем очищали хроматографией на окиси алюминия (элюент – смесь гексана и хлороформа 3:7). Получали β-колубрин (2) в виде кристаллов белого цвета, идентичный по характеристикам природному алкалоиду.

Смесь 1.0 г соединения (1) и 7 мл 30%-ного водного раствора перекиси водорода нагревали при  $80^\circ\text{C}$  до образования прозрачного раствора, затем его выливали на ~15 мл льда. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодной водой. Получали 1.1 г N-оксида (3), разлагающегося при температуре  $>300^\circ\text{C}$ .

Соединение (3) (1 г) суспендировали в 20 мл кипящего метанола и добавляли 3.5 мл диметилсульфата и 10 мл 20%-ного раствора KOH в метаноле. Реакционную смесь выдерживали 24 ч при комнатной температуре, затем подкисляли 10%-ной серной кислотой, нагревали в течение 30 мин, после чего подщелачивали водным аммиаком. Осадок соединения (4) отфильтровывали, выход 70%.

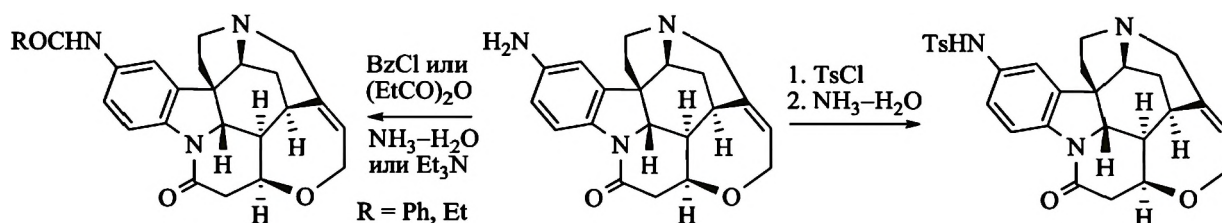
Смешивали 1 г 2-гидроксистрихнина (1) в 5 мл уксусной кислоты и раствор 2.7 г соли Фреми в 100 мл воды. Полученную реакционную смесь перемешивали в темноте при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали, к фильтрату красного цвета добавляли 1 г дитионита натрия, после чего выпавшую свободную

серу отфильтровывали. К фильтрату добавляли водный аммиак до pH 7.5 и выпавший осадок (0.5 г), представляющий смесь исходного соединения и соединения (5), отфильтровывали.

К раствору 0.5 г полученной в предыдущем опыте смеси в 200 мл метанола и хлороформа (1:1) добавляли избыток (60 мл) эфирного раствора диазометана. Реакционную смесь выдерживали 48 ч при 5 °С, затем упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – смесь гексана и хлороформа 7:3). Получали сначала 0.2 г β-колубрина (2), затем 0.25 г бруцина (6). Оба полученных алкалоида идентичны по характеристикам природным алкалоидам.

*Tedeschi E, Dukler S, Pfeffer P, Lavie D. // Tetrahedron. – 1968. – Vol. 24. – P. 4573-4580.*

## 2-(4-Метилфенилсульфонамидо)стрихнин, 2-(бензамидо)стрихнин, 2-(пропанамидо)стрихнин



Охлаждали колбу с 200 мг 2-аминострихнина в 2 мл пиридина и добавляли 200 мг хлорангидрида *para*-толуолсульфонокислоты. Реакционную смесь оставляли на ночь в холодильнике, затем выливали на 5 г льда, подщелачивали концентрированным раствором аммиака и трижды экстрагировали хлороформом. Объединенный экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали. После того, как сиропообразный остаток затвердел, его перекристаллизовывали из этанола. Получали 200 мг (выход 69%) 2-(4-метилфенилсульфонамидо)стрихнина, т. пл. 289–291 °С. Аналогично, используя хлористый бензоил, с выходом 69% получали 2-(бензамидо)стрихнин, т. пл. 241–244 °С.

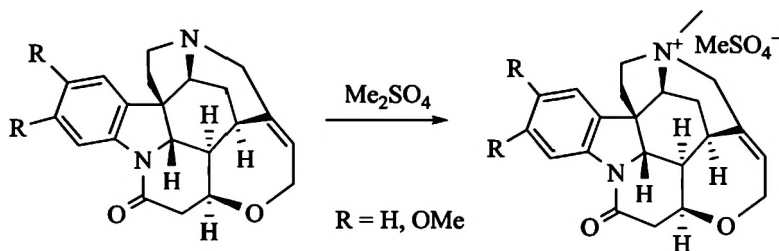
К раствору 290 мг (0.83 ммоль) 2-аминострихнина и 2.53 мл триэтиламина в 20 мл сухого дихлорметана прибавляли по каплям 4.4 мл ангидрида пропионовой кислоты. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 фирмы Merck (элюент – CHCl<sub>3</sub>/MeOH/25%-ный NH<sub>3</sub> 100:10:1). Получали 256 мг (выход 76%) 2-(пропанамидо)стрихнина в виде бесцветного твердого вещества.

*Bohlin L., Ali Y., Iskander J.M. // Acta Pharm. Suec. – 1975. – Vol. 12. – P. 461-466.*

*Mohsen A.M.Y., Mandour Y.M., Sarukhanyan E., Breitinge U., Villmann C., Banoub M.M., Breitinge H.-G., Dandekar T., Holzgrabe U., Sotriffer C., Jensen A.A., Zlotos D.P. // J. Nat. Prod. – 2016. – Vol. 79. – P. 2997-3005.*

### 2.2.3. Производные бруцина

#### Метосульфат стрихнина, метосульфат бруцина



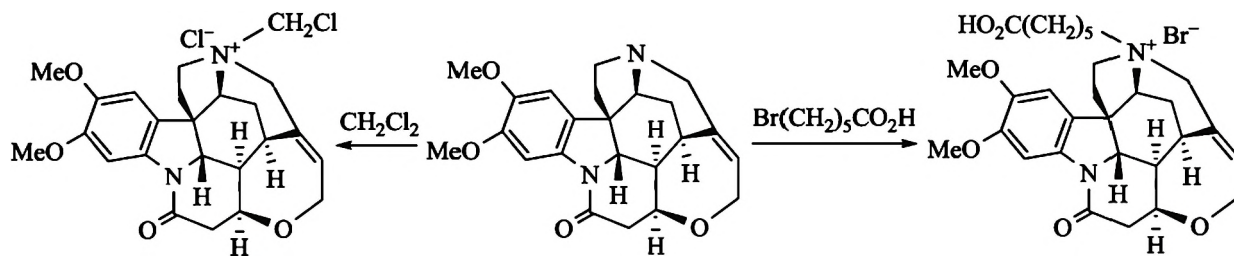
К 50 г измельченного стрихнина добавляли 250 мл метанола и при перемешивании 50 г свежеперегнанного диметилсульфата, при этом происходило полное растворение, повышение температуры, а затем выделение продукта. Через 24 ч осадок отфильтровывали, промывали дважды небольшим количеством метанола и сушили при повышенной температуре. Получали 60 г метосульфата стрихнина.

К суспензии 125 г бруцина в 200 мл метанола добавляли 50 мл свежеперегнанного диметилсульфата, при этом происходило растворение основания с выделением тепла и выделение продукта. Реакционную смесь оставляли на ночь, затем осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством метанола и сушили сначала в вакууме, затем при 100 °С. Дополнительное количество продукта получали при концентрировании маточника (общий выход ~90%). Метосульфат бруцина очищали кристаллизацией из этанола, получали продукт в виде бесцветных игл с т. пл. 278 °С (с разложением).

*Clemo J.R., Perkin W.H., Robinson R. // J. Chem. Soc. – 1927. – P. 1589-1627.*

*Gulland J.M., Perkin W.H., Robinson R. // J. Chem. Soc. – 1927. – P. 1627-1662.*

#### Хлорид *N*-(хлорметил)бруциния, бромид *N*-(5-карбоксипентил)бруциния



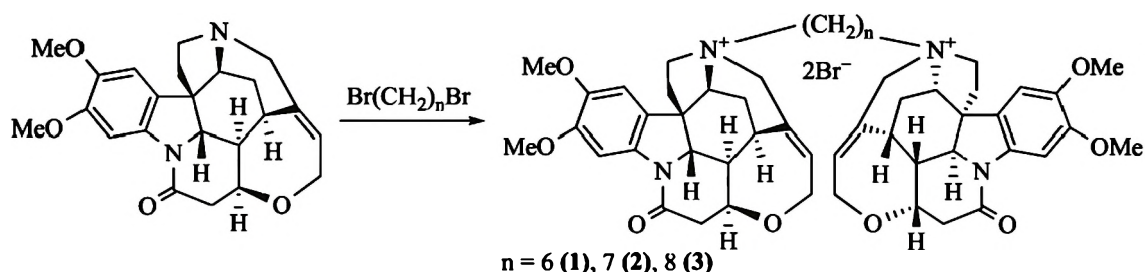
Раствор 0.2 г (0.51 ммоль) бруцина в 20 мл дихлорметана оставляли при комнатной температуре на 2 дня. Кристаллический продукт отфильтровывали, промывали  $CH_2Cl_2$  и сушили в вакууме. Получали с выходом 80% хлорид *N*-(хлорметил)бруциния, т. пл. 210 °С (с разложением).

Раствор 0.509 г (1.3 ммоль) бруцина и 0.253 г (1.3 ммоль) 6-бромгексановой кислоты в ацетонитриле кипятили 3 дня. После охлаждения до комнатной температуры осадок белого цвета отфильтровывали, промывали 50 мл эфира и сушили в вакууме при 40 °С в течение 3 ч. Получали 0.41 г (выход 54%) бромид *N*-(5-карбоксипентил)бруциния,  $[\alpha]_D^{25} = +26.8$  (с 1.0, MeOH).

Gharagozloo P., Lazareno S., Popham A., Birdsall N.J.M. // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42. – P. 438-445.

Zaruba K., Kral V. // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2002. – Vol. 13. – P. 2567-2570.

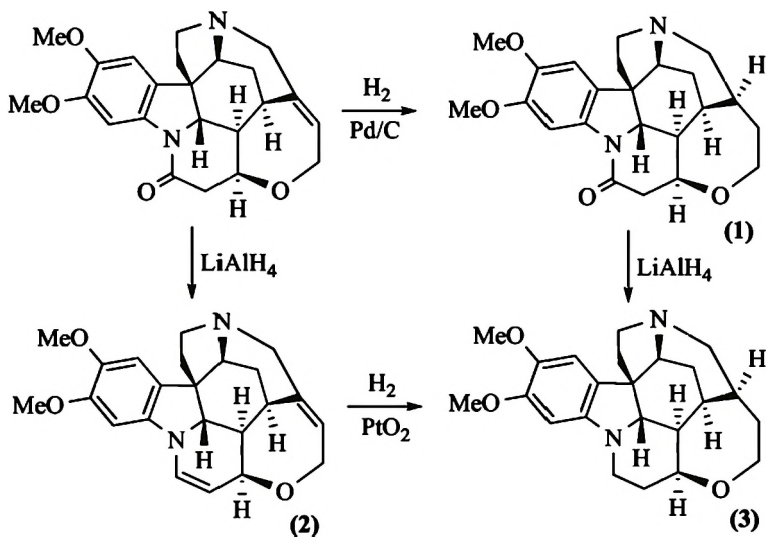
**Дибромид  $N,N'$ -(гексан-1,6-диил)дибруциния, дибромид  $N,N'$ -(гептан-1,7-диил)дибруциния, дибромид  $N,N'$ -(октан-1,8-диил)дибруциния**



Раствор 0.493 г (1.25 ммоль) бруцина и 0.5 ммоль соответствующего дибромалкана в 50 мл сухого ацетонитрила кипятили 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, выпавший бесцветный кристаллический продукт отфильтровывали, промывали небольшим количеством ацетонитрила и сушили в вакууме при 80 °С. По данным анализов не было необходимости в дополнительной очистке продукта. Получали соединения (1) (0.44 г (выход 85%);  $[\alpha]_D^{20} = +30.3$  (с 0.33, MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1)), (2) (0.48 г (выход 91%);  $[\alpha]_D^{20} = +27.2$  (с 0.5, MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1)) и (3) (0.35 г (выход 65%);  $[\alpha]_D^{20} = +20.9$  (с 0.5, MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1)). Соли разлагались при ~320 °С, не достигнув т. пл.

Zlotos D.P., Buller S., Holzgrabe U., Mohr K. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 2627-2634.

**21,22-Дигидробруцин, 2,3-диметокси-10,11-дидегидрострихнин, 2,3-диметокси-21,22-дигидрострихнин**



Смесь 0.30 г хлорида палладия, 2.0 г активированного угля и 500 мл воды перемешивали в атмосфере водорода до прекращения поглощения, затем добавляли раствор 10 г бруцина в 160 мл 20%-ной уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре 24 ч, при этом поглотилось ~110% водорода от теоретического количества. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат подщелачивали карбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили, затем упаривали. Смолистый остаток медленно закристаллизовался, после перекристаллизации из небольших количеств этилацетата получали 7.5 г соединения (1), т. пл. 180–182 °С.

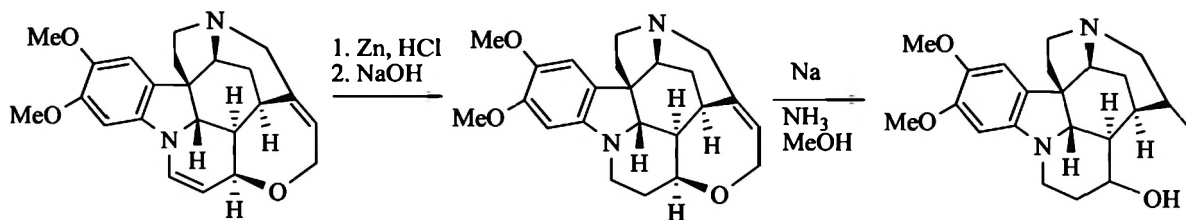
Сухой, измельченный бруцин (24 г) помещали в аппарат Сокслета и добавляли 2.54 г алюмогидрида лития в 830 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 4 дня, затем медленно разлагали смесью 30 мл этилацетата и 200 мл эфира. Растворитель упаривали до четверти первоначального объема, к остатку добавляли 300 мл хлороформа и 60 мл 90%-ного этанола. Кипящий раствор смешивали с кизельгуром, затем фильтровали. Твердый остаток промывали 200 мл кипящего хлороформа. Объединенные фильтраты сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали в вакууме. Масляный остаток красного цвета растворяли в 65 мл горячего метанола, затем из охлажденного раствора отфильтровывали 12.5 г (выход 54%) соединения (2) в виде призм, т. пл. 186.5–188.5 °С. Из маточника дополнительно извлекали 3.8 г менее чистого продукта с т. пл. 185–186 °С. общий выход 71%. После перекристаллизации из метанола т. пл. 187.5–189 °С.

а. К раствору 4.5 г соединения (2) в 200 мл метанола добавляли 0.10 г диоксида платины и реакционную смесь выдерживали в атмосфере водорода в течение 24 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат розового цвета упаривали в вакууме. Смолистый остаток красного цвета растворяли в горячем ацетоне, затем раствор охлаждали. Получали 1.7 г соединения (3) в виде почти бесцветных хлопьев, т. пл. 170–172 °С. Из маточника дополнительно извлекали еще 0.7 г продукта.

б. 21,22-Дигидробруцин (1) восстанавливали алюмогидридом лития аналогично процедуре описанной выше для бруцина. Соединение (3) кристаллизовали из ацетона (выход 47%; т. пл. 172–172.5 °С;  $[\alpha]_D^{21} = +10.7$  (с 1.0, EtOH)).

Findlay S.P. // J. Am. Chem. Soc. – 1951. – Vol. 73. – P.3008-3011.

### Бруцидин (2,3-диметоксистрихниндин), 2,3-диметокси-21,22-дигидро-23,24-секострихниндин



К раствору 2.0 г 2,3-диметокси-10,11-дидегидрострихниндина в 50 мл концентрированной соляной кислоты добавляли при эффективном перемешивании 8 г цинковой

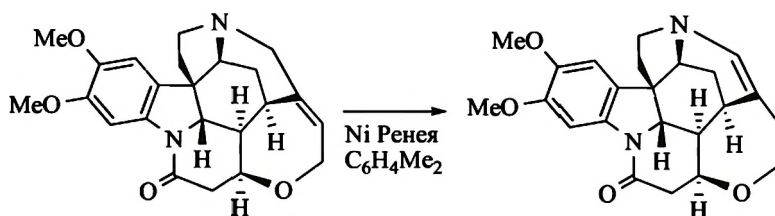


пыли порциями в течение 1 ч. По окончании реакции реакцию смесь при охлаждении сильно подщелачивали 10%-ным раствором гидроксида натрия и экстрагировали хлороформом. После упаривания растворителя остаток перекристаллизовывали из метанола, получали 1.5 г бруцидина, т. пл. 201–203 °С.

К интенсивно перемешиваемой суспензии 4.0 г бруцидина в 400 мл жидкого аммиака, содержащего 4 мл метанола, добавляли в течение 0.5 ч кусочками 3.5 г металлического натрия. После полного добавления реакцию смесь перемешивали 45 мин, затем добавляли 4.0 г хлорида аммония и аммиак упаривали. К остатку добавляли воду, продукт отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из ацетона. Получали 2.0 г 2,3-диметокси-21.22-дигидро-23.24-секострихнинидина в виде сольвата. т. пл. 192–196 °С.

*Rees R., Smith H. // J. Med. Chem. – 1967. – Vol. 10. – P. 624-627.*

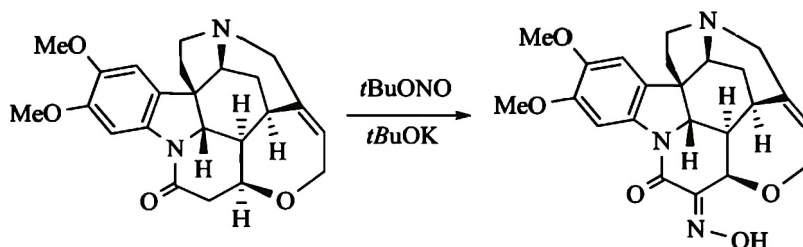
### Необруцин (2,3-диметокси-20,21-дидегидро-21,22-дигидрострихнин-10-он)



Из смеси 50 г порошкообразного бруцина, никеля Реня (~1 мл осадка, хранящегося под спиртом) и 300 мл сухого ксилола отгоняли ~15 мл жидкости, затем оставшуюся реакцию смесь кипятили с обратным холодильником 12 ч. Горячий раствор фильтровали, затем его охлаждали и осаждали необруцин, смешанный с небольшим количеством никеля. Осадок растворяли в хлороформе, фильтровали через тонкий бумажный фильтр и фильтрат смешивали с равным объемом эфира. Выделяли 42 г чистого кристаллического продукта в виде бесцветных игл, т. пл. 227 °С (из смеси хлороформа и эфира). Еще несколько граммов менее чистого продукта получали из ксилольного маточника.

*Chakravarti R.N., Robinson R. // J. Chem. Soc. – 1947. – P. 78-80.*

### (E)-2,3-Диметокси-11-гидроксииминострихнин, (Z)-2,3-диметокси-11-гидроксииминострихнин

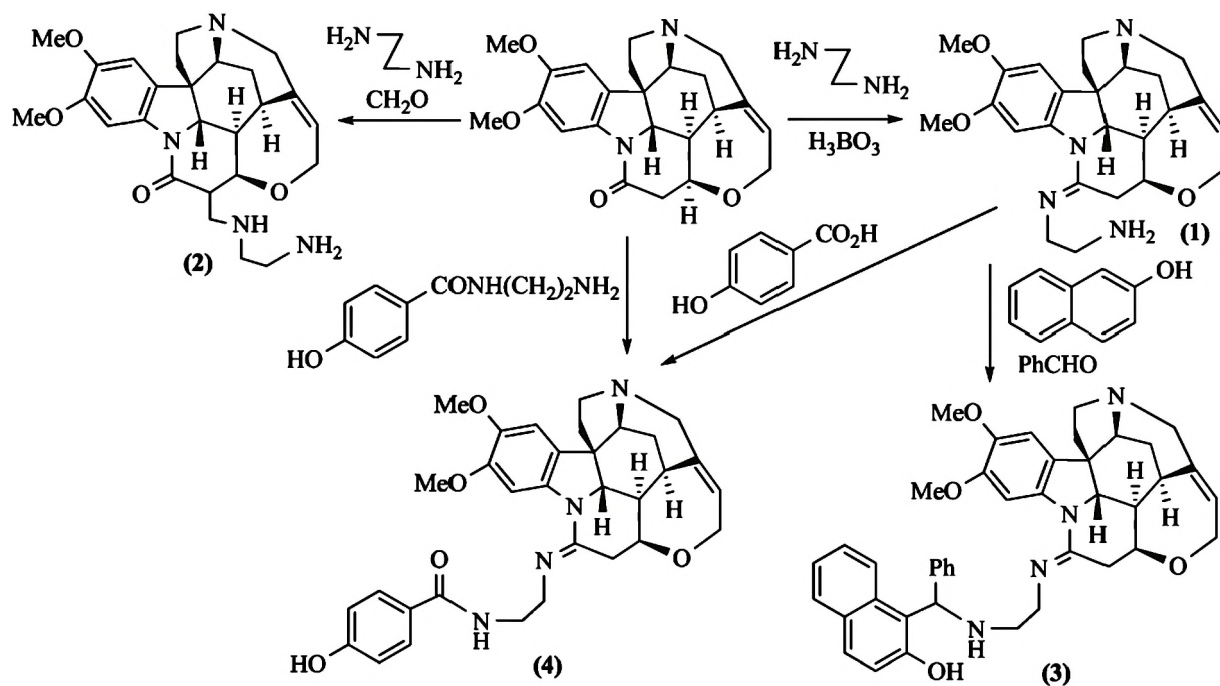


К раствору 11.8 г (0.03 моль) бруцина в 500 мл сухого толуола добавляли 80 мл *трет*-бутилнитрита и 8 г *трет*-бутилата калия. Реакционную смесь перемешивали при

50 °C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли 100 мл 10%-ного водного раствора хлорида аммония и смесь энергично перемешивали еще 15 мин. Воду и толуол упаривали в вакууме. Остаток желтого цвета суспендировали в 300 мл смеси хлороформа и метанола (4:1), полученную смесь перемешивали 30 мин, затем фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\%$ -ный  $\text{NH}_3$  130:10:1). Получали 0.30 г (выход 2.4%) (*Z*)-2,3-диметокси-11-гидроксииминострихнина (кристаллы желтого цвета, т. пл. >320 °C (с разложением);  $R_f = 0.24$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -239.6$  (с 0.25,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  1:3)) и 11.3 г (выход 89%) (*E*)-2,3-диметокси-11-гидроксииминострихнина (т. пл. >320 °C (с разложением);  $R_f = 0.13$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -186.8$  (с 0.25,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  1:3)).

Zlotos D.P., Buller S., Holzgrahe U., Mohr K. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 2627-2634.

***N*<sup>1</sup>-(2,3-Диметоксистрихнин-10-илиден)этан-1,2-диамин, 11-[(2-аминоэтиламино)метил]-2,3-диметоксистрихнин-10-он, 1-[фенил[2-(2,3-диметоксистрихнин-10-илиденамино)этиламино]метил]нафталин-2-ол, 4-гидрокси-*N*-[2-(2,3-диметоксистрихнин-10-илиденамино)этил]бензамид**



Раствор 70 мг (0.18 ммоль) бруцина, 50 мг (0.83 ммоль) этилендиамина и 31 мг (0.50 ммоль) борной кислоты в 10 мл метанола перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали до небольшого объема, добавляли воду и экстрагировали хлороформом. Экстракт упаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали кристаллизацией из смеси метанола и воды (4:1). Получали с выходом 55% соединение (1), т. пл. 144–146 °C.

Раствор 200 мг (0.50 ммоль) бруцина и 60 мг (1.00 ммоль) этилендиамина в 10 мл водного формальдегида осторожно кипятили 48 ч, затем охлаждали до комнатной тем-

пературы. Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли воду и экстрагировали хлороформом. Экстракт упаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали кристаллизацией из смеси метанола и воды (4:1). Получали с выходом 46% соединение (2), т. пл. 150–152 °С.

Раствор 40 мг (0.27 ммоль) 2-нафтола, 100 мг (0.23 ммоль) соединения (1) и 30 мкл (0.29 ммоль) бенальдегида в 10 мл этанола перемешивали 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали до небольшого объема, разбавляли водой и экстрагировали хлороформом. Экстракт упаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали кристаллизацией из смеси метанола и воды (4:1). Получали с выходом 33% соединение (3), т. пл. 85–87 °С.

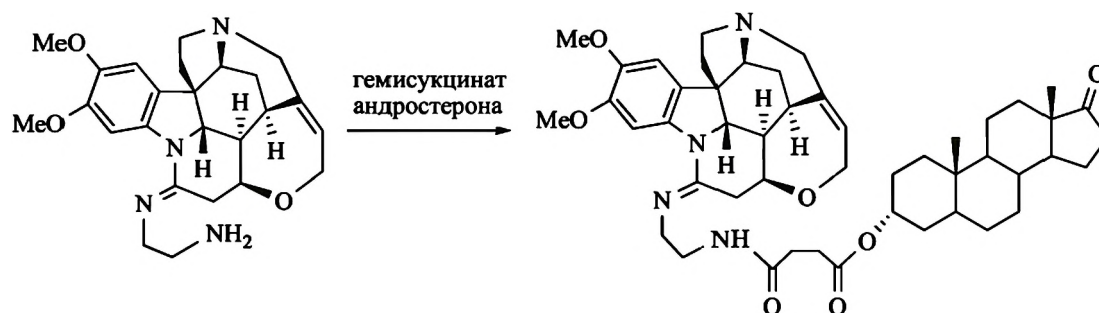
а. Раствор 34.5 мг (0.25 ммоль) 4-гидроксibenзойной кислоты, 100 мг (0.23 ммоль) соединения (1) и 92 мг (0.48 ммоль) гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида в 10 мл этанола перемешивали 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали до небольшого объема, разбавляли водой и экстрагировали хлороформом. Экстракт упаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали кристаллизацией из смеси метанола и воды (4:1). Получали с выходом 74% соединение (4), т. пл. 134–136 °С.

б. Раствор 100 мг (0.25 ммоль) бруцина, 50 мг (0.27 ммоль) *N*-(2-аминоэтил)-4-гидроксibenзамида и 30 мг (0.48 ммоль) борной кислоты в 10 мл этанола перемешивали 72 ч при комнатной температуре. После стандартной обработки (см. выше) и кристаллизации остатка из смеси метанола и воды (4:1) получали соединение (4), выход 62%.

*Figueroa-Valverde L., Diaz-Cedillo F., Lopez-Ramos M., Garcia-Cervera E., Pool-Gomez E. // Asian J. Chem. – 2012. – Vol. 24. – P. 2173-2176.*

*Figueroa-Valverde L., Diaz-Cedillo F., Garcia-Cervera E., Pool-Gomez E., Camacho-Luis A., Rosas-Nexticapa M., Lopez-Ramos M., May-Gil I., Sarao-Alvarez A., Naal-Dzib C. // Asian J. Chem. – 2013. – Vol. 25. – P. 6783-6786.*

### Эфир андростерона и *N*-[2-(2,3-диметоксистрихнин-10-илиденамино)этил]сукциаминовой кислоты

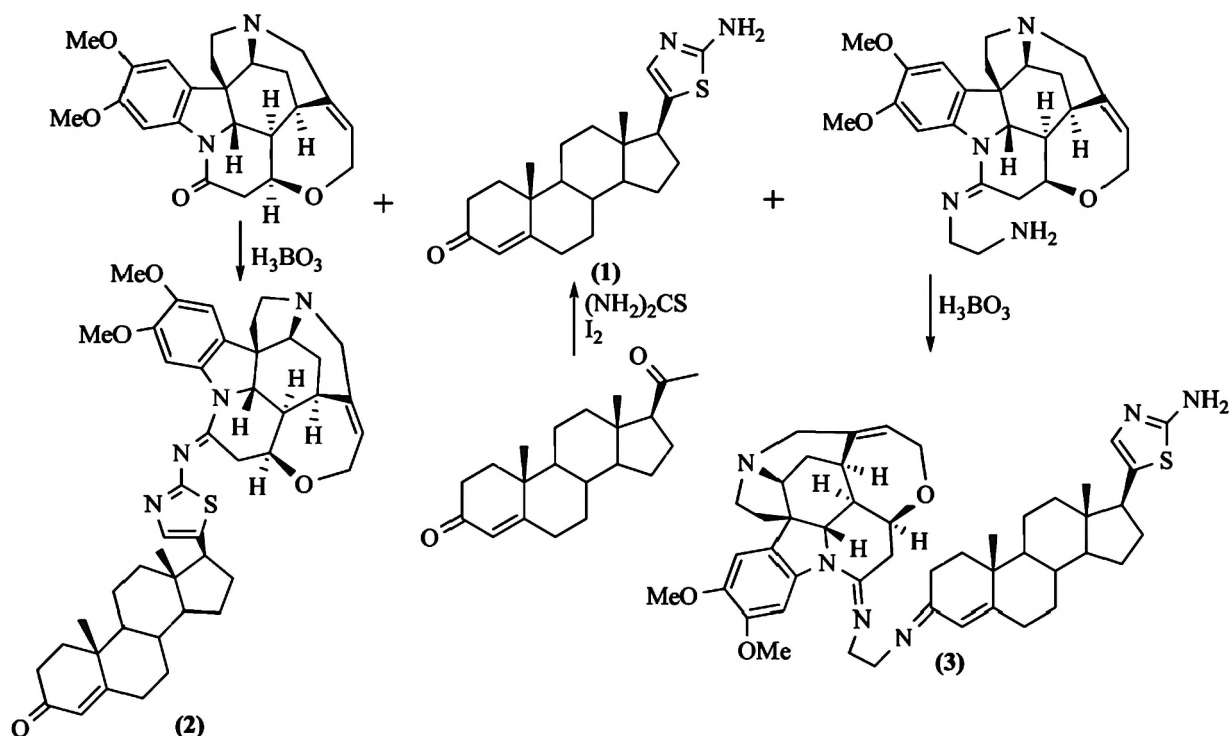


Раствор 100 мг (0.256 ммоль) гемисукцината андростерона, 100 мг (0.23 ммоль) *N*¹-(2,3-диметоксистрихнин-10-илиден)этан-1,2-диамина и 78 мг (0.50 ммоль) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида в 10 мл метанола перемешивали 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали до небольшого объема, разбавляли водой и экстрагировали хлороформом. Экстракт упаривали досуха при пониженном

давлении, остаток очищали кристаллизацией из смеси метанола и воды (3:1). Получали продукт с выходом 45%, т. пл. 120–122 °С.

*Figueroa-Valverde L., Diaz-Cedillo F., Garcia-Cervera E., Lopez-Ramos M., Pool-Gomez E. // Asian J. Chem. – 2013. – Vol. 25. – P. 1901-1904.*

**17-[(2-(2,3-Диметоксистрихнин-10-илиденамино)тиазол-5-ил]-10,13-диметил-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3(2H)-он, N<sup>1</sup>-(2,3-диметоксистрихнин-10-илиден)-N<sup>2</sup>-[17-(2-аминотиазол-5-ил)-10,13-диметил-7,8,9,11-тетрагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3(2H,6H,10H,12H,13H,14H,15H,16H,17H)-илиден]этан-1,2-диамин**



Раствор 100 мг (0.32 ммоль) прогестерона, 50 мг (0.66 ммоль) тиомочевины и 50.8 мг (0.2 ммоль) иода в 10 мл метанола перемешивали 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении, твердый остаток промывали раствором тиосульфата натрия, затем водой и сушили. Получали с выходом 43% соединение (1), т. пл. 194–195 °С.

Раствор 110 мг (0.28 ммоль) бруцина, 100 мг (0.27 ммоль) соединения (1) и 40 мг (0.65 ммоль) борной кислоты в 10 мл метанола перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали до небольшого объема, добавляли воду и экстрагировали хлороформом. Экстракт упаривали досуха при пониженном давлении, остаток очищали кристаллизацией из смеси метанола и воды (3:1). Получали с выходом 68% соединение (2), т. пл. 219–220 °С.

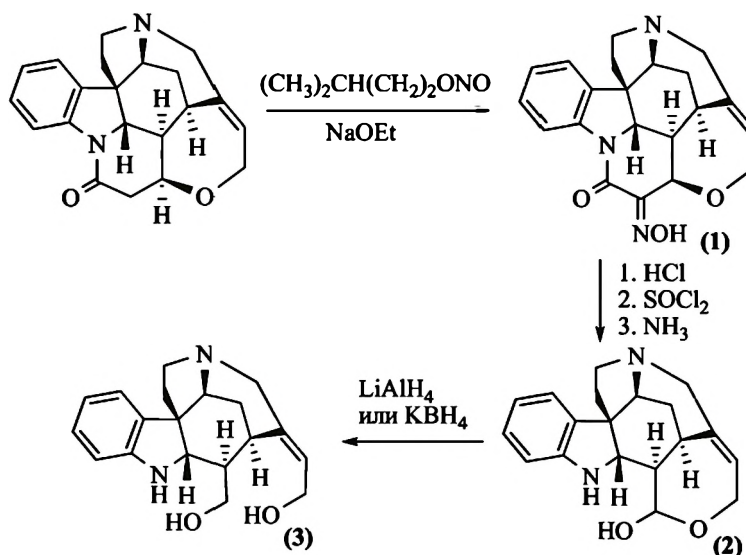
Раствор 114 мг (0.27 ммоль) N<sup>1</sup>-(2,3-диметоксистрихнин-10-илиден)этан-1,2-диамина, 100 мг (0.27 ммоль) соединения (1) и 40 мг (0.65 ммоль) борной кислоты в

10 мл метанола перемешивали 48 ч при комнатной температуре. После стандартной обработки (см. выше) и кристаллизации остатка из смеси метанола и воды (4:1) получали с выходом 73% соединение (3), т. пл. 202–204 °С.

*Figuerola-Valverde L., Diaz-Cedillo F., Garcia-Cervera E., Pool-Gomez E., Rosas-Nexticapa M., Lopez-Ramos M. // Asian J. Chem. – 2014. – Vol. 26. – P. 4959-4962.*

#### 2.2.4. Альдегид Виланда-Гумлиха и его производные

##### 11-Гидроксииминострихнин, альдегид Виланда-Гумлиха, гликоль Виланда-Гумлиха



К суспензии 112 г мелкоизмельченного стрихнина в 1 л абсолютного спирта и 200 мл изоамилнитрита, помещенной в колбу объемом 5 литров с мешалкой, прибавляли в течение нескольких часов при 70 °С раствор этилата натрия, приготовленный из 1.5 л абсолютного спирта и 31 г натрия. После полного добавления реакцию перемешивали 4 ч, затем прозрачный коричневый раствор концентрировали при пониженном давлении до небольшого объема и к остатку добавляли 1.5 л воды. Смесь подкисляли уксусной кислотой, отделяли верхний слой изоамилового спирта и спирт несколько раз промывали разбавленной уксусной кислотой. Объединенный водный раствор (~2 л) обрабатывали древесным углем, фильтровали и затем подщелачивали аммиаком. Кристаллический осадок отфильтровывали, промывали последовательно водой, метанолом и эфиром. Получали 84 г соединения (1) в виде порошка светло-коричневого цвета.

Полученное соединение (1) добавляли к разбавленной соляной кислоте, приготовленной из 22 мл концентрированной кислоты и 600 мл воды. Смесь нагревали с углем до кипения, затем фильтровали и охлаждали. Выпавший гидрохлорид в виде крупных игл желтого цвета отфильтровывали и сушили при 100 °С, получая 70 г порошка желтоватого цвета. Часть сухого гидрохлорида (20 г) медленно добавляли при комнатной температуре к 60 мл тионилхлорида. После полного растворения гидрохлорида реак-



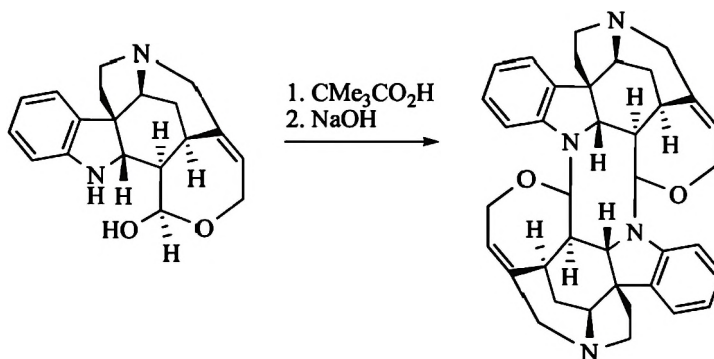
ционную смесь выливали на лед при интенсивном перемешивании и перемешивали до образования кристаллического осадка. Гидрохлорид (17 г) отфильтровывали, промывали метанолом и эфиром. Затем его растворяли в 400 мл горячей воды, содержащей 10 г ацетата натрия и раствор кипятили в атмосфере азота 16 ч. После охлаждения раствор подщелачивали водным аммиаком и экстрагировали хлороформом. Объединенный экстракт концентрировали в вакууме при минимально возможной температуре, остаток растирали с небольшим количеством ацетона и отфильтровывали. Альдегид Виланда-Гумлиха (2) (5.7 г) кристаллизовали из чистого хлороформа в виде содержащих растворитель бесцветных призм.

а. Раствор 4 г альдегида (2), содержащий 1 молекулу хлороформа, в 80 мл абсолютного ТГФ добавляли к суспензии 1.4 г алюмогидрида лития в 100 мл того же растворителя. Реакционную смесь кипятили 2 ч и оставляли на ночь. Затем добавляли при перемешивании этилацетат и 60 мл 5%-ного раствора гидроксида натрия. Слой ТГФ быстро декантировали от нижнего водного слоя, после чего органический слой упаривали досуха, а остаток кристаллизовали из водного спирта. Получали 2.0 г гликоля (3) в виде бесцветных призм, т. пл. 251–253 °С.

б. Раствор 4 г альдегида (2) в 50 мл 80%-ного метанола добавляли к раствору 0.5 г боргидрида калия в 15 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при комнатной температуре, затем добавляли 20 мл воды и метанол упаривали. Во время упаривания гликоль (3) начинал кристаллизоваться, по окончании упаривания после охлаждения его отфильтровывали. Получали 2.7 г продукта с т. пл. 251–253 °С.

*Anet F.A.L., Robinson R. // J. Chem. Soc. – 1955. – P. 2253-2262.*

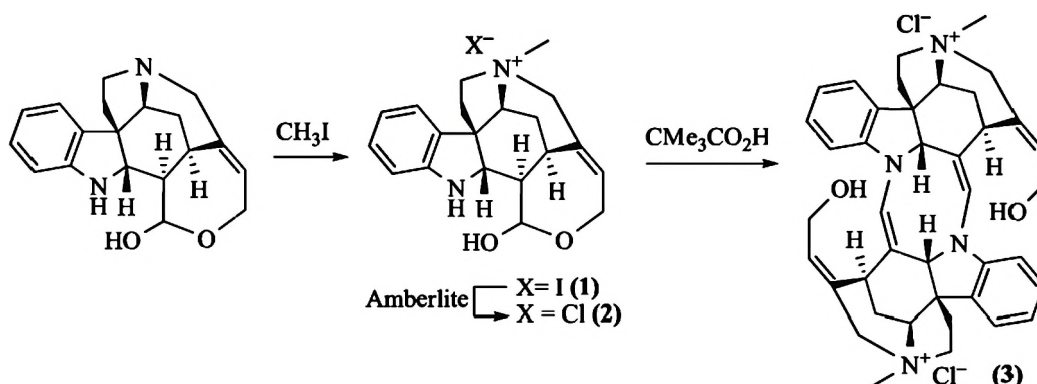
### Каракурин V



Смесь 300 мг альдегида Виланда-Гумлиха и 4 мл триметилуксусной кислоты нагревали в запаянной ампуле при 120 °С в течение 8 ч. Ампулу вскрывали, кислоту отгоняли в вакууме и добавляли воду. Раствор подщелачивали 1 М гидроксидом натрия и экстрагировали 5 раз хлороформом. Продукт очищали колоночной хроматографией на 25 г основной окиси алюминия IV степени активности (элюент – сначала смесь бензола и хлороформа 9:1, затем чистый  $\text{CHCl}_3$ , смесь  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  от 49:1 до 1:1). Выделяли чистый каракурин V (60 мг) близкий по характеристикам природному, выделенному из *Strychnos dolichothyrsa*.

*Verpoorte R., Svendsen A.B. // J. Pharm. Sci. – 1978. – Vol. 67. – P. 171-174.*

**Иодметилат альдегида Виланда-Гумлиха, хлорметилат альдегида Виланда-Гумлиха, дихлорид токсиферина I**



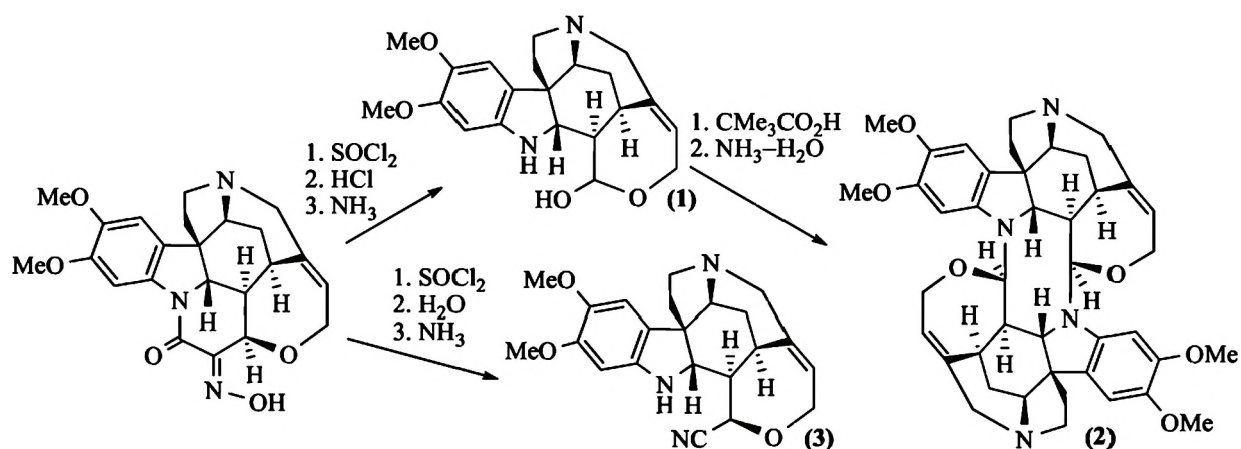
Альдегид Виланда-Гумлиха (1.1 г) растворяли в минимальном количестве метанола при 60 °С, полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли 6 мл иодметана. Реакционную смесь выдерживали 10 мин при комнатной температуре, затем 30 мин при 0 °С. Кристаллический продукт отфильтровывали и сушили. Получали 1.26 г иодметилата (1). Дополнительное количество соли может быть получено из маточника.

Раствор 0.2 г иодметилата в 100 мл воды пропускали через колонку, содержащую ионообменную смолу Amberlite IRA-400 в форме хлорида, затем ее дополнительно промывали водой. После упаривания объединенного элюата получали с количественным выходом хлорметилат (2),  $[\alpha]_D^{24} = -43$  (с 1.0, H<sub>2</sub>O).

Смесь 0.5 г соединения (2) и 4 мл триметилуксусной кислоты нагревали в запаянной ампуле при 120 °С в течение 16 ч. Ампулу вскрывали, кислоту отгоняли в вакууме, добавляли 2 мл воды, затем упаривали досуха. Полученный сухой остаток из двух экспериментов растворяли в минимальном количестве горячего этанола и раствор упаривали в атмосфере азота до начала кристаллизации. Массу охлаждали до 0 °С и выдерживали при этой температуре 1 ч, кристаллы отфильтровывали и сушили. Получали 0.72 г (выход 72%) хлорида токсиферина I (3) ( $[\alpha]_D^{23} = -529$  (с 1.0, H<sub>2</sub>O)) идентичного по характеристикам природному, выделенному из *Strychnos toxifera*.

*Battersby A.R., Hodson H.F. // J. Chem. Soc. – 1960. – P. 736-741.*

**Альдегид 2,3-диметокси-Виланда-Гумлиха, 2,3,2',3'-тетраметоксиаракурин V, 17-(*R*)-циано-19,20-дидегидро-10,11-диметокси-17,18-эпоксиуран**



К 100 мл тионилхлорида при охлаждении баней со льдом добавляли в течение 20 мин 6.0 г (14 ммоль) (*E*)-2,3-диметил-11-гидроксииминострихнина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч, затем реагент удаляли при пониженном давлении при 40 °С, к остатку добавляли осторожно (выделение HCN) 200 мл 2 М раствора соляной кислоты. Полученную смесь перемешивали 3 ч при 100 °С, затем охлаждали, холодный раствор подщелачивали 25%-ным раствором аммиака и экстрагировали смесью хлороформа и бутанола (10:1) (5х100 мл). Объединенный экстракт промывали 50 мл воды, сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток в виде пены коричневого цвета очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия, содержащей 10%  $\text{H}_2\text{O}$  (элюент – смесь хлороформа и толуола 5:1). Получали 0.9 г (выход 17%) альдегида (1), т. пл. 210 °С (с разложением). В этих же условиях из 6.0 г (*E*)-11-гидроксииминострихнина получали 4.1 г (выход 80%) альдегида Виланда-Гумлиха, т. пл. 215 °С.

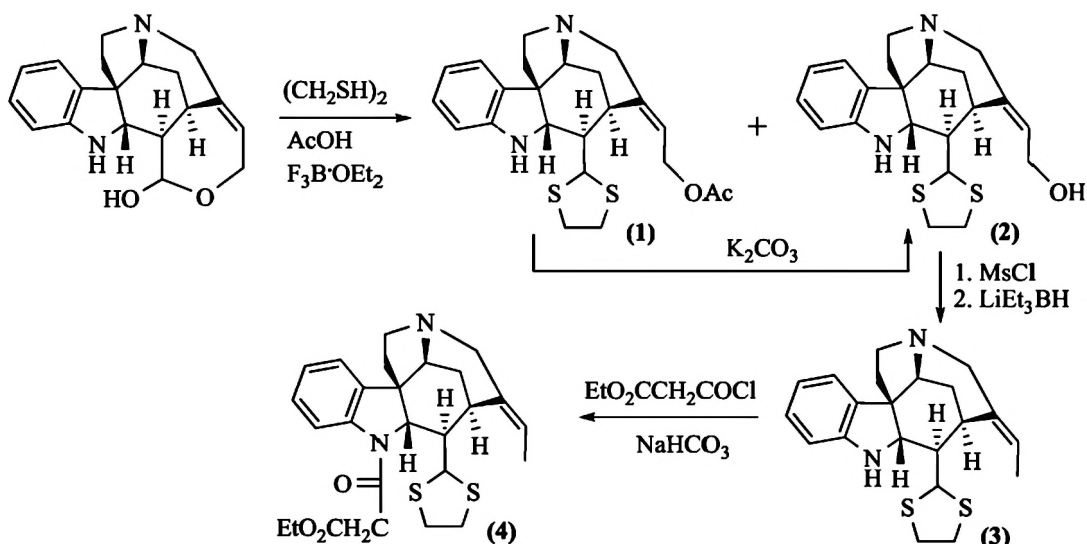
Смесь 600 мг (1.6 ммоль) соединения (1) и 5 г триметилюксусной кислоты нагревали в запаянной ампуле 14 ч при 105 °С. Ампулу охлаждали, вскрывали, к реакционной смеси добавляли 50 мл воды, при охлаждении подщелачивали 25%-ным раствором аммиака и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток в виде пены коричневого цвета очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия, содержащей 10%  $\text{H}_2\text{O}$  (элюент – смесь хлороформа и толуола 3:1). Получали 105 мг (выход 18%) соединения (2) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. >320 °С (с разложением).

К 100 мл тионилхлорида при охлаждении баней со льдом добавляли в течение 20 мин 8.5 г (20 ммоль) (*E*)-2,3-диметил-11-гидроксииминострихнина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч, затем реагент удаляли при пониженном давлении при 40 °С. К остатку добавляли 100 мл воды, затем 1 М раствор карбоната натрия до pH 3 и в реакционную смесь в течение 1.5 ч пропускали пар (осторожно, выделение HCN). Полученный раствор охлаждали, подщелачивали 25%-ным раствором аммиака и экстрагировали хлороформом (3х100 мл). Объединенный экстракт промывали 50 мл воды, сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток в виде пены

коричневого цвета очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия, содержащей 10% H<sub>2</sub>O (элюент – смесь хлороформа и толуола 1:1). Получали 1.7 г (выход 23%) соединения (3) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 188 °С;  $[\alpha]_D^{22} = -197$  (с 0.79, CHCl<sub>3</sub>)).

Zlotos D.P., Buller S., Stiefl N., Baumann K., Mohr K. // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47. – P. 3561-3571.

**16-(1,3-Дитиолан-2-ил)-17-нор-18-ацетокси-2β,16α-кур-19-ен, 16-(1,3-дитиолан-2-ил)-17-нор-18-гидрокси-2β,16α-кур-19-ен, 16-(1,3-дитиолан-2-ил)-17-нор-2β,16α-кур-19-ен, этиловый эфир 3-оксо-3-(16-(1,3-дитиолан-2-ил)-17-нор-2β,16α-кур-19-ен-1-ил)пропановой кислоты**



К 20.0 мг (0.064 ммоль) альдегида Виланда-Гумлиха в 58 мкл уксусной кислоты добавляли 0.1 мл 1,2-этандитиола и 0.1 мл эфирата трехфтористого бора и полученную смесь перемешивали в течение 10 ч. По окончании реакции к смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>, подщелачивали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем добавляли хлороформ. Органический слой отделяли, водный слой трижды экстрагировали хлороформом. Объединенную органическую фазу сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Получали 11.6 мг (выход 42%) соединения (1) ( $[\alpha]_D^{24} = -149.5$  (с 0.14, CHCl<sub>3</sub>)) и 10.9 мг (выход 44%) соединения (2) ( $[\alpha]_D^{24} = -119.8$  (с 0.13, CHCl<sub>3</sub>)).

К раствору 180.8 мг (0.420 ммоль) соединения (1) в метаноле добавляли 59.2 мг (0.429 ммоль) карбоната калия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли воду и хлороформ. Органический слой отделяли, водный слой трижды экстрагировали хлороформом. Объединенную органическую фазу сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Получали 149.8 мг (выход 92%) соединения (2).

К раствору 20.5 мг (0.053 ммоль) соединения (2) в 3 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при охлаждении баней со льдом добавляли 9 мкл (0.065 ммоль) триэтиламина и 6 мкл (0.078 ммоль) мезилхло-

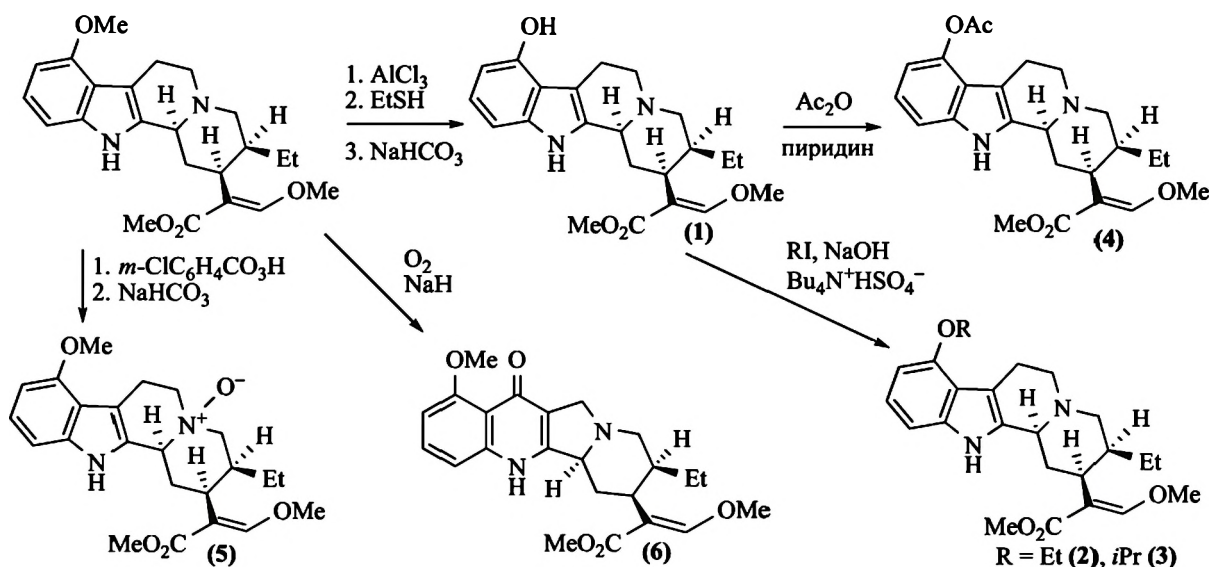
рида. Реакционную смесь перемешивали 30 мин, затем добавляли 0.15 мл 1 М раствора триэтилборгидрида лития (0.15 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1.5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили метанолом, разбавляли хлороформом и водой. Органический слой отделяли, водный слой трижды экстрагировали хлороформом. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Получали 11.9 мг (выход 60%) соединения (3),  $[\alpha]_D^{24} = -65.3$  (с 0.12,  $\text{CHCl}_3$ ).

К 375.7 мг (1.02 ммоль) соединения (3) в 25 мл дихлорметана и 16 мл 5%-ного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  добавляли 0.15 мл (1.172 ммоль) этилмалонилхлорида и реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяли, водный слой трижды экстрагировали хлороформом. Объединенную органическую фазу промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Получали 400.2 мг (выход 83%) соединения (4),  $[\alpha]_D^{24} = +43.1$  (с 0.18,  $\text{CHCl}_3$ ).

Kogure N., Suzuki Y., Wu Y., Kitajima M., Zhang R., Takayama H. // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 6523-6526.

## 2.2.5. Производные митрагинина

**9-Гидроксикоринантеидин, 9-этоксикоринантеидин, 9-изопропоксикоринантеидин, 9-ацетоксикоринантеидин, N-оксид митрагинина, метиловый эфир (E)-2-((5bS,7S,8S)-8-этил-1-метокси-12-оксо-5,5b,6,7,8,9,11,12-октагидроиндолизино[1,2-b]хинолин-7-ил)-3-метоксиакриловой кислоты**



К раствору 149 мг (0.375 ммоль) митрагинина в 3.0 мл безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 0 °C добавляли 300 мг (2.25 ммоль) хлорида алюминия с последующим добавлением 0.50 мл (419 мг, 6.75 ммоль) этилмеркаптана. Полученную мутную оранжево-коричневую смесь



нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли 30 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь интенсивно перемешивали до исчезновения темно-коричневого осадка, затем экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50 мл). Объединенный экстракт промывали 25 мл воды, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Получали 131 мг (выход 91%) чистого соединения (1) в виде аморфного твердого вещества светло-коричневого цвета.

К перемешиваемому раствору 32 мг (0.083 ммоль) соединения (1) в 3 мл бензола последовательно добавляли в атмосфере аргона при 0 °C 73 мкл 15%-ного водного раствора  $\text{NaOH}$  (0.249 ммоль), 8.4 мг (0.025 ммоль) гидросульфата тетрабутиламмония и 20 мкл (0.25 ммоль) иодэтана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем выливали в охлажденную воду и экстрагировали 3 раза хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  7:3). Получали 27 мг (выход 80%) соединения (2) в виде аморфного порошка.

К перемешиваемому раствору 30 мг (0.078 ммоль) соединения (1) в 3 мл бензола последовательно добавляли в атмосфере аргона при 0 °C 70 мкл 15%-ного водного раствора  $\text{NaOH}$  (0.234 ммоль), 8.4 мг (0.025 ммоль) гидросульфата тетрабутиламмония и 20 мкл (0.20 ммоль) 2-иодпропана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 8 ч, затем выливали в охлажденную воду и экстрагировали 3 раза хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  7:3). Получали 22 мг (выход 67%) соединения (3) в виде аморфного порошка.

Смесь 11 мг (0.028 ммоль) соединения (1) и 0.25 мл уксусного ангидрида в 0.5 мл сухого пиридина перемешивали в атмосфере аргона 1 ч при комнатной температуре, после чего упаривали в вакууме. К остатку добавляли 5%-ный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали 3 раза хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  97:3). Получали 9 мг (выход 76%) соединения (4) в виде аморфного порошка.

К перемешиваемому раствору 52 мг (0.13 ммоль) митрагинина в 1 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли в атмосфере аргона при –50 °C раствор 25 мг (0.16 ммоль) *мета*-хлорнадбензойной кислоты в 0.3 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре, затем выливали в охлажденный 5%-ный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  19:1). Получали 19 мг (выход 36%) *N*-оксида (5) в виде аморфного порошка.

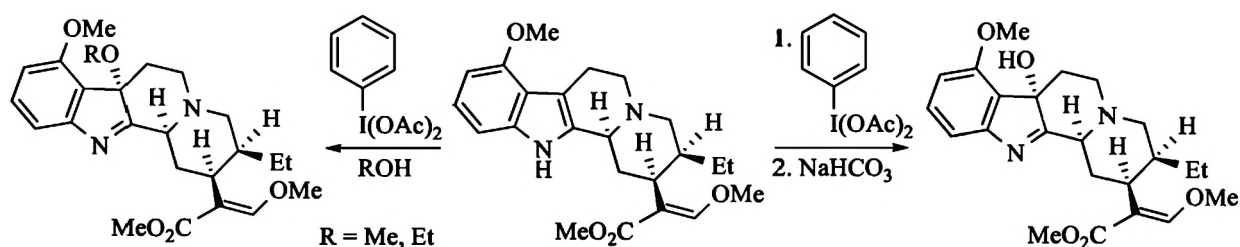
В перемешиваемую смесь 30 мг (0.075 ммоль) митрагинина и 15 мг (0.38 ммоль  $\text{SO}_2$  60%) гидроксида натрия в 0.5 мл сухого ДМФА пропускали воздух при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем реакционную смесь выливали в охлажденную воду и экстрагировали 5 раз хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  19:1). Получали 15 мг (выход 49%) соединения (6) в виде аморфного порошка.

Takayama H., Ishikawa H., Kurihara M., Kitajima M., Aimi N., Ponglux D., Koyama F., Matsumoto K., Moriyama T., Yamamoto L.T., Watanabe K., Murayama T., Horie S. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 1949-1956.

Kruegel A.C., Gassaway M.M., Kapoor A., Varadi A., Majumdar S., Filizola M., Javitch J.A., Sames D. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – Vol. 138. – P. 6754-6764.

### 7 $\alpha$ -Гидрокси-7H-митрагинин, 7 $\alpha$ -метокси-7H-митрагинин, 7 $\alpha$ -этокси-7H-митрагинин



Смесь 41.5 мг митрагинина и 33.8 мг диацетата иодбензола в 1.1 мл водного ацетонитрила перемешивали в атмосфере аргона при 0 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли охлажденной водой, подщелачивали 10%-ным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (1x5 см, элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  1:1). Получали 12.5 мг (выход 29%) 7 $\alpha$ -гидрокси-7H-митрагинина, идентичного природному образцу.

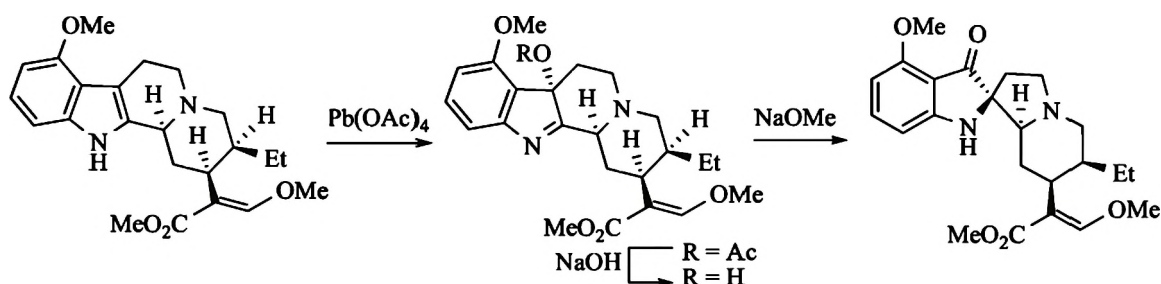
К раствору 30 мг (0.075 ммоль) митрагинина в 3 мл абсолютного метанола в атмосфере аргона при 0 °C прибавляли по каплям раствор 24 мг (0.075 ммоль) диацетата иодбензола в 1 мл абсолютного метанола. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем смесь выливали в охлажденную воду и экстрагировали 3 раза хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  7:3). Получали 31 мг (выход 96%) 7 $\alpha$ -метокси-7H-митрагинина в виде аморфного порошка.

Аналогично из митрагинина, проводя реакцию в этаноле в течение 1.5 ч, после хроматографии (элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  1:1) получали 18 мг (выход 53%) 7 $\alpha$ -этокси-7H-митрагинина в виде аморфного порошка.

Ponglux D., Wongseripipatana S., Takayama H., Kilcuchi M., Kurihara M., Kitajima M., Aimi N., Sakai S. // *Planta Med.* – 1994. – Vol. 60. – P. 580-581.

Takayama H., Ishikawa H., Kurihara M., Kitajima M., Aimi N., Ponglux D., Koyama F., Matsumoto K., Moriyama T., Yamamoto L.T., Watanabe K., Murayama T., Horie S. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 1949-1956.

# 7-Ацетоксимитрагинин, 7 $\alpha$ -гидрокси-7H-митрагинин, митрагинин псевдоиндоксил



К перемешиваемому раствору 500 мг (1.26 ммоль) митрагинина в 1 л сухого дихлорметана добавляли в атмосфере аргона при 0 °С 1547 мг (СОВ 91%, 3.15 ммоль) тетраацетата свинца. Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, затем выливали в охлажденную воду и экстрагировали 5 раз  $CH_2Cl_2$ . Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $MgSO_4$  и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на окиси алюминия (элюент –  $n-C_6H_{14}/AcOEt$  1:1). Получали 218 мг (выход 38%) 7-ацетоксимитрагинина в виде аморфного порошка и 16.3 мг (выход 3%) димерного продукта окисления. В другом эксперименте с загрузкой митрагинина 105 мг 7-ацетоксимитрагинин получали в виде аморфного порошка желтого цвета с выходом 50%.

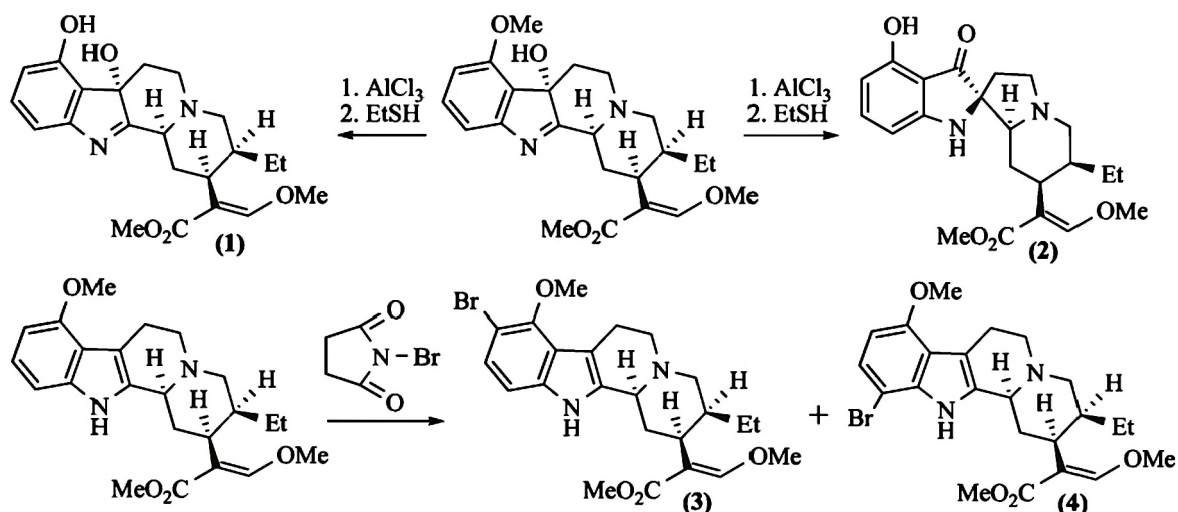
Смесь 70 мг (0.16 ммоль) ацетоксипроизводного и 0.3 мл 15%-ного водного раствора NaOH в 2 мл метанола перемешивали в атмосфере аргона при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в охлажденную воду и экстрагировали 5 раз хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент –  $n-C_6H_{14}/AcOEt$  3:2). Получали 62 мг (выход 95%) 7 $\alpha$ -гидрокси-7H-митрагинина в виде аморфного порошка.

Раствор 66 мг (0.16 ммоль) 7 $\alpha$ -гидрокси-7H-митрагинина и 19 мг (0.35 ммоль) метилата натрия в 6 мл абсолютного метанола кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в охлажденную воду и экстрагировали 3 раза хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $n-C_6H_{14}/AcOEt$  1:2). Получали митрагинин псевдоиндоксил (32 мг, выход 48%) в виде аморфного порошка.

Takayama H., Ishikawa H., Kitajima M., Aimi N. // *Chem. Pharm. Bull.* – 2002. – Vol. 50. – P. 960-963.

Takayama H., Ishikawa H., Kurihara M., Kitajima M., Aimi N., Ponglux D., Koyama F., Matsumoto K., Moriyama T., Yamamoto L.T., Watanabe K., Murayama T., Horie S. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 1949-1956.

**7,9-Дигидроксикоринантеиндин, 9-гидроксикоринантеиндин псевдоиндоксил, 10-броммитрагинин, 12-броммитрагинин**



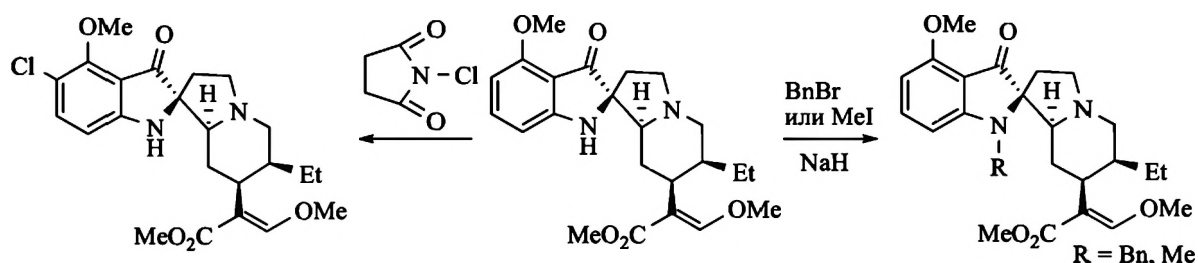
К перемешиваемому раствору 2.0 мг (0.0048 ммоль) 7α-гидрокси-7H-митрагинина в 50 мкл дихлорметана в атмосфере аргона при 0 °C добавляли последовательно 1.93 мг (0.0145 ммоль, 3 экв.) хлорида алюминия и 7 мкл (0.0946 ммоль, 19.6 экв.) этилмеркаптана. Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при комнатной температуре 5 ч, затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (сорбент пластинки – окись алюминия, элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  50:1). Выделяли 0.8 мг (выход 41%) соединения (1).

К перемешиваемому раствору 400 мг (0.97 ммоль) 7α-гидрокси-7H-митрагинина в 20 мл дихлорметана добавляли 1.29 г (10 экв.) хлорида алюминия, затем при 0 °C добавляли 1.39 мл (20 экв.) этилмеркаптана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч, затем медленно добавляли 30 мл воды. Водный слой отбрасывали, органический слой промывали 30 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ . сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток снова растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и очищали флэш-хроматографией (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  от 99:1 до 97:3). Выделяли 342 мг (выход 89%) соединения (2) в виде аморфного порошка желто-коричневого цвета.

К раствору 600 мг (1.51 ммоль) митрагинина в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли в атмосфере аргона 402 мг (1.5 экв.) N-бромсукцинимид. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре, затем подщелачивали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток снова растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и очищали флэш-хроматографией (элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  от 9:1 до 3:1). Выделяли 510 мг (выход 71%) соединения (3) и 87 мг (выход 12%) соединения (4) в виде аморфных твердых веществ светло-коричневого цвета.

Pasternak G., Majumdar S., Karimov R., Varadi A. Mitragynine analogs and uses thereof [Электронный ресурс]: патент WO 2016/176657 A1 – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2016176657A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20161103&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2016176657A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20161103&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Nov. 03, 2016).

**1-Бензилмитрагинин псевдоиндоксил, 1-метилмитрагинин псевдоиндоксил,  
10-хлормитрагинин псевдоиндоксил**



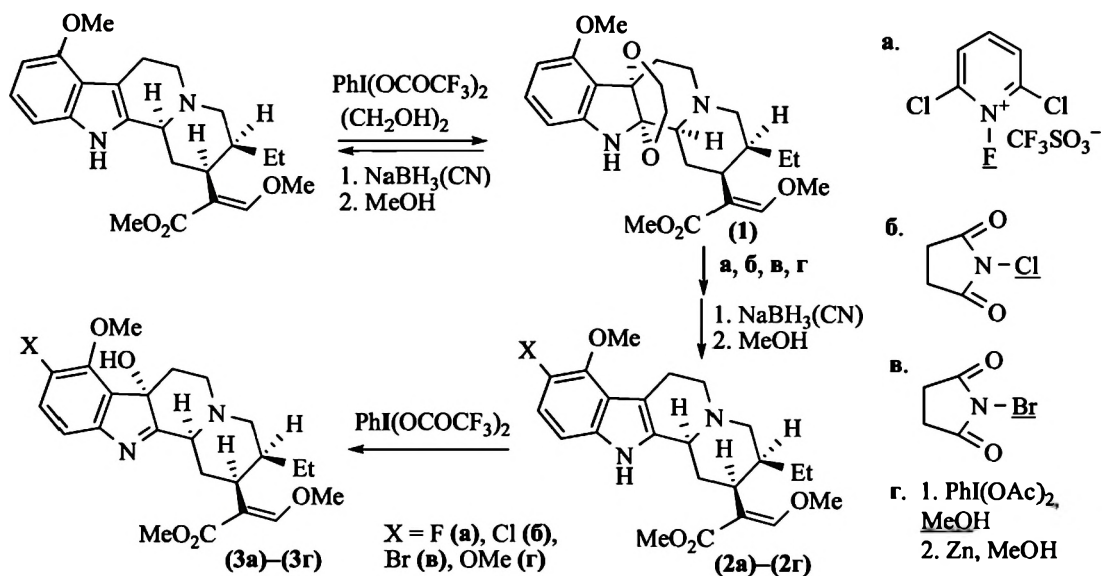
Митрагинин псевдоиндоксил (10.0 мг) растворяли в 0.5 мл ацетонитрила и добавляли 6 мг (10 экв.) гидроксида натрия. Суспензию перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем добавляли 7.2 мкл бензилбромид (2.5 экв.) и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. По окончании реакции смесь осторожно выливали в 20 мл холодной воды и экстрагировали 30 мл дихлорметана. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток снова растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и очищали флэш-хроматографией (элюент – от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1). Выделяли 1-бензилмитрагинин псевдоиндоксил (7.8 мг, выход 64%) в виде аморфного твердого вещества светло-желтого цвета. Аналогично, используя иодметан, получали 1-метилмитрагинин псевдоиндоксил, выход 58%.

Митрагинин псевдоиндоксил (5.0 мг) растворяли в 0.25 мл ледяной уксусной кислоты и добавляли в атмосфере аргона 4 мг (2.5 экв.) *N*-хлорсукцинимид. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре, затем подщелачивали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток снова растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и очищали препаративной ТСХ (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1). Выделяли 10-хлормитрагинин псевдоиндоксил (2.1 мг, выход 38%) в виде аморфного твердого вещества светло-желтого цвета.

*Pasternak G., Majumdar S., Karimov R., Varadi A. Mitragynine analogs and uses thereof [Электронный ресурс]: патент WO 2016/176657 A1 – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2016176657A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20161103&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2016176657A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20161103&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Nov. 03, 2016).*



**10-Фтормитрагинин, 10-хлормитрагинин, 10-броммитрагинин, 10-метоксимитрагинин, 7α-гидрокси-7H-10-фтормитрагинин, 7α-гидрокси-7H-10-хлормитрагинин, 7α-гидрокси-7H-10-броммитрагинин, 7α-гидрокси-7H-10-метоксимитрагинин**



**Соединение (1).** К раствору 102 мг (0.26 ммоль) митрагинина в 2.0 мл сухого ацетонитрила добавляли в атмосфере аргона при 0 °С 2.0 мл сухого этиленгликоля и 113.5 мг (0.26 ммоль) бис(трифторацетата) иодбензола. Смесь перемешивали 1 ч при 0 °С, затем к смеси добавляли охлажденный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  7:3). Выделяли 120.4 мг (выход количественный) мостикового соединения (1) в виде бесцветного аморфного порошка. Его частично перекристаллизовывали из ацетона в виде призм бледно-желтого цвета, т. пл. 169–172 °С.

К перемешиваемому раствору 24.6 мг (0.053 ммоль) соединения (1) в 0.6 мл ледяной уксусной кислоты добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре 19.2 мг (0.29 ммоль) цианоборгидрида натрия и смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 20 мкл метанола, смесь кипятили с обратным холодильником при 90 °С в течение 4 ч, после чего выливали в холодный водный раствор аммиака и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  1:1). Выделяли 21.7 мг (количественный выход) митрагинина, идентичного природному образцу.

**Соединение (2a).** К раствору 20.6 мг (0.045 ммоль) соединения (1) в 0.4 мл сухого дихлорметана добавляли в атмосфере азота при 0 °С 17.0 мг (0.054 ммоль) трифлата *N*-фтор-2,6-дихлорпиридиния и 47 мкл нитрометана. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при указанной температуре, затем к ней добавляли еще 4.8 мг (0.015 ммоль) реагента и перемешивали 46.5 ч при 0 °С. Смесь выливали в холодный насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт про-

мывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (элюент – *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/AcOEt 4:1). Выделяли 11.3 мг (выход 53%) промежуточного мостикового соединения в виде бесцветного аморфного порошка и 2.2 мг (11%) исходного соединения.

К перемешиваемому раствору 168 мг (0.35 ммоль) этого соединения в 3.5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре 46.7 мг (0.71 ммоль) цианоборгидрида натрия, а через 15 мин еще 46.7 мг (0.71 ммоль) реагента. Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере 1 ч при комнатной температуре, затем к ней добавляли 45 мкл метанола, смесь нагревали с обратным холодильником 7 ч при 70 °С, после чего выливали в холодный водный раствор аммиака и экстрагировали 4 раза хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (элюент – *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/AcOEt от 7:3 до 1:1). Выделяли 131.3 мг (выход 89%) соединения (**2a**) в виде бесцветного аморфного порошка.

**Соединение (2b).** К раствору 106 мг (0.23 ммоль) соединения (**1**) в 2.0 мл ледяной уксусной кислоты добавляли в атмосфере аргона 38.7 мг (0.29 ммоль) *N*-хлорсукцинимид и реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре. После добавления тиосульфата натрия смесь выливали в холодный водный раствор аммиака и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией на аминосиликагеле (элюент – *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/AcOEt 9:1). Выделяли 100.7 мг (выход 88%) промежуточного мостикового соединения, содержащего атом хлора в положении 10, и 13.2 мг (11%) его изомера, содержащего атом хлора в положении 12, в виде бесцветных аморфных порошков.

К перемешиваемому раствору 14.7 мг (0.03 ммоль) выделенного основного продукта в 0.5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре 4.0 мг (0.06 ммоль) цианоборгидрида натрия, а через 15 мин еще 4.0 мг (0.06 ммоль) реагента. Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере 1 ч при комнатной температуре, затем к ней добавляли 40 мкл метанола, смесь кипятили с обратным холодильником 18.5 ч при 90 °С, после чего выливали в холодный водный раствор аммиака и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/AcOEt 1:1). Выделяли 11.7 мг (выход 91%) соединения (**2b**) в виде бесцветного аморфного порошка.

**Соединение (2в).** К раствору 101 мг (0.22 ммоль) соединения (**1**) в 2.0 мл сухого ДМФА добавляли в атмосфере аргона 43.2 мг (0.24 ммоль) *N*-бромсукцинимид и реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией на аминосиликагеле (элюент – *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/AcOEt 9:1). Выделяли 90 мг (выход 75%) промежуточного мостикового соединения, содержащего атом брома в положении 10, и 29 мг (24%) его изомера, содержащего атом брома в положении 12, в виде бесцветных аморфных порошков.

К перемешиваемому раствору 12.1 мг (0.023 ммоль) выделенного основного продукта в 0.4 мл ледяной уксусной кислоты добавляли в атмосфере аргона при комнатной тем-

пературе 3.0 мг (0.045 ммоль) цианоборгидрида натрия, а через 15 мин еще 3.0 мг (0.045 ммоль) реагента. Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере 1 ч при комнатной температуре, затем к ней добавляли 20 мкл метанола, смесь кипятили с обратным холодильником 12 ч при 90 °С, после чего выливали в холодный водный раствор аммиака и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $MgSO_4$  и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (элюент –  $n-C_6H_{14}/AcOEt$  от 7:3 до 1:1). Выделяли 10.3 мг (выход 96%) соединения (**2в**) в виде бесцветного аморфного порошка.

**Соединение (2г).** К раствору 50.8 мг (0.11 ммоль) соединения (**1**) в 2 мл абсолютно сухого метанола и 0.5 мл сухого дихлорметана добавляли в атмосфере аргона 73.2 мг (0.22 ммоль) диацетата иодбензола. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0 °С, затем выливали в насыщенный раствор  $NaHCO_3$  и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $MgSO_4$  и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $CHCl_3/MeOH$  49:1). Выделенный остаток после упаривания фракций (39.4 мг) растворяли в 3.0 мл абсолютного метанола и добавляли 445 мг активного цинка. Реакционную смесь кипятили 85 ч в атмосфере азота, затем фильтровали через слой цеолита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли концентрированный раствор  $NaHCO_3$  и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $MgSO_4$  и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (элюент –  $AcOEt$ ). Выделяли 34.5 мг (выход 64%) мостикового соединения в виде аморфного порошка.

К перемешиваемому раствору 41.2 мг (0.084 ммоль) этого соединения в 1.0 мл ледяной уксусной кислоты добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре 11.2 мг (0.17 ммоль) цианоборгидрида натрия, а через 15 мин еще 11.2 мг (0.17 ммоль) реагента. Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере 1 ч при комнатной температуре, затем к смеси добавляли 40 мкл метанола, смесь кипятили с обратным холодильником 5 ч при 90 °С, после чего выливали в холодный водный раствор аммиака и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $MgSO_4$  и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (элюент –  $n-C_6H_{14}/AcOEt$  7:3), затем хроматографией на силикагеле (элюент –  $n-C_6H_{14}/AcOEt$  3:2). Выделяли 23.2 мг (выход 64%) соединения (**2г**) в виде бесцветного аморфного порошка.

**Соединения (3а)–(3г).** К перемешиваемому раствору 51.8 мг (0.12 ммоль) соединения (**2а**) в 1.7 мл ацетонитрила и 0.6 мл воды прибавляли по каплям в атмосфере азота при 0 °С раствор 56.0 мг (0.13 ммоль) бис(трифторацетата) иодбензола в 0.5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0 °С, затем выливали в холодный насыщенный раствор  $NaHCO_3$  и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $MgSO_4$  и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (элюент –  $n-C_6H_{14}/AcOEt$  от 7:3 до 1:1). Выделяли 30.2 мг (выход 56%) соединения (**3а**) в виде бесцветного аморфного порошка.

К перемешиваемому раствору 23.1 мг (0.053 ммоль) соединения (**2б**) в 0.9 мл ацетонитрила и 0.3 мл воды прибавляли по каплям в атмосфере азота при 0 °С раствор 26.1

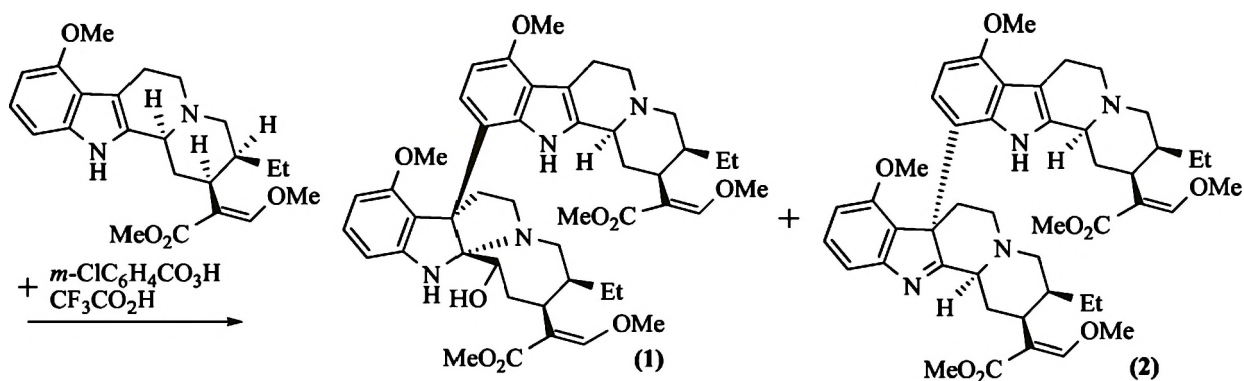
мг (0.059 ммоль) бис(трифторацетата) иодбензола в 0.2 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при указанной температуре, затем добавляли еще 2.3 мг (0.005 ммоль) реагента и смесь перемешивали 3.5 ч при 0 °С. Смесь выливали в холодный насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  3:2). Выделяли 12.8 мг (выход 54%) соединения (3б) в виде бесцветного аморфного порошка.

К перемешиваемому раствору 13.9 мг (0.029 ммоль) соединения (2в) в 0.5 мл ацетонитрила и 0.2 мл воды прибавляли по каплям в атмосфере азота при 0 °С раствор 12.9 мг (0.029 ммоль) бис(трифторацетата) иодбензола в 0.2 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при указанной температуре, затем добавляли еще 1.3 мг (0.003 ммоль) реагента и смесь перемешивали 3.5 ч при 0 °С. После стандартной обработки выделяли 4.8 мг (выход 33%) соединения (3в) и 0.6 г исходного соединения.

К перемешиваемому раствору 21.5 мг (0.050 ммоль) соединения (2г) в 3.0 мл ацетонитрила и 1.0 мл воды прибавляли по каплям в атмосфере азота при 0 °С раствор 22.7 мг (0.051 ммоль) бис(трифторацетата) иодбензола в 1.0 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при указанной температуре. После стандартной обработки выделяли 4.4 мг (выход 20%) соединения (3г) в виде бесцветного аморфного порошка.

*Takayama H., Misawa K., Okada N. Ishikawa H., Kitajima M., Hatori Y., Murayama T., Wongseripipatana S., Tashima K., Matsumoto K., Horie S. // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8. – P. 5705-5708.*

**(2E,2'E)-Диметил 2,2'-((2S,2'S,3S,3'S,7aS,12bS,12'bS)-3,3'-диэтил-8,8'-диметокси-1',2,2',3,3',4,4',6,6',7,7',12b,12',12'b-тетрадекагидро-1H-7a,11'-бинндоло[2,3-a]хинолизин-2,2'-диил)бис(3-метоксиакрилат)**



К перемешиваемому раствору 100 мг (0.25 ммоль) митрагинина в 4.0 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли в атмосфере аргона 0.1 мл трифторуксусной кислоты, а через 5 мин при –40 °С добавляли при помощи шприца раствор 44.0 мг (0.18 ммоль) *мета*-хлорнадбензойной кислоты в 1.0 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при –40 °С, затем добавляли 10 мкл диметилсульфида и холодную смесь выливали в разбавленный раствор аммиака и экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток

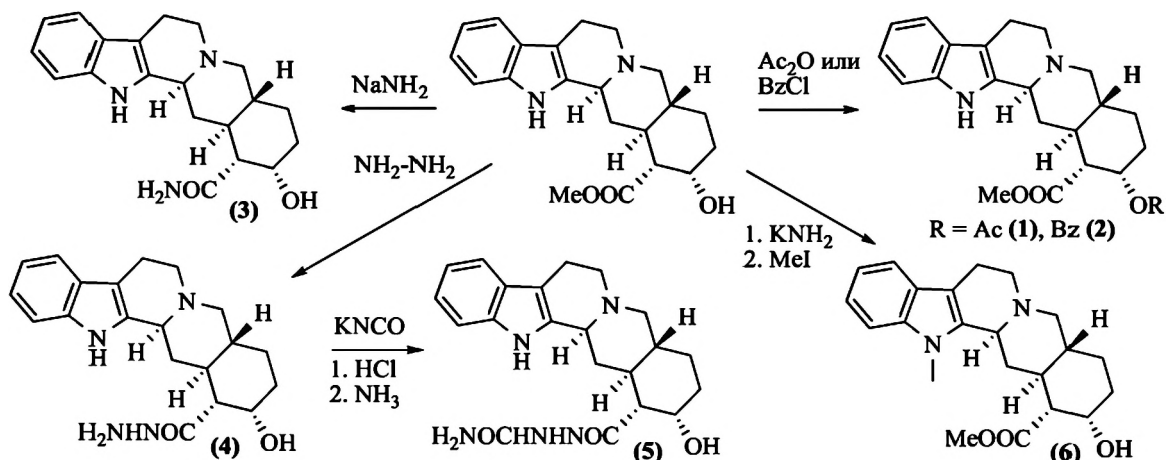


разделяли колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  7:3). Выделяли 29.1 мг (выход 29%) соединения (1) и 5.8 мг (выход 9%) соединения (2) в виде аморфных порошков.

*Ishikawa H., Kitajima M., Takayama H. // Heterocycles. – 2004. – Vol. 63. – P. 2597-2604.*

## 2.2.6. Производные иохимбина

**О-Ацетилюохимбин, О-бензоилюохимбин, амид иохимбиновой кислоты, гидразид иохимбиновой кислоты, карбамоилгидразид иохимбиновой кислоты, 1-метилюохимбин**



Раствор 1.7 г иохимбина в 20 мл безводного пиридина и 10 мл уксусного ангидрида оставляли на ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме до небольшого объема, к остатку добавляли воду и подщелачивали раствором аммиака. Выпавший эфир отфильтровывали и перекристаллизовывали дважды из этанола. Получали 0.9 г ацетата (1) (т. пл. 215–220 °С;  $[\alpha]_D^{25} = +16.7$  (с 1, EtOH)).

К охлажденному раствору 7 г иохимбина в 70 мл пиридина прибавляли по каплям 7 мл свежеперегнанного бензоилхлорида. Охлаждение убирали и смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. После упаривания в вакууме около 50 мл пиридина к концентрату добавляли 100 мл ледяной воды и 300 мл этилацетата, а затем медленно при перемешивании прибавляли 5%-ный водный раствор KOH до щелочной реакции водного слоя. Слой этилацетата отделяли и встряхивали с 5%-ной соляной кислотой, что привело к выпадению аморфного гидрохлорида коричневого цвета. Его отфильтровывали и растирали с избытком 5%-ного раствора NaOH (финальный pH ~9) в присутствии этилацетата. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили и упаривали в вакууме досуха. Смолистый остаток коричневого цвета растворяли в горячем этаноле, к раствору добавляли воду до помутнения и охлаждали. Получали 5.2 г соединения (2), которое дополнительно очищали перекристаллизацией из водного этанола, т. пл. 166–167 °С.

Иохимбин (2 г) перемешивали с суспензией амида натрия, приготовленной из 2 г натрия, в 30 мл жидкого аммиака (реакционную колбу охлаждали баней со смесью этанола и сухого льда). Через 1 ч охлаждение убирали, аммиак упаривали, к остатку добавляли при перемешивании 50 г ледяной воды. Амид отфильтровывали, растворяли в



30 мл горячего этанола и горячий раствор фильтровали для удаления оксидов железа, образующихся из необходимых для образования амида натрия солей железа. К горячему фильтрату добавляли воду до появления мути и фильтрат охлаждали. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из водного спирта. Получали 1.7 г амида (3) (т. пл. 165–170 °С;  $[\alpha]_D = -12.3$  (с 1, EtOH)).

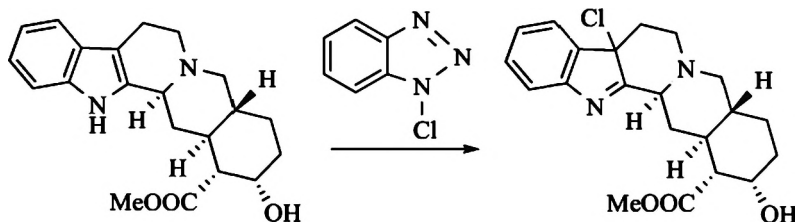
Смесь 5 г иохимбина, 5 мл безводного гидразина и 25 мл метанола кипятили в течение 4 дней. По окончании реакции (контроль по ТСХ) смесь разбавляли водой, сырой продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из водного этанола. Получали 3.2 г гидразида (4) (т. пл. 175–180 °С;  $[\alpha]_D = +5.3$  (с 1, CHCl<sub>3</sub>)).

Соединение (4) (2 г) растворяли в 50 мл воды, содержащей 1 мл концентрированной соляной кислоты, и к раствору добавляли порциями в течение 15 мин 1 г цианата калия. Через 15 мин после добавления раствор подщелачивали водным аммиаком и отфильтровывали 1.7 г сырого соединения (5), которое очищали перекристаллизацией из водного метанола.

К перемешиваемому и охлаждаемому раствору амида калия, приготовленному из 0.85 г калия, в 50 мл жидкого аммиака добавляли 6 г иохимбина. Смесь перемешивали 5 мин, после чего прибавляли по каплям раствор 1.3 мл иодметана в 20 мл абсолютно-го эфира. После полного прибавления реакционную смесь перемешивали 0.5 ч, затем аммиак упаривали. К остатку добавляли холодную воду и сырой продукт отфильтровывали. Отмечена его низкая растворимость в ацетоне и спирте. Примесь оксида железа из продукта удаляли растворением в хлороформе с последующим фильтрованием раствора. После упаривания растворителя получали смолистое вещество, которое превращали в кристаллический порошок при перемешивании в горячем этаноле. Получали 5 г 1-метилюхиимбина (6) (т. пл. 240–245 °С;  $[\alpha]_D = +3.1$  (с 1. CHCl<sub>3</sub>)).

Huebner C.F., Lucas R., MacPhillamy H.B., Troxell H.A. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – Vol. 77. – P. 469-472.

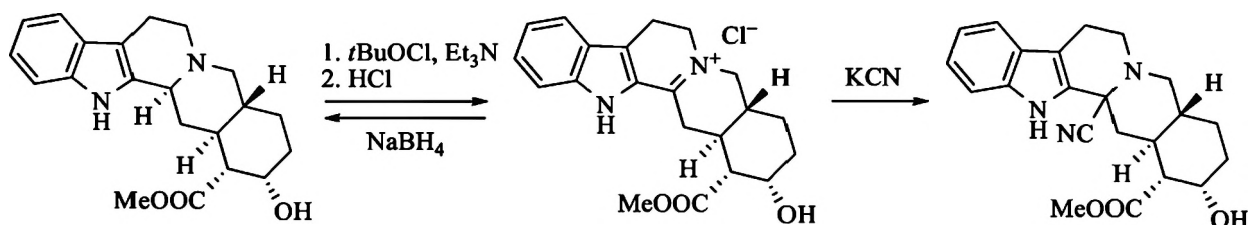
### 7-Хлор-7H-иохимбин



К перемешиваемому раствору 102 мг иохимбина в 7 мл дихлорметана добавляли 49 мг 1-хлорбензотриазола в 7 мл дихлорметана. Через 40 мин растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 5 мл метанола, раствор добавляли при энергичном встряхивании к 20 мл 10%-ного раствора карбоната натрия и экстрагировали эфиром (3x10 мл). Объединенный экстракт промывали 20 мл воды, сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали 112 мг (выход 99.7%) 7-хлор-7H-иохимбина в виде пены бледно-желтого цвета.

Lichman K.V. // *J. Chem. Soc. C.* – 1971. – P. 2539-2540.

### Хлорид 3,4-дегидроиохимбина, иохимбин, 3-цианоиохимбин



Перемешиваемый раствор 17.7 г иохимбина (0.05 ммоль) и 7 мл триэтиламина в 350 мл сухого дихлорметана охлаждали до  $-10^{\circ}\text{C}$  и к нему в течение 45 мин прибавляли раствор 7 мл *трет*-бутилгипохлорита в 50 мл сухого четыреххлористого углерода. После прибавления реакционную смесь выдерживали 15 мин при комнатной температуре, затем промывали водой (2x50 мл) и сушили. Растворители упаривали в вакууме, масляный остаток растворяли в 75 мл абсолютного этанола и добавляли этанольный раствор хлороводорода. После добавления эфира выпавший хлорид 3,4-дегидроиохимбина отфильтровывали. Сырой продукт (17.4 г) перекристаллизовывали из смеси метанола и эфира. Получали 17.0 г очищенного продукта в виде игл желтого цвета (т. пл.  $268\text{--}270^{\circ}\text{C}$  (с разложением);  $[\alpha]_D^{20} = +213$  (с 1.0, H<sub>2</sub>O)).

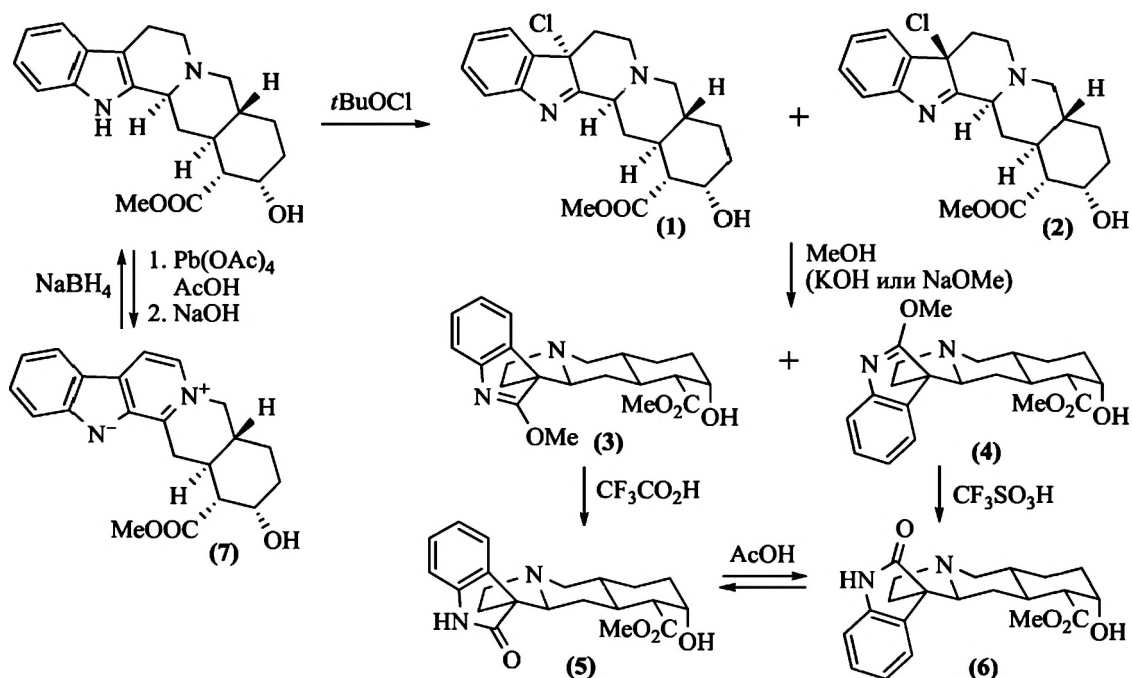
К перемешиваемому раствору 777 мг хлорида 3,4-дегидроиохимбина в 20 мл метанола прибавляли по каплям 1 мл 10%-ного метанольного раствора боргидрида натрия. Из бесцветного раствора продукт восстановления осаждали добавлением 50 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Получали 525 мг иохимбина в виде кристаллов белого цвета (т. пл.  $234\text{--}235.5^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +102$  (с 1.0, пиридин)).

К перемешиваемому раствору 7.8 г хлорида 3,4-дегидроиохимбина в 200 мл 50%-ного водного метанола добавляли при комнатной температуре раствор 4.0 г цианида калия в 100 мл 50%-ного водного метанола. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре и оставляли стоять еще 1 ч. Кристаллический осадок отфильтровывали, промывали 50%-ным водным метанолом (2x50 мл), затем 50 мл метанола и сушили на воздухе. После перекристаллизации из ацетонитрила и высушивания в течение 2 ч в вакууме получали 4.6 г 3-цианоиохимбина (т. пл.  $178\text{--}185^{\circ}\text{C}$  (с разложением);  $[\alpha]_D = +47$  (с 0.60, пиридин)).

Godfredsen W.O., Vangedal S. // *Acta Chem. Scand.* – 1956. – Vol. 10. – P. 1414-1421.

Shavel J.J., Zinnacs H. 3-cyano-substituted yohimbane alkaloids [Электронный ресурс]: патент 3193555 USA. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=3193555A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19650706&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=3193555A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19650706&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Jul. 06, 1965).

(+)-7 $\alpha$ -Хлор-7*H*-иохимбин, (+)-7 $\beta$ -хлор-7*H*-иохимбин, иохимбин иминоэфир А, иохимбин иминоэфир В, иохимбин оксиндол А, иохимбин оксиндол В, (+)-3,4,5,6-тетрагидроиохимбин



К охлажденному до  $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$  раствору 210 мг (0.6 ммоль) иохимбина в 8 мл дихлорметана прибавляли по каплям в течение 15 мин 4 мл 0.15 М раствора *трет*-бутилгипохлорита в четыреххлористом углероде. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре 30 мин, затем добавляли 5 мл воды. органический слой отделяли, водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органические слои объединяли и упаривали. Остаток в виде пены желтого цвета (230 мг) разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – циклогексан/ТГФ/ $\text{Et}_3\text{N}$  20:8:3). Выделяли 123.3 мг (выход 55%) (+)-7 $\alpha$ -хлор-7*H*-иохимбина (1) (т. пл.  $77\text{ }^{\circ}\text{C}$  (из метанола);  $[\alpha]_D^{25} = +130.5$  (*c* 1.1,  $\text{CHCl}_3$ )) и 73.5 мг (выход 32%) (+)-7 $\beta$ -хлор-7*H*-иохимбина (2) (т. пл.  $82\text{--}85\text{ }^{\circ}\text{C}$  (из метанола);  $[\alpha]_D^{25} = +10$  (*c* 0.9,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору 90.6 мг (0.233 ммоль) соединения (1) в 2.5 мл метанола добавляли 0.5 мл 0.5 М водного раствора КОН. Реакционную смесь кипятили в атмосфере аргона в течение 30 мин, затем охлаждали до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , добавляли 8 мл воды и экстрагировали хлороформом. Органический экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Остаток в виде пены коричневого цвета (68.1 мг) разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$  7:2:1). Выделяли 27.8 мг (выход 32%) более полярного соединения (+)-(3) (т. пл.  $184\text{--}186\text{ }^{\circ}\text{C}$  (из метанола);  $[\alpha]_D^{25} = +88$  (*c* 0.9,  $\text{CHCl}_3$ )) и 28.8 мг (выход 35%) менее полярного соединения (–)-(4) (т. пл.  $95\text{--}96\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -49$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )). При проведении реакции без основания в метаноле (40 ч кипячения) соотношение изомеров (3)/(4) было 1.5:1, а при проведении реакции в 0.5 М метанольном растворе метилата натрия при комнатной температуре в течение 30 мин получали только соединение (3). Соединения (3) и (4) также получали из соединения (2) при проведении

реакции при комнатной температуре в метаноле за 3 дня (11:9) и в 0.5 М метанольном растворе метилата натрия за 3 ч (1:3).

К раствору 30.3 мг (0.079 ммоль) соединения (4) в 2 мл дихлорметана добавляли 23 мг трифторметансульфокислоты в 1 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0 °С, добавляли еще 30 мг трифторметансульфокислоты и 0.5 мл воды и перемешивание продолжали еще 4 ч. Смесь подщелачивали концентрированным водным аммиаком до pH 10 и водный слой трижды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили карбонатом калия и упаривали. Получали сырой иохимбин оксиндол В (6) (25.7 мг, выход 88%, СОВ 95% по данным  $^1\text{H}$  ЯМР). После очистки хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  19:1) получали аналитический образец (т. пл. 215–218 °С;  $[\alpha]_D^{25} = -8.8$  (с 1.25,  $\text{CHCl}_3$ )).

Раствор 30.2 мг (0.079 ммоль) соединения (3) в 3 мл 10%-ной водной трифторуксусной кислоты кипятили 3.5 ч. После описанной выше обработки получали сырой иохимбин оксиндол А (5) (25.3 мг, выход 86%), не содержащий соединения (6). После очистки хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  19:1) и перекристаллизации из этилацетата получали аналитический образец (т. пл. 221–222 °С;  $[\alpha]_D^{25} = +58.5$  (с 1.1,  $\text{CHCl}_3$ )).

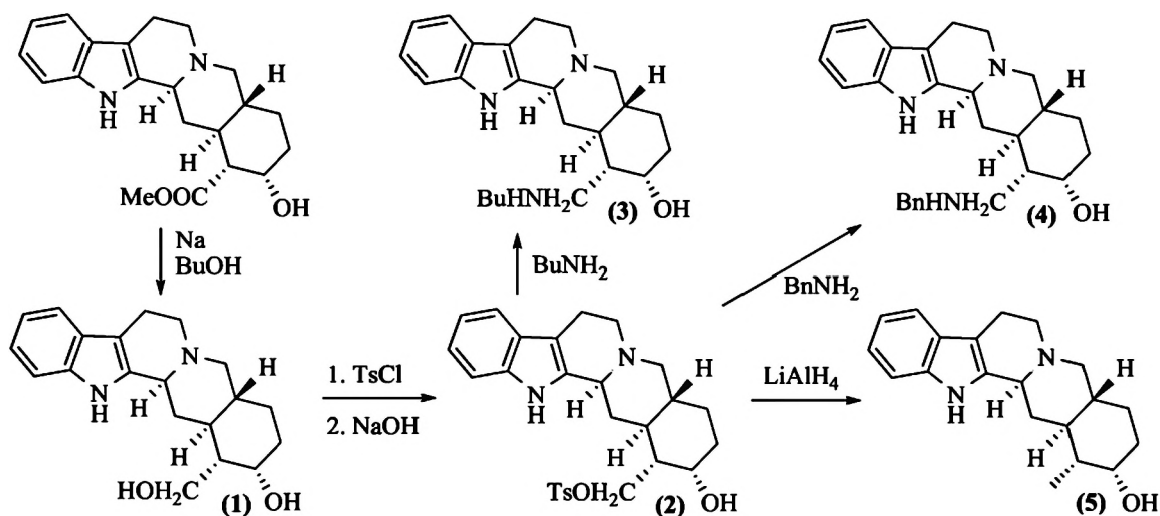
Раствор соединения (+)-(5) (15.5 мг) в 1.5 мл 10%-ной уксусной кислоты кипятили 2 ч. После описанного выше выделения выделяли 15 мг смеси (+)-(5)/(-)-(6) в соотношении 1:2.3.

К раствору 152 мг (0.43 ммоль) иохимбина в 10 мл уксусной кислоты добавляли 430 мг (0.97 ммоль) тетраацетата свинца. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона 1 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали при пониженном давлении (45 °С и 70 мм рт. ст.). К остатку добавляли 50%-ный раствор NaOH и хлороформ. Органический слой отделяли и упаривали. Получали 132 мг сырого соединения (7), которое использовали для проведения обратной реакции без дополнительной очистки. Для получения аналитического образца сырой продукт очищали хроматографией на основной окиси алюминия (элюент –  $\text{Me}_2\text{CO}/\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  2:1:1), продукт осаждали из  $\text{MeOH}/\text{AcOEt}$  при –20 °С и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре. Получали образец с т. пл. 260–264 °С,  $[\alpha]_D^{25} = +180$  (с 1.44,  $\text{MeOH}$ ).

К раствору 100 мг сырого соединения (7) в 5 мл метанола добавляли 10 мг боргидрида лития. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона 1 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали. Остаток дважды очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – 1) циклогексан/ТГФ/ $\text{Et}_3\text{N}$  20:12:3; 2)  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{NH}$  16:8:1). Выделяли 81.3 мг чистого иохимбина.

*Stahl R., Borschberg H.-J., Acklin P. // Helv. Chim. Acta. – 1996. – Vol. 79. – P. 1361-1378.*

**Иохимбиловый спирт, тозилат иохимбилового спирта, 16 $\alpha$ -(*n*-бутиламинометил) иохимбан-17 $\alpha$ -ол, 16 $\alpha$ -(бензиламинометил)иохимбан-17 $\alpha$ -ол, 16 $\alpha$ -метилюохимбан-17 $\alpha$ -ол**



К кипящему раствору 10 г иохимбина в 500 мл безводного *n*-бутилового спирта добавляли при перемешивании порциями 26 г натрия. После полного растворения натрия охлажденный раствор выливали в смесь 900 мл 5%-ной соляной кислоты и льда. Бутанол отгоняли с паром при пониженном давлении в атмосфере азота, к оставшемуся водному раствору добавляли водный аммиак с образованием смолистого осадка оранжевого цвета. Его отделяли, растворяли в смеси хлороформа и спирта, затем раствор упаривали досуха. Остаток растворяли в абсолютном этаноле и в нагретый на водяной бане раствор пропускали ток сухого хлороводорода. После охлаждения осадок отделяли, получали 2.5 г гидрохлорида иохимбилового спирта в виде игл желтого цвета. После перекристаллизации из абсолютного метанола получали чистую соль (т. пл. 306–309 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{27} = +34$  (с 0.37, H<sub>2</sub>O)). Гидрохлорид растворяли в воде и подщелачивали водным аммиаком, получая гемигидрат иохимбилового спирта (1) в виде бесцветных пластин, т. пл. 204–206 °С (с разложением). Иохимбиловый спирт также получали с выходом 85–90%, восстанавливая иохимбин алюмогидридом лития.

К охлажденному раствору 2.0 г гемигидрата иохимбилового спирта (1) в 10 мл безводного пиридина прибавляли по каплям при перемешивании раствор 2.1 г перегнанного *para*-толуолсульфохлорида в 5 мл безводного пиридина. Через 4 ч добавляли хлороформ и абсолютный этанол и растворители упаривали в вакууме. Твердый остаток растворяли в абсолютном этаноле, полученный раствор красного цвета подщелачивали 5%-ным раствором NaOH и разбавляли несколькими объемами воды. Осадок белого цвета отделяли и перекристаллизовывали из абсолютного спирта. Получали 2.3 г соединения (2) в виде игл белого цвета,  $[\alpha]_D^{20} = +11$  (с 0.47, пиридин).

Раствор 13.0 г соединения (2) в 100 мл *n*-бутиламина кипятили 24 ч. По окончании кипячения основной объем амина упаривали при пониженном давлении, плотный сиропообразный остаток выливали в 500 мл воды. Сырой продукт отфильтровывали и трижды перекристаллизовывали из смеси ацетона и этанола. Получали 2.8 г (выход



27%) моногидрата соединения (3) в виде игл (т. пл. 160–162 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = +42.8$  (пиридин)).

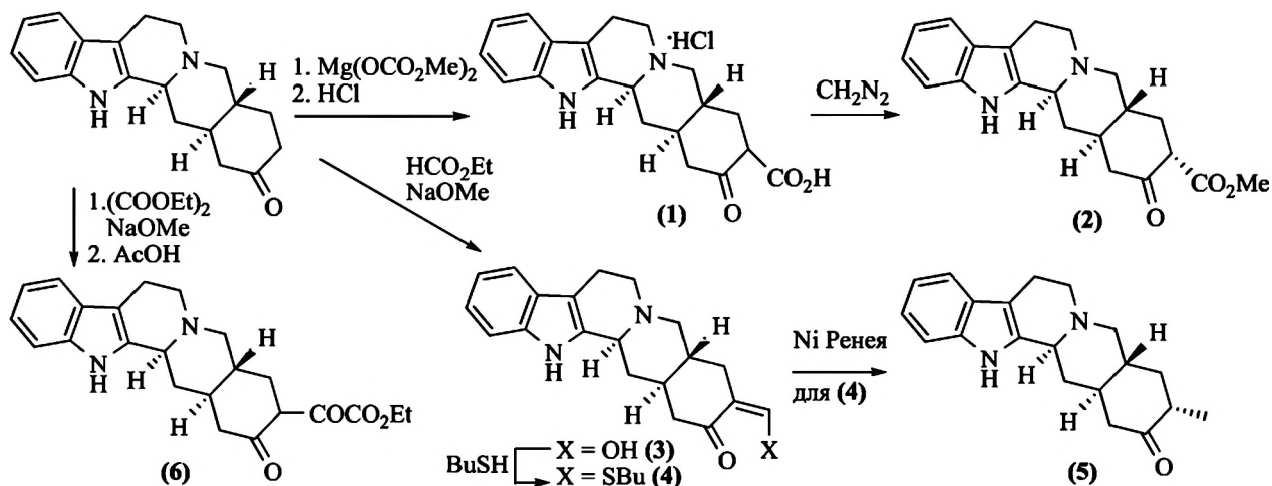
Раствор 7.8 г соединения (2) в 75 мл бензиламина нагревали на масляной бане при 121 °С в течение 22 ч. После частичного упаривания растворителя при пониженном давлении вязкое масло выливали в 250 мл воды. Осадок отфильтровывали и несколько раз перекристаллизовывали из смеси хлороформа и бензола. Получали 4.55 г (выход 67%) моногидрата соединения (4) (т. пл. 186–187 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = +25.0$  (пиридин)).

К смеси 2.0 г алюмогидрида лития в 40 мл абсолютного ТГФ прибавляли по каплям при перемешивании раствор 4.60 г соединения (2) в 120 мл ТГФ. После прибавления реакционную смесь кипятили 4.5 ч, затем осторожно добавляли воду и кипятили массу еще 1 ч. Жидкость декантировали от неорганических солей и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток кристаллизовали из 66%-ного этанола. Получали 1.87 г (выход 63%) 16 $\alpha$ -метилюхимбан-17 $\alpha$ -ола (5) (т. пл. 235 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{27} = -20.4$  (пиридин)).

Elderfield R.C., Gray A.P. // *J. Org. Chem.* – 1951. – Vol. 16. – P. 506-523.

Elderfield R.C., Hydorn A.E., Schenker E., Wickoff K.K. // *J. Org. Chem.* – 1959. – Vol. 24. – P. 1296-1301.

**Гидрохлорид иохимбан-17-он-18-карбоновой кислоты, метиловый эфир иохимбан-17-он-18 $\alpha$ -карбоновой кислоты, 18-гидроксиметилюхимбан-17-он, 18-(бутилтиометил)иохимбан-17-он, 18 $\alpha$ -метилюхимбан-17-он, 18-(2-этокси-2-оксоацетил)иохимбан-17-он**



Смесь 2.0 г (6.8 ммоль) иохимбан-17-она и 25 мл 2 М раствора диметилкарбоната магния в ДМФА нагревали при перемешивании в атмосфере азота при 130 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждали баней со льдом и медленно добавляли при охлаждении к перемешиваемой смеси 50 г льда и 30 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную колбу ополаскивали охлажденной смесью 2 мл воды и 1 мл концентрированной соляной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали 2 мл холодной 6

М соляной кислоты. После непродолжительного высушивания на воздухе и высушивания в вакууме над фосфорным ангидридом при комнатной температуре в течение 6 ч получали 2.71 г (выход 98%) гидрохлорида (**1**) в виде кристаллов коричневого цвета, т. пл. 292–294 °С (с разложением). Для очистки к 1.91 г сырого продукта добавляли 650 мл горячего метанола, фильтровали через пористый фильтр и к фильтрату добавляли 600 мл эфира. Смесь охлаждали и отфильтровывали 0.860 г (выход 45%) кристаллов белого цвета, т. пл. 314–317 °С (с разложением).

К охлажденной баней со льдом суспензии 0.500 г (1.30 ммоль) гидрохлорида (**1**) в 50 мл метанола добавляли 50 мл эфирного раствора диазометана (получали из 4.0 г нитрозометилмочевины и 8 мл 40%-ного раствора КОН, сушили КОН). Смесь оставляли при комнатной температуре на 10 мин, затем избыток диазометана разлагали, прибавляя по каплям ледяную уксусную кислоту. После упаривания в вакууме растворителей стеклообразный гигроскопичный остаток (0.598 г) растворяли в 15 мл метанола, и к кипящему раствору прибавляли по каплям воду до образования кристаллов белого цвета. После охлаждения кристаллы отфильтровывали, получали 0.201 г (выход 42%) эфира (**2**), т. пл. 186–188 °С (с разложением). Разбавлением фильтрата водой получали дополнительно 0.024 г (выход 5%) кристаллов. И наконец, фильтрат экстрагировали хлороформом (5x10 мл) и после упаривания хлороформа в вакууме выделяли стеклообразный остаток. Его растворяли в 2 мл кипящего метанола и раствор разбавляли 1 мл воды. После охлаждения отфильтровывали 0.102 г (выход 21%) кристаллов. Три порции кристаллов объединяли и перекристаллизовывали растворением в 4.5 мл метанола и добавлением к раствору 3 мл воды. После охлаждения отфильтровывали 0.211 г (выход 44%) соединения (**2**) в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 186–188 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = -157$  (с 1.0, MeOH)).

К охлажденной смеси 10.0 г иохимбан-17-она, 10.0 г метилата натрия и 300 мл бензола, высушенного над натрием, добавляли 14 мл этилформиата. После перемешивания в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 20 ч смесь выливали на 300 г льда и 200 мл воды. Органический слой отделяли и промывали 0.1 М раствором NaOH (3x100 мл). Промывки и водный слой объединяли и нейтрализовали при охлаждении ледяной уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы коричневого цвета (9.4 г, выход 83%) отфильтровывали. Дополнительную порцию кристаллов (1.8 г, 16%) получали из маточного раствора после оставления его на ночь в холодильнике. После нескольких перекристаллизаций из метанола и высушивания над фосфорным ангидридом в течение 10 ч получали соединение (**3**) в виде игл серого цвета (т. пл. 207–211 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = -238$  (с 1.03, ДМФА)).

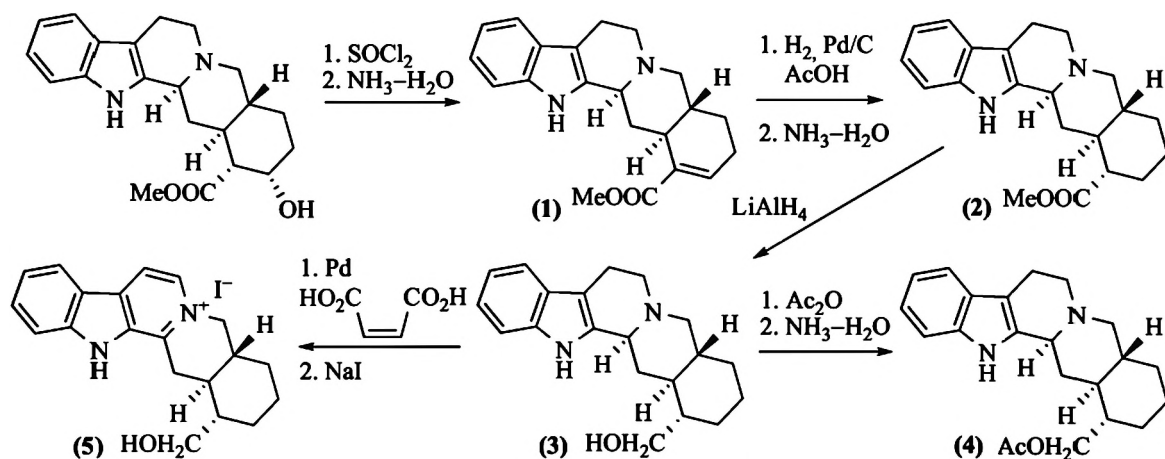
К смеси 0.663 г (2.0 ммоль) соединения (**3**), 2.0 г безводного сульфата магния и 5.0 мл 1-бутантиола добавляли 10 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, фильтровали и фильтрат выливали в холодную смесь 50 мл хлороформа и 100 мл 4 М раствора NaOH. Слой хлороформа отделяли, водный слой экстрагировали двумя 50 мл порциями хлороформа. Объединенный экстракт сушили сульфатом магния и растворитель удаляли в вакууме. Получали 0.66 г кристаллов серого цвета. После перекристаллизации из ацетона получали 0.542 г (выход 69%) соединения (**4**) (т. пл. 216–219 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = -164$  (с 1.0, пиридин)).

Смесь ~9 г никеля Ренея, 0.80 г соединения (4) и 80 мл ацетона кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 7 ч, затем добавляли свежий катализатор (~1 г) и смесь кипятили еще 5 ч. Смесь фильтровали через слой цеолита, который тщательно промывали ацетоном. После концентрирования объединенного фильтрата в вакууме получали 0.50 г (выход 83%) кристаллов серого цвета. Их очищали колоночной хроматографией на 40 г окиси алюминия (активность III, элюент – хлороформ). Выделяли 0.42 г кристаллов белого цвета, которые перекристаллизовывали из смеси метанола и хлороформа. Получали 0.275 г (выход 46%) соединения (5) в виде игл белого цвета (т. пл. 292–298 °С;  $[\alpha]_D^{25} = -109$  (с 1.08, пиридин)).

Смесь 0.294 г (1.0 ммоль) иохимбан-17-она, 0.059 г (1.1 ммоль) метилата натрия и 1.0 мл (7.4 ммоль) свежеперегнанного диэтилового эфира щавелевой кислоты в 20 мл сухого бензола перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Красно-коричневую суспензию разбавляли 500 мл холодного безводного эфира и фильтровали, получая 0.346 г (выход 83%) неочищенной натриевой соли продукта с т. пл. >350 °С. Соль (7.56 г), полученную из 5.0 г иохимбан-17-она, растворяли в 150 мл холодной воды, содержащей несколько капель 10 М раствора NaOH и быстро промывали этилацетатом (2x100 мл). Водную слой отделяли и прибавляли по каплям разбавленную уксусную кислоту до pH 7.0. Образовавшийся объемный осадок отфильтровывали. Получали 3.41 г (выход 51%) соединения (6), т. пл. 207–209 °С (с разложением). После перекристаллизации из метанола получали продукт с т. пл. 215–216 °С (с разложением).

*Albright J.D., Mitscher L.A., Goldman L. // J. Org. Chem. – 1963. – Vol. 28. – P. 38-45.*

**Апоиохимбин (метиловый эфир иохимб-16-ен-16-карбоновой кислоты), метиловый эфир иохимбан-16α-карбоновой кислоты, 16α-гидроксиметилиохимбан, О-ацетил-16α-гидроксиметилиохимбан, иодид 16α-гидроксиметил-3,4,5,6-тетрагидроиохимбана**



В колбе, снабженной капельной воронкой с хлоркальцевой трубкой, охлаждали баней со льдом раствор 2.00 г (0.00564 моль) иохимбина в 25 мл безводного пиридина и добавляли к нему 4.0 мл (0.055 моль) тионилхлорида. Реакционную смесь выдерживали при ~5 °С в течение 18 ч, затем раствор красно-коричневого цвета выливали на лед и

добавляли концентрированный раствор аммиака до pH ~10. Выпавший осадок коричневого цвета отфильтровывали, промывали разбавленным раствором аммиака и сушили. Остаток в виде порошка коричневого цвета (1.80 г) очищали колоночной хроматографией на 100 г нейтральной окиси алюминия (элюент – смесь эфира и хлороформа 1:2). После упаривания растворителя и перекристаллизации из этанола получали 1.20 г (выход 63%) апоиохимбина (**1**) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 249–250 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = +18$  (с 1.06, пиридин)).

К раствору 0.336 г (1.0 ммоль) апоиохимбина (**1**) в 7 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 100 мг 10% Pd/C. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре до прекращения поглощения водорода (~2 ч), затем катализатор отфильтровывали, фильтрат разбавляли 50 мл воды и подщелачивали концентрированным раствором аммиака. Осадок отфильтровывали, получали 0.286 г бесцветного кристаллического порошка, т. пл. 225–233 °С. Из-за содержания в нем исходного соединения его гидрировали еще раз в тех же условиях. После аналогичного выделения получали 0.241 г (выход 71%) соединения (**2**) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 196.5–198 °С. После нескольких перекристаллизаций из метанола продукт имел т. пл. 214–216 °С (с разложением),  $[\alpha]_D^{25} = +51$  (с 0.53, MeOH).

К перемешиваемому охлажденному раствору 0.155 г (0.43 ммоль) соединения (**2**) в 40 мл абсолютного эфира добавляли небольшими порциями 0.155 г (4 ммоль) алюмогидрида лития. После полного добавления реагента охлаждение убирали, затем реакционную смесь осторожно кипятили в течение 1 ч. После охлаждения к смеси осторожно добавляли 1 мл воды, затем 10 мл 20%-ного раствора тартрата натрия-калия и еще 5 мл воды. Смесь помещали в экстрактор и непрерывно экстрагировали 50 мл эфира. Эфирный экстракт сушили  $MgSO_4$  и упаривали в вакууме. Твердый пенистый остаток белого цвета (0.148 г) кристаллизовали из метанола, получали 0.092 г (выход 64%) спирта (**3**) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 204–210 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = -31$  (с 1.1, пиридин)).

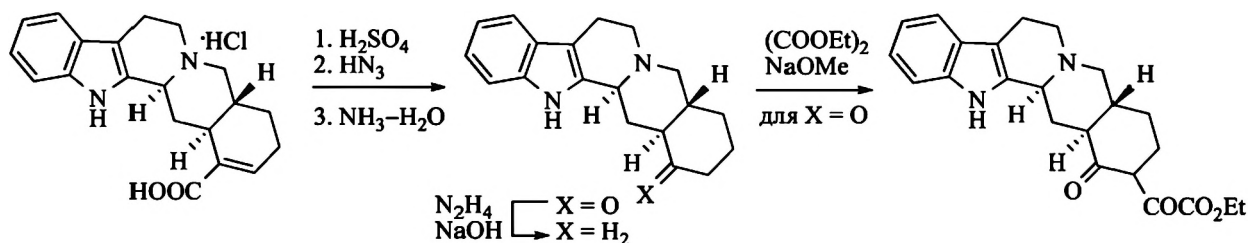
Раствор 0.44 г (1.4 ммоль) соединения (**3**) в 6 мл пиридина и 4 мл уксусного ангидрида оставляли при комнатной температуре на 24 ч, затем упаривали в вакууме при 40 °С. К остатку добавляли 15 мл воды и концентрированный раствор аммиака до pH 7.5. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Получали 0.500 г (выход 100%) соединения (**4**) в виде кристаллов светло-коричневого цвета, т. пл. 197–202 °С. После перекристаллизации из метанола получали продукт в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 222–224 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = -31$  (с 1.0, пиридин)).

Смесь 1.24 г (4.0 ммоль) соединения (**3**), 2.32 г (20 ммоль) малеиновой кислоты, 1.50 г палладиевой черни и 50 мл воды кипятили при перемешивании в атмосфере азота в течение 48 ч. Катализатор отфильтровывали и процесс повторяли еще трижды (всего 2.30 г свежего катализатора и 200 ч общего времени). Затем фильтрат охлаждали до 5 °С и добавляли раствор 2.5 г иодида натрия в 10 мл воды. Выпавший смолистый осадок отфильтровывали и кристаллизовали из водного метанола. Получали 1.08 г (выход 62%) иодида (**5**) в виде кристаллов желтого цвета, т. пл. 263–265 °С (с разложением). После перекристаллизации из метанола получали 0.63 г кристаллического продукта (т. пл. 264–267 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = +94$  (с 1.0, MeOH)).

*Albright J.D., Mitscher L.A., Goldman L. // J. Heterocyclic Chem. – 1970. – Vol. 7. – P. 623-627.*



**Иохимбан-16-он, иохимбан, 17-(2-этоксикарбоксил)иохимбан-16-он**



Раствор 6.7 г гидрохлорида апоиохимбиновой кислоты в 30 мл концентрированной серной кислоты перемешивали при комнатной температуре некоторое время, чтобы отогнать пары хлороводорода, затем прибавляли по каплям 40 мл 0.6 М хлороформного раствора азотистоводородной кислоты. После полного прибавления смесь перемешивали 20 мин, затем добавляли еще 20 мл раствора азотистоводородной кислоты. После прекращения выделения газа (~30 мин) реакционную смесь выливали в ледяную воду, слои разделяли и водный слой фильтровали. Фильтрат подщелачивали раствором аммиака и продукт экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали. Твердый остаток коричневого цвета перекристаллизовывали из этанола. Получали 1.1 г (выход 20%) иохимбан-16-она в виде бесцветных игл, после повторной перекристаллизации из этанола т. пл. 283–285 °С.

Смесь 0.46 г иохимбан-16-она, 0.2 г NaOH, 3.0 мл 85%-ного гидразин-гидрата и 8.0 мл диэтиленгликоля кипятили 70 мин. Холодильник убирали, воду и гидразин отгоняли до достижения температуры 197 °С. Раствор кипятили при этой температуре 4 ч, затем охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток сублимировали при 150 °С и 0.01 мм рт. ст. Получали 0.33 г (выход 75%) иохимбана в виде кристаллов светло-желтого цвета, т. пл. 204–206 °С (из этанола).

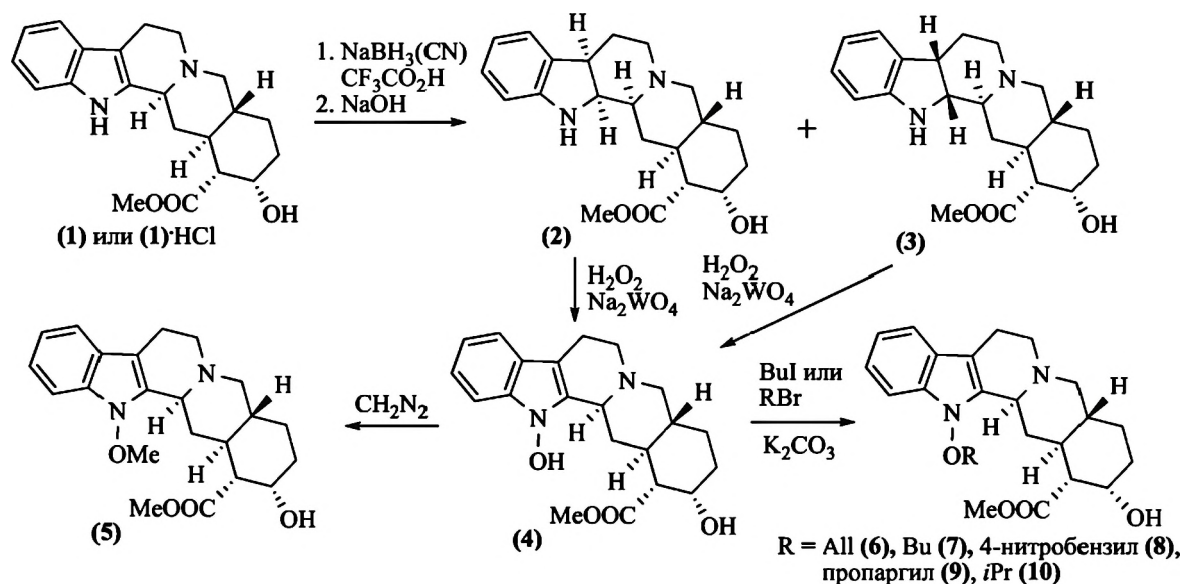
Смесь 4.71 г (16 ммоль) иохимбан-16-она, 0.944 г (18 ммоль) метилата натрия, 16.0 мл диэтилового эфира щавелевой кислоты и 200 мл сухого бензола перемешивали в атмосфере азота 20 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждали баней со льдом, нейтрализовали ледяной уксусной кислотой, разбавляли 200 мл хлороформа, фильтровали и упаривали в вакууме. Твердый остаток красно-коричневого цвета растворяли в 200 мл горячего этанола, обрабатывали с активированным углем и фильтровали. После охлаждения отфильтровывали выпавшие кристаллы оранжевого цвета (0.490 г), т. пл. 208–215 °С (с разложением). Фильтрат разбавляли 600 мл воды и охлаждали, выделяли еще 2.6 г 17-(2-этоксикарбоксил)иохимбан-16-она в виде кристаллов оранжевого цвета (т. пл. 198–200 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = -56$  (с 0.62, ДМФА)).

Hill R.K., Muench K. // *J. Org. Chem.* – 1957. – Vol. 22. – P. 1276-1277.

Albright J.D., Mitscher L.A., Goldman L. // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28. – P. 38-45.



**2 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Дигидроиохимбин, 2 $\beta$ ,7 $\beta$ -дигидроиохимбин, 1-гидроксинохимбин, 1-метоксинохимбин, 1-аллилоксинохимбин, 1-*n*-бутилоксинохимбин, 1-(4-нитробензилокси)нохимбин, 1-пропаргилоксинохимбин, 1-изопропилоксинохимбин**



Соединения (2), (3). К раствору 1056.4 мг (2.98 ммоль) иохимбина (1) в 20 мл трифторуксусной кислоты добавляли при 0 °С 610.7 мг (9.72 ммоль) цианоборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали. К остатку добавляли сначала 8%-ный раствор NaOH до щелочной реакции, затем 0.8%-ный раствор NaOH при охлаждении ледяной баней и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Масляный остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – AcOEt/CHCl<sub>3</sub>/MeOH/28%-ный NH<sub>3</sub>, 103:92:10:1). Выделяли сначала 843.3 мг (выход 79%) соединения (2) (бесцветные иглы, т. пл. 190–193 °С (из AcOEt–C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +90.6 (с 0.20, CHCl<sub>3</sub>)), затем 189.1 мг (выход 18%) соединения (3) (иглы бледно-желтого цвета, т. пл. 191–193.5 °С (из AcOEt–C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29</sup> = –69.9 (с 0.33, MeOH)).

Аналогично вышеописанному из 107.6 мг (0.28 ммоль) гидрохлорида иохимбина в 2.0 мл трифторуксусной кислоты и 36.4 мг (0.55 ммоль) цианоборгидрида натрия после колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>/MeOH/28%-ный NH<sub>3</sub>, 46:3:0.3) выделяли 98.0 мг (выход ~100%) соединения (2).

**1-Гидроксинохимбин (4).** *а.* Из 101.0 мг (0.26 ммоль) гидрохлорида иохимбина в 2.0 мл трифторуксусной кислоты и 85.5 мг (1.3 ммоль) цианоборгидрида натрия после описанной выше процедуры получали масло. Его растворяли в 9.0 мл метанола и к раствору добавляли 17.0 мг (0.05 ммоль) Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O в 1.0 мл воды и 0.59 мл 30%-ного раствора перекиси водорода (5.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0 °С, затем добавляли воду и экстрагировали смесью хлороформа и метанола (19:1). Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>/MeOH/28%-ный NH<sub>3</sub>, 92:10:1). Выделяли 82.1 мг (выход

86%) соединения (4) (бесцветные иглы из метанола, т. пл. 224–226 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{30} = +7.8$  (с 0.20, MeOH)).

б. Раствор 6.8 мг (0.02 ммоль)  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 0.3 мл воды и 0.10 мл 30%-ного раствора перекиси водорода (0.80 ммоль) добавляли к раствору 28.2 мг (0.08 ммоль) соединения (3) в 3.0 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду и экстрагировали смесью хлороформа и метанола (19:1). Экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/28\%$ -ный  $\text{NH}_3$  92:10:1). Выделяли 12.7 мг (выход 43%) соединения (4).

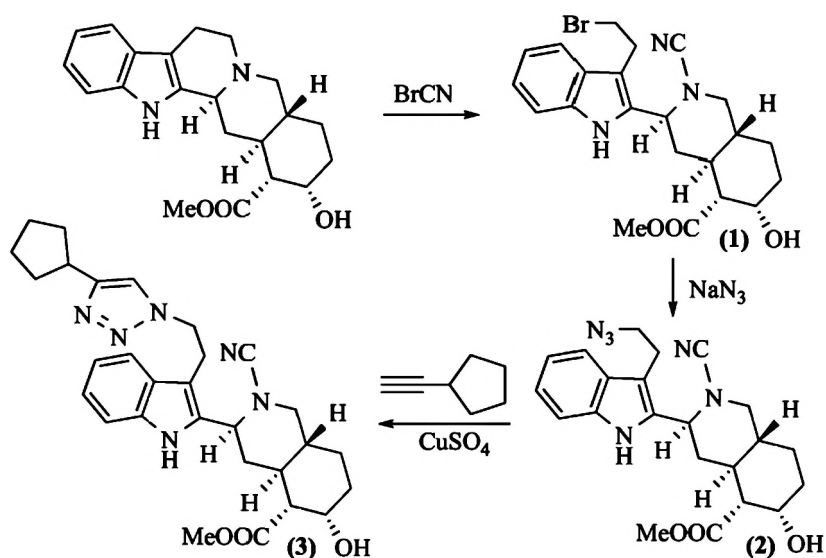
**Соединения (5)–(10).** Избыток эфирного раствора diazometана добавляли к 52.6 мг (0.14 ммоль) соединения (4) в 20.0 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0 °С, затем упаривали при пониженном давлении. Масляный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/28\%$ -ный  $\text{NH}_3$  46:3:0.3). Выделяли 42.2 мг (выход 77%) соединения (5) (бесцветные призмы из ацетона, т. пл. 201–203 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{29} = +20.5$  (с 0.20,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору 52.8 мг (0.14 ммоль) соединения (4) в 4.0 мл ДМФА добавляли последовательно 59.2 мг (0.43 ммоль) карбоната калия и раствор 24.7 мкл (0.3 ммоль) аллилбромид в 1.0 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем добавляли воду и экстрагировали смесью хлороформа и метанола (19:1). Экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении. Масляный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 19:1). Выделяли 54.6 мг (выход 93%) соединения (6) (бесцветные иглы из гексана, т. пл. 150–152 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{32} = +21.5$  (с 0.21,  $\text{CHCl}_3$ )).

Аналогично из 50.5 мг (0.14 ммоль) соединения (4), 56.7 мг (0.41 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 30.8 мг (0.17 ммоль) *n*-бутилиодида после хроматографии выделяли 57.8 мг (выход 99%) соединения (7) (бесцветные иглы из гексана, т. пл. 126–128.5 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{30} = +18.4$  (с 0.21,  $\text{CHCl}_3$ )). Из 50.3 мг (0.14 ммоль) соединения (4), 56.8 мг (0.41 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 35.4 мг (0.16 ммоль) 4-нитробензилбромида после хроматографии выделяли 61.7 мг (выход 90%) соединения (8) (иглы желтого цвета из смеси гексана и этилацетата, т. пл. 148–149 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{31} = +48.9$  (с 0.20,  $\text{CHCl}_3$ )). Из 200.1 мг (0.54 ммоль) соединения (4), 223.6 мг (1.62 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 70.8 мг (0.60 ммоль) пропаргилбромида после хроматографии (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{C}_6\text{H}_{14}$  1:1) выделяли с выходом 99% соединение (9) (бесцветные иглы из смеси гексана и этилацетата, т. пл. 158–161 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{24} = +96.2$  (с 0.21, MeOH)). Из 16.8 мг (0.05 ммоль) соединения (4), 18.9 мг (0.14 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 19.8 мг (0.16 ммоль) 2-бромпропана после хроматографии (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/28\%$ -ный  $\text{NH}_3$  46:1:0.1) выделяли 13.3 мг (выход 71%) соединения (10) (вязкое масло бледно-коричневого цвета;  $[\alpha]_D^{25} = +16.5$  (с 0.15,  $\text{CHCl}_3$ )).

*Somei M., Noguchi K., Yoshino K., Mori K., Asada M., Yamada F., Tanaka Y., Shigenobu K., Koike K. // Heterocycles. – 2006. – Vol. 69. – P. 259-269.*

Метилловый эфир (3*S*,4*aS*,5*R*,6*S*,8*aR*)-3-(3-(2-бромэтил)-1*H*-индол-2-ил)-2-циано-6-гидроксидекагидроизохинолин-5-карбоновой кислоты, метилловый эфир (3*S*,4*aS*,5*R*,6*S*,8*aR*)-3-(3-(2-азидоэтил)-1*H*-индол-2-ил)-2-циано-6-гидроксидекагидроизохинолин-5-карбоновой кислоты, метилловый эфир (3*S*,4*aS*,5*R*,6*S*,8*aR*)-2-циано-3-(3-(2-(4-циклопентил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-1*H*-индол-2-ил)-6-гидроксидекагидроизохинолин-5-карбоновой кислоты



В микроволновом реакторе растворяли 435 мг (1.23 ммоль) иохимбина в 17 мл ДМФА, затем к раствору прибавляли по каплям 1.23 мл 3 М раствора бромциана (3.68 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную смесь подвергали микроволновому излучению при 100 °С в течение 3 мин. Затем смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором NaCl (3x100 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – сначала чистый  $\text{C}_6\text{H}_{14}$ , затем  $\text{C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  1:1 и чистый AcOEt). Выделяли 316 мг (выход 56%) соединения (1) в виде бесцветного твердого вещества.

К раствору 243 мг (0.53 ммоль) соединения (1) в 9 мл ДМФА добавляли при перемешивании 86 мг (1.32 ммоль) азиды натрия. Реакционную смесь медленно нагревали до 75 °С и перемешивали при этой температуре 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором NaCl (3x100 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – сначала чистый  $\text{C}_6\text{H}_{14}$ , затем  $\text{C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  1:1 и чистый AcOEt). Выделяли 203 мг (выход 91%) соединения (2) в виде пены бледно-желтого цвета.

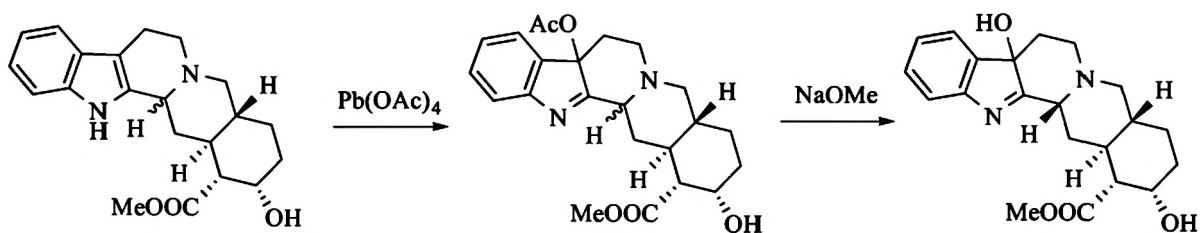
Раствор 4.4 г (0.03 ммоль) безводного сульфата меди (II) и 17.0 мг аскорбата натрия в *трет*-бутаноле и воде (1:2) добавляли к 24.7 мг (0.06 ммоль) соединения (2), а затем к этой смеси прибавляли 20 мкл (0.18 ммоль) цикlopентилацетилена и 0.7 мл дихлорметана. Реакционную смесь энергично перемешивали 4.5 ч при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ) к двуслойной системе добавляли насыщенный раствор NaCl и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , филь-

тровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – сначала чистый  $C_6H_{14}$ , затем  $C_6H_{14}/AcOEt$  1:1 и чистый  $AcOEt$ ). Выделяли 21.1 мг (выход 70%) соединения (3) в виде бесцветного твердого вещества.

Huigens R.W. III, Paciaroni N.G. *Analogs of yohimbine and uses thereof* [Электронный ресурс]: патент WO 2017/190038 A1 – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2017190038A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20171102&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2017190038A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20171102&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Nov. 02, 2017).

## 2.2.7. Производные изомеров иохимбина

### 7-Ацетокси-7H-иохимбин, 7-ацетокси-7H-псевдоиохимбин, 7-гидрокси-7H-псевдоиохимбин



К раствору 1.0 г иохимбина (3 $\alpha$ -H) в 75 мл бензола добавляли при перемешивании 1.26 г тетраацетата свинца. Реакционную смесь перемешивали 5 мин, затем фильтровали и концентрировали досуха. Остаток (1.06 г) очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент –  $CH_2Cl_2$ ). После упаривания соответствующих фракций выделяли 400 мг 7-ацетокси-7H-иохимбина, который перекристаллизовывали из водного этанола (т. пл. 123–124 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +198$  (с 1.0,  $CHCl_3$ )).

Смесь 4.14 г псевдоиохимбина (3 $\beta$ -H) и 5.32 г тетраацетата свинца в 1.2 л дихлорметана перемешивали при комнатной температуре 1.5 ч. Реакционную смесь промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток (3.14 г) очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент –  $CH_2Cl_2$ ). После упаривания соответствующих фракций выделяли сырой продукт, который кристаллизовали из смеси дихлорметана и диизопропилового эфира. Получали 1.69 г 7-ацетокси-7H-псевдоиохимбина (т. пл. 190–192 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -208$  (с 1.0,  $CHCl_3$ )).

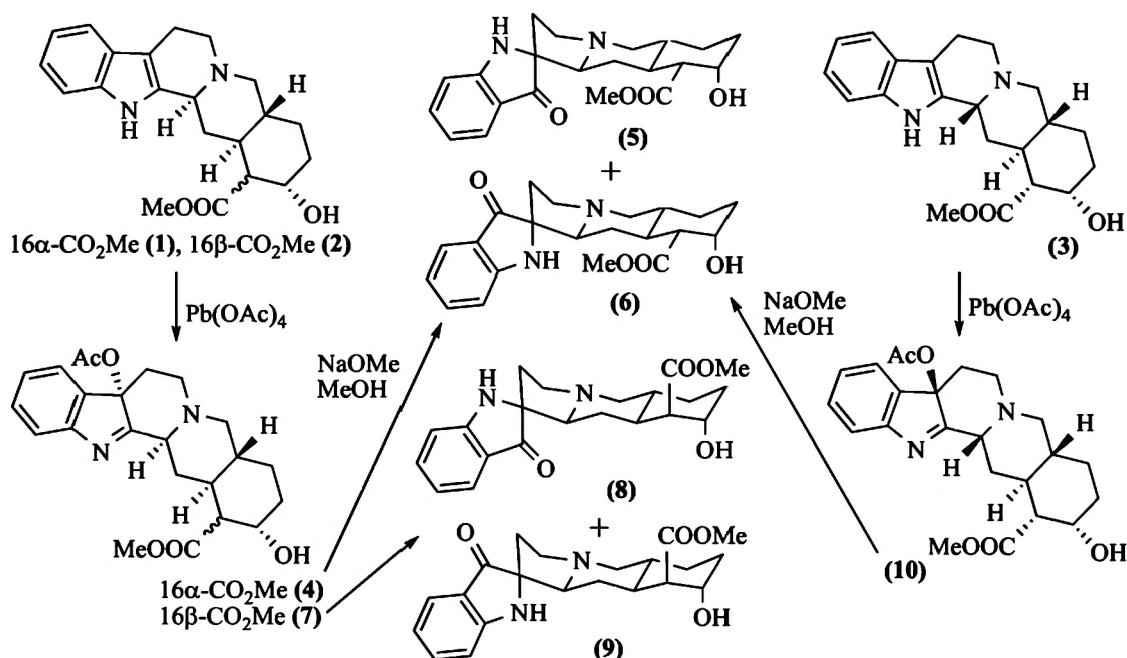
Растворили 642 мг 7-ацетокси-7H-псевдоиохимбина в 12 мл горячего метанола, затем охлаждали и добавляли 85 мг метилата натрия. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали. Выделяли 545 мг сырого 7-гидрокси-7H-псевдоиохимбина, который кристаллизовали из смеси дихлорметана и диизопропилового эфира и повторно из этилацетата (т. пл. 136–138 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -228$  (с 1.0,  $CHCl_3$ )). Нагревание реакционной смеси приводит к тому, что основным продуктом становится иохимбин псевдоиндоксил.

Finch N., Gemenden C.W., I.H.-C. Hsu, Taylor W.I. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1963. – Vol. 85. – P. 1520-1523.

Finch N., Gemenden C.W., I.H.-C. Hsu, Kerr A., Sim G.A., Taylor W.I. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – Vol. 87. – P. 2229-2235.



**(+)-7 $\alpha$ -Ацетокси-7H-иохимбин, иохимбин псевдоиндоксил А, иохимбин псевдоиндоксил В, (+)-7 $\alpha$ -ацетокси-7H-коринантин, коринантин псевдоиндоксил А, коринантин псевдоиндоксил В, (-)-7 $\beta$ -ацетокси-7H-псевдоиохимбин**



К раствору 196.6 мг (0.555 ммоль) иохимбина (1) в 15 мл дихлорметана добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре 258.8 мг (0.59 ммоль) тетраацетата свинца. После перемешивания в течение 15 мин смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Сырое соединение (4) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – циклогексан/ТГФ/ $\text{Et}_3\text{N}$  20:8:3). Выделяли 154.3 мг (выход 67%) (+)-7 $\alpha$ -ацетокси-7H-иохимбина (4) в виде пены белого цвета (т. пл. 121–122 °С;  $[\alpha]_D^{25} = +174$  (с 1.1,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору, полученному после растворения 140 мг (6.1 ммоль) натрия в 30 мл метанола, добавляли 620.5 мг (1.50 ммоль) соединения (4). Образовавшийся раствор бледно-желтого цвета кипятили 90 мин с обратным холодильником в атмосфере аргона. Охлажденную реакционную смесь выливали в 20 мл холодной воды и экстрагировали трижды хлороформом (всего 80 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и упаривали. Пенистый остаток коричневого цвета (730.4 мг) разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{NH}$  20:8:3). Выделяли более полярный иохимбин псевдоиндоксил А (–)-(5) (300.1 мг, выход 54%; т. пл. 219–220 °С (с разложением, из метанола);  $[\alpha]_D^{25} = -177$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )) и менее полярный иохимбин псевдоиндоксил В (+)-(6) (81.3 мг, выход 15%; т. пл. 193 °С (из метанола);  $[\alpha]_D^{25} = +83$  (с 1.1,  $\text{CHCl}_3$ )).

Аналогично вышеописанному из 300.8 мг (0.85 ммоль) изомера иохимбина – коринантина (2) в 25 мл дихлорметана и 361.8 мг (0.82 ммоль) тетраацетата свинца после 40 мин перемешивания и хроматографии на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  5:1) выделяли 279.8 мг (выход 81%) кристаллического соединения (+)-(7) (т. пл. 128–129 °С (из метанола);  $[\alpha]_D^{25} = +113$  (с 0.8,  $\text{CHCl}_3$ )). Затем раствор 203.7 мг (0.50 ммоль) соединения (7) в 12 мл 0.2 М метанольного раствора метилата натрия кипятили с обратным холодильником 30 мин. После описанных выше выливания смеси в ледяную воду и экстракции





(0.12 моль) кристаллической ортофосфорной кислоты. Реакционную смесь энергично встряхивали, затем охлаждали и оставляли при комнатной температуре на 17 ч. Затем смесь выливали в 350 мл смеси метанола и воды (3:2) и оставляли на 30 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водным метанолом и водным раствором уксусной кислоты. Фильтрат охлаждали, подщелачивали концентрированным раствором аммиака и разбавляли водой. После охлаждения осадок желтого цвета отфильтровывали, промывали водой и растирали со смесью эфира и метанола (1:1). Получали 10.0 г сырого продукта. Водный маточник экстрагировали хлористым метиленом, затем экстракт промывали водой и концентрировали в вакууме. Остаток и выпавшие 10.0 г продукта объединяли, растворяли в хлористом метиле и раствор пропускали через колонку с 40 г адсорбента Florisil, элюируя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~1 л). После упаривания растворителя выделяли твердый остаток желто-оранжевого цвета. После его растирания со смесью эфира и метанола (1:1) выделяли 8.65 г (выход 30%) кетона (3), т. пл. 243–245 °С (с разложением). Спекшуюся массу на фильтре, состоящую из 1,3-дициклогексилмочевины и фосфата продукта, дополнительно исчерпывающе экстрагировали 50%-ным раствором уксусной кислоты и водным метанолом. Фильтрат разбавляли водой, охлаждали и подщелачивали концентрированным водным аммиаком. Отфильтровывали 13.2 г (выход 47%) иохимбинона (3) в виде кристаллов бледно-желтого цвета, т. пл. 250–254 °С (с разложением).

Смесь 2.10 г гидрохлорида соединения (3), 100 мл 3 М соляной кислоты и 25 ледяной уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и выливали в смесь льда и 75 мл концентрированного раствора аммиака. Осадок коричневого цвета отфильтровывали, растворяли в смеси этанола и хлористого метилена и раствор концентрировали в вакууме. Остаток растирали с метанолом, получали 0.90 г (выход 57%) кетона (4), т. пл. 292–295 °С (с разложением). Дополнительное количество продукта (0.65 г, т. пл. 285–288 °С (с разложением)) получали из фильтрата. Объединенный продукт перекристаллизовывали растворением в кипящей смеси метанола и хлористого метилена с последующим упариванием последнего. Получали 1.30 г (выход 82%) иохимбан-17-она (4) в виде кристаллов светло-коричневого цвета, т. пл. 298–303 °С (с разложением).

Смесь 10.52 г (0.030 моль) кетона (3), 3.0 г гидроксида калия и 75 мл абсолютного этанола нагревали 2 ч при температуре бани ~70 °С, затем кипятили в течение 2 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в 50 мл воды. Смесь выдерживали в течение ночи в холодильнике, затем фильтровали. Осадок тщательно промывали водой и перекристаллизовывали из водного этанола, получая 0.13 г (выход 1.4%) иохимбан-17-она (4). Фильтрат охлаждали и добавляли ледяную уксусную кислоту до pH 7.0. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали. Получали 8.4 г (выход 78%) соединения (5) в виде кристаллов коричневого цвета, т. пл. 195–200 °С. После двукратной перекристаллизации из смеси этанола и воды (2:3) с использованием активированного угля получали продукт в виде кристаллов белого цвета (т. пл. ~207 °С;  $[\alpha]_D^{25} = +19$  (с 1.0, пиридин)).

**Соединение (7).** Смесь 14.16 г (0.040 моль) α-иохимбина (6), 24.56 г (0.120 моль) 1,3-дициклогексилкарбодиимида, 5.88 г (0.060 ммоль) кристаллической ортофосфорной кислоты и 70 мл безводного ДМСО перемешивали и оставляли при комнатной тем-

пературе на 22 ч. Затем смесь выливали в 60 мл 50%-ной уксусной кислоты и оставляли на 30 мин. Осадок отфильтровывали, промывали 50%-ным раствором уксусной кислоты (3x20 мл и 2x25 мл). Фильтрат охлаждали в бане со льдом, к нему добавляли 50 г льда и подщелачивали концентрированным раствором аммиака до pH 7. После охлаждения осадок отфильтровывали и промывали тщательно водой. Высушенное на воздухе вещество растворяли в смеси MeOH и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в хлористом метиле и раствор пропускали через колонку с 50 г адсорбента Florisil, элюируя CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~1.3 л). После упаривания растворителя выделяли стеклообразный остаток желтого цвета, который сушили в вакууме. Получали 11.4 г сырого соединения (7). После нескольких перекристаллизаций из этанола получали продукт в виде бледно-желтых кристаллов (т. пл. 185–188 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -36$  (с 1.0, пиридин)).

**Соединения (4), (8)–(10).** К раствору 10.6 г (0.030 моль) β-иохимбина (2) в 50 мл холодного безводного пиридина добавляли 15.5 г (0.090 моль) *para*-толуолсульфохлорида. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, поскольку смесь загустела, то в нее добавляли 50 мл безводного пиридина и 25 мл хлороформа. После стояния в течение 52 ч смесь фильтровали. Осадок промывали на фильтре хлороформом, затем осадок добавляли к смеси 150 мл холодной воды и 100 мл хлороформа и массу при перемешивании подщелачивали раствором аммиака. Слой хлороформа отделяли, водный слой экстрагировали 100 мл хлороформа. Объединенные хлороформные слои сушили MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли абсолютный этанол и бензол и растворители снова упаривали в вакууме. Кристаллы бледно-желтого цвета растирали с абсолютным этанолом и кристаллы отфильтровывали. Получали 11.5 г (выход 75%) соединения (8) в виде кристаллов светло-коричневого цвета (т. пл. 205–208 °C (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = -1$  (с 1.5, пиридин)).

К смеси 10.6 г (0.030 моль) иохимбина (1) в 50 мл холодного безводного пиридина добавляли 15.5 г (0.090 моль) *para*-толуолсульфохлорида. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 17 ч, затем добавляли 30 мл хлороформа. После стояния в течение 48 ч смесь фильтровали. Осадок промывали на фильтре хлороформом, затем осадок добавляли к смеси 100 мл холодной воды и 200 мл хлороформа и массу при перемешивании подщелачивали раствором аммиака. После нескольких часов перемешивания слой хлороформа отделяли, водный слой экстрагировали 100 мл хлороформа. Объединенные хлороформные слои сушили MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Стеклообразный остаток растирали с горячим абсолютным этанолом и кристаллы отфильтровывали. Получали 4.70 г (выход 30%) соединения (9) в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 128–135 °C (с превращением в стеклообразную массу). Первоначальный фильтрат выливали в 200 мл ледяной воды, массу подщелачивали раствором аммиака и экстрагировали хлороформом (3x100 мл). Объединенный экстракт сушили MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остатки пиридина удаляли добавлением бензола с последующим упариванием в вакууме. Темный стеклообразный остаток кристаллизовали из горячего абсолютного этанола. Получали еще 5.0 г (выход 33%) соединения (9) в виде кристаллов коричневого цвета (т. пл. 128–135 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +76$  (с 1.2, пиридин)).

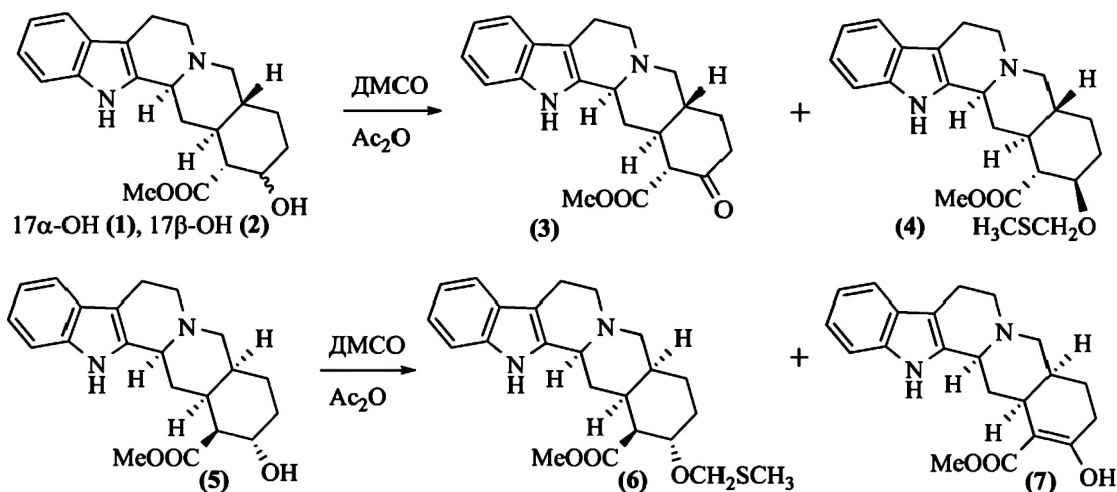
Смесь 0.90 г (1.77 ммоль) соединения (8), 0.315 г (2.2 ммоль) трипропиламина и 9 мл безводного ДМСО нагревали в атмосфере азота при температуре масляной бани 130 °C

в течение 44 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в 50 мл хлористого метилена. Органический раствор промывали 15 мл 5%-ного раствора карбоната натрия, затем водный слой дополнительно экстрагировали 20 мл хлористого метилена. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток нагревали 30 мин на кипящей водяной бане с разбавленной соляной кислотой, затем раствор охлаждали и подщелачивали гидроксидом натрия. Продукт извлекали из водного раствора хлористым метиленом, экстракт концентрировали и остаток кристаллизовали из метанола. Получали 0.130 г (выход 25%) кетона (4), т. пл. 295–300 °С (с разложением).

Аналогично взаимодействием соединения (9) с ДМСО и трипропиламином, как описано выше, с последующей очисткой продукта колоночной хроматографией на окиси алюминия с выходом 38% получали соединение (10), т. пл. 242–244 °С (с разложением).

*Albright J.D., Goldman L. // J. Org. Chem. – 1965. – Vol. 30. – P. 1107-1110.*

**Иохимбинон, метиловый эфир 17β-[(метилтио)метокси]иохимбан-16α-карбоновой кислоты, метиловый эфир 17α-[(метилтио)метокси]аллоиохимбан-16β-карбоновой кислоты, метиловый эфир 17-гидроксиаллоиохимб-16-ен-16-карбоновой кислоты**



К смеси 886 г иохимбина (1) и 7.55 л безводного ДМСО добавляли 5.05 л уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 18 ч, затем разбавляли 16.8 л этанола, перемешивали 1 ч и добавляли 4.2 л воды. К смеси при охлаждении, поддерживая температуру ниже 30 °С, добавляли 1 л концентрированного водного аммиака, а затем 16.8 л воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Получали 818 г (выход 93%) сырого иохимбинона (3) в виде кристаллов коричневого цвета, т. пл. 248–250 °С (с разложением). Его дважды суспендировали в 4 л этанола и фильтровали. Получали 742 г (выход 84%) продукта с т. пл. 253–254 °С (с разложением). Из спиртового фильтрата после первой очистки упариванием растворителя выделяли ~40 г смолистого остатка, из которого после колоночной хроматографии на силикагеле извлекали с выходом ~1% метиловый эфир 17α-[(метилтио)метокси]иохимбан-16α-карбоновой кислоты в виде кристаллов, т. пл. 198–200 °С.

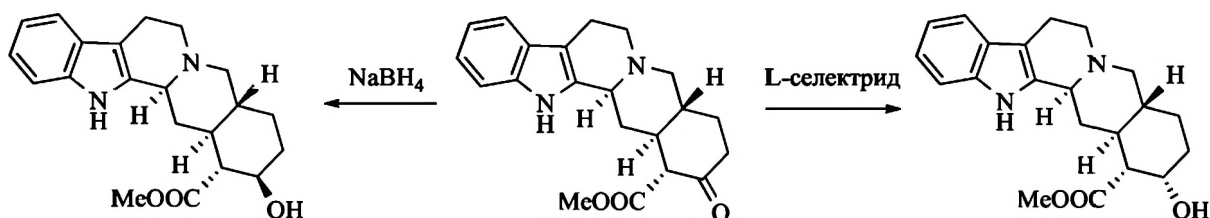


Смесь 5.30 г  $\beta$ -иохимбина (**2**), 45 мл безводного ДМСО и 30 мл уксусного ангидрида оставляли в атмосфере азота при комнатной температуре на 19.5 ч. Раствор разбавляли 100 мл этанола и 10 мл воды, охлаждали и подщелачивали концентрированным раствором аммиака. Охлажденную смесь разбавляли 125 мл воды и фильтровали, осадок промывали водой. Получали 4.35 г кристаллов коричневого цвета. Их разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь хлороформа и метанола 199:1). Сначала после упаривания растворителя выделяли стеклообразный остаток, который кристаллизовали из метанола, получая 1.1 г (выход 18%) метилового эфира  $17\beta$ -[(метилтио)метокси]иохимбан- $16\alpha$ -карбоновой кислоты (**4**) в виде бесцветных кристаллов. После перекристаллизации из метанола получали 0.7 г чистого продукта (т. пл.  $189-190\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -80$  (с 1.0, пиридин)). Дальнейшим элюированием колонки смесью хлороформа и метанола (199:1) после упаривания растворителя и перекристаллизации остатка из смеси ацетона и хлороформа (4:1) получали 1.4 г (выход 25%) кетона (**3**), т. пл.  $255-258\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Смесь 2.12 г  $\alpha$ -иохимбина (**5**), 25 мл безводного ДМСО и 4.0 мл уксусного ангидрида перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Реакционную смесь выливали на 60 г льда и 10 мл воды и подщелачивали концентрированным раствором аммиака. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Затем его растворяли в эфире и фильтровали через 10 г синтетического силиката магния, который затем тщательно промывали эфиром. Объединенный фильтрат концентрировали, получая 2.10 г стеклообразного остатка светло-оранжевого цвета. Этот остаток (4.1 г) разделяли колоночной хроматографией на 200 г силикагеля (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  199:1). Сначала после упаривания растворителя выделяли сырое соединения (**6**), которое кристаллизовали из метанола с получением 0.48 г (выход 10%) кристаллов коричневого цвета,  $[\alpha]_D^{25} = +25$  (с 1.0, пиридин). Дальнейшим элюированием смесью  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  (199:1) получали 1.8 г (выход 40%) соединения (**7**) в виде стеклообразного вещества, которое кристаллизовали из метанола и выделяли в виде кристаллов светло-коричневого цвета, т. пл.  $176-179\text{ }^{\circ}\text{C}$  (с разложением).

*Albright J.D., Goldman L. // J. Am. Chem Soc. – 1967. – Vol. 89. – P. 2416-2423.*

### Иохимбин, $\beta$ -иохимбин



К раствору 0.10 г (0.28 ммоль) иохимбинона в 10 мл ТГФ при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  прибавляли по каплям 0.28 мл 1 М раствора L-селектрида (2.8 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали хлористым метиленом. Объединенный экстракт промывали 10%-ным раствором  $\text{NaOH}$  и насыщенным раствором

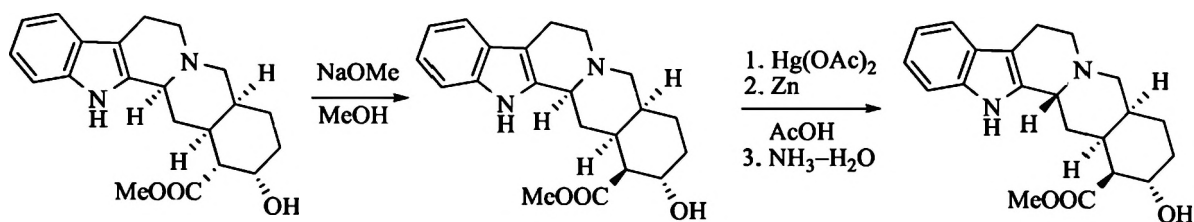


NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{C}_6\text{H}_{14}$  13:7). Выделяли 0.086 г (выход 86%) иохимбина в виде вещества светло-желтого цвета (т. пл. 233–235 °C;  $[\alpha]_D = +52.3$  (с 0.59, EtOH)).

К раствору 0.054 г (0.15 ммоль) иохимбинона в 6 мл метанола добавляли при комнатной температуре небольшими порциями 0.022 г (0.59 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1.5 ч, затем добавляли несколько капель ледяной уксусной кислоты. Растворитель упаривали, к остатку добавляли этилацетат. Органический слой промывали насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{C}_6\text{H}_{14}$  13:7). Выделяли 0.040 г (выход 74%)  $\beta$ -иохимбина в виде вещества светло-желтого цвета (т. пл. 223–225 °C;  $[\alpha]_D = -15.0$  (с 0.5, EtOH)).

*Aube J., Ghosh S., Tanol M. // J. Am. Chem. Soc. – 1994. – Vol. 116. – P. 9009-9018.*

### $\alpha$ -Иохимбин, 3-эпи- $\alpha$ -иохимбин

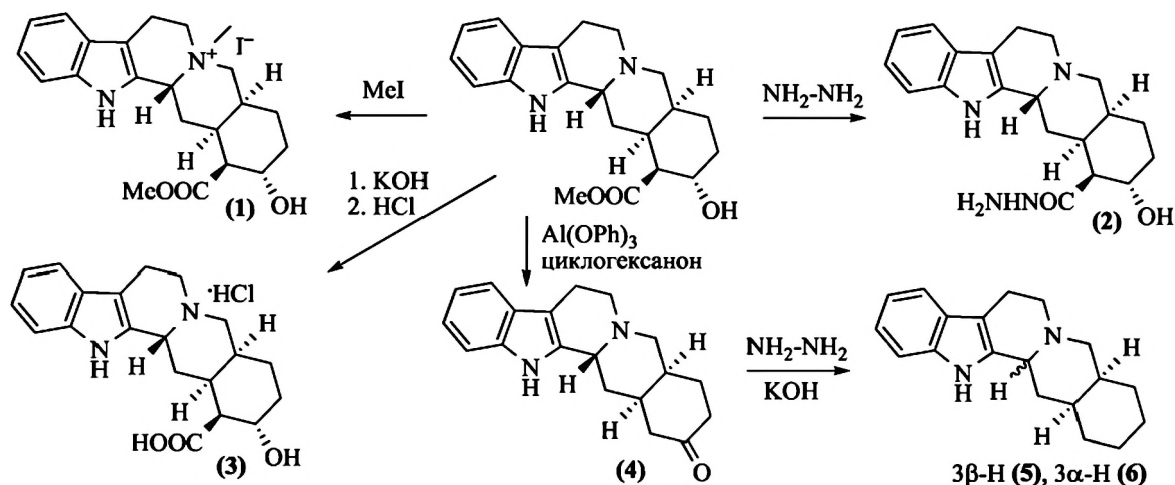


Природный аллоиохимбин (15 мг) в 3 мл 2 М раствора метилата натрия в метаноле оставляли в атмосфере азота при комнатной температуре на 4 дня. Из реакционной смеси с помощью препаративной ТСХ на пластинке с силикагелем G (элюент – смесь хлороформа и метанола 25:4,  $R_f$  продукта выше чем у исходного) выделяли 5.6 мг  $\alpha$ -иохимбина.

К раствору 60 мг (0.17 ммоль) природного  $\alpha$ -иохимбина в 4 мл ледяной уксусной кислоты при 60 °C добавляли 215 мг (0.67 ммоль) ацетата ртути (II). По окончании реакции (~1.5 ч, контроль по ТСХ) ацетат ртути (I) отфильтровывали и промывали 5 мл уксусной кислоты. Фильтрат нагревали до кипения, пропускали ток сероводорода и сульфид ртути отфильтровывали. К раствору добавляли 0.30 г цинковой пыли, смесь кипятили 2.5 ч, затем фильтровали и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в воде, подщелачивали раствором аммиака и экстрагировали эфиром. После упаривания эфира остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Элюируя хлороформом, выделяли 13.5 мг  $\alpha$ -иохимбина, используя смеси хлороформа и метанола (9:1) и (17:3), выделяли 3,4-секоиохимбин и 10.8 мг 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина, т. пл. 225 °C.

*Toke L., Honty K., Szabo L., Blasko G., Szantay C. // J. Org. Chem. – 1973. – Vol. 38. – P. 2496-2500.*

**Иодметилат 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина, гидразид 3-эпи- $\alpha$ -иохимбиновой кислоты, гидрохлорид 3-эпи- $\alpha$ -иохимбиновой кислоты, 3-эпиаллоиохимбан-17-он, 3-эпиаллоиохимбан, аллоиохимбан**



Раствор 0.5 г 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина и 0.5 мл иодметана в 10 мл ацетона оставляли при комнатной температуре на 1 ч. Осадок иодметилата отфильтровывали в виде порошка коричневого цвета (0.4 г) и перекристаллизовывали из этанола. Получали иодметилат **(1)** в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 234–238 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = -28$  (с 1.0, EtOH)).

К раствору 4.0 г 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина в 25 мл абсолютного этанола добавляли 5.0 г безводного гидразина. Реакционную смесь кипятили 4 ч, наблюдая кристаллизацию гидразиды примерно после кипячения в течение 1 ч, затем осадок отфильтровывали. Сырой продукт (3.7 г) очищали осаждением из его раствора в разбавленной уксусной кислоте с помощью NaOH и последующей перекристаллизацией из метанола. Получали очищенный гидразид **(2)** (т. пл. 288–295 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{26} = -93$  (с 0.5, пиридин)).

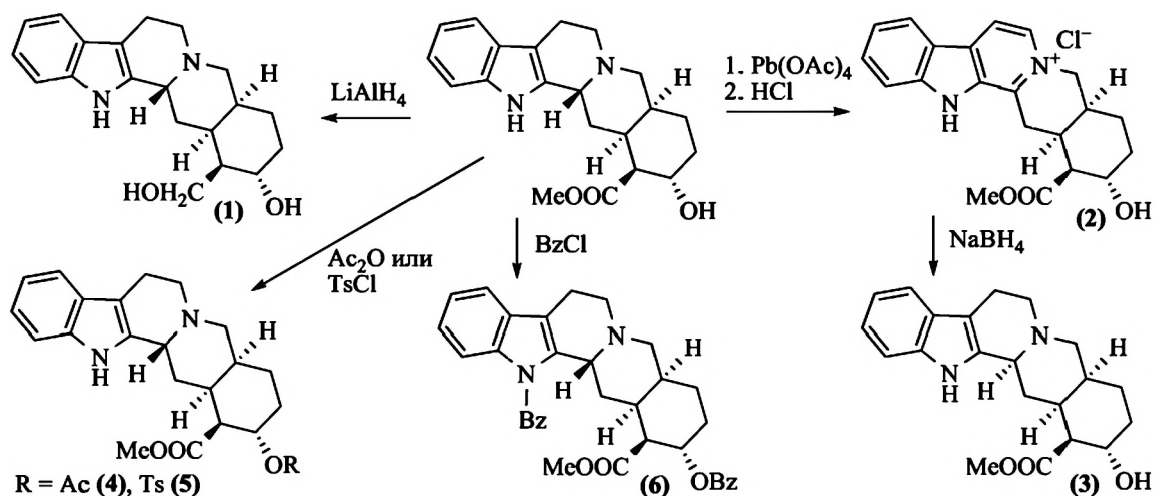
Смесь 5.0 г 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина и 200 мл 1 М метанольного раствора KOH кипятили 2 ч, затем охлаждали и добавляли раствор 0.52 г хлороводорода в метаноле. Осадок хлорида калия отфильтровывали и фильтрат упаривали досуха. Остаток при растирании растворяли в смеси хлороформа и метанола (4:3, всего 400 мл), после упаривания растворителей выделяли аморфный продукт. Его растворяли в этаноле, обрабатывали избытком спиртового раствора хлороводорода, после чего смесь упаривали досуха. После кристаллизации остатка из этанола получали 1.6 г гидрохлорида 3-эпи- $\alpha$ -иохимбиновой кислоты **(3)** (т. пл. 255–258 °С;  $[\alpha]_D^{26} = -89$  (с 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ )).

Смесь 4.0 г 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина и 200 мл ксилола сушили азеотропной отгонкой и затем смешивали с 20 г фенолята алюминия и 100 мл циклогексанона. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 18 ч, затем выливали в 400 мл 1 М серной кислоты. Водный слой отделяли, органический слой экстрагировали дополнительно 100 мл 1 М серной кислоты. Объединенный кислый раствор промывали порциями серного эфира (всего 200 мл), затем подщелачивали 10%-ным раствором NaOH. Осадок отфильтровывали и кристаллизовали из этанола. Получали 0.7 г 3-эпиаллоиохимбан-17-она **(4)** (т. пл. 247–250 °С;  $[\alpha]_D^{26} = +163$  (с 1.0, пиридин)).

Смесь 0.54 г кетона (4), 5 мл диэтиленгликоля, 0.5 мл безводного гидразина и 0.70 г KOH выдерживали 2 ч при 210 °С. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли 100 мл воды. Осадок бледно-желтого цвета отфильтровывали, промывали 20 мл метанола и растворяли в смеси бензола и ацетона (1:1). Полученный раствор пропускали через колонку с 20 г окиси алюминия I степени активности. После упаривания фильтрата и кристаллизации остатка из метанола получали 0.14 г 3-эпиаллооихимбана (5), т. пл. 205–207 °С. После перекристаллизации из небольшого количества ацетона получали очищенный продукт (т. пл. 216–218 °С;  $[\alpha]_D^{22} = +90$  (с 1.0, EtOH)). После концентрирования метанольного маточника выделяли 0.17 г аллооихимбана (6), который очищали перекристаллизацией из ацетона (т. пл. 154–156 °С;  $[\alpha]_D^{25} = -162$  (с 1.0, пиридин)).

*Bader F.E., Dickel D.F., Huebner C.F., Lucas R.A., Schlittler E. // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77. – P. 3547-3550.*

**3-Эпи- $\alpha$ -иохимбиловый спирт, гидрохлорид 3,4,5,6-тетрадегидро- $\alpha$ -иохимбина,  $\alpha$ -иохимбин, *O*-ацетил-3-эпи- $\alpha$ -иохимбин, *O*-(4-метилфенилсульфонил)-3-эпи- $\alpha$ -иохимбин, *O,N*-дibenзоил-3-эпи- $\alpha$ -иохимбин**



К перемешиваемой суспензии 2.0 г 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина в 150 мл абсолютного эфира добавляли небольшими порциями 2.0 г сухого алюмогидрида лития. Через 1 ч перемешивания осторожно добавляли 20 мл воды, затем 88 мл 20%-ного раствора тартрата натрия-калия. После упаривания эфира водную суспензию экстрагировали хлороформом (10x150 мл). Объединенный экстракт промывали трижды водой, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из ацетона, получая 1.2 г спирта (1). После перекристаллизации получали продукт с т. пл. 239–242 °С,  $[\alpha]_D^{26} = -9$  (с 1.0, EtOH).

К перемешиваемому раствору 1.0 г 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина в 25 мл уксусной кислоты при 60 °С в течение 2 ч прибавляли по каплям 120 мл 0.051 М раствора тетраацетата свинца (2.1 экв.) в уксусной кислоте. Большую часть уксусной кислоты упаривали в вакууме, затем добавляли 150 мл хлороформа и 25 мл воды, и смесь подщелачивали до

pH 9, медленно прибавляя 50%-ный раствор NaOH. Слой хлороформа отделяли, сушили сульфатом натрия и подкисляли добавлением спиртового раствора хлороводорода. После упаривания растворителя в вакууме получали 0.7 г гидрохлорида (2) в виде стеклообразного вещества оранжевого цвета.

К раствору 0.30 г гидрохлорида (2) в 20 мл метанола добавляли 0.30 г боргидрида натрия. Реакционную смесь кипятили 1 ч, затем упаривали в вакууме, добавляли 5 мл воды и экстрагировали 25 мл хлороформа. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Стеклообразный остаток коричневого цвета кристаллизовали из водного этанола, получая 0.15 г сырого  $\alpha$ -иохимбина (3). После перекристаллизации из этанола получали продукт с т. пл. 238–239 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -12$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Смесь 5.0 г 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина, 10 мл уксусного ангидрида и 40 мл пиридина оставляли на 3 недели при 5 °C. После упаривания смеси в вакууме к остатку добавляли 100 мл воды, фильтровали и фильтрат подщелачивали раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывали, выделяли 5.3 г сырого соединения (4). Его кристаллизовали из бензола с одной молекулой растворителя. Получали продукт с т. пл. 179–180 °C,  $[\alpha]_D^{24} = -116$  (с 0.5, пиридин).

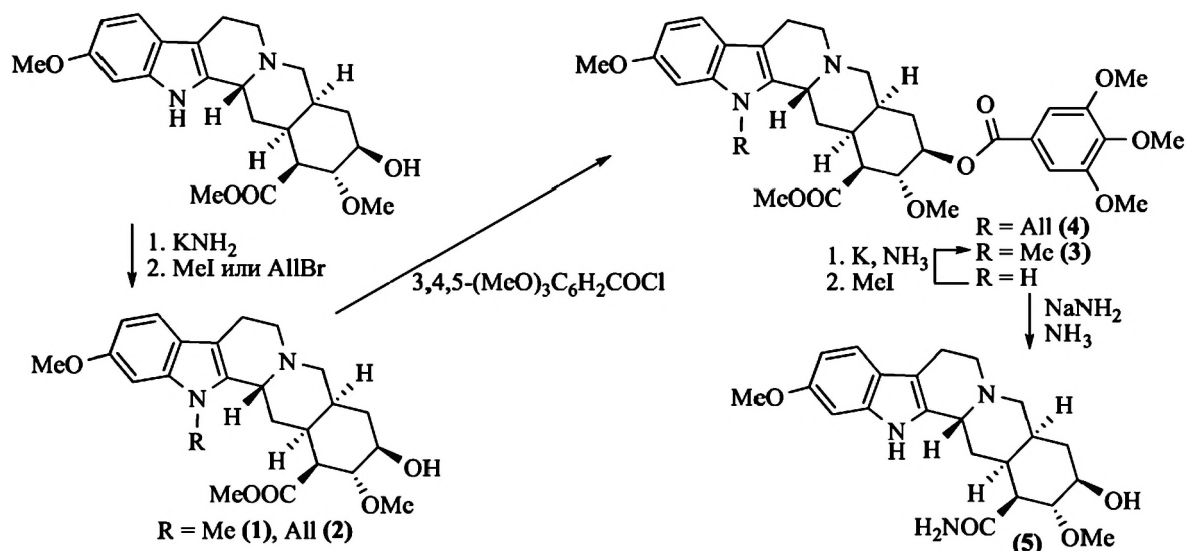
Смесь 5.0 г 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина, 40 мл пиридина и 10 г *пара*-толуолсульфохлорида оставляли на 2 недели при 5 °C. Реакционную смесь выливали на 150 г льда и экстрагировали хлороформом (2x200 мл). Объединенный экстракт промывали 2%-ным раствором NaOH (2x200 мл) и водой (2x250 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали. Следы пиридина из остатка удаляли добавлением бензола и его упариванием. Остаток после упаривания кристаллизовали из ацетона. Получали 3.4 г соединения (5) (т. пл. 167–172 °C,  $[\alpha]_D^{24} = +178$  (с 1.0, пиридин)).

Смесь 5.0 г 3-эпи- $\alpha$ -иохимбина, 40 мл пиридина и 10 мл бензилхлорида оставляли на 6 недель при 5 °C. Реакционную смесь выливали в 200 мл холодной воды и упаривали в вакууме почти досуха. Остаток растворяли в 200 мл хлороформа, хлороформный слой промывали 2%-ным раствором KOH (3x150 мл) и водой (3x250 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток после упаривания кристаллизовали из 25 мл ацетона. Получали 3.4 г соединения (6) желто-коричневого цвета, т. пл. 225–226 °C.

*Bader F.E., Dickel D.F., Huebner C.F., Lucas R.A., Schlittler E. // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77. – P. 3547-3550.*

## 2.2.8. Производные резерпина

**Метилловый эфир 1-метилрезерпиновой кислоты, метилловый эфир 1-аллилрезерпиновой кислоты, 1-метилрезерпин, 1-аллилрезерпин, резерпамид**



К раствору амида калия, приготовленному из 0.35 г калия в 50 мл жидкого аммиака добавляли при перемешивании 2.95 г метилрезерпата. Через 10 мин перемешивания к образовавшейся калиевой соли субстрата добавляли раствор 0.6 мл иодметана в 10 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч, затем охлаждение убрали и аммиак упаривали. После добавления ледяной воды кристаллический осадок отфильтровывали. Его растворяли в горячем метаноле и фильтрат фильтровали для удаления соединений железа, используемых в качестве катализатора для образования амида натрия. Продукт осаждали добавлением воды. Получали 2.50 г соединения (1), т. пл. 210–215 °С. После перекристаллизации из этанола т. пл. продукта 210–211 °С.

Аналогично из 1.6 г метилрезерпата, амида калия из 0.2 г калия и 0.37 мл аллилбромида после упаривания аммиака и добавления холодной воды получали сырой продукт в виде масла, который экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали последовательно водой, 2%-ным раствором соляной кислоты и 2%-ным раствором  $\text{NaOH}$ , сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали 1.5 г смолистого соединения (2).

а. К интенсивно перемешиваемому раствору 0.35 г калия в 100 мл безводного жидкого аммиака добавляли 5.0 г мелкоизмельченного резерпина. Через ~1 ч после добавления субстрата (из-за очень низкой растворимости резерпина его превращение в калиевую соль происходит медленно) добавляли раствор 0.5 мл иодметана в 20 мл абсолютного эфира и образовавшуюся смесь перемешивали 0.5 ч. Аммиак упаривали, затем добавляли при перемешивании ледяную воду. Сырой продукт (3.5 г) в виде порошка белого цвета отфильтровывали и перекристаллизовывали из большого объема водного ацетона и из смеси хлороформа и метанола. Получали 1.8 г соединения (3) в виде игл, т. пл. 265–266 °С.



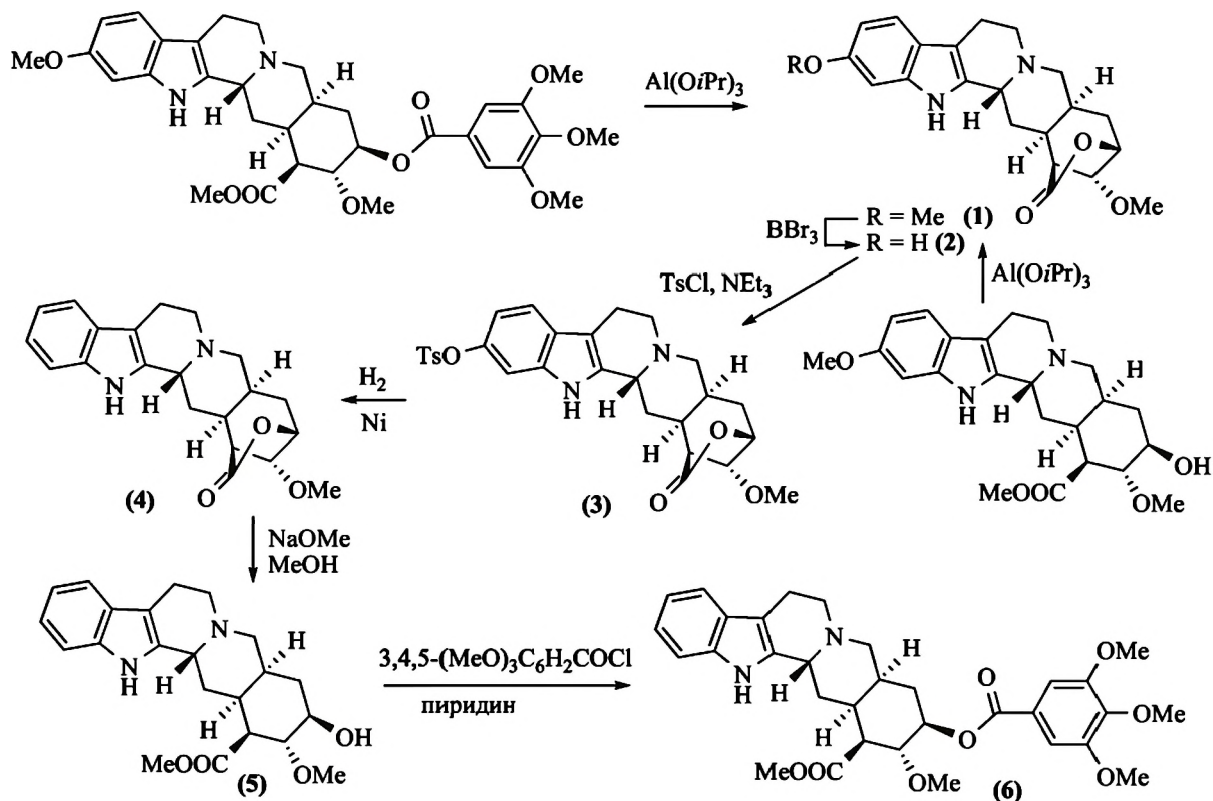
б. Раствор 0.4 г соединения (1) и 1.2 г 3,4,5-триметоксибензоилхлорида в 12 мл пиридина оставляли на 4 дня при комнатной температуре, затем добавляли 30 г льда. Осадок, образовавшийся из реагента, отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в хлороформе и последовательно промывали 2%-ным раствором соляной кислоты, 2%-ным раствором NaOH и водой. Остаток после упаривания хлороформа кристаллизовали при растирании с метанолом. Полученное соединение (3) (0.15 г) перекристаллизовывали растворением в минимальном количестве горячего хлороформа и добавлением метанола до появления игл.

Аналогично проводили взаимодействие неочищенного соединения (2) (1.5 г) и 3,4,5-триметоксибензоилхлорида. Остаток, оставшийся после упаривания хлороформа, растворяли в бензоле и проводили колоночную хроматографию на 20 г окиси алюминия, элюируя дополнительно 45 мл бензола. Выделяли 1.5 г тягучего вещества желтого цвета, кристаллизующегося при растирании с метанолом. Сырой эфир (4) отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси хлороформа и метанола. Получали 0.5 г очищенного соединения (4), т. пл. 226–230 °С.

Мелкоизмельченный резерпин (2.5 г) перемешивали 1 ч в 100 мл раствора амида натрия, приготовленного из 2.0 г натрия, в жидком аммиаке. Аммиак упаривали, к остатку добавляли 50 мл ледяной воды. Кристаллический осадок отфильтровывали, суспендировали в 25 мл воды и снова отфильтровывали. Получали 0.7 г 3,4,5-триметоксибензамида, т. пл. 178–180 °С. Добавление к водному фильтрату хлороформа, с последующим охлаждением привело к выделению 1.2 г сырого резерпамида (5). Его собирали и перекристаллизовывали добавлением этанола к горячему водному раствору, т. пл. 270–272 °С.

*Huebner C.F. // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76. – P. 5792-5793.*

**Лактон резерпиновой кислоты, лактон 11-деметилрезерпиновой кислоты, лактон 11-О-(4-метилфенилсульфонил)-11-деметилрезерпиновой кислоты, лактон дезерпидиновой кислоты, метиловый эфир дезерпидиновой кислоты, дезерпидин**



а. Смесь 10.5 г (51.4 ммоль) изопропилата алюминия и 4.1 г (6.74 ммоль) резерпина в 175 мл ксилола кипятили с обратным холодильником при эффективном перемешивании в течение 6 ч. После охлаждения сырой лактон резерпиновой кислоты (1), выпавший в осадок, отфильтровывали, промывали бензолом (3x40 мл) и эфиром (3x40 мл) и перекристаллизовывали из хлороформа. Получали 2.07 г (5.46 ммоль, выход 81%) лактона (1) в виде твердого вещества белого цвета,  $[\alpha]_D^{20} = +16.6$  (с 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

б. Смесь 0.75 г (3.67 ммоль) изопропилата алюминия и 0.20 г (0.48 ммоль) метилрезерпата в 11 мл ксилола в атмосфере азота кипятили с обратным холодильником при эффективном перемешивании в течение 2 ч. После охлаждения сырой продукт отфильтровывали, промывали ксилолом (3x20 мл), затем эфиром (3x20 мл) и перекристаллизовывали из хлороформа. Получали 0.17 г (0.44 ммоль, выход 91%) лактона (1).

Суспензию 0.21 г (0.55 ммоль) соединения (1) в 8 мл дихлорметана в атмосфере аргона охлаждали до 0 °С, через 15 мин добавляли при перемешивании 1.4 мл 1.0 М раствора трибромида бора (1.37 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , при этом происходило изменение окраски реакционной смеси на кирпично-красную. Через 5 ч к смеси добавляли 10 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Осадок, оставшийся в водном слое, отфильтровывали, растворяли в смеси ТГФ и метанола (1:1) и этот раствор добавляли к имеющимся органическим фазам. Объединенные органические фазы сушили и упаривали. Твердый

остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  15:1). Выделяли 0.19 г (0.51 ммоль, 92%) лактона (**2**) в виде твердого вещества белого цвета,  $[\alpha]_D^{20} = +58.3$  (с 0.3, ТГФ).

К раствору 0.70 г (1.90 ммоль) соединения (**2**) в 65 мл абсолютного ТГФ в атмосфере азота добавляли при перемешивании 1.86 мл (13.3 ммоль) триэтиламина, а через 10 мин добавляли 1.09 г (5.71 ммоль) *para*-толуолсульфохлорида. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 42 ч, затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  17:1). Выделяли 0.75 г (1.44 ммоль, выход 76%) лактона (**3**) в виде твердого вещества белого цвета,  $[\alpha]_D^{20} = -9$  (с 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

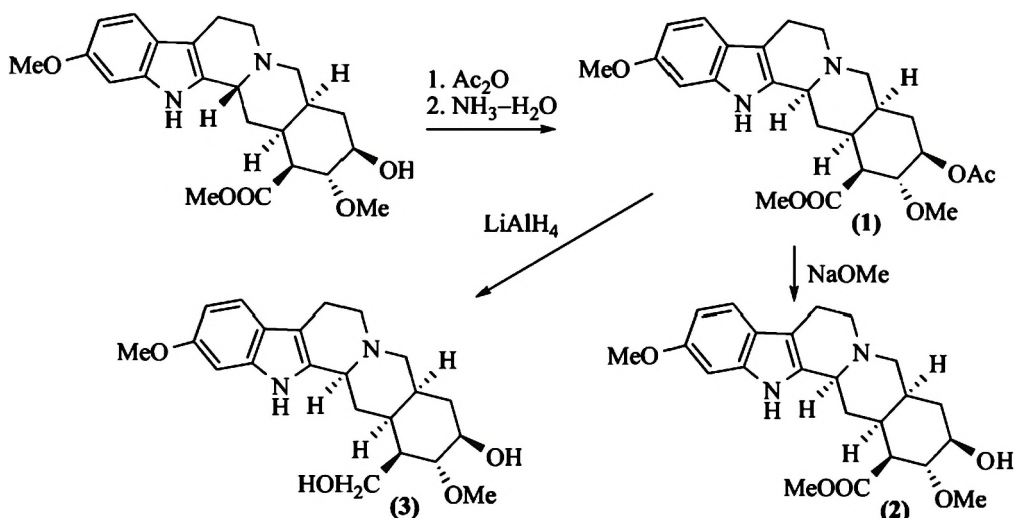
В реакционный сосуд в атмосфере аргона помещали 4.86 г невысушенного никеля Ренея, предварительно промытого дважды водой, дважды метанолом и один раз этанолом, а затем добавляли раствор 0.30 г (0.57 ммоль) соединения (**3**) в 14 мл ТГФ и 16.0 мл этанола. Процесс гидрирования (давление водорода 3.4 атм) осуществляли в течение 8 ч при комнатной температуре. По окончании гидрирования реакционную смесь фильтровали через слой цеолита, который тщательно промывали хлороформом (6x40 мл) и метанолом (100 мл). Объединенный фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1). Выделяли 0.17 г (0.49 ммоль, выход 85%) лактона дезерпидиновой кислоты (**4**) (твердое вещества белого цвета;  $[\alpha]_D^{20} = +7.9$  (с 0.3,  $\text{CHCl}_3$ )) и 0.03 г (0.08 ммоль, 14%) лактона (**2**).

К раствору 0.14 г (0.40 ммоль) соединения (**4**) в 27 мл абсолютного метанола в атмосфере азота добавляли 0.03 г (0.60 ммоль) метилата натрия и реакционную смесь кипятили в инертной атмосфере в течение 90 мин. Смесь охлаждали, после добавления 0.2 мл уксусной кислоты упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 0.2 М раствор NaOH и экстрагировали хлороформом (4x25 мл). Объединенный экстракт сушили, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1). Выделяли 0.15 г (0.38 ммоль, выход 95%) метилового эфира (**5**) в виде твердого вещества белого цвета,  $[\alpha]_D^{20} = -80$  (с 0.2, пиридин).

Раствор 0.5 г (2.17 ммоль) 3,4,5-триметоксибензоилхлорида в 2.0 мл бензола медленно прибавляли при 5 °С к раствору 0.5 г (1.30 ммоль) соединения (**5**) в 4.0 мл пиридина. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 5 дней, по окончании реакции (контроль по ТСХ) смесь разбавляли 50 мл воды, добавляли 10 мл водного аммиака и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x25 мл). Экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из ацетона, получали 0.75 г (выход 91%) дезерпидина (**6**) в виде твердого вещества белого цвета, идентичного природному алкалоиду, выделенному из *Rauvolfia canescens*.

Varchi G., Battaglia A., Samori C., Baldelli E., Danieli B., Fontana G., Guerrini A., Bombardelli E. // *J. Nat. Prod.* – 2005. – Vol. 68. – P. 1629-1631.

**Ацетат метилового эфира 3-изорезерпиновой кислоты, метиловый эфир 3-изорезерпиновой кислоты, 3-изо-16,18-резерпиндиол**



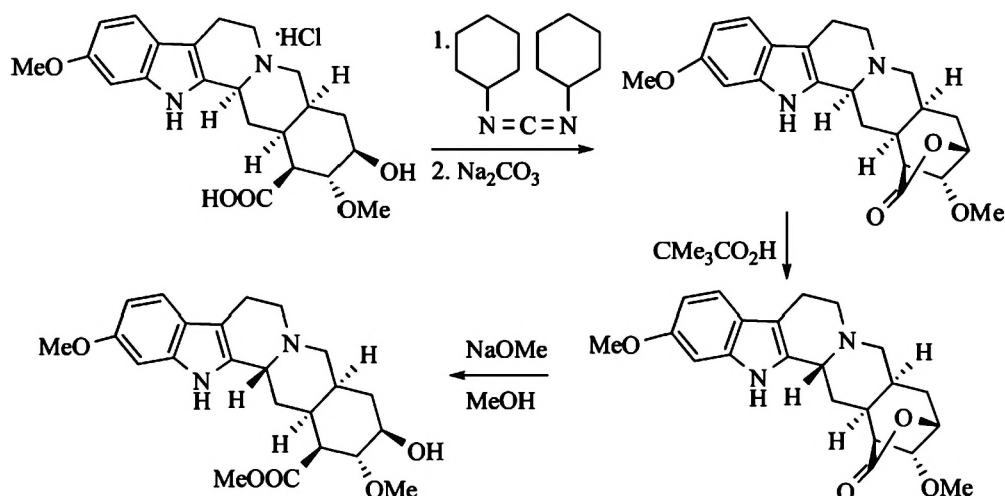
Смесь 1 г метилового эфира резерпиновой кислоты и 10 г уксусного ангидрида кипятили в течение 6 ч. Примерно половину ангидрида упаривали в вакууме и к остатку добавляли 50 мл холодной воды. Полученную массу фильтровали от небольшого количества дегтеобразного материала, затем к охлажденному фильтрату добавляли раствор аммиака. Выпавший сырой продукт отфильтровывали и очищали промывкой этанолом, в котором он почти нерастворим. Получали 0.7 г ацетата (1), т. пл. 260–265 °С. После перекристаллизации из водного ацетона получали продукт в виде тонких игл (т. пл. 270–271 °С;  $[\alpha]_D^{25} = -130$  (CHCl<sub>3</sub>)).

Соединение (1) (5 г) кипятили в течение 1 ч в растворе, полученном после растворения 0.5 г натрия в 200 мл абсолютного метанола. Растворитель упаривали в вакууме до небольшого объема, остаток разбавляли водой и экстрагировали хлороформом. После упаривания хлороформа сиропообразный остаток растворяли в небольшом количестве метанола при нагревании, затем раствор охлаждали и выделяли 3.0 г эфира (2), т. пл. 210–212 °С.

Раствор 1.5 г соединения (1) в 100 мл абсолютного ТГФ добавляли при перемешивании при комнатной температуре к 1.5 г алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем при эффективном перемешивании осторожно прибавляли этилацетат и 5 мл воды. Неорганические соли отфильтровывали, обильно промывали ацетоном и объединенный фильтрат упаривали досуха в вакууме. Из сырого смолистого диола (3), используя 8 М раствор хлороводорода в этаноле, получали 1.5 г кристаллического гидрохлорида. Его растворяли в горячей воде и добавляли водный аммиак, получали кристаллическое соединение (3), т. пл. 220–222 °С.

*MacPhillamy H.B., Huebner C.F., Schlittler E., Andre A.F.S., Ulshafer P.R. // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77. – P. 4335-4343.*

**Лактон 3-изорезерпиновой кислоты, лактон резерпиновой кислоты, метилрезерпат**



Смесь 69 мг гидрохлорида 3-изорезерпиновой кислоты и 40 мг 1,3-дициклогексилкарбодиимида в 4 мл сухого пиридина нагревали в атмосфере азота на кипящей водяной бане 1 ч. По окончании нагревания реакционную смесь горячей фильтровали от выпавшего осадка, фильтрат оставляли на 3 ч при комнатной температуре, затем концентрировали до 2 мл и охлаждали. Осадок (82 мг) гидрохлорида лактона 3-изорезерпиновой кислоты, содержащий небольшие количества 1,3-дициклогексилмочевины, отфильтровывали, добавляли к 25 мл хлороформа и экстрагировали трижды 0.5 М серной кислотой. Объединенный кислый экстракт промывали хлороформом, затем подщелачивали твердым карбонатом натрия. Полученный водный раствор экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали. Масляный остаток кристаллизовали после добавления этилацетата, и выделенный сырой продукт (31 мг) перекристаллизовывали из смеси хлороформа и этилацетата. Получали 25 мг (выход 41%) лактона 3-изорезерпиновой кислоты (т. пл. 222.5–224 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{24} = -138$  (с 1.05,  $\text{CHCl}_3$ )).

Смесь 52 мг лактона 3-изорезерпиновой кислоты, 1.8 мл ксилола и 0.2 мл триметилюксусной кислоты кипятили в атмосфере азота в течение 13 ч, при этом через несколько часов после начала реакции наблюдали образование кристаллического продукта в виде игл. По окончании нагревания раствор охлаждали, отфильтровывали 40 мг кристаллического продукта и промывали его бензолом. Маточник упаривали досуха и добавляли несколько капель ацетона, получая дополнительное количество кристаллического продукта. Объединенные количества кристаллов растворяли в минимальном количестве смеси хлороформа и метанола (4:1), добавляли такой же объем бензола и концентрировали на водяной бане до начала кристаллизации. Получали 41 мг лактона резерпиновой кислоты в виде бесцветных игл, т. пл. 319–321 °С (с разложением).

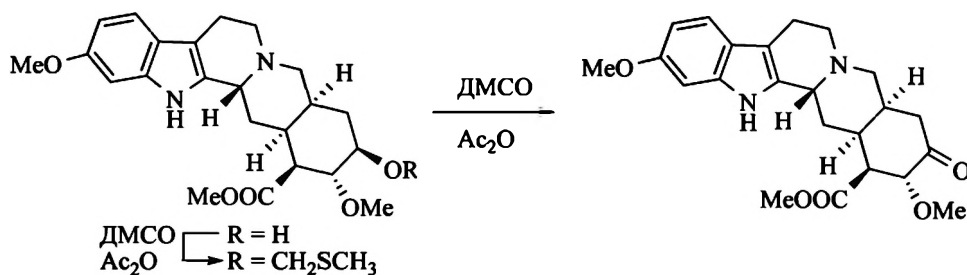
Раствор 449 мг лактона резерпиновой кислоты в 135 мл абсолютного метанола, содержащего 190 мг метилата натрия, кипятили в атмосфере азота в течение 90 мин. Смесь охлаждали, после добавления 0.5 мл ледяной уксусной кислоты упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в хлористом метиле, раствор промывали водой



и дважды насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Масляный остаток кристаллизовали из смеси метанола и эфира. Получали 382 мг метилового эфира резерпиновой кислоты, т. пл. 236–237.5 °C (с разложением). После перекристаллизации из смеси метанола и эфира с последующей перекристаллизацией из ацетона получали продукт с т. пл. 241–242 °C (с разложением).

Woodward R.B., Bader F.E., Bickel H., Frey A.J., Kierstead R.W. // *Tetrahedron*. – 1958. – Vol. 2. – P. 1-57.

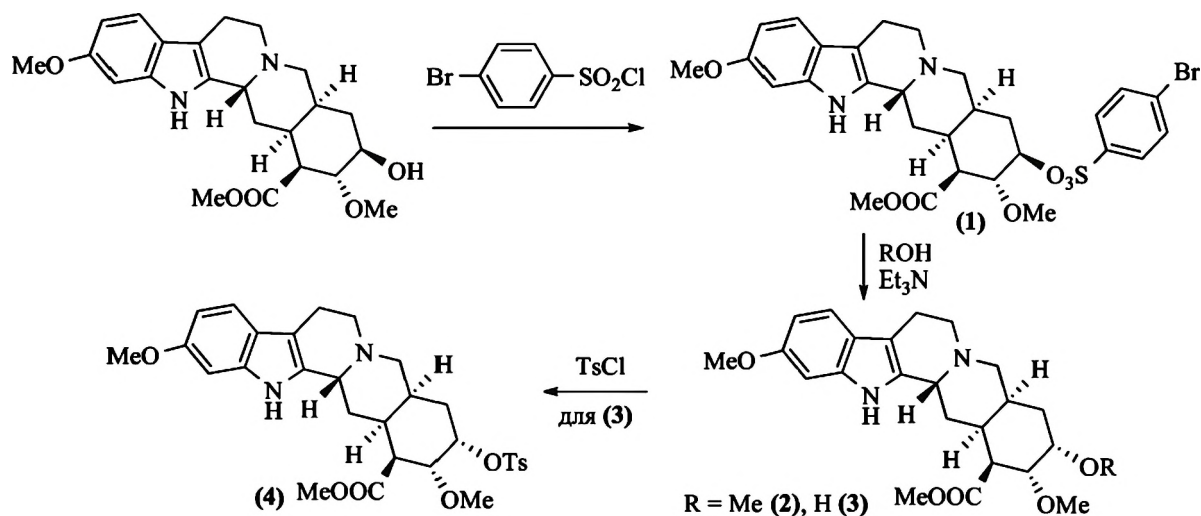
### Метиловый эфир 18-кеторезерпиновой кислоты, метилтиометиловый эфир метилрезерпата



Смесь 8.29 г метилрезерпата, 60 мл безводного ДМСО и 40 мл уксусного ангидрида перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь выливали на 350 г льда, подщелачивали 10 М раствором NaOH и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл. 2x100 мл). Объединенный экстракт промывали водой, сушили сульфатом магния и концентрировали. Остаток суспендировали в этаноле и концентрировали досуха. Вновь полученный остаток растирали с эфиром и фильтровали, получая 5.17 г кристаллов серого цвета. Эфирный фильтрат концентрировали, остаток растирали с эфиром и фильтровали, получая 2,2 г твердого вещества. Растиранием с 15 мл горячего этанола и фильтрованием получали 1.81 г (выход 22%) метилового эфира 18-кеторезерпиновой кислоты в виде кристаллов коричневого цвета, т. пл. 229–231 °C (с разложением). Полученные 5.17 г кристаллов разделяли на 250 г силикагеля (элюент – смесь хлороформа и этанола 24:1). Вначале выделяли метилтиометиловый эфир метилрезерпата (1.45 г, выход 15%), который перекристаллизовывали из метанола, получая 1.0 г (выход 11%) продукта в виде кристаллов серого цвета (т. пл. 248–252 °C (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = -81$  (с 1.1, пиридин)). Затем из следующих фракций выделяли дополнительно 0.65 г (выход 8%) кетона в виде кристаллов серого цвета, т. пл. 229–231 °C (с разложением).

Albright J.D., Goldman L. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – Vol. 89. – P. 2416-2423.

**Брозилат метилрезерпата, метиловый эфир 18-*O*-метил-18-эпирезерпиновой кислоты, метиловый эфир 18-эпирезерпиновой кислоты, тозилат метилового эфира 18-эпирезерпиновой кислоты**



Смесь 129 г метилрезерпата, 200 г 4-бромбензолсульфонилхлорида и 900 мл пиридина выдерживали в темноте в атмосфере азота при комнатной температуре 3 дня, затем выливали в 1250 мл ледяной воды и экстрагировали несколько раз  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (всего ~3.5 л). Экстракт промывали 5%-ным раствором карбоната натрия (2x1200 мл), 1200 мл воды и 1200 мл насыщенного раствора NaCl, сушили и упаривали в вакууме. Темный остаток неоднократно промывали большим количеством бензола, при этом происходило осветление сырого продукта. Его перекристаллизовывали растворением в кипящей смеси ацетона и дихлорметана, прохождением через слой активированного угля и упариванием основного количества дихлорметана. После отфильтровывания продукта и повторной обработки маточника получали 124 г (выход 63%) соединения (1), т. пл. 214–215 °С (с разложением).

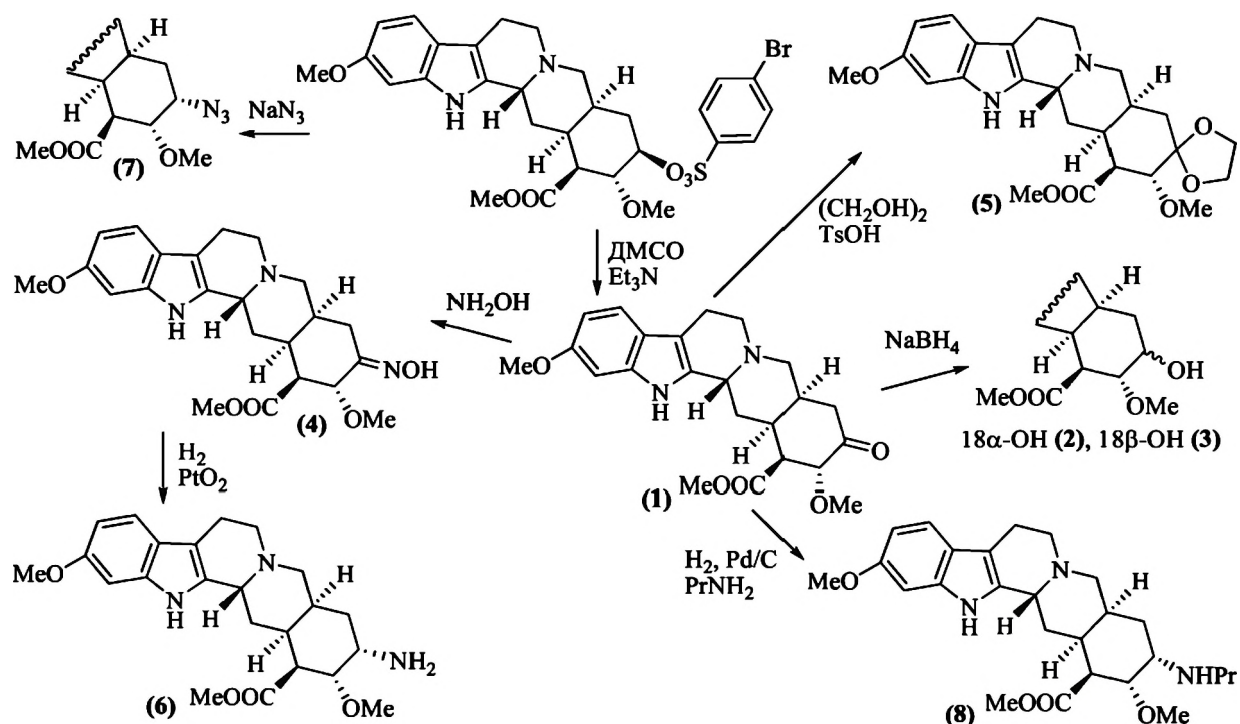
Суспензию 1.90 г соединения (1) в 240 мл метанола, содержащего 0.36 г триэтиламина, нагревали в запаянном сосуде с перемешиванием на магнитной мешалке при 100 °С в течение 21 ч, при этом происходило растворение исходного соединения. По окончании нагревания растворитель упаривали в вакууме и к остатку добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой промывали 5%-ным раствором карбоната натрия и насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали в вакууме. Остаток растирали с эфиром, затем эфир упаривали. Получали 1.27 г (выход 99%) достаточно чистого кристаллического эфира (2) (т. пл. 236–238 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{26} = -37.5$ ).

Смесь 6.34 г соединения (1), 1.2 г триэтиламина, 100 мл воды и 300 мл диоксана, очищенного путем прохождения через окись алюминия, кипятили в атмосфере азота 2 дня. После упаривания растворителей смолистый остаток экстрагировали несколько раз 5%-ным раствором соляной кислоты до прекращения образования осадка при подщелачивании порции экстракта. Отфильтрованный после подщелачивания экстракт сырой продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила. Получали 2.3 г моногидрата метилового эфира (3) в виде игл, т. пл. 222–223 °С (с разложением).

Тозилат (4) получали аналогично процедуре, описанной для получения соединения (1), но сырой продукт тщательно промывали ацетонитрилом, а не бензолом. Из 0.9 г моногидрата метилового эфира 18-эпирезерпиновой кислоты (3) после перекристаллизации из ацетонитрила получали 0.76 г соединения (4) белого цвета (т. пл. 222–225 °C (с разложением);  $[\alpha]_D^{27} = -35.5$ ).

Robinson M.M., Lucas R.A., MacPhillamy H.B., Dziemian R.L., Hsu I., Kiesel R.J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1961. – Vol. 83. – P. 2694-2700.

**Метилловый эфир 18-кеторезерпиновой кислоты, метилловый эфир 18-эпирезерпиновой кислоты, метилрезерпат, оксим метилового эфира 18-кеторезерпиновой кислоты, этиленкеталь метилового эфира 18-кеторезерпиновой кислоты, метилловый эфир 18 $\alpha$ -амино-18-дезоксирезерпиновой кислоты, метилловый эфир 18 $\alpha$ -азидо-18-дезоксирезерпиновой кислоты, метилловый эфир 18 $\alpha$ -пропиламино-18-дезоксирезерпиновой кислоты**



Смесь 12.7 г брозилата метилрезерпата, 2.4 г триэтиламина и 100 мл ДМСО в запаянном сосуде после тщательной продувки азотом нагревали 28 ч на кипящей водяной бане с магнитным перемешиванием. После окончания реакции из образовавшегося раствора оранжевого цвета растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический раствор промывали 5%-ным раствором карбоната натрия и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили и упаривали. Сырой кетон (1) (7.5 г, т. пл. 230–231 °C) растворяли в 30 мл дихлорметана и пропускали через колонку с 30 г адсорбента Florisil, элюируя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~1 л). После упаривания растворителя остаток растирали с эфиром, получая 5.9 г соединения (1), т. пл. 234–235 °C. После перекристаллизации из смеси 95%-ного этанола и дихлорметана получали 4.94 г (выход 60%) чистого продукта (т. пл. 238–239 °C;  $[\alpha]_D^{26} = -17$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

К суспензии 0.82 г кетона (1) в 35 мл метанола добавляли 0.8 г боргидрида натрия и смесь оставляли при комнатной температуре на 0.5 ч. Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли ледяную воду, твердое вещество белого цвета отфильтровывали, промывали водой и сушили, получая 0.8 г. По данным хроматографии на бумаге смесь состояла из >50% метил-18-эпирезерпата (2) и ~40% метилрезерпата (3) со следами примесей. Первое соединение выделяли фракционной кристаллизацией из 15 мл ацетонитрила. После второй перекристаллизации получали 0.43 г гидрата (2), т. пл. 221–223 °С. После упаривания маточных растворов от первой кристаллизации до небольшого объема и растирания выделяли 0.27 г сырого метилрезерпата (3). После двух перекристаллизаций из ацетонитрила получали продукт с т. пл. 242–244 °С.

Смесь 8.24 г кетона (1), 8 г гидрохлорида гидроксиламина, 200 мл пиридина и 200 мл абсолютного этанола кипятили с обратным холодильником 3 ч, затем оставляли на ночь при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в ~100 мл воды и осаждали продукт добавлением раствора аммиака. Маслянистое вещество кристаллизовали перемешиванием его суспензии в небольшом количестве метанола. После отфильтровывания и промывки водой влажный осадок перекристаллизовывали с углем из смеси метанола и дихлорметана. Получали 6.6 г оксима (4) в виде пластинок белого цвета, т. пл. 236–237 °С.

Раствор 4.1 г соединения (1), 6.2 г этиленгликоля и 2.0 г *para*-толуолсульфокислоты в 350 мл безводного 1,2-дихлорэтана кипятили в атмосфере азота 7 ч в аппарате Сокслета, при этом конденсат проходил через слой безводного сульфата кальция. Смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, затем промывали 5%-ным раствором карбоната натрия, водой и насыщенным раствором NaCl, после чего сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток растирали с холодным эфиром, вызывая кристаллизацию. Кристаллы отделяли и перекристаллизовывали с углем из смеси бензола и циклогексана (1:2). После перекристаллизации и дополнительной обработки маточных растворов выделяли 2.25 г этиленкетала (5) (т. пл. 206–207 °С;  $[\alpha]_D^{24} = -56$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)).

К раствору 0.85 г оксима (4) в 60 мл ледяной уксусной кислоты добавляли катализатор, полученный восстановлением 0.5 г диоксида платины, и смесь гидрировали при атмосферном давлении и комнатной температуре до прекращения поглощения водорода (~105 мл). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органический слой промывали 5%-ным раствором карбоната натрия и насыщенным раствором NaCl, затем сушили и упаривали. Сырой остаток, представляющий собой по данным хроматографии на бумаге смесь продуктов, разделяли колоночной хроматографией на 40 г нейтральной окиси алюминия с активностью II–III (элюент – от CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1). Сначала выделяли примеси, затем основной продукт (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1). Выделенный сырой продукт (0.3 г) перекристаллизовывали с углем из смеси бензола и циклогексана (1:2). Получали амин (6) (т. пл. 216 °С (с разложением),  $[\alpha]_D^{24} = -65$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)).

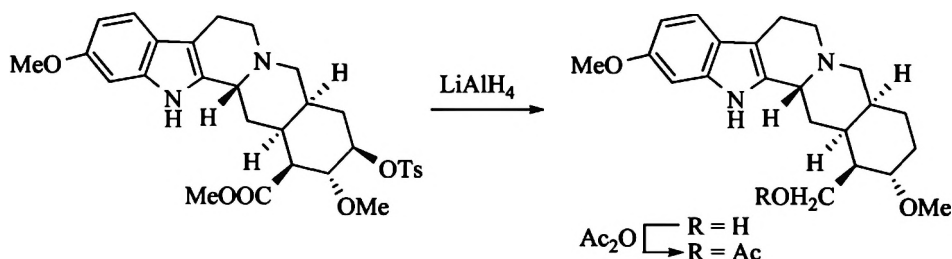
Смесь 9.51 г брозилата метилрезерпата, 9.75 г азидата натрия, 150 мл воды и 300 мл диоксана, очищенного путем прохождения через окись алюминия, нагревали на кипящей водяной бане в атмосфере азота в течение 27 ч. После окончания реакции большую часть диоксана отгоняли в вакууме, к остатку добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический раствор промывали водой и насыщенным раствором NaCl, затем сушили и упаривали. Полу-

чали 5.7 г азида (7), загрязненного соединением (2). Продукт очищали перекристаллизацией из смеси ацетонитрила и дихлорметана посредством упаривания большей части последнего. Получали азид (7) с т. пл. 238–239.5 °С,  $[\alpha]_D^{23} = -47$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Смесь 4.0 г метилового эфира 18-кеторезерпиновой кислоты (1), 40 мл 1-пропиламина, 100 мл абсолютного этанола и 2.0 г 10% Pd/C гидрировали при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 3 дней, при этом поглотилось ~430 мл водорода. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток разделяли колоночной хроматографией на 55 г нейтральной окиси алюминия (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Выделенный первый основной продукт перекристаллизовывали из смеси этилацетата и дихлорметана. Получали 1.5 г соединения (8) (т. пл. 226–228 °С.  $[\alpha]_D^{24} = -13$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

Robinson M.M., Pierson W.G., Lucas R.A., Hsu I., Dziemian R.L. // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28. – P. 768-775.

### Резерпинол, ацетат резерпинола



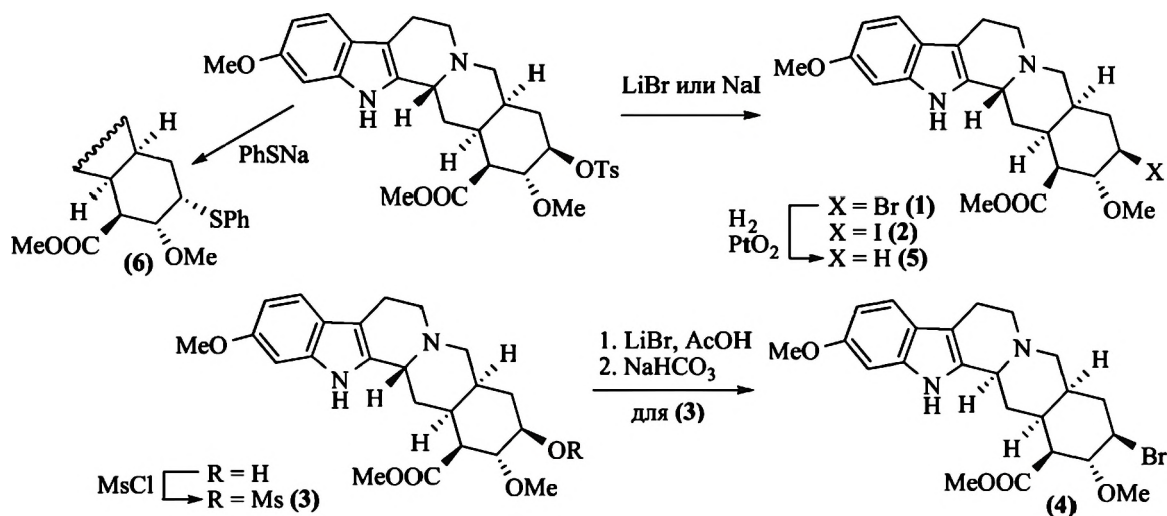
Раствор 11.37 г тозилата метилрезерпата в 125 мл абсолютного ТГФ прибавляли по каплям в течение 25 мин при перемешивании к 7.0 г алюмогидрида лития в 290 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 5 ч, затем оставляли на ночь при комнатной температуре. При хороших перемешивании и охлаждении к смеси медленно прибавляли 500 мл воды, затем ТГФ упаривали. Осадок продукта и неорганических солей отфильтровывали и после промывки водой экстрагировали горячим ацетоном (5x300 мл). Полученный после упаривания ацетона сырой продукт перекристаллизовывали из 400 мл ацетона. Получали 5.5 г резерпинола, т. пл. 248 °С.

Раствор 200 мг резерпинола в 3 мл пиридина и 1.5 мл уксусного ангидрида оставляли на ночь при комнатной температуре. Остаток после упаривания растворителей растворяли в небольшом количестве воды и подщелачивали раствором аммиака. Выпавший кристаллический ацетат отфильтровывали и перекристаллизовывали из водного метанола. Получали 120 мг ацетата резерпинола в виде кристаллогидрата, т. пл. 146–150 °С.

Huebner C.F., MacPhillamy H.B., Andre A.F.S., Schlittler E., // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – Vol. 77. – P. 472-475.



**Метилловый эфир 18-бром-18-дезоксирезерпиновой кислоты, метилловый эфир 18-иод-18-дезоксирезерпиновой кислоты, метилсульфонат метилрезерпата, метилловый эфир 18-бром-18-дезоксид-3-изорезерпиновой кислоты, метилловый эфир 18-дезоксирезерпиновой кислоты, метилловый эфир 18 $\alpha$ -фенилтио-18-дезоксирезерпиновой кислоты**



Раствор 830 мг тозилата метилрезерпата и 830 мг бромида лития в 25 мл ацетонитрила кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Тозилат лития отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли воду и экстрагировали хлороформом. Остаток после упаривания хлороформа перекристаллизовывали из метанола. Получали 520 мг 18-бромпроизводного (1), т. пл. 224–226 °С.

Смесь 1.5 г тозилата метилрезерпата и 1.5 г иодида натрия в 50 мл ацетонитрила кипятили с обратным холодильником 15 ч. Нерастворившийся материал отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха, к остатку добавляли хлороформ и воду. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали дважды хлороформом. Объединенный экстракт промывали водой, сушили и упаривали. Выделяли 1.24 г сырого продукта, который несколько раз перекристаллизовывали из метанола. Получали 850 мг чистого соединения (2) (т. пл. 215–216 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = +47$  ( $\text{CHCl}_3$ )).

Раствор 148 мг мезилхлорида в 3 мл пиридина прибавляли по каплям при перемешивании и температуре 0 °С к раствору 402 мг метилрезерпата в 7 мл пиридина. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь, затем к образовавшейся смеси темно-красного цвета медленно добавляли 50 мл 2.5%-ного раствора бикарбоната натрия, при этом мезилат метилрезерпата (3) (412 мг, т. пл. 244–246 °С) кристаллизовался в виде почти бесцветных призм. После двух перекристаллизаций из смеси хлороформа и метанола получали аналитический образец (т. пл. 251–251.5 °С;  $[\alpha]_D = -82$  (пиридин)).

К раствору 575 мг соединения (3) в 5.0 мл ледяной уксусной кислоты добавляли раствор 716 мг бромида лития в 5.8 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 1 ч в атмосфере азота, затем уксусную кислоту упаривали в вакууме, к остатку добавляли хлороформ и 5%-ный раствор бикарбоната натрия. Органический слой от-

деляли, промывали водой, сушили сульфатом натрия и концентрировали. Получали 433 мг кристаллического остатка. После перекристаллизации из этанола получали чистое соединение (**4**) (т. пл. 225–228 °C;  $[\alpha]_D = -14$  (CHCl<sub>3</sub>)).

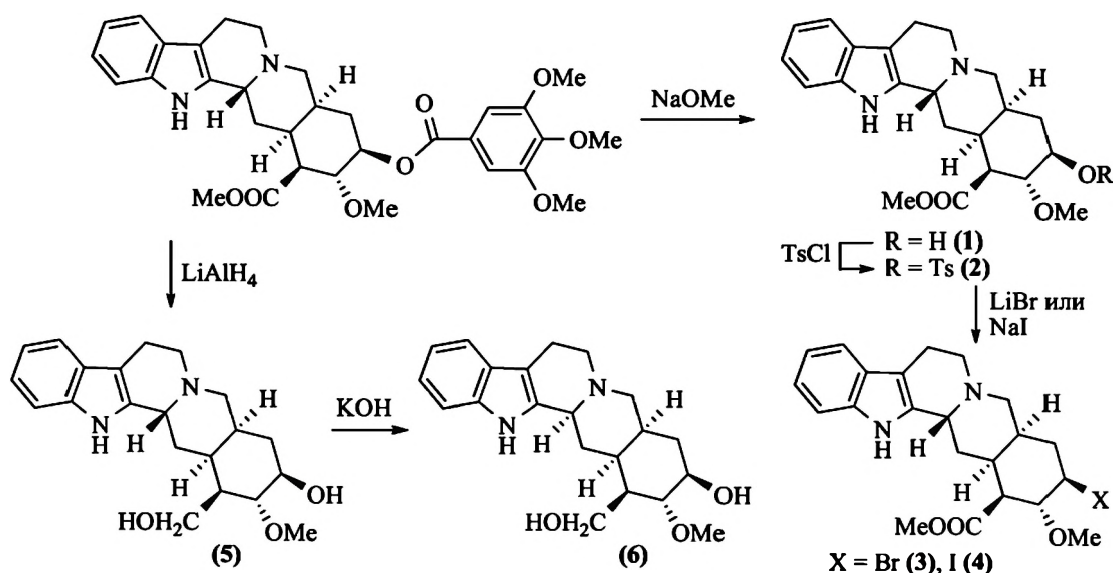
К раствору 271 мг соединения (**1**) в 5 мл диоксана и 12 мл метанола добавляли 0.62 мл 1 М раствора КОН в метаноле и 100 мг диоксида платины. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1.5 ч. Катализатор отфильтровывали, в фильтрат пропускали углекислый газ до образования нейтрального раствора, после чего его упаривали досуха при пониженном давлении. К остатку добавляли хлороформ и нерастворившиеся неорганические соли отфильтровывали. Фильтрат, содержащий продукт упаривали при пониженном давлении досуха. Остаток (208 мг) кристаллизовали из эфира, получали 175 мг метилового эфира 18-дезоксирезерпиновой кислоты (**5**) в виде игл (т. пл. 227–229 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -39$  (CHCl<sub>3</sub>)).

К раствору, приготовленному взаимодействием 1 г натрия и 50 мл абсолютного метанола добавляли 5.5 г тиофенола, затем метанол упаривали в вакууме. После добавления сухого бензола и его упаривания к твердому остатку добавляли 100 мл безводного ацетонитрила и 2.85 г тозилата метилрезерпата и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 1 ч, причем во время кипячения начал выпадать осадок. После упаривания ацетонитрила к остатку добавляли хлористый метилен, органический слой промывали разбавленным раствором NaOH, водой и насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с эфиром, затем отфильтровывали и промывали тем же растворителем. Получали 1.52 г (выход 60%) соединения (**6**) (т. пл. 269–270 °C (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = +99$ ).

*Aldrich P.E., Diassi P.A., Dickel D.F., Dylion C.M., Hance P.D., Huebner C.F., Korzun B., Kuehne M.E., Liu L.H., MacPhillamy H.B., Robb E.W., Roychaudhuri D.K., Schlittler E., Andre A.F.S., van Tamelen E.E., Weisenborn F.L., Wenkert E., Wintersteiner O. // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – Vol. 81. – P. 2481-2494.*

*Robinson M.M., Lucas R.A., MacPhillamy H.B., Dziemian R.L., Hsu I., Kiesel R.J. // J. Am. Chem. Soc. – 1961. – Vol. 83. – P. 2694-2700.*

**Метилловый эфир дезерпидиновой кислоты, тозилат метилового эфира дезерпидиновой кислоты, метилловый эфир 18-бром-18-дезоксидезерпидиновой кислоты, метилловый эфир 18-иод-18-дезоксидезерпидиновой кислоты, 16,18-дезерпидиндиол, 3-изо-16,18-дезерпидиндиол**



Суспензию 0.5 г дезерпидина в растворе, полученном после растворения 0.05 г натрия в 25 метанола, кипятили 1 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме до объема 10 мл. К концентрату добавляли 30 мл воды и избыток концентрированной соляной кислоты. Кислый раствор несколько раз экстрагировали эфиром. Из эфирного экстракта выделяли 0.19 г метилового эфира 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. Кислый раствор подщелачивали концентрированным раствором аммиака и несколько раз экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили и упаривали в вакууме. Получали 0.33 г метилового эфира дезерпидиновой кислоты.

К охлажденному раствору 0.46 г метилового эфира (1) в 5 мл пиридина прибавляли по каплям 0.46 г *para*-толуолсульфохлорида в 1 мл сухого бензола. Реакционную смесь выдерживали при 5 °C в течение 5 дней, затем выливали в 50 мл ледяной воды и добавляли при перемешивании водный раствор аммиака, полученный из 2 мл концентрированного раствора и 10 мл воды. После перемешивания в течение 5 мин водную фазу экстрагировали трижды  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (2x10 мл), сушили и упаривали. Получали 0.63 г полукристаллического тозилата. Его кристаллизовали из бензола, затем из метанола. Получали тозилат (2) в виде призм розоватого цвета (т. пл. 226–233 °C;  $[\alpha]_D^{26} = -85 (\text{CHCl}_3)$ ).

Смесь 500 мг тозилата (2) и 500 мг бромида лития в 10 мл ацетонитрила кипятили 16 ч. Охлажденный раствор фильтровали, осадок отбрасывали, фильтрат упаривали до суха. К остатку после упаривания добавляли хлороформ и воду. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали трижды хлороформом. Объединенный экстракт промывали водой, сушили и упаривали. Полученный кристаллический остаток растворяли в небольшом количестве горячего 1,2-дихлорэтана, затем добавляли метанол и 1,2-дихлорэтан упаривали. Полученный горячий раствор фильтровали, затем охлаж-

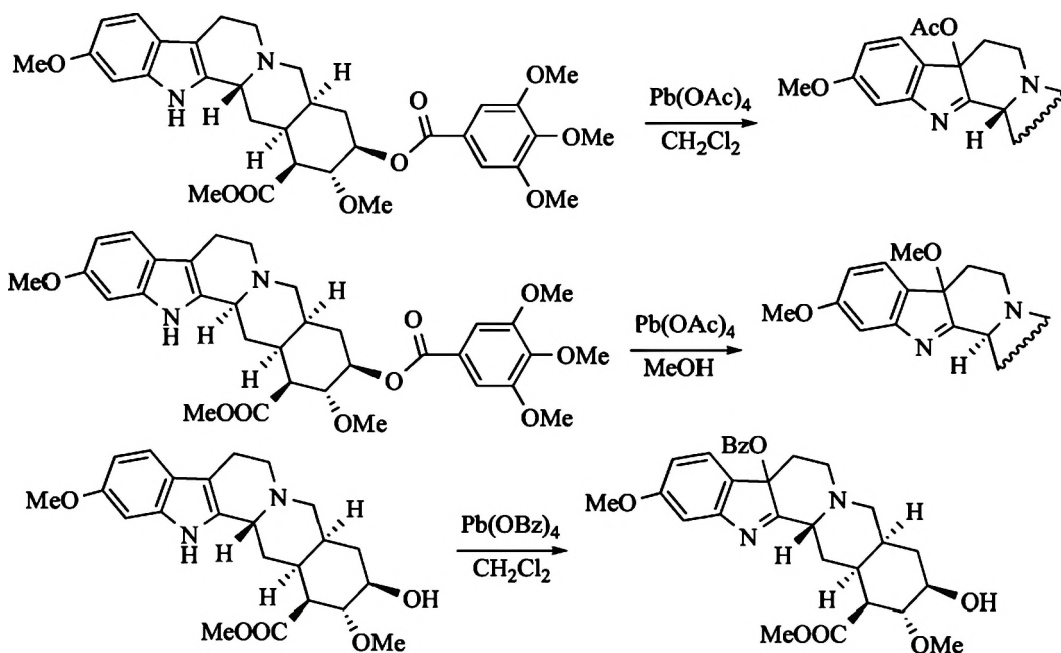
дали. Получали 230 мг соединения (3) (т. пл. 181–182 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{25} = -24$  (CHCl<sub>3</sub>)). Аналогично из смеси 2.0 г тозилата (2) и 2.0 г иодида натрия в 40 мл ацетонитрила получали 1.2 г кристаллического соединения (4).

Раствор 5 г дезерпидина в 400 мл абсолютного ТГФ добавляли к 10 г алюмогидрида лития в 240 мл абсолютного серного эфира. Реакционную смесь кипятили 4 ч, затем к ней осторожно при эффективном охлаждении добавляли 250 мл воды и следом ~20 мл концентрированной соляной кислоты для нейтрализации. Органические растворители отгоняли при пониженном давлении, водную фазу подкисляли 5 мл концентрированной соляной кислоты и экстрагировали бензолом. Из экстракта после упаривания выделяли 3,4,5-триметоксибензиловый спирт. Кислый водный слой подщелачивали карбонатом натрия и затем водный слой непрерывно экстрагировали эфиром в течение 24 ч для удаления масляной примеси желтого цвета. Выпавшие за время экстракции осадки гидроксида алюминия и продукта отфильтровывали и экстрагировали кипящим ацетоном (4x200 мл). После упаривания ацетона получали 1.5 г диола (5), после перекристаллизации из ацетона т. пл. 231 °С (с разложением).

К раствору 600 мг гидроксида калия в 5 мл диэтиленгликоля добавляли 500 мг соединения (5). Реакционную смесь выдерживали 6 ч при 200 °С, затем охлаждали, добавляли 10 мл воды и встряхивали с 100 мл хлороформа, при этом кристаллический продукт собирался на границе раздела фаз. Его отделяли, дополнительно количество продукта выделяли после упаривания хлороформа. После перекристаллизации объединенных количеств из водного спирта получали 170 мг соединения (6), т. пл. 150–151 °С.

MacPhillamy H.B., Huebner C.F., Schlittler E., Andre A.F.S., Ulshafer P.R. // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77. – P. 4335-4343.

**7-Ацетокси-7H-резерпин, 7-метокси-7H-изорезерпин, метиловый эфир  
7-бензоилокси-7H-резерпиновой кислоты**



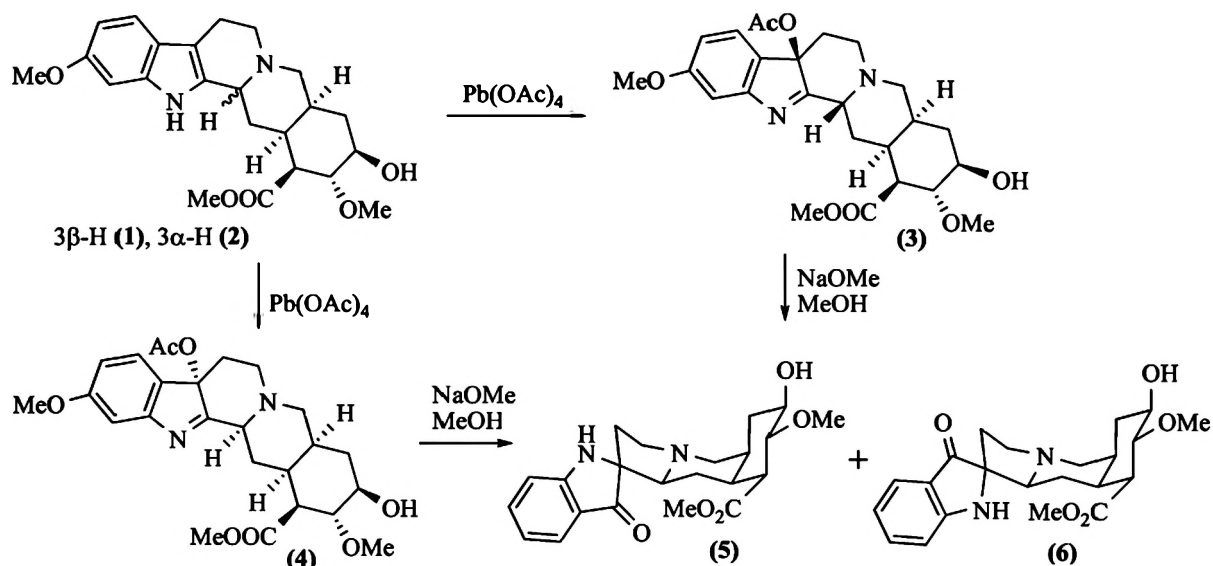
К 0.5 г резерпина в 25 мл дихлорметана добавляли 0.37 г тетраацетата свинца. Реакционную смесь перемешивали 3 мин, затем фильтровали и пропускали через колонку с окисью алюминия (элюат –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). После упаривания растворителя выделяли 392 мг сырого 7-ацетокси-7*H*-резерпина, который кристаллизовали из водного метанола (т. пл. 200 °С,  $[\alpha]_D^{25} = -195$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

К 4.0 г изорезерпина в 500 мл метанола добавляли 2.9 г тетраацетата свинца, высушенного над KOH, и реакционную смесь перемешивали 5 мин при 15 °С. Смесь выливали на лед и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток (4.3 г) разделяли колоночной хроматографией на 200 г окиси алюминия. Элюируя бензолом выделяли 280 мг масла и 527 мг твердого 7-метокси-7*H*-изорезерпина. элюируя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – 1.03 г исходного соединения и 1.4 г смолистого остатка. Сырой 7-метокси-7*H*-изорезерпин перекристаллизовывали из циклогексана (т. пл. 120–130 °С,  $[\alpha]_D^{25} = -28$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

К 830 мг метилрезерпата в 150 мл дихлорметана добавляли при охлаждении и перемешивании 1.52 г тетрабензоата свинца. Реакционную смесь перемешивали 5 мин, затем выливали в делительную воронку с охлажденным 5%-ным раствором бикарбоната калия. После встряхивания органический слой отделяли, сушили и упаривали досуха. Остаток (700 мг) очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  199:1). Выделяли 517 мг метилового эфира 7-бензоилокси-7*H*-резерпиновой кислоты, который кристаллизовали из гексана (т. пл. 134 °С,  $[\alpha]_D^{25} = -202$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

Finch N., Gemenden C.W., I.H.-C. Hsu, Taylor W.I. // J. Am. Chem. Soc. – 1963. – Vol. 85. – P. 1520-1523.

**Метилловый эфир 7β-ацетокси-7*H*-резерпиновой кислоты, метилловый эфир 7α-ацетокси-7*H*-3-изорезерпиновой кислоты, метилизорезерпат псевдоиндоксил А, метилизорезерпат псевдоиндоксил В**





К раствору 625.8 мг (1.51 ммоль) метилрезерпата в 35 мл дихлорметана добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре 770 мг (1.76 ммоль) тетраацетата свинца. После перемешивания в течение 40 мин фильтровали и фильтрат упаривали. Сырой остаток (1124 мг) разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$  10:5:1). Выделяли 431.8 мг (выход 61%) метилового эфира 7 $\beta$ -ацетокси-7H-резерпиновой кислоты (–)-(3) в виде аморфного вещества желтоватого цвета (т. пл. 146–147 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -175$  (с 0.9,  $\text{CHCl}_3$ )).

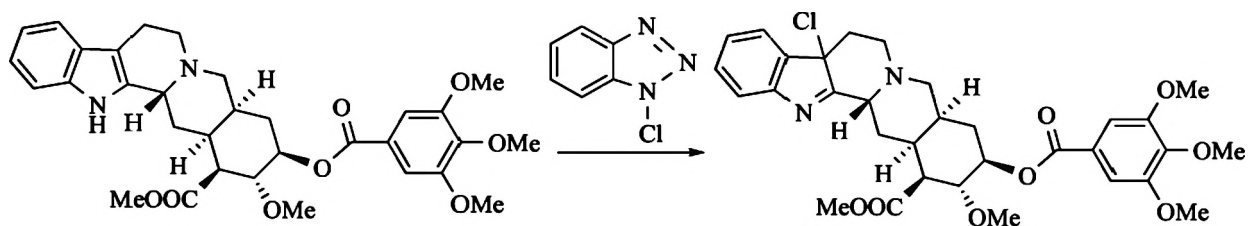
Аналогично из 684.3 мг (1.65 ммоль) метил-3-изорезерпата (2) в 35 мл дихлорметана и 880 мг (2.01 ммоль) тетраацетата свинца после 30 мин перемешивания и хроматографии на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$  10:5:1) выделяли 375.4 мг (выход 52%) аморфного соединения (+)-(4) (т. пл. 134–140 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +102$  (с 1.1,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору, полученному после растворения 128 мг (5.6 ммоль) натрия в 25 мл метанола, добавляли 427.3 мг (0.90 ммоль) соединения (4). Образовавшийся раствор бледно-желтого цвета кипятили 3 ч с обратным холодильником в атмосфере аргона. Охлажденную реакционную смесь выливали в 15 мл воды и экстрагировали трижды хлороформом (всего 60 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и упаривали. Пенный остаток коричневого цвета (323.8 мг) разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{NH}$  10:5:1). Выделяли более полярный метилизорезерпат псевдоиндоксил А (–)-(5) (204.1 мг, выход 48%; т. пл. 160–165 °C (из метанола);  $[\alpha]_D^{25} = -126$  (с 0.9,  $\text{CHCl}_3$ )) и менее полярный метилизорезерпат псевдоиндоксил В (+)-(6) (39 мг, выход 10%; т. пл. 151–154 °C (из метанола);  $[\alpha]_D^{25} = +35$  (с 0.7,  $\text{CHCl}_3$ )).

Аналогично из 375.4 мг (0.79 ммоль) соединения (3) в 25 мл 0.2 М метанольного раствора метилата натрия после 85 мин кипячения и экстракции хлороформом получали 308 мг пенистого остатка коричневого цвета. Его разделяли хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  10:1). Выделяли 40.8 мг (выход 12%) соединения (6) и 173.2 мг (выход 51%) соединения (5).

*Stahl R., Borschberg H.-J., // Helv. Chim. Acta. – 1994. – Vol. 77. – P. 1331-1345.*

### 7-Хлор-7H-дезерпидин

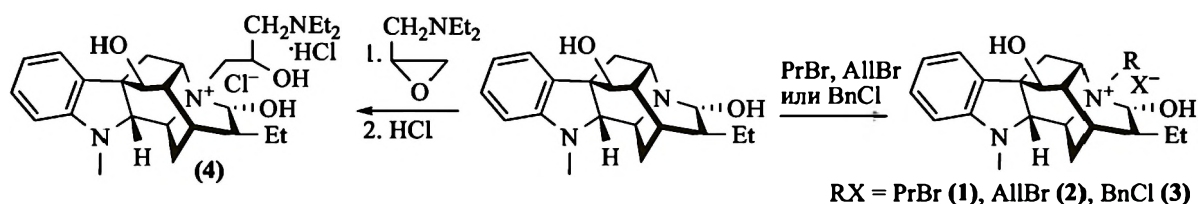


К перемешиваемому раствору 201 мг дезерпидина в 2 мл дихлорметана добавляли 54 мг 1-хлорбензотриазола в 2 мл дихлорметана. Через 15 мин растворитель упаривали при пониженном давлении, к смолистому остатку добавляли 10 мл метанола и отфильтровывали образовавшиеся бесцветные кристаллы продукта (188 мг, 88%), т. пл. 184–185 °C (с разложением). После упаривания маточника и добавления к остатку 2 мл метанола выделяли дополнительное количество продукта (12 мг, 5.5%). После перекристаллизации из изопропанола получали 7-хлор-7H-дезерпидин с т. пл. 185–187 °C (с разложением).

*Lichman K.V. // J. Chem. Soc. C. – 1971. – P. 2539-2540.*

## 2.2.9. Производные аймалина

**Бромид 4-пропилаймалиния, бромид 4-аллилаймалиния, хлорид 4-бензилаймалиния, гидрохлорид хлорида 4-(3-диэтиламино-2-гидроксипропил)аймалиния**



Растворяли при нагревании 1.0 г аймалина в 8 мл этанола и добавляли 0.5 мл бромпропана. Реакционную смесь нагревали 9.5 ч при 70 °С. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола с последующим осаждением диэтиловым эфиром. Получали с выходом 78% соль (1) в виде кристаллического порошка белого цвета, т. пл. 281–283 °С.

К раствору 1.0 г аймалина в 8.5 мл ацетонитрила прибавляли по каплям 0.8 мл аллилбромид. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 24 ч, затем добавляли 10-кратное количество эфира и охлаждали до 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и растворяли в метаноле с последующим осаждением диэтиловым эфиром (1:12). Получали с выходом 77% соль (2), т. пл. 253–256 °С.

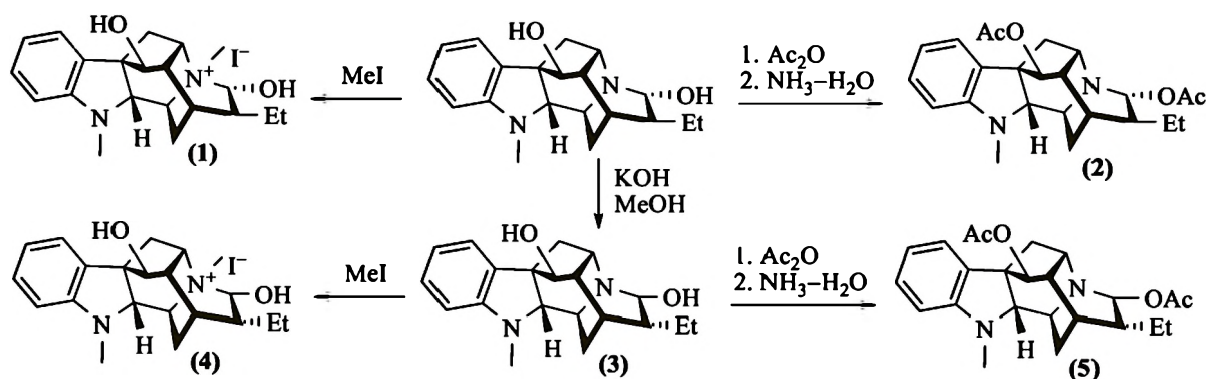
Растворяли при нагревании 1.0 г аймалина в 8 мл этанола и добавляли 1 мл бензилхлорида. Реакционную смесь нагревали 0.5 ч при 60 °С. После окончания нагревания на стенках колбы выкристаллизовывалось слабоокрашенное вещество. Его отфильтровывали и дважды перекристаллизовывали из смеси метанола и диэтилового эфира (1:10). Получали с выходом 45% соль (3), т. пл. 243–245 °С.

Смесь 7 г аймалина, 50 мл этанола и 2.8 г 1-диэтиламино-2.3-эпоксипропана нагревали 6 ч при температуре бани 75 °С. По окончании реакции смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в безводном диоксане и раствор наносили на колонку с 60 г окиси алюминия. После элюирования безводным диоксаном к фильтрату добавляли эфирный раствор хлороводорода. Выпавший бесцветный гигроскопичный осадок отжимали на фильтре в атмосфере азота, промывали диоксаном и эфиром и сушили в вакууме в эксикаторе. Получали с выходом 70% соль (4) (т. пл. 165–168 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{20} = +82$  (EtOH)).

Braun K., Gabsch G., Forster W., Ertel R., Femmer K. Derivatives of ajmaline [Электронный ресурс]: nameum 1244597 GB. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=GB&NR=1244597A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19710902&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=GB&NR=1244597A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19710902&DB=&locale=en_EP)– (Issued on Sep. 02. 1971).

Мишина С.А., Костин Я.В., Сергеева Е.М., Молохова Е.И., Корбелайнен Е.С., Цыбусов А.П., Кузнецова В.А., Комков А.П., Волкова Н.Д. // Хим.-фарм. журн. – 1994. – Т. 28. – С. 16-19.

**Иодметилат аймалина, диацетилаймалин, изоаймалин, иодметилат изоаймалина, диацетилизоаймалин**



Раствор 0.5 мл иодметана и 0.5 г аймалина в 2 мл хлороформа выдерживали при комнатной температуре 24 ч. Осадок иодметилата аймалина в виде игл (1) отфильтровывали, промывали хлороформом и сушили. Полученную соль (0.52 г) кристаллизовали из водного метанола в виде призм, т. пл. 229 °С (с разложением).

Смесь 2 г аймалина, 25 мл бензола и 10 мл уксусного ангидрида кипятили 12 ч, затем упаривали в вакууме досуха. К остатку добавляли воду, подщелачивали раствором аммиака и осадок отфильтровывали. Его растворяли в небольшом количестве эфира и осторожно прибавляли легкий петролейный эфир (т. кип. 40–60 °С) с выделением 1.27 г соединения (2) в виде крупных бесцветных кристаллов (т. пл. 187–189 °С;  $[\alpha]_D = +16$  (с 2.7, CHCl<sub>3</sub>)).

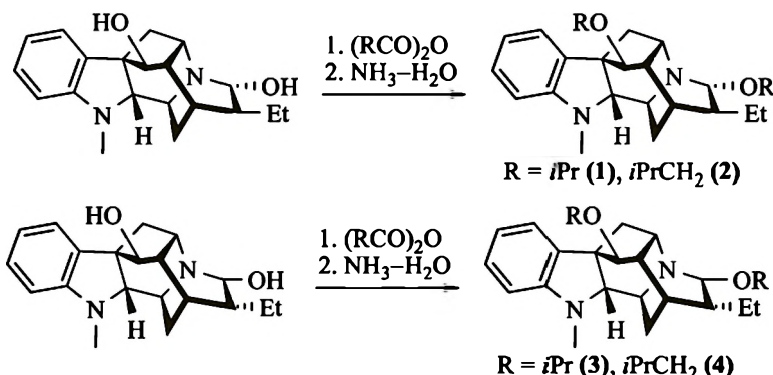
К раствору 1.0 г КОН в 50 мл метанола добавляли 1.0 г аймалина и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Метанол отгоняли до четверти первоначального объема, теплый концентрат разбавляли водой, при этом выделялось вязкое масло. Его переводили обратно в раствор нагреванием смеси до кипения метанола и добавлением небольшого количества метанола. При охлаждении постепенно осаждали изоаймалин (20-эпи-21-эпиаймалин) (3) в виде аморфного порошка. Его отфильтровывали, промывали водой, сушили, получая 0.85 г, и кристаллизовали из водного метанола в виде призм или из эфира в виде пластинок, т. пл. 265 °С (с разложением).

К раствору 0.4 г изоаймалина в хлороформе добавляли избыток иодметана и реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 48 ч. Выделившееся тяжелое масло отделяли, промывали хлороформом и превращали в твердый продукт в смеси метанола и эфира. Этот продукт растворяли в горячем метаноле и осаждали безводным эфиром. После повторения этой процедуры отделенный осадок (0.22 г) кристаллизовали из смеси ацетона и эфира в виде призм бледно-желтого цвета. Получали иодметилат (4), т. пл. 200–203 °С.

К суспензии 0.3 г изоаймалина в 5 мл бензола добавляли 4 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида и смесь кипятили с обратным холодильником 5 ч. Избыток ангидрида и бензол, как можно более полно, упаривали в вакууме, к остатку добавляли воду и подщелачивали раствором аммиака. Продукт экстрагировали эфиром, экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали. Кристаллическое соединение (5) (0.13 г) кристаллизовали из эфира в виде тонких пластинок, т. пл. 224–225 °С.

Anet F.A.L., Chakravarti D., Robinson R., Schlittler E. // *J. Chem. Soc.* – 1954. – P. 1242-1260.

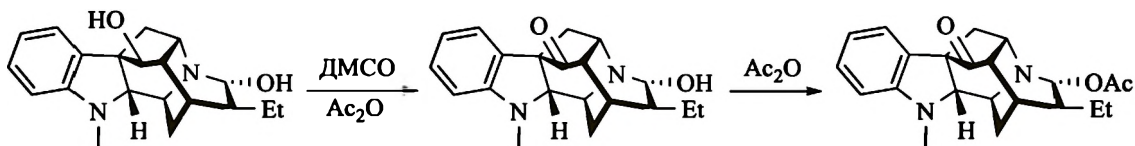
**Диизобутират аймалина, диизовалерат аймалина, диизобутират изоаймалина, диизовалерат изоаймалина**



Смесь 100 мг аймалина и 3 мл изомасляного ангидрида нагревали 5 мин при 70 °С. Смесь охлаждали, нейтрализовали разбавленным раствором аммиака и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Получали с выходом 92% диизобутират аймалина (1), т. пл. 189–191 °С. Аналогично, используя изовалериановый ангидрид, получали с выходом 78% соединение (2), т. пл. 217–218 °С. Из изоаймалина получали соединения (3) (выход 68%, т. пл. 198–199 °С) и (4) (выход 71%, т. пл. 231–232 °С).

Ahmad S.S., Akhtar T., Malik S., Haider S.I., Khan S.H. // *Coll. Czech. Chem. Comm.* – 1986. – Vol. 51. – P. 2240-2242.

**Аймалидин, О-ацетат аймалидина**



Смесь 7.17 г аймалина, 60 мл безводного ДМСО и 40 мл уксусного ангидрида оставляли при комнатной температуре на 18 ч. Раствор выливали на 250 г льда и охлажденную смесь подщелачивали концентрированным раствором аммиака и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Экстракт промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Смолистый остаток растворяли в 50 мл горячего этанола и раствор разбавляли 10 мл воды и 2.5 мл 10 М раствора NaOH. Раствор нагревали на кипящей водяной бане в течение 45 мин, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли этанол и растворитель снова удаляли. Остаток растирали с водой и фильтровали, получая 6.1 г твердого остатка. Его подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – смесь хлороформа и метанола 49:1). Выделяли 3.4 г (выход 52%) аймалидина в виде бесцветного стеклообразного вещества, которое кристаллизовали из ацетона с полу-

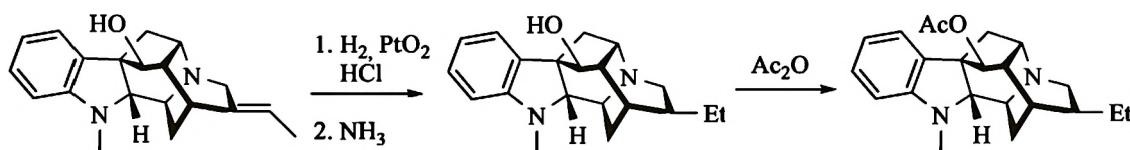


чением бесцветных кристаллов (т. пл. 240–243 °С;  $[\alpha]_D^{25} = -80$  (с 1.0, AcOH)). Маточный раствор после кристаллизации аймалидина упаривали досуха до стеклообразного остатка, который использовали в следующем эксперименте. Дальнейшим элюированием смесью хлороформ–метанол (49:1) выделяли 0.80 г (выход 10%) 17-О-(метилтиометил) аймалина в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 145–147 °С.

Аймалидин (1.8 г стеклообразного остатка из маточника) растворяли в 5 мл безводного пиридина и 2 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь оставляли на 19 ч при комнатной температуре, затем выливали на 35 г льда. Через 2 ч к смеси добавляли концентрированный раствор аммиака до слабощелочной реакции и массу фильтровали. Осадок промывали тщательно водой и сушили. Получали 1.4 г (выход 68%) О-ацетата аймалидина в виде кристаллов серого цвета, т. пл. 208–213 °С. После перекристаллизации из этанола получали чистый продукт в виде бесцветных игл (т. пл. 218–220 °С;  $[\alpha]_D^{25} = +242$  (с 1.0. пиридин)).

*Albright J.D., Goldman L. // J. Am. Chem Soc. – 1967. – Vol. 89. – P. 2416-2423.*

### 21-Дезоксиаймалин, 17-О-ацетил-21-дезоксиаймалин



Раствор 55 мг тетрафиллицина (выделен из *Rauvolfia tetraphylla*, произрастающей в Индии) в хлороформе обрабатывали 5 мл насыщенного хлороформного раствора хлороводорода, затем растворитель упаривали. Полученный гидрохлорид растворяли в 95%-ном этаноле, добавляли катализатор. полученный восстановлением 25 мг диоксида платины, и смесь гидрировали при атмосферном давлении и комнатной температуре до прекращения поглощения водорода (~1 ч). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. К остатку добавляли разбавленный водный аммиак и экстрагировали хлороформом. После упаривания растворителя получали кристаллический остаток, который перекристаллизовывали из смеси метанола и ацетона. Получали 43 мг 21-дезоксиаймалина в виде бесцветных игл, т. пл. 300–305 °С.

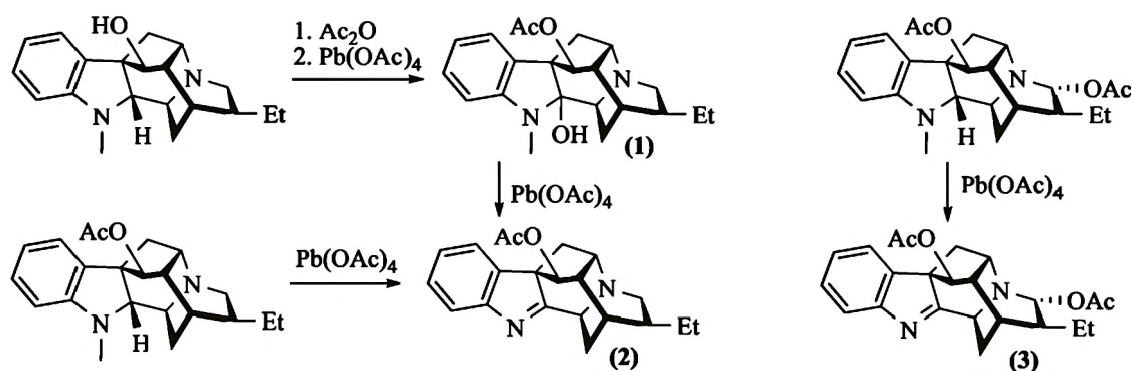
Раствор 5.1 г 21-дезоксиаймалина в 130 мл пиридина и 40 мл уксусного ангидрида выдерживали при комнатной температуре в течение недели, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – сначала 100 мл C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 1:1, затем 150 мл C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). Остаток после упаривания растворителей (5.1 г) кристаллизовали из водного метанола. Получали 4.5 г 17-О-ацетил-21-дезоксиаймалина. Аналитический образец получали перекристаллизацией из смеси гексана и бензола с последующим высушиванием в вакууме (т. пл. 146–147 °С;  $[\alpha]_D = +13.9$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH)).

*Djerassi C., Fishman J., Gorman M., Kutney J.P., Pakrashi S.C. // J. Am. Chem Soc. – 1957. – Vol. 79. – P. 1217-1222.*

*Bartlett M.F., Sklar R., Taylor W.I., Schlittler E., Amai R.L.S., Beak P., Bringi N.V., Wenkert E. // J. Am. Chem. Soc. – 1962. – Vol. 84. – P. 622-630.*



**17-*O*-Ацетат 2-гидрокси-21-дезоксипаймалина, 17-*O*-ацетат 1-деметил- $\Delta^1$ -21-дезоксипаймалина, 17,21-*O,O*-диацетат 1-деметил- $\Delta^1$ -аймалина**



Смесь 1.0 г 21-дезоксипаймалина и избытка уксусного ангидрида кипятили 30 мин, затем охлаждали и обрабатывали 1.57 г тетраацетата свинца. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток наносили на окись алюминия и элюировали смесью 150 мл бензола и 200 мл дихлорметана. Твердый остаток после упаривания растворителей (950 мг) очищали колоночной хроматографией на основной окиси алюминия (элюент – сначала 100 мл C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 1:1, затем 100 мл бензола и 100 мл C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1). Выделяли 760 мг сырого 17-*O*-ацетата 2-гидрокси-21-дезоксипаймалина (1). Кристаллизацией из смеси эфира и гексана получали более чистый образец (т. пл. 85–95 °С;  $[\alpha]_D = -98$  (MeOH)).

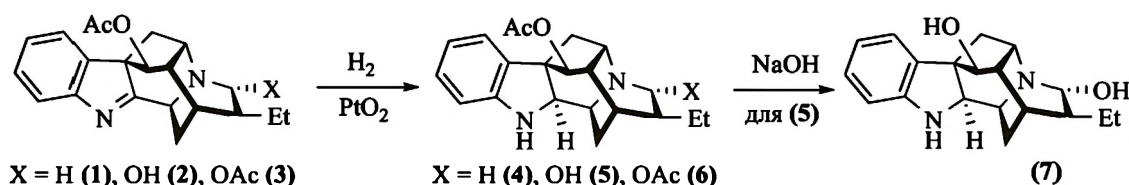
К 18.8 г 17-*O*-ацетил-21-дезоксипаймалина в 1500 мл бензола добавляли 100 г тетраацетата свинца и смесь перемешивали 1 ч. По окончании перемешивания раствор пропускали через колонку, наполненную окисью алюминия (элюент – бензол, 2400 мл). После упаривания растворителя остаток кристаллизовали из эфира, получая 9.39 г соединения (2), т. пл. 171–176 °С. Дополнительное количество продукта (2.40 г, т. пл. 175–179 °С) выделяли после хроматографии маточного раствора.

К 8.07 г соединения (1) в 300 мл бензола добавляли 32.4 г тетраацетата свинца и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 20 мин. Раствор подвергали колоночной хроматографии на окиси алюминия (элюент – смесь бензола и дихлорметана 4:1). Выделяли 5.92 г сырого соединения (2), которое кристаллизовали из эфира, получая 3.04 г чистого продукта с т. пл. 182–183 °С.

К 4.27 г диацетилпаймалина в 150 мл бензола добавляли 19.2 г тетраацетата свинца и реакцию и выделение продукта осуществляли так, как описано выше. Получали 1.14 г соединения (3) (т. пл. 160–161 °С (из эфира);  $[\alpha]_D = +22$  (MeOH)).

*Bartlett M.F., Lambert B.F., Taylor W.I. // J. Am. Chem. Soc. – 1964. – Vol. 86. – P. 729-731.*

**17-*O*-Ацетил-1-деметил-21-дезоксид-2-эпиаймаллин, 17-*O*-ацетил-1-деметил-2-эпиаймаллин, 17,21-ди-*O*-ацетил-1-деметил-2-эпиаймаллин, 1-деметил-2-эпиаймаллин**



Смесь 1.19 г 17-*O*-ацетил-1-деметил-Δ<sup>1</sup>-21-дезоксидаймалина (1) и 0.33 г диоксида платины в 70 мл метанола перемешивали в атмосфере водорода (~3.3 атм) в течение 2.5 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). После упаривания растворителя выделяли 1.05 г соединения (4) (т. пл. 144–145 °С (из смеси эфира и гексана); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +3).

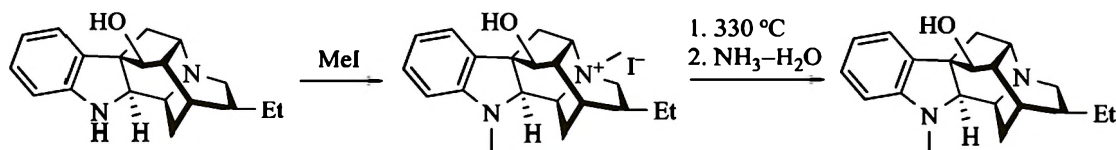
Смесь 1.762 г 17-*O*-ацетил-1-деметил-Δ<sup>1</sup>-аймалина (2) и 0.4 г диоксида платины в 150 мл метанола перемешивали в атмосфере водорода (~3.5 атм) в течение 8 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия с активностью III (элюент – сначала 300 мл C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем 450 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 300 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1). Выделяли 0.79 г аморфного соединения (5).

Смесь 0.54 г 17,21-ди-*O*-ацетил-1-деметил-Δ<sup>1</sup>-аймалина (3) и 0.55 г диоксида платины в 50 мл метанола перемешивали в атмосфере водорода (~3 атм) в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия с активностью III (элюент – 100 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Остаток после упаривания растворителя кристаллизовали из эфира, получая 0.113 г соединения (6) (т. пл. 200–202 °С; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +30.8 (MeOH)).

Смесь 0.79 г 17-*O*-ацетил-1-деметил-2-эпиаймалина (5) и избыток 10 М водного раствора NaOH в 25 мл метанола кипятили с обратным холодильником 2 ч. Метанол упаривали. водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток (0.52 г) кристаллизовали из этанола, получали 1-деметил-2-эпиаймаллин (7) (т. пл. 189–191 °С; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +84.2 (MeOH)).

*Bartlett M.F. Ajmaline derivatives and process therefor [Электронный ресурс]: патент 3133929 USA. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=3133929A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19640519&D=B=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=3133929A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19640519&D=B=&locale=en_EP) – (Issued on May 19, 1964).*

**Иодметилат 21-дезоксид-2-эпиаймалина, 21-дезоксид-2-эпиаймаллин**



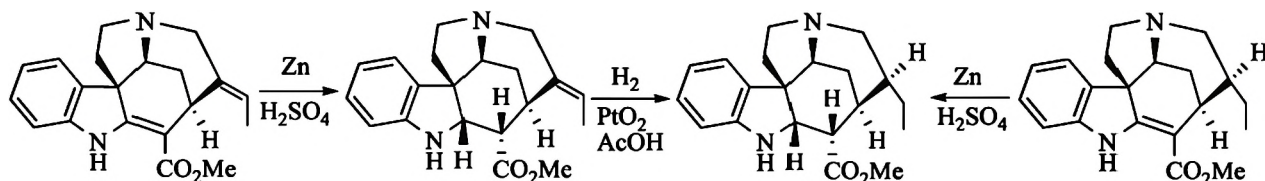
Смесь 100 мг 1-деметил-21-дезоксид-2-эпиаймалина, 1 мл метанола и 2 мл иодметана нагревали в запаянной ампуле при 110 °С 18 ч. После вскрытия ампулы смесь концентрировали и кристаллизовали из смеси этанола и этилацетата. Получали 111 мг иодметилата 21-дезоксид-2-эпиаймалина, т. пл. 312–315 °С. После двух перекристаллизаций т. пл. 326–328 °С.

Полученный иодметилат (100 мг) подвергали пиролизу при 330 °С в вакууме. Продукт сублимировали при 195 °С в вакууме и растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой тщательно промывали разбавленным раствором аммиака, сушили и концентрировали досуха. Остаток кристаллизовали из смеси этанола и этилацетата. Получали 31 мг 21-дезоксид-2-эпиаймалина (т. пл. 241–242 °С;  $[\alpha]_D = -9.6$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ )).

*Bartlett M.F., Sklar R., Taylor W.I., Schlittler E., Amai R.L.S., Beak P., Bringi N.V., Wenkert E. // J. Am. Chem. Soc. – 1962. – Vol. 84. – P. 622-630.*

## 2.2.10. Производные акуаммицина, стрихноспермина, аймалицина и вобазина

### 2,16-Дигидроакуаммицин, тетрагидроакуаммицин



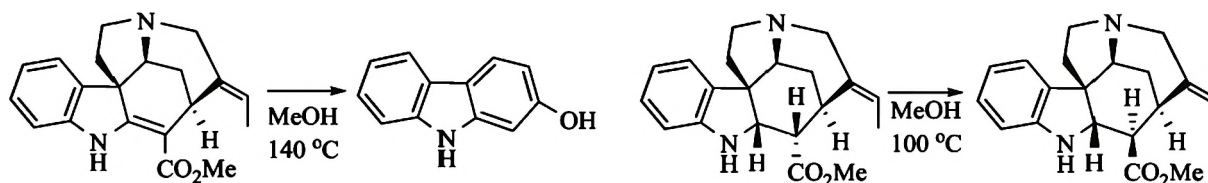
К раствору 220 мг акуаммицина в 100 мл 10%-ной серной кислоты в абсолютном метаноле добавляли 30 г цинковой пыли. Реакционную смесь кипятили в течение 30 мин, энергично встряхивая, затем упаривали до небольшого объема в вакууме, добавляли 50 мл воды, раствор карбоната натрия до образования мути, затем 20 мл водного аммиака и сразу же экстрагировали эфиром (5x30 мл). Объединенный эфирный экстракт упаривали, выделяли 198 мг 2,16-дигидроакуаммицина (метилового эфира 2 $\beta$ ,16 $\beta$ -кур-19-ен-17-овой кислоты). После двух кристаллизаций из петролейного эфира (т. кип. 80–100 °С) выделяли продукт в виде призм, т. пл. 143–145 °С.

а. 2,16-Дигидроакуаммицин (200 мг) гидрировали водородом в 25 мл 10%-ной уксусной кислоты в метаноле в присутствии 59 мг катализатора Адамса до прекращения поглощения водорода (~30 мин). После описанной выше обработки выделяли 189 мг тетрагидроакуаммицина (метилового эфира 2 $\beta$ ,16 $\beta$ ,20 $\alpha$ -куран-17-овой кислоты). После двух кристаллизаций из петролейного эфира (т. кип. 80–100 °С) выделяли продукт в виде игл, т. пл. 135–137 °С.

б. 19,20-Дигидроакуаммицин (73 мг) восстанавливали цинком в метанольном растворе серной кислоты как описано выше для акуаммицина. Получали 65 мг тетрагидроакуаммицина в виде игл, т. пл. 134.5–136.5 °С.

*Edwards P.N., Smith G.F. // J. Chem. Soc. – 1961. – P. 152-156.*

## 2-Гидроксикарбазол, метиловый эфир 2β,16α-кур-19-ен-17-овой кислоты

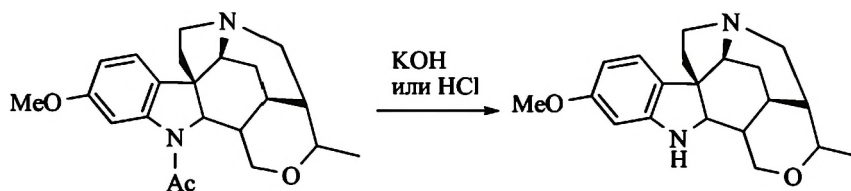


Раствор 400 мг акуаммицина в 6 мл абсолютного метанола нагревали в запаянной ампуле при 140 °С в течение 2 ч. После охлаждения ампулу вскрывали. образовавшийся темный раствор упаривали, к остатку добавляли 10 мл метанола и растворитель снова упаривали. Этот процесс повторяли 8 раз. Объединенный дистиллят подкисляли 0.2 мл концентрированной соляной кислоты, затем упаривали. Получали 85 мг (выход 48%) гидрохлорида 3-этилпиридина. Нелетучий остаток после отгонки метанола (251 мг) подвергали колоночной хроматографии на 10 г нейтральной окиси алюминия (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1) Выделяли 135 мг (выход 60%) сырого 2-гидроксикарбазола. После сублимации при 160 °С и кристаллизации из смеси бензола и метанола получали продукт с т. пл. 270–273 °С.

Раствор 36 мг 2,16-дигидроакуаммицина в 1 мл абсолютного метанола нагревали в запаянной ампуле при 100 °С в течение 12 ч. После охлаждения ампулу вскрывали, массу подвергали колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия (элюент – эфир). Получали 6 мг исходного соединения и 28 мг его эпимера – метилового эфир 2β,16α-кур-19-ен-17-овой кислоты. Сырой продукт кристаллизовали дважды из водного метанола и один раз из петролейного эфира (т. кип. 80–100 °С), получали продукт с т. пл. 156.5–158 °С.

Edwards P.N., Smith G.F. // *J. Chem. Soc.* – 1961. – P. 1458-1462.

## Деацетилстрихноспермин

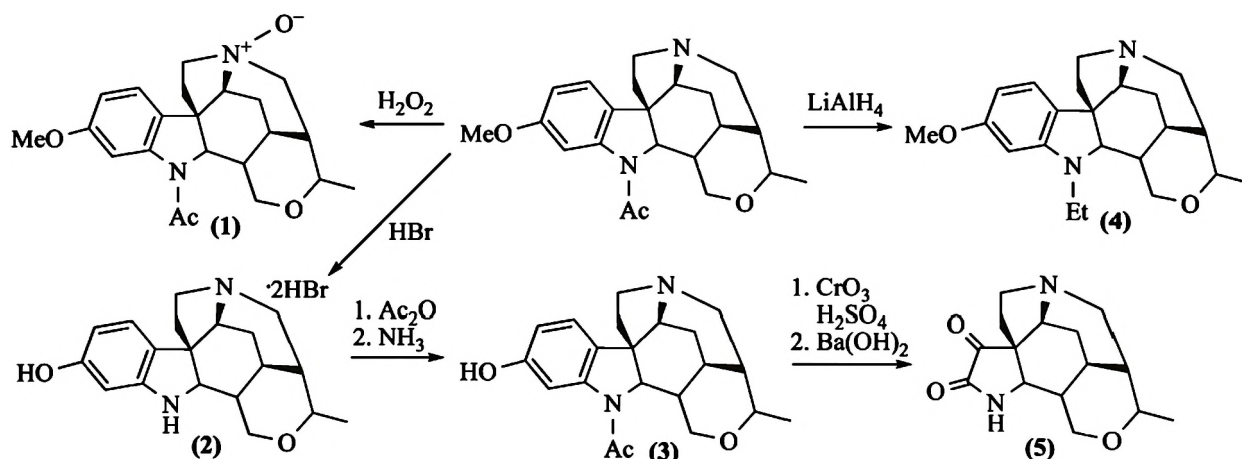


а. Смесь 5 г стрихноспермина, главного алкалоида австралийского дерева *Strychnos psilosperma*, и 10 г гидроксида калия в 10 мл воды и 60 мл спирта кипятили в течение 8 ч. Растворитель упаривали, добавляли воду, продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из водного спирта. Получали 4.1 г продукта в виде бесцветных игл, т. пл. 222 °С.

б. Раствор 3 г стрихноспермина в 50 мл концентрированной соляной кислоты кипятили 3 ч, затем упаривали до небольшого объема и подщелачивали водным аммиаком. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали. Получали 1.7 г продукта в виде бесцветных игл, т. пл. 222 °С.

Anet F.A.L., Hughes G.K., Ritchie E. // *Aust. J. Chem.* – 1953. – Vol. 6. – P. 58-65.

***N*-Оксид стрихноспермина, дигидробромид деацетилдеметилстрихноспермина, деметилстрихноспермин, деацетил-*N*-этилстрихноспермин, апоспермострихнин**



Смесь 2.0 г стрихноспермина, 2.5 мл 30%-ного раствора перекиси водорода и 200 мл воды нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 ч, после добавления небольших количеств платиновой черни кипятили еще 5 мин. Раствор фильтровали, затем охлаждали, осаждая 1.7 г *N*-оксида стрихноспермина (1) в виде бесцветных игл, т. пл. 261–263 °С (с разложением).

Смесь 18 г стрихноспермина и 100 мл 40%-ного раствора бромистоводородной кислоты кипятили 1.5 ч. Добавляли 300 мл воды, полученный раствор охлаждали до 0 °С и через несколько часов фильтровали через пористый стеклянный фильтр. Кристаллы соли (2) розового цвета промывали спиртом, затем эфиром и кристаллизовали из разбавленной бромистоводородной кислоты в виде крупных призм, т. пл. 365 °С (с разложением).

Смесь 10 г соли (2), 60 мл уксусного ангидрида и 3.3 г безводного ацетата натрия нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 ч, затем добавляли 140 мл воды, раствор охлаждали баней со льдом и подщелачивали водным аммиаком. Образовавшийся бесцветный осадок отфильтровывали, дополнительную порцию продукта получали после экстракции фильтрата хлороформом. Всего получали 7.1 г соединения (3), т. пл. 313–320 °С (с разложением). После кристаллизации из водного 2-метоксиэтанола получали чистый продукт в виде игл (т. пл. 325–327 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{22} = +82$  (с 2.4, 0.1 М  $\text{HCl}$ )).

Раствор 0.2 г стрихноспермина в 10 мл хлороформа добавляли к 0.1 г алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 1.5 ч, затем добавляли этилацетат и 20 мл 5%-ного раствора гидроксида натрия. Органический слой отделяли и упаривали. Остаток в виде бесцветного масла кристаллизовали из петroleйного эфира. Получали 0.15 г соединения (4) в виде призм, т. пл. 130–131 °С.

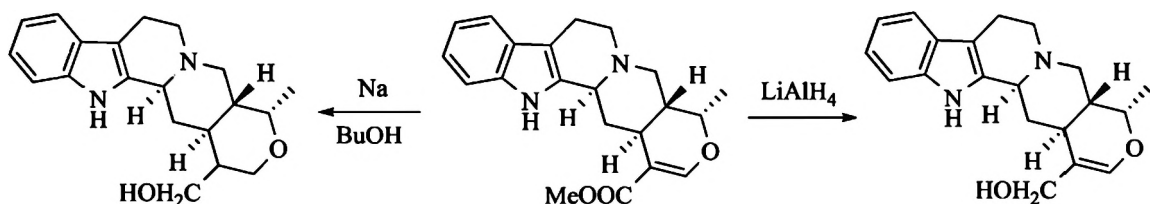
К раствору 7 г соединения (3) в 150 мл воды и 50 мл концентрированной серной кислоты медленно в течение 0.5 ч прибавляли раствор 18 г хромового ангидрида в 20 мл воды. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 2 дня, затем для удаления избытка окислителя через реакционную смесь пропускали диоксид серы, избыток которого в свою очередь удаляли кипячением. Полученную смесь подщелачи-



вали до щелочной реакции раствором гидроксида бария, осадок отфильтровывали и промывали горячей водой. Объединенные фильтраты (2 л) обрабатывали необходимым количеством серной кислоты, чтобы осадить находящийся в растворе барий в виде сульфата. После фильтрования прозрачный раствор концентрировали в вакууме до 10 мл, наблюдая образование кристаллов. Осадок (0.7 г) отфильтровывали, дополнительно количество продукта (0.9 g.) выделяли из маточника после добавления бикарбоната натрия и экстракции хлороформом. После кристаллизации из воды получали соединение (5) в виде бесцветных призм (т. пл. 317–318 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{18} = -18$  (с 2.2, H<sub>2</sub>O)).

Anet F.A.L., Robinson R. // *J. Chem. Soc.* – 1955. – P. 2253-2262.

### Гексагидросерпентинол, тетрагидросерпентинол



Аймалицин (340 мг) добавляли к 25 мл кипящего *n*-бутилового спирта, затем после полного растворения вещества быстро добавляли небольшими порциями 2.0 г натрия. После полного растворения натрия раствор быстро охлаждали и выливали в необходимое для нейтрализации количество 5%-ного раствора соляной кислоты. Полученную смесь подвергали перегонке с паром для удаления спирта. После охлаждения из перегонной колбы отфильтровывали 195 мг кристаллического продукта и перекристаллизовывали его из абсолютного этанола. Получали очищенный гексагидросерпентинол (т. пл. 333–334 °С (в запаянном капилляре);  $[\alpha]_D^{24} = -95$  (с 0.92, пиридин)).

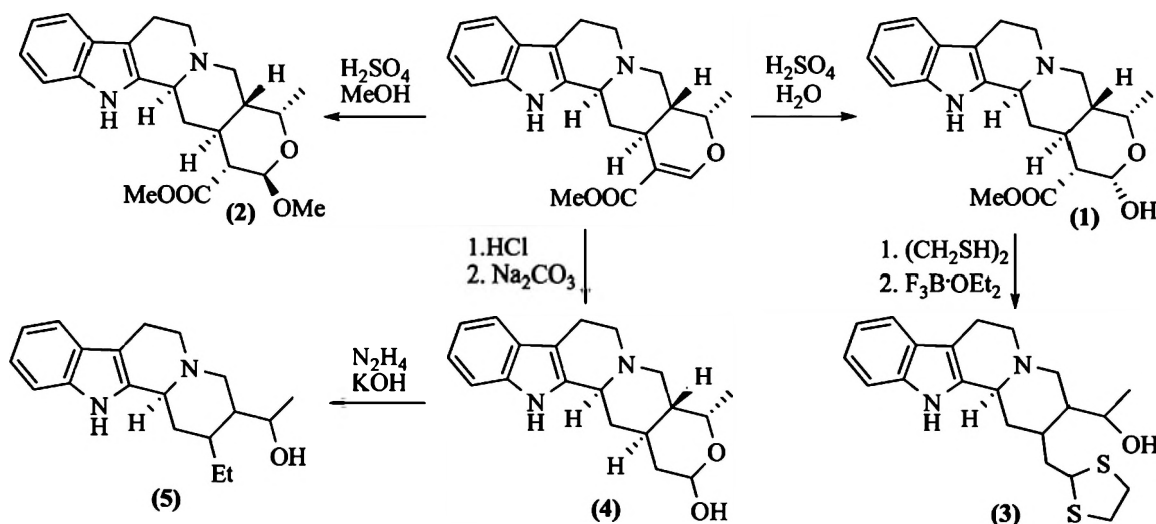
а. Раствор 200 мг аймалицина в 2 мл абсолютного ТГФ прибавляли при перемешивании при комнатной температуре к суспензии 70 мг алюмогидрида лития в 5 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 1 ч, затем охлаждали баней со льдом и прибавляли по каплям воду. После добавления 3 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия эфир и ТГФ упаривали в атмосфере азота при пониженном давлении. Осадок отфильтровывали и тщательно промывали водой. Полученный сырой тетрагидросерпентинол (150 мг) кристаллизовали из разбавленного этанола в виде коротких игл (т. пл. 260 °С (в запаянном капилляре);  $[\alpha]_D^{24} = -136$  (с 1.0, пиридин)).

б. В другом варианте 1.0 г алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира добавляли к раствору 100 мг аймалицина в 75 мл эфира и реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 24 ч. По окончании реакции добавляли лед, затем водный слой экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные слои промывали водой, сушили и упаривали. Смолистый остаток кристаллизовали из смеси бензола и хлороформа (4:1). Получали 60 мг продукта в виде гранул желтого цвета.

Klohs M.W., Draper M.D., Keller F., Malesh W., Petrcek F.J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – Vol. 76. – P. 1332-1334.

Chatterjee A., Bandyopadhyay S., Shoolery J.N. // *J. Org. Chem.* – 1982. – Vol. 47. – P. 3113-3117.

**Гемиацеталь аймалицина, 17-метилацеталь аймалицина, 1-(2-((1,3-дитиолан-2-ил)метил)-1,2,3,4,6,7,12,12b-октагидроиндоло[2,3-a]хинолизин-3-ил)этанол, аймалициаль, аймалициол**



Аймалицин (100 мг) кипятили в 15 мл 5%-ной серной кислоты в течение 30 мин. После нейтрализации серной кислоты и упаривания воды гемиацеталь аймалицина (1) извлекали из остатка с помощью ТСХ (сорбент пластинки – силикагель). Выделенный сырой продукт кристаллизовали из смеси бензола и этилацетата. Получали 40 мг продукта, т. пл. 167–168 °С. Аналогично из 100 мг аймалицина и 5%-ного раствора серной кислоты в метаноле после кипячения в течение 45 мин, выделения и кристаллизации из смеси бензола и дихлорметана получали 35 мг 17-метилацеталю аймалицина (2).

Соединение (1) (100 мг) растворяли в 0.3 мл 1,2-этандитиола посредством растирания стеклянной палочкой, затем добавляли 0.3 мл эфира трифтористого бора и растирание продолжали до образования прозрачного раствора. Раствор выдерживали 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду, подщелачивали или гидроксидом калия, или концентрированным раствором аммиака и экстрагировали хлороформом. Экстракт несколько раз промывали разбавленным раствором КОН, сушили и упаривали. Остаток в виде липкой кристаллической субстанции очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – Et<sub>2</sub>O/MeOH 49:1). Выделяли 75 мг соединения (3), т. пл. 225–230 °С (с разложением). После двух кристаллизаций из водного метанола получали изумительный кристаллический продукт (т. пл. 228–230 °С;  $[\alpha]_D^{25} = +7.3$  (с 1.0, MeOH)).

Раствор гидрохлорида кислоты, полученный из 500 мг аймалицина, 10 мл 2 М соляной кислоты и 16 мл воды, нагревали на кипящей водяной бане в течение 4 ч. Раствор охлаждали, подщелачивали карбонатом натрия, после чего выпавший осадок отфильтровывали. Его растирали в холодном этаноле, получая 230 мг (выход 52%) кристаллического соединения (4). После двух кристаллизаций из этанола получали аймалициаль (4) в виде бесцветных игл (т. пл. 226–228 °С;  $[\alpha]_D^{25} = -124$  (пиридин)).

Смесь 230 мг соединения (4), 0.6 г КОН. 1.7 мл 95%-ного гидразин-гидрата и 7 мл этиленгликоля кипятили 1 ч, затем нагревали при 200 °С в течение 4 ч. После охлажде-

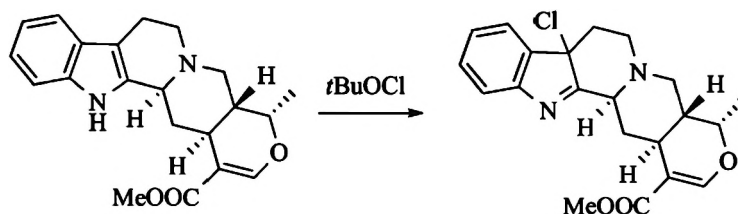
ния раствор разбавляли водой и экстрагировали хлороформом. После упаривания растворителя выделяли стеклообразный остаток, который растирали в холодном метаноле. Получали 175 мг (выход 80%) кристаллического соединения (**5**). Его кристаллизовали из метанола в виде бесцветных игл (т. пл. 200–201 °С;  $[\alpha]_D^{25} = -25$  (пиридин)).

Wenkert E., Bringi N.V. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – Vol. 81. – P. 1474-1481.

Bartlett M.F., Sklar R., Taylor W.I., Schlittler E., Amai R.L.S., Beak P., Bringi N.V., Wenkert E. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1962. – Vol. 84. – P. 622-630.

Chatterjee A., Bandyopadhyay S., Shoolery J.N. // *J. Org. Chem.* – 1982. – Vol. 47. – P. 3113-3117.

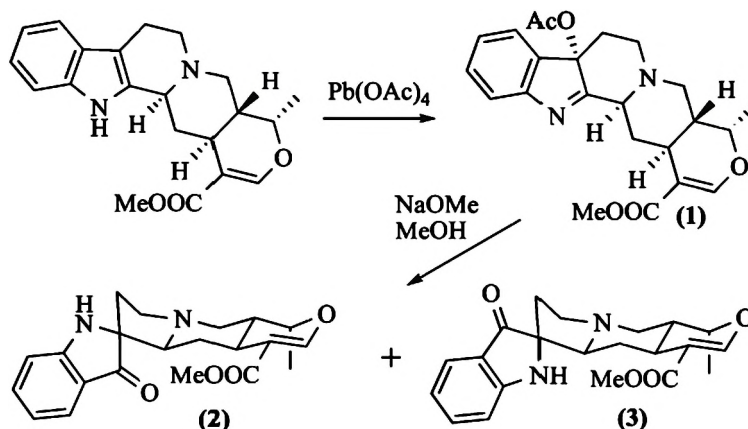
### 7-Хлор-7H-аймалицин



К 9.46 г аймалицина в 400 мл дихлорметана добавляли 4 мл триэтиламина, затем полученную смесь охлаждали баней со льдом и при перемешивании прибавляли по каплям в течение 30 мин 143.5 мл 0.187 М раствора *трет*-бутилгипохлорита (0.027 моль) в четыреххлористом углероде. Реакционную смесь перемешивали 30 мин, затем органическую фазу промывали водой и концентрировали в вакууме досуха. Получали 8.67 г аморфного продукта.

Finch N., Taylor W.I. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1962. – Vol. 84. – P. 3871-3877.

### (+)-7α-Ацетокси-7H-аймалицин, аймалицин псевдоиндоксил А, аймалицин псевдоиндоксил В



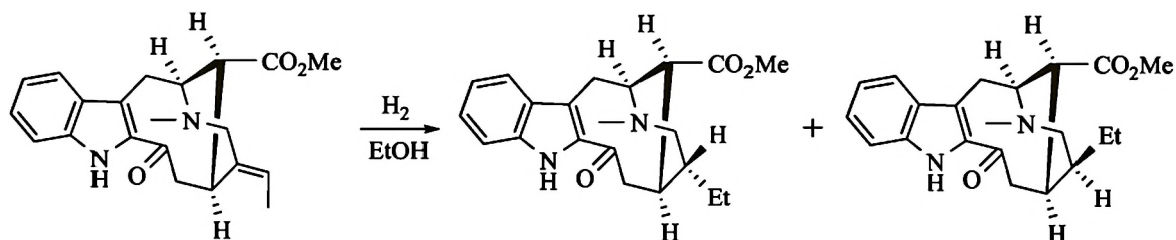
К раствору 201.3 мг (0.57 ммоль) аймалицина в 10 мл дихлорметана добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре 271.2 мг (0.62 ммоль) тетраацетата свин-

ца. После перемешивания в течение 30 мин смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Практически индивидуальное соединение (1) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – циклогексан/ТГФ/ $\text{Et}_3\text{N}$  20:8:3). Выделяли 198.4 мг (выход 85%) (+)-7 $\alpha$ -ацетокси-7H-аймалицина (1) в виде пены белого цвета (т. пл. 184–188 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +218$  (с 1.2,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору, полученному после растворения 145 мг (6.3 ммоль) натрия в 30 мл метанола, добавляли 499 мг (1.22 ммоль) соединения (1). Образовавшийся раствор бледно-желтого цвета кипятили 40 мин с обратным холодильником в атмосфере аргона. Охлажденную реакционную смесь выливали в 20 мл воды и экстрагировали трижды хлороформом (всего 80 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и упаривали. Пенный остаток коричневого цвета (678 мг) разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{NH}$  20:8:3). Выделяли более полярный аймалицин псевдоиндоксил А (–)-(2) (256.2 мг, выход 57%; кристаллы желтого цвета, т. пл. 210–213 °C (из метанола);  $[\alpha]_D^{25} = -183$  (с 0.8,  $\text{CHCl}_3$ )) и менее полярный аймалицин псевдоиндоксил В (+)-(3) (55 мг, выход 13%; кристаллы желтого цвета, т. пл. 183–187 °C (из метанола);  $[\alpha]_D^{25} = +38$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

*Stahl R., Borschberg H.-J., // Helv. Chim. Acta. – 1994. – Vol. 77. – P. 1331-1345.*

### Дрегамин, табернаемонтанин

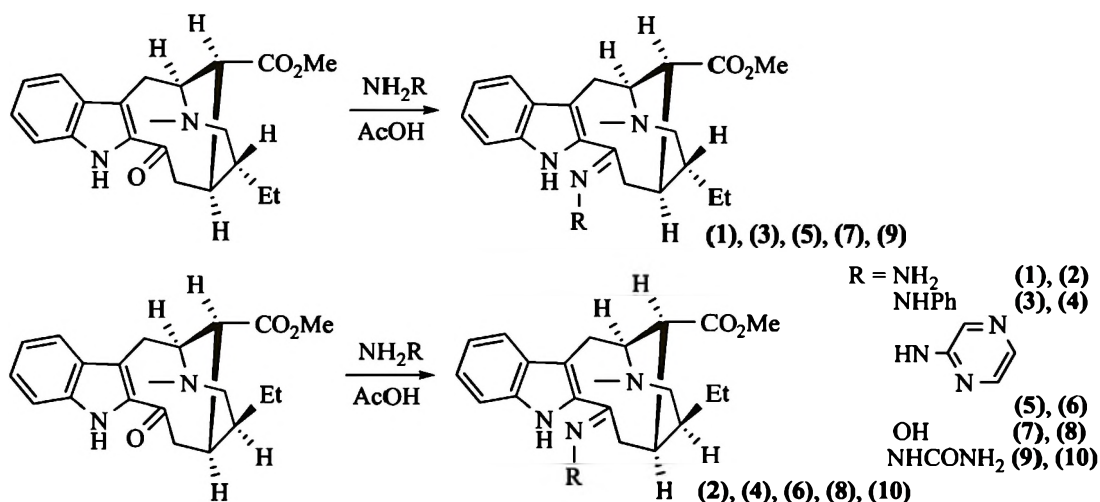


К суспензии 200 мг никеля Ренея в 50 мл этанола, насыщенного углекислым газом, добавляли 352 мг вобазина и реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода (33 ч). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха, остаток кристаллизовали из эфира. Получали 269 мг (выход 79%) кристаллической смеси изомеров с большим содержанием дрегамина. Его выделяли 26-ступенчатой экстракцией по методу Крейга, используя лимонно-фосфатный буфер с pH 4.8 и смесь бензола и эфира (1:1). Из фракций 5-8 после кристаллизации из эфира выделяли 170 мг дрегамина в виде кристаллов (т. пл. 137–140 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -89.6$ ).

К раствору 352 мг вобазина в 35 мл этанола добавляли 50 г диоксида платины и смесь гидрировали при комнатной температуре и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода (2.5 ч). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток кристаллизовали из метанола. Получали 110 мг сырого табернаемонтанина (т. пл. 202–209 °C), который перекристаллизовывали сначала из эфира, затем из метанола. Получали чистый продукт (т. пл. 215–216 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -58$ ).

*Renner U., Prins D.A., Burlingame A.L., Biemann K. // Helv. Chim. Acta. – 1963. – Vol. 46. – P. 2186-2208.*

**Гидразон дрегамина, гидразон табернаемонтанина, фенилгидразон дрегамина, фенилгидразон табернаемонтанина, пиазин-2-илгидразон дрегамина, пиазин-2-илгидразон табернаемонтанина, оксим дрегамина, оксим табернаемонтанина, семикарбазон дрегамина, семикарбазон табернаемонтанина**



**Общая методика.** К раствору дрегамина или табернаемонтанина (1 экв.) в 3 мл метанола добавляли соответствующий гидразин или гидроксилламин (3 экв.) и каталитические количества уксусной кислоты. Смесь кипятили при перемешивании в течение 2–24 ч, затем добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и растворитель упаривали в вакууме при 40 °С. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле или нейтральной окиси алюминия.

Соединение (1) получали кипячением дрегамина с гидразин-гидратом за 2 ч, остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1), затем препаративной ТСХ (элюент –  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}/\text{Et}_3\text{N}$  70:30:1). Получали 14 мг (0.038 ммоль, выход 34%) продукта в виде аморфного порошка желтого цвета.

Соединение (2) – 2 ч; силикагель ( $n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{AcOEt}$  от 100:0 до 45:55); 7.5 мг (0.02 ммоль, выход 36%) продукта в виде аморфного порошка светло-желтого цвета.

Соединение (3) – 24 ч; окись алюминия (от чистого  $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$  до чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); 17 мг (0.04 ммоль, выход 69%) продукта в виде аморфного порошка оранжевого цвета.

Соединение (4) – 24 ч; силикагель (от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1); 14 мг (0.031 ммоль, выход 55%) продукта в виде аморфного порошка оранжевого цвета.

Соединение (5) – 24 ч; силикагель (от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93:7); 22 мг (0.05 ммоль, выход 57%) продукта в виде аморфного порошка оранжевого цвета.

Соединение (6) – 24 ч; силикагель (от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93:7); 10 мг (0.022 ммоль, выход 36%) продукта в виде аморфного порошка оранжевого цвета.

Соединение (7) – использовали гидрохлорид гидроксилламина; 24 ч; окись алюминия (от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93:7); 14 мг (0.037 ммоль, выход 45%) продукта в виде аморфного порошка белого цвета.

Соединение (8) – 24 ч; окись алюминия (от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  93:7); 13 мг (0.035 ммоль, выход 55%) продукта в виде аморфного порошка белого цвета.



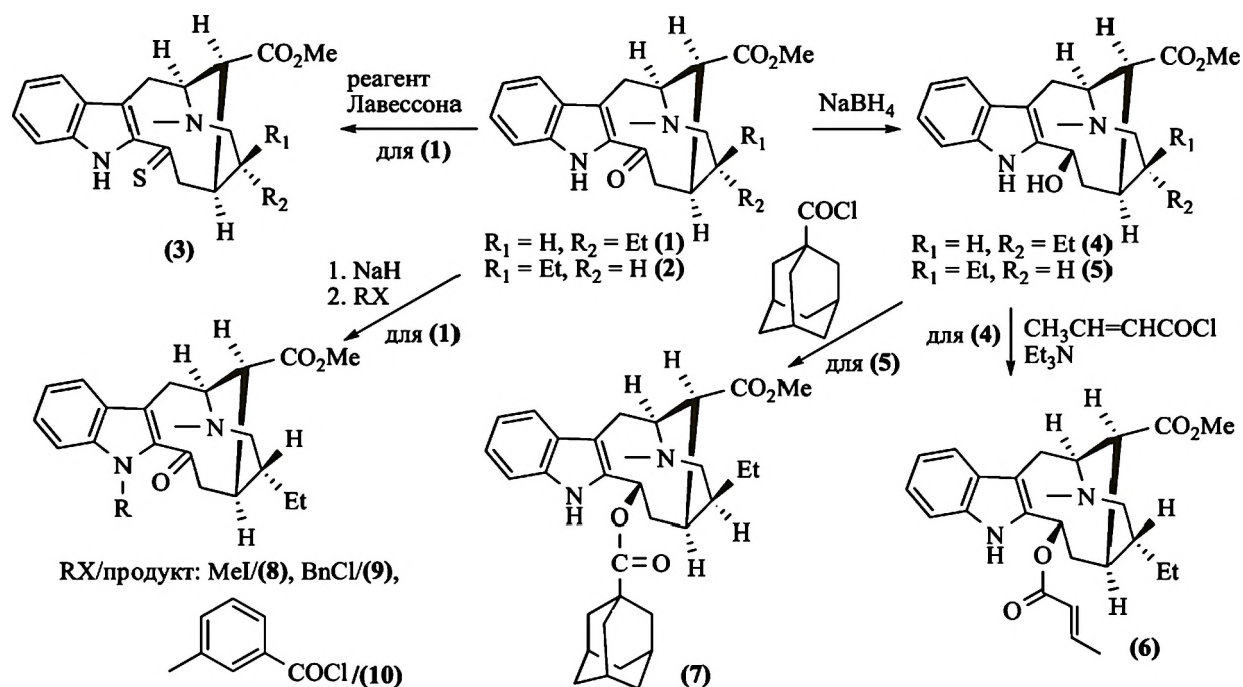
Соединение (9) – 24 ч; силикагель (от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1); 13 мг (0.031 ммоль, выход 35%) продукта в виде аморфного порошка светло-желтого цвета.

Соединение (10) – 24 ч; силикагель (от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1); 15 мг (0.037 ммоль, выход 30%) продукта в виде аморфного порошка светло-желтого цвета.

*Paterna A., Borralho P.M., Gomes S.E., Mulhovo S., Rodrigues C.M.P., Ferreira M.-J.U. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 25. – P. 3556-3559.*

*Paterna A., Kincses A., Spengler G., Mulhovo S., Molnar J., Ferreira M.-J.U. // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 128. – P. 247-257.*

### 3-Тиодрегамин, дрегаминол, табернаемонтанол, кротоноат дрегаминола, адамантаноат табернаемонтанола, *N*-метилдрегамин, *N*-бензилдрегамин, *N*-(3-метилбензоил)дрегамин



Дрегамин (1) (0.068 ммоль) растворяли в 3 мл толуола с реагентом Лавессона (2 экв.). Смесь кипятили 2 ч, затем растворитель упаривали в вакууме при 40 °С. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1). Получали 15 мг (0.041 ммоль, выход 60%) соединения (3) в виде аморфного соединения оранжевого цвета.

К перемешиваемому раствору соединения (1) или (2) в 10 мл метанола медленно добавляли  $\text{NaBH}_4$  (2 экв.), смесь перемешивали при комнатной температуры 4 ч, затем медленно добавляли воду и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x10 мл). Объединенный экстракт упаривали в вакууме. Получали 96 мг (0.269 ммоль, выход 95%) соединения (4) или 91 мг (0.255 ммоль, выход 95%) соединения (5) в виде аморфного порошка белого цвета.

Дрегаминол (4) или табернаемонтанол (5) в 2 мл сухого ТГФ и 1 мл триэтиламина перемешивали 5 мин при комнатной температуре до добавления соответствующего

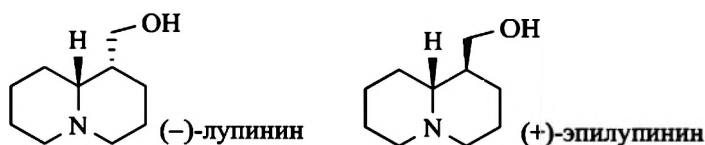
щего ацилхлорида (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме при 40 °С. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1). Получали 24 мг (0.055 ммоль, выход 93%) соединения (6) или 15 мг (0.029 ммоль, выход 52%) соединения (7) в виде масла желтого цвета.

Раствор дрегамина (1) в 5 мл ДМФА перемешивали 5 мин при 0 °С, затем добавляли гидрид натрия (1.5 экв.), перемешивали 20 мин и добавляли соответствующий галогенид (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) к смеси добавляли 5 мл дистиллированной воды и экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме при 40 °С. Остаток очищали препаративной ТСХ (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1). Получали 15 мг (0.042 ммоль, выход 69%) соединения (8) в виде порошка светло-желтого цвета, 21 мг (0.047 ммоль, выход 56%) соединения (9) в виде порошка желтого цвета и 14 мг (0.029 ммоль, выход 34%) соединения (10) в виде масла оранжевого цвета.

*Paterna A., Kincses A., Spengler G., Mulhovo S., Molnar J., Ferreira M.-J.U. // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 128. – P. 247-257.*

## ГЛАВА 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИЗИДИНА

### Лупинин



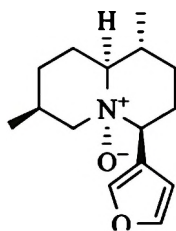
**CAS Number. 486-70-4**

**Внешний вид.** Лупинин – твердое кристаллическое вещество (т. пл. 68–69 °С, т. кип. 269–270 °С;  $[\alpha]_D = -19$ ). Легко растворим в воде и обычных органических растворителях, кристаллизуется из петролейного эфира в виде крупных бесцветных призм. Образует кристаллические соли, т. пл. гидрохлорида 212–213 °С.

**Нахождение в природе.** Лупинин ((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метанол) впервые был обнаружен в 1834 году в семенах *Lupinus luteus* семейства бобовых (*Fabaceae*), впоследствии выделен из различных растений, в чистом виде этот алкалоид был выделен лишь в 1881 г. В 1930 году лупинин в значительных количествах был найден Ореховым А.П. и Меньшиковым Г.П. в низкокипящих основаниях, выделенных из среднеазиатского растения *Anabasis aphylla* L. семейства маревых (*Chenopodiaceae*). В природе встречается диастереомер лупинина – это правовращающий эпилупинин (т. пл. 76–78 °С;  $[\alpha]_D = +38.2$ ), который содержится в листьях и семенах некоторых растений семейства бобовых.

**Применение.** Сам лупинин в медицинской практике не применяется. Эфир *пара*-аминобензойной кислоты и лупинина является хорошим анестезирующим средством.

### Нуфаридин



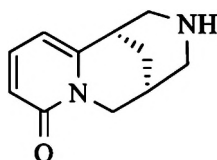
**CAS Number. 468-89-3**

**Внешний вид.** Кристаллическое вещество (т. пл. 220–221 °С;  $[\alpha]_D = +17.6$ ). Дает ряд кристаллических солей.

**Нахождение в природе.** Нуфаридин выделен из японского растения *Nuphar japonicum* семейства кувшинковых. Также содержится в корневищах кубышки желтой (*Nuphar lutea*).

**Применение.** Корневища кубышки желтой используются в качестве лекарственного растительного сырья, кубышка японская нашла широкое применение в китайской медицине.

### Цитизин



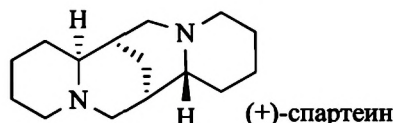
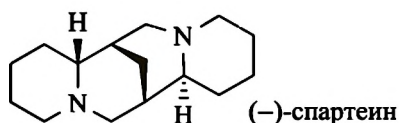
**CAS Number.** 485-35-8

**Внешний вид.** Кристаллизуется из ацетона в виде ромбических призм (т. пл. 153 °С, т. кип. 218 °С (2 мм рт. ст.;  $[\alpha]_D = -119$  (H<sub>2</sub>O)). Цитизин растворим в воде, спирте, ацетоне и хлороформе, трудно растворим в бензоле и эфире. В некоторых реакциях проявляет ароматический характер.

**Нахождение в природе.** Цитизин был выделен из семян *Cytisus laburnum* в 1862 году. Алкалоид встречается в многочисленных растениях семейства бобовых, наибольшее его содержание (~3%) в *Sophora tomentosa*. Его *N*-производное – метилцитизин также обнаружено в растениях, например в *Thermopsis lanceolata*.

**Применение.** Цитизин по своему действию близок к никотину. Отличается от никотина меньшей токсичностью и меньшим парализующим влиянием на ганглии. Малые дозы алкалоида сильно возбуждают дыхание и повышают кровяное давление, большие дозы вызывают угнетение и паралич. Цитизин предложен в качестве стимулятора дыхания и кровообращения, выпускается в виде 0.15%-ного водного раствора под названием “Цититон”. В виде таблеток или пластырей используется как средство для отвыкания от курения.

### Спартеин



**CAS Number.** 90-39-1, 492-08-0

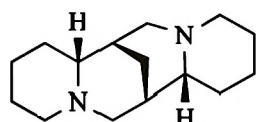
**Внешний вид.** (-)-Спартеин и его оптический антипод (+)-спартеин (пахикарпин) – почти бесцветные густые масла, быстро темнеющие на воздухе. Физические свойства их идентичны (т. кип. 325 °С, 188–190 °С (18 мм рт. ст.), плотность 1.034 г/см<sup>3</sup>;  $[\alpha]_D = -5.4, +5.4$  (без растворителя) и  $[\alpha]_D = -16.4, +16.3$  (EtOH)). Оба основания дают ряд хорошо кристаллизующихся солей, как по одному атому азота, так и по обоим.

**Нахождение в природе.** (-)-Спартеин был впервые выделен из кустарника *Sarothamnus scoparius* семейства бобовых. Позже был обнаружен в *Lupinus niger*, *Lupinus luteus* и других растениях. Пахикарпин был найден в 1933 году Ореховым А.П. и сотрудниками в листьях и стеблях растений *Sophora lupinoides* и *Thermopsis lanceolata* семейства бобовых. Позже алкалоид был обнаружен в других растениях.

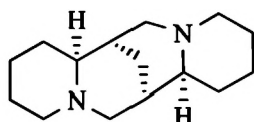
**Применение.** (-)-Спартеин отличается от никотина, цитизина и анабазина тем что он угнетает ганглии без предварительного их возбуждения. Значительно менее токсичен.

чен, чем никотин и цитизин. Пахикарпин по характеру действия аналогичен своему изомеру, по некоторым показателям превосходя его. В малых дозах он успокаивает центральную нервную систему, в больших дозах вызывает возбуждение и судороги. Гидроид пахикарпина разрешен к применению в медицинской практике в качестве ганглиоблокатора, для лечения мышечной дистрофии и ранее широко использовался для усиления родовой деятельности. Препарат имеет ряд противопоказаний.

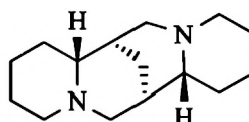
Диастереомерами спартеина являются пары изомеров  $\alpha$ -изоспартеина и  $\beta$ -изоспартеина.



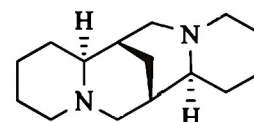
(-)- $\alpha$ -изоспартеин



(+)- $\alpha$ -изоспартеин

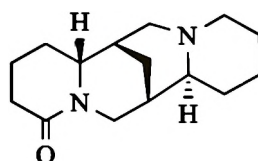


(-)- $\beta$ -изоспартеин



(+)- $\beta$ -изоспартеин

### Лупанин

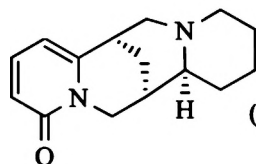


#### CAS Number. 550-90-3

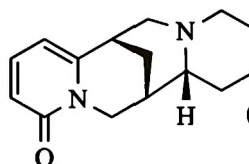
**Внешний вид.** Оптически активный лупанин является трудно кристаллизующимся веществом (т. пл. 44 °С, т. кип. 210–215 °С (10 мм рт. ст.);  $[\alpha]_D^{20} = +83$ ). Рацемический лупанин хорошо кристаллизуется из петролейного эфира, т. пл. 99–100 °С. Лупанин легко растворим в воде и обычных органических растворителях.

**Нахождение в природе.** Лупанин (2-окоспартеин) встречается в природе как в виде оптически активной, так и рацемической формы. Правовращающий лупанин был открыт еще в 1867 году, он находится вместе с рацемической формой в семенах *Lupinus albus*. В 1937 году Орехов А.П. и Норкина С.С. выделили лупанин из рахитника кавказского. Левовращающий лупанин встречается в природе в избытке с рацематом, может быть получен из рацемата путем расщепления.

### Термопсин



(-)-термопсин



(+)-термопсин

#### CAS Number. 486-90-8, 53584-33-1

**Внешний вид.** (-)-Термопсин кристаллизуется из ацетона (т. пл. 206–208.5 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -159.6$  (EtOH)). Легко растворим в эфире, хлороформе, спирте и воде. (-)-Термопсин имеет оптический антипод, найденный в природе и имеющий название гексалупин.

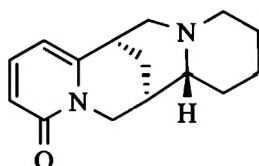
**Нахождение в природе.** (-)-Термопсин выделен в 1933 году Ореховым А.П. и сотрудниками из травы термопсиса ланцетовидного, позже был найден в *Thermopsis*



*rhombifolia* и в некоторых других растениях семейства бобовых. Правовращающий антипод был выделен из *Lupinus caudatus* наряду с другими алкалоидами.

**Применение.** Термопсин фармакологически мало активен. В больших дозах он оказывает угнетающее влияние на центральную нервную систему, на сердечно-сосудистую систему он не оказывает выраженного влияния. Термопсин тормозит проведение возбуждения в узлах вегетативной нервной системы, но значительно менее активен, чем пахикарпин.

### Анагинин



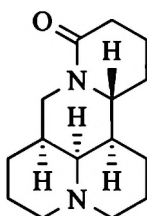
**CAS Number. 486-89-5**

**Внешний вид.** Аморфная стекловидная масса (т. кип. 210–215 °С (4 мм рт. ст.);  $[\alpha]_D = -165.3$ ). Анагинин легко растворим в обычных органических растворителях. В горячей воде растворим меньше, чем в холодной. Дает хорошо кристаллизующиеся соли. Анагинин является диастереомером термопсина.

**Нахождение в природе.** Впервые выделен в 1895 году из *Anagyris foetida* семейства бобовых. Его присутствие доказано Ореховым А.П. и сотрудниками в термопсисе ланцетовидном. Также найден в других растениях семейства бобовых.

**Применение.** Анагинин близок к никотину по действию. Анагинин тератогенен, вызывая заболевание потомства домашнего скота при попадании в организм беременных животных.

### Матрин



**CAS Number. 519-02-8**

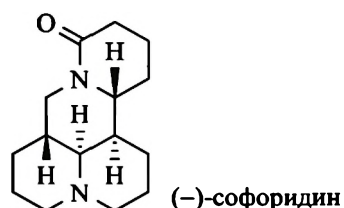
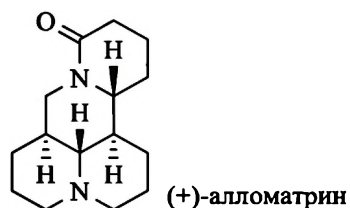
**Внешний вид.** При кристаллизации из петролейного эфира при 10 °С кристаллизуется в виде игл или призм с т. пл. 77 °С,  $[\alpha]_D \sim +40$  (H<sub>2</sub>O). Матрин легко растворим в эфире, спирте, хлороформе, бензоле и холодной воде, значительно хуже в петролейном эфире. Растворимость в горячей воде меньше, чем в холодной. С кислотами матрин образует хорошо кристаллизующиеся соли.

**Нахождение в природе.** Матрин впервые выделен в конце позапрошлого века из корней растения *Sophora flavescens*, позже выделен из многих других представителей этого рода. Найден Ореховым А.П. и Проскурниной Н.Ф. в среднеазиатском растении софоре толстоплодной как в траве, так и семенах.

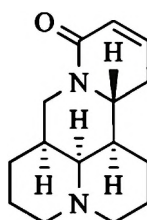
**Применение.** Растение *Sophora flavescens* имеет большое применение в китайской и японской народной медицине. Матрин широко применяется при лечении онкологии,

ингибируя рост опухолевых клеток и улучшая иммунные функции, вирусных гепатитов, сердечных болезней и кожных заболеваний без существенных противопоказаний.

Наиболее известными диастереомерами матрина являются алломатрин и софоридин.



### Софокарпин



**CAS Number. 6483-15-4**

**Внешний вид.** Кристаллизуется с одной молекулой воды в виде бесцветных игл, т. пл. 81–82 °С. Безводное основание имеет т. пл. 54–55 °С,  $[\alpha]_D = -29.4$  (H<sub>2</sub>O). Софокарпин трудно растворим в воде и петролейном эфире, легко растворим в эфире и хлороформе. Является одноосновным основанием, дает ряд кристаллических солей.

**Нахождение в природе.** Софокарпин найден впервые Ореховым А.П. и Проскурниной Н.Ф. в 1934 году в среднеазиатском растении софоре толстоплодной. Позже был обнаружен в других представителях рода *Sophora*.

Орехов А.П. // *Химия алкалоидов*. – Москва: Издательство Академии наук СССР. – 1955. – 863 с.

Асланов Х.А., Садыков А.С., Кушмурадов Ю.К. // *Алкалоиды хинолизидинового ряда*. – Москва: Наука. – 1975. – 304 с.

## 3.1. Выделение и синтез производных хинолизидина

### Выделение лупинина

Сумму алкалоидов, выделенных из растения *Anabasis aphylla* обычной экстракцией 1,2-дихлэтаном, подвергали перегонке в вакууме (12 мм рт. ст.). При этом получали фракцию с т. кип. 136–139 °С (85% от массы), содержащую анабазин и лупеол, и фракцию с т. кип. 195–205 °С (15% от массы). Многократная разгонка не позволяет разделить смеси анабазина и лупинина. Поэтому основным методом разделения является выделение их путем получения производных, при этом лупинин как третичное основание остается неизменным.

а. Смесь алкалоидов (278 г) растворяли в 1200 мл воды и постепенно небольшими порциями смешивали с 340 г бензоилхлорида и раствором 99 г NaOH в 600 мл воды, при этом осаждали густое масло. Слабощелочной раствор сильно подщелачивали 25%-ным раствором NaOH и извлекали большим количеством эфира (~4 л). Эфирный раствор сушили поташом, затем отгоняли. Остаток подвергали фракционной перегонке в вакууме (3 мм рт. ст.). Получали 70 г лупинина (т. кип. до 127 °С) и 331 г бензоиланабазина (т. кип. до 227 °С). Первую фракцию перекристаллизовывали из горячего петролейного эфира. После охлаждения и отсасывания получали 43 г кристаллического лупинина.

б. Смесь лупинина и анабазина (85 г), выделенную из технического сульфата анабазина, растворяли в 300 мл 10%-ного раствора соляной кислоты, затем к полученному раствору при охлаждении и постоянном перемешивании прибавляли по каплям раствор 56 г нитрита натрия в 400 мл воды так, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 5 °С. После прибавления всего количества нитрита реакционную смесь перемешивали еще 2 ч и оставляли стоять до следующего дня. Затем раствор обрабатывали 40%-ным раствором гидроксида натрия до сильнощелочной реакции и выделившийся маслянистый слой экстрагировали эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Маслянистый остаток фракционировали в вакууме (9 мм рт. ст.). Получали 17 г лупинина (фракция 1, 90–140 °С), 8 г смеси соединений (фракция 2, 140–182 °С) и 57 г N-нитрозоанабазина (фракция 3, 182–184 °С).

*Садыков А.С. // Химия алкалоидов Anabasis Aphylla. – Ташкент: Издательство Академии наук Узбекской ССР. – 1956. – 225 с.*

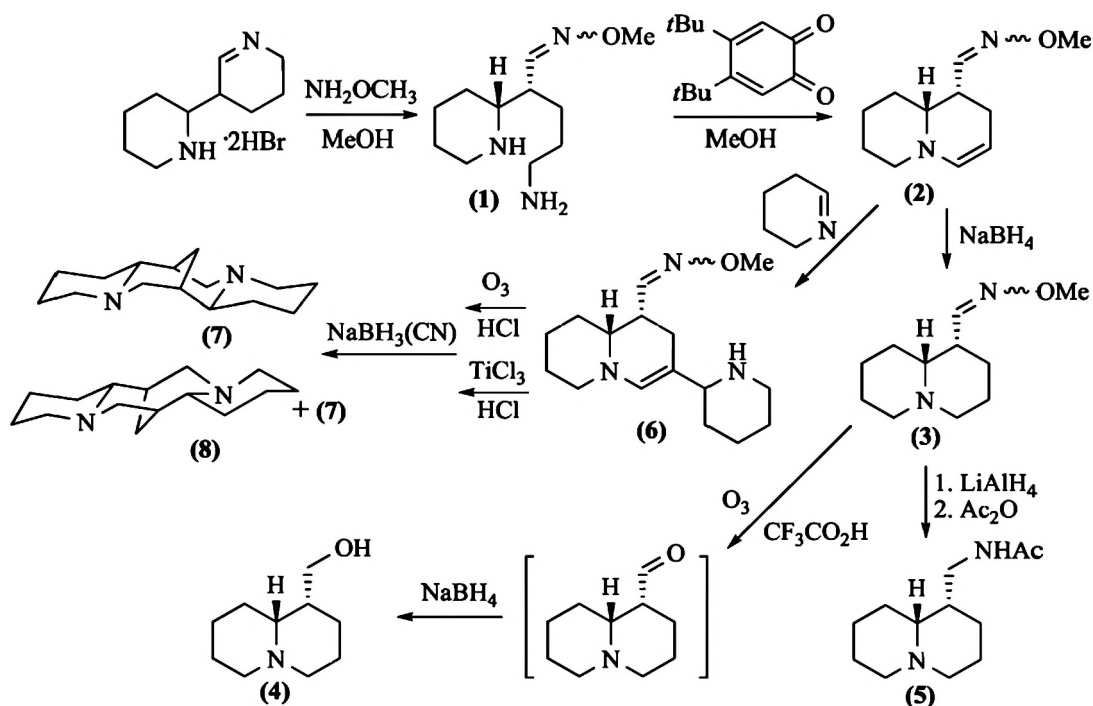
в. Смесь лупинина и анабазина (100 г, т. кип. 137–150 °С при 4 мм рт. ст.) растворяли при охлаждении в 170 мл 50%-ной уксусной кислоты, при этом наблюдалось слабое разогревание и исчезающее в дальнейшем помутнение. При охлаждении водой и перемешивании прибавляли по каплям раствор 50 г нитрита натрия в 70 мл воды, при этом также наблюдалось разогревание и появление мути. После прибавления раствор оставляли на ночь, при этом он расслаивался на нижний маслообразный слой и верхний водный. Водный слой взбалтывали несколько раз с большим количеством эфира для извлечения уксусной кислоты и частично растворенного нитрозоанабазина, ацетат лупинина при этом почти не извлекался. Затем водный слой подщелачивали 25%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили поташом, затем фильтровали и упаривали. После отгонки эфира получали 21.7 г закристаллизовавшегося лупинина.

Маслообразный слой встряхивали ~1 ч с 25 мл 50%-ного раствора уксусной кислоты для извлечения остатков лупинина из нитрозоанабазина, затем для достижения быстрого расслаивания приливали 50 мл воды. Слой нитрозоанабазина отделяли в делительной воронке, подщелачивали 25%-ным раствором NaOH и извлекали эфиром (отмечено, что при некотором соотношении эфир и нитрозоанабазин образуют два слоя). Эфирный экстракт сушили поташом и упаривали. Остаток подвергали дробной перегонке в вакууме. Выделяли 2.3 г закристаллизовавшейся низкокипящей фракции, представляющей лупинин. К уксуснокислой вытяжки из нитрозоанабазина добавляли эфир для извлечения уксусной кислоты. Водный слой подщелачивали 25%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили поташом, затем фильтровали и упаривали.

ривали. После отгонки эфира получали 6 г закристаллизовавшегося лупинина. Общий выход лупинина ~30 г, после перекристаллизации из ацетона т. пл. 67–68 °С.

Забоев С.А. // Ж. общ. хим. – 1948. – Т. 18, Вып. 2. – С. 194-197.

### Синтез (±)лупинина, *N*-ацетил-(±)-аминолупинана, (±)-спартеина и (±)-β-изоспартеина



Кристаллический гидробромид тетрагидроанабазина (3.46 г, 10 ммоль) растворяли в 35 мл метанола, добавляли *O*-метилгидроксилламин (4.5 мл 35%-ного раствора в воде, 30 ммоль) и перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли 5 мл воды, реакционную смесь насыщали  $K_2CO_3$  и перемешивали еще 5 мин. Реакционную массу разбавили диэтиловым эфиром и вносили достаточное количество безводного  $Na_2SO_4$  для того, чтобы связать воду. Осушитель отфильтровывали через 1 ч и на фильтре его промывали несколько раз безводным эфиром. Объединенный фильтрат концентрировали, остаток выдерживали 2 ч на роторном испарителе при 45 °С и 20 мм рт. ст. Получали 2.08 г (выход 98.5%) *O*-метилоксима (1) в виде масла.

Раствор 1.10 г (5 ммоль) 4,5-ди-*трет*-бутилциклогекса-3,5-диен-1,2-диона в 10 мл ТГФ при 0 °С прибавляли по каплям в течение 5 мин к перемешиваемому раствору 0.852 г (4 ммоль) полученного метилоксима (1) в 35 мл MeOH. Через 10 мин температуру реакции поднимали до комнатной, а еще через 15 мин перемешивания реакционную массу быстро концентрировали при пониженном давлении до небольшого объема (температура бани ниже 30 °С). Остаток разбавляли 100 мл 5%-ного раствора соляной кислоты и 100 мл эфира. Органический слой дважды промывали 5%-ным раствором соляной кислоты и объединенные водные слои промывали эфиром. Затем к водному слою добавляли кристаллический  $K_2CO_3$  и продукт исчерпывающе экстрагировали эфиром.

Эфир упаривали, продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{концентрированный водный NH}_3$  90:10:1). Получали 0.35 г (выход 45%) оксима (**2**) в виде сиропа. Было отмечено, что лучше использовать сырой продукт (**2**) на следующей стадии без дополнительной очистки.

О-Метил оксим 1,6,7,8,9,9а-гексагидро-2Н-хинолизин-1-карбальдегида (**2**) (0.194 г, 1 ммоль) растворяли в 5 мл MeOH и немедленно добавляли 0.076 г (2 ммоль)  $\text{NaBH}_4$ . Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, метанол упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в минимальном количестве 1 М соляной кислоты, которую нейтрализовали кристаллическим  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , и экстрагировали эфиром. Эфир отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{концентрированный водный NH}_3$  90:10:1). Получали 0.174 г (выход 89%) соединения (**3**) в виде сиропа.

Трифторуксусную кислоту (23 мкл, 0.3 ммоль) добавляли к раствору 0.047 г (0.24 ммоль) оксима (**3**) в 3 мл метанола. Раствор охлаждали до  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  и пропускали через него ток озона, поддерживая температуру реакции не выше  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . Через 90 минут раствор продували азотом и добавляли 0.038 г (1 ммоль)  $\text{NaBH}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем растворитель упаривали и остаток обрабатывали 5 мл 1 М водного раствора NaOH. Добавляли твердый карбонат калия и продукт экстрагировали эфиром, после упаривания которого получали 0.022 г (выход 54%) ( $\pm$ )-лупинина (**4**), т. пл.  $58\text{--}59\text{ }^\circ\text{C}$  (из смеси эфира и гексана).

Смесь 0.050 г (0.25 ммоль) оксима (**3**) и 0.076 г (2 ммоль) алюмогидрида лития кипятили в 2 мл ТГФ в течение 7 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляли раствор NaOH и экстрагировали эфиром. Получали свободный ( $\pm$ )-аминолупинан в виде масла. К нему добавляли смесь этилацетата и избытка уксусного ангидрида и смесь кипятили 1 ч. Растворители упаривали, к остатку добавляли раствор аммиака и экстрагировали эфиром. Твердый остаток после упаривания эфира перекристаллизовывали из смеси петролейного эфира и этилацетата. Получали 45 мг (выход 85%) соединения (**5**) в виде игл, т. пл.  $121\text{--}122\text{ }^\circ\text{C}$ .

Дегидропиперидин (0.332 г, 4 ммоль) перемешивали в 1 мл 30%-ного раствора соляной кислоты до образования прозрачного раствора гидрохлорида ( $\sim 1$  ч). Оксим (**2**) (0.582 г 3 ммоль) растворяли в 15 мл метанола и сразу смешивали с раствором гидрохлорида и 0.82 г (10 ммоль) ацетата натрия. Смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем метанол упаривали. К остатку добавляли раствор карбоната калия и трижды экстрагировали эфиром. Для более исчерпывающей экстракции использовали избыток карбоната калия. После упаривания эфира остаток очищали колоночной хроматографией (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{концентрированный водный NH}_3$  90:10:1). Выделяли 0.664 г (выход 80%) соединения (**6**) в виде смеси изомеров в соотношении 1:1.

К раствору 0.139 г (0.5 ммоль) оксима (**6**) в 6 мл метанола прибавляли по каплям 0.25 мл концентрированной соляной кислоты. Раствор охлаждали до  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  и через него пропускали озон с интервалом 30 мин. Реакцию проводили в течение 7 ч, при этом температуру бани поддерживали не выше  $-45\text{ }^\circ\text{C}$ . Затем раствор продували азотом, после чего добавляли 0.19 мл (2.5 ммоль) диметилсульфида. После перемешивания раствора при комнатной температуре в течение 10 мин, к нему добавляли 0.492 г (6 ммоль) ацетата натрия и 2 мл уксусной кислоты и перемешивание продолжали в течение 1 ч.



После добавления 0.126 г (2 ммоль) цианоборгидрида натрия реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем добавляли 2 мл концентрированной соляной кислоты и после перемешивания в течение 15 мин смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли воду и избыток карбоната калия. После экстракции эфиром сырой продукт после упаривания очищали колоночной хроматографией (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{концентрированный NH}_3$  85:15:1.5). Выделяли 0.025 г (выход 21%) ( $\pm$ )-спартеина (7) в виде масла.

К раствору 0.100 г (0.36 ммоль) оксима (6) в 4 мл 5%-ной соляной кислоты добавляли 0.308 г (2 ммоль) трихлорида титана и смесь нагревали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры к смеси приливали 5 мл воды и добавляли ацетат натрия до слабокислой реакции. Затем добавляли 1 мл уксусной кислоты и 0.032 г (0.5 ммоль) цианоборгидрида натрия и образовавшуюся суспензию перемешивали при комнатной температуре 20 ч. После добавления 2 мл соляной кислоты и перемешивания в течение 15 мин реакционную смесь подщелачивали избытком твердого карбоната калия. Осадок отфильтровывали и промывали несколько раз эфиром. Двуслойный фильтрат разделяли и водный слой экстрагировали эфиром. Эфирные слои объединяли и эфир упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{концентрированный NH}_3$  от 85:15:1.5 до 75:25:2.5). Сначала выделяли 7.5 мг (выход 9%) ( $\pm$ )-спартеина (7), затем 9.0 мг (выход 11%) ( $\pm$ )- $\beta$ -изоспартеина (8).

*Wanner M.J., Koomen G.-J. // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61. – P. 5581-5586.*

### Выделение нуфаридина

Высушенные измельченные корневища *Nuphar lutea* (16 кг) экстрагировали 150 л метанола при комнатной температуре в течение 3 недель. Упариванием метанола на роторном испарителе получали 4.98 кг остатка, который перемешивали с 12 л 10% уксусной кислоты в течение 8 ч. Смесь хранили в холодильнике при 10 °С в течение 1 недели, затем фильтровали через стеклянную вату и экстрагировали несколько раз гексаном, бензолом, затем  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Первый и второй экстракты откладывали для других исследований. Последний экстракт ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) сушили, фильтровали, концентрировали на роторном испарителе и концентрат помещали в холодильник. Выпавшую уксуснокислую соль нуфаридина отфильтровывали, получали 226 г продукта. Для очистки соль дважды перекристаллизовывали. Часть очищенной соли (23.3 г) растворяли в концентрированном водном растворе NaOH и несколько раз экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили и упаривали на роторном испарителе. Получали 20.2 г нуфаридина (т. пл. 218–224 °С;  $[\alpha]_D^{25} = +14.8$ ).

*Wong C.F., LaLonde R.T. // Phytochem. – 1970. – Vol. 9. – P. 659-661.*

*LaLonde R.T., Auer E., Wong C.F., Muralidharan V.P. // J. Am. Chem. Soc. – 1971. – Vol. 93. – P. 2501-2506.*

### Выделение цитизина

*a.* Семена *Cytisus Laburnum* (1 кг), измельченные для прохождения сита с отверстием 20 меш, тщательно смешивали с гашеной известью (100 г), затем добавляли 500 мл

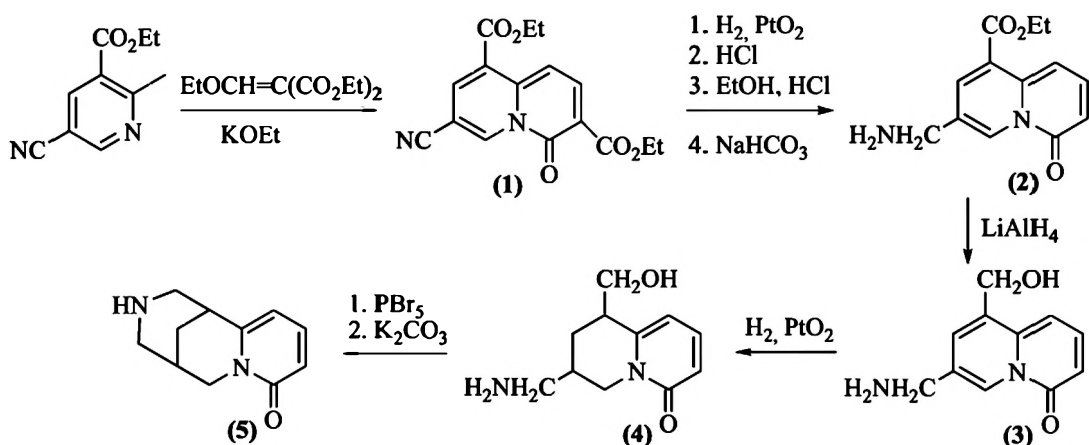
воды. Смесь перемешивали в порошок и экстрагировали хлороформом в течение 20 ч. Экстракт хлороформа упаривали сначала при атмосферном давлении, затем в вакууме для удаления следов растворителя, остаток перемешивали с 1 л легкого петролейного эфира и оставляли на ночь. Большая часть алкалоида закристаллизовалась и была выделена, а маточный раствор экстрагировали разбавленной кислотой. Сырой алкалоид очищали путем кипячения его раствора в разбавленной соляной кислоте в присутствии древесного угля. Раствор фильтровали, фильтрат сильно подщелачивали и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали, сразу получая 20 г кристаллического алкалоида. Цитизин дополнительно очищали перегонкой в вакууме с последующей кристаллизацией из сухого ацетона, т. пл. 154.5–155.5 °С.

Raymond Ing G. // J. Chem. Soc. – 1936. – P. 2195-2203.

б. Смесь 1000 г измельченных в порошок семян *Cytisus*, 1400 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 400 мл метанола и 150 мл концентрированного раствора аммиака перемешивали 3 дня при комнатной температуре, затем смесь фильтровали. Твердый остаток промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  объединенный фильтрат подкисляли 3 М раствором соляной кислоты до pH 1. Водный слой отделяли, подщелачивали концентрированным раствором аммиака и экстрагировали 10 раз  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили, затем концентрировали. Продукт белого цвета промывали минимальным количеством ацетона и собирали, получая 15–18 г (выход 1.5–1.8%) (–)-цитизина (т. пл. 153–154 °С из смеси гептана и спирта);  $[\alpha]_D^{22} = -76$  (с 1.0.  $\text{CHCl}_3$ )).

Marriere E., Rouden J., Tadino V., Lasne M.-C. // Org. Lett. – 2000. – Vol. 2. – P. 1121-1124.

### Синтез (±)-цитизина



К раствору, образовавшемуся после растворения 0.6 г калия в 80 мл абсолютного этанола, добавляли при перемешивании 3 г этилового эфира 5-циано-2-метилникотиновой кислоты в 20 мл абсолютного этанола. Через 30 мин перемешивания добавляли 3.5 г этилового эфира этоксиметиленмалоновой кислоты, реакционную смесь кипятили при перемешивании 4 ч и оставляли на ночь. Спирт упаривали в вакууме, к остатку добавляли ледяную воду. Водный раствор замораживали и обрабатывали 4 М раствором соляной кислоты до кислой реакции. Осадок красно-коричневого цвета отфильтровывали.

вали, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем водой и сушили. После перекристаллизации из этанола получали 1.8 г хинолизин-4-она (**1**) в виде игл красного цвета, т. пл. 130–132 °С.

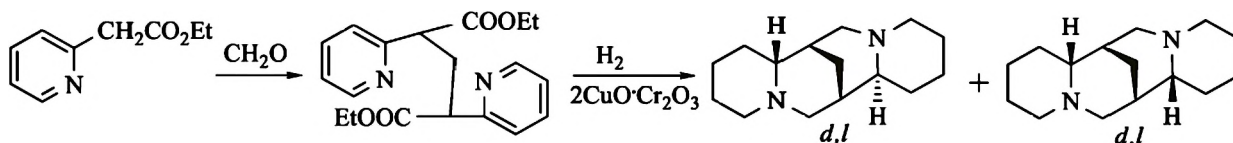
К 3 г соединения (**1**) в 100 мл этанола добавляли 0.5 г диоксида платины и смесь перемешивали в атмосфере водорода (~1.4 атм) при комнатной температуре до поглощения 2 молекул водорода (~15 мин). Реакционную смесь фильтровали от катализатора, фильтрат упаривали в вакууме. Смолистый остаток красного цвета кипятили 1 ч в 40 мл 6 М соляной кислоты. Раствор декантировали от небольших количеств нерастворившегося смолистого осадка, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 75 мл абсолютного этанола, насыщенного хлороводородом. После окончания реакции этанол упаривали в вакууме, остаток подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Получали 1.0 г эфира (**2**) в виде смолистого вещества красного цвета.

К 1.5 г алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира добавляли при перемешивании 1.0 г соединения (**2**) в 250 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч и оставляли на ночь. После осторожного добавления воды эфирный слой отделяли, сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали 0.2 г спирта (**3**) в виде масла.

К раствору 0.15 г соединения (**3**) в 25 мл этанола добавляли 1.5 мл концентрированной соляной кислоты и 100 мг диоксида платины и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре до поглощения двух молекул водорода. Реакционную смесь фильтровали от катализатора, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 20 мл сухого бензола, добавляли в три приема в течение 20 мин 0.15 г бромид фосфора (V) и смесь нагревали 4 ч при 100 °С. Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали в ампуле. Смолистый остаток коричневого цвета смешивали с 0.2 г безводного карбоната калия, ампулу запаивали и содержимое нагревали 18 ч при 100 °С. После охлаждения к реакционной смеси добавляли 10 мл воды и экстрагировали хлороформом. После удаления растворителя смолистый остаток сублимировали в вакууме и кристаллизовали из смеси эфира и ацетона, получая 6 мг ( $\pm$ )-цитизина с т. пл. 147 °С.

*Govindachari T.R., Rajadurai S., Subramanian M., Thyagarajan B.S. // J. Chem. Soc. – 1957. – P. 3839-3844.*

### Синтез *d,l*-спартеина и *d,l*- $\alpha$ -изоспартеина



Смесь 25 г свежеперегнанного этилового эфира 2-пиридилуксусной кислоты, 2.25 г параформа и 0.4 г пиперидина медленно нагревали на масляной бане. Признаки протекания реакции (растворение параформа и умеренное выделение тепла) наблюдали

при достижении температуры  $\sim 90^\circ\text{C}$ . Смесь нагревали до  $120^\circ\text{C}$ , выдерживали 5 мин при этой температуре, затем охлаждали до комнатной температуры и оставляли на 24 ч. Реакционную смесь подвергали вакуумной перегонке, выделяя фракцию 1, содержащую воду и исходное соединение, и 14.9 г (выход 58%) фракции 2 (т. кип.  $130\text{--}193^\circ\text{C}$  при  $0.3\text{--}0.5$  мм рт. ст.), содержащей диэтиловый эфир 2,4-ди-( $\alpha$ -пиридил)глутаровой кислоты. Фракцию перегоняли повторно в вакууме ( $0.3$  мм рт. ст.), т. кип.  $175\text{--}185^\circ\text{C}$ , получая масло красного цвета.

Раствор 10 г диэтилового эфира 2,4-ди-( $\alpha$ -пиридил)глутаровой кислоты в 100 мл очищенного диоксана гидрировали над 15 г медно-хромитного катализатора при  $265^\circ\text{C}$  и давлении  $200\text{--}310$  атм в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали, остаток фракционировали в вакууме ( $0.1$  мм рт. ст.), получая 1.17 г фракции 1 (т. кип.  $98\text{--}105^\circ\text{C}$ ), 1.18 г фракции 2 (т. кип.  $105\text{--}115^\circ\text{C}$ ) и 2.06 г фракции 3 (т. кип.  $115\text{--}125^\circ\text{C}$ ). По результатам анализа первую и вторую фракции (выход 31%) объединяли и разделяли колоночной хроматографией на окиси алюминия с увеличением полярности растворителя. Выделяли две основные фракции, идентифицированные через их дипикраты с т. пл.  $206\text{--}207^\circ\text{C}$  и  $222\text{--}223^\circ\text{C}$ , как *d,l*-спартеин и *d,l*- $\alpha$ -изоспартеин, соответственно.

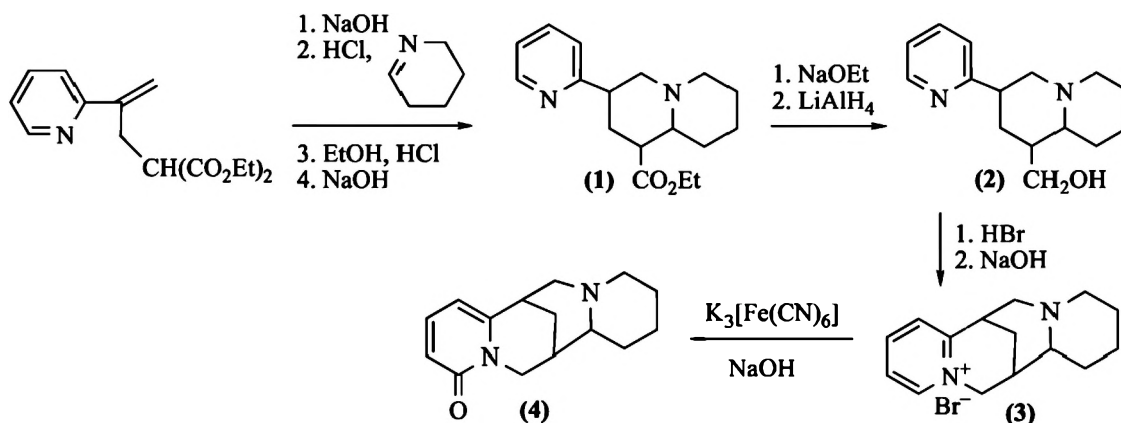
*Leonard N.J., Beyler R.E. // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – Vol. 72. – P. 1316-1323.*

### Выделение пахикарпина и термопсина

Сухую молотую траву *Thermopsis lanceolata* (5.2 кг) перколировали до полного извлечения спиртом, содержащим 2% уксусной кислоты. Спиртовой экстракт отгоняли на водяной бане, густой остаток обрабатывали 3%-ной соляной кислотой и фильтровали от выпавших смол. Смолы обрабатывали два раза по 300 мл 3%-ной соляной кислотой, кислые растворы объединяли, подщелачивали 12%-ным раствором аммиака и 13 раз экстрагировали эфиром. Объединенный эфирный раствор сушили поташом, затем отгоняли на водяной бане. Получали 28 г кристаллической массы, пропитанной маслом. К аммиачному маточнику добавляли половину его объема 50%-ного раствора NaOH и снова извлекали 13 раз эфиром. После отгонки эфира получали 18 г густого масла. Щелочной маточник извлекали еще 2 раза хлороформом, после отгонки которого получали 12 г густой смолистой массы. Общий выход таким образом составил 58 г (или 1.1% от веса растения). Смесь алкалоидов, извлекаемых эфиром и представляющую собой желтую кристаллическую массу с густым маслом желтого цвета, отсасывали. Получали 3.7 г сырого термопсина в виде кристаллического порошка желтого цвета. Его очищали трехкратной кристаллизацией из ацетона, из которого он выделяется в виде крупных кристаллов (т. пл.  $205\text{--}205.5^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -159.6$  (EtOH)). Густое масло, отсосанное от кристаллов, обрабатывали двойным объемом воды, причем часть переходила в раствор, а нерастворившаяся часть становилась менее густой. Водный слой сливали, а масло еще 2 раза обрабатывали водой. Отделенное нерастворившееся масло растворяли в эфире, сушили поташом и перегоняли в вакууме ( $6$  мм рт. ст.), т. кип.  $160\text{--}162^\circ\text{C}$ . Получали 18 г пахикарпина,  $[\alpha]_D^{25} = +5.85$ .

*Орехов А.П., Норкина С.С., Гуревич Е.Л. // Химико-фармацевтическая промышленность. – 1934. – № 3. – С. 9-13.*

### Синтез *d,l*-анагирина



Смесь 27.7 г (0.1 моль) диэтилового эфира аллил-2-(2-пиридил)малоновой кислоты и 59.1 мл 3.75 М раствора гидроксида натрия энергично кипятили 2 ч 20 мин, при этом примерно через 2 ч происходило полное растворение эфира. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и подкисляли 59.1 мл 3.75 М соляной кислоты при указанной температуре. К этому водному раствору добавляли раствор 9.13 г (0.11 моль) твердого тримера Δ<sup>1</sup>-пиперидина (т. пл. 55–61 °С) в 125 мл 95%-ного этанола. Смесь нагревали на кипящей водяной бане в течение 24 ч, охлаждали и экстрагировали хлороформом (3х50 мл), чтобы удалить избыток реагента. Водный раствор полностью упаривали, остаток растворяли в горячем абсолютном этаноле. Этанольный раствор фильтровали от хлорида натрия, затем растворитель упаривали в вакууме. Сиропообразный остаток растворяли в 1 л абсолютного этанола, насыщенном сухим хлористым водородом, и раствор оставляли стоять на два дня при комнатной температуре. Затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 75 мл ледяной воды и 25 г льда. Водный раствор сильно подщелачивали 4 М раствором гидроксида натрия и экстрагировали хлороформом (5х50 мл). Объединенный экстракт сушили безводным сульфатом натрия, затем упаривали в вакууме. Остаток перегоняли в вакууме (0.4 мм рт. ст.). Фракции 4–8 объединяли (т. кип. 155–167 °С), получая 6.90 г (выход 24%) 3-(2-пиридил)-1-карбозтоксихинолизидина (**1**).

К раствору, полученному после растворения 0.53 г (23.2 ммоль) натрия в 50 мл абсолютного этанола, добавляли раствор 6.68 г (23.2 ммоль) соединения (**1**) в 25 мл абсолютного этанола. Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, не допуская попадания влаги, охлаждали, осторожно подкисляли избытком ледяной уксусной кислоты, затем добавляли достаточное количество воды для растворения осажденного ацетата натрия. Полученный водно-спиртовой раствор упаривали в вакууме. Остаток полностью растворяли в смеси 150 мл эфира и 50 мл воды и смесь растворителей переносили в делительную воронку. Эфирный раствор отделяли, промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали. Масляный остаток перегоняли в вакууме (0.4 мм рт. ст.), получая 5.76 г (выход 85%) продукта эписмеризации соединения (**1**) в виде почти бесцветного масла, т. кип. 145–168 °С.

Раствор 4.92 г (17.1 моль) продукта эписмеризации в 100 мл абсолютного эфира добавляли при перемешивании в течение 15 мин к суспензии 0.90 г (23.6 ммоль) алюмо-



гидрида лития в 150 мл абсолютного эфира. После полного добавления смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 мин, затем добавляли последовательно при интенсивном перемешивании 1.3 мл воды, 1 мл 20%-ного раствора гидроксида натрия и 3.6 мл воды. После перемешивания смеси в течение 15 мин при кипячении оксид алюминия осаждали и отфильтровывали. Оксид алюминия промывали кипящим хлористым метиленом (2x100 мл). Фильтраты объединяли и упаривали в вакууме. Остаток перегоняли в вакууме (0.3 мм рт. ст.), получая 3.93 г (выход 94%) спирта (2) в виде бесцветной, очень вязкой жидкости, т. кип. 180–187 °С.

Раствор 4 г (16.3 ммоль) соединения (2) в 75 мл 48%-ного раствора бромистоводородной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч. Кислый раствор упаривали в вакууме, остаток растворяли в 25 мл воды, раствор охлаждали до 5 °С и переносили в делительную воронку с 50 мл охлажденного бензола. Последующие операции рекомендуется выполнять быстро, чтобы предотвратить потерю продукта. К холодной смеси в делительной воронке добавляли 20 мл 3 М раствора гидроксида натрия. Смесь интенсивно встряхивали, слой бензола отделяли, водный слой экстрагировали бензолом (2x30 мл). Бензольные слои объединяли, сушили сульфатом натрия в течение нескольких минут с взбалтыванием, затем раствор бензола декантировали в другую колбу. Бензольный раствор кипятили с обратным холодильником 45 мин, осаждая кристаллическое твердое вещество. Кристаллическое твердое вещество отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетона. Получали 1.10 г (выход 21%) соли (3) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 209–215 °С.

К раствору 356 мг (1.15 ммоль) соли (3) в 2 мл воды добавляли раствор 600 мг гидроксида натрия и 800 мг (2.4 ммоль) гексацианоферрата (III) калия в 4 мл воды. Мутную смесь нагревали на кипящей водяной бане и прибавляли воду до общего объема раствора примерно 8.5 мл, при этом раствор становился почти прозрачным. Раствор нагревали на кипящей водяной бане (реакционный сосуд должен быть закрыт для предотвращения испарения растворителя) в течение одного дня, затем охлаждали и экстрагировали бензолом (5x15 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали в вакууме. Остаток перегоняли в вакууме (0.1 мм рт. ст.) при 170–175 °С, получая 114 мг (выход 41%) *d,l*-анагирина (4) в виде стеклообразной массы светло-желтого цвета.

*Van Tamelen E.E., Baran J.S. // J. Am. Chem. Soc. – 1958. – Vol. 80. – P. 4659-4670.*

### Выделение матрина и алкалоидов его группы

*a.* Семена *Sophora viciifolia* (3.75 кг), собранные в Китае в августе, экстрагировали трижды 75%-ным водным метанолом при комнатной температуре. После упаривания метанола водный концентрат подкисляли разбавленной соляной кислотой до pH 4 и трижды промывали эфиром. Затем водный слой подщелачивали карбонатом калия и экстрагировали трижды  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт сушили поташом и концентрировали в вакууме, получая 105 г суммы алкалоидов (выход 2.8%). Часть от этого количества (15.1 г) разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/28\%$ -ный водный  $\text{NH}_3$  с повышением градиента второго и третьего компонентов). Последовательно выделяли (–)-софокарпин (1.8 г), (+)-матрин (750 мг), (–)-софоридин

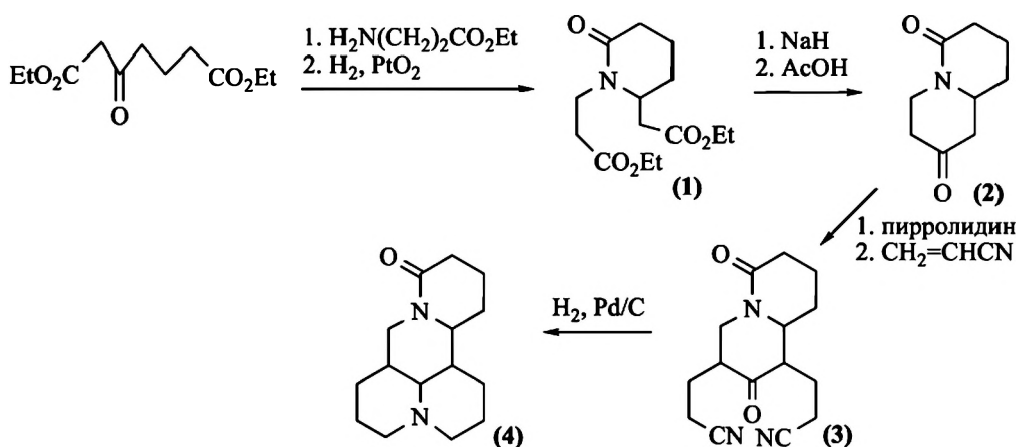
(0.4 г), (-)-9 $\alpha$ -гидроксисофокарпин (44.5 мг), (-)-12 $\beta$ -гидроксисофокарпин (24.5 мг), (-)-14 $\beta$ -гидроксисофоридин (30.7 мг), *N*-оксид (+)-матрина (3.8 г) и *N*-оксид (+)-софокарпина (5.3 г).

Xiao P., Kubo H., Komiya H., Higashiyama K., Yan Y.-N., Li J.-S., Ohmiya S. // *Phytochem.* – 1999. – Vol. 50. – P. 189-193.

б. Корни *Sophora viciifolia* (~700 г), собранные в Китае в июле, экстрагировали несколько раз 75%-ным водным метанолом при комнатной температуре. После упаривания метанола водный концентрат подкисляли 10%-ной соляной кислотой до pH 3, осадок отфильтровывали, фильтрат трижды промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Затем водный слой подщелачивали водным аммиаком и экстрагировали трижды CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая 14.6 г суммы алкалоидов (выход 2.1%). Часть от этого количества (10.9 г) разделяли колоночной хроматографией на 455 г силикагеля (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/28%-ный водный NH<sub>3</sub> с повышением градиента второго и третьего компонентов). Полученные фракции дальше разделяли и очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия или препаративной ВЭЖХ. Выделяли (-)-софокарпин (170 мг), (+)-матрин (7.1 г), (+)-13,14-дегидрософоранол (452 мг), (+)-софоранол (236 мг), (-)-*N*-метилцитизин (330 мг), (-)-*N*-формилцитизин (170 мг), 7,11-дегидроматрин (160 мг), (+)-алломатрин (103 мг), *N*-оксид (+)-матрина (1.2 г) и *N*-оксид (+)-софокарпина (88 мг).

Xiao P., Li J., Kubo H., Saito K., Murakoshi I., Ohmiya S. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1996. – Vol. 44. – P.1951-1953.

### Синтез *d,l*-матрина



Смесь 62.9 г этилового эфира  $\beta$ -аланина и 127.8 г диэтилового эфира 3-оксопимелиновой кислоты в 510 мл сухого бензола в течение 12 ч кипятили с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка для азеотропной отгонки воды. После окончания реакции бензол отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 250 мл абсолютного этанола, содержащего 6 капель ледяной уксусной кислоты. Полученный раствор гидрировали в присутствии 3.75 г катализатора Адамса при комнатной температуре и давлении водо-

рода ~120 атм до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме, остаток нагревали на кипящей водяной бане в течение 3 ч для завершения образования лактама. После перегонки в вакууме (0.1 мм рт. ст., т. кип. 150–160 °С) получали 125.2 г соединения (1).

Отмытый бензолом от минерального масла гидрид натрия (30 г, СОВ 50%) суспендировали в 200 мл бензола и к нему добавляли при охлаждении 125.2 г соединения (1) в 580 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали в течение 0.75 ч, затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, после чего охлаждали и добавляли 30 мл этанола для разрушения избытка гидрида натрия. Смесь подкисляли 500 мл 1 М серной кислоты, слои разделяли и водный слой тщательно экстрагировали бензолом. Объединенные бензольные слои сушили сульфатом натрия, затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток перегоняли в вакууме (0.3 мм рт. ст.), т. кип. 150–160 °С. Полученные 49.4 г промежуточного продукта растворяли в 150 мл ледяной уксусной кислоты и раствор кипятили 24 ч. Уксусную кислоту упаривали в вакууме на водяной бане, остаток перегоняли в вакууме (0.05 мм рт. ст.), т. кип. 131–134 °С. Получали 30.9 г соединения (2), затвердевшего в холодильнике, т. пл. 34–35 °С.

Смесь 15 г соединения (2) и 12.5 мл пирролидина в 100 мл бензола кипятили с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка для азеотропной отгонки воды. После прекращения образования воды растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли 100 мл абсолютного этанола и 16 г акрилонитрила и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 22 ч. Этанол и избыток акрилонитрила упаривали в вакууме, затем с остатком дважды повторяли процедуры кипячения с пирролидином и акрилонитрилом. Наконец, после удаления этанола и акрилонитрила из последней обработки к остатку добавляли 8 мл ледяной уксусной кислоты и 32 мл дистиллированной воды и смесь перемешивали 45 мин. Затем водный слой тщательно экстрагировали хлороформом, хлороформный экстракт промывали последовательно 5%-ной соляной кислотой, 5%-ным раствором бикарбоната натрия и водой. Раствор хлороформа сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Остаток перегоняли в вакууме (0.7 мм рт. ст.), получая 7.05 г фракции 1 (т. кип. 210–225 °С) и 6.48 г фракции 2 (т. кип. 230–240 °С). Первая фракция содержит в основном продукт присоединения одной молекулы акрилонитрила, вторая – соединение (3).

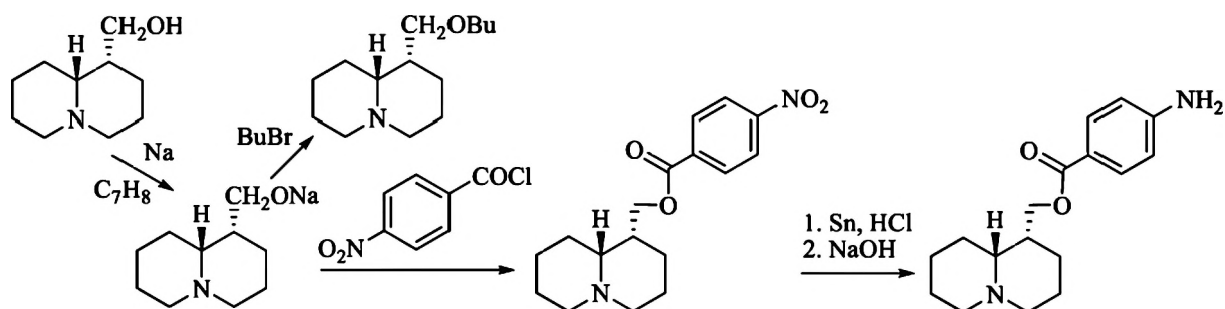
К 6 г соединения (3) в 250 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 2 г 5% Pd/C и смесь гидрировали в течение ночи при комнатной температуре и давлении 4.1 атм. На следующий день катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Остаток разделяли колоночной хроматографией на 200 г окиси алюминия (элюент – смесь метанола и эфира 1:49). Выделяли 1.0 г сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией на 20 г окиси алюминия, получая 0.93 г *d,l*-матрина.

*Mandell L., Singh K.P., Gresham J.T., Freeman W.J. // J. Am. Chem. Soc. – 1965. – Vol. 87. – P. 5234-5236.*

## 3.2. Превращения лупинина и его производных

### 3.2.1. Эфиры лупинина

Лупинат натрия, *O*-бутиловый эфир лупинина, 4-нитробензоат лупинина, 4-аминобензоат лупинина



Смесь анабазина и лупинина (20 г) растворяли в 100 мл толуола, раствор помещали в круглодонную колбу с обратным холодильником и механической мешалкой, а затем добавляли 0.8 г мелко нарезанного металлического натрия. На холоду реакция протекала медленно, но после нагревания при перемешивании протекала интенсивно. При охлаждении из раствора выделяли ~5 г желтого осадка лупината натрия, который отсасывали и несколько раз промывали толуолом. Из раствора после отгонки толуола и перегонки в вакууме получали ~15 г анабазина.

Лупинат натрия (16 г) суспендировали в 50 мл *n*-бутилового спирта, смесь нагревали на масляной бане с температурой 145 °С, затем прибавляли по каплям 14 г 1-бромбутана. Реакционную массу нагревали 5 ч при указанной температуре бани, затем отделяли раствор от осадка бромида натрия. Фильтрат упаривали в вакууме, густой жидкий остаток помещали на продолжительное время в холодильник, при этом происходила кристаллизация. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетона. Получали 11.2 г (выход 50%) бутилового эфира лупинина в виде длинных игл с желтоватым оттенком, т. пл. 60–61 °С.

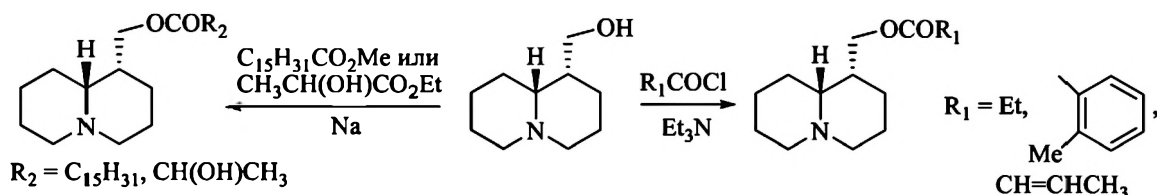
В колбе, снабженной механической мешалкой и обратным холодильником, к 19.1 г лупината натрия прибавляли 100 мл сухого петролейного эфира и 18.5 г 4-нитробензоилхлорида в 100 мл петролейного эфира. После прибавления наблюдали умеренное разогревание и выпадение аморфного осадка продукта. Осадок отделяли и несколько раз промывали петролейным эфиром, получали 28 г 4-нитробензоата лупинина в виде темного порошка.

Смесь 10.2 г полученного продукта, 6.25 г зерненного олова и 20 мл концентрированной соляной кислоты помещали в колбу и нагревали на водяной бане для иницирования реакции. Когда бурное течение реакции прекратилось (жидкость стала прозрачной), реакционную массу нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин, затем добавляли 100 мл воды и раствор нагревали до кипения. В кипящий раствор пропускали сероводород до прекращения выделения осадка и смесь оставляли на ночь. На следующий день осадок отфильтровывали и несколько раз промывали горячей водой.

Фильтрат объединяли с промывными водами и сильно подщелачивали 10%-ным раствором NaOH. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 5%-ного спирта, получали 7.0 г 4-аминобензоата лупинина в виде блестящих чешуек, т. пл. 162–163 °С.

Садыков А.С. // *Химия алкалоидов Anabasis Aphylla*. – Ташкент: Издательство Академии наук Узбекской ССР. – 1956. – 225 с.

**Лупининовый эфир пропионовой кислоты, лупининовый эфир 2-метилбензойной кислоты, лупининовый эфир кротоновой кислоты, лупининовый эфир пальмитиновой кислоты, лупининовый эфир молочной кислоты**



К смеси 3.4 г (0.02 моль) лупинина, 2.5 г (0.025 моль) триэтиламина и 80 мл сухого бензола при температуре 0 °С и перемешивании прибавляли по каплям в течение 30 мин раствор 2.3 г (0.025 моль) хлорангидрида пропионовой кислоты в 20 мл сухого бензола. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 75 °С, затем охлаждали ~20 мин. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали и промывали бензолом, непрореагировавший лупинин удаляли из бензольного раствора обработкой 5%-ным раствором борной кислоты. Бензольный раствор промывали 10%-ным раствором карбоната натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали лупининовый эфир пропионовой кислоты (1.93 г, выход 86%) в виде масла бордового цвета.

Аналогично из 3.4 г (0.02 моль) лупинина и 0.021 моль хлорангидрида соответствующей кислоты после 5 ч перемешивания при 75 °С, отфильтровывания гидрохлорида триэтиламина, упаривания бензола и очистки сырого продукта колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  18:15:1) получали лупининовый эфир 2-метилбензойной кислоты (4.88 г, выход 85%) и лупининовый эфир кротоновой кислоты (3.32 г, выход 79%).

Смесь 3.4 г (0.02 моль) лупинина, 6.7 г (0.025 моль) метилового эфира пальмитиновой кислоты и 0.04 г (0.0017 моль) металлического натрия нагревали в хлорбензоле на масляной бане с температурой 130 °С в вакууме водоструйного насоса. Образовавшийся во время реакции метанол и хлорбензол отгоняли досуха, к остатку прибавляли 50 мл воды и 10 мл концентрированной соляной кислоты и экстрагировали бензолом. Экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и пропускали через колонку, наполненную окисью алюминия с активностью II. После упаривания растворителя выделяли лупининовый эфир пальмитиновой кислоты (4.8 г, выход 60%) в виде светло-коричневого масла.

Аналогично из смеси 3.4 г (0.02 моль) лупинина, 2.36 г (0.020 моль) этилового эфира молочной кислоты и 0.04 г (0.0017 моль) натрия в 30 мл хлорбензола после хроматографии (элюент – эфир) выделяли лупининовый эфир молочной кислоты (4.5 г, выход 93%).

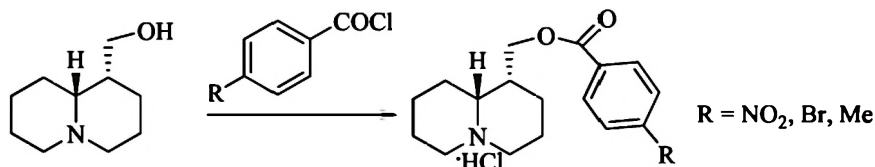


Абдувахабов А.А., Тлегенов Р., Хаитбаев Х.Х., Вайзбург Г.М., Далимов Д.Н., Утениязов К.У. // ХПС. – 1990. – № 1. – С. 75-79.

Тлегенов Р., Далимов Д.Н., Хаитбаев Х.Х., Абдувахабов А.А., Утениязов К.У. // ХПС. – 1990. – № 4. – С. 513-515.

Tlegenov R.T., Pukarinen J.M.H., Oresmaa L., Ahldren M., Vainiotalo P. // J. Heterocyclic Chem. – 2007. – Vol. 44. – P. 1339-1344.

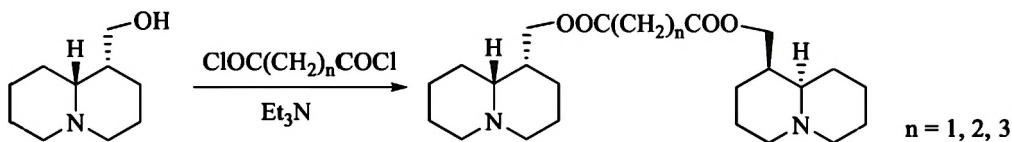
### Гидрохлорид 4-нитробензоата лупинина, гидрохлорид 4-бромбензоата лупинина, гидрохлорид 4-метилбензоата лупинина



К смеси 0.017 моль лупинина в 60 мл сухого бензола при 0 °С и при перемешивании в течение 40 мин прибавляли 0.017 моль хлорангидрида замещенной бензойной кислоты в 40 мл сухого бензола. После прибавления смесь перемешивали 2 ч, постепенно поднимая температуру до комнатной, затем нагревали 1 ч при 70 °С. Осадок продукта отфильтровывали, промывали сухим бензолом и сушили. Получали с выходом ~90% гидрохлориды 4-нитробензоата (т. пл. 222–224 °С), 4-бромбензоата (т. пл. 203–205 °С) и 4-метилбензоата (т. пл. 191–193 °С) лупинина.

Кабачник М.И., Садыков А.С., Годовиков Н.Н., Асланов Х.А., Абдувахабов А.А., Торемурастов К. // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1972. – № 4. – С. 952-953.

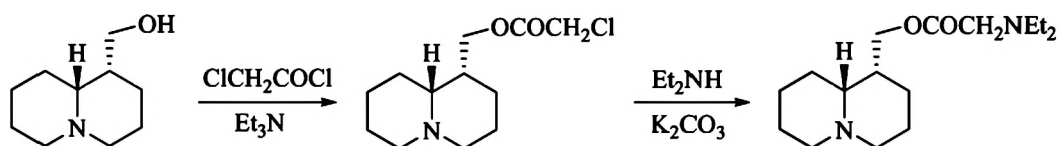
### Бислупининовый эфир малоновой кислоты, бислупининовый эфир янтарной кислоты, бислупининовый эфир глутаровой кислоты



К 4 г лупинина и 2.5 г триэтиламина в 20 мл сухого бензола при охлаждении льдом и перемешивании медленно прибавляли 2.2 г хлорангидрида дикарбоновой кислоты. Смесь нагревали на водяной бане в течение 2 ч, затем гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали, а бензол отгоняли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия с активностью II (элюент – C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/CHCl<sub>3</sub>/MeOH 18:15:2). Выделяли эфиры малоновой (выход 65%), янтарной (60%) и глутаровой (90%) кислот.

Абдувахабов А.А., Асланов Х.А., Годовиков Н.Н., Кабачник М.И., Садыков А.С., Рахматуллина В.У. // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1972. – № 4. – С. 946-947.

### Лупининовый эфир хлоруксусной кислоты, лупининовый эфир диэтиламиноуксусной кислоты

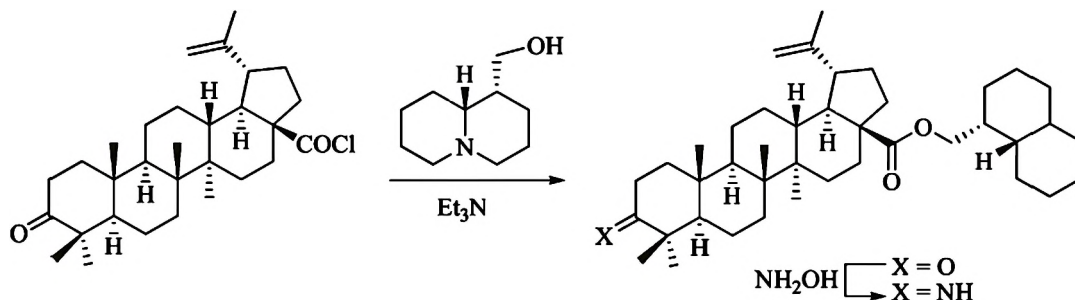


К смеси 3.4 г (0.02 моль) лупинина и 2.02 г (0.02 моль) триэтиламина в 80 мл абсолютного эфира при перемешивании и охлаждении до 0 °С прибавляли по каплям в течение 30 мин раствор 2.25 г (0.02 моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты в 30 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при ~35 °С, затем охлаждали. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали и несколько раз промывали эфиром. Непрореагировавший лупинин удаляли из эфирного раствора обработкой 5%-ным раствором борной кислоты. Эфир упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – эфир). Получали с выходом 74% лупининовый эфир хлоруксусной кислоты в виде масла,  $[\alpha]_D^{20} = -7.4$  (с 1.0, EtOH).

Смесь 2.45 г (0.01 моль) полученного эфира, 2.19 г (0.03 моль) диэтиламина и 1.38 г (0.01 моль)  $K_2CO_3$  в 50 мл сухого бензола нагревали с обратным холодильником в течение 5–6 ч. Осадок соли отфильтровывали и промывали бензолом, из объединенного фильтрата отгоняли избыток диэтиламина и растворителя. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. Получали с выходом 85% лупининовый эфир диэтиламиноуксусной кислоты,  $[\alpha]_D^{20} = -16.2$  (с 1.0, EtOH).

Тлегенов Р.Т. // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2007. – Т. 50, № 12. – С. 125-127.

### Бетулонат лупинина (лупининовый эфир бетулоновой кислоты), лупининовый эфир 3-оксима бетулоновой кислоты

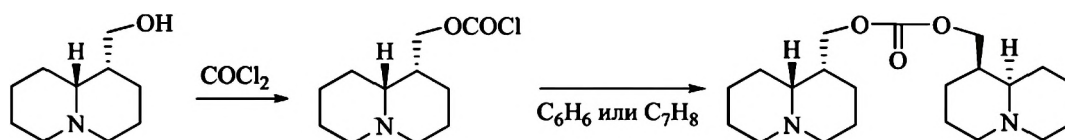


К раствору 0.49 г (1 ммоль) хлорангидрида бетулоновой кислоты в 20 мл сухого четыреххлористого углерода добавляли 0.22 г (1.3 ммоль) лупинина, прибавляли по каплям 1.8 мл триэтиламина и кипятили с обратным холодильником 3 ч. Реакционную смесь промывали 5%-ным раствором соляной кислоты (2x50 мл) и 50 мл воды и сушили хлоридом кальция. После упаривания растворителя остаток перекристаллизовывали из этанола. Получали 0.45 г (выход 75%) эфира бетулоновой кислоты светло-желтого цвета (т. пл. 148 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +25$  (с 0.04,  $CHCl_3$ )).

К раствору 0.61 г (1 ммоль) полученного эфира в 30 мл безводного пиридина добавляли 0.5 г (7 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и смесь кипятили с обратным холодильником 2 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в 150 мл 5%-ного раствора соляной кислоты, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Получали 0.54 г (выход 87%) эфира 3-оксима бетулоновой кислоты светло-желтого цвета (т. пл. 177–179 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +1.4$  (с 0.1.  $\text{CHCl}_3$ )).

Галин Ф.З., Карцев В.Г., Флехтер О.Б., Гиниятуллина Г.В., Толстиков А.Г. // ХПС. – 2004. – № 6. – С. 467-468.

### Лупининовый эфир хлоругольной кислоты, дилупининовый эфир угольной кислоты

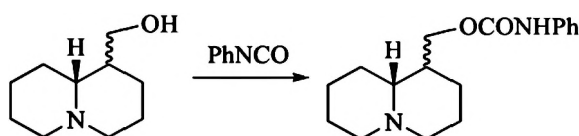


В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и капельной воронкой, помещали 100 мл 20%-ного бензольного раствора фосгена, одновременно при охлаждении и перемешивании добавляли раствор 10 г лупинина в 100 мл сухого бензола и пропускали ток фосгена. После прибавления всего лупинина пропускание фосгена прекращали, при этом на дне колбы образовалась густая вязкая масса. Избыток фосгена удаляли продуванием сухого азота, растворитель сливали, остаток помещали в вакуумный эксикатор над КОН. Сырой продукт, не растворимый в обычных органических растворителях, встряхивали с водой, наблюдая выделение фосгена и образование маслянистой жидкости в нижней части делительной воронки. Ее отделяли и разгоняли в вакууме (1 мм рт. ст.) при 75–76 °С. Получали лупининовый эфир хлоругольной кислоты (7.3 г, выход 53%).

Промежуточный сырой продукт (масло, не растворимое в органических растворителях) длительно нагревали в кипящем бензоле или толуоле. По окончании реакции растворенный фосген и растворитель отгоняли, остаток обрабатывали карбонатом натрия и экстрагировали эфиром. Экстракт промывали водой, сушили и отгоняли. Фракционированием в вакууме отделяли некоторое количество исходного соединения, основную массу перегоняли при 206–207 °С, получая дилупининовый эфир угольной кислоты с выходом 74%.

Лазурьевский Г.В., Форостян Ю.Н. // Ж. общ. хим. – 1959. – Т. 29. – С. 3500-3504.

### Фенилкарбамат лупинина, фенилкарбамат эпилупинина

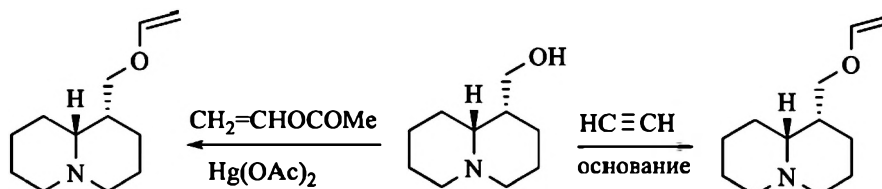


К раствору 2.38 г (0.02 моль) фенилизоцианата в 25 мл сухого толуола при 110 °С прибавляли по каплям раствор 3.38 г (0.02 моль) лупинина в горячем толуоле. Реак-

ционную смесь нагревали 6–8 ч (контроль по ТСХ). После окончания реакции растворитель отгоняли, остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – абсолютный эфир). Выделенный продукт сушили в вакууме. Получали фенолкарбамат лупинина (выход 87%; т. пл. 75–76 °С) и фенолкарбамат эпилупинина (выход 83%; т. пл. 43–44 °С).

Далимов Д.Н., Каримов Д.Т., Вайзбург Г.М., Абдувахобов А.А., Абдуллаева Л.К., Камаев Ф.Г. // ХПС. – 1988. – № 6. – С. 825-831.

### Виниловый эфир лупинина



а. Во вращающийся автоклав емкостью 1 л загружали 10 г (59 ммоль) лупинина, 2 г (36 ммоль) КОН и 150 мл диоксана и пропускали ацетилен под давлением 12 атм. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 200 °С. После окончания реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении. После вакуумной перегонки остатка выделяли 8.2 г (выход 68%) винилового эфира лупинина.

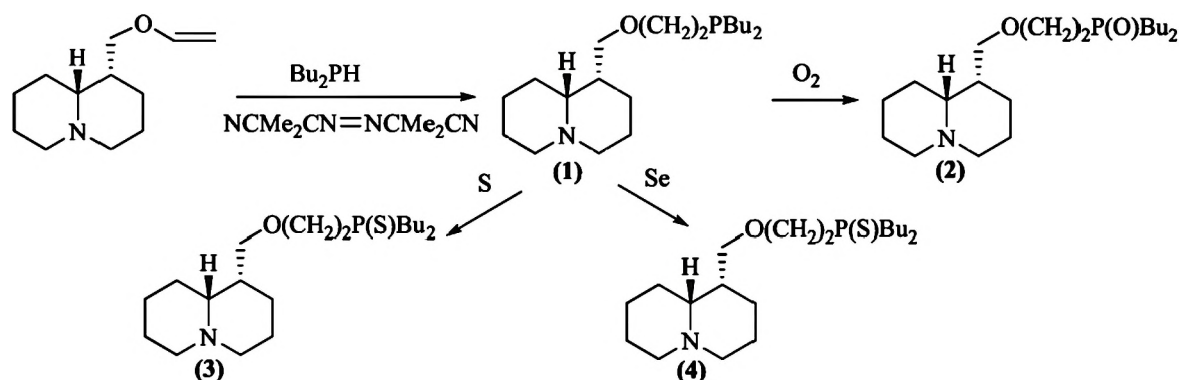
б. Смесь 1.69 г (10 ммоль) лупинина, 1.12 г (20 ммоль) КОН и 50 мл ДМСО помещали в автоклав емкостью 0.25 л и пропускали ацетилен под давлением 12 атмосфер. Реакционную смесь выдерживали при температуре 80 °С 2 ч, затем разбавляли водой (1:1) и экстрагировали эфиром (5x20 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали водой, затем сушили безводным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и концентрировали при пониженном давлении. Вакуумной перегонкой остатка выделяли 1.65 г (выход 84%) винилового эфира лупинина.

в. Смесь 75 мл ДМСО, 1.69 г (10 ммоль) лупинина и 0.56 г (5 ммоль) *трет*-бутилата калия помещали в реакционную колбу объемом 150 мл, снабженную обратным холодильником, термометром, мешалкой и барботером для подачи ацетилена. Реакционную смесь нагревали до 110 °С и пропускали ацетилен в течение 3 ч при этой температуре. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. После окончания реакции массу разбавляли водой (1:2) и обрабатывали согласно описанной выше процедуре (метод б). После вакуумной перегонки остатка выделяли 1.7 г (выход 88%) винилового эфира лупинина.

г. Смесь 70.07 г (813 ммоль) винилацетата и 1.2 г (3.8 ммоль) ацетата ртути (II) нагревали до 60 °С и продували аргоном 30 мин. После полного растворения катализатора к смеси медленно по каплям прибавляли 1.7 мл (31 ммоль) концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и 20 г (118 ммоль) лупинина. Реакционную смесь интенсивно перемешивали 27 ч при 60 °С, затем к реакционной массе добавили 4.3 г (54 ммоль) ацетата натрия и 3.2 г (30 ммоль)  $\text{NaHCO}_3$ , и осадок отфильтровывали. После удаления избытка винилацетата вакуумной перегонкой остатка выделяли 12.0 г (выход 60%) винилового эфира лупинина.

Опарина Л.А., Тлегенов Р.Т., Ермакова Т.Г., Кузнецова Н.П., Каницкая Л.В., Танцырев А.П., Трофимов Б.А. // Изв. РАН, сер. хим. – 2004. – № 1. – С. 232-234.

**Дибутил[2-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-илметилокси)этил]фосфин, оксид дибутил[2-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-илметилокси)этил]фосфина, сульфид дибутил[2-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-илметилокси)этил]фосфина, селенид дибутил[2-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-илметилокси)этил]фосфина**



Эквимольные количества дибутилфосфина и винилового эфира лупинина и каталитические количества азобисизобутиронитрила (0.5–1.5% от веса реакционной массы) помещали в ампулу и запаивали в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 70 °С, контролируя реакцию с помощью метода ЯМР  $^{31}\text{P}$ . После окончания реакции (~10 ч) сырой продукт в виде вязкой неперегоняющейся жидкости очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – эфир). Получали 0.80 г (выход 93%) фосфина (1) в виде масла желтого цвета,  $[\alpha]_D^{22} = -12.0$  (*c* 2.0, EtOH).

Раствор фосфина (1) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере воздуха, отслеживая полноту превращения с помощью метода ЯМР  $^{31}\text{P}$ . После окончания реакции (~1 ч) растворитель упаривали при пониженном давлении, выделяя 0.15 г (95%) оксида фосфина (2) в виде бесцветного масла,  $[\alpha]_D^{24} = -5.9$  (*c* 0.5, EtOH).

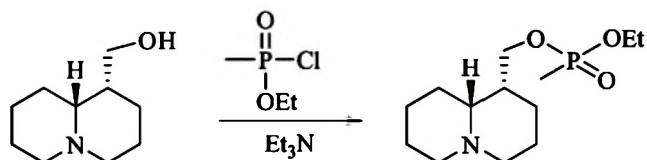
Смесь фосфина (1) и избытка элементарной серы в толуоле нагревали при 50 °С при перемешивании в атмосфере аргона 3 ч. Непрореагировавшую серу отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт в виде вязкой неперегоняющейся жидкости очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – гексан). Получали 0.29 г (выход 88%) сульфида (3) в виде масла желтого цвета.

Смесь 0.33 г (0.75 ммоль) фосфина (1) и 0.07 г (0.89 ммоль) элементарного селена (0.07 г, 0.89 ммоль) в толуоле нагревали при 50 °С при перемешивании в атмосфере аргона 3 ч. Непрореагировавший селен отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт в виде вязкой неперегоняющейся жидкости очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – гексан). Получали 0.29 г (выход 75%) соединения (4),  $[\alpha]_D^{22} = -8.9$  (*c* 2.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Gusarova N.K., Malysheva S.F., Oparina L.A., Belogorlova N.A., Tantsyrev A.P., Parshina L.N., Sukhov B.G., Tlegenov R.T., Trofimov B.A. // *ARKIVOC.* – 2009. – Part VII. – P. 260-267.



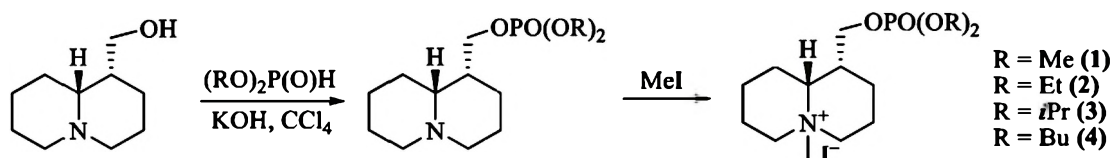
### ***O*-Этил-метилфосфонат лупинина**



К 14.25 г (0.1 моль) *O*-этил-хлорметилфосфоната в абсолютном эфире при охлаждении и перемешивании прибавляли смесь 16.9 г (0.1 моль) лупинина и 10.1 г (0.1 моль) триэтиламина. Смесь перемешивали 3 ч (контроль по ТСХ) и оставляли на ночь. Выпавший осадок соли отфильтровывали и промывали абсолютным эфиром. Объединенный эфирный фильтрат сушили, затем упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – эфир). Получали продукт с выходом 30%.

Далимов Д.Н., Гафуров М.Б., Вайзбург Г.М., Абдувахабов А.А., Годовиков Н.Н. // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1987. – № 3. – С. 650-654.

### **Иодметилат *O*-диметилфосфата лупинина, иодметилат *O*-диэтилфосфата лупинина, иодметилат *O*-диизопропилфосфата лупинина, иодметилат *O*-дибутилфосфата лупинина**

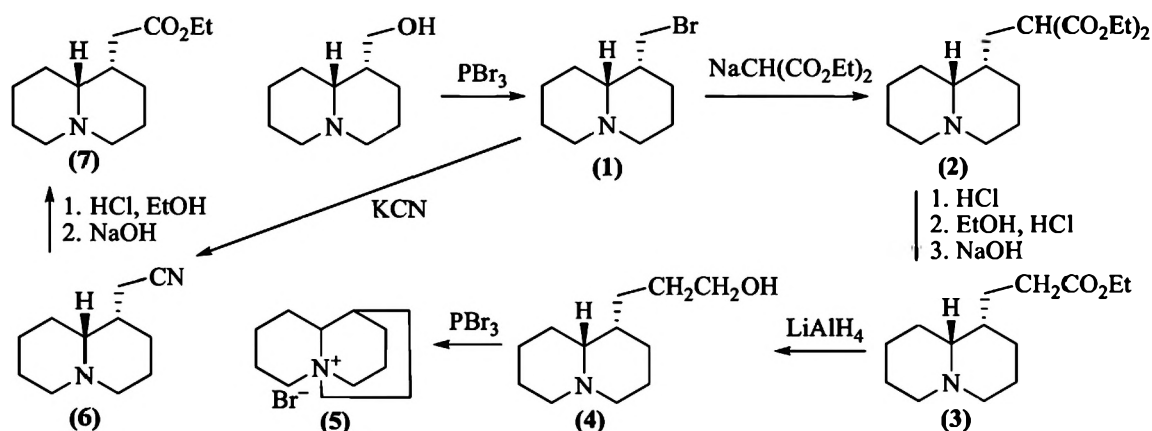


Раствор 3.2 г (29 ммоль) диметилфосфита в 8.3 г (54 ммоль) четыреххлористого углерода прибавляли по каплям к смеси 4.56 г (27 ммоль) лупинина, 2.24 г (40 ммоль) KOH, 8.31 г (54 ммоль) четыреххлористого углерода и каталитического количества (5–10 мг) дибензо-18-краун-6 в 30 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 9 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, раствор концентрировали при пониженном давлении. Жидкий остаток растворяли в безводном ацетоне и добавляли 4.26 г (30 ммоль) иодметана. Через пять часов образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, получали с выходом 77% иодметилат **(1)** (т. пл. 115–116 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -48$  (с 1.0, EtOH)). Аналогично получали соединения **(2)** (выход 80%; т. пл. 137–138 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -33$  (с 1.0, EtOH)), **(3)** (т. пл. 130–131 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -28$  (с 1.0, EtOH)) и **(4)** (т. пл. 148–149 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -42$  (с 1.0, EtOH)).

Газалиев А. М., Фазылов С.Д., Башицкий С.Н., Касенов Р.З. // ХПС. – 1992. – № 5. – С. 541-542.

### 3.2.2. Другие производные лупинина

**Бромлупинан, диэтиловый эфир 2-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)малоновой кислоты, этиловый эфир 2-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)пропионовой кислоты, 3-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)пропан-1-ол, 1,5-(пропан-1,3-диил)хинолизидиния бромид, цианолупинан, этиловый эфир 2-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)уксусной кислоты**



Смесь 33 г лупинина и 10 мл трибромид фосфора в 100 мл бензола кипятили 2 ч, затем после охлаждения смеси избыток реагента разлагали ледяной водой и добавляли при охлаждении раствор 75 г KOH в 300 мл воды. Слой бензола отделяли, водный слой экстрагировали бензолом. Объединенные слои бензола сушили KOH, затем растворитель упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (1 мм рт. ст.) при 104 °С. Получали 38.1 г (выход 82%) бромлупинана (1). Использование меньших количеств реагента приводило к снижению выхода продукта.

К раствору этилата натрия, полученному из 1.2 г натрия, в 35 мл кипящего этанола, добавляли при перемешивании 7.9 г диэтилового эфира малоновой кислоты и 11.4 г бромлупинана (1). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, затем этанол упаривали, к остатку добавляли воду, подщелачивали 20%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили, затем упаривали. Остаток подвергали фракционной перегонке в вакууме (3 мм рт. ст.), собирая фракцию с т. кип. 175–178 °С. Получали 11 г (выход 72%) эфира (2) в виде вязкой жидкости.

Смесь 1.0 г эфира (2) и 75 мл разбавленной соляной кислоты (1:1) кипятили 5 ч, затем упаривали в вакууме досуха и смолистый остаток желтого цвета растворяли в 75 мл абсолютного этанола. Полученный раствор насыщали сухим хлороводородом при комнатной температуре, затем кислый раствор кипятили 2 ч. После упаривания растворителя к остатку добавляли воду, подщелачивали 20%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили, затем упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (2 мм рт. ст.), т. кип. 136–140 °С. Получали 6 г (выход 77%) эфира (3) в виде прозрачного масла.

К ~1.3 г алюмогидрида лития в 25 мл абсолютного эфира при перемешивании прибавляли по каплям раствор 6 г эфира (3) в 20 мл абсолютного эфира и реакционную

смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день осторожно добавляли воду, а затем раствор 20%-ной серной кислоты до образования прозрачного водного слоя. Водный слой подщелачивали 20%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили, затем упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (2 мм рт. ст.), т. кип. 134–136 °С. Получали 4.5 г (выход 93%) спирта (4) в виде бесцветного вязкого масла.

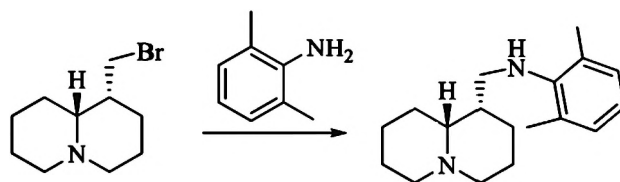
К 4.5 г соединения (4) в 50 мл бензола добавляли 6.5 г трибромида фосфора и смесь кипятили 2 ч. После охлаждения добавляли 30 мл ледяной воды, затем 25%-ный раствор NaOH до сильнощелочной реакции. Слой бензола отделяли, водный слой дважды экстрагировали бензолом. Объединенные бензольные слои фильтровали и упаривали досуха. Полученный продукт в виде белых игл (4.2 г, выход 70%) кристаллизовали из этанола или смеси этанола и ацетона. Получали чистый бромид (5) (т. пл. 316 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{18} = -15.5$  (с 7.8, EtOH)).

Смесь 5 г бромлупинана (1), 2 г цианида калия и 40 мл этанола кипятили с обратным холодильником в течение ночи, затем этанол упаривали, к остатку добавляли воду и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили и упаривали, остаток перегоняли в вакууме (1 мм рт. ст.), т. кип. 108–112 °С. Получали 3.85 г (выход 90%) цианолупинана (6).

Раствор 7.6 г цианолупинана (6) в 150 мл абсолютного этанола насыщали сухим хлороводородом при комнатной температуре и кислый раствор кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После упаривания растворителя к остатку добавляли воду, подщелачивали 20%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили, затем упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (3 мм рт. ст.), т. кип. 125–129 °С. Получали 6 г (выход 62%) этилового эфира (7) в виде бесцветного масла.

*Clemo G.R., Rudinger J. // J. Chem. Soc. – 1951. – P. 2714-2718.*

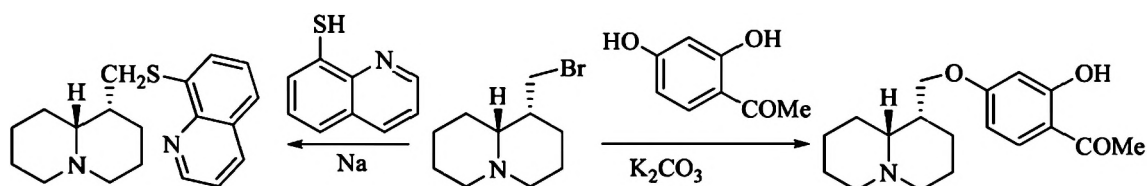
### 2,6-Диметил-N-(((1S,9aR)-октагидро-1H-хинолизин-1-ил)метил)анилин



Смесь 0.58 г (2.5 ммоль) бромлупинана и 0.31 мл (2.5 ммоль) 2,6-диметиланилина запаивали в ампуле в атмосфере азота и нагревали при 110 °С в течение 36 ч. После охлаждения к смеси добавляли 0.1 М раствор соляной кислоты до pH 3 и кислый раствор промывали эфиром для извлечения непрореагировавшего 2,6-диметиланилина. Водный слой отделяли, подщелачивали и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (1:25 по весу, элюент – сухой эфир). Получали 0.38 г (выход 56%) продукта в виде масла.

*Tasso B., Budriesi R., Vazzana I., Ioan P., Micucci M., Novelli F., Tonelli M., Sparatore A., Chiarini A., Sparatore F. // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53. – P. 4668-4677.*

**2-Гидрокси-4-((хинолизин-1-ил)метилокси)ацетофенон, 8-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метилтио)хинолин**



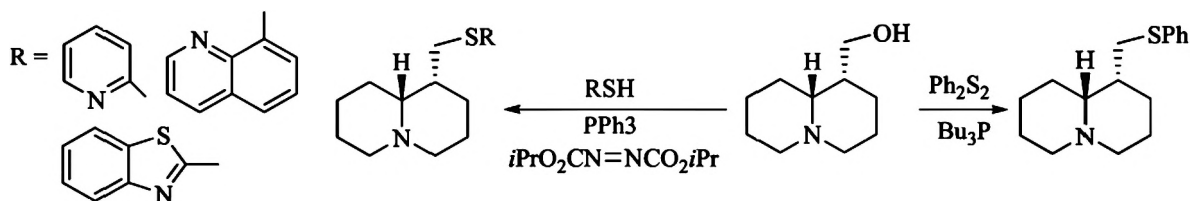
К горячему раствору 20 ммоль 2,4-дигидроксиацетофенона в 30 мл сухого толуола прибавляли по каплям 20 ммоль бромлупинана и 40 ммоль свежепрокаленного поташа и реакционную смесь кипятили в течение 8 ч. Растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата, получали с выходом 70% 2-гидрокси-4-((хинолизин-1-ил)метилокси)ацетофенон.

Суспензию 8-меркаптохинолина, металлического натрия и бензола нагревали до кипения и добавляли эквимольное количество бромлупинана. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 6 ч, затем осадок бромида натрия отфильтровывали. К фильтрату добавляли 100 мл бензола, органический слой несколько раз промывали 10%-ным раствором NaOH, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали в вакууме. Остаток в виде масла оставляли в холодильнике, при этом масло закристаллизовалось. После перекристаллизации из ацетона получали 2.81 г (выход 45%) 8-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метилтио)хинолина (т. пл. 111–112 °C;  $R_f = 0.39$  ( $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  2:1)).

Тлегенов Р.Т., Айтмамбетов А. // *Биорг. хим.* – 2005. – Т. 31, № 5. – С. 549-552.

Tlegenov R.T., Pakarinen J.M.H., Oresmaa L., Ahldren M., Vainiotalo P. // *J. Heterocyclic Chem.* – 2007. – Vol. 44. – P. 1339-1344.

**(Фенилтио)лупинан, (пиридин-2-илтио)лупинан, (хинолин-8-илтио)лупинан, (бензотиазол-2-илтио)лупинан**



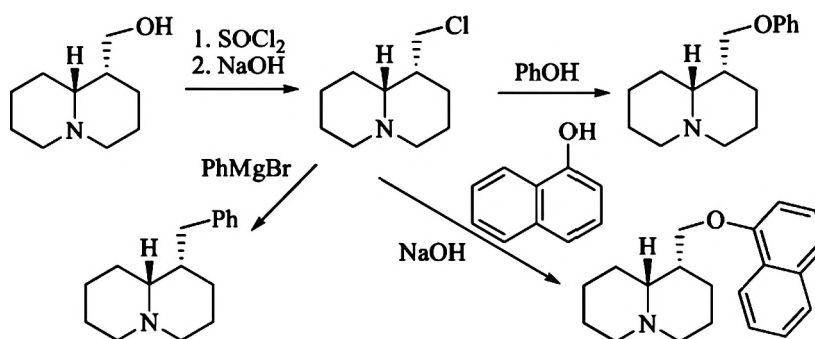
Раствор 0.2 г (1.18 ммоль) (–)-лупинина, 515 мг (2 экв.) дифенилдисульфида и 0.6 мл (2 экв.) три-*n*-бутилфосфина в 4 мл пиридина перемешивали 24 ч при 80 °C. После окончания реакции раствор упаривали при пониженном давлении, затем добавляли толуол и снова упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  95:4:1). Выделяли (фенилтио)лупинан (253 мг, выход 82%) в виде сиропообразного вещества желтого цвета,  $[\alpha]_D^{20} = -23$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

К перемешиваемому раствору 0.2 г (1.18 ммоль) (–)-лупинина, нуклеофила (2-тиопиридина, 8-тиохинолина или 2-тиобензотиазола, ~1.1 экв.) и 0.37 г (1.2 экв.) трифенилфосфина в 4 мл пиридина прибавляли по каплям при 0 °C 0.28 мл (1.2 экв.) диизо-

пропилазодикарбоксилата, затем охлаждение убирали и перемешивали при комнатной температуры до исчезновения лупинина (~30 мин, контроль по ТСХ). Растворитель упаривали при пониженном давлении, затем добавляли толуол и снова упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1). Выделяли (пиридин-2-илтио)лупинан (выход 73%; сиропообразное вещество желтого цвета;  $[\alpha]_D^{20} = -23$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )), (хинолин-8-илтио)лупинан (выход 70%; кристаллы белого цвета, т. пл. 110 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -19$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )) или (бензотиазол-2-илтио)лупинан (выход 82%; сиропообразное вещество желтого цвета;  $[\alpha]_D^{20} = -28$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

Gueyrard D., Tlegenov R.T., Steinbruckner S., Perly B., Rollin P. // *J. Sulfur Chem.* – 2010. – Vol. 31. – P. 493-498.

### Хлорлупинан, фениловый эфир лупинина, нафтиловый эфир лупинина, (1S,9aR)-1-бензилоктагидро-1H-хинолизин



К раствору 45 г лупинина в 200 мл сухого бензола при энергичном перемешивании и охлаждении баней с холодной водой постепенно прибавляли 40 г тионилхлорида. После прибавления всего количества реагента смесь нагревали на водяной бане 3 ч при 60 °С. Бензол отгоняли, к остатку при сильном охлаждении добавляли небольшое количество воды, подщелачивали 50%-ным раствором NaOH и трижды экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали. Хлорлупинан перегоняли в вакууме (12 мм рт. ст.) при 127 °С в виде желтоватого масла, выход 45 г (90.3%).

Смесь 9.4 г хлорлупинана, 4.7 г фенола и 2 г KOH помещали в запаянную ампулу и нагревали в течение 3 ч при 120–125 °С. После охлаждения содержимое ампулы растворяли в небольшом количестве воды и несколько раз экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт сушили поташом, затем упаривали. Остаток подвергали перегонке в вакууме (15 мм рт. ст.). Фениловый эфир лупинина перегоняли при 190–193 °С в виде бесцветного масла, выход 4.5 г (38%).

Смесь 18.7 г хлорлупинана, 14.4 г 1-нафтола и 4 г KOH помещали в колбу с обратным холодильником. Смесь нагревали на масляной бане 4 ч при 140–145 °С. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и извлекали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Густой масляный остаток при стоянии закристаллизовался. Его дважды перекристаллизовывали из водного ацетона (1:1). Получали нафтиловый эфир лупинина в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 109–110 °С, выход 23 г (74.2%).

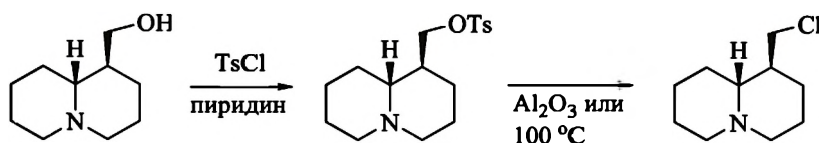


К раствору 1.69 г (9 ммоль) хлорлупинана в 5 мл абсолютного эфира добавляли 5 мл 3 М эфирного раствора фенолмагнийбромида (15 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 17 ч. После охлаждения прибавляли по каплям 25 мл 1 М раствора соляной кислоты и кислый раствор промывали эфиром. Водный слой отделяли, подщелачивали 2 М раствором NaOH и экстрагировали эфиром. После упаривания растворителя остаток перегоняли в вакууме (0.05 мм рт. ст.) при температуре бани 115–120 °С. Получали 1-бензилоктагидро-1*H*-хинолизин (0.28 г, выход 13.6%) в виде масла, закристаллизовавшегося при стоянии в холодильнике, т. пл. 30–33 °С.

Садыков А.С. // *Химия алкалоидов Anabasis Aphylla*. – Ташкент: Издательство Академии наук Узбекской ССР. – 1956. – 225 с.

Sparatore A., Novelli F., Sparatore F. // *Helv. Chim. Acta*. – 2004. – Vol. 87. – P. 580-591.

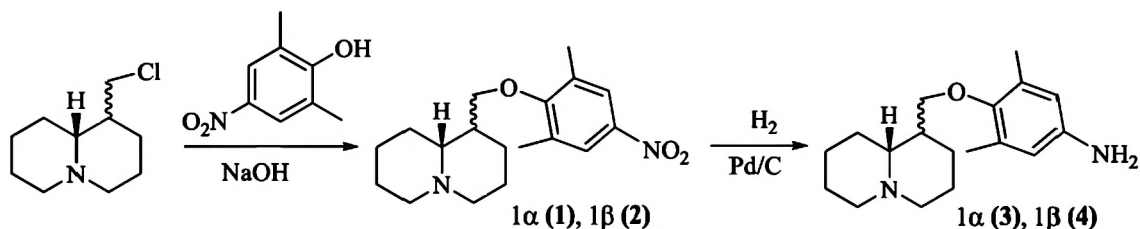
### Тозилат эпилупинина, эпи-хлорлупинан



Смесь 1.0 г (+)-эпилупинина, 1.9 г тозилхлорида и 5 мл безводного пиридина, смешанную при охлаждении баней со льдом, выдерживали 2 дня при комнатной температуре, а затем упаривали при этой же температуре в вакууме. Остаток растворяли в разбавленной соляной кислоте, полученный раствор промывали эфиром, подщелачивали и экстрагировали эфиром. После упаривания эфира выделяли полукристаллическую массу, которую перекристаллизовывали из петролейного эфира, получая 0.55 г кристаллического тозилата эпилупинина (т. пл. 71–72 °С;  $[\alpha]_D^{10} = +18.5$  (с 5.4, EtOH)). После колоночной хроматографии маточного раствора на 35 г окиси алюминия выделяли сначала 0.47 г эпи-хлорлупинана, затем дополнительную порцию тозилата (0.28 г). Когда смесь эпилупинина, тозилхлорида и пиридина нагревали 1 ч при 100 °С выход хлорпроизводного (бесцветная жидкость;  $[\alpha]_D^{16} = +51.2$  (с 4.6, EtOH)) достиг 91%.

Okuda S., Kataoka H., Tsuda K. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1965. – Vol. 13. – P. 491-500.

(1*R*,9*aR*)-1-[(2,6-Диметил-4-нитрофенокси)метил]октагидро-1*H*-хинолизин,  
(1*S*,9*aR*)-1-[(2,6-диметил-4-нитрофенокси)метил]октагидро-1*H*-хинолизин,  
(1*R*,9*aR*)-1-[(2,6-диметил-4-аминофенокси)метил]октагидро-1*H*-хинолизин,  
(1*S*,9*aR*)-1-[(2,6-диметил-4-аминофенокси)метил]октагидро-1*H*-хинолизин



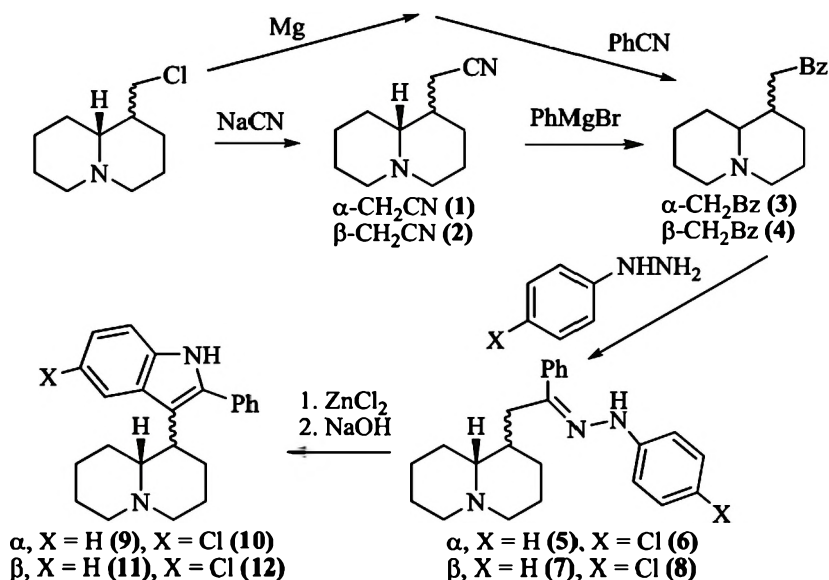
К раствору 4.5–6 ммоль 4-нитро-2,6-диметилфенола в 2–2.5 мл этанола добавляли 0.75–1 мл 6 М раствора NaOH и следом 4.5–6 ммоль хлорлупинана или эпи-хлорлупинана, и смесь нагревали при 140 °С при перемешивании на магнитной мешалке в запаянной ампуле в течение 10–12 ч. После охлаждения растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли воду, сильно подщелачивали NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали досуха. В случае получения эфира (1) остаток кристаллизовали из сухого эфира, в случае получения эфира (2) сначала отгоняли в вакууме (0.04 мм рт. ст.) исходное соединение (температура бани 90–100 °С), затем остаток кристаллизовали из пентана. Получали эфиры (1) (выход 48%; кристаллы красно-оранжевого цвета, т. пл 89–90 °С) и (2) (выход 25%; кристаллы желтого цвета, т. пл 72–73 °С).

К раствору 0.91 г (2.9 ммоль) нитропроизводного (1) в 50 мл этанола добавляли 90 мг 10% Pd/C и смесь гидрировали при комнатной температуре и атмосферном давлении. Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Получали 0.77 г (выход 93%) аминопроизводного (3) в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 94–97 °С.

Аналогично гидрировали соединение (2), после упаривания растворителя выделяли масло, которое закристаллизовалось после промывки пентаном. Получали 0.63 г (выход 94%) соединения (4) с т. пл. 56–58 °С.

*Vazzana I., Budriesi R., Terranova E., Ioan P., Ugenti M.P., Tasso B., Chiarini A., Sparatore F.*

**Цианолупинан, эпи-цианолупинан, лупинилфенилкетон, эпи-лупинилфенилкетон, фенилгидразон лупинилфенилкетона, 4-хлорфенилгидразон лупинилфенилкетона, фенилгидразон эпи-лупинилфенилкетона, 4-хлорфенилгидразон эпи-лупинилфенилкетона, 2-фенил-3-(хинолизидин-1 $\alpha$ -ил)индол, 2-фенил-3-(хинолизидин-1 $\alpha$ -ил)-5-хлориндол, 2-фенил-3-(хинолизидин-1 $\beta$ -ил)индол, 2-фенил-3-(хинолизидин-1 $\beta$ -ил)-5-хлориндол**



К раствору 4.75 г (25 ммоль) хлорлупинана или эпи-хлорлупинана в 12 мл свежеперегнанного ДМСО добавляли 2.0 г (СОВ 88%, 36 ммоль) цианида натрия. Реакционную смесь нагревали 6 ч при 145 °С, затем охлаждали, разбавляли водой, добавляли 3 мл 6 М раствора NaOH и многократно экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт промывали небольшим количеством воды, сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Масляный остаток перегоняли в вакууме (~0.1 мм рт. ст.) при 80–85 °С. В обоих случаях получали ~3.9 г (выход 87%) цианолупинана (**1**) в виде масла или эпи-цианолупинана (**2**) с т. пл. 60–62 °С (из пентана).

Разбавляли 20 мл абсолютного эфира 4 мл продажного 3 М эфирного раствор фенилмагнийбромида и этот раствор прибавляли по каплям к раствору 2 г (11.2 ммоль) соединения (**1**) или (**2**) в 20 мл абсолютного эфира. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 9 или 18 ч, соответственно, а затем после охлаждения обрабатывали 30 мл 1 М раствора соляной кислоты. Кислый раствор промывали эфиром, затем подщелачивали и экстрагировали эфиром. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме (~0.05 мм рт. ст.) при температуре бани 160–170 °С. В случае получения соединения (**4**) перегонку повторяли дважды до полного удаления непрореагировавшего нитрила (**2**). Получали кетон (**3**) (выход 85%, масло) или (**4**) (выход 45%, т. пл. 42–44 °С (из смеси эфира и пентана)).

К 0.97 г (40 ммоль) магниевой стружки добавляли 5 мл абсолютного эфира, обрабатывали кристалликом иода и несколькими каплями иодметана. Через несколько минут добавляли раствор 7.5 г (40 ммоль) свежеперегнанного хлорлупинана в 25 мл абсолютного эфира и смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 4 ч. После охлаждения к смеси прибавляли по каплям раствор 4.12 г (40 ммоль) бензонитрила в 25 мл абсолютного эфира и затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. После охлаждения добавляли 10%-ный раствор хлорида аммония и смесь многократно экстрагировали эфиром. Эфирный раствор затем встряхивали с 1 М раствором соляной кислоты (50, 30 и 20 мл) и водой. Кислый раствор промывали эфиром, затем подщелачивали и снова экстрагировали эфиром. После удаления растворителя маслянистый остаток перегоняли при 0.2 мм рт. ст. Получали кетон (**3**), выход 75%.

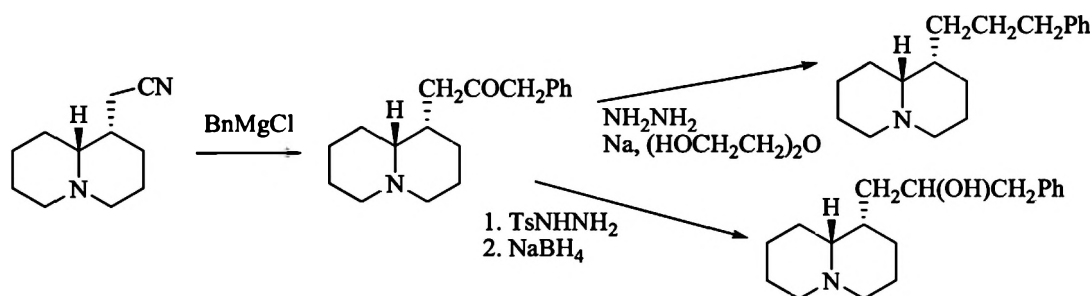
Эквимольные количества (5 ммоль) кетона (**3**) или (**4**) и соответствующего фенилгидразина нагревали в атмосфере азота 4 ч при 110 °С. Полученный фенилгидразон (**5**)–(**8**) использовали без дополнительной очистки в циклизации.

Сырой фенилгидразон (**5**)–(**8**) (5 ммоль) тщательно смешивали с мелкоизмельченным безводным хлоридом цинка в атмосфере азота в сухой камере. Смесь постепенно нагревали до 200 °С и выдерживали при этой температуре в течение 10 мин. После охлаждения добавляли воду, подщелачивали 2 М раствором NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали досуха. Масляный остаток обрабатывали определенным образом. Так соединение (**11**) кристаллизовали после добавления нескольких капель безводного эфира, кристаллы собирали и промывали холодным эфиром и эфирный раствор пропускали через колонку с нейтральной окисью алюминия с активностью I, получая дополнительную порцию кристаллического соединения (**11**) (выход 40%, т. пл 249–250 °С). Для соединений (**10**) и (**12**) масляный остаток перегоняли в вакууме (0.1 мм рт. ст.) при температуре бани 120–125 °С для

удаления исходного кетона и остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – безводный эфир), получая кристаллические соединения **(10)** (выход 35%, т. пл 162–163 °С) и **(12)** (выход 29%, т. пл 239–240 °С). В случае соединения **(9)** масляный остаток сразу очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – эфир), получая продукт в виде масла, которое превращали в кристаллический гидрохлорид (выход 34%).

*Ercoli M., Mina L., Boido C.C., Boido V., Sparatore F., Armani U., Piana A. // Farmaco. – 2004. – Vol. 59. – P. 101-109.*

**1-((1S,9aR)-Октагидро-1H-хинолизин-1-ил)-3-фенилпропан-2-он, (1R,9aR)-1-(3-фенилпропил)октагидро-1H-хинолизин, 1-((1S,9aR)-октагидро-1H-хинолизин-1-ил)-3-фенилпропан-2-ол**



Раствор 1.78 г (10 ммоль) цианолупинана в небольшом количестве абсолютного эфира прибавляли к предварительно смешанным 18 мл 1 М эфирного раствора бензилмагнийхлорида (18 ммоль) и 10 мл абсолютного серного эфира. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 11 ч, затем при охлаждении баней со льдом добавляли 38 мл 1 М раствора соляной кислоты. Кислый водный раствор промывали эфиром, затем добавляли 30%-ный раствор КОН и образовавшийся щелочной раствор экстрагировали эфиром. Экстракт упаривали, остаток кристаллизовали из петролейного эфира. Получали 2.13 г (выход 78.6%) 1-(октагидро-1H-хинолизин-1-ил)-3-фенилпропан-2-она. т. пл. 73–74 °С.

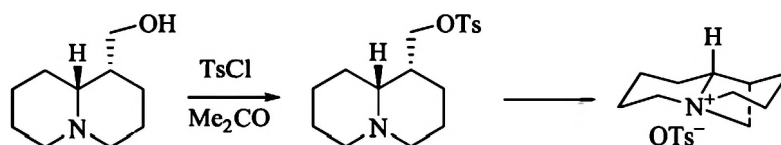
Металлический натрий (0.19 г, 8.26 ммоль) растворяли в 6 мл диэтиленгликоля, затем последовательно добавляли 0.39 мл (7.7 ммоль) гидразин-гидрата и 0.75 г (2.76 ммоль) полученного выше кетона, и реакционную смесь нагревали 4 ч при 210 °С. После охлаждения добавляли воду и раствор экстрагировали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при температуре бани 130–145 °С. Получали 1-(3-фенилпропил)октагидро-1H-хинолизин (0.57 г, выход 80%) в виде бесцветного масла.

К раствору 0.447 г (1.65 ммоль) 1-(октагидро-1H-хинолизин-1-ил)-3-фенилпропан-2-она в 34 мл метанола добавляли 0.616 г (3.24 ммоль) гидразида *para*-толуолсульфокислоты и смесь кипятили с обратным холодильником 3.5 ч. Затем к смеси, охлажденной баней со льдом, добавляли 0.625 г (16.2 ммоль) боргидрида натрия, после чего кипячение продолжали еще 3 ч. После окончания реакции растворитель упаривали, к остатку добавляли воду и экстрагировали эфиром. Экстракт упаривали, остаток пере-

гоняли в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при температуре бани 177 °С. Получали 0.36 г (выход 80%) 1-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)-3-фенилпропан-2-ола в виде масла, представляющего смесь диастереомеров.

*Sparatore A., Novelli F., Sparatore F. // Helv. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 87. – P. 580-591.*

### ***O*-Тозилат лупинина, 1,5-метилен-хинолизидиния тозилат**

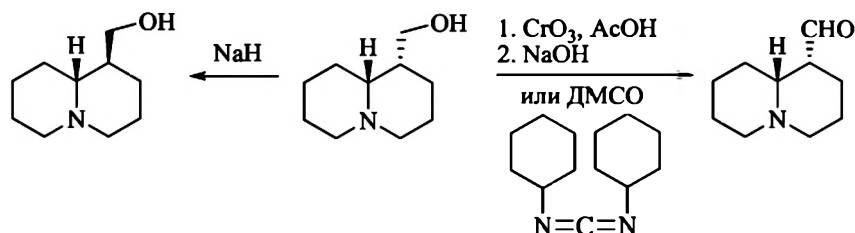


К раствору 19.98 г (118 ммоль) лупинина в 300 мл безводного ацетона добавляли раствор 11.3 г (59 ммоль) *para*-толуолсульфохлорида в 210 мл ацетона. Полученный раствор желтого цвета перемешивали на магнитной мешалке 15 ч при 25 °С. Выпавший гидрохлорид лупинина отфильтровывали (10.9 г, выход 90%), ацетон упаривали при комнатной температуре при пониженном давлении. К маслянистому остатку коричневого цвета добавляли 300 мл *n*-гептана и 30 мл воды. После энергичного встряхивания к отделенному водному слою добавляли 0.5 М водный раствор гидроксида натрия, доводили pH раствора до 9 и пятикратно экстрагировали хлористым метиленом (5x40 мл). Объединенные органические слои (C<sub>7</sub>H<sub>16</sub> и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) сушили и концентрировали при пониженном давлении. Получали 18 г *O*-тозилата лупинина в виде масла, т. пл. полученного из него пикрата 165 °С.

Круглодонную колбу емкостью 500 мл, содержащую 17.8 г тозилата лупинина, соединяли с вращающимся испарителем и при непрерывном вращении нагревали на кипящей водяной бане при пониженном давлении (15 мм рт. ст.) в течение 4 ч, при этом через 1 ч наблюдали образование твердого пленочного слоя из масла на стенке колбы. В этот момент добавляли 100 мл безводного эфира, инициировав кристаллизацию. После завершения реакции белый осадок собирали, промывали 20 мл безводного эфира, тонко измельчали в эфире в ступке и фильтровали. После высушивания в эксикаторе получали 16.2 г (выход 84.6% на лупинин) тозилата, т. пл. 128–130 °С. Для аналитических целей образец дважды кристаллизовали из смеси абсолютных этанола и эфира (1:4), т. пл. 139 °С.

*Edwards O.E., Fodor G., Marion L. // Can. J. Chem. – 1966. – Vol. 44. – P. 13-22.*

### **Лупиналь, эпилупинин**





а. К раствору 10 г лупинина в 17 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении водой со льдом и интенсивном перемешивании прибавляли по каплям 5 г хромового ангидрида в уксусной кислоте. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 24 ч, при этом образовался фиолетовый раствор. Добавляли воду и избыток кислоты извлекали эфиром. Остаток подщелачивали NaOH и многократно извлекали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (6 мм рт. ст.), т. кип. 104–107 °С. Получали 3 г лупиналя в виде бесцветного маслянистого вещества, закристаллизовавшегося через несколько суток в закрытой колбе.

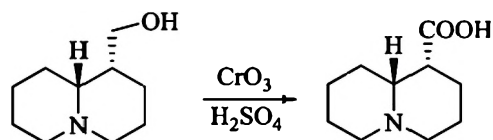
б. К раствору 1.0 г (5.9 ммоль) чистого лупинина и 3.2 г (16 ммоль) 1,3-дициклогексилкарбодиимида в 40 мл безводного ДМСО добавляли 1.2 г (12 ммоль) безводной фосфорной кислоты и смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. При охлаждении баней со льдом добавляли 20 мл 2 М раствора NaOH и образовавшийся осадок белого цвета отцентрифугировали. Осадок и водный ДМСО экстрагировали петролейным эфиром. Объединенный экстракт фильтровали и упаривали. Масляный остаток растворяли в разбавленной соляной кислоте и кислый раствор промывали эфиром. Водный слой подщелачивали NaOH и экстрагировали эфиром. После упаривания эфира остаток (0.76 г) перегоняли в вакууме при 0.3 мм рт. ст. (температура бани ~110 °С). Получали 0.54 г бесцветного масла, содержащего ~10% побочного О-(метилтиометил) лупинина. При продолжительном стоянии оно затвердело и после нескольких промывок твердого вещества сухим эфиром получали 230 мг (выход 23%) чистого лупиналя в виде порошка белого цвета, т. пл. 95–96 °С. По этой методике из эпилупинина получали альдегид с выходом ~50%.

К 8.0 г (–)-лупинина в 40 мл сухого ксилола добавляли 3 г гидрида натрия (суспензия в масле, COB 60%) и смесь кипятили с обратным холодильником 5 ч, при этом при высокой температуре смесь превращалась в пасту. Смесь охлаждали, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем экстрагировали 6 М раствором соляной кислоты (25 мл), 0.3 М раствором соляной кислоты (2x25 мл) и водой. Кислый раствор промывали дважды эфиром, затем сильно подщелачивали 30%-ным раствором KOH и экстрагировали эфиром. Водную фазу насыщали поташом и снова экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали. К полученному маслу (7.6 г) добавляли 5 мл эфира и оставляли в холодильнике. Образовавшиеся кристаллы собирали и промывали холодным раствором сухого эфира и легкого петролейного эфира (3:7). При упаривании эфира выделяли дополнительную порцию кристаллов, которые собирали и промывали холодным раствором сухого эфира и легкого петролейного эфира (3:7). Получали 4.56 г (выход 57%) (+)-эпилупинина, т. пл. 74.4–75.4 °С.

*Забоев С.А. // Ж. общ. хим. – 1948. – Т. 18, Вып. 2. – С. 194-197.*

*Sparatore A., Tasso B., Boido V., Sparatore F. // Helv. Chim. Acta. – 2005. – Vol. 88. – P. 245-251.*

### Октагидро-1*H*-хинолизин-1-карбоновая кислота

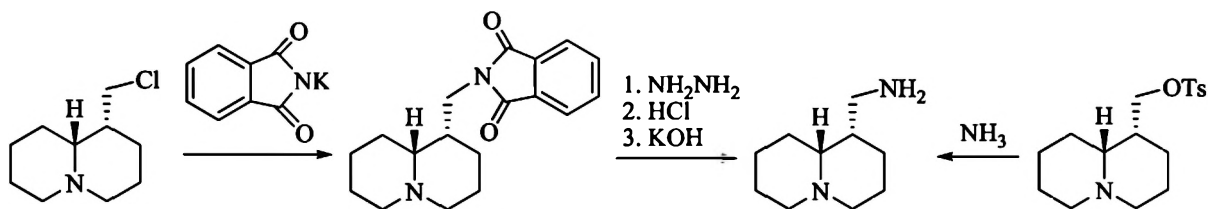


К охлажденному баней со льдом перемешиваемому раствору 100.2 мг (0.59 ммоль) (–)-лупинина в 2 мл ацетона прибавляли по каплям 0.70 мл 2.5 М реагента Джонса (1.75 ммоль хромового ангидрида), в результате чего образовывался красно-оранжевый раствор. Охлаждение убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К образовавшейся суспензии темно-красного цвета добавляли 2 г силикагеля (70–230 меш), 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 120 мкл изопропанола и 1 мл концентрированного раствора аммиака, суспензию энергично встряхивали для равномерного распределения, фильтровали через фильтр Шотта и промывали смесью метанола и концентрированного раствора аммиака (19:1, 2x10 мл). Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  от 19:1 до 1:1 с 0.1% концентрированного раствора аммиака). Получали 74.2 мг (выход 69%) продукта в виде вещества белого цвета (т. пл. 162–164 °С (с разложением);  $[\alpha]_D = +9.4$  (с 2.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

*Fitch R.W., Sturgeon G.D., Patel S.R., Spande T.F., Garraffo H.M., Daly J.W., Blaauw R.H. // J. Nat. Prod. – 2009. – Vol. 72. – P. 243-247.*

### 3.2.3. Аминолупинан и его производные

#### 2-((Октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион, дигидрохлорид аминолупинана, аминолупинан



а. К раствору 18.8 г (0.1 моль) хлорлупинана в 100 мл сухого ацетона добавляли 19.3 г (0.104 моль) фталимида калия. Реакционную смесь кипятили 4 ч, затем охлаждали, разбавляли 400 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из этанола. Получали 26.8 г (выход 90%) 2-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона, т. пл. 164–165 °С (из петролейного эфира).

К раствору 12.1 г (40.5 ммоль) полученного соединения в 50 мл этанола прибавляли 2.2 мл (45.3 ммоль) гидразин-гидрата, реакционную смесь кипятили 2 ч, охлаждали и фильтровали. Затем в фильтрат при охлаждении и перемешивании пропускали ток сухого хлороводорода. Выпавший осадок дигидрохлорида аминолупинана отфильтровывали и промывали ацетоном. Получали 9.09 г (выход 92.8%) продукта, т. пл. >300 °С.

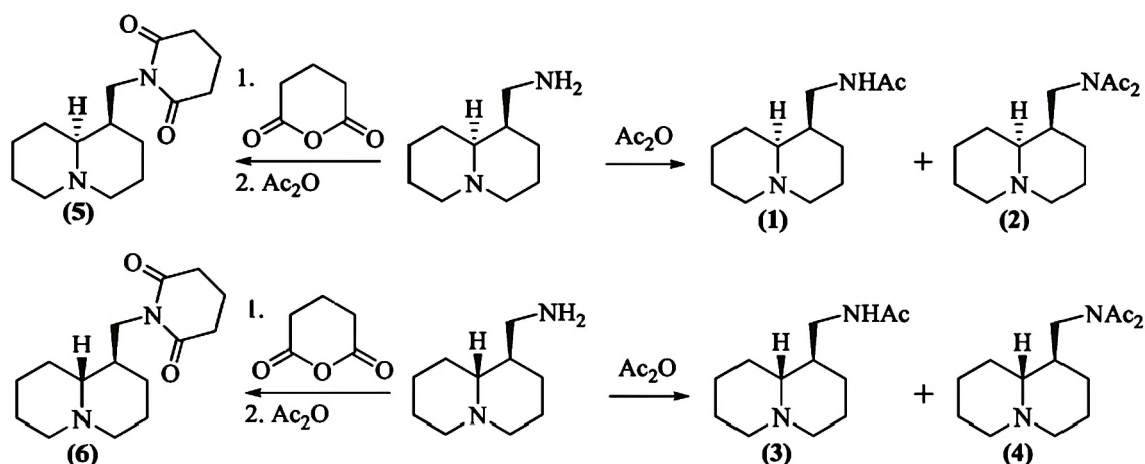
Полученный дигидрохлорид растворяли в 100 мл воды и добавляли раствор 4 г КОН в 10 мл воды, а затем экстрагировали эфиром (3x50 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали 5.1 г (выход 80%) аминолупинана.

б. Тозилат лупинина (200 мг) в насыщенном аммиаке этаноле нагревали в запаянной ампуле при 135 °С в течение 15 ч. После вскрытия ампулы реакционную смесь упаривали досуха в вакууме, подщелачивали раствором карбоната калия и экстрагировали эфиром. После упаривания эфира получали 104 мг аминолупинана в виде масла желтого цвета.

Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С., Галаев А.И., Виноградова В.И. // ХПС. – 2012. – № 2. – С. 212-214.

Murakoshi I., Kidoguchi E.; Nakamura M., Haginiwa J., Ohmiya S., Higashiyama K., Otomasu H. // Phytochem. – 1981. – Vol. 20. – P. 1725-1730.

**(±)-N-Ацетиламинолупинан, (±)-N,N-бис(ацетил)аминолупинан, (±)-N-(ацетил)эпиаминолупинан, (±)-N,N-бис(ацетил)эпиаминолупинан, (±)-эпиламплобин, (±)-лампролобин**



К 203 мг (1.21 ммоль) синтетического (±)-аминолупинана добавляли 10 мл уксусного ангидрида и смесь кипятили 5 ч. Уксусный ангидрид упаривали в вакууме, к остатку добавляли 30 мл 1 М раствора аммиака и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x30 мл). Объединенный экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток разделяли флэш-хроматографией на силикагеле фирмы Merck (элюент – MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/25%-ный NH<sub>3</sub> 19:180:1). Выделяли (±)-N-ацетиламинолупинан (1) (151 мг, выход 60%; т. пл. 122.5–125 °С (из метанола)) и (±)-N,N-бис(ацетил)аминолупинан (2) (120 мг, выход 39%; т. пл. 39–41 °С).

Аналогично из 196 мг (1.17 ммоль) (±)-эпиаминолупинана выделяли 184 мг (выход 75%) соединения (3) (т. пл. 128.5–131 °С (из метанола)) и 74 мг (выход 25%) соединения (4) (жидкость желтого цвета). В другом варианте смесь 200 мг (+)-эпиаминолупинана и 2 мл уксусного ангидрида нагревали на кипящей водяной бане 20 мин, затем упаривали в вакууме, к остатку добавляли раствор карбоната калия и экстрагировали эфиром. После упаривания эфира кристаллы коричневого цвета перекристаллизовывали из этилацетата с использованием активированного угля. Получали 160 мг соединения (+)-(3) (т. пл. 147–148 °С; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +56.4 (с 0.71, EtOH)).

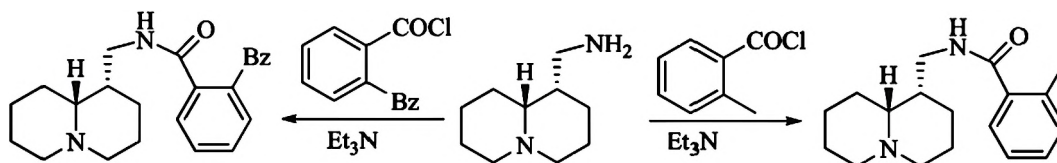
Раствор 165 мг (0.982 ммоль) (±)-аминолупинана в 12 мл сухого эфира прибавляли по каплям к перемешиваемому раствору 117 мг (1.02 ммоль) глутарового ангидрида в 15 мл сухого эфира и наблюдали образование кристаллов промежуточного амида. Через 45 мин растворитель упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли 4.1 мл (4.4 г, 43 ммоль) уксусного ангидрида и 410 мг (5.0 ммоль) ацетата натрия и образовавшийся раствор перемешивали 70 мин при 115 °С. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 20 мл воды, раствор карбоната натрия до щелочной реакции и экстрагировали хлороформом (5x20 мл). Объединенный экстракт сушили  $MgSO_4$ , фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $MeOH/CH_2Cl_2/25\%$ -ный  $NH_3$  40:59:1). Выделяли (±)-*N*-ацетиламинолупинан (**1**) (14 мг, выход 7%) и бесцветный (±)-эпилампролобин (**5**) (141 мг, выход 54%; т. пл. 66.5–67.5 °С (из смеси гексана и этилацетата 1:1)). (+)-Изомер имида встречается в природе, а (–)-изомер может быть получен из природного (–)-лупинина.

Раствор 270 мг (1.61 ммоль) (±)-эпиаминолупинана в 13 мл сухого эфира прибавляли по каплям к перемешиваемому раствору 194 мг (1.70 ммоль) глутарового ангидрида в 20 мл сухого эфира и наблюдали образование кристаллов промежуточного амида. Через 32 мин растворитель упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли 6.7 мл (7.25 г, 71 ммоль) уксусного ангидрида и 671 мг (8.2 ммоль) ацетата натрия и образовавшийся раствор перемешивали 40 мин при 120 °С. После описанной выше обработки и хроматографии выделяли соединение (**3**) (24 мг, выход 7%) и (±)-лампролобин (**6**) (261 мг, выход 61%) в виде вязкого масла желтого цвета. (+)-Лампролобин выделен из нескольких растений семейства бобовых.

Michael J.P., Jungmann C.M. // *Tetrahedron*. – 1992. – Vol. 48. – P. 10211-10220.

Okuda S., Kataoka H., Tsuda K. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1965. – Vol. 13. – P. 491-500.

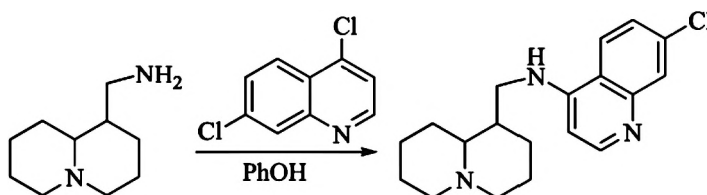
## 2-Метил-*N*-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-илметил)бензамид, 2-бензоил-*N*-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-илметил)бензамид



К смеси 3.36 г (0.02 моль) аминолупинана и 2.5 г (0.025 моль) триэтиламина в 80 мл абсолютного эфира при перемешивании и охлаждении до 0 °С прибавляли по каплям в течение 1 ч раствор 0.021 моль хлорангидрида соответствующей кислоты в 20 мл сухого бензола. Реакционную смесь кипятили 3 ч, затем охлаждали. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали и промывали эфиром. Объединенный фильтрат упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $CHCl_3/EtOH$  2:1). Получали 2-метил-*N*-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-илметил)бензамид (4.58 г, выход 80%; т. пл. 119–120 °С) и 2-бензоил-*N*-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-илметил)бензамид (3.6 г).

Tlegenov R.T., Pakarinen J.M.H., Oresmaa L., Ahldren M., Vainiotalo P. // *J. Heterocyclic Chem.* – 2007. – Vol. 44. – P. 1339-1344.

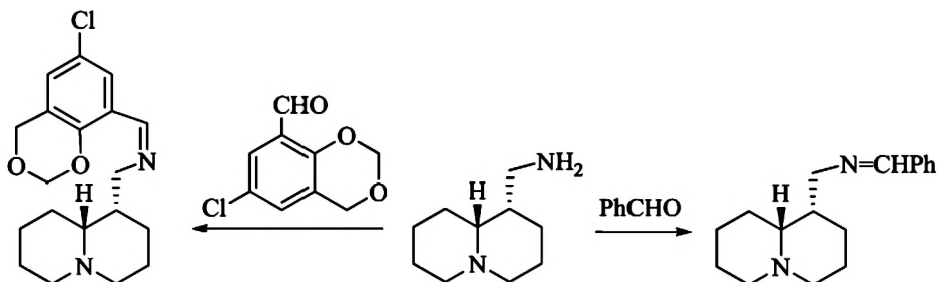
**7-Хлор-*N*-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)хинолин-4-амин (АМ-1)**



Смесь 0.60 г (3.57 ммоль) (±)-аминолупинана или (+)-аминолупинана, 0.71 г (3.58 ммоль) 4,7-дихлорхинолина и 2.3 г фенола нагревали в атмосфере азота 4 ч при 180 °С. После охлаждения смесь обрабатывали 2 М раствором NaOH и экстрагировали трижды  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили, затем растворитель упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{концентрированный NH}_3$  90:9.7:0.3), остаток после упаривания элюента кристаллизовали из указанного ниже растворителя. Получали (±)-АМ-1 (выход 55%; т. пл. 168.5–170.6 °С (из абсолютных  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$ )) или (+)-АМ-1 (выход 48%; т. пл. 147–149 °С (из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_D^{20} = +22.5$  (с 0.98, EtOH)).

Rusconi C., Vaiana N., Casagrande M., Basilico N., Parapini S., Taramelli D., Romeo S., Sparatore A. // *Bioorg Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. – P. 5980-5985.

***N*-Бензилиден-1-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метанамин, *N*-((6-хлор-4*H*-бензо[*d*][1,3]диоксин-8-ил)метил)-1-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метанамин**



В 50–100 мл абсолютного этанола или пропанола-2 растворяли 0.01 моль бензальдегида и прибавляли 0.01 моль аминолупинана. Полученный раствор кипятили с обратным холодильником 1.5–2 ч и оставляли на 20–30 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок продукта отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре, промывали небольшим количеством спирта и сушили в вакууме. выход 68%. Получали достаточно чистый *N*-бензилиден-1-(октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метанамин, т. пл. 211–213 °С.

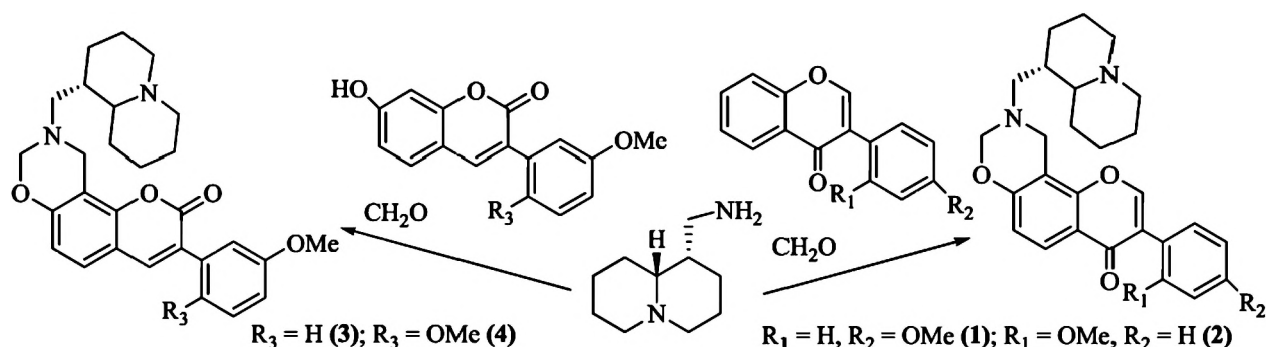
В 50 мл абсолютного этанола или пропанола-2 растворяли 0.01 моль 6-хлор-4*H*-бензо[*d*][1,3]диоксин-8-карбальдегида и прибавляли по каплям 0.01 моль аминолупинана. Полученный раствор кипятили с обратным холодильником 1.5–2 ч и оставляли на 20–30 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок продукта отфильтровывали, промывали небольшим количеством спирта и сушили в вакууме, выход 90%. Получали достаточно чистый продукт. т. пл. 227–229 °С.

Тлегенов Р.Т. // *Химия растительного сырья.* – 2007. – № 4. – С. 69-72.

Тлегенов Р.Т. // *ХПС.* – 2007. – № 4. – С. 407-408.



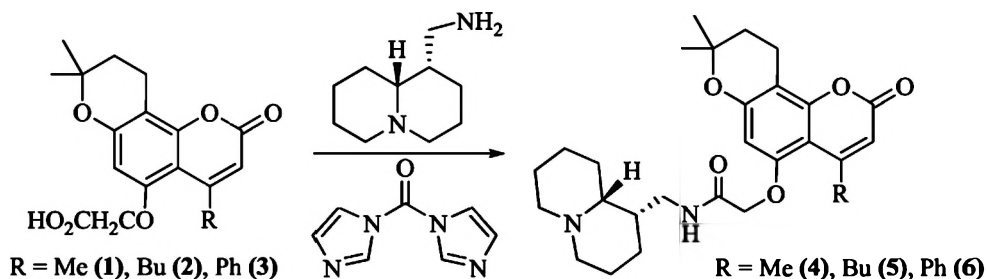
**3-(4-Метоксифенил)-9-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)-9,10-дигидрохромено [8,7-*e*][1,3]оксазин-4(8*H*)-он, 3-(2-метоксифенил)-9-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)-9,10-дигидрохромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-4(8*H*)-он, 3-(3-метоксифенил)-9-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)-9,10-дигидрохромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2(8*H*)-он, 3-(2,5-диметоксифенил)-9-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)-9,10-дигидрохромено[8,7-*e*][1,3]оксазин-2(8*H*)-он**



К горячему раствору 2 ммоль соответствующего 7-гидроксиизофлавонона или 7-гидрокси-3-арилкумарина в 20 мл изопропилового спирта добавляли 2.2 ммоль аминолупинана, 1.2 мл 37%-ного формалина и 5 мг 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь кипятили 3–5 ч (контроль по ТСХ), затем охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси изопропилового спирта и гексана. Получали соединения **(1)** (выход 72%; т. пл. 170–171 °С), **(2)** (выход 68%; т. пл. 206–208 °С), **(3)** (выход 55%; т. пл. 181–182 °С) и **(4)** (выход 57%; т. пл. 135–136 °С).

Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С., Галаев А.И., Виноградова В.И. // ХПС. – 2012. – № 2. – С. 212-214.

***N*-((Октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)-2-[(4,8,8-триметил-2-оксо-9,10-дигидро-2*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-5-ил)окси]ацетамид, *N*-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)-2-[(4-бутил-8,8-диметил-2-оксо-9,10-дигидро-2*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-5-ил)окси]ацетамид, *N*-((октагидро-1*H*-хинолизин-1-ил)метил)-2-[(4-фенил-8,8-диметил-2-оксо-9,10-дигидро-2*H*,8*H*-пирано[2,3-*f*]хромен-5-ил)окси]ацетамид**



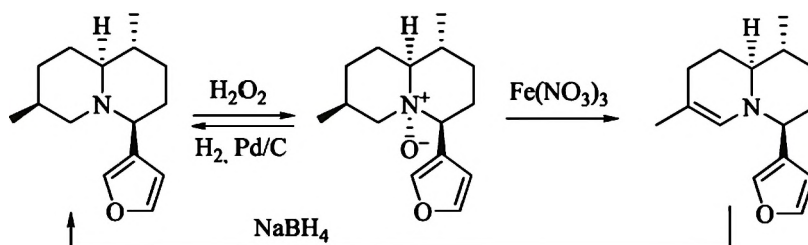
К раствору 1 ммоль кислоты **(1)–(3)** в 1 мл безводного ДМФА прибавляли 0.18 г (1.1 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола, смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, после чего прибавляли 0.18 г (1.05 ммоль) аминолупинана. Реакционную смесь выдерживали при интенсивном перемешивании и температуре 50 °С в течение 3–6 ч

(контроль по ТСХ). После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл дистиллированной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и кристаллизовали из водного этанола. Получали соединения **(4)** (выход 78%; т. пл. 134–135 °С), **(5)** (выход 72%; т. пл. 105–106 °С) и **(6)** (выход 84%; т. пл. 137–138 °С).

Никитина Ю.А., Галаев А.И., Гаразд Я.Л., Гаразд М.М., Карцев В.Г. // ХПС. – 2015. – № 5. – С. 701-703.

### 3.3. Превращения нуфаридина и его производных

#### Нуфаридин, $\Delta^6$ -дегидродезоксинуфаридин, дезоксинуфаридин



К раствору 1 г природного (–)-дезоксинуфаридина в 10 мл ацетона при охлаждении и перемешивании прибавляли по каплям 10 мл 30%-ной перекиси водорода, разбавленной 20 мл ацетона. Реакционную смесь выдерживали 10 ч при 45 °С, затем разбавляли 20 мл воды, упаривали ацетон при пониженном давлении и экстрагировали несколько раз хлороформом. Объединенный экстракт сушили и упаривали, кристаллический остаток перекристаллизовывали из ацетона. Получали 0.86 г бесцветного кристаллического нуфаридина, т. пл. 201–202 °С (с разложением).

К раствору 2.5 г гидрата нитрата железа (III) и 0.9 г винной кислоты в 30 мл воды добавляли 0.5 г нуфаридина. Реакционную смесь выдерживали 1.5 ч при 80 °С, затем подщелачивали NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт промывали водой, сушили и упаривали. Получали 0.2 г  $\Delta^6$ -дегидродезоксинуфаридина в виде жидкости бледно-желтого цвета, т. кип. ~150 °С (8 мм рт. ст.).

а. К раствору 0.5 г перхлората  $\Delta^6$ -дегидродезоксинуфаридина в 10 мл метанола добавляли при охлаждении и перемешивании порциями 0.35 г боргидрида натрия. После добавления реакцию смесь оставляли при комнатной температуре на ночь, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли раствор NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт промывали водой, сушили и упаривали. Получали 0.4 г дезоксинуфаридина в виде бесцветной жидкости.

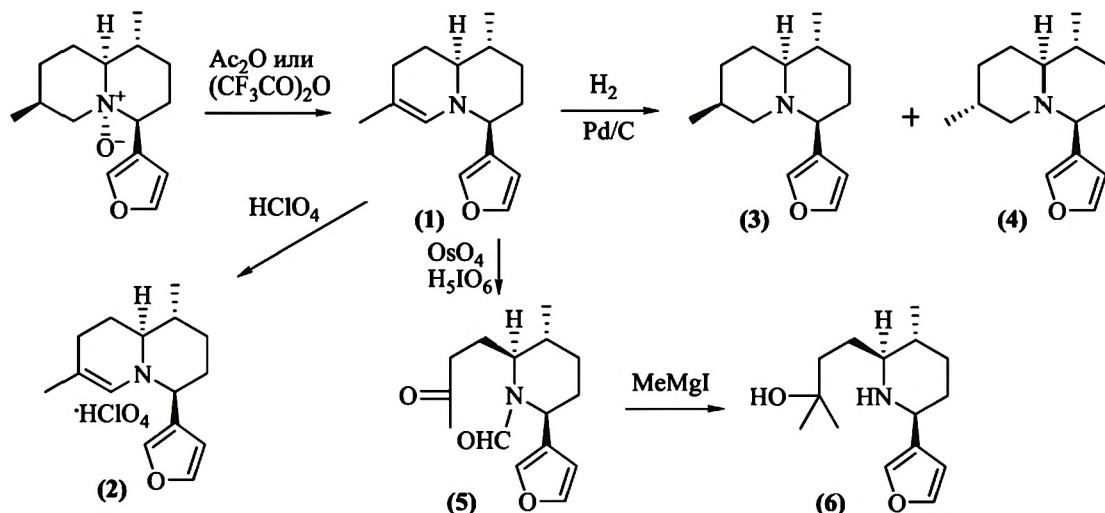
б. К раствору 200 мг нуфаридина в 100 мл абсолютного этанола добавляли 100 мг 10% Pd/C и смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре до прекращения поглощения водорода (~0.5 ч). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. Масляный остаток (190 мг) очищали колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия с активностью II (элюент – C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/Et<sub>2</sub>O 19:1). Выделяли 178 мг дезоксинуфаридина,  $[\alpha]_D^{25} = -105$  (MeOH).

Arata Y. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1965. – Vol 13. – P. 907-911.

Arata Y., Yasuda S., Yamanouchi K. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1968. – Vol 16. – P. 2074-2077.

Wong C.F., Auer E., LaLonde R.T. // *J. Org. Chem.* – 1970. – Vol. 35. – P. 517-519.

**$\Delta^6$ -Дегидродезоксинуфаридин, перхлорат  $\Delta^6$ -дегидродезоксинуфаридина, дезоксинуфаридин, 7-эпидезоксинуфаридин, (2*S*,3*R*,6*S*)-6-(фуран-3-ил)-3-метил-2-(3-оксобутил)пиперидин-1-карбальдегид, нуфарамин**



а. Раствор 1.0 г (4.0 ммоль) нуфаридина в 20 мл безводного, не содержащего спирта хлороформа охлаждали до 0 °С в атмосфере азота, затем прибавляли 3 г (29.5 ммоль) свежеперегнанного уксусного ангидрида. Полученный раствор выдерживали в атмосфере азота 2 ч при 0 °С и 120 ч при комнатной температуре. Хлороформ упаривали на ротаторном испарителе, к остатку добавляли 10%-ный раствор КОН в метаноле до pH 10. К смеси добавляли эфир и полученный раствор трижды промывали небольшими порциями воды. После упаривания объединенного водного слоя получали 120 мг исходного нуфаридина. Эфирный раствор сушили сульфатом натрия, затем упаривали на ротаторном испарителе. Получали 800 мг масла коричневого цвета, которое очищали колоночной хроматографией на 48 г нейтральной окиси алюминия с активностью II (элюент – смесь гексана и эфира 19:1).  $\Delta^6$ -Дегидродезоксинуфаридин (1) (700 мг, выход 82%) выделяли после прохождения примерно 40 мл элюата. При хранении в холодильнике при –10 °С в течение нескольких дней жидкий продукт затвердел (т. пл. ~30 °С;  $[\alpha]_D^{25} = -137.4$  (EtOH)).

б. Раствор 1.0 г (4.0 ммоль) нуфаридина в 15 мл сухого дихлорметана охлаждали до 0 °С и добавляли 890 мг (4.2 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Смесь выдерживали в атмосфере азота 2 ч при 0 °С и 80 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали на ротаторном испарителе, к остатку добавляли 10%-ный раствор КОН в метаноле до щелочной реакции. Метанол упаривали, остаток растирали с эфиром. Образовавшийся эфирный раствор промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Из воды после упаривания выделяли 396 мг исходного нуфаридина. После упаривания эфира получали 390 мг сырого соединения (1).

К 85 мг  $\Delta^6$ -дегидродезоксинуфаридина (**1**) в 0.5 мл абсолютного этанола добавляли 3 капли 70%-ного раствора хлорной кислоты. Полученный раствор разбавляли эфиром и выдерживали несколько часов в холодильнике при  $-10^\circ\text{C}$ . Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали дважды из смеси этанола и эфира. Получали 45 мг кристаллического перхлората (**2**), т. пл.  $140\text{--}146^\circ\text{C}$ .

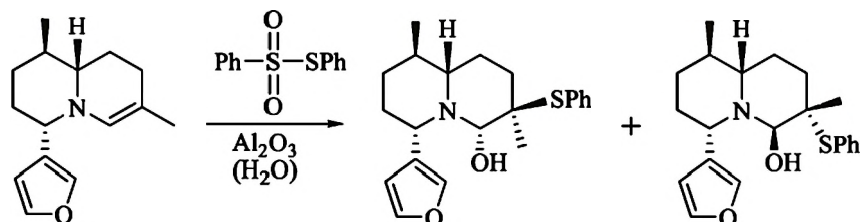
К 600 мг соединения (**1**) в 10 мл 95%-ного этанола добавляли 300 мг 10% Pd/C и смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при  $25^\circ\text{C}$  до прекращения поглощения водорода ( $\sim 0.5$  ч). Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали. Остаток в виде масла светло-желтого цвета разделяли колоночной хроматографией на нейтральной окиси алюминия с активностью III (элюент – смесь гексана и эфира 19:1). Сначала выделяли 469 мг дезоксинуфаридина (**3**) ( $[\alpha]_D^{25} = -114.6$  (EtOH)), затем 70 мг 7-эпидезоксинуфаридина (**4**) ( $[\alpha]_D^{25} = -95$  (EtOH)).

К раствору 46 мг (0.2 ммоль)  $\Delta^6$ -дегидродезоксинуфаридина (**1**) в 25 мл диоксана добавляли 13 мг (0.05 ммоль) тетраоксида осмия и 10 капель пиридина. Раствор перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 460 мг иодной кислоты в 25 мл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, наблюдая покраснение раствора, затем прибавляли концентрированный водный раствор сульфита натрия до исчезновения окраски реакционной смеси. Полученный раствор экстрагировали трижды хлороформом, объединенный экстракт промывали несколько раз 0.1 М раствором соляной кислоты, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Светло-желтый жидкий остаток (52 мг) очищали хроматографией на окиси алюминия с активностью II (элюент – смесь гексана и эфира 19:1). Выделяли 50 мг (выход 95%) соединения (**5**) в виде масла бледно-желтого цвета.  $[\alpha]_D^{25} = -154.6$  (EtOH)).

Из 400 мг иодметана и 70 мг магния в 15 мл абсолютного эфира готовили раствор метилмагнийиодида. К этому раствору по каплям прибавляли 120 мг соединения (**5**) (0.45 ммоль) в 4 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 3 ч при перемешивании, затем добавляли лед и  $\sim 5$  мл 25%-ного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Эфирный слой отделяли, водный слой несколько раз экстрагировали небольшими порциями эфира. Объединенный экстракт промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток в виде масла желтого цвета (105 мг) наносили на окись алюминия с активностью III и элюировали смесью  $\text{C}_6\text{H}_{14}/\text{Et}_2\text{O}$  (1:1), отбирая фракции объемом  $\sim 10$  мл. Выделяли сначала чистый нуфарамин (**6**) (56 мг;  $[\alpha]_D^{25} = -39.5$  (EtOH)), идентичный по свойствам природному образцу, затем его смесь с исходным соединением (8 мг) и, наконец, исходное соединение (20 мг).

LaLonde R.T., Auer E., Wong C.F., Muralidharan V.P. // J. Am. Chem. Soc. – 1971. – Vol. 93. – P. 2501-2506.

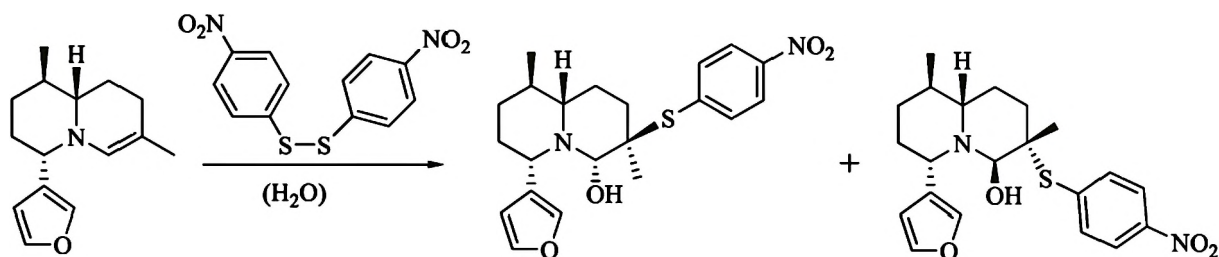
### 7 $\beta$ -(Фенилтио)дезоксинуфаридин-6 $\alpha$ -ол, 7 $\alpha$ -фенилтио-7-эпидезоксинуфаридин-6 $\beta$ -ол



Смесь 488 мг  $\Delta^6$ -дегидродезоксинуфаридина, 541 мг *S*-фенилового эфира бензолтиосульфоновой кислоты и 2.5 г нейтральной окиси алюминия с активностью III в 45 мл бензола оставляли в атмосфере азота в темноте при комнатной температуре на 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, остаток наносили на колонку с 60 г нейтральной окиси алюминия (5% воды). Колонку элюировали последовательно 200 мл гексана, 100 мл смеси гексана и бензола (1:9), 250 мл бензола, 200 мл смеси бензола и эфира (9:1) и 100 мл смеси бензола и эфира (2:1). После прохождения чистого гексана собирали фракции 1, 2 (смесь гексана и бензола), 3–7 (бензол) и 8–10 (смесь бензола и эфира) объемом 35–60 мл. Из фракций 2 и 3 выделяли 213 мг чистого 7 $\beta$ -(фенилтио)дезоксинуфаридин-6 $\alpha$ -ола, из фракций 8–10 выделяли 36 мг чистого 7 $\alpha$ -фенилтио-7-эпидезоксинуфаридин-6 $\beta$ -ола. Из фракций 4–7 выделяли 264 мг смеси обоих соединений, повторной хроматографией выделяли 93 мг 7 $\beta$ -(фенилтио)дезоксинуфаридин-6 $\alpha$ -ола и 78 мг второго соединения.

LaLonde R.T., Tsai A.I.-M., Wang C.J., Wong C. *Phenyl and 1-naphthyl-thiodeoxynupharidin-6 $\alpha$ -ols* [Электронный ресурс]: патент 4007277 USA. – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=4007277A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19770208&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=4007277A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19770208&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Feb. 08. 1977).

**7 $\beta$ -(4-нитрофенилтио)дезоксинуфаридин-6 $\alpha$ -ол, 7 $\alpha$ -(4-нитрофенилтио)-7-эпидезоксинуфаридин-6 $\beta$ -ол**

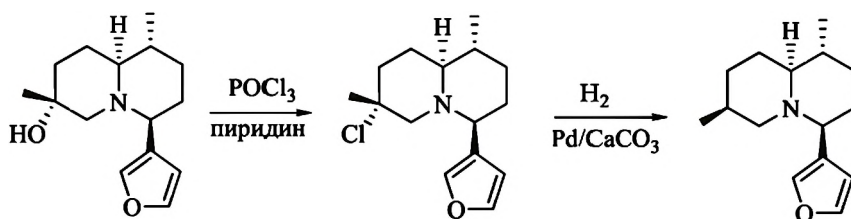


Раствор 141 мг (0.61 ммоль)  $\Delta^6$ -дегидродезоксинуфаридина и 0.60 ммоль бис(4-нитрофенил)дисульфида в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  продували азотом, запечатывали и выдерживали в темноте при 25 °С в течение двух дней. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток подвергали колоночной хроматографии на окиси алюминия, выделяя 100 мг смеси диастереомерных продуктов. Часть смеси разделяли методом ТСХ на пластинке (0.5 мм, окись алюминия) на два компонента ( $R_f = 0.40$  и  $R_f = 0.50$ ) (элюент – смесь бензола и дихлорметана 1:3, пластинку элюировали дважды). Зоны компонентов вырезали и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После упаривания растворителя получали 7 $\beta$ -(4-нитрофенилтио)дезоксинуфаридин-6 $\alpha$ -ол (из зоны с  $R_f = 0.50$ ) и 7 $\alpha$ -(4-нитрофенилтио)-7-эпидезоксинуфаридин-6 $\beta$ -ол (из зоны с  $R_f = 0.40$ ), выход 20% для каждого соединения.

LaLonde R.T., Eckert T.S. // *Can. J. Chem.* – 1981. – Vol. 59. – P. 2298-2302.



### 7-Хлордезоксинуфаридин, дезоксинуфаридин

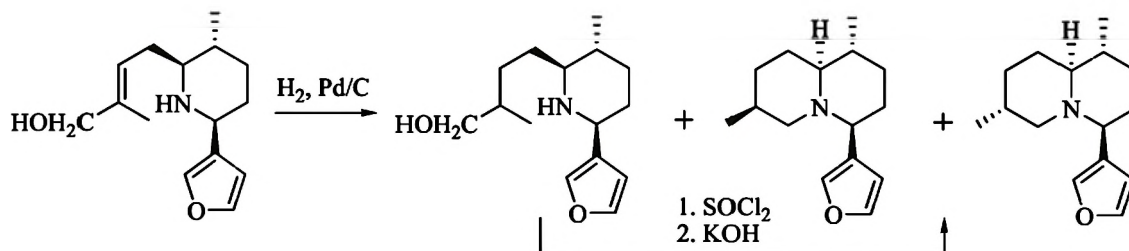


Выделенный из *Nuphar lutea* нуфаролутин (10 мг) обрабатывали 1 мл раствора трихлороксида фосфора в 4 мл сухого пиридина и смесь перемешивали при 0 °С в течение 24 ч. Образовавшийся раствор светло-коричневого цвета выливали в 5 мл воды, подщелачивали 1 М раствором NaOH и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x10 мл). Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток разделяли на 2 компонента ( $R_f = 0.60$  и  $0.45$ ) на ТСХ пластинке (0.5 мм, силикагель) (элюент – смесь бензола и ацетона 3:1). Зону основного компонента ( $R_f = 0.60$ ) вырезали и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. После упаривания растворителя получали 3.7 мг 7-хлордезоксинуфаридина.

К раствору 3.4 мг 7-хлордезоксинуфаридина в 10 мл абсолютного этанола добавляли 50 мг KOH и 25 мг 30% Pd/CaCO<sub>3</sub> и смесь перемешивали в атмосфере водорода (~3 атм) в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали спиртовым раствором хлороводорода, катализатор отфильтровывали и промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические растворы объединяли и упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток разделяли методом ТСХ на пластинке (0.5 мм, силикагель) на основной компонент ( $R_f = 0.25$ ) и минорный компонент ( $R_f = 0.45$ ) (элюент – смесь хлороформа и ацетона 5:4). Зону основного компонента ( $R_f = 0.25$ ) вырезали и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. После упаривания растворителя получали 2.0 мг бесцветного дезоксинуфаридина.

Wrobel J.T., Iwanow A., Braekman-Danheux C., Martin T.I., MacLean D.B. // *Can. J. Chem.* – 1972. – Vol. 50. – P. 1831-1837.

### Дигидронуфамин, (–)-дезоксинуфаридин, 7-эпидезоксинуфаридин



К 3.0 г нуфамина, выделенного из корней *Nuphar japonicum*, в этаноле добавляли Pd/C и гидрировали при комнатной температуре и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода (~290 мл). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток подвергали фракционной перегонке в вакууме (3 мм рт. ст.). Выделяли сначала 0.8 г бесцветной жидкости, кипящей при температуре бани 110–120 °С, затем

1.4 г бесцветной вязкой жидкости, кипящей при 155–160 °С и закристаллизовавшейся в виде игл при стоянии. Вторая фракция – чистый дигидронуфамин, т. пл. 42.5–43 °С. Первую фракцию нагревали с уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия для удаления примеси вторичного амина и затем перегоняли в вакууме (3 мм рт. ст.), т. кип. 113–115 °С. Выделяли 0.6 бесцветной жидкости, которую обрабатывали хлорной кислотой в этилацетате и таким образом разделяли смесь, поскольку перхлорат (–)-дезоксинуфаридина (т. пл. 208 °С, иглы из спирта) практически нерастворим в этилацетате, а перхлорат 7-эпидезоксинуфаридина (т. пл. 225.5–226 °С, пластинки из смеси этилацетата и эфира) растворим в этилацетате.

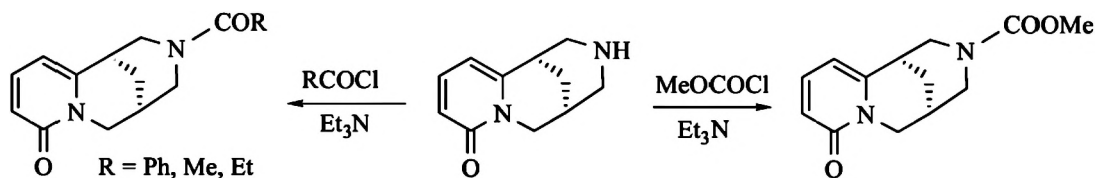
Полученный дигидронуфамин (1.4 г) растворяли в 30 мл абсолютного эфира и к раствору прибавляли по каплям 1 мл тионилхлорида в 15 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду и карбонат калия, эфирный слой отделяли и упаривали. К остатку добавляли 10 мл метанола, 2 мл воды и 0.8 г КОН, смесь кипятили 1.5 ч, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток извлекали эфиром, затем эфир упаривали. Выделяли 0.5 г бесцветной жидкости, кипящей в вакууме (3 мм рт. ст.) при температуре ~115–120 °С. Смесь снований переводили в перхлораты и разделяли как описано выше. Получали 0.2 г перхлората дезоксинуфаридина (у выделенного из соли основания  $[\alpha]_D^{10} = -113.2$ ) и 0.2 г перхлората 7-эпидезоксинуфаридина (у выделенного из соли основания  $[\alpha]_D^{10} = -97.2$ ).

Arata Y., Ohashi T. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1965. – Vol 13. – P. 1247-1251.

### 3.4. Превращения цитизина и его производных

#### 3.4.1. Амиды цитизина

*N*-(Метоксикарбонил)цитизин, *N*-бензоилцитизин, *N*-ацетилцитизин, *N*-пропионилцитизин



К перемешиваемому раствору 1.11 г (5.8 ммоль) (–)-цитизина и 8.2 мл (58.3 ммоль) триэтиламина в 33 мл дихлорметана при 0 °С в атмосфере азота прибавляли по каплям в течение 10 мин 4.6 мл (58.3 ммоль) метилового эфира хлормуравьиной кислоты. Смесь перемешивали 3.5 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 15 мл этилацетата, соль отфильтровывали, а фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/концентрированный водный аммиак 90:9:1). Выделяли 1.33 г (выход 92%) *N*-(метоксикарбонил)цитизина в виде бесцветного смолоподобного вещества,  $[\alpha]_D^{20} = -207.0$  (с 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

К перемешиваемому раствору 700 мг (3.68 ммоль) цитизина и 5.1 мл (36.8 ммоль) триэтиламина в 15 мл дихлорметана при 0 °С в атмосфере азота прибавляли по каплям в течение 10 мин 4.3 мл (36.8 ммоль) бензоилхлорида. Смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 10 мл этилацетата, соль отфильтровывали, а фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1). Выделяли 919 мг (выход 85%) *N*-бензоилцитизина в виде вещества белого цвета (т. пл. 184–188 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -277.0$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)).

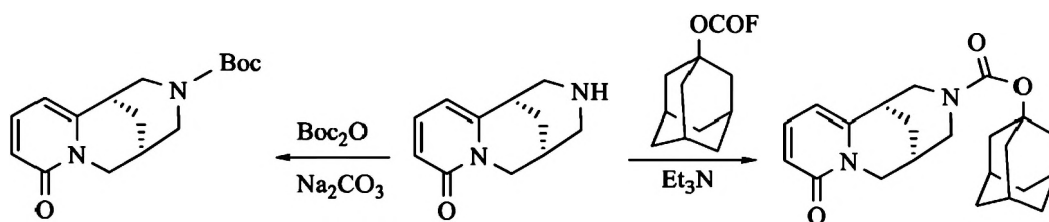
Аналогично из 1.0 г (5.26 ммоль) цитизина, 1.47 мл (10.5 ммоль) триэтиламина в 20 мл дихлорметана и 7.9 ммоль хлорангидрида уксусной или пропионовой кислоты после перемешивания в течение ночи, обработки и флэш-хроматографии выделяли *N*-ацетилцитизин (выход 91%; т. пл. 212 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -200$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)) и *N*-пропионилцитизин (выход 96%; т. пл. 141–142 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -241$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)).

Rouden J., Ragot A., Gouault S., Cahard D., Plaquevent J.-C., Lasne M.-C. // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2002. – Vol. 13. – P. 1299-1305.

Hermet J.-P.R., Porter D.W., Dearden M.J., Harrison J.R., Koplin T., O'Brien P., Parmene J., Tyurin V., Whitwood A.C., Gilday J., Smith N.M. // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – Vol. 1. – P. 3977-3988.

Genet C., McGrath M.J., O'Brien P. // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1376-1382.

### *N*-(Трет-бутилоксикарбонил)цитизин, *N*-(1-адамантилоксикарбонил)цитизин



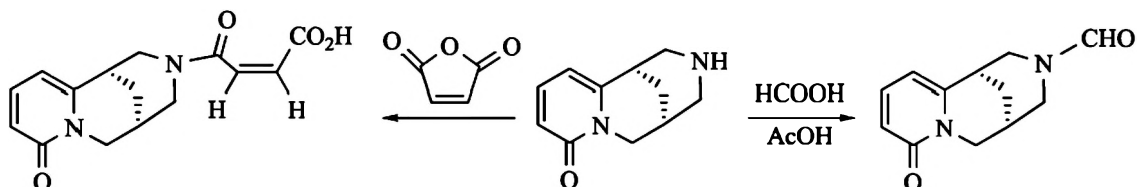
Цитизин (1.0 г, 5.26 ммоль) и Boc<sub>2</sub>O (1.377 г, 6.31 ммоль) растворяли в 20 мл ТГФ, добавляли 10 мл воды, затем раствор 0.669 г (6.31 ммоль) карбоната натрия в 5 мл воды. Смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре, затем разбавляли 30 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 10 мл насыщенного раствора NaCl. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали дважды CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои сушили MgSO<sub>4</sub> и растворитель упаривали при пониженном давлении. Получали 1.520 г (5.24 ммоль, выход 99%) *N*-(трет-бутилоксикарбонил)цитизина (т. пл. 156–157 °С;  $[\alpha]_D^{22} = -219$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)).

К раствору 0.57 (3 ммоль) цитизина в 15 мл теплого безводного толуола добавляли 0.59 г (3 ммоль) 1-адамантилфторформиата и 0.6 мл триэтиламина, затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 12 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении. остаток распределяли между водой и хлористым метиленом. Органический раствор отделяли, после удаления растворителя остаток кристаллизовали из смеси ацетона и сухого эфира. Получали 0.62 г (выход 56%) кристаллического *N*-(1-адамантилоксикарбонил)цитизина, т. пл. 234–237 °С.

Roger G., Lagnel B., Rouden J., Besret L., Valette H., Demphel S., Gopisetti J.M., Coulon C., Ottaviani M., Wrenn L.A., Letchworth S.R., Bohme G.A., Benavides J., Lasne M.-C., Bottlaender M., Dolle F. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 5333-5343.

Carhonnelle E., Sparatore F., Canu-Boido C., Salvagno C., Baldani-Guerra B., Terstappen G., Zwart R., Vijverberg H., Clementi F., Gotti C. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 471. – P. 85-96.

### ***N*-Формилцитизин, 4-оксо-4-(*N*-цитизинил)бутеновая кислота**

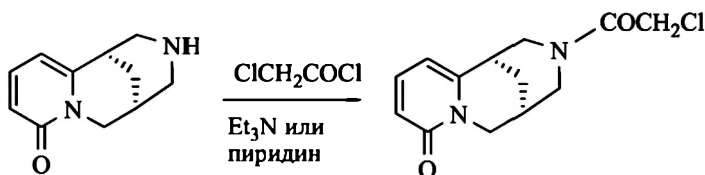


К раствору 0.2 г цитизина в 2 мл уксусной кислоты прибавляли 0.6 мл 90%-ной муравьиной кислоты и смесь кипятили в течение 2 ч. Растворители упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь хлороформа и метанола 1:1). Получали 0.22 г (выход 95%) *N*-формилцитизина в виде кристаллического порошка белого цвета, т. пл. 169–171 °С.

К раствору 0.19 г (1 ммоль) цитизина в 5 мл толуола прибавляли по каплям раствор 0.196 г (2 ммоль) малеинового ангидрида. Смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем выпавший осадок белого цвета отфильтровывали и промывали ацетоном. Получали 0.216 г (выход 75%) 4-оксо-4-(*N*-цитизинил)бутеновой кислоты, т. пл. 215–217 °С.

Хакимова Т.В., Пухлякова О.А., Шавалеева Г.А., Фатыхов А.А., Васильева Е.В., Стирхин Л.В. // *ХПС.* – 2001. – № 4. – С. 301-305.

### ***N*-Хлорацетилцитизин**



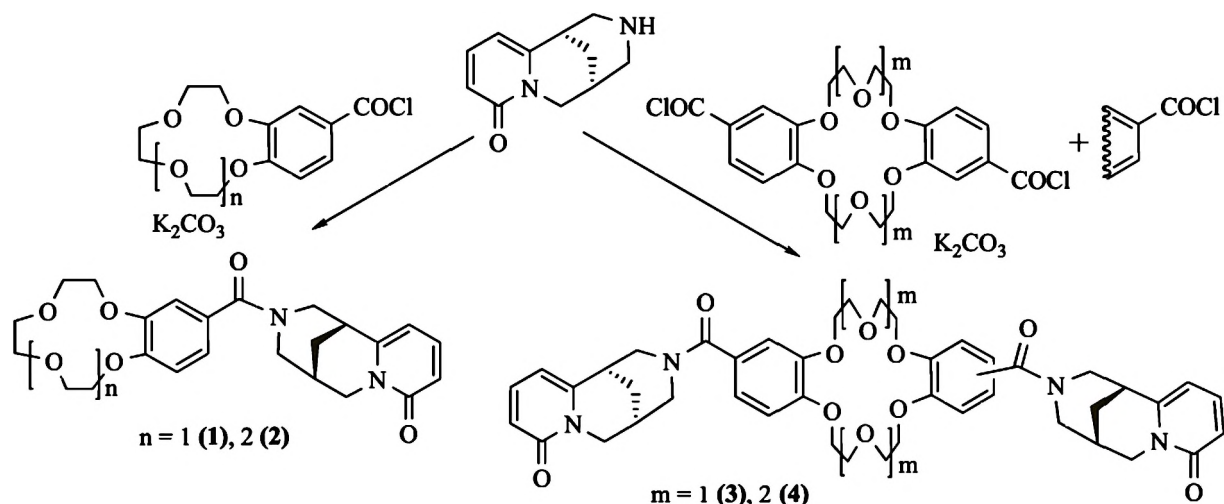
а. К раствору 100 мг (0.526 ммоль) цитизина и 0.09 мл (0.63 ммоль) триэтиламина в 10 мл сухого хлороформа при перемешивании и комнатной температуре добавляли 0.05 мл (0.63 ммоль) 2-хлорацетилхлорида, затем реакционную смесь (раствор хлороформа) перемешивали 1 ч при комнатной температуре, после чего промывали водой (2х5 мл), сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали с выходом 98% *N*-хлорацетилцитизин в виде игольчатых кристаллов белого цвета, т. пл. 198 °С.

б. К раствору 1.9 г (10 ммоль) цитизина и 1.0 мл (12 ммоль) пиридина в 25 мл сухого хлороформа при перемешивании и комнатной температуре добавляли 0.9 мл (11.3

ммоль) 2-хлорацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем промывали водой (2x5 мл), сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь хлороформа и метанола 9:1). Продукт выделяли с выходом 77.6%.

Ибрагимов Т.Ф., Левкович М.Г., Сапрыкина В.А., Шахидоятов Х.М. // ХПС. – 2010. – № 5. – С. 645-648.

**Цитизинид 4'-бензо-12-краун-4-карбоновой кислоты, цитизинид 4'-бензо-15-краун-5-карбоновой кислоты, дицитизинид 4',4''(5'')-бензо-18-краун-6-карбоновой кислоты, дицитизинид 4',4''(5'')-бензо-24-краун-8-карбоновой кислоты**



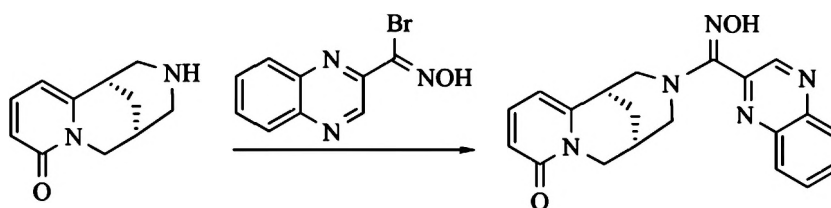
К раствору 0.54 г (2.8 ммоль) цитизина в 10 мл абсолютного бензола добавляли раствор 0.8 г (2.8 ммоль) хлорангидрида 4'-бензо-12-краун-4-карбоновой кислоты в 30 мл бензола и 0.38 г (2.8 ммоль) карбоната калия. Смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем оставляли на ночь. По окончании реакции (контроль по ТСХ) бензольный раствор декантировали, растворитель отгоняли. Остаток, содержащий в основном соединение (1), растворяли в хлороформе, раствор промывали трижды 5%-ным раствором КОН и водой, затем трижды 5%-ной соляной кислотой и снова водой. После отгонки хлороформа продукт выделяли в виде масла, которое кристаллизовали многократным растиранием с небольшими порциями сухого гексана. Получали 0.9 г (выход 73%) соединения (1), т. пл. 168–170 °С.

Аналогично из 0.35 г (1.8 ммоль) цитизина, 0.5 г (1.5 ммоль) хлорангидрида 4'-бензо-15-краун-5-карбоновой кислоты и 0.2 г (1.5 ммоль) карбоната калия получали 0.57 г соединения (2), т. пл. 70–72 °С. Из 0.67 г (3.5 ммоль) цитизина, 0.8 г (1.6 ммоль) хлорангидрида 4',4''(5'')-бензо-18-краун-6-карбоновой кислоты и 0.22 г (1.6 ммоль) карбоната калия получали 1.06 г (выход 81.5%) соединения (3), т. пл. 206–210 °С. Из 0.29 г (1.5 ммоль) цитизина, 0.4 г (0.7 ммоль) хлорангидрида 4',4''(5'')-бензо-24-краун-8-карбоновой кислоты и 0.1 г (0.7 ммоль) карбоната калия получали 0.4 г (выход 64.5%) соединения (4), т. пл. 140–144 °С.



Рахимов А.А., Виноградова В.И., Ташмухамедова А.К. // ХПС. – 2002. – № 4. – С. 288-289.

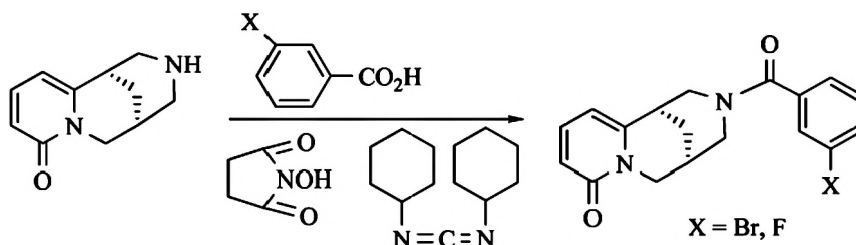
### Оксим *N*-((хиноксалин-2-ил)карбонил)цитизина



К раствору 0.3 ммоль оксима хиноксалин-2-карбонилброма в 50 мл этанола добавляли при энергичном перемешивании 0.6 ммоль цитизина в 10 мл этанола. Реакционную массу желтого цвета перемешивали 1 ч, затем оставляли на 24 ч. Растворитель упаривали в вакууме ротационного испарителя, остаток промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе до постоянного веса. Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь гексана, хлороформа и этанола в соотношении 3:3:1) с выходом 81% выделяли продукт, т. пл. 103–105 °С (с разложением).

Постников Л.С. // ХПС. – 2010. – № 1. – С. 64-66.

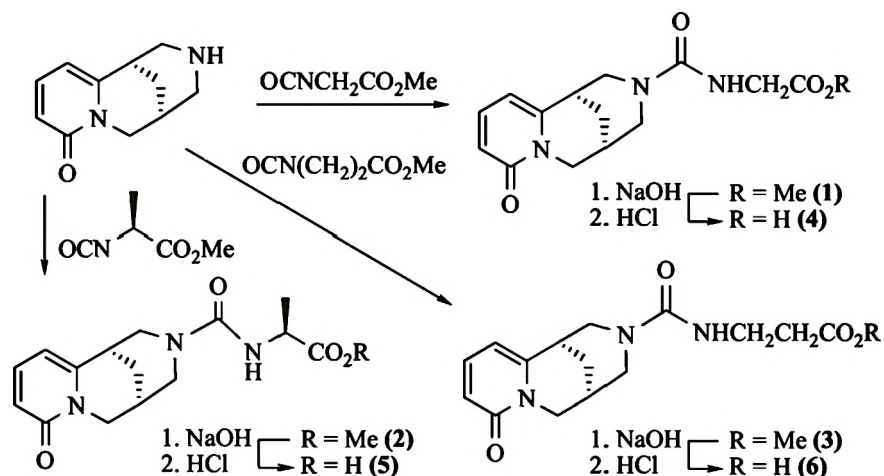
### *N*-(3-Бромбензоил)цитизин, *N*-(3-фторбензоил)цитизин



К смеси 0.95 ммоль соответствующей бензойной кислоты и 1 ммоль *N*-гидроксисукцинимид в диоксане добавляли 1 ммоль 1,3-дициклогексилкарбодиимида и смесь перемешивали на магнитной мешалке 2 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной массе добавляли 1 ммоль цитизина и перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции (контроль по ТСХ). Далее массу фильтровали, осадок промывали диоксаном и объединенный фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь бензола и этанола 97:3). Получали с выходами 90–98% *N*-(3-бромбензоил)цитизин ( $[\alpha]_D^{20} = -136.0$  (CHCl<sub>3</sub>)) и *N*-(3-фторбензоил)цитизин ( $[\alpha]_D^{20} = -78.0$  (CHCl<sub>3</sub>)) в виде аморфных веществ.

Цытышева И.П., Ковальская А.В., Лобов А.Н., Зарубаев В.В., Карпинская Л.А., Петренко И.А., Николаева Е.А., Штро А.А., Юнусов М.С. // ХПС. – 2012. – № 6. – С. 920-923.

**Метилловый эфир *N*-(цитизин-12-илкарбонил)глицина, метилловый эфир *N*-(цитизин-12-илкарбонил)-*L*-аланина, метилловый эфир *N*-(цитизин-12-илкарбонил)-β-аланина, *N*-(цитизин-12-илкарбонил)глицин, *N*-(цитизин-12-илкарбонил)-*L*-аланин, *N*-(цитизин-12-илкарбонил)-β-аланин**

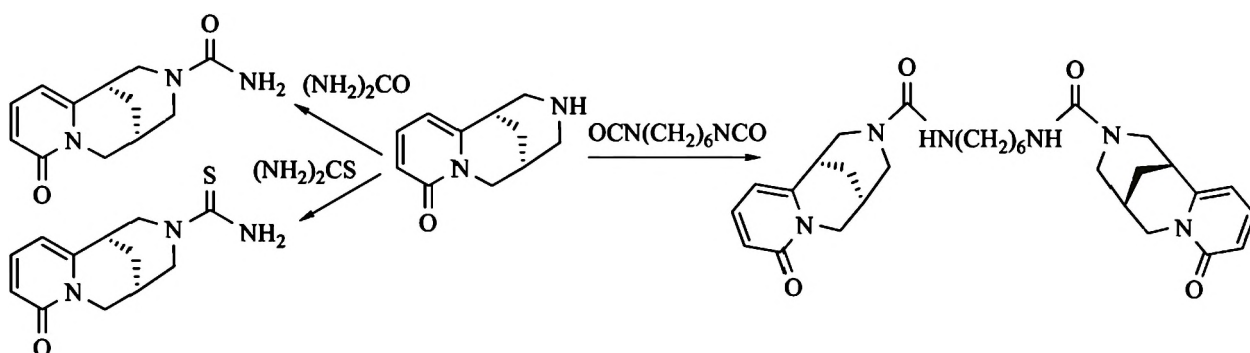


К раствору 1.14 г (6 ммоль) цитизина в 50 мл абсолютного толуола прибавляли 6 ммоль соответствующего метилового эфира, полученного взаимодействием метилового эфира аминокислоты (глицина, *L*-аланина, β-аланина) с фосгеном в толуоле в присутствии триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при 90–100 °С 1–2 ч (контроль по ТСХ), после завершения реакции смесь охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали и кристаллизовали из метанола. Получали соединения **(1)** (выход 91%; т. пл. 165–166 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -206.2$  (*c* 1.4,  $\text{CHCl}_3$ )), **(2)** (выход 84%; т. пл. 159–160 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -162.3$  (*c* 2.2, ДМСО)) и **(3)** (выход 85%; т. пл. 161–162 °С).

К раствору или суспензии 3 ммоль эфира **(1)**–**(3)** в 10 мл метанола прибавляли 10 мл 1 М раствора гидроксида натрия (10 ммоль). Реакционную смесь нагревали при перемешивании 0.5–1 ч (контроль по ТСХ), после завершения реакции смесь охлаждали, переносили в 50 мл ледяной воды и подкисляли до pH ~6. Образовавшийся осадок отфильтровывали и кристаллизовали из метанола. Получали соединения **(4)** (выход 85%; т. пл. 178–179 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -178.1$  (*c* 1.4, ДМСО)), **(5)** (выход 82%; т. пл. 171–172 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -142.9$  (*c* 1.7, ДМСО)) и **(6)** (выход 88%; т. пл. 178–179 °С).

Язловицкий А.В., Гаразд М.М., Карцев В.Г. // ХПС. – 2016. – № 2. – С. 239-242.

**Цитизин-12-карбоксамид, цитизин-12-тиокарбоксамид, *N,N'*-(гексан-1,6-диил) бис(цитизин-12-карбоксамид)**



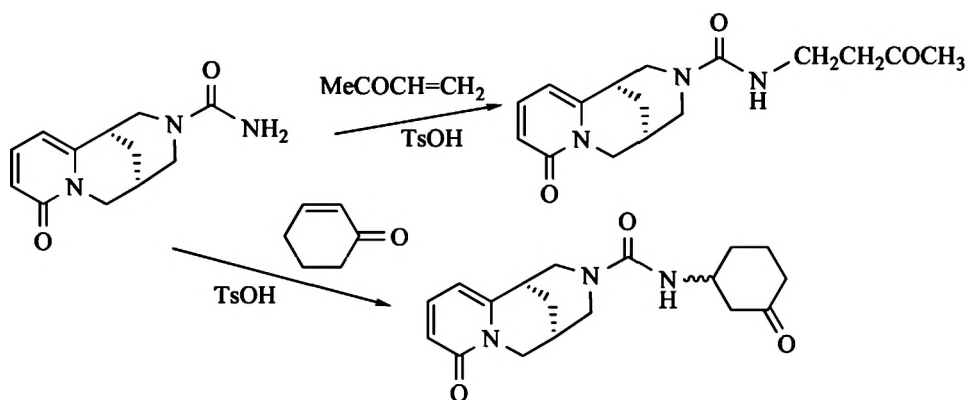
Смесь 1.0 г (5.2 ммоль) цитизина и 0.63 г (10.5 ммоль) мочевины в толуоле кипятили с обратным холодильником до полного исчезновения цитизина (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу сконцентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – AcOEt/MeOH 9:1). Получали 1.1 г (выход 92%) цитизин-12-карбоксиамида (т. пл. 203–205 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -256$  (MeOH)).

Смесь 1.0 г (5.2 ммоль) цитизина и 0.79 г (10.5 ммоль) тиомочевины в амиловом спирте кипятили с обратным холодильником до полного исчезновения цитизина (контроль по ТСХ). Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали. Получали 1.3 г (выход 98%) цитизин-12-тиокарбоксиамида (т. пл. 249–251 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -292$  (DMCO)).

К раствору 0.5 г (2.6 ммоль) цитизина в бензоле добавляли 0.78 г (1.4 ммоль) гексаметилен-1,6-диизоцианата и кипятили с обратным холодильником до полного исчезновения цитизина (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу сконцентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH 9:1). Получали 1.1 г (выход 68%) *N,N'*-(гексан-1,6-диил) бис(цитизин-12-карбоксиамида) (т. пл. 120–123 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -168$  (MeOH)).

Цыпышева И.П., Ковальская А.В., Макара Н.С., Лобов А.Н., Петренко И.А., Галкин Е.Г., Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Юнусов М.С. // ХПС. – 2012. – № 4. – С. 565-570.

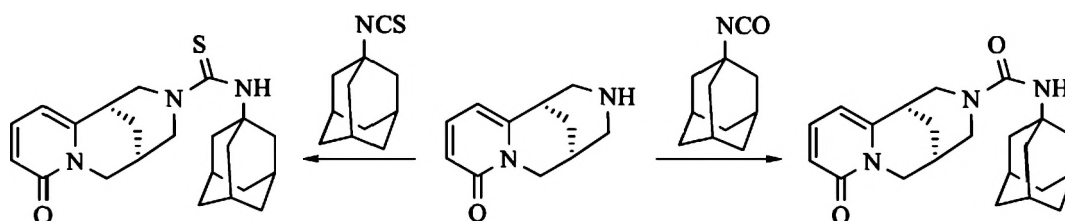
***N*-(3-Оксобутил)цитизин-12-карбоксамид, *N*-((1*R*)-3-оксоциклогексил)цитизин-12-карбоксамид, *N*-((1*S*)-3-оксоциклогексил)цитизин-12-карбоксамид**



Смесь 250 мг (1.1 ммоль) цитизин-12-карбоксамида, ненасыщенного кетона (1.2 ммоль) и 10 мольных процента пара-толуолсульфокислоты в 1.3 мл ацетонитрила помещали в тefлоновый реактор объемом 1.5 мл и выдерживали при 80 °С в течение 72 ч. После охлаждения и стравливания давления ацетонитрил упаривали в вакууме. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – смесь хлороформа и метанола 19:1). Выделяли с выходом 48% *N*-(3-оксобутил)цитизин-12-карбоксамида ( $[\alpha]_D^{20} = -108$  (с 1.2,  $\text{CHCl}_3$ )) и с выходом 81% *N*-(3-оксоциклогексил)цитизин-12-карбоксамида в виде смеси диастереомеров,  $[\alpha]_D^{20} = -210$  (с 1.4, MeOH) и  $[\alpha]_D^{20} = -162$  (с 2.0, MeOH).

*Tsypysheva I.P., Lobov A.N., Kovalskaya A.V., Petrova P.R., Ivanov S.P., Rameev S.A., Borisevich S.S., Safiullin R.L., Yunusov M.S. // Nat. Prod. Res. – 2015. – Vol. 29. – P. 141-148.*

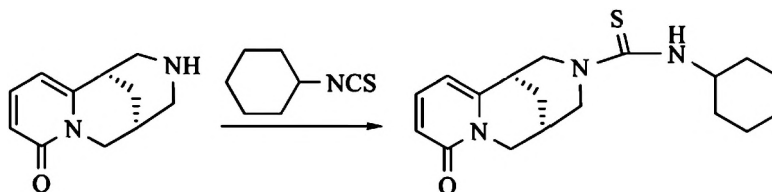
### *N*-(1-Адамантил)цитизин-12-карбоксамида, *N*-(1-адамантил)цитизин-12-тиокарбоксамида



Смесь 1.8 ммоль (–)-цитизина и 1.8 ммоль адамантилизоцианата или адамантилизо-тиоцианата кипятили с обратным холодильником до полного исчезновения исходного алкалоида (контроль по ТСХ). По окончании реакции реакцию смесь фильтровали, осадок промывали бензолом. Получали с количественными выходами *N*-(1-адамантил)цитизин-12-карбоксамида (т. пл. 195–197 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -78$  ( $\text{CHCl}_3$ )) или *N*-(1-адамантил)цитизин-12-тиокарбоксамида (т. пл. 174–175 °С).

*Цыпышева И.П., Ковальская А.В., Лобов А.Н., Салимгареева М.Х., Фаткуллина У.Ш., Петрова П.Р., Габдрахманова С.Ф., Макара Н.С., Супоницкий К.Ю., Вахитова Ю.В., Зарудий Ф.С., Юнусов М.С. // ХПС. – 2013. – № 4. – С. 606-609.*

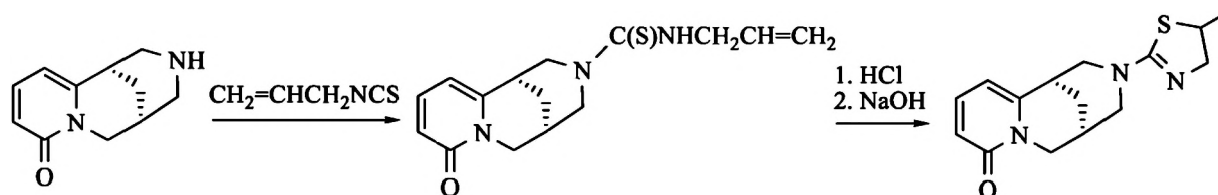
### *N*-(Циклогексил)цитизин-12-тиокарбоксамида



К раствору 0.19 г (1.0 ммоль) цитизина в 8 мл абсолютного этанола добавляли 0.14 г (1 ммоль) циклогексилизотиоцианата. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 3 ч, затем охлаждали. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом и кристаллизовали из этанола. Получали 0.25 г (выход 76%) продукта, т. пл. 237–239 °С.

Nicolotti O., C. Boido C., Sparatore F., Carotti A. // *Farmaco.* – 2002. – Vol. 57. – P. 469-478.

***N*-(Аллиламинотиокарбонил)цитизин, 5-метил-2-(*N*-цитизинил)-4,5-дигидротиазол**

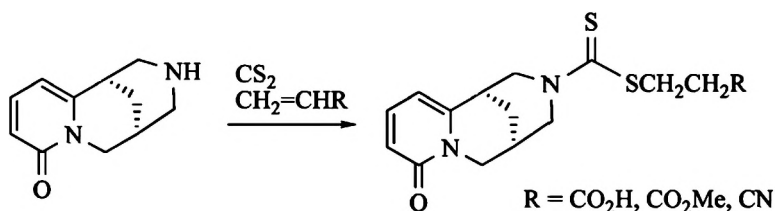


К смеси 1.9 г цитизина в 5 мл этанола прибавляли при перемешивании 1 г аллилизотиоцианата, смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем удаляли растворитель в вакууме. Получали 2.54 г (выход 88%) *N*-(аллиламинотиокарбонил)цитизина, т. пл. 234–235 °С.

На водяной бане в течение 3 ч нагревали в запаянной ампуле 1.45 г полученного соединения в 10 мл концентрированной соляной кислоты. После окончания реакции (контроль по ТСХ) и охлаждения реакционную массу подщелачивали 40%-ным раствором NaOH. Отделившийся маслообразный продукт извлекали бензолом, экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали в вакууме. Получали 1.17 г (выход 81%) кристаллического 5-метил-2-(*N*-цитизинил)-4,5-дигидротиазола, т. пл. 166–167 °С.

Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Айнабаев А.А., Кулаков И.В. // *Ж. общ. хим.* – 2006. – Т. 76. – С. 1229-1230.

**2-Карбоксиэтиловый эфир цитизин-12-карбодитиовой кислоты, 2-(карбометокси)этиловый эфир цитизин-12-карбодитиовой кислоты, 2-цианозтиловый эфир цитизин-12-карбодитиовой кислоты**



К раствору 0.76 г (0.01 моль) сероуглерода и 0.72 г (0.01 моль) акриловой кислоты в этаноле медленно прибавляли по каплям раствор 1.90 г (0.01 моль) цитизина в этаноле. Реакционную смесь перемешивали 6 ч, затем растворитель удаляли. Остаток белого цвета перекристаллизовывали из этанола. Получали 3.04 г (выход 89%) 2-карбоксиэтилового эфира цитизин-12-карбодитиовой кислоты, т. пл. 252–253 °С.

К раствору 0.76 г (0.01 моль) сероуглерода и 0.86 г (0.01 моль) метилового эфира акриловой кислоты в этаноле медленно прибавляли по каплям при перемешивании раствор 1.90 г (0.01 моль) цитизина и 1.01 г (0.01 моль) триэтиламина в этаноле. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 70 °С, затем растворитель удаляли. Остаток белого

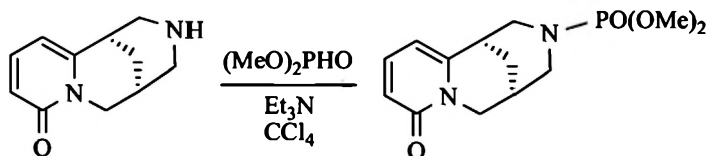


цвета перекристаллизовывали из этанола. Получали 2.5 г (выход 70%) 2-(карбометокси)этилового эфира цитизин-12-карбодитиовой кислоты, т. пл. 94–95 °С.

К раствору 1.14 г (0.015 моль) сероуглерода и 0.53 г (0.01 моль) акрилонитрила в этаноле медленно прибавляли по каплям раствор 1.90 г (0.01 моль) цитизина в этаноле. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С 3 ч, затем растворитель удаляли. Остаток в виде вязкого масла светло-желтого цвета закристаллизовался при стоянии. После его перекристаллизации из этанола получали 2.75 г (выход 85%) 2-цианоэтилового эфира цитизин-12-карбодитиовой кислоты, т. пл. 41–42 °С.

Животова Т.С., Газалиев А.М., Ибраев М.К., Фазылов С.Д., Касенов Р.З. // Ж. прикл. хим. – 2004. – Т. 77. – С. 1336-1339.

#### Диметилвый эфир (N-цитизинил)фосфоната

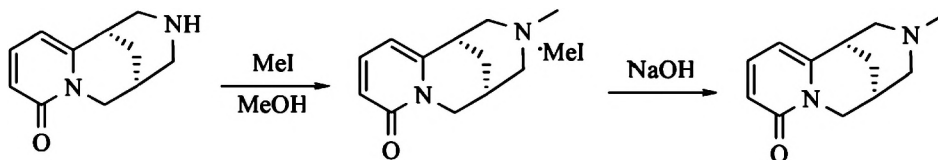


К охлажденной смеси 2.86 г диметилфосфита и 15.5 г четыреххлористого углерода при перемешивании прибавляли по каплям смесь 5.0 г цитизина и 2.63 г триэтиламина в бензоле так, чтобы температура раствора не превышала 15 °С. После добавления смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре, затем кристаллы гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали и промывали бензолом. Объединенный фильтрат упаривали на вакуумном испарителе. Получали 5.64 г (выход 72%) кристаллического продукта, т. пл. 158–159 °С.

Газалиев А.М., Турдыбеков К.М., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т., Тулеуов Б.И., Журинов М.Ж. // Ж. общ. хим. – 1992. – Т. 62. – С. 456-461.

### 3.4.2. N-Алкильные и N-арильные производные цитизина

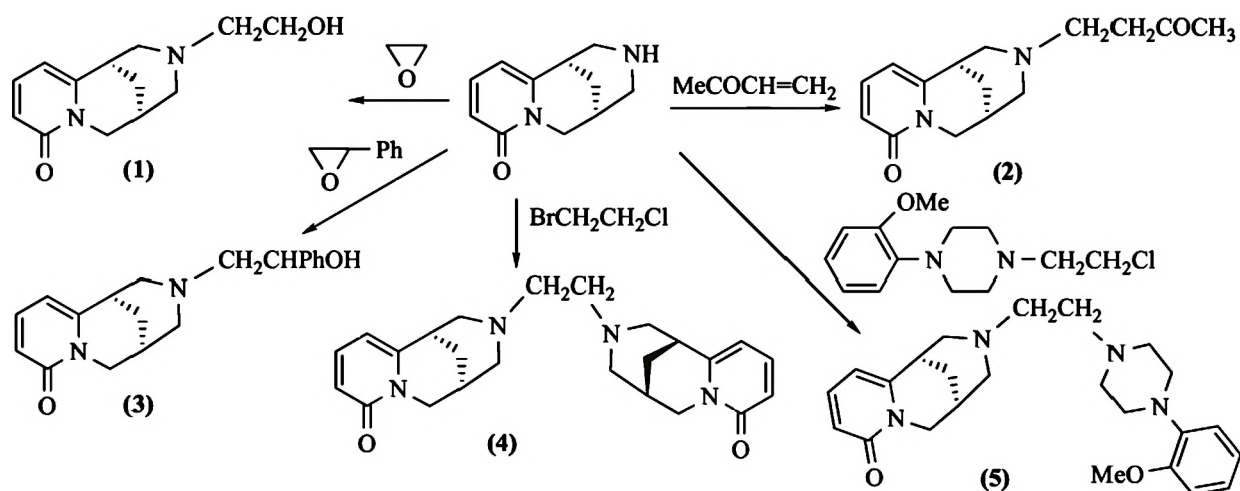
#### Иодметилат N-метилцитизина, N-метилцитизин



К раствору цитизина в метаноле добавляли избыток иодметана и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения твердый иодметилат отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола в виде игл бледно-желтого цвета, т. пл. 280 °С. Иодметилат растворяли в избытке 20%-ного гидроксида натрия и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили и упаривали, получали N-метилцитизин, который быстро закристаллизовался. После перекристаллизации из ацетона получали продукт с т. пл. 134 °С.

Ing H.R. // J. Chem Soc. – 1931. – P. 2195-2203.

*N*-(2-Гидроксиэтил)цитизин, *N*-(3-оксобутил)цитизин, *N*-[(2-гидрокси-2-фенил)этил]цитизин, 1,2-бис(*N*-цитизинил)этан, *N*-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]цитизин



К раствору цитизина в хлороформе добавляли окись этилена и реакционную смесь нагревали 4 ч при 45 °С в запаянной ампуле. После охлаждения и удаления растворителя к остатку добавляли небольшое количество сухого эфира, при этом образовывались кристаллы *N*-(2-гидроксиэтил)цитизина (1) с т. пл. 83–85 °С, выход 75%.

Цитизин (2 г, 10.5 ммоль) растворяли в 7мл подогретого безводного диоксана и добавляли 0.95 мл (11.4 ммоль) свежеперегнанного метилвинилкетона. Реакционную смесь перемешивали в запаянной ампуле 3 ч при комнатной температуре и 1 ч при 60 °С. После охлаждения к смеси добавляли сухой эфир и оставляли в холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, получали с выходом 90% *N*-(3-оксобутил)цитизин (2), т. пл. 115–118 °С.

В ампуле к раствору 1 г (5.26 ммоль) цитизина в 7.5 мл безводного диоксана добавляли 0.7 мл (6.14 ммоль) окиси стирола, ампулу запаивали и смесь кипятили 6 ч, затем выдерживали при 130 °С в течение 12 ч. После охлаждения диоксан упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в небольшом количестве горячего этанола. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, к маточнику добавляли сухой эфир, осаждая дополнительную порцию соединения (3). Выпавшие порции объединяли и кристаллизовали из этанола. Получали 0.77 г (выход 47.2%) чистого продукта, т. пл. 144–146 °С.

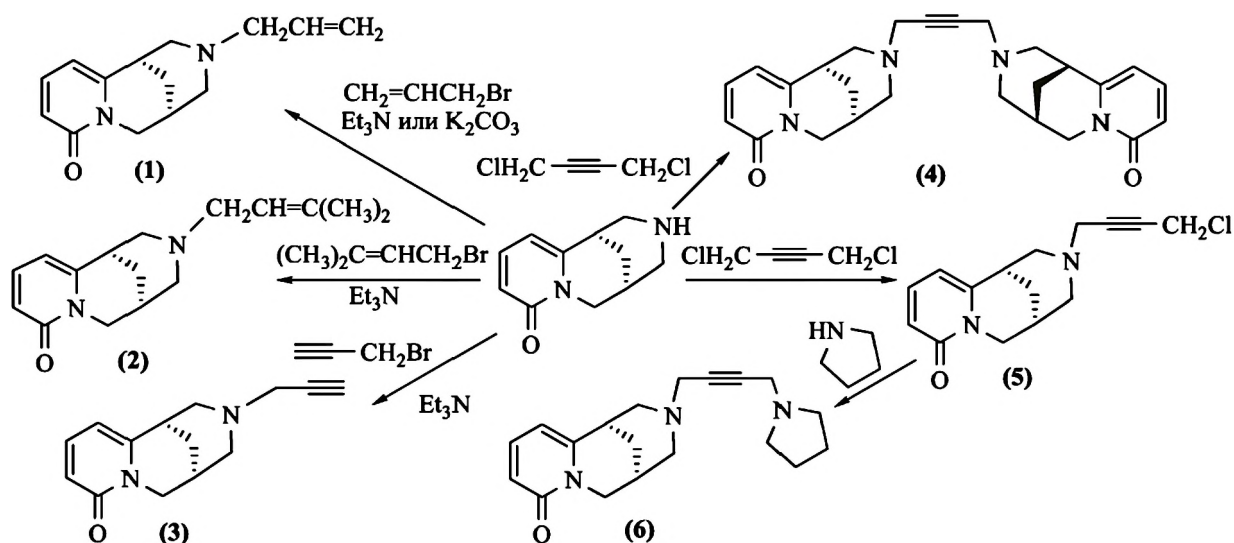
Раствор 1 г (5.26 ммоль) цитизина в безводном ацетоне добавляли к 0.22 мл (2.6 ммоль) 1-бром-2-хлорэтана. Реакционную смесь кипятили 8 ч, затем растворитель упаривали. К масляному остатку добавляли раствор гидроксида натрия и экстрагировали хлористым метиленом. После упаривания растворителя твердый остаток кристаллизовали из ацетона. Получали с выходом 68% 1,2-бис(*N*-цитизинил)этан (4), т. пл. 182–185 °С.

К раствору 0.45 г (1.76 ммоль) 1-(2-хлорэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазина в 15 мл ацетонитрила добавляли 0.48 г (2.52 ммоль) цитизина и 0.21 г (2.52 ммоль) бикарбоната натрия. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 12 ч, затем неорганическую

соль отфильтровывали, растворитель упаривали. К остатку добавляли воду и экстрагировали хлористым метиленом. После упаривания растворителя масляный остаток очищали колоночной хроматографией на 30 г силикагеля (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1). Выделяли 0.58 г (выход 80%) соединения (5) в виде масла, которое кристаллизовали из сухого эфира. Получали кристаллический продукт с т. пл. 153–154 °С.

*Boido C.C., Sparatore F. // Farmaco. – 1999. – Vol. 54. – P. 438-451.*

***N*-Аллилцитизин, *N*-(3,3-диметилаллил)цитизин, *N*-пропаргилцитизин, 1,4-бис(цитизин-12-ил)-2-бутин, *N*-(4-хлор-2-бутин-1-ил)цитизин, 1-(цитизин-12-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-2-бутин**



В ампулу заливали раствор 0.57 г (3 ммоль) цитизина в 3 мл ДМФА, к нему добавляли 3.5 ммоль аллилбромид или 3.3-диметилаллилбромид и 0.4 мл триэтиламина. Ампулу запаивали и нагревали при 140 °С в течение 8 ч. После охлаждения добавляли 3 мл 2 М раствора NaOH, триэтиламин и часть растворителя упаривали при пониженном давлении. Щелочной раствор экстрагировали хлористым метиленом. После упаривания растворителя получали сырые *N*-аллилцитизин (1) в виде твердого вещества или *N*-(3,3-диметилаллил)цитизин (2) в виде масла. Первый продукт кристаллизовали из смеси этанола и эфира, получая 0.12 г (выход 18%) желтых кристаллов с т. пл. 112–114 °С. Второе соединение из смолистого масляного остатка извлекали несколькими порциями пентана. После упаривания пентана получали 0.30 г (выход 39%) очищенного маслообразного продукта, который затем превращали в гидрохлорид с т. пл. 210–212 °С.

В другом варианте получения *N*-аллилцитизина (1) к смеси 3.39 г цитизина и 4.5 г карбоната калия в 75 мл ацетона добавляли 1.56 мл аллилбромид порциями по ~0.2 мл в течение 10 мин. Реакционную смесь кипятили 11 ч, затем осадок соли отфильтровывали и промывали ацетоном. Объединенный фильтрат упаривали, остаток наносили на колонку с окисью алюминия и элюировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После упаривания растворителя получали 4.85 г (выход 87%) соединения (1) в виде кристаллического порошка белого цвета, т. пл. 117–118 °С.

К подогретому раствору 0.57 г (3 ммоль) цитизина в 15 мл сухого толуола добавляли 0.36 г (3 ммоль) пропаргилбромид и 0.4 мл триэтиламина. Раствор кипятили в атмосфере азота 5 ч, затем охлаждали и осадок соли отфильтровывали. После упаривания растворителя при пониженном давлении к остатку добавляли петролейный эфир. Получали *N*-пропаргилцитизин (**3**) (0.42 г, выход 60%) в виде кристаллов, т. пл. 113–114 °С (с разложением).

К подогретому раствору 0.76 г (4 ммоль) цитизина в 15 мл ацетонитрила медленно прибавляли по каплям раствор 0.1 мл (1 ммоль) 1,4-дихлорбутина в 1 мл ацетонитрила. Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 ч. После удаления осадка соли цитизина и упаривания растворителя маслянистый остаток распределяли между эфиром и разбавленным водным раствором кислоты. Кислый водный раствор отделяли, подщелачивали, и щелочной раствор экстрагировали хлористым метиленом. После упаривания растворителя выделяли твердый остаток, который кристаллизовали из смеси ацетона и эфира. Получали 0.32 г (выход 81%) 1,4-бис(цитизин-12-ил)-2-бутина (**4**), т. пл. 202–204 °С.

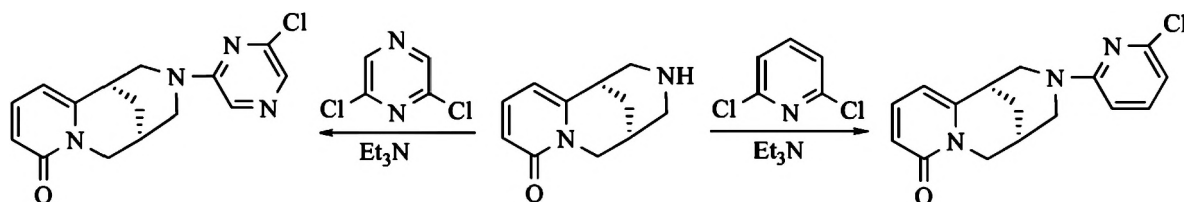
К подогретому раствору 0.76 г (4 ммоль) цитизина в 15 мл ацетонитрила прибавляли по каплям раствор 0.2 мл (2 ммоль) 1,4-дихлорбутина в 2 мл ацетонитрила. Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. После удаления осадка соли цитизина и упаривания растворителя в вакууме остаток распределяли между эфиром и разбавленным водным раствором кислоты. Кислый водный раствор отделяли, подщелачивали, и щелочной раствор быстро экстрагировали эфиром. После упаривания эфира получали 0.34 г (выход 61%) кристаллического *N*-(4-хлор-2-бутин-1-ил)цитизина (**5**), т. пл. 114–116 °С.

К раствору 0.16 г (0.6 ммоль) соединения (**5**) в 10 мл ацетонитрила прибавляли по каплям 0.1 мл (1.2 ммоль) пирролидина и раствор кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота 4 ч. Растворитель упаривали в вакууме, из масляного остатка продукт извлекали несколькими порциями сухого эфира. После упаривания эфира получали 0.11 г (выход 50%) очищенного 1-(цитизин-12-ил)-4-(пирролидин-1-ил)-2-бутина (**6**) в виде масла.

Nicolotti O., C. Boido C., Sparatore F., Carotti A. // *Farmaco*. – 2002. – Vol. 57. – P. 469-478.

Хакимова Т.В., Пухлякова О.А., Шавалеева Г.А., Фатыхов А.А., Васильева Е.В., Стирхин Л.В. // *ХПС*. – 2001. – № 4. – С. 301-305.

#### *N*-(2-Хлорпиридин-6-ил)цитизин, *N*-(2-хлорпирозин-6-ил)цитизин



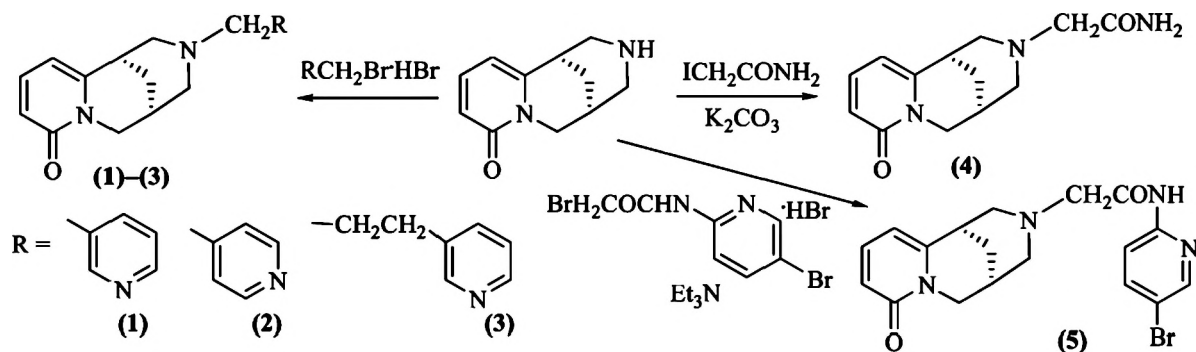
К раствору 0.57 (3 ммоль) цитизина в 2 мл ДМФА в ампуле добавляли 0.44 г (3 ммоль) 2,6-дихлорпиридина и 0.4 мл триэтиламина. Ампулу запаивали и нагревали 4 ч

при 120 °С. После охлаждения к реакционной смеси прибавляли 3 мл 1 М раствора NaOH. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали несколько раз водой и сушили. Получали 0.40 г (выход 42%) *N*-(2-хлорпиридин-6-ил)цитизина, после кристаллизации из эфира т. пл. 198–203 °С.

Смесь 0.57 (3 ммоль) цитизина, 0.45 г (3 ммоль) 2,6-дихлорпиперазина, 0.4 мл триэтиламина и 2 мл ДМФА нагревали в запаянной ампуле 3 ч при 140 °С. После охлаждения к реакционной смеси прибавляли 3 мл 1 М раствора NaOH и экстрагировали хлористым метилом. После упаривания растворителя получали воскообразный продукт, из которого после промывки эфиром выделяли 0.66 г (выход 72%) кристаллического *N*-(2-хлорпиперазин-6-ил)цитизина. т. пл. 158–161 °С.

*Carbonnelle E., Sparatore F., Canu-Boido C., Salvagno C., Baldani-Guerra B., Terstappen G., Zwart R., Vijverberg H., Clementi F., Gotti C. // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 471. – P. 85-96.*

***N*-(Пиридин-3-ил)метилцитизин, *N*-(пиридин-4-ил)метилцитизин, *N*-(3-(пиридин-3-ил)пропил)цитизин, 2-(цитизин-12-ил)ацетамид, *N*-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(цитизин-12-ил)ацетамид**



В стеклянной ампуле к раствору 0.57 г (3 ммоль) цитизина в 8 мл ацетонитрила добавляли в атмосфере азота 1 ммоль гидробромида соответствующего бромалкилпиридина. Ампулу запаивали и нагревали при 100 °С в течение 36 ч. После охлаждения ампулу вскрывали, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. К остатку добавляли раствор кислоты, кислый раствор промывали эфиром, затем подщелачивали и экстрагировали  $CH_2Cl_2$ . Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали досуха. Остаток очищали перекристаллизацией из эфира или колоночной хроматографией на окиси алюминия в случае соединения (3). Получали соединения (1) (выход 64%; т. пл. 128–129 °С), (2) (выход 57%; т. пл. 121–122 °С) и (3) (выход 45%; масло).

В стеклянной ампуле к раствору 0.57 г (3 ммоль) цитизина в 6 мл ацетонитрила добавляли в атмосфере азота 0.56 г (3 ммоль) 2-иодацетамида и 0.41 г (3 ммоль) безводного карбоната калия. Ампулу запаивали и нагревали при 100 °С в течение 7 ч. После охлаждения ампулу вскрывали, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. К остатку добавляли раствор кислоты, кислый раствор промывали эфиром, затем подщелачивали и экстрагировали  $CH_2Cl_2$ . Экстракт сушили



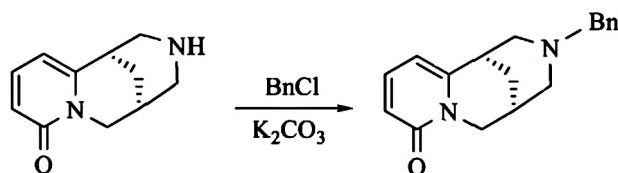
сульфатом натрия, затем упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из ацетона. Получали с выходом 81% 2-(цитизин-12-ил)ацетамид (**4**), т. пл. 173–174 °С.

К перемешиваемой суспензии 1.50 г (4 ммоль) гидробромида *N*-(5-бромпиридин-2-ил)-2-бромацетамида в 10 мл абсолютного 1,4-диоксана добавляли 1.21 г (12 ммоль) триэтиламина, 0.76 г (4 ммоль) цитизина и полученную смесь нагревали 3 ч при 70 °С. По окончании реакции осадок гидробромида триэтиламина отфильтровывали, промывали подогретым диоксаном и объединенный фильтрат отгоняли. Полученный масляобразный остаток растирали с гексаном и образующийся порошок перекристаллизовывали из смеси бензола и гексана (1:1). Получали 1.14 г (выход 71%) соединения (**5**) в виде кристаллического вещества белого цвета. т. пл. 171–173 °С.

*Tasso B., Boido C.C., Terranova E., Gotti C., Riganti L., Clementi F., Artali R., Bombieri G., Meneghetti F., Sparatore F. // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52. – P. 4345-4357.*

*Кулаков И.В. // ХПС. – 2010. – № 1. – С. 59-60.*

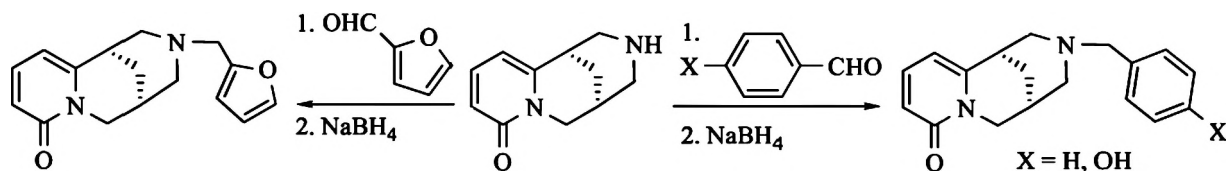
### *N*-Бензилцитизин



К раствору 300 мг (1.58 ммоль) цитизина в 25 мл ацетона, предварительно высушенного над безводным карбонатом калия, добавляли 400 мг карбоната калия. К этой смеси при кипении в течение 1 ч прибавляли по каплям раствор 207 мг (1.64 ммоль) бензилхлорида в 25 мл ацетона и образовавшуюся реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 36 ч. Затем смесь фильтровали и растворитель отгоняли. Кристаллический остаток экстрагировали горячим эфиром (2x25 мл), эфир упаривали и остаток перекристаллизовывали из петroleйного эфира (т. кип. 60–70 °С). Получали 222 мг (выход 50%) продукта в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 142–144 °С.

*Van Tamelen E.E., Baran J.S. // J. Am. Chem. Soc. – 1958. – Vol. 80. – P. 4659-4670.*

### *N*-Бензилцитизин, *N*-(4-гидроксibenзил)цитизин, *N*-(фуран-2-илметил)цитизин

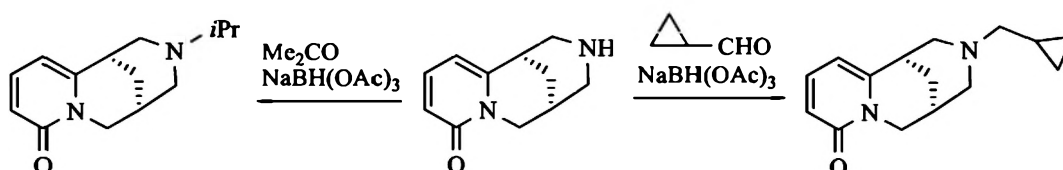


Смесь 0.01 моль цитизина и 0.012 моль соответствующего альдегида в 30 мл бензола кипятили с обратным холодильником 6 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку прибавляли 20 мл метанола и добавляли при охлаждении 5 г боргидрида натрия. Через 1 ч растворитель отгоняли, к остатку добавляли 20 мл воды и водный

слой истощивающе экстрагировали хлороформом. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – от чистого хлороформа до смеси хлороформа и метанола 9:1). Выделенный продукт кристаллизовали из ацетона или метанола. Получали *N*-бензилцитизин (выход 80%; т. пл. 150–151 °С), *N*-(4-гидроксибензил)цитизин (выход 50%; т. пл. 225–226 °С), *N*-(фуран-2-илметил)цитизин (выход 50%; т. пл. 213–215 °С).

Рахимов Ш.Б., Виноградова В.И., Мирзаев Ю.Р., Выпова Н.Л., Казанцева Д.С. // ХПС. – 2006. – № 4. – С. 373-378.

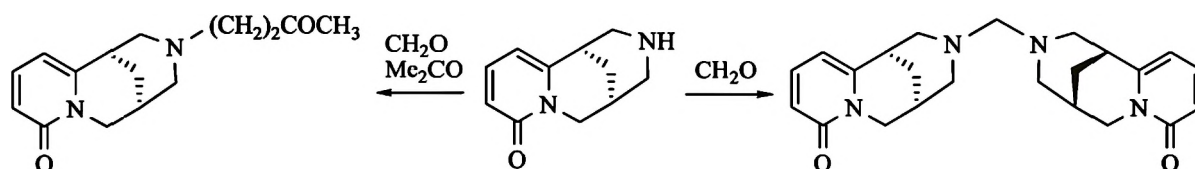
### *N*-(Циклопропилметил)цитизин, *N*-изопропилцитизин



К раствору 2.05 г (10.7 ммоль) (–)-цитизина в 30 мл безводного ТГФ в атмосфере азота добавляли в один прием 1.6 мл (21.4 ммоль) циклопропанкарбосальдегида, 0.92 мл (16.1 ммоль) ледяной уксусной кислоты и 3.4 г (16.1 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали 18 ч в атмосфере азота, затем добавляли 1 М раствор NaOH до pH ~11. Двухфазную систему экстрагировали эфиром (3x50 мл), затем объединенный экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток в виде масла подкисляли 2 М раствором соляной кислоты до pH 1, затем добавляли 2 М раствор NaOH до pH 11 и водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 мл). Объединенный экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Получали 2.23 г *N*-(циклопропилметил)цитизина в виде бесцветного вещества (т. пл. 92.5–94.5 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -172.4$  (с 0.55, CHCl<sub>3</sub>)). Аналогично из цитизина и ацетона получали с выходом 92% *N*-изопропилцитизин в виде бесцветного масла,  $[\alpha]_D^{20} = -144.4$  (с 2.44, CHCl<sub>3</sub>).

Johansson M.J., Schwartz L., Amedjkouh M., Kann N. // Tetrahedron Asymmetry. – 2004. – Vol. 15. – P. 3531-3538.

### Бис(*N*-цитизинил)метан, моногидрат бис(*N*-цитизинил)метана, *N*-(3-оксобутил)цитизин



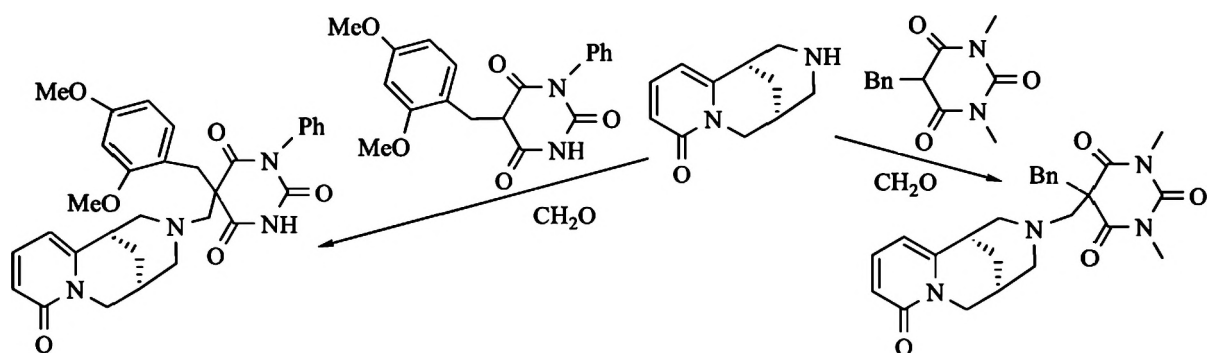
К раствору 0.5 г цитизина в 5 мл растворителя (этанол, метанол, гексан, хлороформ, диоксан, вода) добавляли 0.25 мл 30%-ного формалина. Смесь оставляли при комнатной температуре на 4–6 ч, растворитель отгоняли и реакционную смесь делили на колонке с силикагелем. Получали 0.3 г (выход 70%) бис(*N*-цитизинил)метана, т. пл. 210–215 °С.

Смесь 0.16 г (0.84 ммоль) цитизина, 50 мл эфира и 0.08 мл (0.84 ммоль) 30%-ного формалина выдерживали 4 ч при комнатной температуре, затем растворитель частично отгоняли, а выпавшие кристаллы отфильтровывали. Получали 0.17 г моногидрата бис(*N*-цитизинил)метана, т. пл. 131–132 °С.

К раствору 5.0 г (0.026 моль) цитизина в 30 мл ацетона добавляли 2.5 мл (0.026 моль) 30%-ного формалина. Смесь оставляли при комнатной температуре на 6 ч и выпавший осадок отфильтровывали. Получали 3.3 г продукта. Растворитель отгоняли, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – сначала чистый хлороформ, затем смесь хлороформа и метанола 4:1). Дополнительно выделяли еще 2.67 г продукта. общий выход *N*-(3-оксобутил)цитизина 87%, т. пл. 113–115 °С.

Рахимов Ш.Б., Шашков А.С., Виноградова В.И. // ХПС. – 2006. – № 6. – С. 579-580.

### 1,3-Диметил-5-бензил-5-(*N*-цитизинил)метилбарбитуровая кислота, 1-фенил-5-(2,4-диметоксибензил)-5-(*N*-цитизинил)метилбарбитуровая кислота

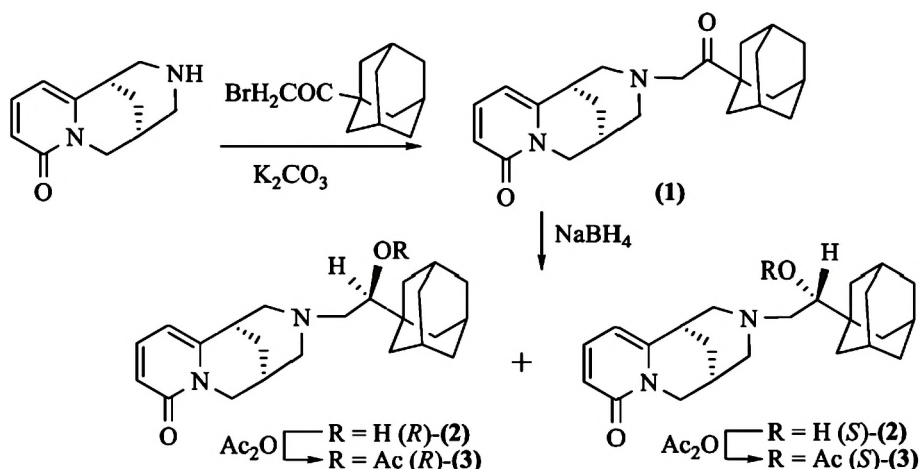


К смеси 0.01 моль 1,3-диметил-5-бензилбарбитуровой кислоты и 2.1 г (0.011 моль) цитизина добавляли 2 мл спирта, 30 мл воды и перемешивали при нагревании не выше 45 °С до полного растворения. Раствор охлаждали до комнатной температуры и прибавляли при перемешивании 2.1 мл 20%-ного водного раствора формальдегида (0.014 моль). Реакционную смесь оставляли на 1 ч, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 40%-ным спиртом и сушили. Получали с выходом 92% 1,3-диметил-5-бензил-5-(*N*-цитизинил)метилбарбитуровую кислоту в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 183–184 °С.

Растворяли 1.76 г (0.005 моль) 1-фенил-5-(2,4-диметоксибензил)барбитуровой кислоты и 1.25 г (0.007 моль) цитизина в 5 мл спирта и 25 мл воды. Прибавляли 0.15 мл уксусной кислоты до pH ~7, а затем 1.5 мл 20%-ного водного раствора формальдегида (0.01 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 24 ч при 10 °С, затем выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, 40%-ным спиртом и сушили. Получали с выходом 63% 1-фенил-5-(2,4-диметоксибензил)-5-(*N*-цитизинил)метилбарбитуровую кислоту в виде кристаллов белого цвета. т. пл. 148 °С.

Краснов К.А., Карцев В.Г., Горовой А.С. // ХПС. – 2000. – № 2. – С. 152-156.

*N*-(2-(1-Адамантил)-2-оксоэтил)цитизин, (*R*)-*N*-(2-(1-адамантил)-2-гидроксиэтил)цитизин, (*S*)-*N*-(2-(1-адамантил)-2-гидроксиэтил)цитизин, (*R*)-*N*-(2-(1-адамантил)-2-ацетоксиэтил)цитизин, (*S*)-*N*-(2-(1-адамантил)-2-ацетоксиэтил)цитизин



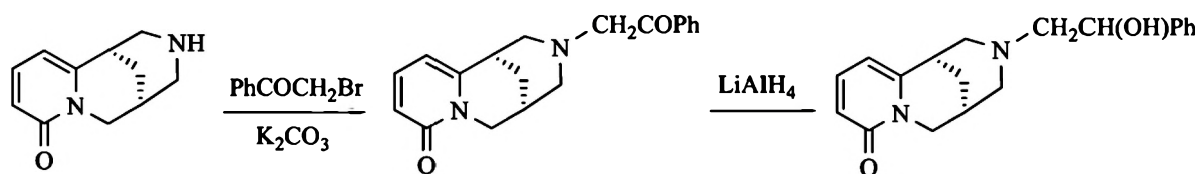
К смеси 0.37 г (1.94 ммоль) цитизина и 0.60 г (4.34 моль) свежепрокаленного карбоната калия в 20 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании и кипении прибавляли по каплям в течение 30 мин раствор 0.50 г (1.94 ммоль) 1-адамантилбромметилкетона в 10 мл безводного ацетона. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 4 ч, после чего осадок отфильтровывали, промывали 30 мл хлороформа и объединенный фильтрат упаривали при пониженном давлении. Получали 0.71 г (выход 99%) *N*-(2-(1-адамантил)-2-оксоэтил)цитизина (1) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 146–148 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -171.8$  (с 3.1,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору 0.12 г (3.20 ммоль) боргидрида натрия в 20 мл изопропанола при комнатной температуре и перемешивании прибавляли по каплям в течение 1 ч раствор 0.58 г (1.60 ммоль) кетона (1) в 50 мл метанола. Реакционную массу перемешивали 5 ч, добавляли 5 мл безводного ацетона и перемешивали еще 15 мин. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток растворяли в 70 мл хлороформа, полученный раствор пропускали через слой окиси алюминия (2 см). После упаривания растворителя при пониженном давлении получали 0.58 г (выход 58%) светло-желтых кристаллов, представляющих собой смесь диастереомеров (*S*)-2 и (*R*)-2 в соотношении 13:7.

К 0.45 г (1.22 ммоль) смеси диастереомеров (*S*)-2 и (*R*)-2 в 45 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли 5 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида, 1 мл *para*-толуолсульфокислоты и кипятили 5 ч. После удаления при пониженном давлении растворителя и непрореагировавшего реагента остаток растворяли в 75 мл хлороформа и промывали водой (3х20 мл). Органический слой сушили безводным сульфатом натрия, затем упаривали при пониженном давлении. Получали 0.47 г (выход 93%) смеси диастереомеров (*S*)-3 и (*R*)-3 в соотношении 13:7 в виде коричневого масла. Смесь изомеров разделяли методом ВЭЖХ на силикагеле (элюент –  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$  13:7:1). Выделяли соединения (*R*)-3 (т. пл. 163–164 °С) и (*S*)-3.

Шишкин Д.В., Мухамедьярова Э.Р., Байбулатова Н.З., Докичев В.А., Томилов Ю.В. // ХПС. – 2007. – № 3. – С. 244–247.

***N*-(2-Оксо-2-фенилэтил)цитизин, *N*-(2-гидрокси-2-фенилэтил)цитизин**

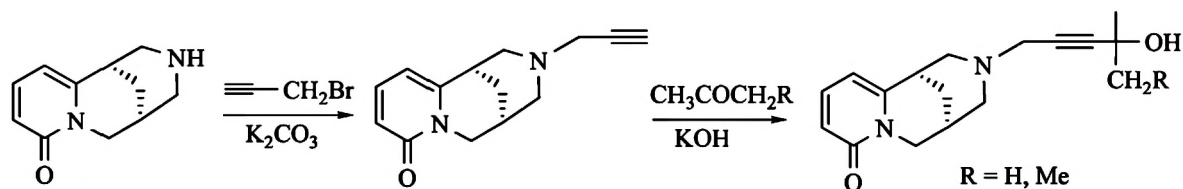


К смеси 1.00 г (5.26 ммоль) цитизина и 1.26 г (9.17 моль) свежепрокаленного карбоната калия в 30 мл безводного ацетона при интенсивном перемешивании и кипении прибавляли по каплям в течение 30 мин раствор 1.05 г (5.27 ммоль) бромацетофенона в 10 мл безводного ацетона. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 1 ч, после чего осадок отфильтровывали, промывали 30 мл хлороформа и объединенный фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из бензола. Получали 1.55 г (выход 95%) *N*-(2-оксо-2-фенилэтил)цитизина в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 130–131 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -188.3$  (с 3.3, CHCl<sub>3</sub>)).

К 2.080 мл 1.56 М эфирного раствора алюмогидрида лития, охлажденного до 0 °С, прибавляли по каплям в течение 15 мин в токе аргона 0.50 г (1.62 ммоль) *N*-(2-оксо-2-фенилэтил)цитизина в 10 мл безводного дихлорметана и при перемешивании выдерживали смесь при 0 °С в течение 2 ч. По окончании добавляли 0.5 мл 20%-ного раствора NaOH, осадок отфильтровывали и промывали горячим хлороформом (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали. Получали 0.49 г (выход 98%) кристаллического *N*-(2-гидрокси-2-фенилэтил)цитизина в виде смеси диастереомеров в соотношении ~1:1, т. пл. 142–143 °С.

Шишкин Д.В., Шаймуратова А.Р., Лобов А.Н., Байбулатова Н.З., Спирихин Л.В., Юнусов М.С., Макара Н.С., Басченко Н.Ж., Докичев В.А. // ХПС. – 2007. – № 3. – С. 244–247.

**3-(*N*-Цитизинил)пропин, 5-(*N*-цитизинил)-2-метил-3-пентин-2-ол, 6-(*N*-цитизинил)-3-метил-4-гексин-3-ол**



К смеси 2.0 г цитизина и 1.5 г поташа в 30 мл безводного ацетона при постоянном перемешивании и охлаждении до 0 °С в течение 1 ч прибавляли по каплям 1.9 г пропаргилбромид. После окончания прибавления смесь нагревали при 50 °С в течение 6 ч, затем осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Получали 1.48 г (выход 65%) 3-(*N*-цитизинил)пропина.

К смеси 0.25 г ацетона и 0.24 г технического KOH в 50 мл сухого бензола при перемешивании и охлаждении прибавляли по каплям раствор 1.0 г 3-(*N*-цитизинил)пропина в 5 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре

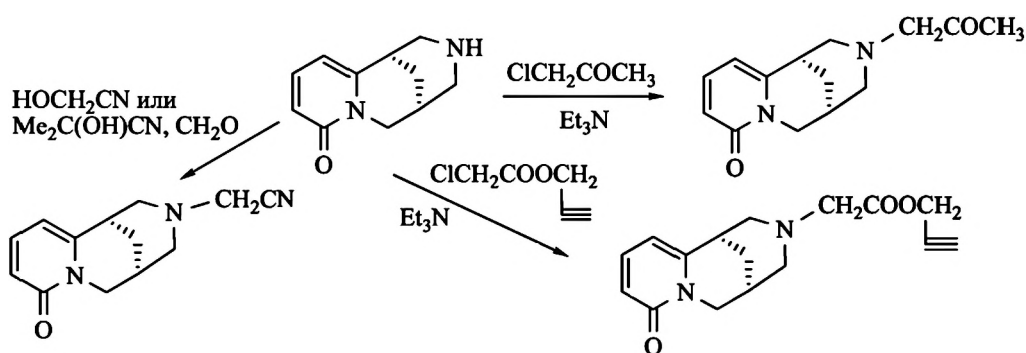


4 ч, затем добавляли воду, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали бензолом. Объединенные бензольные вытяжки сушили сульфатом натрия и растворитель упаривали. Твердый остаток перекристаллизовывали, получали 0.64 г (выход 51%) 5-(*N*-цитизинил)-2-метил-3-пентин-2-ола, т. пл. 117 °С. В присутствии катализатора (18-краун-6) выход ~70%.

Аналогично из 0.32 г метилэтилкетона, 0.24 г KOH и 1.0 г 3-(*N*-цитизинил)пропина получали 0.67 г (выход 51%) 6-(*N*-цитизинил)-3-метил-4-гексин-3-ола, т. пл. 119–120 °С. В присутствии катализатора выход 70%.

Нуркенов О.А., Байкенова Г.Г., Турдыбеков Д.М., Ибраев М.К., Газалиев А.М., Турдыбеков К.М. // Ж. общ. хим. – 2006. – Т. 76. – С. 132-134.

***N*-(Цианометил)цитизин, *N*-ацетонилцитизин, пропаргиловый эфир  
2-(*N*-цитизинил)уксусной кислоты**



а. К раствору 0.026 моль цитизина в 10 мл дистиллированной воды при  $-5^\circ\text{C}$  и при перемешивании прибавляли по каплям 0.05 моль нитрила гликолевой кислоты. Смесь перемешивали 1 ч при охлаждении, затем 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали бензолом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Получали с выходом 90.5% *N*-(цианометил)цитизин, т. пл. 183–184 °С.

б. К смеси 0.015 моль ацетонциангидрина и формалина, содержащего 0.015 моль формальдегида, прибавляли 5 мл 10%-ного раствора карбоната калия, охлаждали до  $5-10^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали 5 ч, поддерживая pH в районе 8–10 прибавлением раствора карбоната калия. Затем к смеси прибавляли по каплям 0.01 моль цитизина в 5 мл дистиллированной воды, образовавшуюся смесь перемешивали 2 ч, затем ее экстрагировали бензолом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали. Получали 1.7 г (выход 77.5%) *N*-(цианометил)цитизина с т. пл. 182–184 °С.

К раствору 5.13 г цитизина и 2.73 г триэтиламина в 150 мл сухого бензола при перемешивании и  $50^\circ\text{C}$  прибавляли по каплям 3.73 г хлорацетона. После полного прибавления реакционную смесь перемешивали 5 ч при  $50^\circ\text{C}$ . Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Твердый остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали кристаллический *N*-ацетонилцитизин (4.65 г, выход 70%), т. пл. 113–114 °С.

К раствору 1.3 г цитизина в бензоле прибавляли 0.71 г триэтиламина и при постоянном перемешивании медленно прибавляли по каплям 0.93 г пропаргилового эфира

хлоруксусной кислоты. После полного прибавления смесь кипятили при перемешивании с обратным холодильником 5 ч. Осадок гидрохлорида отфильтровывали, фильтрат упаривали. Получали пропаргиловый эфир 2-(цитизин-12-ил)уксусной кислоты в виде густого масла, закристаллизовавшегося при стоянии. Выход продукта 1.5 г (76%), т. пл. 74–75 °С.

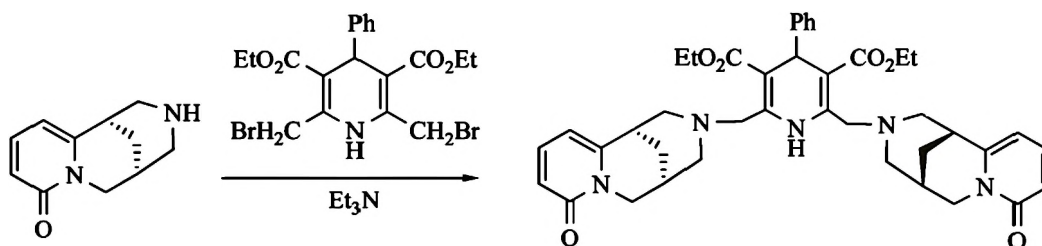
Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Канахин А.В., Кабиева С.К., Журинов М.Ж. // Ж. общ. хим. – 1996. – Т. 66. – С. 349-350.

Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Турдыбеков К.М., Шалбаева А.Б., Аубакирова А., Журинов М.Ж. // Ж. общ. хим. – 1999. – Т. 69. – С. 675-678.

Аубакирова А.Ж., Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Нуркенов О.А., Кудайбергенова С.Ж., Байкенова Г.Г. // Ж. общ. хим. – 2001. – Т. 71. – С. 695.

Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Турдыбеков К.М., Букеева А.Б., Кулаков И.В. // Ж. общ. хим. – 2003. – Т. 73. – С. 1015-1017.

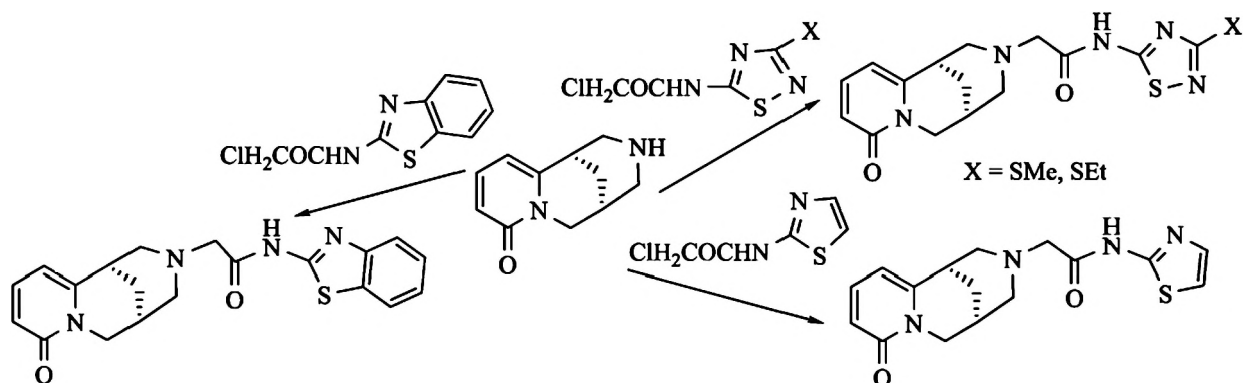
### Диэтиловый эфир 2,6-бис(цитизин-12-илметил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору 2.05 г (4.2 ммоль) диэтилового эфира 2,6-бис(бромметил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты в 50 мл абсолютного бензола добавляли 1.27 г (12.6 ммоль) триэтиламина и 1.60 г (8.4 ммоль) цитизина. Смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок гидробромида триэтиламина отфильтровывали и промывали бензолом. Объединённый раствор упаривали, остаток растирали в ледяной воде до порошкообразного состояния, отфильтровывали и сушили. Полученный светло-жёлтый порошок растворяли в 10 мл бензола и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – бензол). Полученный бензольный раствор выливали в тройной избыток гексана, растворитель декантировали, выпавший маслообразный осадок кристаллизовали два раза из смеси гексана и бензола (4:1). Получали 2.16 г (выход 73%) продукта в виде белого кристаллического вещества с т. пл. 208–210 °С.

Кулаков И.В., Турдыбеков Д.М. // Хим. гетероцикл. соед. – 2010. – № 7. – С. 1039-1043.

***N*-(3-Метилтио-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-(*N*-цитизинил)ацетамид, *N*-(3-этилтио-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-(*N*-цитизинил)ацетамид, *N*-(тиазол-2-ил)-2-(*N*-цитизинил)ацетамид, *N*-(бензотиазол-2-ил)-2-(*N*-цитизинил)ацетамид**

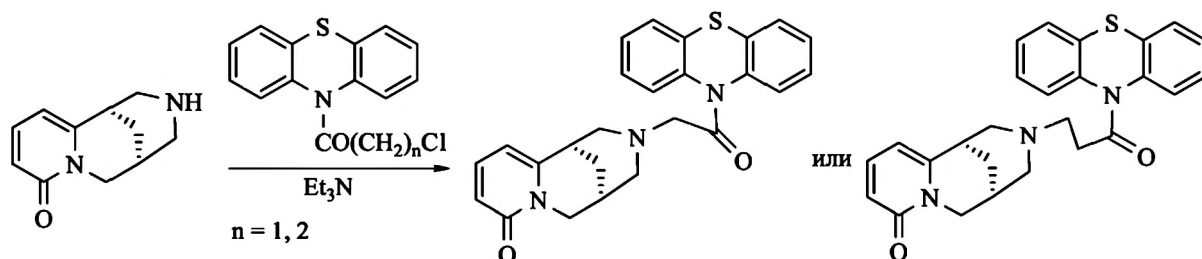


Смесь 2 ммоль цитизина и 1 ммоль замещенного 2-хлорацетамида кипятили 4 ч в 15 мл абсолютного бензола. Растворитель упаривали, остаток промывали водой и перекристаллизовывали из гексана. Получали *N*-(3-метилтио-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-(*N*-цитизинил)ацетамид (выход 93%; т. пл. 171–173 °С), *N*-(3-этилтио-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-2-(*N*-цитизинил)ацетамид (выход 82%; т. пл. 115–117 °С), *N*-(тиазол-2-ил)-2-(*N*-цитизинил)ацетамид (выход 63%; т. пл. 190–191 °С) и *N*-(бензотиазол-2-ил)-2-(*N*-цитизинил)ацетамид (выход 79%; т. пл. 125–127 °С (из смеси бензола и эфира 1:1)).

Сапрыкина В.А., Виноградова В.И., Амбарцумова Р.Ф., Ибрагимов Т.Ф., Султанкулов А., Шахидоятов Х.М. // ХПС. – 2004. – № 6. – С. 479–480.

Сапрыкина В.А., Виноградова В.И., Амбарцумова Р.Ф., Ибрагимов Т.Ф., Шахидоятов Х.М. // ХПС. – 2006. – № 4. – С. 379–380.

**1-(Фенотиазин-10-ил)-2-(цитизин-12-ил)этан-1-он, 1-(фенотиазин-10-ил)-3-(цитизин-12-ил)пропан-1-он**

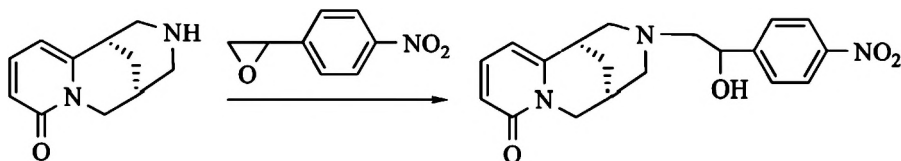


К смеси 0.95 г (5 ммоль) цитизина и 1.38 г (5 ммоль) 10-(2-хлорацетил)фенотиазина в 7 мл толуола добавляли 2.02 г (20 ммоль) триэтиламина и смесь кипятили 3ч. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растирали в петролейном эфире. Для очистки продукт пропускали через колонку с силикагелем и окисью алюминия (1:1), элюируя бензолом. При разбавлении бензольного раствора тройным количеством гексана выпадал белый кристаллический продукт. Его отфильтровывали и получали с выходом 75% 1-(фенотиазин-10-ил)-2-

(цитизин-12-ил)этан-1-он, т. пл. 99–100 °С. Аналогично из 0.95 г (5 ммоль) цитизина с выходом 72% получали 1-(фенотиазин-10-ил)-3-(цитизин-12-ил)пропан-1-он, т. пл. 70–72 °С.

Кулаков И.В., Айнабаев А.А., Нуркенов О.А., Газалиев А.М. // Ж. прикл. хим. – 2008. – Т. 81. – С. 274-277.

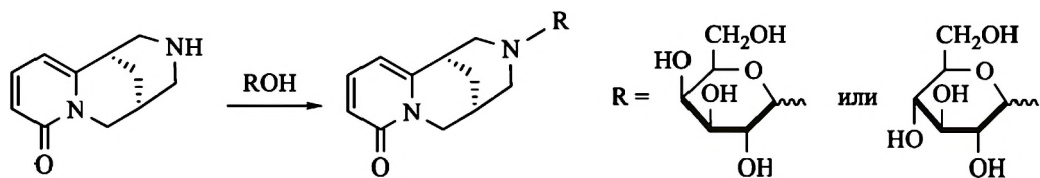
### 1-(4-Нитрофенил)-2-(*N*-цитизинил)этанол



К 0.023 моль 4-нитрофенилоксирана, растворенного в 30 мл метанола при перемешивании добавляли 0.023 моль цитизина. Температуру реакционной среды доводили до 60 °С, перемешивали 5 ч, затем метанол отгоняли, а остаток перекристаллизовывали из бензола. Получали 5.42 г (выход 66.4%) продукта, т. пл. 200–202 °С.

Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Ибрагимов Б., Кокжалова Б.З., Шалбаева А.Б., Турдыбеков К.М., Журинов М.Ж., Гуляев А.Е. // Ж. общ. хим. – 1998. – Т. 68. – С. 328-331.

### *N*-(β-*D*-Галактопиранозил)цитизин, *N*-(β-*D*-глюкопиранозил)цитизин



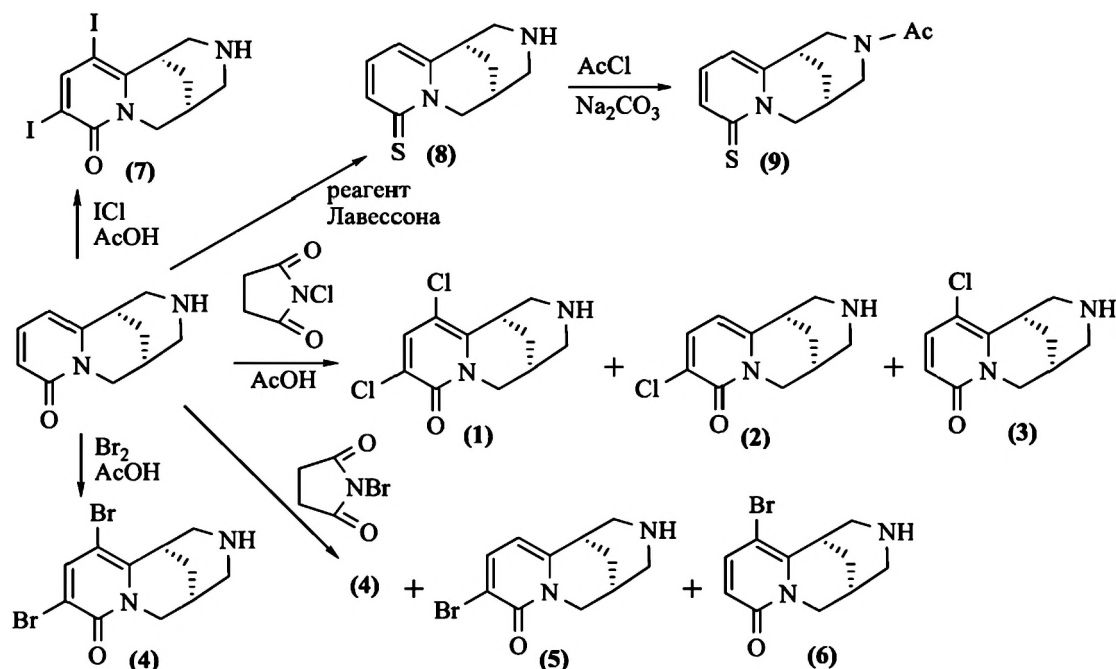
В перемешиваемый раствор 1.80 г (0.01 моль) *D*-галактозы в 15 мл абсолютного этанола добавляли 1.90 г (0.01 моль) цитизина и реакционную смесь перемешивали 8 ч при 70 °С. При охлаждении до –10 °С выпадали кристаллы белого цвета, которые отфильтровывали и промывали ацетоном. Получали 2.62 г (выход 74%) *N*-(β-*D*-галактопиранозил)цитизина, т. пл. 188–189 °С (из смеси изопропанола и этанола).

Почти аналогично получали продукт из *D*-глюкозы, но нагревание осуществляли в течение 5 дней. Сырой продукт сушили в эксикаторе над фосфорным ангидридом в течение 3 дней, затем кристаллизовали из ацетонитрила. Выход 90%, т. пл. 183–184 °С.

Кулаков И.В. // ХПС. – 2008. – № 6. – С. 596-597.

### 3.4.3. Функционализация 2-пиридинового ядра цитизина

(-)-3,5-Дихлорцитизин, (-)-3-хлорцитизин, (-)-5-хлорцитизин, (-)-3,5-дибромцитизин, (-)-3-бромцитизин, (-)-5-бромцитизин, (-)-3,5-диiodцитизин, (-)-тиоцитизин, (-)-12-ацетилтиоцитизин



К перемешиваемому раствору 190.2 мг (1.00 ммоль) (-)-цитизина в 10 мл 60%-ной водной уксусной кислоты при температуре кипения в течение 10 мин прибавляли по каплям раствор 280.2 мг (2.10 ммоль) *N*-хлорсукцинимид в 10 мл 60%-ной уксусной кислоты. После прибавления смесь кипятили при перемешивании в течение 1.5 ч, затем растворитель удаляли в вакууме при температуре бани 70 °С. Остаток обрабатывали 10 мл 10%-ного раствора NaOH и полученный водный раствор экстрагировали хлороформом (4x10 мл). Объединенный экстракт сушили MgSO<sub>4</sub> (3 г), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме при температуре бани 45 °С. Получали 304 мг вязкого масла желтого цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1). Выделяли 249.8 мг (выход 83%) 3,5-дихлорцитизина (1) в виде вязкого масла бледно-желтого цвета ( $R_f = 0.38$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -38.6$  ( $c$  0.3, MeOH)).

К перемешиваемому раствору 570.9 мг (3.00 ммоль) цитизина в 10 мл 60%-ной уксусной кислоты при температуре кипения в течение 8 мин прибавляли по каплям раствор 401.0 мг (3.00 ммоль) *N*-хлорсукцинимид в 10 мл 60%-ной уксусной кислоты. Смесь кипятили при перемешивании в течение 1 ч, затем растворитель удаляли в вакууме при температуре бани 70 °С, получая 1517 мг желтоватого вязкого масла. Его разделяли хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>/MeOH 10:1). Выделяли 35.6 мг (выход 5%) 3,5-дихлорцитизина (1) в виде бесцветного вязкого масла, 270.0 мг (40%) 3-хлорцитизина (2) в виде желтоватого вязкого масла и 175.8 мг (26%) 5-хлорцитизина (3) в виде кристаллического порошка желтого цвета.



К перемешиваемому раствору 190.2 мг (1.00 ммоль) цитизина в 25 мл уксусной кислоты при комнатной температуре прибавляли по каплям раствор 0.20 мл (622 мг, 3.91 ммоль) брома в 3 мл уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 3 ч, затем добавляли 100 мл ледяной воды и смесь энергично перемешивали еще в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали, отфильтрованное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (2x10 мл). После высушивания в вакууме твердое вещество оранжевого цвета (394 мг) суспендировали в смеси этанола (6 мл) и воды (4 мл). Перемешиваемую суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 5 мин и полученный раствор охлаждали до 5 °С. Кристаллический осадок собирали, промывали диэтиловым эфиром (2x10 мл) и сушили в вакууме над фосфорным ангидридом, получая гидробромид 3,5-дибромцитизина в виде бесцветных игл, т. пл. 220–226 °С (с разложением). Его (179 мг, 0.42 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, затем добавляли 20 мл воды и 2 мл 10%-ного водного раствора гидроксида натрия. После интенсивного перемешивания двухфазной системы, добавляли 10 мл дихлорметана, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x30 мл). Объединенные органические фазы сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (3 г), фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  5:1). Выделяли 134 мг (выход 92%) 3,5-дибромцитизина (**4**) в виде бесцветного твердого вещества, т. пл. 108–110 °С.

К перемешиваемому раствору 951 мг (5.00 ммоль) цитизина в 20 мл 60%-ной уксусной кислоты при температуре кипения в течение 15 мин прибавляли по каплям раствор 890.4 мг (5.00 ммоль) *N*-бромсукцинимид в 30 мл 60%-ной уксусной кислоты. Смесь кипятили при перемешивании в течение 2 ч, затем растворитель удаляли в вакууме при температуре бани 75 °С, получали 2960 мг вязкого масла коричневого цвета. Его разделяли хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1). Выделяли 90.8 мг (выход 5%) 3,5-дибромцитизина (**4**) в виде бесцветного вещества с т. пл. 108–110 °С, 362.3 мг (27%) 3-бромцитизина (**5**) в виде бесцветного вещества (т. пл. 51–53 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -83.3$  (с 0.2, MeOH)) и 364.9 мг (27%) 5-бромцитизина (**6**) в виде вещества бледно-желтого цвета (т. пл. 103–106 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -10.9$  (с 0.2, MeOH)).

К перемешиваемому раствору 190.2 мг (1.00 ммоль) цитизина в 10 мл уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 8 мин прибавляли по каплям раствор 1.38 г (8.50 ммоль) хлорида иода (I) в 10 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре, затем к ней добавляли 20 мл ледяной воды и энергично перемешивали еще 16 ч при комнатной температуре. Кристаллический осадок отфильтровывали на фильтре, промывали диэтиловым эфиром (2x5 мл), сушили над фосфорным ангидридом и перекристаллизовывали из 10 мл этанола. Получали 470 мг (выход 98%) 3,5-дииодцитизина (**7**) в виде кристаллов оранжевого цвета (т. пл. 198–202 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{20} = -11.2$  (с 0.2, MeOH)).

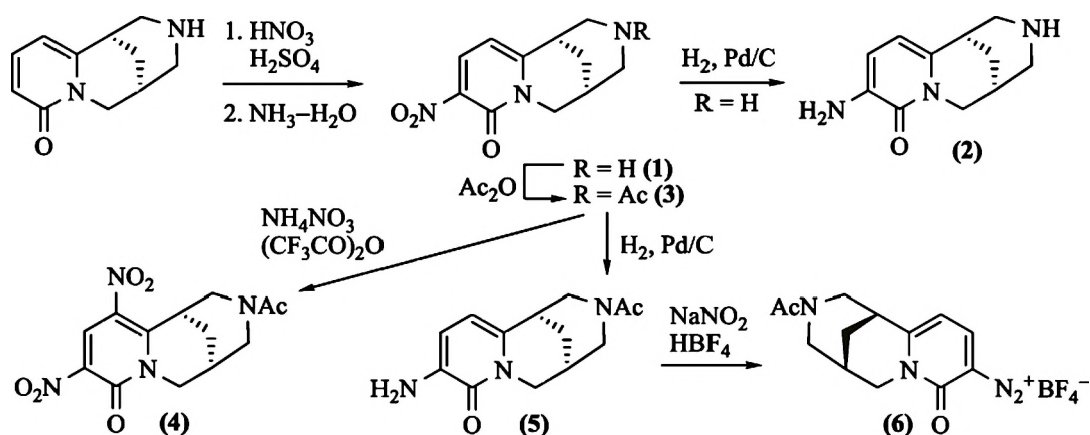
Смесь 193 мг (1.00 ммоль) цитизина и 0.50 ммоль реагента Лавессона помещали в стеклянную трубку и тщательно перемешивали с помощью шпателя. Стеклянную трубку размещали в алюминиевом кожухе внутри микроволновой печи (800 Вт) и подвергали микроволновому излучению в течение 3 мин. Окрашенный сырой продукт растворяли в 50 мл хлороформа, полученный раствор фильтровали и растворитель упаривали. Остаток (3 мл) наносили на колонку с 3 г окиси алюминия и элюировали смесью  $\text{CHCl}_3/$

MeOH (40:1). Выделяли чистый тиоцитизин (**8**) (78.5 мг, выход 37%) в виде кристаллов бледно-желтого цвета (т. пл. 163–165 °C;  $R_f = 0.45$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -244.7$  (с 0.2, MeOH)).

К перемешиваемому раствору 50.9 мг (0.25 ммоль) соединения (**8**) в 8 мл дихлорметана добавляли 212 мг (2.00 ммоль) карбоната натрия, 10 мг (0.08 ммоль) 4-диметиламинопиридина, затем прибавляли по каплям раствор 0.02 мл (0.28 ммоль) хлористого ацетила в 2 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре, образовавшуюся суспензию фильтровали и осадок промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме, получая 72.5 мг полукристаллического вещества. Его очищали хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1). Выделяли 41 мг (выход 67%) соединения (**9**) в виде кристаллов желтого цвета (т. пл. 153–155 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -522.9$  (с 0.1, MeOH)).

Imming P., Klaperski P., Stubbs M.T., Seitz G., Gundisch D. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 36. – P. 375-388.

### 3-Нитроцитизин, 3-аминоцитизин, 3-нитро-*N*-ацетилцитизин, 3,5-динитро-*N*-ацетилцитизин, 3-амино-*N*-ацетилцитизин, тетрафторборат *N*-ацетилцитизин-3-диазония



К охлажденному до 0 °C раствору 1.0 г (5.26 ммоль) цитизина в 1.5 мл концентрированной серной кислоты прибавляли по каплям 1.2 мл (19 ммоль) концентрированной азотной кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч, затем охлаждали до 0 °C, добавляли водный аммиак до щелочной реакции среды и экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт сушили, затем упаривали. К остатку добавляли 2.5 мл концентрированной соляной кислоты, раствор кипятили 15 мин, затем охлаждали, добавляли концентрированный раствор аммиака до щелочной реакции и снова экстрагировали хлористым метиленом. После его упаривания получали смесь 3-нитроцитизина (**1**) и 5-нитроцитизина, которую разделяли флэш-хроматографией на силикагеле фирмы Merck (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{концентрированный } \text{NH}_3$  89:10:1). Выделяли 0.950 г (выход 77%) 3-нитроцитизина (**1**) (вещество желтого цвета, т. пл. 211 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -66$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )) и 0.136 г (выход 11%) 5-нитроцитизина (т. пл. 172 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -230$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

Смесь 1.0 г (4.25 ммоль) соединения (1), 20 мл метанола и 0.100 г 10% Pd/C продували азотом и перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч. Суспензию фильтровали через пористый фильтр, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Получали 0.870 г (выход ~100%) 3-аминоцитизина (2) (вещество серого цвета, т. пл. 172 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -26$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)).

Смесь 0.5 г (2.13 ммоль) соединения (1), 2.5 мл пиридина, 0.050 г (0.41 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.9 мл (9.5 ммоль) уксусного ангидрида перемешивали при комнатной температуре 12 ч. По окончании реакции смесь упаривали в вакууме, к остатку добавляли воду, подщелачивали концентрированным раствором аммиака и экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт сушили, затем упаривали. Получали 0.588 г (выход ~100%) 3-нитро-*N*-ацетилцитизина (3) в виде двух конформеров в соотношении 1:2 (вещество желтого цвета, т. пл. 232 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -216$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)).

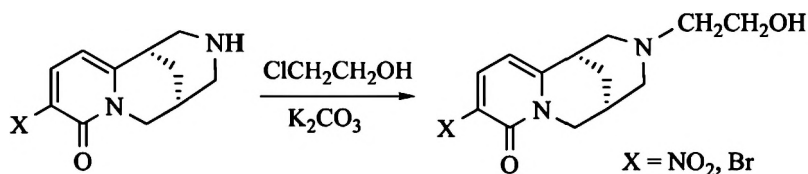
К раствору 0.277 г (1.0 ммоль) соединения (3) в 3 мл хлороформа добавляли при комнатной температуре 0.24 г (3 ммоль) нитрата аммония, затем 3 мл трифторуксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали хлористым метиленом. После упаривания растворителя остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1). Выделяли 0.225 г (выход 70%) 3,5-динитро-*N*-ацетилцитизина (4) (вещество светло-желтого цвета, т. пл. 264 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -461$  (с 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)).

Восстановление 1.0 г (3.61 ммоль) соединения (3) проводили аналогично описанному выше. Получали 0.890 г (выход ~100%) 3-амино-*N*-ацетилцитизина (5) (вещество белого цвета, т. пл. 253 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -118$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)).

К 0.5 г (2 ммоль) соединения (5) в 5 мл 50%-ного водного раствора тетрафторбората водорода добавляли при 0 °C 0.140 г (2 ммоль) нитрита натрия. Смесь перемешивали 30 мин при 0 °C, затем фильтровали. К фильтрату добавляли 10 мл метанола и 25 мл эфира. Выпавший продукт отфильтровывали, промывали 15 мл эфира и сушили в вакууме (~0.04 мм рт. ст.) при 50 °C в течение 15 ч. Получали 0.500 г (выход 71%) тетрафторбората *N*-ацетилцитизин-3-дiazония (6) в виде вещества желтого цвета, т. пл. 215 °C (с разложением).

Marriere E., Rouden J., Tadino V., Lasne M.-C. // Org. Lett. – 2000. – Vol. 2. – P. 1121-1124.

### 3-Нитро-*N*-(2-гидроксиэтил)цитизин, 3-бром-*N*-(2-гидроксиэтил)цитизин

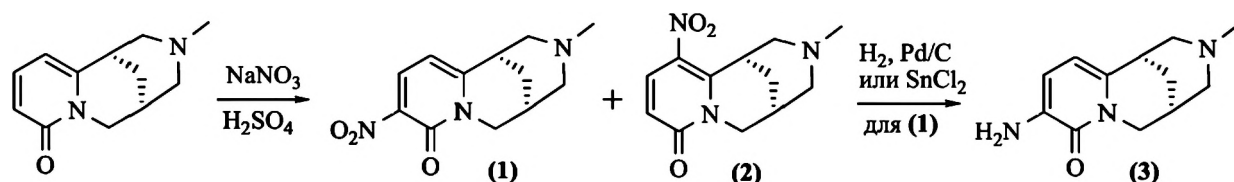


К раствору 0.3 г (1.27 ммоль) 3-нитроцитизина в 10 мл ацетона добавляли 0.5 г (3.8 ммоль) карбоната калия и 1.5 мл (22 ммоль) 2-хлорэтанола. Смесь кипятили с обратным холодильником, по окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу фильтровали и осадок несколько раз промывали горячим ацетоном. Фильтрат и промывки

объединяли и упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – AcOEt/MeOH 9:1). Выделяли с выходом 95% 3-нитро-*N*-(2-гидроксиэтил)цитизин в виде темно-желтого аморфного вещества,  $[\alpha]_D^{20} = -349.2$  (с 1.2, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:1). Аналогично из 3-бромцитизина получали с выходом 90% 3-бром-*N*-(2-гидроксиэтил)цитизин в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 136–137 °С (из этилацетата);  $[\alpha]_D^{20} = -56.0$  (с 2.1, CHCl<sub>3</sub>)).

Цытышева И.П., Ковальская А.В., Халилова И.У., Бахтина Ю.Ю., Хисамутдинова Р.Ю., Габдрахманова С.Ф., Лобов А.Н., Зарудий Ф.С., Юнусов М.С. // ХПС. – 2013. – № 5. – С. 775-778.

### 3-Нитро-*N*-метилцитизин, 5-нитро-*N*-метилцитизин, 3-амино-*N*-метилцитизин



К раствору 1.0 г (4.9 ммоль) *N*-метилцитизина в 5 мл серной кислоты добавляли 0.4 г (4.7 ммоль) нитрата натрия. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу выливали на лед, осторожно нейтрализовали сухим Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (5x10 мл). Объединенный экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь бензола и метанола 9:1). Выделяли 0.73 г (выход 60%) 3-нитро-*N*-метилцитизина (1) (т. пл. 106–107 °С (из метанола);  $[\alpha]_D^{20} = -245.0$  (с 2.44, MeOH)) и 0.12 г (выход 10%) 5-нитро-*N*-метилцитизина (2) (т. пл. 139–140 °С (из метанола);  $[\alpha]_D^{20} = -350.0$  (с 0.13, MeOH)).

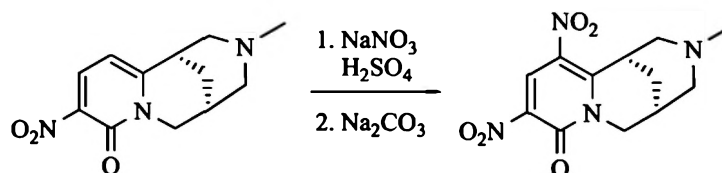
а. К раствору 0.20 г (0.8 ммоль) 3-нитро-*N*-метилцитизина (1) в 50 мл этилацетата добавляли 10% Pd/C. Смесь перемешивали на магнитной мешалке в атмосфере водорода. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу фильтровали, фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Выделяли 0.17 г (выход 98%) 3-амино-*N*-метилцитизина (3),  $[\alpha]_D^{20} = -113.0$  (с 2.56, MeOH).

б. К раствору 0.10 г (0.4 ммоль) соединения (1) в 5 мл этанола добавляли 0.27 г (1.2 ммоль) дигидрата хлорида олова (II) и смесь кипятили с обратным холодильником до полного исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ). В реакционную смесь добавляли 2 мл 5%-ного раствора бикарбоната натрия и продукт экстрагировали этилацетатом (5x10 мл). Объединенный экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Выделяли 0.04 г (выход 43%) 3-амино-*N*-метилцитизина (3).

Цытышева И.П., Ковальская А.В., Лобов А.Н., Николаева Е.А., Юнусов М.С. // ХПС. – 2013. – № 5. – С. 775-778.

Ковальская А.В. Новые амины, амиды, тио- и карбоксамины на основе (–)-цитизина. Синтез и свойства. Дисс. канд. хим. наук. – Уфа. – 2013. – С. 64-65.

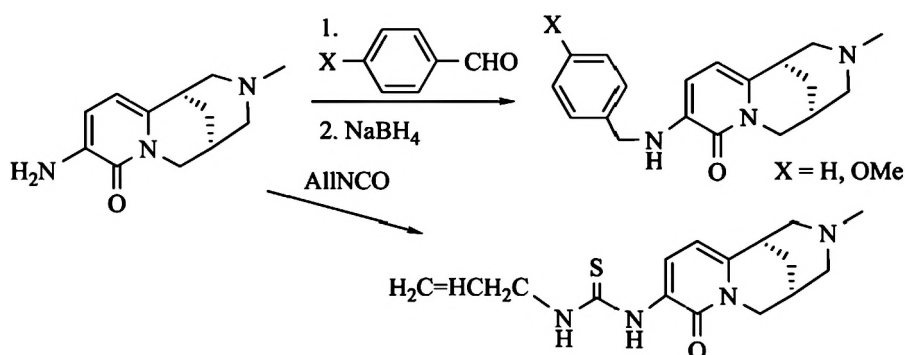
### 3,5-Динитро-*N*-метилцитизин



К раствору 1.0 г (4 ммоль) 3-нитро-*N*-метилцитизина в 5 мл концентрированной серной кислоты добавляли 1.3 г нитрата натрия. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре до окончания реакции (контроль по ТСХ), затем реакцию массу выливали на лед, нейтрализовали твердым карбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. (5x10 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь бензола и метанола 19:1). Выделяли 0.82 г (выход 70%) 3,5-динитро-*N*-метилцитизина (т. пл. 176–177 °С (из хлороформа);  $[\alpha]_D^{20} = -349.2$  (CHCl<sub>3</sub>)).

Цыпышева И.П., Ковальская А.В., Лобов А.Н., Зарубаев В.В., Карпинская Л.А., Петренко И.А., Николаева Е.А., Штро А.А., Юнусов М.С. // ХПС. – 2012. – № 6. – С. 920-923.

### *N*-Бензил-12-метилцитизин-3-амин, *N*-(4-метоксибензил)-12-метилцитизин-3-амин, *N*-(12-метилцитизин-3-ил)-*N'*-аллилтиомочевина



Смесь 200 мг (0.9 ммоль) 3-амино-*N*-метилцитизина и 116 мг (1.1 ммоль) бензальдегида в 10 мл бензола кипятили с обратным холодильником до исчезновения исходного амина (контроль по ТСХ). По окончании реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток растворяли в 10 мл метанола и при охлаждении до 0 °С добавляли 450 мг (12 ммоль) боргидрида натрия. Смесь перемешивали на магнитной мешалке 1 ч, затем растворитель отгоняли, к остатку добавляли воду и водный слой экстрагировали хлороформом (5x10 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Выделяли с выходом 80% *N*-бензил-12-метилцитизин-3-амин,  $[\alpha]_D^{20} = -28.0$  (с 1.1, CHCl<sub>3</sub>). Аналогично с выходом 75% получали *N*-(4-метоксибензил)-12-метилцитизин-3-амин,  $[\alpha]_D^{20} = -13.0$  (с 2.5, CHCl<sub>3</sub>).

К раствору 200 мг (0.9 ммоль) 3-амино-*N*-метилцитизина в 5 мл бензола добавляли 0.1 мл (1 ммоль) аллилизотиоцианата и кипятили с обратным холодильником до полно-

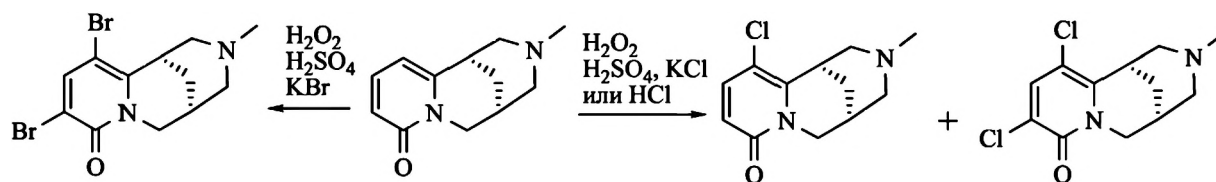


го исчезновения исходного амина (контроль по ТСХ). Затем растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь хлороформа и метанола 97:3). Получали 260 мг (выход 90%) *N*-(12-метилцитизин-3-ил)-*N*-аллилтиомочевины в виде аморфного вещества,  $[\alpha]_D^{20} = -42.0$  (с 1.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

Цытышева И.П., Ковальская А.В., Лобов А.Н., Макара Н.С., Петрова П.Р., Фарафонтон Е.И., Зайнуллина Л.Ф., Вахитова Ю.В., Зарудий Ф.С. // ХПС. – 2015. – № 5. – С. 780-785.

Вахитова Ю.В., Цытышева И.П., Салимгареева М. Х., Ковальская А.В., Лобов А.Н., Фаткуллина У.Ш., Зайнуллина Л.Ф., Юнусов М.С. // ХПС. – 2014. – № 3. – С. 430-434.

### 5-Хлор-*N*-метилцитизин, 3,5-дихлор-*N*-метилцитизин, 3,5-дибром-*N*-метилцитизин

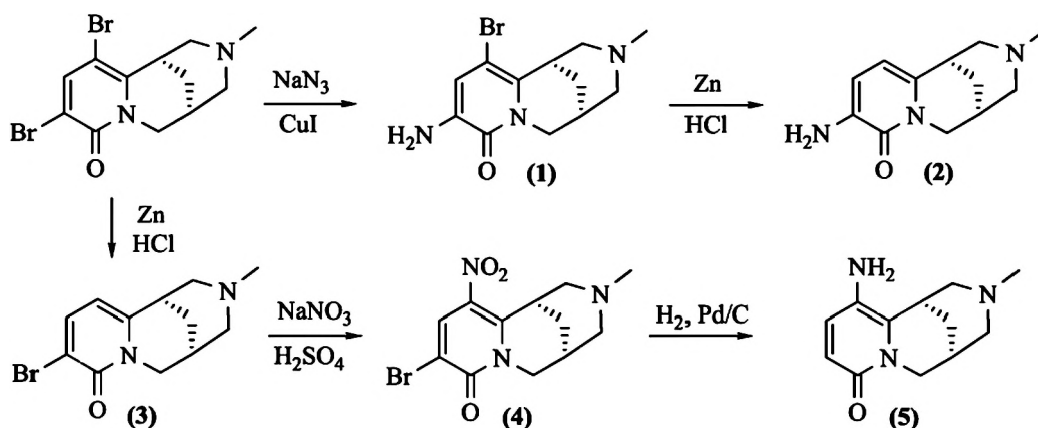


а. К раствору 0.2 г (0.98 ммоль) *N*-метилцитизина в 10 мл 50%-ной серной кислоты при энергичном перемешивании добавляли 0.145 г (1.96 ммоль) хлорида калия и 0.28 мл (2.9 ммоль) 36%-ного раствора перекиси водорода. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре 12 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу нейтрализовали сухим  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (5x10 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали, остаток разделяли хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  97:3). Выделяли 0.1 г (выход 42%) 5-хлор-*N*-метилцитизина и 0.02 г (выход 7%) 3,5-дихлор-*N*-метилцитизина. Аналогично из 0.2 г (0.98 ммоль) *N*-метилцитизина и 0.23 г (1.96 ммоль) бромид калия получали только 0.34 г (выход 95%) 3,5-дибром-*N*-метилцитизина.

б. К раствору 0.2 г (0.98 ммоль) *N*-метилцитизина в 2 мл соляной кислоты при энергичном перемешивании добавляли 0.98 мл (9.8 ммоль) 36%-ного раствора перекиси водорода. Смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, по окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу нейтрализовали сухим  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (5x10 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  97:3). Выделяли 0.19 г (выход 70%) 3,5-дихлор-*N*-метилцитизина,  $[\alpha]_D^{20} = -57.0$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Ковальская А.В. Новые амины, амиды, тио- и карбоксамины на основе (–)-цитизина. Синтез и свойства. Дисс. канд. хим. наук. – Уфа. – 2013. – С. 67-69.

**3-Амино-5-бром-*N*-метилцитизин, 3-амино-*N*-метилцитизин, 3-бром-*N*-метилцитизин, 3-бром-5-нитро-*N*-метилцитизин, 5-амино-*N*-метилцитизин**



К раствору 0.30 г (0.83 ммоль) 3,5-дибром-*N*-метилцитизина в 5 мл смеси этанола и воды (7:1) добавляли 0.11 г (1.66 ммоль) азида натрия, 10% мольных иодида меди, 0.02 г (0.50 ммоль) NaOH и 0.056 г (0.49 ммоль) *L*-пролина. Смесь кипятили с обратным холодильником, по окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь бензола и метанола 49:1). Выделяли 0.14 г (выход 58%) 3-амино-5-бром-*N*-метилцитизина (**1**) (т. пл. 191–193 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -44.0$  (с 1.11, MeOH)).

К раствору 0.20 г (0.67 ммоль) соединения (**1**) в 3 мл этанола, добавляли 0.25 мл (6.4 ммоль) 36%-ной соляной кислоты, затем при энергичном перемешивании добавляли 0.65 г (10 ммоль) цинковой пыли порциями в течении 30 мин. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток растворяли в хлороформе, выпавший осадок отфильтровывали и полученный раствор упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Получили 0.15 г (выход 54%) 3-амино-*N*-метилцитизина (**2**).

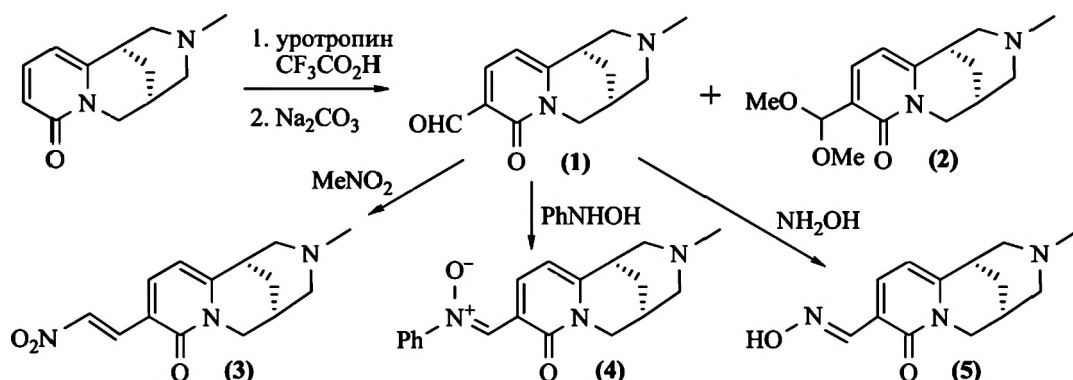
Аналогично из 0.20 г (0.55 ммоль) 3,5-дибром-*N*-метилцитизина после восстановления и обработки получали остаток, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент – смесь бензола и метанола 49:1). Выделяли 0.13 г (выход 85%) 3-бром-*N*-метилцитизина (**3**).

К раствору 0.20 г (0.7 ммоль) соединения (**3**) в серной кислоте добавляли 0.12 г (1.4 ммоль) нитрата натрия. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакционную массу выливали на лед, осторожно нейтрализовали сухим  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (5x10 мл). Объединенный экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент – смесь бензола и метанола 49:1). Выделяли 0.17 г (выход 75%) 3-бром-5-нитро-*N*-метилцитизина (**4**) (т. пл. 160–161 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -297.0$  (с 0.76,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору 0.20 г (0.6 ммоль) соединения (**4**) в метаноле добавляли 10% Pd/C. Смесь перемешивали на магнитной мешалке в атмосфере водорода. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу фильтровали, фильтрат упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  19:1). Выделяли 0.05 г (выход 40%) 5-амино-*N*-метилцитизина (**5**),  $[\alpha]_D^{20} = -130.0$  (с 1.0, MeOH).

Цытышева И.П., Ковальская А.В., Лобов А.Н., Николаева Е.А., Юнусов М.С. // ХПС. – 2013. – № 5. – С. 775-778.

**3-Формил-*N*-метилцитизин, 3-диметоксиметил-*N*-метилцитизин, 3-(2-нитровинил)-*N*-метилцитизин, *N*-оксид 3-(фенилиминометил)цитизина, оксим 3-формил-*N*-метилцитизина**



Смесь 0.3 г (1.5 ммоль) *N*-метилцитизина и 0.3 г (2.2 ммоль) уротропина в 3 мл трифторуксусной кислоты кипятили до полного исчезновения цитизина (контроль по ТСХ). Затем смесь выливали на лед, осторожно нейтрализовали твердым карбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (5x10 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  19:1). Выделяли 0.24 г (выход 69%) 3-формил-*N*-метилцитизина (1) ( $[\alpha]_D^{20} = -117$  ( $c$  2.3, MeOH)) и 0.04 г (выход 10%) 3-диметоксиметил-*N*-метилцитизина (2).

К смеси 0.2 г (0.86 ммоль) соединения (1) и 0.07 г (0.9 ммоль) ацетата аммония в 10 мл уксусной кислоты добавляли 0.05 мл (0.9 ммоль) нитрометана. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 48 ч, затем охлаждали, разбавляли 20 мл воды и осторожно добавляли карбонат натрия до достижения нейтрального pH. Продукт экстрагировали хлороформом (3x5 мл), объединенный экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  19:1). Выделяли с выходом 87% 3-(2-нитровинил)-*N*-метилцитизин (3),  $[\alpha]_D^{20} = -312$  ( $c$  1.2, MeOH).

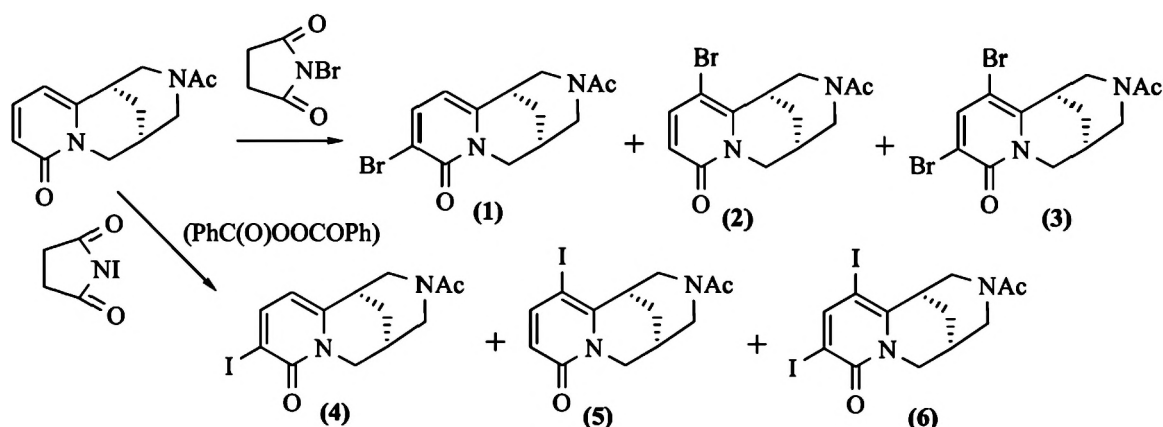
К раствору 0.2 г (0.86 ммоль) соединения (1) и 0.2 г (1.9 ммоль) *N*-фенилгидроксиламина в 5 мл дихлорметана добавляли 0.3 г (2.6 ммоль) безводного  $\text{MgSO}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ), затем фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Выделяли 0.26 г (выход 93%) соединения (4),  $[\alpha]_D^{20} = -72$  ( $c$  1.9, MeOH).

К раствору 0.2 г (0.86 ммоль) соединения (1) в 3 мл пиридина добавляли 0.12 г (0.9 ммоль) гидросульфата гидроксиламина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ). Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хромато-

графией на силикагеле (элюент – этилацетат). Получали 0.15 г (выход 70%) оксима (5),  $[\alpha]_D^{20} = -71$  (с 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

Petrova P.R., Kovalskaya A.V., Lobov A.N., Tsypysheva I.P. // *Nat. Prod. Res.* – 2018. – <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1478832>.

**3-Бром-*N*-ацетилцитизин, 5-бром-*N*-ацетилцитизин, 3,5-дибром-*N*-ацетилцитизин, 3-иод-*N*-ацетилцитизин, 5-иод-*N*-ацетилцитизин, 3,5-диiod-*N*-ацетилцитизин**

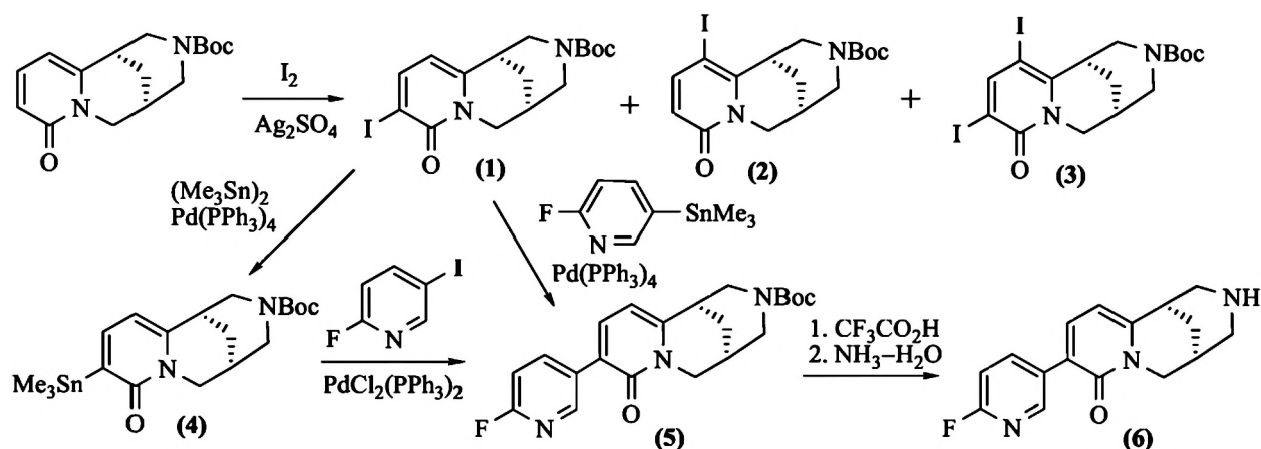


(–)-*N*-Ацетилцитизин (100 мг, 0.43 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и раствор добавляли к раствору 0.153 мг (0.86 ммоль, 2 экв.) *N*-бромсукцинимида. Смесь кипятили с обратным холодильником 8 ч, затем растворитель упаривали. Твердый остаток растворяли в 10%-ном растворе  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Масляный остаток очищали флэш-хроматографией на окиси алюминия, выделяли смесь, содержащую 49% 3-бром-*N*-ацетилцитизина (1), 31% 5-бром-*N*-ацетилцитизина (2) и 20% и 3,5-дибром-*N*-ацетилцитизина (3). Ее разделяли с помощью метода ВЭЖХ (времена удерживания для (1), (2) и (3) соответственно 17.5, 20.5 и 25.0 мин), получая соединения (1) (т. пл. 212–214 °С), (2) (т. пл. 209–211 °С) и (3) (т. пл. 185–186 °С).

Раствор 100 мг (0.43 ммоль, 1 экв.) *N*-ацетилцитизина в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли к раствору 0.194 мг (0.86 ммоль, 2 экв.) *N*-иодсукцинимида и бензоилпероксида в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Смесь кипятили с обратным холодильником 8 ч, затем растворитель упаривали. Твердый остаток растворяли в 10%-ном растворе  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Масляный остаток очищали флэш-хроматографией на окиси алюминия, выделяли смесь, содержащую 21% 3-иод-*N*-ацетилцитизина (4), 2% 5-иод-*N*-ацетилцитизина (5) и 77% 3,5-диiod-*N*-ацетилцитизина (6) или 6% (4), 91% (5) и 3% (6) без добавления пероксида. Для разделения использовали метод ВЭЖХ (времена удерживания для (4), (5) и (6) соответственно 19.4, 21.8 и 28.3 мин), получая соединения (4) (т. пл. 213–215 °С), (5) (масло желтого цвета) и (6).

Przybyl A.K., Kubicki M. // *J. Mol. Struct.* – 2011. – Vol. 985. – P. 157–166.

**3-Иод-*N*-(трет-бутилоксикарбонил)цитизин, 5-иод-*N*-(трет-бутилоксикарбонил)цитизин, 3,5-диiod-*N*-(трет-бутилоксикарбонил)цитизин, 3-триметилстаннил-*N*-(трет-бутилоксикарбонил)цитизин, 3-(6-фторпиридин-3-ил)-*N*-(трет-бутилоксикарбонил)цитизин, 3-(6-фторпиридин-3-ил)цитизин**



К смеси 1.520 г (5.24 ммоль) *N*-(трет-бутилоксикарбонил)цитизина и 1.634 г (5.24 ммоль) сульфата серебра в 50 мл дихлорметана при охлаждении баней со льдом добавляли 1.33 г (5.24 ммоль) иода. После перемешивания в темноте при комнатной температуре в течение 20 ч к смеси добавляли 30 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и перемешивание продолжали еще 30 мин. Смесь фильтровали, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали дважды  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои сушили  $\text{MgSO}_4$ , затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Получали смесь исходного соединения и соединений (1), (2) и (3) в соотношении 3:16:2:4. Ее разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  9:1). Выделяли 1.11 г (2.64 ммоль, выход 51%) 3-иод-*N*-(трет-бутилоксикарбонил)цитизина (1) в виде вещества бледно-желтого цвета (т. пл. 159–160 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -135$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )), а также 0.110 г (0.262 ммоль, 5%) соединения (2) (т. пл. 168–169 °C) и 0.285 г (0.524 ммоль, 10%) соединения (3) (т. пл. 206–207 °C).

Соединение (1) (1.00 г, 2.40 ммоль), гексаметилдиолово (1.214 г, 3.72 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.240 г, 0.21 ммоль) растворяли в 20 мл 1,4-диоксана в атмосфере азота. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, затем разбавляли этилацетатом и фильтровали через бумагу. Остаток на фильтре промывали этилацетатом, фильтрат сушили  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  9:1). Выделяли 0.570 г (1.26 ммоль, выход 52%) соединения (4) (вещество белого цвета, т. пл. 130–131 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -123$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

а. Соединение (1) (0.10 г, 0.240 ммоль), 2-фтор-5-(триметилстаннил)пиридин (0.082 г, 0.312 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.025 г, 0.021 ммоль) растворяли в 3 мл диоксана в атмосфере азота. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 4 ч, затем разбавляли водой и дважды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  9:1). Выделяли 0.048 г (вы-



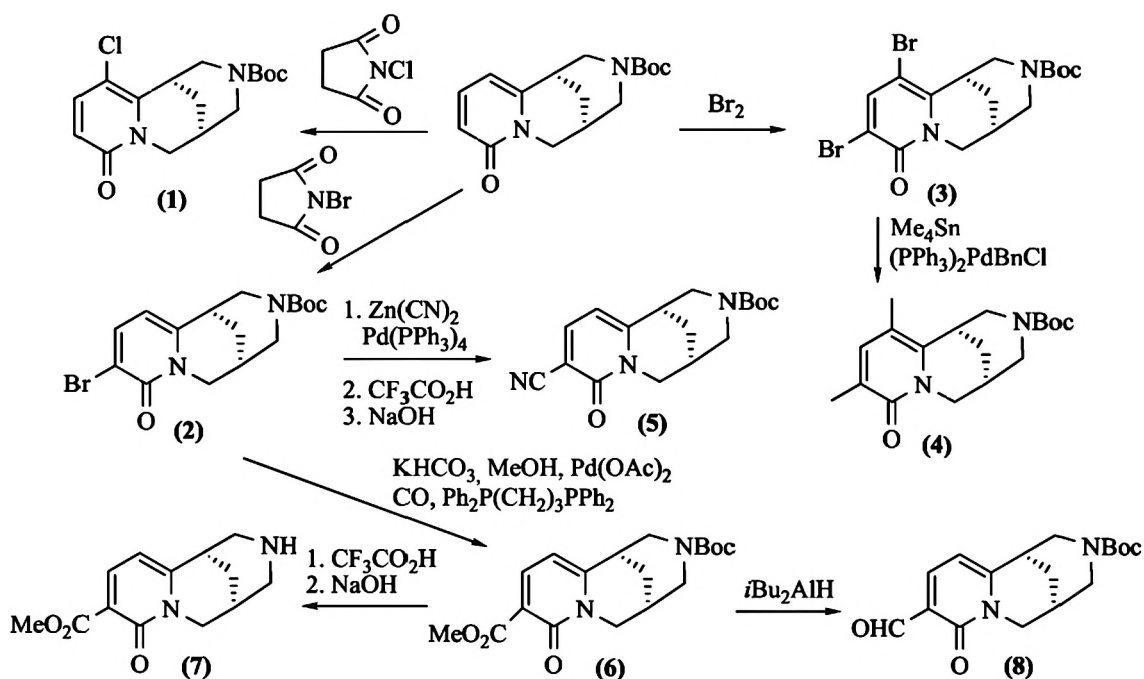
ход 51%) соединения (5) (вещество белого цвета, т. пл. 152–153 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -159$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

б. Соединение (4) (0.20 г, 0.441 ммоль), 2-фтор-5-иодпиридин (0.127 г, 0.572 ммоль) и дихлор-бис(трифенилфосфин)палладий (0.055 г, 0.078 ммоль) добавляли к 3 мл диоксана в атмосфере азота. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 4 ч, затем горячую реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  9:1). Выделяли 0.053 г (выход 31%) соединения (5).

К раствору 0.220 г (0.570 ммоль) соединения (5) в 7.0 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 1.5 мл трифторуксусной кислоты. Раствор перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем упаривали досуха. К остатку добавляли воду, подщелачивали концентрированным раствором аммиака и трижды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /концентрированный  $\text{NH}_3$ , 10:9:1). Выделяли 0.140 г (выход 86%) 3-(6-фторпиридин-3-ил)цитизина (6) (вещество белого цвета, т. пл. 189–190 °C;  $[\alpha]_D^{22} = -27$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

Roger G., Lagnel B., Rouden J., Besret L., Valette H., Demphel S., Gopisetti J.M., Coulon C., Ottaviani M., Wrenn L.A., Letchworth S.R., Bohme G.A., Benavides J., Lasne M.-C., Bottlaender M., Dolle F. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 5333-5343.

**5-Хлор-N-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизин, 3-бром-N-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизин, 3,5-дибром-N-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизин, N-(*трет*-бутилоксикарбонил)-3,5-диметилцитизин, 3-цианоцитизин, 3-карбометокси-N-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизин, 3-(карбометокси)цитизин, N-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизин-3-карбоксальдегид**



К раствору 1.19 г (4.1 ммоль) *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизина в 25 мл дихлорметана добавляли 0.55 г (4.1 ммоль) *N*-хлорсукцинимид. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 16 ч, затем охлаждали и разбавляли водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили и упаривали в вакууме. Остаток разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 49:1). Вначале выделяли 0.062 г 3-хлор-*N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизина, затем 0.914 г 5-хлор-*N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизина (**1**).

К раствору 1.87 г (6.4 ммоль) *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизина в 100 мл дихлорметана добавляли 1.14 г (6.4 ммоль) *N*-бромсукцинимид. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 1.5 ч, затем охлаждали и разбавляли водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили и упаривали в вакууме. Остаток разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1). Выделяли 1.34 г (выход 57%) 3-бром-*N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизина (**2**) в качестве основного продукта вместе с небольшими количествами 5-изомера и 3,5-дибромпроизводного.

К раствору 2.24 г (7.7 ммоль) *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)цитизина в 65 мл метанола добавляли 1.32 г (15.8 ммоль) бикарбоната натрия, затем после охлаждения до 0 °C прибавляли по каплям раствор 0.81 мл (15.8 ммоль) брома в 25 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 20 мин, затем концентрировали и к остатку добавляли смесь воды и дихлорметана. Органический слой отделяли, промывали насыщенными растворами тиосульфата натрия и NaCl, сушили и упаривали в вакууме. Полученный сырой пенистый 3,5-дибром-*N*-(трет-бутилоксикарбонил)цитизин (**3**) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 0.139 г (0.31 ммоль) неочищенного соединения (**3**) в 1.5 мл ГМФТА добавляли 0.060 г (0.079 ммоль) *транс*-бензил(хлор)бис(трифенилфосфин)палладия и 0.413 мл (2.98 ммоль) тетраметилолова. Реакционную смесь нагревали 12 ч при 65 °C, затем к полученной темной массе добавляли смесь гексана и этилацетата (1:1) и разбавленный в 2 раза насыщенный раствор NaCl. Органический слой отделяли, промывали раствором NaCl, сушили и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – сначала этилацетат, затем AcOEt/MeOH 99:1). Выделяли 44 мг (выход 45%) *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)-3,5-диметилцитизина (**4**).

В хорошо высушенную колбу с обратным холодильником в атмосфере аргона помещали 300 мг (0.81 ммоль) соединения (**2**), 124 мг (1.05 ммоль) цианида цинка и 470 мг (0.41 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и добавляли 10 мл безводного ДМФА. Реакционную смесь нагревали 16 ч при 80 °C, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, к фильтрату добавляли разбавленный в два раза насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Экстракт промывали раствором NaCl, сушили и упаривали, получая *N*-Вос-3-цианоцитизин. Его в течение 1 ч кипятили в дихлорэтано с 10-кратным количеством трифторуксусной кислоты. Затем смесь охлаждали, добавляли воду и дихлорметан и подщелачивали гидроксидом натрия до pH 12. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили и упаривали. Получали с выходом 51% 3-цианоцитизин (**5**).

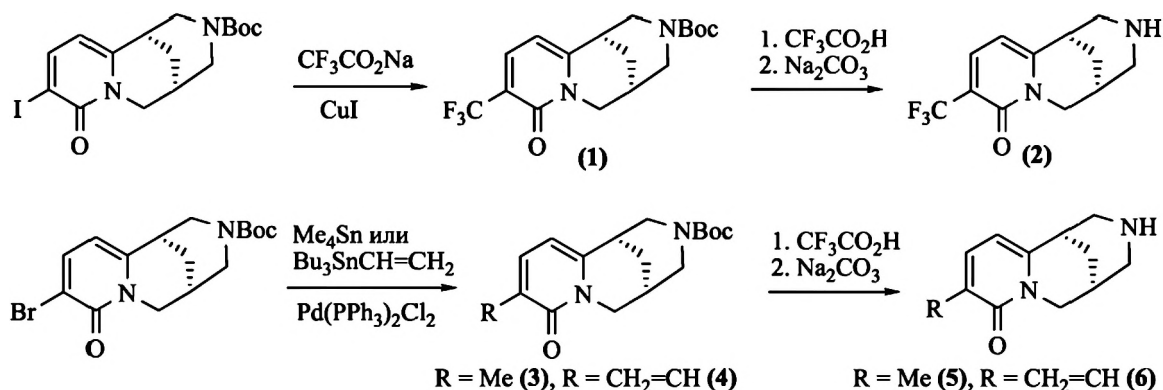
В специальном реакторе к 600 мг (1.62 ммоль) соединения (**2**) в 40 мл метанола добавляли 10 мг (0.04 ммоль) ацетата палладия, 20 мг (0.05 ммоль) 1,3-бис(дифенилфосфино)

пропана и 917 мг (9.2 ммоль) бикарбоната калия. Реакционную смесь дегазировали, используя вакуум, затем в атмосфере окиси углерода (1.1 атм) медленно нагревали до 70 °С. Перемешивали 16 ч при этой температуре, при этом давление окиси углерода повышали до 2.5 атм. По окончании реакции смесь охлаждали, продували азотом и фильтровали. Фильтрат упаривали, к остатку добавляли воду и этилацетат. Органический слой отделяли, промывали раствором NaCl, сушили и упаривали. Получали 485 мг (выход 86%) соединения (6). Часть эфира (6) (67 мг) кипятили 20 мин с 0.5 мл трифторуксусной кислоты в 10 мл дихлорэтана. Затем смесь охлаждали, добавляли разбавленный раствор NaOH и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт промывали раствором NaCl, сушили и упаривали. Получали 11 мг 3-(карбометокси)цитизина (7).

Раствор 527 мг (1.5 ммоль) соединения (6) в 40 мл дихлорметана обрабатывали при –78 °С 1.67 мл 1 М раствора гидрида диизобутилалюминия в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и смесь перемешивали 3 ч при указанной температуре. Затем к смеси добавляли небольшое количество 2 М раствора соляной кислоты и нагревали до 0 °С. Органический слой промывали раствором NaCl, сушили и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{AcOEt/MeOH}$  от 66:1 до 97:3). Выделяли 292 мг (выход 60%) *N*-(*mpem*-бутилоксикарбонил)цитизин-3-карбоксальдегида (8).

O'Neill B.T. *Pyridone-fused azabicyclic- or cytisine derivatives, their preparation and their use in addiction therapy* [Электронный ресурс]: *namem* WO 1998/18798 – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=9818798A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19980507&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=9818798A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19980507&DB=&locale=en_EP) – (Issued on May 07, 1998).

**3-Трифторметил-*N*-(*mpem*-бутилоксикарбонил)цитизин, 3-(трифторметил)цитизин, *N*-(*mpem*-бутилоксикарбонил)-3-метилцитизин, *N*-(*mpem*-бутилоксикарбонил)-3-винилцитизин, 3-метилцитизин, 3-винилцитизин**



В запаянной ампуле к дегазированному раствору 100 мг (0.24 ммоль, 1 экв.) *N*-Вос-3-йодцитизина в 5 мл свежеперегнанного ДМФА добавляли 328 мг (2.41 ммоль, 10 экв.) натриевой соли трифторуксусной кислоты и 459 мг (2.41 ммоль, 10 экв.) йодида меди. Реакционную смесь нагревали при 150 °С в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , раствор промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , затем водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-

хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  49:1), выделяя 36 мг (выход 42%) чистого соединения (**1**),  $[\alpha]_D^{25} = -45$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

К раствору 24 мг (0.07 ммоль, 1 экв.) соединения (**1**) в 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 0.05 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 16 ч, затем добавляли насыщенный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /концентрированный водный  $\text{NH}_3$  98:2:1). Выделяли 10 мг (выход 56%) чистого 3-(трифторметил)цитизина (**2**),  $[\alpha]_D^{25} = -34$  (с 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

В запаянной ампуле к дегазированному раствору 100 мг (0.27 ммоль, 1 экв.) *N*-Вос-3-бромцитизина в 2 мл ГМФТА добавляли 0.075 мл (0.54 ммоль, 2 экв.) тетраметилолова и 10 мг (0.014 ммоль) дихлор-бис(трифенилфосфин)палладия. Реакционную смесь нагревали при 150 °С в течение 30 мин, затем фильтровали и остаток на фильтре промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , затем водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  49:1), выделяя 65 мг (выход 79%) *N*-(трет-бутилоксикарбонил)-3-метилцитизина (**3**) в виде бесцветного масла,  $[\alpha]_D^{25} = -189$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Взаимодействие 0.105 мл (0.36 ммоль) винилтрибутилолова и 89 мг (0.24 ммоль) *N*-Вос-3-бромцитизина в присутствии каталитических количеств  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  осуществляли в диоксане при кипении при 120 °С в течение 1 ч. После охлаждения и удаления растворителя в вакууме к остатку добавляли 10 мл насыщенного водного раствора фторида калия и смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч. После экстракции  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и обработки экстракта сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1). Выделяли 56 мг (выход 73%) соединения (**4**).

К раствору 40 мг (0.13 ммоль, 1 экв.) соединения (**3**) в 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 0.10 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 16 ч, затем добавляли насыщенный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /концентрированный водный  $\text{NH}_3$  98:2:1). Выделяли 15 мг (выход 56%) чистого 3-метилцитизина (**5**),  $[\alpha]_D^{25} = -64$  (с 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

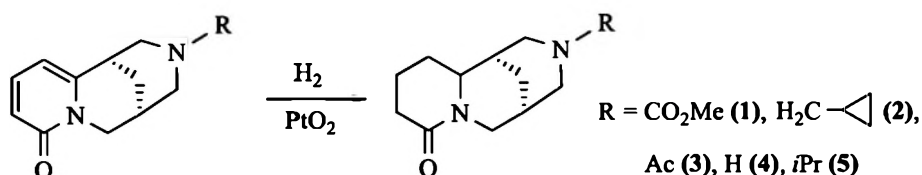
К 47 мг (0.148 ммоль) соединения (**4**) в 1 мл дихлорметана добавляли 0.15 мл трифторуксусной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре 50 мин. После подщелачивания водным аммиаком, экстракции  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и обработки экстракта получали сырой продукт, который очищали с помощью ВЭЖХ (элюент – смесь ацетонитрила и воды с 0.05% трифторуксусной кислоты). Выделяли 26 мг (выход 81%) 3-винилцитизина (**6**),  $[\alpha]_D^{25} = -58$  (с 0.18,  $\text{MeOH}$ ).

Houllier N., Gopisetti J.M., Lestage P., Lasne M.-C., Rouden J. // *Bioorg. Med. Chem Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 6667-6670.

Chellappan S.K., Xiao Y., Tueckmantel W., Kellar K.J., Kozikowski A.P. // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 2673-2676.



***N*-(Метоксикарбонил)тетрагидроцитизин, *N*-(циклопропилметил)тетрагидроцитизин, *N*-ацетилтетрагидроцитизин, тетрагидроцитизин, *N*-изопропилтетрагидроцитизин**



Суспензию 4.84 г (19.5 ммоль) *N*-(метоксикарбонил)цитизина и 136 мг (0.60 ммоль) диоксида платины в 55 мл этанола перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 7 дней. Катализатор отфильтровывали на фильтре, промывали 100 мл смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1), затем объединенный фильтрат упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  49:1 с несколькими каплями концентрированного водного аммиака) Выделяли 4.06 г (выход 82%) соединения (1) в виде вещества белого цвета (т. пл. 121–122 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -180.3$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору 700 мг (2.9 ммоль) *N*-(циклопропилметил)цитизина в 30 мл уксусной кислоты добавляли в атмосфере азота 68 мг (0.29 ммоль) диоксида платины. Колбу несколько раз откачивали и заполняли водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 26 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, добавляя толуол для полного удаления уксусной кислоты. Остаток растворяли в 50 мл дихлорметана, органическую фазу промывали 2 М раствором NaOH, насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Получали 706 мг (выход 98%) соединения (2) в виде вещества белого цвета (т. пл. 52.8–53.5 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -58.6$  (с 1.1,  $\text{CHCl}_3$ )). Аналогично из *N*-ацетилцитизина, цитизина и *N*-изопропилцитизина получали соединения (3) (выход 99%; бесцветное масло;  $[\alpha]_D^{20} = -214.3$  (с 0.6,  $\text{CHCl}_3$ )), (4) (выход 69%; кристаллы белого цвета, т. пл. 59.1–60.1 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -32.8$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )) и (5) (выход 87%; бесцветное масло;  $[\alpha]_D^{20} = -69.9$  (с 0.93,  $\text{CHCl}_3$ )).

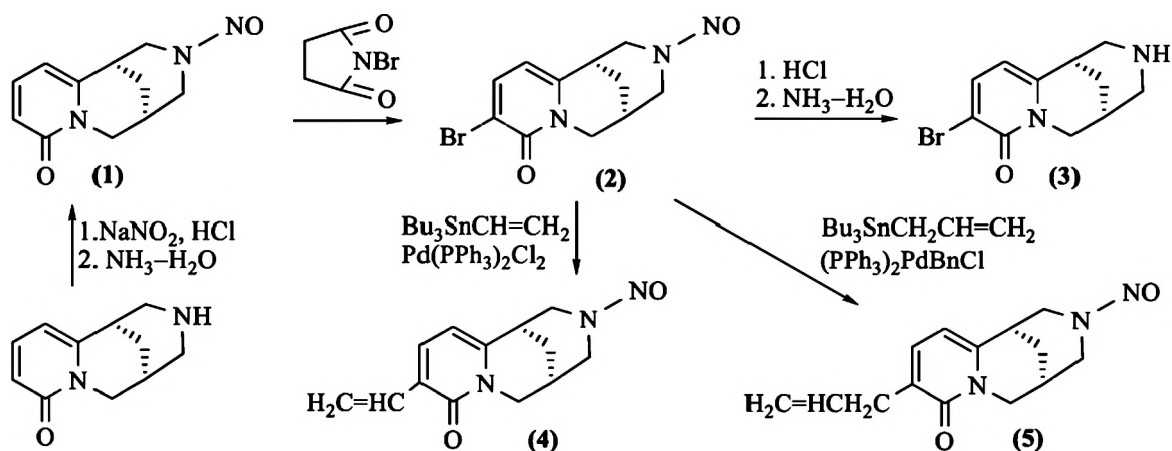
*Hermet J.-P.R., Porter D.W., Dearden M.J., Harrison J.R., Koplín T., O'Brien P., Parmene J., Tyurin V., Whitwood A.C., Gilday J., Smith N.M. // Org. Biomol. Chem. – 2003. – Vol. 1. – P. 3977-3988.*

*Johansson M.J., Schwartz L., Amedjkouh M., Kann N. // Tetrahedron Asymmetry. – 2004. – Vol. 15. – P. 3531-3538.*



### 3.4.4. Другие производные цитизина

*N*-Нитрозоцитизин, 3-бром-*N*-нитрозоцитизин, 3-бромцитизин, 3-винил-*N*-нитрозоцитизин, 3-аллил-*N*-нитрозоцитизин



Смесь 10 г (52.6 ммоль) цитизина, 18.3 г (260 ммоль) нитрита натрия и 50 мл 5 М раствора соляной кислоты перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем к смеси добавляли водный аммиак до щелочной реакции и экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт сушили и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $CH_2Cl_2/MeOH$  9:1). Выделяли 11.5 г (выход ~100%) *N*-нитрозоцитизина (1) (вещество белого цвета, т. пл. 175 °С;  $[\alpha]_D^{22} = -310$  (с 1.0,  $H_2O$ )).

К 2.3 г (10.5 ммоль) соединения (1) в 100 мл хлористого метилена при 0 °С добавляли 1.87 г (10.5 ммоль) *N*-бромсукцинимид. Реакционную смесь перемешивали 14 ч, затем добавляли воду и экстрагировали хлористым метиленом. После упаривания растворителя получали 3-бром-*N*-нитрозоцитизин (2) с примесью 5-бром-*N*-нитрозоцитизина. Сырой продукт кристаллизовали из этилацетата, получали 1.57 г (выход 50%) соединения (2) (вещество белого цвета, т. пл. 252 °С;  $[\alpha]_D^{22} = -80$  (с 0.5,  $CHCl_3$ )).

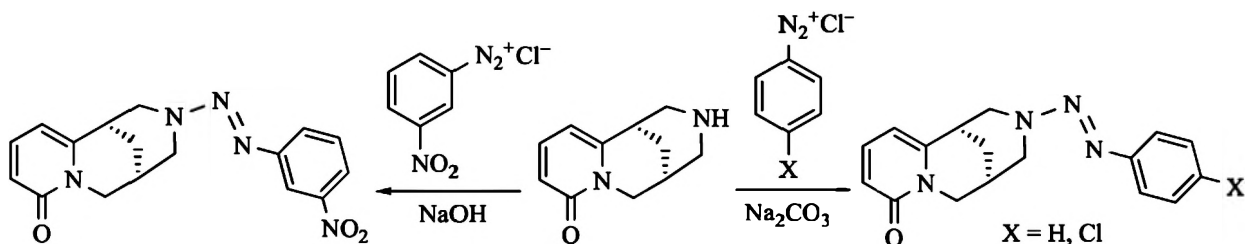
Соединение (2) (0.100 г, 0.337 ммоль) кипятили в течение 15 мин в 1 мл концентрированной соляной кислоты. После охлаждения подщелачивали концентрированным раствором аммиака и экстрагировали хлористым метиленом. После упаривания растворителя получали 0.086 г (выход 95%) 3-бромцитизина (3) (вещество желтого цвета, т. пл. 118 °С;  $[\alpha]_D^{22} = -23$  (с 1.0,  $CHCl_3$ )).

К раствору 0.300 г (1.0 ммоль) соединения (2) в 2 мл диоксана добавляли 0.476 г (1.5 ммоль) винилтрибутилолова и 0.035 г (0.046 ммоль)  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ . Смесь кипятили при 120 °С в течение 1 ч. После охлаждения и удаления растворителя в вакууме к остатку добавляли 10 мл насыщенного водного раствора фторида калия и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После экстракции  $CH_2Cl_2$  и обработки экстракта сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $CH_2Cl_2/MeOH$  19:1). Выделяли 0.181 г (выход 74%) 3-винил-*N*-нитрозоцитизина (4) (вещество белого цвета, т. пл. 150 °С;  $[\alpha]_D^{22} = -194$  (с 1.0,  $CHCl_3$ )).

К раствору 0.250 г (0.84 ммоль) соединения (2) в 1.5 мл ГМФТА добавляли 0.416 г (1.26 ммоль) аллилтрибутилолова и 0.032 г (0.042 ммоль) бензил(хлор)бис(трифенилфосфин) палладия. Реакционную смесь нагревали 30 мин при 120 °С, затем охлаждали, к смеси добавляли 10 мл воды и 10 мл хлористого метилена и фильтровали через пористый фильтр. Осадок на фильтре промывали хлористым метиленом, затем объединенный фильтрат упаривали. К остатку добавляли воду и водный слой экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили, затем упаривали. К сырому продукту добавляли 10 мл насыщенного водного раствора фторида калия и смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч. После экстракции  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , обработки экстракта и флэш-хроматографии на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1) выделяли 0.120 г (выход 55%) 3-аллил-*N*-нитрозоцитизина (5) (вещество желтого цвета, т. пл. 112 °С;  $[\alpha]_D^{22} = -113$  (с 0.5,  $\text{CHCl}_3$ )).

Marriere E., Rouden J., Tadino V., Lasne M.-C. // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2. – P. 1121-1124.

## 12-(Фенилазо)цитизин, 12-(4-хлорфенилазо)цитизин, 12-(3-нитрофенилазо)цитизин



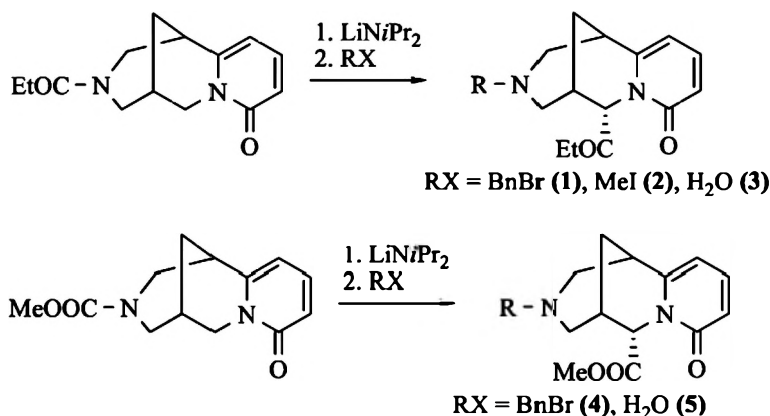
Раствор хлорида диазония, полученный при 0 °С из 20 ммоль анилина или 4-хлоранилина, добавляли к раствору 10 ммоль цитизина в 65 мл 10%-ного раствора карбоната натрия. Смесь оставляли на 24 ч при ~0 °С, затем экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали в вакууме. Для дополнительной очистки продукт растворяли при нагревании в этаноле и обрабатывали с активированным углем. Получали с выходом 53% 12-(фенилазо)цитизин в виде масла ( $[\alpha]_D^{20} = -530$  (с 0.3,  $\text{CHCl}_3$ )) и с выходом 84% 12-(4-хлорфенилазо)цитизин (т. пл. 148–155 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -550$  (с 0.3,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору 25 ммоль 3-нитроанилина в 7.3 мл концентрированной соляной кислоты и 10 мл воды, охлажденному баней со льдом до 0 °С, прибавляли по каплям раствор 25 ммоль нитрита натрия в 10 мл воды. Образовавшийся раствор соли диазония смешивали с 25 ммоль цитизина в 45 мл 1 М раствора NaOH, получая реакцию смесь с pH ~8. Смесь перемешивали 20 мин, затем образовавшийся продукт экстрагировали хлороформом. После упаривания хлороформа остаток кристаллизовали из ацетона. Получали с выходом 25% 12-(3-нитрофенилазо)цитизин. т. пл. 201–203 °С.

Vassilev V., Simova S., Blagoev B. // *Arch. Pharm.* – 1985. – Vol. 318. – P. 669-671.

Tonelli M., Vazzana I., Tasso B., Boido V., Sparatore F., Fermeglia M., Paneni M.S., Posocco P., Priol S., La Colla P., Ibba C., Secci B., Collu G., Loddo R. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17. – P. 4425-4440.

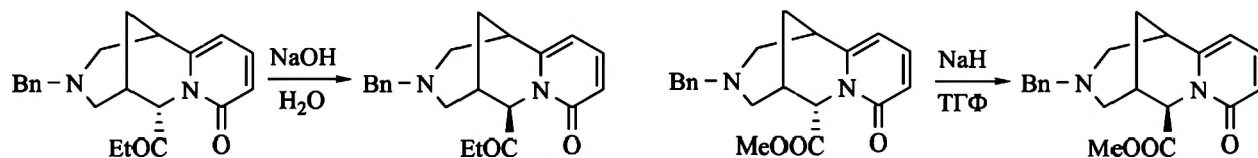
**(10*S*)-*N*-Бензил-10-пропионилцитизин, (10*S*)-*N*-метил-10-пропионилцитизин, (10*S*)-10-пропионилцитизин, (10*S*)-*N*-бензил-10-(метоксикарбонил)цитизин, (10*S*)-10-(метоксикарбонил)цитизин**



К смеси 0.5 г (11.8 ммоль) хлорида лития и 0.487 мл (3.41 ммоль) диизопропиламина в атмосфере аргона при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  прибавляли по каплям 2.12 мл 1.6 М раствора бутиллития (3.41 ммоль) в гексане. После перемешивания в течение 10 мин добавляли 5 мл абсолютного ТГФ. Смесь охлаждали до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  и к ней с помощью шприца добавляли *N*-пропионилцитизин или *N*-(метоксикарбонил)цитизин (1.62 ммоль) в 10 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли электрофил (4.87 ммоль) и перемешивание при указанной температуре продолжали еще 3 ч. По окончании реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, затем подщелачивали 28%-ным водным раствором аммиака и водную фазу несколько раз экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1 или 93:7). Выделяли соединения (1) (электрофил RX – бензилбромид; выход 75%; твердое вещество белого цвета;  $[\alpha]_D^{20} = -284$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )), (2) (электрофил – иодметан; выход 51%; твердое вещество белого цвета, т. пл.  $164\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -333$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )), (3) (электрофил – вода из насыщенного раствора хлорида аммония; выход 70%; твердое вещество белого цвета, т. пл.  $133\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -96$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )), (4) (выход 65%; вязкое масло бледно-желтого цвета;  $[\alpha]_D^{20} = -318$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )) и (5) (выход 79%; твердое вещество бледно-желтого цвета;  $[\alpha]_D^{20} = -151$  (с 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ))

Rouden J., Ragot A., Gouault S., Cahard D., Plaquevent J.-C., Lasne M.-C. // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2002. – Vol. 13. – P. 1299-1305.

**(10*R*)-*N*-Бензил-10-пропионилцитизин, (10*R*)-*N*-бензил-10-(метоксикарбонил)цитизин**

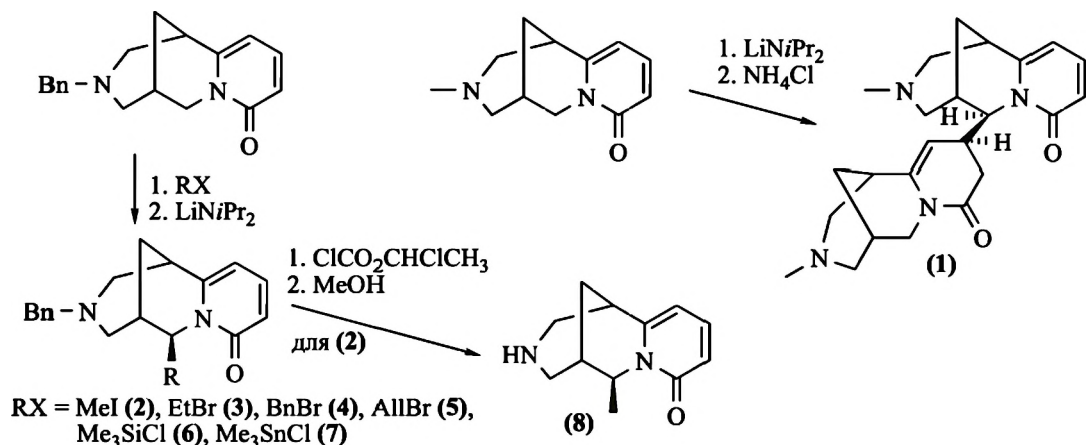


(10*S*)-*N*-Бензил-10-пропионилцитизин (0.2 г, 0.59 ммоль) добавляли к 10 мл 15%-ного водного раствору NaOH и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. На следующий день смесь трижды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1). Получали (10*R*)-*N*-бензил-10-пропионилцитизин в виде бесцветного вязкого масла (0.170 г, выход 85%;  $[\alpha]_D^{20} = -228$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

(10*S*)-*N*-Бензил-10-(метоксикарбонил)цитизин (0.2 г, 0.59 ммоль) добавляли к раствору гидрида натрия (0.042 г, 1.77 ммоль) в 10 мл ТГФ в присутствии 18-краун-6 (10 мольных% по отношению к субстрату). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 72 ч, затем к смеси добавляли воду и экстрагировали трижды  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1). Получали (10*R*)-*N*-бензил-10-(метоксикарбонил)цитизин в виде бесцветного вязкого масла (0.115 г, выход 57%;  $[\alpha]_D^{20} = -141$  (с 0.45,  $\text{CHCl}_3$ )).

Rouden J., Ragot A., Gouault S., Cahard D., Plaquevent J.-C., Lasne M.-C. // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2002. – Vol. 13. – P. 1299-1305.

**4-(*N*-Метилцитизин-10-ил)-3,4-дигидро-*N*-метилцитизин, (10*S*)-*N*-бензил-10-метилцитизин, (10*S*)-*N*-бензил-10-этилцитизин, (10*S*)-*N*-бензил-10-бензилцитизин, (10*S*)-*N*-бензил-10-аллилцитизин, (10*S*)-*N*-бензил-10-(триметилсилил)цитизин, (10*S*)-*N*-бензил-10-(триметилстаннил)цитизин, (10*S*)-10-метилцитизин**



К раствору 250 мг (1.22 ммоль, 1 экв.) *N*-метилцитизина в 10 мл абсолютного ТГФ в атмосфере азота при  $-78^\circ\text{C}$  прибавляли по каплям раствор диизопропиламида лития, приготовленного при  $-20^\circ\text{C}$  из 0.52 мл (3.68 ммоль, 3 экв.) диизопропиламина в 5 мл ТГФ и 2.30 мл 1.6 М раствора бутиллития (3.68 ммоль, 3 экв.) в гексане. После перемешивания в течение 4 ч при  $-78^\circ\text{C}$  к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, затем раствор аммиака. Водный слой экстрагировали трижды  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , объединенные органические слои сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  23:2), выделяя 0.105 г (выход 42%) соединения (1) в виде масла желтого цвета,  $[\alpha]_D^{22} = +259$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

К раствору 250 мг (0.89 ммоль, 1 экв.) *N*-бензилцитизина в 7 мл ТГФ при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота добавляли электрофил (2.32 ммоль, 2.6 экв.), затем прибавляли по каплям раствор диизопропиламида лития, приготовленного при  $-20^{\circ}\text{C}$  из 0.37 мл (2.67 ммоль, 3 экв.) диизопропиламина в 5 мл ТГФ и 1.67 мл 1.6 М раствора бутиллития (2.67 ммоль, 3 экв.) в гексане. После перемешивания в течение 2 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$  реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и подщелачивали водным аммиаком. Водный слой трижды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , объединенные органические слои сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99:1 или 49:1). Выделяли:

соединение (2) (выход 98%; вещество белого цвета, т. пл.  $152^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -51$  (с 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ));

соединение (3) (выход 70%; вещество белого цвета, т. пл.  $161^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -13$  (с 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ));

соединение (4) (выход 62%; масло желтого цвета;  $[\alpha]_D^{22} = -101$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ));

соединение (5) (выход 69%; масло желтого цвета;  $[\alpha]_D^{22} = -26$  (с 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ));

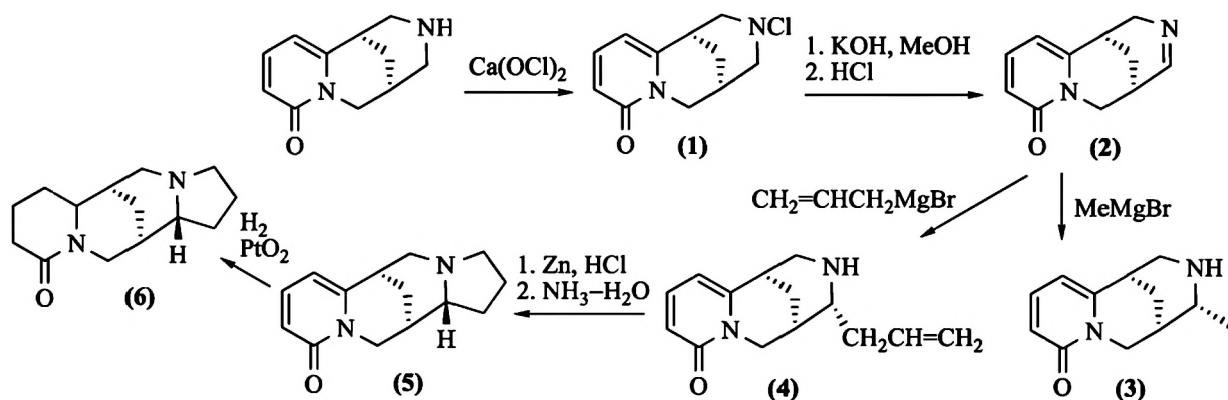
соединение (6) (выход 78%; масло желтого цвета;  $[\alpha]_D^{22} = +16$  (с 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ));

соединение (7) (выход 44%; бесцветное масло;  $[\alpha]_D^{22} = +114$  (с 1.2,  $\text{CHCl}_3$ )).

К раствору 50 мг (0.17 ммоль, 1 экв.) *N*-бензил-6-метилцитизина (2) в 1 мл безводного дихлорэтана медленно прибавляли в атмосфере азота 75 мкл (0.68 ммоль, 4 экв.) 1-хлорэтилового эфира хлормуравьиной кислоты. Реакционную смесь нагревали до  $80^{\circ}\text{C}$  и выдерживали при этой температуре 24 ч. После упаривания растворителя остаток растворяли в 2 мл метанола и раствор кипятили с обратным холодильником 2 ч. Метанол упаривали, добавляли водный аммиак до щелочной реакции и экстрагировали 4 раза  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После упаривания растворителя сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/28\%$ -ный  $\text{NH}_3$  90:10:1). Выделяли 25 мг (выход 72%) 10-метилцитизина (8) в виде бесцветного масла,  $[\alpha]_D^{22} = +107$  (с 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Houllier N., Gouault S., Lasne M.-C., Rouden J. // *Tetrahedron* – 2006. – Vol. 62. – P. 11679-11686.

***N*-Хлорцитизин, 11,12-дегидроцитизин, 11 $\alpha$ -метилцитизин, 11 $\alpha$ -аллилцитизин, (–)-камоенсин, (–)-камоенсидин**





К раствору 1.5 г цитизина и эквимолярного количества уксусной кислоты в небольшом количестве воды при охлаждении баней со льдом добавляли 2 эквивалента хлорной извести. Температуру реакционной смеси поднимали до комнатной и перемешивали при этой температуре 15 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в хлористом метиле и фильтровали. После упаривания фильтрата получали 1.75 г *N*-хлорцитизина (1). К 1.65 г полученного соединения (1) добавляли 5 мл 10%-ного метанольного раствора КОН и реакционную смесь кипятили 10 мин. Спирт отгоняли, добавляли воду и экстрагировали хлористым метилом. После упаривания растворителя остаток подкисляли соляной кислотой, получали с количественным выходом гидрохлорид 11,12-дегидроцитизина (2).

Раствор 1 ммоль метилмагнийбромида в 2 мл ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре и перемешивании добавляли к 5.2 мг (0.028 ммоль) соединения (2) в 3 мл абсолютного ТГФ. После перемешивания в течение 8 ч к реакционной смеси добавляли воду, добавляли концентрированный раствор аммиака и трижды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1). Выделяли 3.3 мг (выход 60%) 11 $\alpha$ -метилцитизина (3) в виде бесцветного масла,  $[\alpha]_D^{20} = -108.7$  (с 1.0, EtOH).

Раствор 10 ммоль аллилмагнийбромида в ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре и перемешивании добавляли к суспензии 203 мг (0.90 ммоль) гидрохлорида (2) в 10 мл абсолютного ТГФ. После перемешивания в течение 8 ч к реакционной смеси добавляли 3 мл воды, добавляли концентрированный раствор аммиака и трижды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1). Выделяли 48 мг (выход 23%) 11 $\alpha$ -аллилцитизина (4) в виде бесцветного масла,  $[\alpha]_D^{20} = -94.7$  (с 1.0, EtOH).

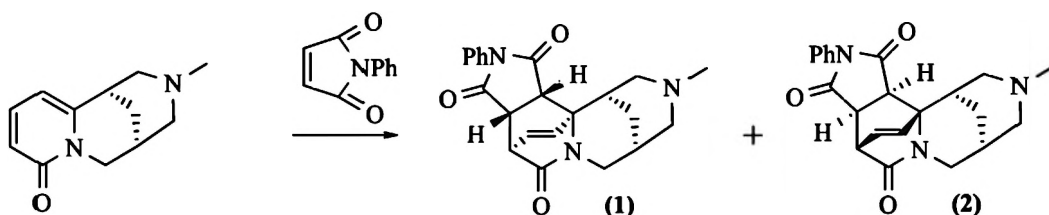
К раствору 26.9 мг соединения (4) в 5%-ной соляной кислоте добавляли 100 мг цинковой пыли. После 2 ч перемешивания реакционную смесь фильтровали, фильтрат подщелачивали концентрированным раствором аммиака и трижды экстрагировали хлористым метилом. Объединенный экстракт сушили, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/$  концентрированный  $\text{NH}_3$  90:9:1). Получали 18.0 мг (выход 85%) (–)-камоенсина (5) в виде бесцветного масла,  $[\alpha]_D^{20} = -112.9$  (с 0.5, EtOH). Продукт был идентичен природному образцу.

Раствор 8.0 мг соединения (5) в 3 мл уксусной кислоты гидрировали над 7 мг катализатора Адамса при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение 8 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/$  концентрированный  $\text{NH}_3$  43:6:1). Получали с количественным выходом камоенсидин (6) в виде масла, идентичный природному образцу.

Bohlmann F., Winterfeldt E., Overwien H., Pagel H. // *Chem. Ber.* – 1962. – Vol. 95. – P. 944-948.

Kubo H., Ohmiya S., Murakoshi I. // *Can. J. Chem.* – 1994. – Vol. 72. – P. 214-217.

(3a*S*,4*R*,8*S*,12*R*,12a*R*,12b*S*)-10-Метил-2-фенилоктагидро-1*H*-4,12a-этен-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-1,3,5(4*H*)-трион,  
(3a*R*,4*S*,8*S*,12*R*,12a*S*,12b*R*)-10-метил-2-фенилоктагидро-1*H*-4,12a-этен-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-1,3,5(4*H*)-трион

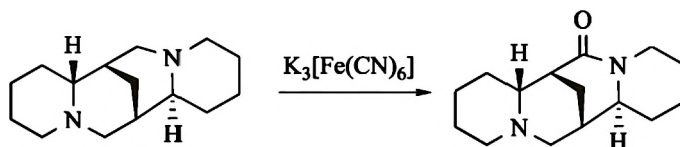


Раствор 0.51 г (2.5 ммоль) (–)-цитизина и 2.16 г (12.5 ммоль) *N*-фенилмалеимида в 10 мл толуола кипятили с обратным холодильником до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ). По окончании реакции растворитель упаривали в вакууме, остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Выделяли соединения (1) (выход 55%; кристаллы белого цвета, т. пл. 191–192 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +41.2$  (с 0.9,  $\text{CHCl}_3$ )) и (2) (выход 32%; кристаллы белого цвета, т. пл. 134–135 °С;  $[\alpha]_D^{20} = -5.2$  (с 0.8,  $\text{CHCl}_3$ )).

Tsyypysheva I.P., Lobov A.N., Kovalskaya A.V., Vinogradova V.I., Suponitsky K.Y., Khursan S.L., Yunusov M.S. // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2013. – Vol. 24. – P. 1318-1323.

### 3.5. Превращения производных спартеина

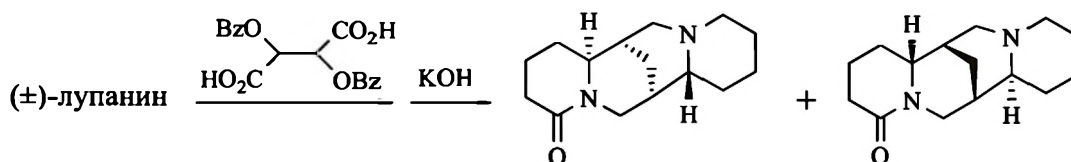
#### 17-Оксоспартеин



К раствору 64 мг (–)-спартеина в 1.2 мл 0.4 М соляной кислоты добавляли 1.8 мл 10%-ного раствора NaOH и добавляли водный раствор 0.4 г гексацианоферрата (III) калия в 1.5 мл воды. Смесь интенсивно перемешивали в течение 40 мин, затем подкисляли 1 мл 4 М соляной кислоты и экстрагировали эфиром (3x3 мл). Эфирный экстракт промывали 1 М соляной кислотой (2x3 мл), объединенный водный слой подщелачивали 3 мл 10%-ного раствора NaOH и вновь экстрагировали эфиром (3x3 мл). Эфирный экстракт сушили безводным карбонатом калия, затем упаривали. Получали 60 мг 17-оксоспартеина в виде масла, которое закристаллизовалось при стоянии. После перекристаллизации из петролейного эфира (т. кип. 35–60 °С) выделяли 17-оксоспартеин с т. пл. 83–84 °С.

Golebiewski W.M., Spenser I.D. // *Can. J. Chem.* – 1988. – Vol. 66. – P. 1734-1748.

**(–)-Лупанин, (+)-лупанин**



К раствору 2.48 г (10 ммоль) (±)-лупанина в 10 мл метанола добавляли 3.58 г (10 ммоль) (+)-2,3-дibenзоил-*D*-винной кислоты в 10 мл метанола. Смесь нагревали, затем охлаждали до комнатной температуры. Через полчаса выпадали кристаллы белого цвета. Их отфильтровывали и перекристаллизовывали из 10 мл этанола, получая 2.37 г тартрата (–)-лупанина, т. пл. 144–145 °С. Полученную соль превращали в свободное основание, для чего ее растворяли в 20 мл воды и подщелачивали KOH до pH 14. Алкалоид экстрагировали диэтиловым эфиром (5x5 мл), после упаривания эфира получали 0.92 г (выход 37%) (–)-лупанина,  $[\alpha]_D^{20} = -81.8$  (с 1.0. EtOH).

После удаления (–)-лупанина маточный раствор концентрировали, остаток растворяли в 20 мл воды и подщелачивали KOH до pH 14. (+)-Лупанин экстрагировали диэтиловым эфиром (5x5 мл), после упаривания эфира получая 1.56 г сырого продукта в виде масла. Его растворяли в 10 мл метанола и добавляли 1.79 г (5 ммоль) (–)-2,3-дibenзоил-*L*-винной кислоты. Смесь нагревали, затем охлаждали до комнатной температуры. Через 1 ч начали выпадать кристаллы белого цвета. Их перекристаллизовывали из 10 мл этанола, получая 2.34 г тартрата (+)-лупанина, т. пл. 143–144 °С. Затем соль превращали в основание, как описано выше. Получали 0.87 г (выход 35%) (+)-лупанина,  $[\alpha]_D^{20} = +80.9$  (с 1.0, EtOH).

Przybyl A.K., Kubicki M. // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – P. 7787-7793.

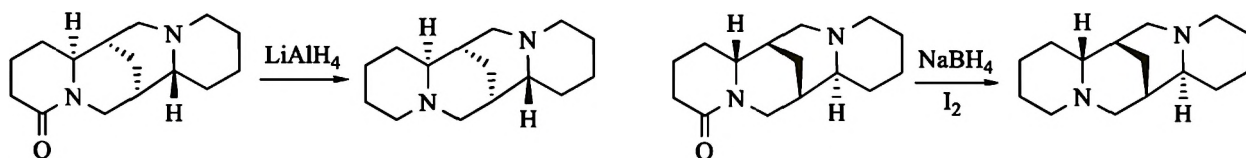
**(+)-2-Тионоспартеин**



К раствору 0.992 г (4 ммоль) *d*-лупанина ((+)-2-оксоспартеина) в 25 мл толуола добавляли 1.292 г (3.2 ммоль) сухого реагента Лавессона. Реакционную смесь кипятили при непрерывном перемешивании в течение 15 мин, затем избыток реагента удаляли на колонке с 40 г окиси алюминия (элюент – эфир). После частичного упаривания эфира осаждали 0.77 г продукта в виде порошка белого цвета. Его растворяли в 6 мл кипящего *n*-гексана, затем охлаждали и выделяли 0.65 г кристаллического 2-тионоспартеина. т. пл. 234–236 °С.

Wysocka W., Kolanos R., Borowiak T., Korzanski A. // *J. Mol. Struct.* – 1999. – Vol. 474. – P. 207-214.

(+)-Спартеин, (-)-спартеин



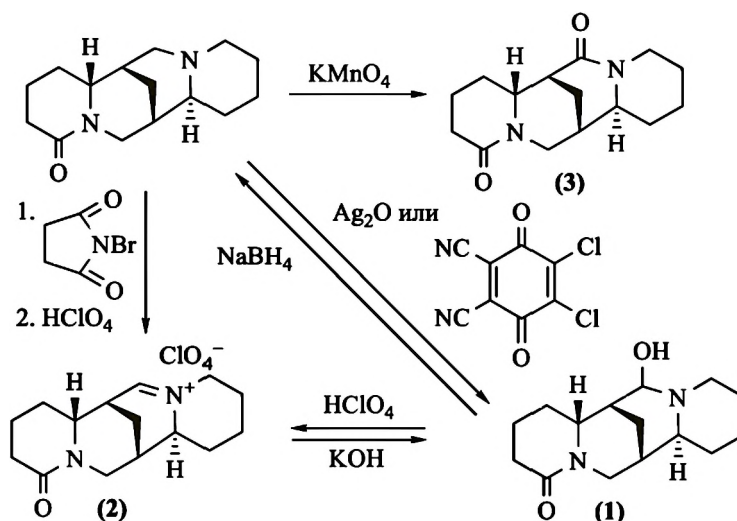
К раствору 248 мг (1 ммоль) (–)-лупанина в 10 мл абсолютного ТГФ добавляли при 0 °С в один прием 309 мг (8 ммоль) алюмогидрида лития. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 17 ч, затем охлаждали до 0 °С и добавляли 10 мл эфира, а затем прибавляли по каплям насыщенный водный раствор сульфата натрия. Слои разделяли в делительной воронке, водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x20 мл). Объединенные органические слои сушили  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Получали 196 мг (выход 84%) (+)-спартеина в виде масла,  $[\alpha]_D^{20} = +21.2$  (с 1.6, EtOH).

К раствору 49.6 мг (+)-лупанина в 3 мл ТГФ добавляли 7.6 мг (1 экв.) боргидрида натрия и 25.4 мг (0.5 экв.) иода. Реакционную смесь кипятили 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл метанола, затем разбавленную смесь выливали в 50 мл 5%-ного водного раствора KOH и экстрагировали эфиром (5x40 мл). Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Получали 41.2 мг (выход 88%) (–)-спартеина в виде бесцветного масла.

Przybyl A.K., Kuhicki M. // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – P. 7787-7793.

Maulide N., Peng B., Mateus Afonso C.A., Machado Frade R.F. Process for converting lupanine into sparteine [Электронный ресурс]: *nameim* WO 2014/191261 – URL: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2014191261A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20141204&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2014191261A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20141204&DB=&locale=en_EP) – (Issued on Dec. 04, 2014).

17-Гидрохсилупанин, перхлорат 16-дегидролупаниния, 17-оксолупанин



**17-Гидрохсилупанин (1).** а. К раствору 1.614 г d-лупанина в 40 мл 50%-ного водного метанола добавляли 8.8 г свежеприготовленного оксида серебра и смесь кипятили

с обратным холодильником при перемешивании в течение 6 ч в практически закрытой системе. По окончании реакции твердые вещества отфильтровывали и тщательно промывали горячим метанолом. Объединенные фильтрат и промывки концентрировали, к остатку добавляли водный NaOH и исчерпывающе экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический раствор дважды экстрагировали 1.5 М серной кислотой и один раз водой. Кислый раствор подщелачивали NaOH и водный слой в свою очередь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт сушили сульфатом натрия и концентрировали, получая с выходом 53% соединение (**1**) в виде масла.

б. Трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником и якорем для магнитной мешалки, продували в течение 10 мин аргоном, затем добавляли 150 мг (0.6 ммоль) лупанина в 12 мл диоксана, свежеперегнанного над алюмогидридом лития. После продувки аргоном в течение 20 мин добавляли раствор 138 мг (0.6 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона в 6 мл безводного диоксана, при этом реакционная масса темнела и образовывался осадок. Продувку аргоном продолжали в течение 4 ч, затем смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. На другой день продувку аргоном возобновляли, добавляли еще 139 мг реагента в 6 мл сухого диоксана и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали и осадок отфильтровывали. Высушенный на воздухе осадок тщательно измельчали, обрабатывали 5 мл 3 М соляной кислоты и водный слой фильтровали через пористый фильтр. Кислый фильтрат разбавляли 5 мл воды и 0.3 мл 40%-ного водного раствора бисульфита натрия, переносили в делительную воронку, охлаждали до  $\sim 12^\circ\text{C}$ , сильно подщелачивали добавлением небольших количеств 50%-ного водного раствора NaOH при охлаждении и экстрагировали эфиром. Объединенный эфирный экстракт сушили 2 ч над гранулами KOH, затем упаривали в вакууме. Получали 89 мг соединения (**1**) в виде прозрачной смолистой массы. К нему добавляли несколько капель  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , после чего продукт закристаллизовался в течение нескольких минут. Маточный раствор удаляли и кристаллы промывали небольшим количеством дихлорметана. Получали 70 мг (выход 44%) соединения (**1**). Его можно хранить в течение недели в холодильнике при  $-15^\circ\text{C}$ .

К 30 мг 17-гидрокси-лупанина в 4 мл воды добавляли гидроксид натрия и 50 мг боргидрида натрия и реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. По окончании реакции щелочной раствор исчерпывающе экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Получали с количественным выходом *d*-лупанин в виде масла.

**Перхлорат 16-дегидролупаниния (2).** а. Раствор 1.812 г (5.2 ммоль) перхлората *d*-лупанина в воде обрабатывали концентрированным раствором аммиака и щелочной раствор экстрагировали хлороформом. Объединенный экстракт упаривали досуха и остаток растворяли в безводном хлороформе. К этому раствору добавляли 1.07 г (6.0 ммоль) N-бромсукцинимид в 125 мл безводного хлороформа. Полученный раствор желтого цвета встряхивали в течение трех минут, затем несколько раз промывали водным раствором гидроксида натрия и водой, после чего хлороформ упаривали сначала при атмосферном давлении, затем в вакууме. Остаток растворяли в метаноле, к раствору добавляли 72%-ный раствор хлорной кислоты до кислой реакции, при этом перхлорат (**2**) выпадал в осадок в виде бесцветных пластин. Его отфильтровывали, получая



1.333 г (выход 74%) соли. После двух перекристаллизаций из метанола, содержащего следовые количества эфира, получали чистый перхлорат (2) (т. пл. 240.5–241.5 °С (с разложением);  $[\alpha]_D^{26} = -125$  (с 1.1, H<sub>2</sub>O)).

б. К раствору 30 мг (0.11 ммоль) соединения (1) в небольшом количестве метанола добавляли раствор хлорной кислоты в метаноле до pH ~6. Растворитель упаривали в вакууме, к смолистому остатку добавляли незначительное количество метанола, получая 19 мг (выход 48%) соли (2) в виде кристаллов.

К 63 мг (0.17 ммоль) перхлората (2) добавляли 10 мл 20%-ного раствора KOH и исчерпывающе экстрагировали хлороформом (перед экстракцией растворитель встряхивали шесть раз с водой для удаления стабилизирующего этанола). Объединенный хлороформный экстракт (35 мл) фильтровали через небольшое количество основной окиси алюминия, затем растворитель упаривали в вакууме. Получали 50 мг почти чистого 17-гидроксилупанина (1).

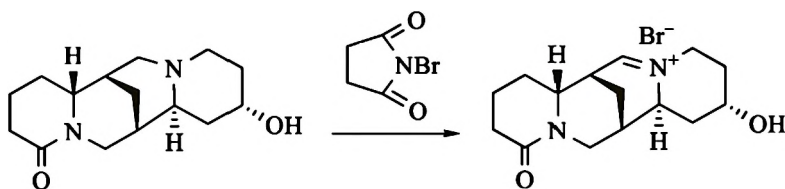
**17-Оксолупанин (3).** К раствору 532 мг *d*-лупанина в 50 мл ацетона, 5 мл ледяной уксусной кислоты и 5 мл воды добавляли порциями 859 мг измельченного перманганата калия в течение 35 мин. Реакционную смесь фильтровали, растворители упаривали в вакууме, масляный остаток растворяли в 15 мл дихлорметана и промывали 1.5 М серной кислотой (2x15 мл) и водой. Органический раствор сушили сульфатом натрия, затем концентрировали. Получали 319 мг кристаллического твердого вещества, которое сублимировали при 168–170 °С (0.4 мм рт. ст.). После двух перекристаллизаций из смеси ацетона и эфира получали соединение (3) с т. пл. 154 °С,  $[\alpha]_D^{23} = +138.9$  (с 2.9, EtOH)).

Marion L., Leonard N.J. // *Can. J. Chem.* – 1951. – Vol. 29. – P. 355-362.

Edwards O.E., Clarke F.H., Douglas B. // *Can. J. Chem.* – 1954. – Vol. 32. – P. 235-241.

Thiel J., Boczon W., Wysocka W. // *Monatsh. Chem.* – 2000. – Vol. 131. – P. 1073-1081.

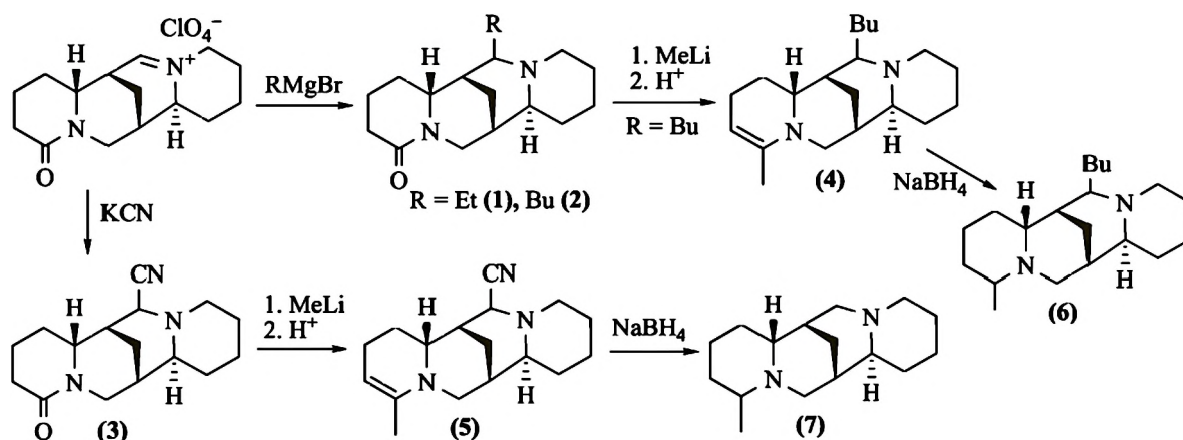
### Бромид 13α-гидрокси-16-дегидролупаниния



Раствор 1.3 г природного (+)-13α-гидроксилупанина в 10 мл дихлорметана смешивали с раствором 900 мг N-бромсукцинимиды в 100 мл дихлорметана. Спустя некоторое время наблюдали выпадение из раствора кристаллов соли, добавляли эфир до прекращения помутнения раствора. Жидкость декантировали, соль перекристаллизовывали из смеси метанола и эфира. Получали 1.6 г (выход 95%) бромиды, т. пл. 236 °С.

Wiewiorowski M., Edwards O.E., Bratec-Wiewiorowska M.D. // *Can. J. Chem.* – 1967. – Vol. 45. – P. 1447-1457.

**17-Этиллупанин, 17-бутиллупанин, 17-цианолупанин, 17-бутил-2-метил-2,3-дидегидроспартеин, 17-циано-2-метил-2,3-дидегидроспартеин, 17-бутил-2-метилспартеин, 2-метилспартеин**



Реагент Гриньяра получали из 150 мг (6.2 ммоль) магния и 1.0 мл (13.4 ммоль) бромэтана или 220 мг (9.0 ммоль) магния и 1.6 мл (14.9 ммоль) бутилбромид в 20 мл абсолютного эфира. К раствору реагента Гриньяра добавляли суспензию 520 мг (1.5 ммоль) перхлората 16-дегидролупаниния и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, затем оставляли на ночь. На следующий день к смеси добавляли водный раствор хлорида аммония до образования прозрачного органического слоя. Слои разделяли, водный слой экстрагировали исчерпывающе диэтиловым эфиром. Объединенный экстракт сушили гранулированным КОН, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. 17-Этиллупанин (**1**) выделяли в виде масла, которое закристаллизовалось. После перекристаллизации из метанола получали 335 мг (выход 81%) кристаллического продукта белого цвета, т. пл. 278–280 °С. 17-Бутиллупанин (**2**) получали в виде масла (415 мг, выход 91%).

К раствору 346 мг (1.0 ммоль) перхлората 16-дегидролупаниния в 25 мл воды добавляли 99 мг (1.5 ммоль) цианида калия и полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали, реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный экстракт сушили гранулированным КОН и упаривали досуха при пониженном давлении, при этом полученное масло закристаллизовалось. После перекристаллизации из метанола получали 200 мг (выход 74%) кристаллического 17-цианолупанина (**3**), т. пл. 120–123 °С.

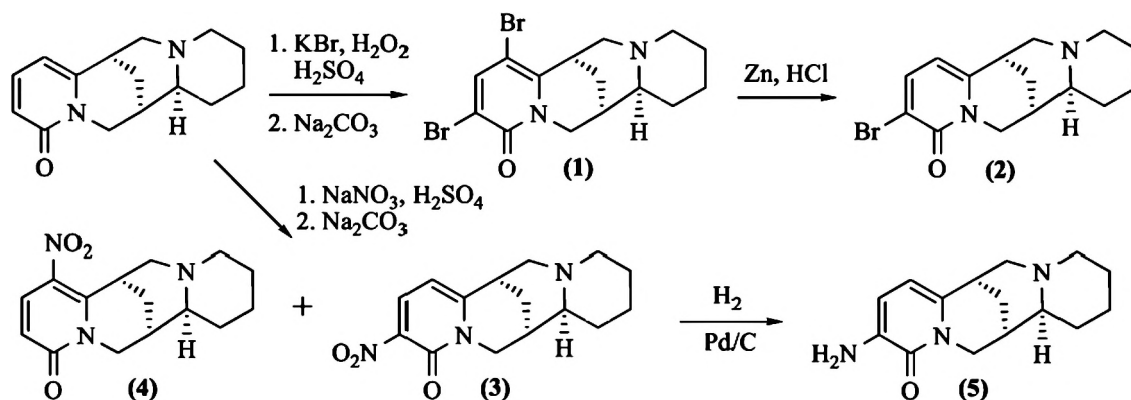
Раствор 150 мг (0.5 ммоль) 17-бутиллупанина (**2**) или 273 мг (1.0 ммоль) 17-цианолупанина (**3**) в 10 мл абсолютного диэтилового эфира добавляли в атмосфере аргона к 4 мл (5.6 ммоль) или 6 мл (8.4 ммоль) 1.4 М эфирного раствора метиллития и 30 мл абсолютного диэтилового эфира. Затем добавляли 10 мл толуола и реакционную смесь нагревали до ~70 °С. После нагревания (контроль по ТСХ) реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. На другой день реакционную колбу помещали в баню со льдом и при перемешивании добавляли 5 мл воды. Органический слой экстрагировали 2 М раствором соляной кислоты (3×15 мл), затем объединенный кислый экстракт подщелачивали 50%-ным раствором КОН и после охлаждения исчерпывающе

экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический экстракт сушили гранулированным КОН, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали 149 мг (выход 80%) неочищенного 17-бутил-2-метил-2,3-дидегидроспартеина (**4**) или 255 мг (выход 94%) неочищенного 17-циано-2-метил-2,3-дидегидроспартеина (**5**) в виде масел.

К раствору 149 мг (0.5 ммоль) соединения (**4**) или 255 мг (0.95 ммоль) соединения (**5**) в 15 мл метанола при охлаждении порциями добавляли 35 мг (0.92 ммоль) боргидрида натрия. Смесь нагревали при 45 °С в течение 60 мин, затем добавляли несколько капель уксусной кислоты для разложения избытка восстановителя, после чего метанол упаривали при пониженном давлении. К маслянистому остатку добавляли 50%-ный раствор КОН и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный раствор сушили гранулированным КОН и упаривали при пониженном давлении. Маслянистый остаток кристаллизовали из метанола. Получали 127 мг (выход 85%) 17-бутил-2-метилспартеина (**6**) (т. пл. 97–99 °С) или 210 мг (выход 90%) 2-метилспартеина (**7**) (т. пл. 49–51 °С).

*Jasiewicz B., Boczon W., Kurek J. // Coll. Czech. Chem. Comm. – 2004. – Vol. 69. – P. 2068-2080.*

### 3,5-Дибромтермопсин, 3-бромтермопсин, 3-нитротермопсин, 5-нитротермопсин, 3-аминотермопсин



К раствору 0.2 г (0.8 ммоль) термопсина в 5 мл 50%-ной серной кислоты добавляли 0.29 г (2.4 ммоль) бромид калия и 0.5 мл (4.8 ммоль) 36%-ной перекиси водорода. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре до полного исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ). Реакционную массу выливали на лед, нейтрализовали сухим карбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (5x10 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH 9:1). Выделяли 0.24 г (выход 73%) 3,5-дибромтермопсина (**1**) в виде темно-желтого аморфного вещества,  $[\alpha]_D^{20} = -40.1$  (с 1.6, CHCl<sub>3</sub>).

К раствору 0.24 г (0.6 ммоль) соединения (**1**) в 3 мл этанола добавляли 0.25 мл 36%-ной соляной кислоты и далее при энергичном перемешивании 0.65 г (10 ммоль) цинковой пыли порциями в течение 30 мин. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу фильтровали, осадок промывали метанолом и объединенный фильтрат

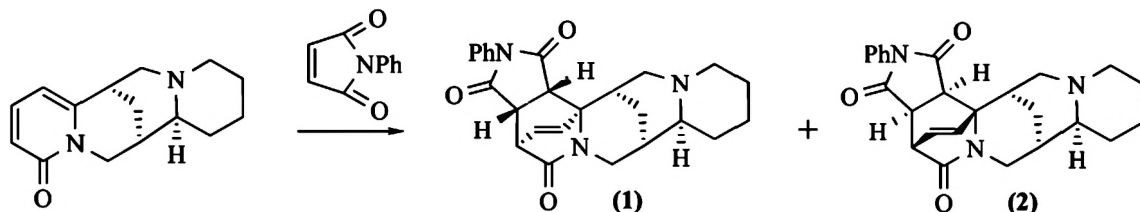
концентрировали. Остаток растворяли в хлороформе, выпавший осадок вновь отфильтровывали. Полученный раствор упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Выделяли 0.15 г (выход 90%) 3-бромтермопсина (**2**) в виде светло-желтого аморфного вещества,  $[\alpha]_D^{20} = -90.0$  ( $c$  1.3, MeOH).

К раствору 0.2 г (0.8 ммоль) термопсина в 5 мл концентрированной серной кислоты добавляли 0.14 г (1.6 ммоль) нитрата натрия. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре до полного исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ), затем реакционную массу выливали на лед, нейтрализовали сухим карбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (5x10 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $C_6H_6$ /MeOH 9:1). Выделяли 0.12 г 3-нитротермопсина (**3**) (кристаллы желтого цвета, т. пл. 185–187 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -185.0$  ( $c$  1.4,  $CHCl_3$ )) и 0.016 г 5-нитротермопсина (**4**) (кристаллы желтого цвета, т. пл. 94–96 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -311.0$  ( $c$  1.0, MeOH)) с общим выходом 60%.

К раствору 0.124 г (0.4 ммоль) соединения (**3**) в 30 мл этилацетата добавляли 10% Pd/C и смесь перемешивали на магнитной мешалке в атмосфере водорода. После окончания реакции (контроль по ТСХ) смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Выделяли 0.11 г (выход ~100%) 3-аминотермопсина (**5**) в виде кристаллов желтого цвета (т. пл. 273–275 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -65.0$  ( $c$  1.1,  $CHCl_3$ )).

Цытышева И.П., Петрова П.Р., Ковальская А.В., Лобов А.Н., Байкова И.П., Виноградова В.И., Галин Ф.З. // ХПС. – 2015. – № 4. – С. 687-688.

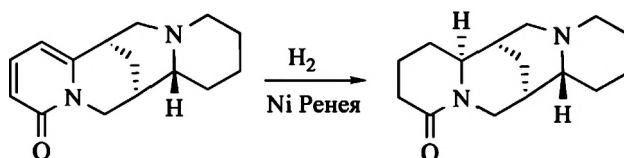
**(3aS,4R,8S,8aR,15S,15aR,15bS)-2-Фенилдекагидро-1H,7H-4,15a-этен-8,15-метанопиридо[1,2-a]пирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-e][1,5]диазоцин-1,3,5(4H)-трион, (3aR,4S,8S,8aR,15S,15aS,15bR)-2-фенилдекагидро-1H,7H-4,15a-этен-8,15-метанопиридо[1,2-a]пирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-e][1,5]диазоцин-1,3,5(4H)-трион**



Раствор 0.61 г (2.5 ммоль) (–)-термопсина и 2.16 г (12.5 ммоль) *N*-фенилмалеимида в 10 мл толуола кипятили с обратным холодильником до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ). По окончании реакции растворитель упаривали в вакууме, остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Выделяли соединения (**1**) (выход 54%; кристаллы белого цвета, т. пл. 183–184 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +32.4$  ( $c$  1.1,  $CHCl_3$ )) и (**2**) (выход 27%; масло;  $[\alpha]_D^{20} = -2.1$  ( $c$  0.8,  $CHCl_3$ )).

Tsyppsheva I.P., Lobov A.N., Kovalskaya A.V., Vinogradova V.I., Suponitsky K.Y., Khursan S.L., Yunusov M.S. // Tetrahedron Asymmetry. – 2013. – Vol. 24. – P. 1318-1323.

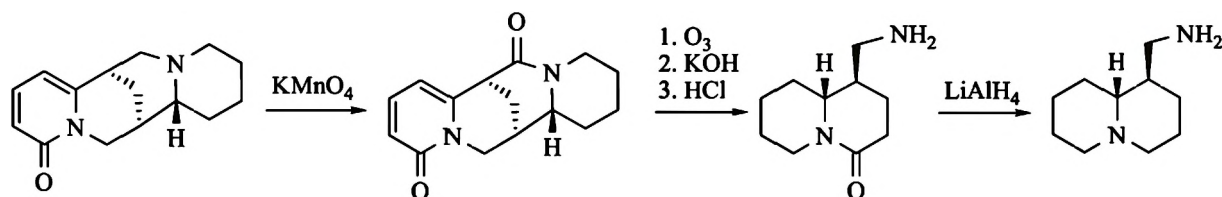
### *l*-Лупанин



К раствору 0.5 г анагирина в 75 мл воды добавляли ~0.2 г никеля Ренея и смесь гидрировали 3 ч при 65 °С и давлении 31 атм, затем 3 ч при 105 °С и давлении 35 атм. Смесь фильтровали, чтобы удалить катализатор, затем к фильтрату добавляли 10 г гидроксида калия и многократно экстрагировали хлороформом. После упаривания объединенного экстракта остаток фракционировали в вакууме (0.08 мм рт. ст.). Собирали фракцию, кипящую при 120–130 °С, получая 0.3 г *l*-лупанина в виде бесцветного масла, для перхлората  $[\alpha]_D = -40.3$  (с 1.1, H<sub>2</sub>O).

Marion L. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1946. – Vol. 759-760.

### Анагирамид, (1*R*,9*aR*)-1-(аминометил)гексагидро-1*H*-хинолизин-4(6*H*)-он, (+)-эпиаминолупинан



К 10 г (–)-анагирина в 50 мл воды при энергичном перемешивании и температуре 5 °С постепенно в течение одного часа прибавляли насыщенный водный раствор перманганата калия, содержащий 10 г соли. После полного прибавления перемешивание смеси продолжали еще 30 мин, затем ее фильтровали через пористый фильтр. Бесцветный фильтрат нейтрализовали разбавленной соляной кислотой, упаривали досуха и экстрагировали хлороформом. После упаривания хлороформа выделяли 8.65 г (выход 82%) кристаллического сырого продукта. После перекристаллизации из бензола получали анагирамид с т. пл. 201–202 °С.

Анагирамид (8 г) растворяли в 40 мл хлороформа и в течение 3 ч пропускали ток озона в кислороде при охлаждении реакционной колбы баней со льдом и солью. После озонирования добавляли раствор 10 г бисульфита натрия в 30 мл воды и смесь перемешивали 1 ч. Органический слой отделяли и сушили поташом. После упаривания растворителя получали 4.9 г сухого остатка, который перекристаллизовывали из смеси метанола и этилацетата. Получали 3.8 г (выход 59%) промежуточного дилактама, т. пл. 258 °С. Его (0.855 г) при охлаждении ледяной баней растворяли в смеси 10 мл этанола и раствора 0.25 г КОН в 2 мл воды. Гомогенный раствор нагревали 30 мин на кипящей водяной бане, при этом происходило частичное упаривание этанола, затем оставшийся раствор подкисляли 2.8 мл 10%-ной соляной кислоты и упаривали досуха. Полученный гидрохлорид 1-(аминометил)-4-оксооктагидро-1*H*-хинолизин-3-карбоновой кислоты нагревали при температуре бани 210 °С в течение 30 мин, при этом при температуре



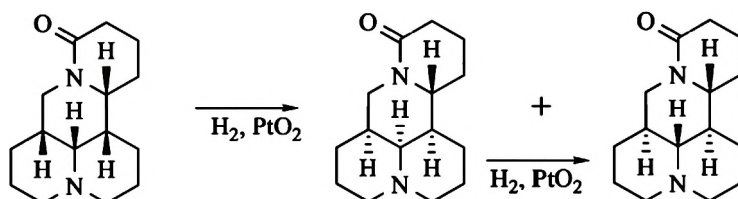
~150 °С начиналось выделение углекислого газа. После охлаждения оставшееся масло коричневого цвета подщелачивали раствором карбоната калия и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили поташом, затем упаривали. Получали 0.60 г (выход 80%) 1-(аминометил)гексагидро-1*H*-хинолизин-4(6*H*)-она в виде гигроскопичного вязкого масла (т. кип. 175–177 °С (4 мм рт. ст.);  $[\alpha]_D^{18} = -51.2$  (с 3.6, EtOH)).

Смесь 0.4 г полученного лактама и 0.3 г алюмогидрида лития в 5 мл абсолютного ТГФ кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли эфир, затем воду. Органический слой отделяли, сушили поташом и упаривали. Масляный остаток перегоняли в вакууме (4 мм рт. ст.) при ~100 °С, получая 0.25 г (выход 74%) (+)-эпиаминолупинана в виде бесцветного масла.  $[\alpha]_D^{19} = +55$  (с 5.2, EtOH)).

Okuda S., Kataoka H., Tsuda K. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1965. – Vol. 13. – P. 491-500.

### 3.6. Превращения матрина и его производных

#### (+)-Матрин, (+)-алломатрин



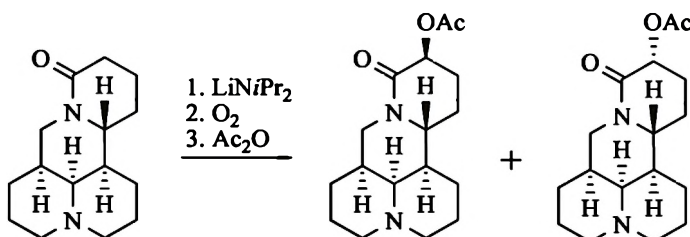
Смесь 50 мг природного (+)-изоматрина и 50 мг диоксида платины в 5 мл воды нагревали 15 мин при 98 °С и интенсивном перемешивании в атмосфере водорода. По данным ГЖХ смесь после нагревания содержала матрин (48%), алломатрин (25%) и исходное соединение (27%). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток разделяли колоночной хроматографией на 5 г силикагеля (элюент – CHCl<sub>3</sub>/MeOH 99:1). Выделяли 19 мг сырого матрина. после перекристаллизации из петролейного эфира получали 14 мг (+)-матрина в виде призм (т. пл. 73–75 °С;  $[\alpha]_D^{25} = +33$  (H<sub>2</sub>O)). Дальнейшим элюированием выделяли алломатрин и исходное соединение, но чистые образцы из них не получали.

(+)-Матрин (500 мг, 2.0 ммоль) растворяли в 25 мл воды и добавляли 60 мг диоксида платины. Смесь нагревали 12 ч при 98 °С и интенсивном перемешивании в атмосфере водорода (1 атм). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на 50 г силикагеля (элюент – Et<sub>2</sub>O/MeOH/25%-ный NH<sub>3</sub> 185:14:1) и перекристаллизовывали из бензола. Получали 452 мг (выход 90%) (+)-алломатрина,  $[\alpha]_D^{20} = +75$  (с 0.3, EtOH).

Ueno A., Morinaga K., Fukushima S., Iitaka Y., Koiso Y., Okuda S. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1975. – Vol. 23. – P. 2560-2566.

Xiao P., Kubo H., Ohsawa M., Higashiyama K., Nagase H., Yan Y.-N., Li J.-S., Kamei J., Ohmiya S. // *Planta Med.* – 1999. – Vol. 65. – P. 230-233.

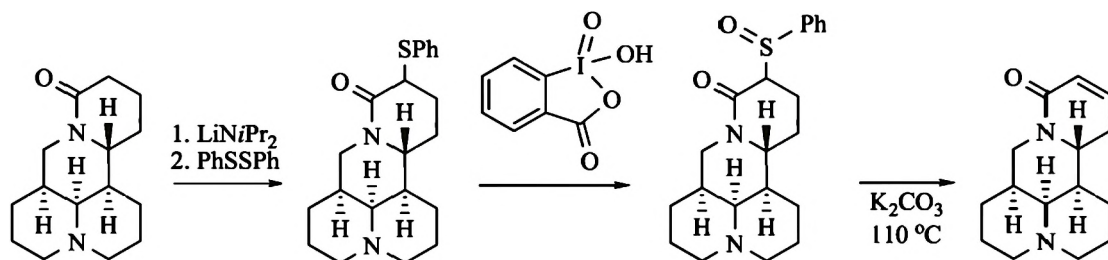
### 14β-Ацетоксиматрин, 14α-ацетоксиматрин



К раствору 33.6 мкл (0.24 ммоль) диизопропиламина в 3 мл абсолютного ТГФ добавляли при перемешивании 0.6 мл 1.6 М раствора бутиллития (0.96 ммоль) в гексане. Смесь перемешивали несколько минут, затем к ней добавляли при 0 °С раствор 51 мг (0.205 ммоль) (+)-матрина в 2 мл абсолютного ТГФ, реакционную смесь перемешивали 10 мин, после чего в раствор барботировали кислород, не содержащий влаги. Через 10 мин добавляли водный раствор гидросульфита натрия, смесь перемешивали 10 мин, затем подщелачивали карбонатом калия и трижды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт сушили карбонатом калия и упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии на 10 г силикагеля, выделяя смесь 14-гидроксипроизводных. К ней добавляли уксусный ангидрид и пиридин и образовавшуюся смесь выдерживали при комнатной температуре. После упаривания смеси остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле, выделяя 14β-ацетоксиматрин (15.9 мг; т. пл. 113–114 °С) и 14α-ацетоксиматрин (16.1 мг; т. пл. 95–97 °С) в виде бесцветных кристаллов.

Xiao P., Li J., Kubo H., Saito K., Murukoshi I., Ohmiya S. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1996. – Vol. 44. – P.1951-1953.

### 14-(Фенилтио)матрин, 14-(фенилсульфинил)матрин, софокарпин



К перемешиваемому раствору 5.0 мл (36 ммоль) диизопропиламина в 70 мл ТГФ в атмосфере аргона при –78 °С прибавляли по каплям 16.1 мл 2.4 М раствора *n*-бутиллития в гексане. Через 15 мин к смеси добавляли с помощью шприца в течение 5 мин раствор 4.0 г (16.1 ммоль) матрина в 20 мл ТГФ. Температуру реакционной массы в течение 10 мин повышали до комнатной и через 1 ч добавляли с помощью шприца в течение 5 мин раствор 3.59 г (16.4 ммоль) дифенилдисульфида в 10 мл ТГФ. 2 ч. Через 2 ч (контроль по ТСХ) добавляли 50 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия, реакционную смесь выливали в делительную воронку и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфа-

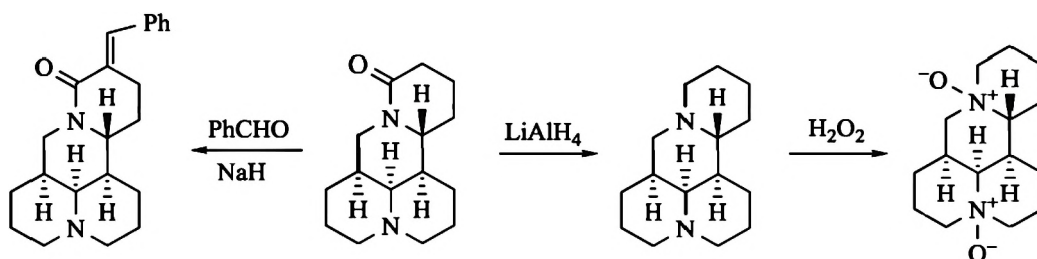
том натрия и затем концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – от  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /петролейный эфир 1:1 до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /AcOEt 10:1). Выделяли 5.5 г (выход 96%) 14-(фенилтио)матрина в виде жидкости желтого цвета.

14-(Фенилтио)матрин (0.97 г, 2.7 ммоль) добавляли к 0.34 мл (4.1 ммоль) концентрированной соляной кислоты в 50 мл воды и смесь перемешивали до образования прозрачного раствора. Затем одной порцией добавляли 2.7 ммоль 2-иодоксибензойной кислоты, после чего реакционную смесь выдерживали при температуре 50–70 °С в течение 3 часов. По окончании реакции (контроль по ТСХ) смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через пористый фильтр. Фильтрат подщелачивали 50 мл насыщенного раствора карбоната натрия и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x50 мл). Объединенный экстракт сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Получали неочищенный 14-(фенилсульфинил)матрин, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К перемешиваемому раствору полученного соединения в толуоле добавляли 0.43 г (3.1 ммоль) карбоната калия и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь добавляли к 50 мл насыщенного раствора карбоната натрия и выливали в делительную воронку. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – от чистого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Et<sub>3</sub>N 500:1). Выделяли 0.63 г (выход 95%) софокарпина в виде вещества белого цвета, т. пл. 51–52 °С.

*Li C., Liu Y., Wang Q. // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – P. 950-953.*

### Матридин, *N,N'*-диоксид матридина, 14-бензилиденматрин



а. В круглодонную колбу на 100 мл, содержащую 1.24 г (5 ммоль) матрина и 0.38 г (10 ммоль) алюмогидрида лития добавляли 50 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 10 ч. затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли медленно 10 мл 5%-ной соляной кислоты и смесь концентрировали. К остатку добавляли 20 мл этанола, смесь перемешивали 0.5 ч, затем фильтровали и фильтрат упаривали. Получали с выходом 95% матридин, т. пл. 116–119 °С.

б. К суспензии 0.46 мг (12.0 ммоль) алюмогидрида лития в 40 мл ТГФ добавляли при охлаждении ледяной баней в один прием 1.50 г (6.0 ммоль) матрина. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении 10 мин, затем кипятили с обратным холодильником 10 ч. После охлаждения к смеси добавляли 30 мл воды, ТГФ упаривали. водный слой экстрагировали этилацетатом (3x80 мл). Объединенный экстракт промывали на-

сыщенным раствором NaCl, сушили  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на основной окиси алюминия. Выделяли 1.23 г (выход 88%) матридина в виде вещества белого цвета, т. пл. 60–61 °С.

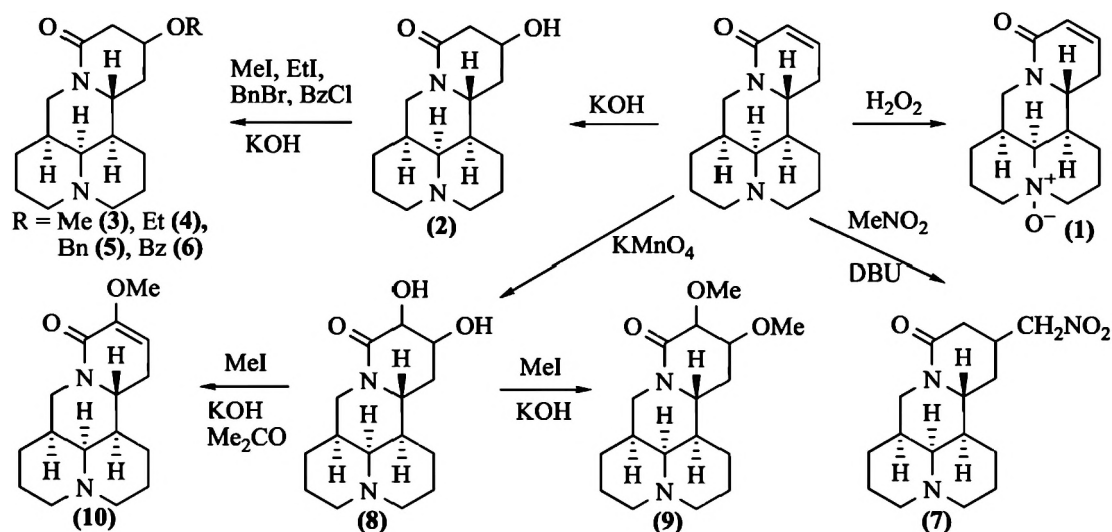
К раствору 0.78 г (3.30 ммоль) матридина в 40 мл 30%-ного раствора перекиси водорода медленно добавляли твердый гидроксид натрия при 50 °С, а через 30 мин добавляли небольшое количество двуокиси марганца в качестве катализатора для разложения избыточной перекиси водорода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь дихлорметана и метанола 5:1) с последующей перекристаллизацией из смеси петролейного эфира и ацетона. Получали 0.65 г (выход 68%) гидрата *N,N*-диоксида матридина в виде вещества белого цвета, т. пл. 196–197 °С. При хранении продукт краснеет.

В круглодонную колбу на 100 мл, содержащую 1.24 г (5 ммоль) матрина и 100 ммоль гидрида натрия добавляли 50 мл абсолютного ТГФ, а затем при перемешивании и 40 °С добавляли 2.65 г (25 ммоль) бензальдегида. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 8 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 20 мл 5%-ной соляной кислоты и экстрагировали хлороформом (3x20 мл). Объединенный экстракт концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь петролейного эфира и этилацетата 1:5). Выделяли с выходом 34% 14-бензилиденматрин в виде вязкой жидкости желтого цвета.

Wang L., You Y., Wang S., Liu X., Liu B., Wang J., Lin X., Chen M., Liang G., Yang H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – P. 4100-4102.

Ni W., Li C., Liu Y., Song H., Wang L., Song H., Wang Q. // *J. Agric. Food Chem.* – 2017. – Vol. 65. – P. 2039-2047.

***N*-Оксид софокарпина, 13-гидроксиматрин, 13-метоксиматрин, 13-этоксиматрин, 13-(бензилокси)матрин, 13-(бензоилокси)матрин, 13-(нитрометил)матрин, 13,14-дигидроксиматрин, 13,14-диметоксиматрин, 14-метоксисофокарпин**



К 1.0 г (4.07 ммоль) софокарпина добавляли при перемешивании 2 мл 30%-ного раствора перекиси водорода (19.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч, затем охлаждали, промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> для удаления непрореагировавшего исходного соединения и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь дихлорметана и метанола). Выделяли 0.7 г (выход 66%) *N*-оксида софокарпина (1) в виде вещества белого цвета, т. пл. 207–208 °С.

К раствору 33.6 г (0.6 ммоль) КОН в 300 мл воды добавляли при перемешивании при комнатной температуре 12.3 г (0.05 моль) софокарпина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч, затем охлаждали до 0 °С, нейтрализовали 3 М раствором соляной кислоты и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 150 мл метанола, образовавшийся хлорид калия отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь дихлорметана и метанола). Выделяли 6.2 г (выход 47%) 13-гидроксиматрина (2) в виде вещества белого цвета, т. пл. 211–213 °С.

К раствору 0.8 г (3.0 ммоль) 13-гидроксиматрина (2) в 2 мл 50%-ного водного раствора КОН прибавляли по каплям при перемешивании 3.3 ммоль алкилгалогенида (иодметана, иодэтана или бензилбромид) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После завершения реакции смесь нейтрализовали 3 М раствором соляной кислоты и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь AcOEt и циклогексана), выделяя продукт в виде вещества белого цвета. Получали 13-метоксиматрин (3) (выход 22%; т. пл. 62–64 °С), 13-этоксиматрин (4) (выход 20%; т. пл. 71–73 °С) и 13-(бензилокси)матрин (5) (выход 57%; т. пл. 121–123 °С).



К раствору 1.0 г (3.8 ммоль) 13-гидроксиматрина (2) в 10 мл безводного дихлорметана прибавляли по каплям при перемешивании 0.48 мл (4.2 ммоль) бензоилхлорида, затем добавляли 0.42 г (7.5 ммоль) порошкообразного KOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем неорганические соединения отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и MeOH). Выделяли 0.51 г (выход 37%) 13-(бензоилокси)матрина (6) в виде вещества белого цвета, т. пл. 108–110 °С.

Раствор 1.08 мл (20 ммоль) нитрометана и 4.92 г (20 ммоль) софокарпина в 10 мл ацетонитрила смешивали при комнатной температуре с 3.04 г (20 ммоль) 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем выливали в 50 мл воды. Смесь подкисляли разбавленной соляной кислотой и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные экстракт промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь AcOEt и MeOH). Выделяли 2.90 г (выход 47%) 13-(нитрометил)матрина (7) в виде вещества белого цвета, т. пл. 80–82 °С.

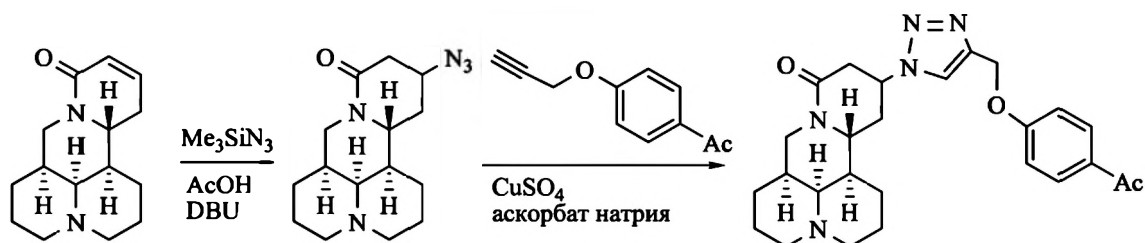
К раствору 6.15 г (25 ммоль) софокарпина в 20 мл воды и 20 мл ацетона добавляли при перемешивании и температуре 0 °С порциями в течение 1 ч 5.93 г (37.5 ммоль) перманганата калия. После завершения реакции (контроль по ТСХ) смесь перемешивали еще 1 ч при 0 °С, затем добавляли 50 мл метанола. Полученную смесь фильтровали, твердый осадок на фильтре промывали метанолом и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола и ацетона. К оставшемуся водному раствору добавляли 10%-ный водный раствор NaOH до pH 11 и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток смачивали эфиром, фильтровали и сушили, получая 3.3 г (выход 47%) 13,14-дигидроксиматрина (8) в виде вещества белого цвета, т. пл. 156–158 °С.

К раствору 0.84 г (3 ммоль) соединения (8) в 2 мл 50%-ного водного раствора KOH прибавляли по каплям при перемешивании 0.923 г (6.5 ммоль) иодметана. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, затем нейтрализовали 3 М раствором соляной кислоты и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Выделяли с выходом 35% 13,14-диметоксиматрин (9) в виде вещества белого цвета, т. пл. 77–79 °С.

К раствору 0.84 г (3 ммоль) соединения (8) в 2 мл 50%-ного водного раствора KOH прибавляли по каплям при перемешивании 0.37 мл (6 ммоль) иодметана, затем добавляли 1 мл ацетона. Смесь перемешивали при комнатной температуре 8 ч, затем нейтрализовали 3 М раствором соляной кислоты и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Выделяли 0.30 г (выход 36%) 14-метоксисофокарпина (10) в виде вещества белого цвета, т. пл. 110–111 °С.

*Gao L.-M., Han Y.-H., Wang Y.-P., Li Y.-H., Shan Y.-Q., Li X., Peng Z.-G., Bi C.-W., Zhang T., Du N.-N., Jiang J.-D., Song D.-Q. // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 869-876.*

### 13-Азидоматрин, 13-(4-((4-ацетилфенокси)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)матрин

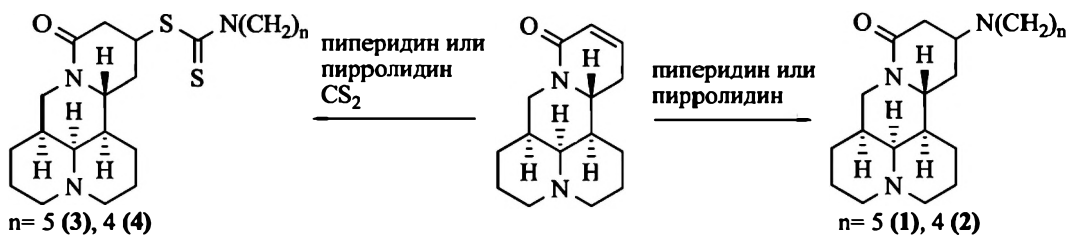


К 7.49 г (65.0 ммоль) триметилсилилазида в 3.71 мл (65.0 ммоль) уксусной кислоты при интенсивном перемешивании в атмосфере азота добавляли 2.00 г (8.12 ммоль) софокарпина, 100 мл толуола и 0.25 г (1.62 ммоль) 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 36 ч. После завершения реакции (контроль методом масс-спектрометрии) растворители тщательно упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой 13-азидоматрин растворяли в ТГФ и некоторое количество раствора использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К перемешиваемому раствору 0.30 ммоль 1-(4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)этанона в 3 мл воды добавляли раствор 87 мг (0.30 ммоль) 13-азидоматрина в 2 мл ТГФ, 5 мольных процента сульфата меди и 5 мольных процента аскорбата натрия. Смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. После завершения реакции (контроль по ТСХ) ТГФ упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли 20 мл ТГФ. После перемешивания смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая сырой продукт. Его дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (300–400 меш, элюент – смесь этилацетата и этанола с добавкой аммиака). Выделяли 112 мг (выход 81%) чистого 13-(4-((4-ацетилфенокси)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)матрина в виде светло-желтого вещества, т. пл. 87–87.9 °С.

Zhao L., Mao L., Hong G., Yang X., Liu T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 25. – P. 2540-2544.

### 13-(Пиперидин-1-ил)матрин, 13-(пирролидин-1-ил)матрин, 13-(пиперидин-1-карбонотиоилтио)матрин, 13-(пирролидин-1-карбонотиоилтио)матрин



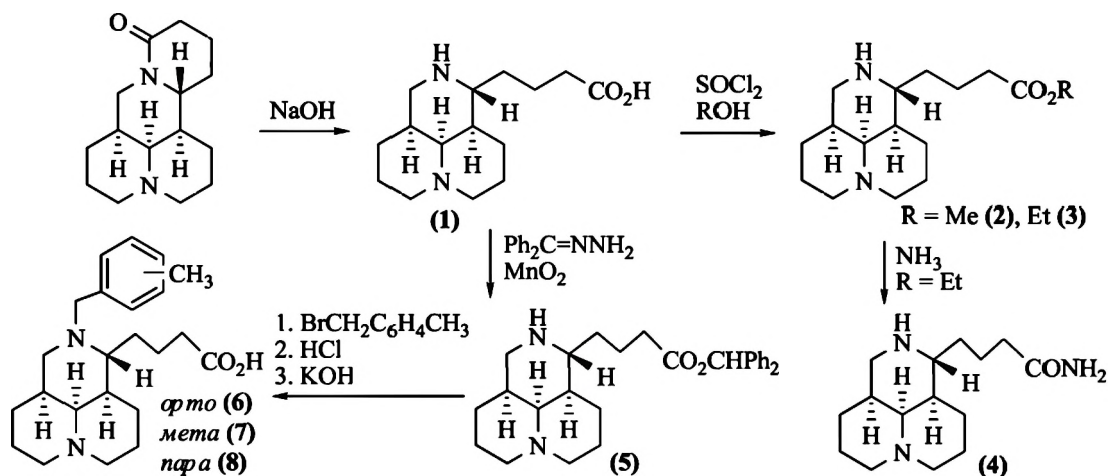
В 2.0 мл воды при перемешивании растворяли 308 мг (1.25 ммоль) софокарпина и 2.5 ммоль пиперидина или пирролидина. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 50 °С, после завершения реакции (контроль по ТСХ) воду упаривали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – AcOEt/

MeOH 4:1). После упаривания растворителя выделяли с выходом 92% 13-(пиперидин-1-ил)матрин (1) в виде вещества белого цвета (т. пл. 108.9–110.2 °С (из петролейного эфира);  $[\alpha]_D^{20} = +38.1$  (с 1.0, MeOH)) или с выходом 90% 13-(пирролидин-1-ил)матрин (2) в виде бесцветного масла.

К смеси 2.0 мл метанола и 5.0 ммоль пиперидина или пирролидина добавляли 0.76 г сероуглерода. Смесь интенсивно перемешивали при 45 °С в течение 0.5 ч. затем добавляли 308 мг (1.25 ммоль) софокарпина и 4.0 мл воды. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 24 ч, закрыв верхний шлиф холодильника пробкой. По окончании реакции метанол и воду удаляли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – AcOEt/MeOH 15:1), выделяя после упаривания растворителя твердый остаток. После перекристаллизации из этанола получали соединения (3) (выход 78%; т. пл. 208.9–209.9 °С;  $[\alpha]_D^{20} = +47.6$  (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>)) или (4) (выход 75%; т. пл. 206.5–208.1 °С) в виде веществ белого цвета.

Wang W., Lu M., Zhao L., Zhang Y., Li B., Li B. // *Chin. J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 38. – P. 883-889.

**Матриновая кислота, метиловый эфир матриновой кислоты, этиловый эфир матриновой кислоты, амид матриновой кислоты, дифенилметиловый эфир матриновой кислоты, N-(2-метилбензил)матриновая кислота, N-(3-метилбензил)матриновая кислота, N-(4-метилбензил)матриновая кислота**



а. К смеси 0.01 моль матрина и 0.03 моль гидроксида натрия добавляли 60 мл дистиллированной воды и раствор перемешивали при 90 °С 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавлением 5%-ной соляной кислоты доводили pH до 7 и воду упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 60 мл этанола, смесь перемешивали 0.5 ч. затем фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток белого цвета очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой на силикагеле (элюент – H<sub>2</sub>O/MeOH 4:1). Выделяли с выходом 85% матриновую кислоту (1) в виде вещества белого цвета, т. пл. 194–197 °С.

б. К 20 мл 10%-ного водного раствора NaOH добавляли 2.48 г (0.01 моль) матрина и смесь перемешивали 4 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры

смесь нейтрализовали 20%-ным раствором серной кислоты, затем упаривали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в метаноле, нерастворившийся материал отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении досуха. Получали 2.23 г (выход 84%) матриновой кислоты (**1**) в виде вещества белого цвета, т. пл. 197.7–198.5 °С.

К 20 мл метанола или этанола при 0 °С прибавляли по каплям 1.5 мл тионилхлорида, образовавшийся раствор перемешивали 1 ч, затем к нему прибавляли по каплям в течение 10 мин раствор 0.665 г (2.5 ммоль) матриновой кислоты в 10 мл метанола или этанола. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0 °С, затем 2.5 ч кипятили с обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 40 мл хлороформа и 3 г бикарбоната натрия. Смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем фильтровали и фильтрат упаривали. Получали с выходом 82–85% метиловый (**2**) (т. пл. 113–119 °С) или этиловый (**3**) (т. пл. 115–119 °С) эфиры матриновой кислоты в виде светло-желтых веществ.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую 0.294 г (1 ммоль) этилового эфира (**3**) в 20 мл метанола и 0.111 г (1 ммоль) хлорида кальция, добавляли 10 мл концентрированного раствора аммиака. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор концентрировали. К остатку добавляли 30 мл этанола, смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой на силикагеле (элюент –  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  4:1). Выделяли с выходом 32% амид матриновой кислоты (**4**) в виде вещества белого цвета, т. пл. 108–112 °С.

Смесь 1.5 ммоль гидразона бензофенона и 1.5 ммоль диоксида марганца в петролейном эфире (т. кип. 35–60 °С) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, получая смесь фиолетового цвета, содержащую дифенилдиазометан. Нерастворимое твердое вещество отфильтровывали и прозрачный фильтрат добавляли к раствору 1.0 ммоль матриновой кислоты (**1**) в метаноле. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения фиолетового цвета и затем фильтровали. Полученный фильтрат упаривали при пониженном давлении досуха, твердый остаток промывали петролейным эфиром, получая неочищенный эфир (**5**), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К смеси соединения (**5**) и 3 ммоль безводного  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли раствор 1 ммоль 2-метилбензилбромид в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного превращения (контроль по ТСХ), затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, получая промежуточный дифенилметиловый эфир в виде масла. Его растворяли в 6 М растворе соляной кислоты и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали и добавляли 3 М раствор КОН для нейтрализации избытка кислоты. Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом, затем экстракт упаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Выделяли с выходом 35% (выход указан на матриновую кислоту) *N*-(2-метилбензил)матриновую кислоту (**6**) в виде светло-коричневого вещества, т. пл. 111–113 °С. Аналогично получали изомерные соединения (**7**) (выход 38%; т. пл. 103–105 °С) и (**8**) (выход 34%; т. пл. 106–108 °С) в виде веществ светло-желтого цвета.

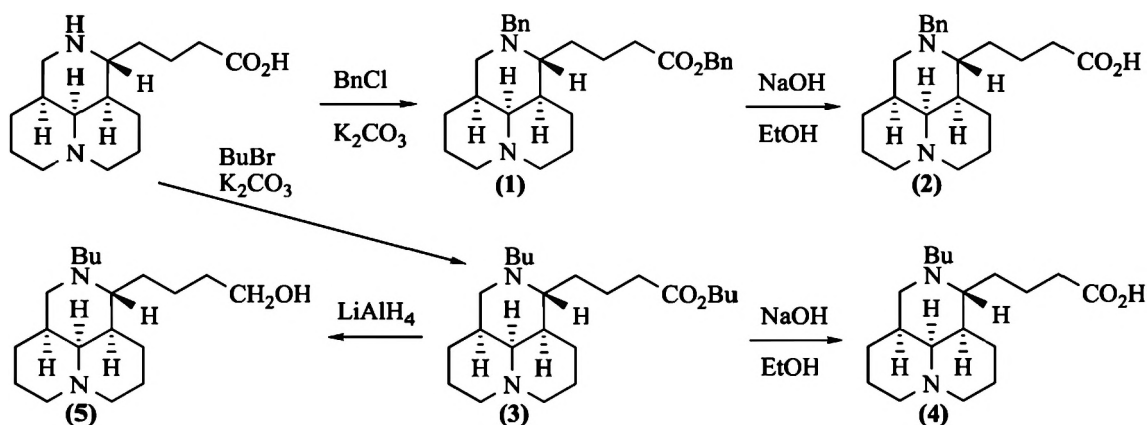


Wang L., You Y., Wang S., Liu X., Liu B., Wang J., Lin X., Chen M., Liang G., Yang H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – P. 4100-4102.

Du N.-N., Pen Z.-G., Bi C.-W., Tang S., Li Y.-H., Li J.-R., Zhu Y.-P., Zhang J.-P., Wang Y.-H., Jiang J.-D., Song D.-Q. // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – e58675.

Wu Y.-X., Huang J.-K., Gao L.-L., He L.-Q., Huang P., Wang X.-S. // *Heterocycles*. – 2015. – Vol. 91. – P. 301-312.

**Бензиловый эфир *N*-бензилматриновой кислоты, *N*-бензилматриновая кислота, бутиловый эфир *N*-бутилматриновой кислоты, *N*-бутилматриновая кислота, 4-(2-(бутил)додекагидропиридо[3,2,1-*ij*][1,6]нафтиридин-1-ил)бутан-1-ол**



К смеси 2.53 г (9.5 ммоль) матриновой кислоты и 6.56 г (47.5 ммоль)  $K_2CO_3$  в 50 мл ацетонитрила добавляли 2 мл бензилхлорида. Смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 12 ч. затем фильтровали от неорганических солей и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в 50 мл этилацетата, раствор промывали водой и насыщенным раствором  $NaCl$ . Органический слой сушили  $MgSO_4$  и концентрировали в вакууме. Получали 3.81 г (выход 90%) бензилового эфира *N*-бензилматриновой кислоты (1) в виде светло-желтого масла.

К раствору 2 г (50 ммоль)  $NaOH$  в 40 мл этанола добавляли 3.81 г (8.5 ммоль) соединения (1). Смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры щелочной раствор нейтрализовали 20%-ным раствором серной кислоты и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде и тщательно промывали этилацетатом. Водный слой концентрировали в вакууме, остаток сушили в вакууме. К полученному твердому остатку добавляли метанол и смесь кипятили в течение 20 мин. Горячий раствор сразу фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Получали 2.59 г (выход 85%) соединения (2) в виде вещества желтого цвета, т. пл. 95–96 °С.

К 20 мл ДМФА добавляли 4.3 мл (0.04 моль) *n*-бутилбромид. 2.66 г (0.01 моль) матриновой кислоты и 5.52 г (0.04 моль) карбоната калия. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 5 ч, затем фильтровали от неорганических солей, к фильтрату добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Органический экстракт промывали насыщенным раствором  $NaCl$ , сушили безводным  $Na_2SO_4$  и концен-



трировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Выделяли 2.81 г (выход 74.3%) бутилового эфира (3) в виде светло-желтого масла.

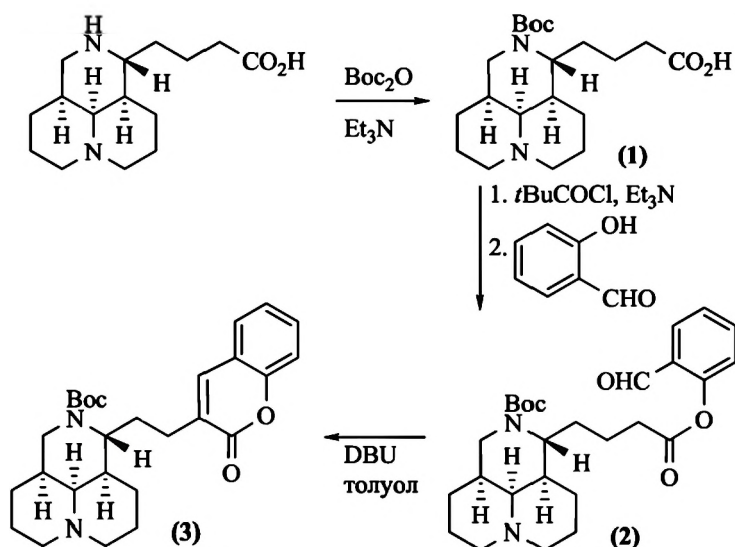
К 40 мл насыщенного раствора NaOH в этаноле добавляли 5.15 г (13.6 ммоль) соединения (3). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 0,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали 20%-ным раствором серной кислоты, после чего концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в воде, раствор промывали 20 мл этилацетата, затем водный слой упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 4.08 г (выход 93.1%) *N*-бутилматриновой кислоты (4) в виде вещества белого цвета, т. пл. 112.1–113.3 °С.

К 30 мл абсолютного ТГФ добавляли 3.78 г (0.01 моль) соединения (3), затем при 0 °С 0.76 г (0.02 моль) алюмогидрида лития. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при 0 °С прибавляли по каплям воду до прекращения вспенивания. Смесь фильтровали, после чего фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Получали 2.33 г (выход 75.6%) спирта (5) в виде светло-желтого масла.

Chao F., Wang D.-E., Liu R., Tu Q., Liu J.-J., Wang J. // *Molecules*. – 2013. – Vol. 18. – P. 5420-5433.

Wu Y.-X., Huang J.-K., Gao L.-L., He L.-Q., Huang P., Wang X.-S. // *Heterocycles*. – 2015. – Vol. 91. – P. 301-312.

***N*-(Трет-бутилоксикарбонил)матриновая кислота, 2-(формил)фениловый эфир  
*N*-(трет-бутилоксикарбонил)матриновой кислоты, трет-бутиловый эфир  
 1-(2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этил)декагидропиридо[3,2,1-*ij*][1,6]нафтиридин-  
 2(1*H*)-карбоновой кислоты**



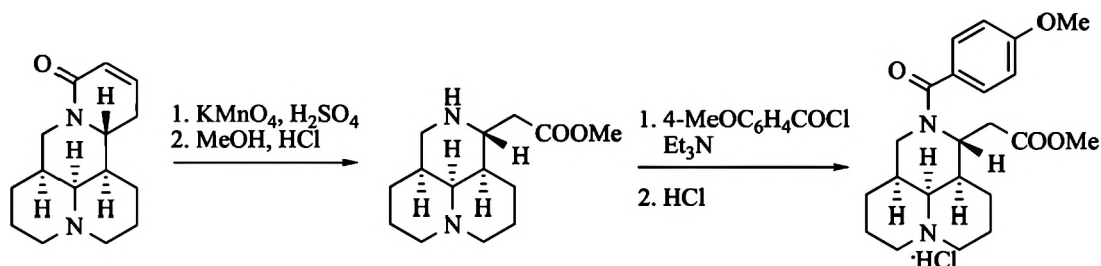
К перемешиваемому раствору 1.33 г (5.0 ммоль) матриновой кислоты в 30 мл метанола добавляли 1.51 г (15.0 ммоль) триэтиламина, смесь нагревали до кипения и прибавляли по каплям 2.18 г (10 ммоль)  $\text{Vos}_2\text{O}$ . Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании 3 ч, затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл 1 М раствора  $\text{NaOH}$ . Полученный водный слой промывали эфиром, затем подкисляли 6 М раствором соляной кислоты до pH 6. После упаривания растворителя в вакууме твердый остаток растворяли в 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая с выходом 80% *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)матриновую кислоту (**1**) в виде масла светло-коричневого цвета.

К раствору 10 ммоль соединения (**1**) в 50 мл дихлорметана добавляли 30 ммоль свежеперегнанного триэтиламина, затем при 0 °C прибавляли по каплям 10 ммоль пивалоилхлорида и через 20 мин при этой же температуре добавляли 15 ммоль салицилового альдегида и 0.1 ммоль 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем промывали водой и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 40 мл 1 М раствора соляной кислоты и мутный раствор быстро промывали диэтиловым эфиром. Прозрачный водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до pH 8 и образовавшуюся эмульсию экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенный экстракт сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и растворитель упаривали. Получали 2.8 г неочищенного соединения (**2**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 2.8 г 2-(формил)фенилового эфира (**2**) в 30 мл сухого толуола добавляли 2.8 г 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 32 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляли 40 мл этилацетата и промывали порциями воды до тех пор, пока промывные воды не стали бесцветными. Органический слой сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/ $\text{AcOEt}$  от 9:1 до 4:1). Выделяли с выходом 30% (выход указан на соединение (**1**)) соединение (**3**) в виде вязкого масла светло-коричневого цвета.

Wu L., Wang G., Liu S., Wei J., Zhang S., Li M., Zhou G., Wang L. // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – 35918.

**Метилловый эфир 2-(додекагидропиридо[3,2,1-*ij*][1,6]нафтиридин-1-ил)уксусной кислоты, гидрохлорид метилового эфира 2-(2-(4-метоксибензоил)додекагидропиридо[3,2,1-*ij*][1,6]нафтиридин-1-ил)уксусной кислоты**



К раствору 5.0 г (20.3 ммоль) софокарпина в 60 мл 10%-ного раствора серной кислоты, затем при охлаждении баней со льдом медленно добавляли 10 г перманганата калия, после чего реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После окончания реакции раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 150 мл метанола и выпавший осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в 20 мл 2 М метанольного раствора хлороводорода и раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч (контроль по ТСХ). По окончании реакции реакционную смесь нейтрализовали раствором аммиака до pH ~7, затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь дихлорметана и метанола). Получали с выходом 54% метиловый эфир 2-(додекагидропиридо[3,2,1-*ij*][1,6]нафтиридин-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору 400 мг (1.59 ммоль) полученного соединения в 50 мл ацетонитрила добавляли 394 мг (2.31 ммоль) 4-метоксибензоилхлорида и 560 мг (5.54 ммоль) безводного триэтиламина и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и добавляли 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь дихлорметана и метанола). Выделенный продукт подкисляли 3 мл 2 М эфирного раствора хлороводорода, получая 540 мг (выход 80%) гидрохлорида метилового эфира 2-(2-(4-метоксибензоил)додекагидропиридо[3,2,1-*ij*][1,6]нафтиридин-1-ил)уксусной кислоты в виде вещества белого цвета, т. пл. 102 °C.

*Li Y.-H., Wu Z.-Y., Tang S., Zhang X., Wang Y.-X., Jiang J.-D., Peng Z.-G., Song D.-Q. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2017. – Vol. 27. – P. 1962-1966.*

## SUMMARY

This monograph is the first world collection of preparative methods, based on the transformation of widespread in nature alkaloids – semiterpenoid indole derivatives, monoterpenoid indole derivatives (Corynanthe type) and quinolizidine derivatives. Great attention is given to the methods of synthons preparation which can be used by many chemists. On a special place there are the preparative methods of synthesis of biologically active compounds. The book gives the preparative methods for synthesis more than 800 compounds; a number of products have several alternative procedures.

This monograph is the second part of a series of books on the preparative chemistry of alkaloids. The book is addressed to scientists, postgraduates and students. It is recommended as a guide for practical works on the general and fine organic chemistry.