

**С.С. ЛАЕВ
Н.Ф. САЛАХУТДИНОВ**

**ПРЕПАРАТИВНАЯ
ХИМИЯ
АЛКАЛОИДОВ**

1

**Производные
пирролидина, тропана, пирролизидина,
пиперидина и пиридина, индолизидина,
неизопреноидные производные индола**

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 1

**Pyrrolidine derivatives, tropane derivatives,
pyrrolizidine derivatives,
piperidine and pyridine derivatives,
indolizidine derivatives,
non-isoprene indole derivatives**

Academizdat
Novosibirsk, 2018

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

С.С. ЛАЕВ
Н.Ф. САЛАХУТДИНОВ

ПРЕПАРАТИВНАЯ ХИМИЯ АЛКАЛОИДОВ 1

**Производные пирролидина, производные тропана,
производные пирролизидина,
производные пиперидина и пиридина,
производные индолизидина,
неизопреноидные производные индола**

Академиздат
Новосибирск, 2018

Препаративная химия алкалоидов. Ч. 1. Производные пирролидина, производные тропана, производные пирролизидина, производные пиперидина и пиридина, производные индолизидина, неизопреноидные производные индола. (Книги, изданные при поддержке РФФИ). — С. С. Лаев, Н. Ф. Салахутдинов. — М., Издательство : Академиздат, 2018. — 299 с.

ISBN: 978-5-9907917-5-6

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 первой частью серии книг, посвященных препаративной химии алкалоидов. Книга адресуется научным сотрудникам, аспирантам, студентам, рекомендуется для практикумов по общей и специальной органической химии

Академиздат
2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДИНА	8
1.1. Получение гигрина, кускгигрина и стахидрина.....	9
1.2. Превращения производных пирролидина	12
Глава 2. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА	21
2.1. Получение производных тропана	24
2.1.1. Получение тропина и тропинона	24
2.1.2. Получение атропина и гиосциамина	27
2.1.3. Получение других производных тропана	29
2.2. Превращения производных тропана	32
2.2.1. Образование сложных эфиров по положению 3	32
2.2.2. Другие реакции по положению 3	38
2.2.3. Реакции по атому азота.....	47
2.2.4. Превращения, затрагивающие положение 2 или положения 2 и 3	53
Глава 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИЗИДИНА	66
3.1. Получение производных пирролизидина	68
3.2. Превращения производных пирролизидина	75
3.2.1. Сложные эфиры ретронетина и гелиотридина	75
3.2.2. Другие производные <i>L</i> -гелиотридана ((-)-гелиотридана)	78
3.2.3. Производные <i>D</i> -гелиотридана и <i>L</i> -псевдогелиотридана.....	88
3.2.4. Получение производных 2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пирролизина	91
Глава 4. МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА И ПИРИДИНА	93
4.1. Получение моноциклических производных пиперидина и пиридина	95
4.2. Превращения моноциклических производных пиперидина и пиридина ..	104
Глава 5. БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА И ПИРИДИНА ..	114
5.1. Получение никотина, анабазина и их производных	115
5.2. Превращения никотина и его производных	119
5.3. Превращения анабазина и его производных	136
5.3.1. Соли и амиды анабазина и его производных.....	136
5.3.2. <i>N</i> -алкильные производные анабазина	142
5.3.3. <i>N</i> -Окиси производных анабазина.....	151
5.3.4. Другие производные анабазина.....	158
Глава 6. ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛИЗИДИНА	167
6.1. Получение производных индолизидина	169
6.2. Превращения кастаноспермина и его производных.....	176
6.3. Превращения других производных индолизидина	194

Глава 7. НЕИЗОПРЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА	203
7.1. Получение неизопреноидных производных индола.....	207
7.2. Превращения производных триптамина	220
7.3. Превращения производных β-карболина.....	233
7.3.1. Превращения гармана и его производных	233
7.3.2. Превращения гармина и его производных, не затрагивающие атомы азота	246
7.3.3. <i>N</i> -9-Производные гармина	251
7.3.4. <i>N</i> -2-Производные гармина	260
7.3.5. Превращения гармалина и его производных	271
7.4. Превращения производных физостигмина	278
7.4.1. Превращения производных физостигмина, не затрагивающие атом азота в цикле	278
7.4.2. Превращения производных физостигмина по атому азота в цикле	288
SUMMARY	299

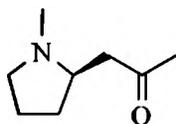
ВВЕДЕНИЕ

Настоящая монография является первой 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.

В первой книге приводятся отобранные из оригинальных источников и не подвергавшиеся дополнительной проверке методики синтеза производных пирролидина, тропана, пирролизидина, пиперидина, пиридина, индолизидина и неизопреноидных производных индола. 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. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДИНА

Гигрин



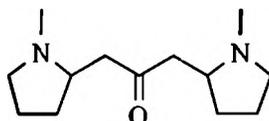
CAS Number. 496-49-1

Внешний вид. Бесцветная летучая жидкость (т. кип. 193–195 °С, 81 °С при 14 мм рт. ст., 76.5 °С при 11 мм рт. ст.; плотность 0.935 г/см³; $[\alpha]_D = -1.3$). Сильное третичное основание. В воде незначительно растворим, растворим в разбавленных минеральных кислотах, хлороформе, этаноле. Перегоняется с водяным паром. Легко образует оксим, кристаллизующийся из эфира (т. пл. 123–124 °С).

Нахождение в природе. Гигрин ((*R*)-1-(1-метилпирролидин-2-ил)-пропан-2-он) был впервые обнаружен в листьях одной из разновидностей коки (*Erythroxylon coca*) в 1862 году. В 1939 году выделен из вьюнка гаммадного. В живых организмах синтезируется из аминокислот орнитина или аргинина.

Применение. Широко используется в качестве успокаивающего, гипнотического, слабительного и мочегонного средства.

Кускгигрин



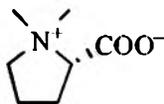
CAS Number. 454-14-8

Внешний вид. Бесцветное масло, разлагающееся при перегонке при атмосферном давлении (т. кип. 152 °С при 14 мм рт. ст., 169–170 °С при 23 мм рт. ст., 185 °С при 32 мм рт. ст.; плотность 0.973 г/см³; оптически неактивен). Сильное двутретичное основание. Растворим в воде, образуя кристаллогидрат в виде игл (т. пл. 40–41 °С), хорошо растворим в этаноле, эфире и бензоле.

Нахождение в природе. Кускгигрин (1,3-бис(1-метилпирролидин-2-ил)-пропан-2-он) был впервые обнаружен Карлом Либерманом в листьях одной из разновидностей коки (*Erythroxylon coca*) в 1889 году. В 1938 году выделен из вьюнка гаммадного. Его также выделяли из корней, семян и листьев растений семейства пасленовых (белладонны, дурмана, белены), из корней гималайской скополии, из надземных частей вьюнка линейного.

Применение. Части растений, содержащих кускигрин широко используются в приготовлении медицинских препаратов (седативные средства, при лечении астмы и боли в ушах).

Стахидрин



CAS Number. 471-87-4

Внешний вид. Получают в виде кристаллов моногидрата с т. пл. 235 °С. Растворим в воде, разбавленных минеральных кислотах и этаноле. При плавлении изомеризуется в метиловый эфир кислоты.

Нахождение в природе. Стахидрин встречается в корнях и листьях табака, в листьях буквицы, верхней части пустырника и др.

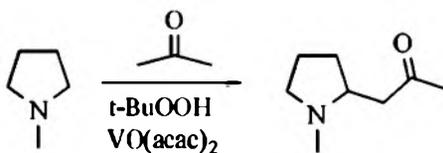
Применение. Стахидрин оказывает гипотензивное, седативное действие, повышает свертывание крови.

Pharmacognosy. <http://www.epharmacognosy.com/2012/07/pyrrolidine-alkaloids.html>

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

1.1. Получение гигрина, кускигрина и стахидрина

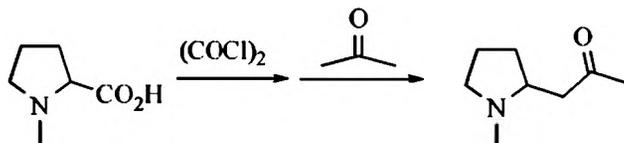
а.



К суспензии 0.05 ммоль (0.05 экв.) ацетилацетоната ванадила и 0.1 ммоль (0.1 экв.) *L*-пролина в 1.0 мл 2,3-диметилбутана добавляли 1.0 ммоль (1.0 экв.) *N*-метилпирролидина и 5.0 ммоль (5.0 экв.) ацетона. Затем осторожно прибавляли 0.27 мл 5.5М раствора *трет*-бутилгидропероксида (1.5 ммоль, 1.5 экв.) в декане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного превращения исходного амина (контроль по ТСХ). Полученную смесь помещали в короткую колонку с силикагелем, промытым предварительно 5%-ным раствором NEtMe_2 и элюировали смесью хлористого метилена и метанола. Полученный раствор концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, промытом предварительно 5%-ным раствором NEtMe_2 (элюент – 0.5–1% раствор метанола в хлористом метиле). Получали с выходом 45% (\pm)-гигрин в виде желтоватого масла, $R_f = 0.42$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 50:50:1).

Sud A., Sureshkumarz, D., Klussmann M. // Chem. Commun. – 2009. – No. 22. – P. 3169-3171.

б.

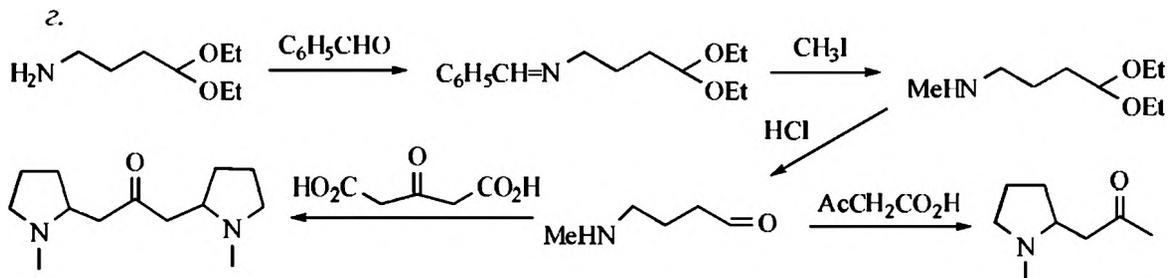


К смеси 0.2583 г (2.00 ммоль) *N*-метилпролина в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1 каплю ДМФА и 0.34 мл (0.5077 г, 4.00 ммоль) оксалилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем упаривали досуха в вакууме. Остаток растворяли в смеси 10 мл ДМФА и 10 мл ацетона и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Растворители удаляли в вакууме, остаток очищали флэш-хроматографией ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$, $R_f = 0.15$). Получали 0.0504 г (0.3569 ммоль, выход 18%) гигрина в виде масла.

Shih Y.C., Tsai P.H., Hsu C.C., Chang C.W., Zhong Y., Chen Y.C., Chien T.C. // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – P. 6669-6678.

в. Предварительно высушенные и измельченные корни *Convolvulus hamadae* или выюнка гаммадного (4 кг) слегка увлажняли 15%-ным раствором аммиака и настаивались в перколяторе бензолом (7 л) в течение двух дней (вместо бензола может быть использован дихлорэтан). Затем бензольный экстракт сливали и взбалтывали с небольшими порциями 5%-ного раствора соляной кислоты, до тех пор пока кислые вытяжки не переставали давать реакцию на алкалоиды с кремневольфрамовой кислотой. Оставшийся после этого бензол подщелачивали аммиаком и вновь использовали на заливку растения. Такую экстракцию бензолом повторяли 4 раза. Объединенные кислые вытяжки нейтрализовали концентрированным раствором аммиака и после насыщения поташом экстрагировали эфиром. Для достижения полного извлечения алкалоидов необходимо проводить экстракцию 20–25 раз или проводить ее в аппаратах Гагемана. Эфирный раствор сушили поташом, после отгонки эфира получали 13 г суммы алкалоидов (выход 0.32% от веса растения). После двух фракционных перегонки 25 г смеси в вакууме получали 5 г (выход 20% от суммы алкалоидов) гигрина (т. кип. 53–55 °С при 2 мм рт. ст.) и 14 г кускигрина (т. кип. 118–121 °С при 2 мм рт. ст.).

Лазурьевский Г.В. // *Труды Узбекского государственного университета.* – 1939. – Т. XV. – С. 43-52.



4-(Бензилиден)амино-1,1-диэтоксидбутан. Смесь 16 г (1 экв.) 4-амино-1,1-диэтоксидбутана, 11.7 г (1.1 экв.) свежеперегнанного бензальдегида и 2.8 г (0.2 экв.) безводного карбоната калия выдерживали при комнатной температуре в течение ночи.

Жидкую часть декантировали, осадок промывали эфиром. Органические фазы объединяли и перегоняли. Получали 22.5 г (выход 90%) продукта в виде бесцветного вязкого масла, т. кип. 155 °С при 3 мм рт. ст.

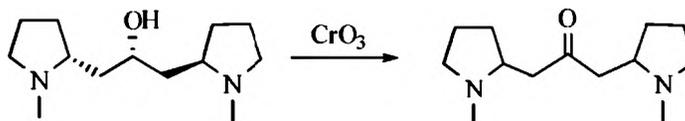
4-Метиламино-1,1-диэтоксипутан. Смесь 28 г (2 экв.) иодметана и 25 г (1 экв.) 4-(бензилиден)амино-1,1-диэтоксипутана выдерживали при комнатной температуре в течение 3 суток. Нижний вязкий темно-красный слой (четвертичная соль) отделяли, промывали сухим эфиром и встряхивали с небольшим количеством воды (для полного гидролиза соли необходимо 2 мин). Полученную смесь быстро встряхивали с серным эфиром для удаления бензальдегида, немедленно добавляли карбонат калия и экстрагировали 5 раз серным эфиром. Растворитель упаривали, сырой продукт перегоняли в вакууме. Получали 12–14 г (выход ~70–80%) продукта.

Гигрин. 4-метиламино-1,1-диэтоксипутан (3.5 г, 1 экв.) подкисляли по конго красному 1%-ной соляной кислотой до кислой реакции, нагревали 10 мин на кипящей водяной бане, охлаждали и быстро нейтрализовали разбавленным раствором гидроксида калия. Полученный таким образом раствор 4-метиламинобутанала немедленно добавляли к раствору ацетоуксусной кислоты, приготовленной из 5.2 г (2 экв.) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 100 мл фосфатного буфера (рН 7). Реакционную смесь (объем ~300 мл) выдерживали в течение ночи при комнатной температуре, затем реакционную массу после подщелачивания карбонатом калия экстрагировали 7 раз серным эфиром. Растворитель упаривали, сырой продукт перегоняли в вакууме. Получали 2.0 г (выход 70%) гигрина, т. кип. 104 °С при 40 мм рт. ст.

Кускгигрин. 4-метиламино-1,1-диэтоксипутан (2.8 г, 2 экв.) подкисляли по конго красному 1%-ной соляной кислотой до кислой реакции, нагревали 10 мин на кипящей водяной бане, охлаждали и быстро нейтрализовали разбавленным раствором гидроксида калия. Полученный таким образом раствор 4-метиламинобутанала немедленно добавляли к раствору 1.17 г (1 экв.) ацетондикарбоновой кислоты в 110 мл фосфатного буфера (рН 7). Реакционную смесь (объем ~250 мл) выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. затем реакционную массу после подщелачивания карбонатом калия экстрагировали 7 раз серным эфиром. Экстракты объединяли, сушили и упаривали. Остаток подвергали фракционной перегонке в вакууме. Получали 0.2 г (выход 9%) гигрина и 0.97 г (выход 54%) кускгигрина, т. кип. 120 °С при 2 мм рт. ст.

Anet E.F.L.G., Hughes G.K., Ritchie E. // Aust. J. Chem. – 1949. – Vol. 2. – P. 616-621.

д.

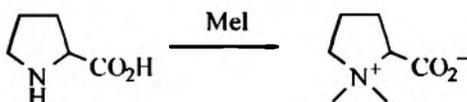


К перемешиваемому раствору 30 мг (0.13 ммоль) (*R,R*)-дигидрокускгигрина в 1 мл ацетона добавляли 0.2 мл 1.8 М реагента Джонса (раствор хромового ангидрида в водной серной кислоте) при 0 °С. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли 1 мл насыщенного раствора бисульфита натрия. Раствор доводили при этой температуре до рН 13 добав-

лением 5 N раствора KOH, затем экстрагировали охлажденным хлороформом (3x5 мл). Объединенные органические экстракты промывали охлажденным насыщенным раствором NaCl и сушили MgSO₄. После упаривания растворителя в вакууме при комнатной температуре получали 22 мг (выход 73%) кускигрина в виде рацемата (смесь мезо- и DL-кускигрина) в виде бесцветного масла, R_f = 0.27 (циклогексан/CHCl₃/Et₂NH 5:4:1).

Stapper C., Blechert S. // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67. – P. 6456-6460.

e.

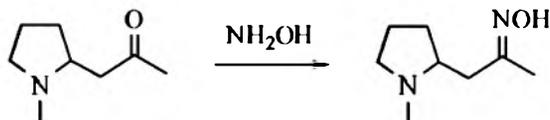


Смесь 26 г пролина, 27 г гидроксида натрия, 43.5 мл иодметана и 270 мл метанола кипятили в течение 6 ч. Затем добавляли еще 10 мл иодметана и продолжали кипячение еще 6 ч. Метанол отгоняли, остаток растворяли в воде и нагревали с избытком свежеприготовленного хлорида серебра. Фильтрат упаривали досуха, гидрохлорид стахидрина экстрагировали абсолютным этанолом. Спирт упаривали, повторной экстракцией сухого остатка получали гидрохлорид стахидрина без примеси хлорида натрия. Гидрохлорид стахидрина кристаллизовали из спирта в виде игл. Полученные кристаллы растворяли в воде и обрабатывали со свежесажженным оксидом серебра для удаления ионов хлора. Фильтрат отделяли от осадка, затем упаривали в вакууме при комнатной температуре над концентрированной серной кислотой. При данной процедуре вначале получали гидрат стахидрина, но затем происходило отщепление воды и превращение в безводный продукт (выход почти количественный).

King H. // *J. Chem. Soc.* – 1941. – P. 337-339.

1.2. Превращения производных пирролидина

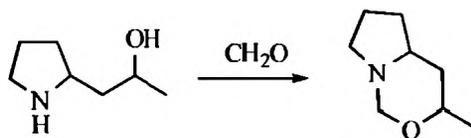
Оксим гигрина



Смесь 0.85 г гигрина, 0.42 г гидрохлорида гидроксиламина, 0.36 г гидроксида калия и 7 мл воды нагревали на кипящей водяной бане в течение 1.25 ч. Реакционную смесь охлаждали, выпавший кристаллический осадок отделяли, промывали небольшим количеством воды, сушили и перекристаллизовывали из петролейного эфира (т. кип. 60–90 °С). Получали с выходом ~90% оксим гигрина в виде бесцветных игл, т. пл. 124 °С.

Anet E.F.L.G., Hughes G.K., Ritchie E. // *Aust. J. Chem.* – 1949. – Vol. 2. – P. 616-621.

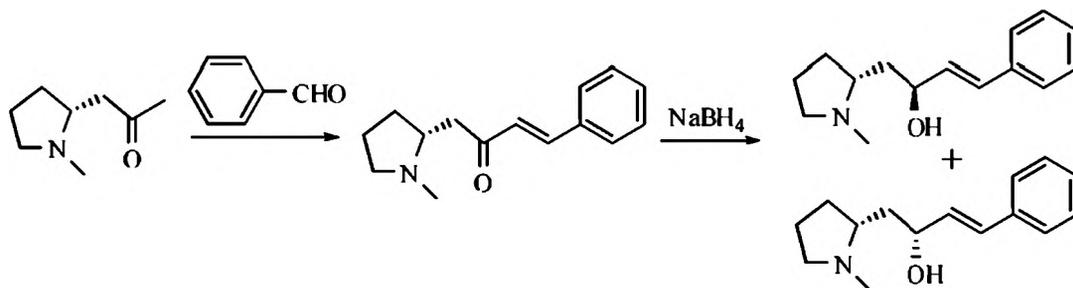
3-Метилгексагидро-1*H*-пирроло[1,2-с][1,3]оксазин



Раствор 2.0 г 1- α -пирролидил-2-пропанола в 5 мл воды подкисляли концентрированной соляной кислотой и добавляли 6 мл 40%-ного водного раствора формальдегида. Полученную смесь нагревали в запаянной ампуле при 117 °С в течение 4 ч. Полученную темно-коричневую реакционную смесь охлаждали, подщелачивали 50%-ным раствором гидроксида калия и экстрагировали серным эфиром. Эфирные вытяжки сушили сульфатом магния, затем упаривали в вакууме. Получали 1.5 г бесцветной жидкости, т. кип. 83–84 °С при 21 мм рт. ст.

Hill R.K., Loeffler L.J. // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25. – P. 2028-2030.

Дегидродарлинин, дарлинин, эпидарлинин



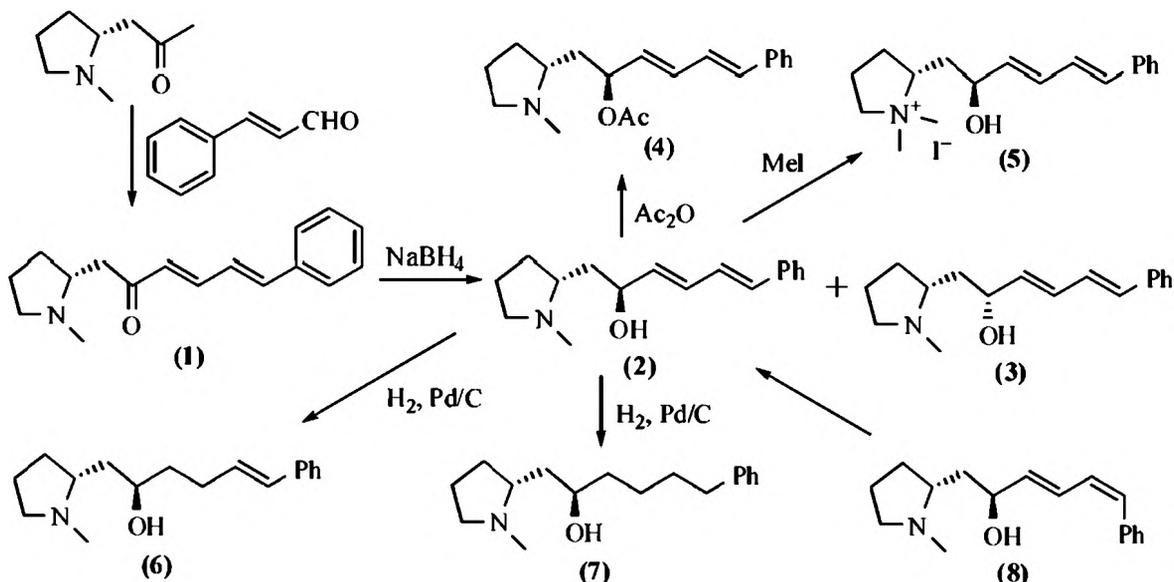
К охлажденному раствору 229 мг гигрина в 7 мл этанола добавляли 340 мг свежеперегнанного бензальдегида, затем по каплям и при перемешивании 3 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь оставляли в темноте при 5 °С на 2 ч, затем этанол упаривали в вакууме, добавляли 7 мл воды и водный раствор экстрагировали хлороформом (5x5 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой и экстрагировали 5%-ной серной кислотой (6x6 мл). Объединенные водные экстракты обрабатывали водным раствором аммиака (плотность 0.880 г/мл) и экстрагировали хлороформом (5x7 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт в виде масла очищали препаративной ТСХ (элюент – $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$ 10:90:1). Получали 253 мг (выход 68%) дегидродарлинина в виде светлого масла, которое кристаллизовали из легкого петролейного эфира в виде светло-желтых пластин, т. пл. 39–40 °С.

К раствору 200 мг дегидродарлинина в 30 мл 95%-ного водного метанола медленно добавляли 100 мг NaBH_4 . После окончания явных признаков реакции раствор нагревали до кипения, кипятили 20 мин, охлаждали, разбавляли 60 мл воды и экстрагировали хлороформом (4x30 мл). Объединенные экстракты промывали водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме досуха. Белый остаток очищали препаративной ТСХ (элюент – $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$ 15:85:1). Получали 89 мг дарлинина ($R_f = 0.45$) и 88 мг эпидарли-

нина ($R_f = 0.30$). Первый продукт выделяли в виде светлого масла, которое медленно кристаллизовалось при стоянии, после последующей перекристаллизации из этанола получали светло-соломенные ромбические пластины, т. пл. 53–54 °С. Второй продукт выделяли после хроматографии в виде белого кристаллического остатка, затем перекристаллизовывали из этанола и получали почти бесцветные ромбические пластины, т. пл. 58–59 °С.

Bick I.R.C., Gillard J.W., Leow H.-M. // Aust. J. Chem. – 1979. – Vol. 32. – P. 2523-2536.

**Дегидродарлингианин, дарлингианин, эпидарлингианин,
О-ацетилдарлингианин, подметилат дарлингианина, дигидродарлингианин,
тетрагидродарлингианин**



Дегидродарлингианин (1). К охлажденному раствору 230 мг гигрина в 7 мл этанола добавляли 420 мг свежеперегнанного коричного альдегида, затем по каплям и при перемешивании 3 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь оставляли в темноте при 5 °С на 2 ч, затем этанол упаривали в вакууме, добавляли 7 мл воды и водный раствор экстрагировали хлороформом (5x5 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой и экстрагировали 5%-ной серной кислотой (6x6 мл). Объединенные водные экстракты обрабатывали водным раствором аммиака (плотность 0.880 г/мл) и экстрагировали хлороформом (5x7 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт в виде масла очищали препаративной ТСХ (элюент – $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$ 10:90:1). Получали 149 мг (выход 36%) соединения (1) в виде светлого масла, которое кристаллизовали из легкого петролейного эфира в виде светло-желтых пластин, т. пл. 42–43 °С.

Дарлингианин (2), эпидарлингианин (3). К раствору 120 мг соединения (1) в 20 мл 95%-ного водного метанола медленно добавляли 60 мг NaBH_4 . После окончания

явных признаков реакции раствор нагревали до кипения, кипятили 20 мин, охлаждали, разбавляли 40 мл воды и экстрагировали хлороформом (4x20 мл). Объединенные экстракты промывали водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме досуха. Белый остаток очищали препаративной ТСХ (элюент – $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$ 15:85:1). Получали 54 мг соединения (2) ($R_f = 0.40$) и 54 мг соединения (3) ($R_f = 0.25$). Продукт (2) выделяли в виде светлого масла, которое медленно кристаллизовалось при стоянии, после последующей перекристаллизации из этанола получали светло-соломенные ромбические пластины, т. пл. 82–83 °С. Продукт (3) более легко кристаллизовался, после перекристаллизации из этанола получали почти бесцветные ромбические пластины, т. пл. 90–91 °С.

О-Ацетилдарлингганин (4). Смесь 60 мг соединения (2), 1 мл уксусного ангидрида и 4 мл пиридина перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Добавляли воду и экстрагировали несколько раз хлороформом. Органические экстракты промывали трижды водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме досуха. Остаток (58 мг) перекристаллизовывали из этанола, получали соединение (4) (т. пл. 82–85 °С; $R_f = 0.51$ ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$ 10:90:1)).

Иодметилат дарлингганина (5). К подогретому раствору 50 мг соединения (2) в 5 мл метанола добавляли 0.2 мл иодметана. Реакционную смесь аккуратно кипятили 2 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме досуха. Остаток (65 мг) перекристаллизовывали из метанола, получали продукт (5) с т. пл. 123–126 °С.

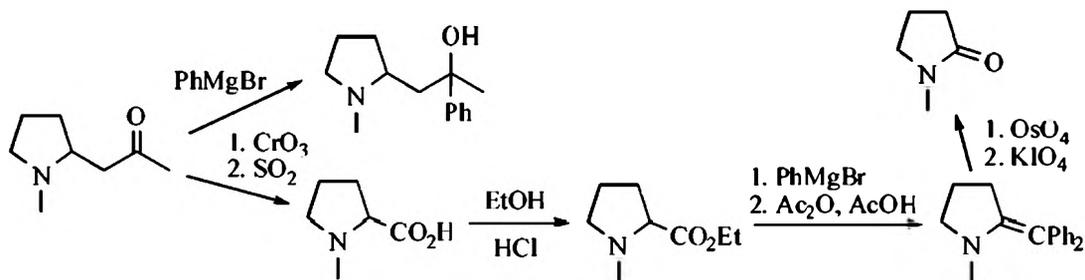
Дигидродарлингганин (6). Раствор 45 мг соединения (2) в 3 мл этанола медленно гидрировали водородом (1 атм) над 3 мг 10% Pd/C при 20 °С до поглощения необходимого количества водорода (1 моль). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Получали 42 мг сырого продукта в виде бесцветного масла, который очищали препаративной ТСХ. После перекристаллизации из этанола получали чистое соединение (6), т. пл. 58–60 °С.

Тетрагидродарлингганин (7). Раствор 42 мг соединения (2) в 3 мл этанола гидрировали водородом (1 атм) над 4 мг 10% Pd/C при 20 °С до поглощения необходимого количества водорода (2 моль). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Получали 40 мг индивидуального продукта (7) в виде бесцветного масла, $R_f = 0.60$ ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 12:88). Индивидуальное соединение (7) из диена (2) получали с высоким выходом также при использовании в качестве катализатора диоксида платины и давления водорода 4.1 атм.

Дарлингганин (2). Раствор 18 мг изодарлингганина (8) (выделен из фракции вместе с диеном (2)) в 12 мл ксилола, содержащий 1 мг иода, кипятили в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли бензолом, промывали водным раствором тиосульфата натрия и водой. Органическую фазу сушили Na_2SO_4 , затем упаривали. Сырой продукт очищали препаративной ТСХ, получали 12 мг соединения (2).

Bick I.R.C., Gillard J.W., Leow H.-M. // Aust. J. Chem. – 1979. – Vol. 32. – P. 2523-2536.

**2'-Фенилдигидрогигрин, N-метилпролин (гигриновая кислота),
этиловый эфир гигриновой кислоты, 2-(дифенилметилен)-1-метилпирролидин,
N-метилпирролидон**



2'-Фенилдигидрогигрин. Растворяли 95 мг гигрина в 5 мл абсолютного эфира и при охлаждении медленно прибавляли к избытку раствора фенилмагнибромид, полученного при перемешивании магния и бромбензола в эфире. После перемешивания в течение 48 ч в атмосфере аргона добавляли 15 мл 5%-ного раствора соляной кислоты и отделяли эфирный слой. Водный слой промывали эфиром, обрабатывали 10%-ным раствором гидроксида натрия до щелочной среды и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали. Получали вязкое масло, кристаллизующееся при стоянии. После сублимации сырого продукта получали 110 мг 2'-фенилдигидрогигрина, т. пл. 88–90 °С.

Гигриновая кислота. Добавляли 560 мг хромового ангидрида в 8 мл воды к раствору 400 мг гигрина в 8 мл 20%-ной серной кислоты. Реакционную массу выдерживали при 90 °С в течение 4 ч, затем добавляли 20 мл воды и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт отбрасывали, затем пропускали ток сернистого ангидрида через раствор для восстановления избытка окислителя, после чего раствор подогревали для удаления избытка восстановителя. Прибавляли по каплям горячий раствор гидроксида бария для удаления сульфат иона, после чего раствор отфильтровывали от осадка. Фильтрат нейтрализовали небольшим количеством водного раствора аммиака, затем концентрировали до объема 3 мл. Этот концентрированный раствор помещали на колонку с катионитом в Н⁺-форме и элюировали 100 мл 1%-ного водного раствора аммиака. Элюат упаривали досуха в вакууме, полученное белое твердое вещество кристаллизовали из смеси эфира и метанола, затем сублимировали. Получали 210 мг гигриновой кислоты, т. пл. 165–170 °С.

Этиловый эфир гигриновой кислоты. Раствор 200 мг гигриновой кислоты в абсолютном этаноле, насыщенном сухим хлороводородом, кипятили в течение 4 ч. Раствор охлаждали и концентрировали в вакууме до небольшого объема. Затем добавляли 10 мл воды, раствор нейтрализовали карбонатом натрия и экстрагировали серным эфиром. После упаривания растворителя получали 200 мг сложного эфира.

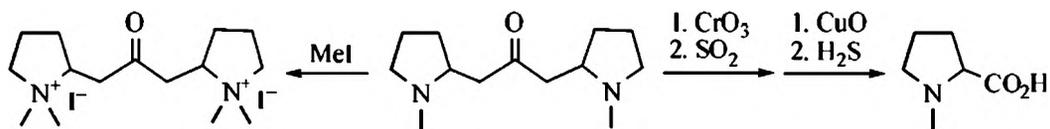
2-(Дифенилметилен)-1-метилпирролидин. Раствор 180 мг этилового эфира гигриновой кислоты в 5 мл серного эфира добавляли к охлажденному до –30 °С раствору фенилмагнибромид, полученному из 150 мг магния и 0.7 мл бромбензола, в 25 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч, затем при охлаждении подкисляли 2%-ным раствором соляной кислоты. Водный слой

отделяли, подщелачивали гидроксидом натрия и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили Na_2SO_4 и растворитель упаривали. Полученный карбинол без дополнительной очистки подвергали дегидратации кипячением в течение 1 ч со смесью 10 мл уксусной кислоты и 10 мл уксусного ангидрида. После упаривания растворителей в вакууме получали ~150 мг 2-(дифенилметил)-1-метилпирролидина в виде масла.

N-Метилпирролидон. Полученное масло растворяли в 16 мл серного эфира, содержащего 0.3 мг пиридина, затем при температуре -40°C добавляли 100 мг тетраоксида осмия в 6 мл серного эфира. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре 20 мин, при этом наблюдали образование желтого осадка, затем оставляли при комнатной температуре на 2 ч. Образовавшийся комплекс отфильтровывали, промывали серным эфиром, сушили на воздухе, а затем добавляли к раствору 100 мг сульфата натрия и 40 мг карбоната калия в 6 мл 50%-ного водного спирта. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем экстрагировали несколько раз серным эфиром. После упаривания растворителя в вакууме остаток растворяли в небольшом количестве воды и добавляли к раствору 90 мг периодата калия в 18 мл воды. Образовавшуюся смесь оставляли на 1 ч при комнатной температуре, затем экстрагировали хлороформом. Упариванием хлороформа получали почти чистый N-метилпирролидон.

O'Donovan D.G., Keogh M.F. // J. Chem. Soc. C. – 1969. – No. 2. – P. 223-226.

**Иодметилат кускигрина, медная соль гигриновой кислоты,
гигриновая кислота**



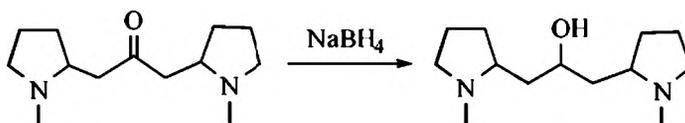
Растворяли 2 г кускигрина в 10 мл метанола, затем при охлаждении добавляли 4 г иодметана. При выдерживании смеси наблюдали разогрев с одновременным выпадением осадка. Для полноты превращения реакцию смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин. Выпавший сырой продукт отделяли и перекристаллизовывали из 90%-ного этанола. Получали 4.6 г продукта, т. пл. 234°C .

Растворяли 2.5 г кускигрина в 50 мл воды и постепенно смешивали с раствором 12 г хромового ангидрида и 17 г серной кислоты в 75 мл воды. После кипячения в течение 6 ч пропускали ток сернистого ангидрида для восстановления оставшегося окислителя. Затем реакцию массу обрабатывали избытком кипящего раствора гидроксида бария, выпавший обильный осадок отсасывали и промывали водой. Избыток бария удаляли в виде сернокислой соли, раствор кипятили с избытком свежесажженного оксида меди. Фильтрат упаривали досуха, оставшуюся темно-зеленую массу экстрагировали хлороформом. Раствор хлороформа концентрировали до небольшого объема, затем охлаждали, при этом выпадала медная соль гигриновой кислоты, в виде длинных игл ярко-синего цвета. После перекристаллизации из хлороформа получали 1.2 г медной соли.

Растворяли 1 г медной соли гигриновой кислоты в небольшом количестве воды и пропускали ток сероводорода. Выпавший сульфид меди отфильтровывали и фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли при нагревании в хлороформе. После охлаждения гигриновая кислота выпадала в виде игл, связанных в розетки. Получали 0.6 г продукта, т. пл. 160–164 °С.

Лазурьевский Г.В. // Труды Узбекского государственного университета. – 1939. – Т. XV. – С. 43-52.

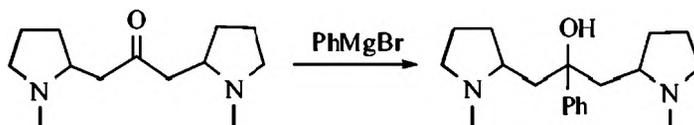
Дигидрокускгигрин



К 40 мг кускгигрина в 3 мл этанола добавляли избыток боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0 °С. Избыток реагента разлагали водой, добавляли одну каплю водного аммиака и экстрагировали хлороформом (3x15 мл). Объединенные экстракты сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Получали сырой дигидрокускгигрин, содержащий 3 изомерных спирта ($R_f = 0.27, 0.37, 0.53$; циклогексан/ $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{NH}$ 5:4:1) которые были выделены в виде масел желтого цвета с помощью препаративной ТСХ в количествах 14 мг, 9 мг и 7 мг, соответственно.

Turner C.E., Elsohly M.A., L. Hamus L., Elsohly H.N. // *Phytochem.* – 1981. – Vol. 20, No. 6. – P. 1403-1405.

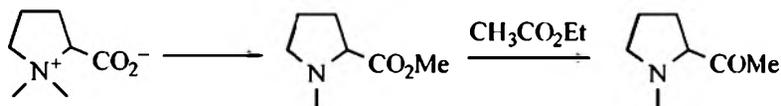
2'-Фенилдигидрокускгигрин



Растворяли 100 мг кускгигрина в 4 мл абсолютного эфира, добавляли избыток фенилмагнибромид и реакционную смесь перемешивали 24 ч в атмосфере азота. Затем подкисляли 15 мл 5%-ной соляной кислоты, водный слой отделяли, промывали эфиром, нейтрализовали 10%-ным гидроксидом натрия и экстрагировали хлороформом. Органические вытяжки объединяли, сушили Na_2SO_4 и упаривали. Перекристаллизацией твердого остатка из этанола получали 90 мг продукта, т. пл. 118–120 °С.

O'Donovan D.G., Keogh M.F. // *J. Chem. Soc. C.* – 1969. – No. 2. – P. 223-226.

Метилловый эфир гигриновой кислоты, 2-ацетил-1-метилпирролидин

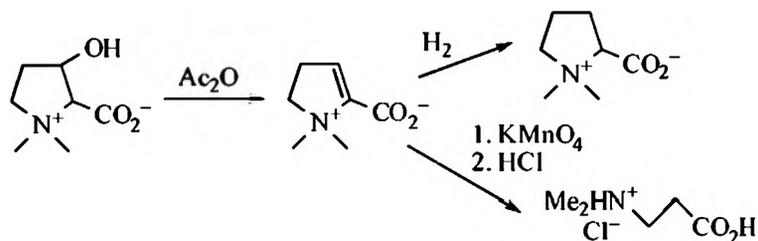


Нагревали 5 г безводного стахидрина в небольшой колбе с приемником при 230 °С. Через некоторое время температуру повышали до 260 °С и отгоняли 3.9 г (выход 78%) метилового эфира гигриновой кислоты в приемник в виде почти бесцветной жидкости. Объединенные дистилляты из нескольких экспериментов перегоняли повторно, получали продукт с т. кип. 90 °С при 18 мм рт. ст.

Смесь 7.15 г метилового эфира гигриновой кислоты, 4.4 г сухого этилацетата, 2.0 амида натрия и 15 мл бензола кипятили 5.5 ч до образования прозрачного раствора. Добавляли избыток 16%-ной соляной кислоты, бензол отгоняли, остаток кипятили до прекращения выделения углекислого газа (около 2.5 ч). Реакционную смесь нейтрализовали 50%-ным раствором гидроксида натрия, добавляли дополнительно еще 25 мл этого раствора и экстрагировали многократно хлороформом. Объединенные органические вытяжки упаривали, получали 2.5 г 2-ацетил-1-метилпирролидина в виде светло-желтого масла.

King H. // *J. Chem. Soc.* – 1941. – P. 337-339.

2,3-Дегидростахидрин, пикрат стахидрина, гидрохлорид 3-диметиламинопропионовой кислоты



Кипятили 1.568 г одного из двух диастереомерных 3-гидроксистахидринов, выделенных экстракцией этанолом из *Courbonia virgata*, с 8 мл уксусного ангидрида до полного растворения (несколько минут). Раствор концентрировали в вакууме, затем добавляли воду. После этого дважды добавляли этанол и упаривали в вакууме. К полученному таким образом кристаллическому осадку в небольшом количестве этанола добавляли 1 мл пиридина и затем этилацетат. На следующий день отделяли 1.088 г кристаллического сырого продукта. Перекристаллизацией из смеси этанола и этилацетата получали 2,3-дегидростахидрин в виде призм, т. пл. 235 °С (с разложением). Полученный продукт гигроскопичен, водный раствор был нейтральный и не обладал оптической активностью.

Смесь 300 мг 2,3-дегидростахидрина, 5 мл 1 М соляной кислоты и 18 мг диоксида платины (катализатор Адамса) интенсивно перемешивали в токе водорода при атмосферном давлении и комнатной температуре. Через несколько минут после прекращения

дальнейшего поглощения водорода (~1.1 экв.) раствор фильтровали от катализатора и упаривали в вакууме. К остатку добавляли 12 мл 4.3%-ного раствора пикрата натрия. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток кипятили с этилацетатом, полученные таким образом 81 мг твердого остатка перекристаллизовывали из этанола. Получали пикрат стахирина с т. пл. 190–192 °С (с разложением).

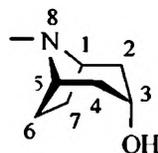
Охлаждали до 0 °С 500 мг 2,3-дегидростахирина в небольшом объеме воды и медленно добавляли порциями 60 мл 4%-ного водного раствора перманганата калия, наблюдая за постепенным прекращением реакции по мере ее протекания. Осадок отфильтровывали, раствор подкисляли соляной кислотой и упаривали в вакууме. Остаток экстрагировали холодным этанолом. После упаривания этанола полученный кристаллический остаток перекристаллизовывали из этанола. Получали 115 мг сырого гидрохлорида 3-диметиламинопропионовой кислоты в виде пластинок, т. пл. 175 °С. Тремя последующими перекристаллизациями из этанола получали продукт с т. пл. 187–188 °С.

Cornforth J.W., Henry A.J. // J. Chem. Soc. – 1952. – P. 597-601.

Robertson A.V., Francis J. E., Witkop B. // J. Am. Chem. Soc. – 1962. – Vol. 84. – P. 1709-1715.

ГЛАВА 2. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА

Тропин

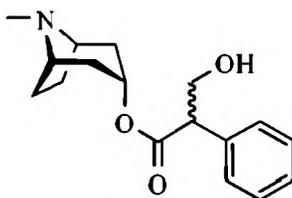


CAS Number. 120-29-6

Внешний вид. Третичное основание, кристаллизующееся в бесцветных табличках, т. пл. 63 °С, т. кип. 233 °С. Легко растворим в воде, спирте и эфире. Оптически неактивен. При действии органических кислот образует соответствующие сложные эфиры, которые получили название тропеинов.

Нахождение в природе. Тропин ((3-эндо)-8-метил-8-азобисцикло[3.2.1]октан-3-ол, 3-тропанол) – главная, составная часть алкалоидов, извлекаемых из пасленовых растений.

Атропин



CAS Number. 51-55-8

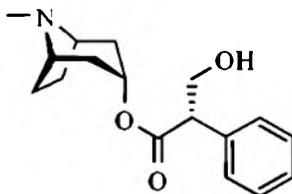
Внешний вид. Третичное основание, кристаллизующееся из спирта и хлороформа в виде призм, т. пл. 115–116 °С. В большинстве полярных органических растворителей легко растворим, хуже растворим в эфире и бензоле, плохо растворим в холодной воде. Оптически неактивен. Образует кристаллические соли с кислотами.

Нахождение в природе. Атропин (эфир тропина с (±)-троповой кислотой) впервые выделен из корня белладонны. Образуется в растениях в результате рацемизации гиоцицинамина и содержится в различных растениях семейства пасленовых.

Применение. Атропин является экзогенным антагонистом холинорецепторов, и относится к неизбирательным блокаторам м-холинорецепторов. Применяют атропин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, холецистите, желчнокаменной болезни, при спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме, для уменьшения секреции слюнных, желудочных и бронхиальных желез, при брадикардии. Соединение применяют для рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта. Атропин является эффективным антидотом при отравле-

ниях холиномиметическими и антихолинэстеразными веществами, в том числе фосфорорганическими соединениями (в порядке первой помощи). Соединение также широко применяется в офтальмологии и используется в психиатрической практике.

Гиосциамин



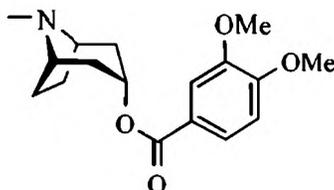
CAS Number. 101-31-5

Внешний вид. Кристаллизуется из разбавленного спирта в виде игл или из хлороформа в виде призм, т. пл. 108.5 °С, $[\alpha]_D = -21$ (раствор этанола). Трудно растворим в эфире и бензоле, в воде растворимость выше чем у атропина. При продолжительном нагревании выше точки плавления или при действии едких щелочей на его спиртовой раствор гиосциамин переходит в атропин.

Нахождение в природе. Гиосциамин (эфир тропина с (-)-троповой кислотой) впервые выделен из белены. Соединение является главным алкалоидом семейства пасленовых, и преобладает как по количеству, так и по распространенности.

Применение. В медицине гиосциамин употребляется как чистый, кристаллический, так и как аморфный, представляющий собой бурый остаток, после выделения кристаллической формы. Физиологическое действие препарата на глаза, сердце и нервную систему очень сходно с действием атропина, но в два раза сильнее, поэтому гиосциамин используется как успокаивающее боли при спазмах и коликах и в психиатрии. В России гиосциамин и его соли (обычно серноокислая соль или гидробромид) не принадлежат к официальным препаратам, но входят в состав многих средств. Гиосциамин является неселективным блокатором *m*-холинорецепторов. Он снижает секрецию различных желез, уменьшает тонус и моторику гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, понижает тонус бронхов, желчевыводящих и мочевыводящих путей. Используется также при отравлениях холиномиметическими и антихолинэстеразными веществами.

Конволамин



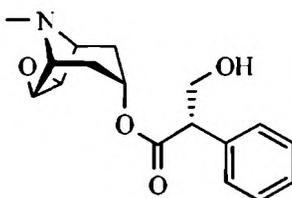
CAS Number. 500-56-1

Внешний вид. Кристаллизуется из петролейного эфира в виде крупных призм, т. пл. 114–115 °С. Хорошо растворим в этаноле, ацетоне и хлороформе, плохо в эфире, петролейном эфире и горячей воде. С кислотами образует хорошо кристаллизующиеся соли. Оптически неактивен.

Нахождение в природе. Конволамин (эфир тропина и 3,4-диметоксибензойной кислоты) был открыт А.П. Ореховым в 1932 году в семенах и листьях среднеазиатского растения вьюнка ложнокантабрийского и в близком к нему виде вьюнка жестковолового. Эти растения явились первыми растениями семейства вьюнковых, содержащими алкалоиды.

Применение. Конволамин обладает выраженными анестезирующими свойствами, в больших дозах вызывает судороги и парализует нервную систему. Из-за токсичности и раздражения слизистых оболочек глаза этот алкалоид не нашел широкого применения в медицине.

Скополамин



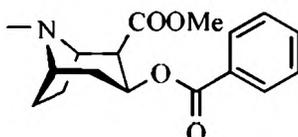
CAS Number. 51-34-3

Внешний вид. Кристаллизуется с одной молекулой воды, кристаллогидрат имеет т. пл. 59 °С, $[\alpha]_D = -28$ (вода). Легко растворим в органических растворителях, хуже в воде. Соли хорошо кристаллизуются, обычно применяют гидробромид, т. пл. 194 °С.

Нахождение в природе. Скополамин (гиосцин, сложный эфир скопина и (-)-троповой кислоты) является довольно распространенным алкалоидом, но содержание его в растениях значительно меньше чем гиосцинамина. Содержится в растениях семейства пасленовых (скополии, белене и др.). Наибольшее количество этого алкалоида содержит *Duboisia myoporoides*, произрастающая в Австралии.

Применение. Действие скополамина по влиянию на периферические холинореактивные системы близко к действию атропина, но его успокаивающие и снотворные свойства более сильно выражены, также он вызывает амнезию. Скополамин применяется в качестве успокаивающего при психических возбуждениях, а также для подготовки к наркозу при операциях. Был предложен в качестве “сыворотки правды”. В комбинации с гиосциамином (таблетки “Аэрон”) скополамин применяется против морской и воздушной болезни.

Кокаин



CAS Number. 50-36-2

Внешний вид. Кристаллизуется из спирта в виде бесцветных призм, т. пл. 98 °С, $[\alpha]_D = -15.8$ (вода). Легко растворим в обычных органических растворителях, мало растворим в воде. В медицине обычно применяется в виде гидрохлорида, т. пл. 197 °С.

Нахождение в природе. Кокаин (сложный эфир, образованный экгонином, бензойной кислотой и метанолом) был открыт в 1860 году Ниманом. Содержание его в дикорастущих листьях коки около 1%, культурные растения содержат гораздо меньше кокаина.

Применение. Изначально широко применялся в медицинских целях, но уже к началу XX века был почти полностью вытеснен из медицинской практики. Может быть использован в качестве местного анестезирующего средства в глазной и носоглоточной практике.

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

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

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

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

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

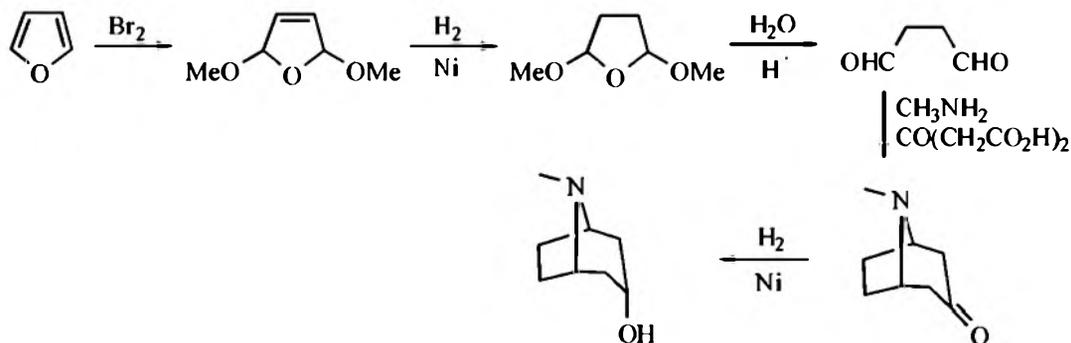
2.1. Получение производных тропана

2.1.1. Получение тропина и тропинона

а. 30 кг травы *Convolvulus pseudocantabricus* экстрагировали 2%-ной серной кислотой, затем полученные кислые растворы нейтрализовали мелом или известью. Фильтрат отфильтровывали от выделившегося гипса и упаривали в чаше для выпаривания на водяной бане. Оставшийся концентрированный раствор сульфата алкалоидов кипятили с равным объемом 40%-ного гидроксида натрия. Полученные при этом тропин и нортропин извлекали хлороформом, затем экстракт упаривали. Остаток (75–80 г) метилировали нагреванием со смесью 29 г муравьиной кислоты и 50 г 35%-ного раствора формальдегида. Полученный таким образом тропин извлекали хлороформом. После упаривания растворителя сырой продукт перегоняли в вакууме, т. кип. 108–110 °С при 5 мм рт. ст. Получали 42–48 г тропина.

Способ получения тропина [Электронный ресурс]: патент СССР 65490 / Коновалова Р.А., Рабинович М.С. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=SU&NR=65490A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19451130&DB=&locale=en_EP – (Issued on Nov. 30, 1945).

б.



2,5-Диметокси-2,5-дигидрофуран. К охлажденной до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ суспензии 205 г карбоната натрия в 1410 мл метанола прибавляли 66 мл фурана и, поддерживая температуру не выше $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, прибавляли по каплям при перемешивании 47 г брома. Осадок неорганических солей отфильтровывали, от фильтрата медленно отгоняли метанол при температуре в парах $66\text{--}69\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем прибавляли 210 мл воды и перемешивали при $55\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ до полного растворения остатков неорганических солей. Раствор охлаждали до $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и экстрагировали хлористым метиленом (3×150 мл). Органический экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали при атмосферном давлении (к концу упаривания температура реакционной массы $100\text{ }^{\circ}\text{C}$). Остаток подвергали фракционной перегонке в вакууме, собирая фракцию с т. кип. $70\text{--}71\text{ }^{\circ}\text{C}$ (30 мм рт. ст.). Получали 107 г (выход 90%) продукта. Первую фракцию, содержащую смесь продукта и хлористого метилена, а также отгон метанола, содержащий $\sim 0.3\%$ исходного соединения и $\sim 2\%$ продукта использовали при последующих операциях.

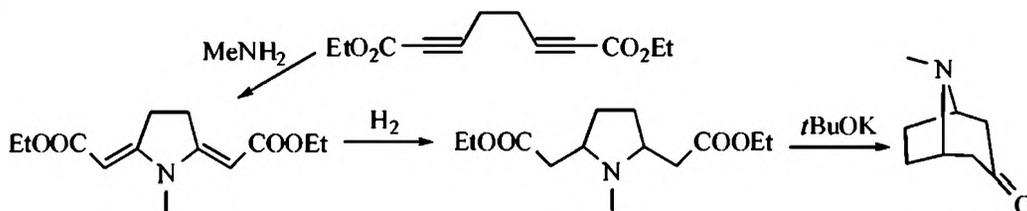
2,5-Диметокситетрагидрофуран. Смесь 107 г 2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран и 6.4 г скелетного никелевого катализатора гидрировали в автоклаве при $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ и давлении 35 атм до полного прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали. Получали 106 г (выход 93.5%) продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Тропинон. Раствор 104 мл 2,5-диметокситетрагидрофурана в 1 л воды и 8.5 мл 36%-ной соляной кислоты кипятили 30 мин, охлаждали до $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и анализировали на содержание янтарного альдегида (58.5 г/л). К массе прибавляли 2 М раствор гидроксида натрия до pH 5–6, 237 г кристаллического ацетата натрия, 117 г ацетондикарбоновой кислоты (COB 97%) и 53.5 г гидрохлорида метиламина (COB 98.5%). После смешивания всех реагентов pH смеси был 4–4.5. Массу перемешивали 30 мин при $42\text{--}43\text{ }^{\circ}\text{C}$, наблюдая выделение углекислого газа и вспенивание, затем охлаждали до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, прибавляли 251 г технического поташа, охлаждали до $18\text{--}20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и экстрагировали хлористым метиленом (900, 600 и 200 мл). Органические фракции объединяли, сушили сульфатом натрия до содержания влаги 0.3% и упаривали при атмосферном давлении. Остатки растворителя удаляли в вакууме водоструйного насоса при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Для полного удаления летучих примесей остаток растворяли в 30 мл сухого бензола с последующей отгонкой в вакууме. Тропинон перегоняли при $83\text{--}85\text{ }^{\circ}\text{C}$ (5 мм рт. ст.). Получали 75.5 г (выход 72% в пересчете на 2,5-диметокситетрагидрофуран) продукта.

Тропин. К раствору 75.5 г тропинона в 170 мл метанола прибавляли 11.2 г промытой метанолом пасты никелевого катализатора. Гидрировали в автоклаве при 20–25 °С и давлении 60 атм до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали, метанол отгоняли при остаточном давлении 100–150 мм рт. ст. и температуре 21–25 °С (температура в массе к концу отгонки до 100 °С). Для удаления следов воды к остатку прибавляли 20 мл сухого бензола с последующей отгонкой в вакууме при 100–150 мм рт. ст. и температуре 26–30 °С. К концу отгонки для более полного удаления бензола температуру в массе повышали до 105 °С. Горячий остаток тропина выливали в тару, где он закристаллизовывался. Получали 75 г (выход 98%) продукта, не содержащего исходного соединения и псевдотропина (изомера тропина), т. пл. 61–63 °С.

Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. // *Синтетические лекарственные средства*. – Москва: “Медицина”. – 1983. – 272 с.

6.



2,5-Ди(этоксикарбонилметил)-1-метилпирролидин. Смесь 11.7 г диэтилового эфира гекса-1,5-диин-1,6-дикарбоновой кислоты и 60 мл 25%-ного раствора метиламина в абсолютном этаноле кипятили 8 ч. Реакционную массу концентрировали до небольшого объема, затем охлаждали, наблюдая кристаллизацию почти чистого продукта (10.8 г). После перекристаллизации из этанола получали 9.4 г (выход 71%) чистого продукта в виде удлиненных игл, т. пл. 161.5–163.5 °С.

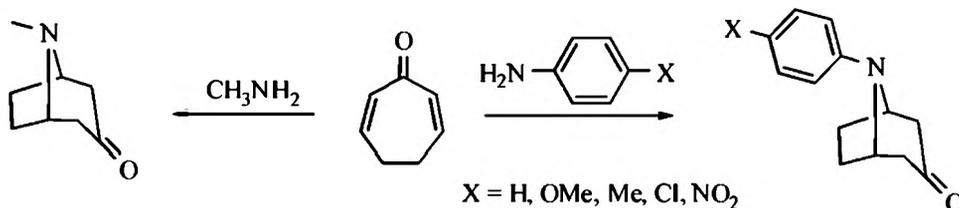
2,5-Ди(этоксикарбонилметил)-1-метилпирролидин. Гидрировали 2.53 г 2,5-ди(этоксикарбонилметил)-1-метилпирролидина в присутствии 350 мг диоксида платины в 15 мл ледяной уксусной кислоты при атмосферном давлении в течение 3 ч. По окончании гидрирования основную массу растворителя удаляли в вакууме, остаток подщелачивали 2 М раствором гидроксида натрия и экстрагировали серным эфиром. После удаления растворителя получали 2.1 г (выход 84%) продукта, т. кип. 138–140 °С при 2 мм рт. ст.

Тропинон. Приготовляли суспензию *трет*-бутилата калия в 25 мл ксилола растворением при перемешивании 1.3 г калия в абсолютном *трет*-бутиловом спирте с последующей отгонкой спирта в виде азеотропа с ксилолом. После полного удаления спирта добавляли 3.22 г 2,5-ди(этоксикарбонилметил)-1-метилпирролидина в 15 мл ксилола и суспензию нагревали при кипении и перемешивании в течение 7 ч. Азеотропную смесь ксилола и этанола, образующегося во время циклизации, отгоняли полностью из реакционной смеси, саму смесь охлаждали и упаривали ксилол в вакууме. Твердый остаток кипятили с 4 М соляной кислотой 1 ч, раствор упаривали до объема 20 мл, подщелачивали медленным добавлением сухого карбоната натрия и непрерывно экстрагировали серным эфиром в течение 4 ч. После удаления эфира получали 0.47 г коричневого

полутвердого остатка, который возгоняли в высоком вакууме. Получали практически чистый тропинон, т. пл. 40–42 °С.

Parker W., Raphael R.A., Wilkinson D.I. // J. Chem. Soc. – 1959. – P. 2433-2437.

2.



Тропинон. При охлаждении медленно прибавляли 7 г 40%-ного водного раствора метиламина (90 ммоль) к раствору 9.73 г (90 ммоль) циклогепта-2.6-диенона в 15 мл этанола. Реакционную массу оставляли при комнатной температуре на 2 ч, затем экстрагировали серным эфиром. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме (69–79 °С при 7 мм рт. ст.). Получали 6.9 г (выход 55%) масла, частично кристаллизующегося при стоянии. Перекристаллизацией из циклогексана кристаллической части получали тропинон в виде игл с т. пл. 41–42 °С.

N-Фенилнортропинон и N-арилнортропиноны. К раствору 432 мг (4 ммоль) циклогепта-2.6-диенона в 20 мл эфира добавляли 372 мг (4 ммоль) анилина. Реакционную массу оставляли при комнатной температуре на 3 ч, наблюдая осаждение кристаллов. Кристаллический осадок отфильтровывали, после перекристаллизации из циклогексана получали 444 мг N-фенилнортропинона в виде игл, т. пл. 103 °С. Хроматографией некристаллической части на колонке с окисью алюминия (элюент – бензол) выделяли дополнительно 285 мг продукта в виде игл, т. пл. 103 °С. Общий выход 91%. Аналогично обработкой в растворе этанола получали другие N-арилнортропиноны (X = OCH₃ (выход 93%), Me (68%), Cl (73%), NO₂ (45%)). В случае последнего соединения необходимо кипятить раствор 4 ммоль *para*-нитроанилина и 4 ммоль реагента в 10 мл этанола в течение 15 ч.

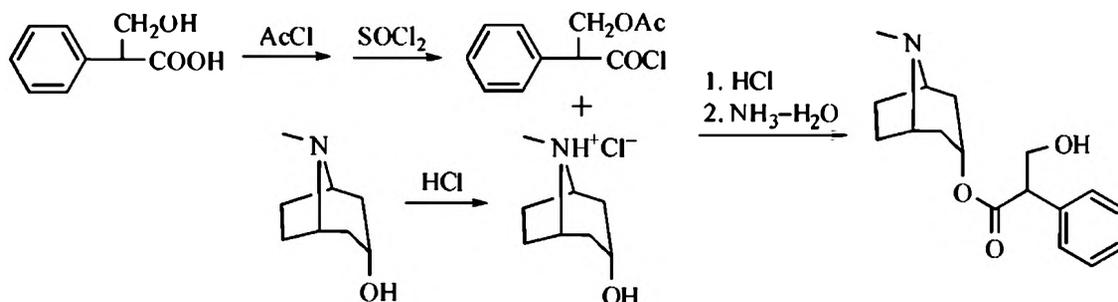
Sato T., Sato K., Mukai T. // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1971. –Vol. 44, No. 6. – P. 1708-1709.

2.1.2. Получение атропина и гиосциамина

a. 100 кг измельченного корня мандрагоры смачивали 30 л 5%-ного аммиака и экстрагировали исчерпывающе дихлорэтаном по принципу противотока. Органические вытяжки обрабатывали 10%-ным раствором серной кислоты. Сернокислые вытяжки с содержанием алкалоидов до 6–7% осветляли углем, затем обрабатывали на холоду 25%-ным раствором аммиака до слабощелочной реакции (рН ~8). Выпавший смолистый осадок отсасывали и промывали водой. Фильтрат снова обрабатывали раствором аммиака до сильнощелочной реакции на фенолфталеин, при этом выпадал бесцветный гиосциамин, т. пл. 102–104 °С. Выход 0.3–0.35% от сухого веса корня (при содержании смеси алкалоидов в сырье около 0.5%).

Способ выделения гиосциамина [Электронный ресурс]: патент СССР 65465 / Коновалова Р.А., Рабинович М.С., Езунова О.Г. – URL: worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=SU&NR=65465A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19451130&DB=&locale=en_EP – (Issued on Nov. 30, 1945).

б.

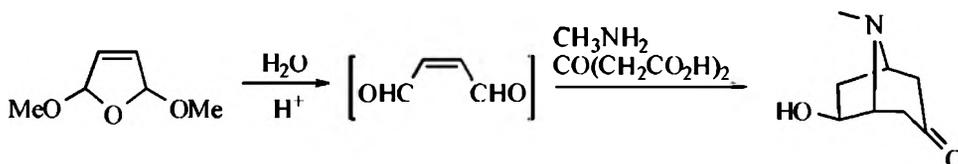


Смесь 138.5 г *DL*-троповой кислоты и 118 мл свежеперегнанного хлористого ацетила нагревали 30 мин при 30 °С, при этом наблюдали бурное выделение хлороводорода. Для завершения процесса реакцию массу нагревали 1 ч при 60 °С, затем в вакууме (360–400 мм рт. ст.) и при этой же температуре отгоняли избыточный реагент, к концу отгонки вакуум повышали до 100 мм рт. ст. Оставшуюся ацетилтроповую кислоту охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 95.5 мл тионилхлорида. Массу медленно нагревали до 68–70 °С, наблюдая выделение хлороводорода, и выдерживали при этой температуре 2 ч. Затем в вакууме (360–400 мм рт. ст.) и при температуре в массе 70–75 °С отгоняли избыточный тионилхлорид, к концу отгонки вакуум повышали до 100 мм рт. ст. Остатки реагента удаляли азеотропной отгонкой с сухим бензолом (50, 50 и 20 мл). Полученный хлорангидрид ацетилтроповой кислоты охлаждали до 30–35 °С и приливали к нему 490 мл раствора 133 г гидрохлорида тропина в хлороформе (приготовлен пропусканием в раствор тропина в промытом от спирта и высушенном хлороформе газообразного сухого хлороводорода до pH 3). Реакционную массу кипятили 6 ч, охлаждали до 45–50 °С, прибавляли 463 мл 2 М соляной кислоты и 7 г активированного угля. Полученную смесь выдерживали при 45–50 °С в течение 3.5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Уголь отфильтровывали, водный кислый слой отделяли, органический слой промывали водой. От объединенных водных растворов отдували остатки хлороформа. после чего при охлаждении до 0 °С и при перемешивании прибавляли 12%-ный водный раствор аммиака до pH 8, поддерживая температуру реакционной массы не выше 6 °С. Массу перемешивали при этой температуре в течение 1.5 ч и оставляли в этих же условиях без перемешивания еще на 12 ч. Атропин отфильтровывали, промывали водой, сушили до содержания влаги не более 0.1% и перекристаллизовывали из 680 мл ацетона с добавкой 8 г активированного угля. Получали атропин белого цвета, т. пл. 115–117 °С. Выход ~55% на тропин, СОВ не ниже 99%, содержание апоатропина (продукта дегидратации атропина) не более 0.2%.

Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. // Синтетические лекарственные средства. – Москва: "Медицина". – 1983. – 272 с.

2.1.3. Получение других производных тропана

Получение 6β-гидрокситропинона



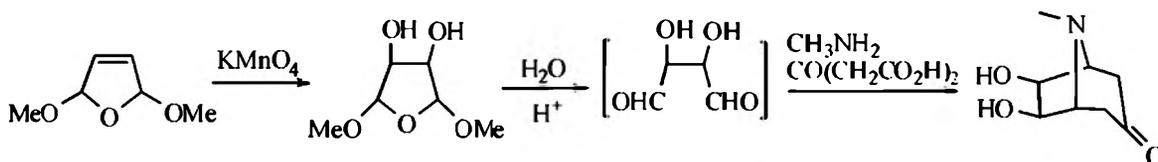
Растворяли 0.65 г (5 ммоль) 2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана в 12.5 мл 3 М соляной кислоты и раствор оставляли на 18 ч при комнатной температуре. Образовавшийся желтовато-коричневый раствор нейтрализовали 6.2 мл 6 М раствора гидроксида натрия и добавляли к раствору 1.47 г (10 ммоль) ацетондикарбоновой кислоты, 0.68 г (10 ммоль) гидрохлорида метиламина и 3.4 г ацетата натрия в 80 мл воды. Полученную смесь (рН 4.3) оставляли стоять при комнатной температуре на 2 дня, при этом наблюдали изменение рН до 4.9. Затем добавляли 25 г карбоната натрия и 25 г хлорида натрия и полученную смесь непрерывно экстрагировали серным эфиром. Растворитель упаривали в вакууме, получали частично кристаллизующийся сырой продукт. Для очистки его переводили в пикрат добавлением горячего раствора 1.0 г пикриновой кислоты в 9 мл этанола. Получали 1.05 г пикрата 6β-гидрокситропинона (выход 55%), т. пл. 199–200 °С (с разложением).

Позже после непрерывной экстракции серным эфиром в течение нескольких дней 6β-гидрокситропинон был получен в кристаллическом виде с выходом ~40%, после перекристаллизации из бензола т. пл. 123 °С.

Nedenskov P., Clauson-Kaas N. // Acta Chem. Scand. – 1954. – Vol. 8. – P. 1295.

Jones J.B., Pinder A.R. // J. Chem. Soc. – 1959. – P. 615-620.

Получение телонидинона



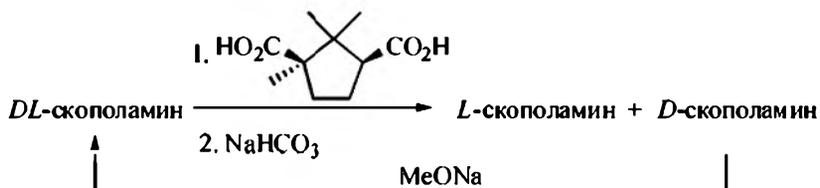
Цис-3,4-дигидрокси-2,5-диметокситетрагидрофуран. К раствору 39.0 г (0.30 моль) 2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана в 300 мл этанола, охлажденному до –5 °С добавляли по каплям при интенсивном перемешивании раствор 31.6 г (0.20 ммоль) перманганата калия и 45 г (0.183 моль) гептагидрата сульфата магния в 750 мл воды в течение 25 мин. Температуру при добавлении поддерживали в интервале –5–0 °С добавлением в реакционную массу кусочков измельченного льда. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 4 ч, затем фильтровали через слой цеолита и упаривали до объема 90 мл. Полученный желтый концентрат экстрагировали *n*-бутанолом (5x100 мл). Объединенные экстракты сушили сульфатом магния, затем растворитель отгоняли

в вакууме. Получали 22.5 г бледно-желтого масла, которое перегоняли в вакууме, т. кип. 106–132 °С при 2 мм рт. ст. Выход 18.3 г (37%). Аналитический образец получали фракционной перегонкой на ректификационной микроколонке, т. кип. 130 °С при 2 мм рт. ст.

Телоидинон. Цис-3,4-дигидрокси-2,5-диметокситетрагидрофуран (8.7 г, 52 ммоль) кипятили с 50 мл 1 М соляной кислоты в течение 15 мин. Образовавшийся метанол упаривали в вакууме. желтый водный раствор альдегида обрабатывали 6 М раствором гидроксида натрия до pH 5 и добавляли к буферному раствору 62.7 г моногидрата лимонной кислоты и 612 мл 1 М раствора гидроксида натрия. К полученной смеси добавляли раствор 19.5 г (130 ммоль) ацетондикарбоновой кислоты в 250 мл воды (добавлением 6 М раствора NaOH pH этого раствора доводили до 5), затем добавляли раствор 5.4 г (80 ммоль) гидрохлорида метиламина в 15 мл воды. Добавлением 6 М раствора гидроксида натрия pH реакционной массы желтого цвета (общий объем ~1 л) доводили до значения 5.2. Энергичное выделение углекислого газа отмечали через 10 мин после добавления всех реагентов, также наблюдали постепенное потемнение раствора. Через 64 ч реакционную массу (pH 5.6) насыщали твердым карбонатом калия, наблюдая покраснение раствора, и непрерывно экстрагировали серным эфиром в течение 3 дней. Кристаллический телоидинон (1.58 г) отделяли от эфирного экстракта фильтрованием, т. пл. 188–189 °С (с разложением). После концентрирования экстракта получали дополнительно 2.18 г аналогичного продукта. Аналитический образец в виде призм получали после нескольких перекристаллизаций из этанола. т. пл. 193–194 °С (с разложением).

Sheehan J.C., Bloom B.N. // J. Am. Chem. Soc. – 1952. – Vol. 74. – P. 3825-3828.

Получение *L*-скополамина из рацемата



Пользуясь плохой растворимостью соли из *L*-скополамина и *D*-камфорной кислоты, был предложен способ получения *L*-скополамина. Данную соль отфильтровывали, а оставшийся в фильтрате *D*-изомер алкалоида подвергали рацемизации.

Смешивали 100 г рацемического скополамина смешивали с 60 г *D*-камфорной кислоты и растворяли в 200 мл кипящей воды. Из раствора при быстром охлаждении и постоянном перемешивании выпадал белый кристаллический осадок *D*-бикамфората *L*-скополамина состава $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N} \cdot 2\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$. После суточного стояния на холоду осадок отсасывали и тщательно отжимали. Получали 64 г высушенной на воздухе соли, т. пл 151 °С. Эту соль перекристаллизовывали из 140 мл кипящей воды, получали 48 г чистого *D*-бикамфората *L*-скополамина, т. пл 155–156 °С. Объединенные маточники обрабатывали еще раз 60 г *D*-камфорной кислоты и получали дополнительно 40 г перекристаллизованного продукта. Бикамфорат был превращен в *L*-скополамин высаживанием бикарбонатом натрия, экстрагированием хлороформом с последующим его упариванием.

Маточные растворы, содержащие преимущественно *D*-алкалоид, подкисляли соляной кислотой для выделения камфорной кислоты. Фильтрат после отсасывания последней обрабатывали бикарбонатом натрия и экстрагировали хлороформом смесь изомеров, обогащенную правовращающим изомером скополамина. Полученное после упаривания хлороформа основание растворяли в метаноле (из расчета 36 мл на 10 г скополамина) и к раствору прибавляли 1 М раствор метилата натрия в метаноле (4 мл на 10 г). При 0–5 °С за 3 ч достигалась полная рацемизация (ход процесса контролировали определением вращения в поляриметре). Полученный рацемат вновь подвергали взаимодействию с камфорной кислотой.

Щукина М.Н., Окунь С.С., Юрыгин Д.Н., Преображенский Н.А. // Ж. общ. хим. – 1940. – Т. 10, Вып. 9. – С. 803-806.

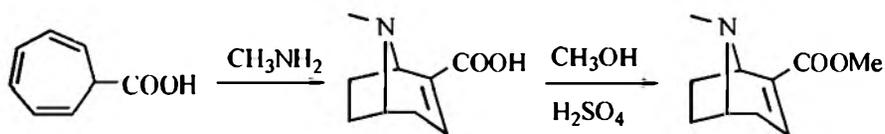
Выделение конвольвина и конволамина

Воздушно-сухую надземную часть *Convolvulus subhirsutus* (3 кг) смачивали 10%-ным раствором аммиака, помещали в перколятор и спустя 2 ч сырье заливали хлороформом. Всего произвели 6 сливов. Объединенные хлороформные извлечения сгущали до объема 2 л и обрабатывали 10%-ным раствором серной кислоты до исчерпывающего извлечения алкалоидов. Объединенные кислые растворы 2 раза промывали небольшим количеством хлороформа и, подщелочив 25%-ным раствором аммиака, алкалоиды извлекали хлороформом. Получали 10.7 г суммы оснований.

Эту массу растворяли в 2 л хлороформа и обрабатывали 4%-ным раствором КОН (4х100 мл). Щелочные вытяжки подкисляли 20%-ным раствором серной кислоты, а затем при охлаждении подщелачивали 25%-ным раствором аммиака и алкалоиды исчерпывающе экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получали 2.5 г фенольной суммы алкалоидов. После обработки КОН раствор хлороформа промывали дистиллированной водой и обрабатывали последовательно цитратно-фосфатным буферным раствором с рН 6.8 и 5.6 до полного извлечения алкалоидов. Буферные извлечения подщелачивали при охлаждении концентрированным раствором аммиака, алкалоиды извлекали хлороформом. Получали 5.5 г оснований фракции с рН 6.8 (вторичное основание конвольвин) и 2.2 г оснований фракции с рН 5.6 (третичное основание конволамин с примесью конвольвина).

Гантаров А.М., Раззаков Н.А., Арипова С.Ф. // ХПС. – 2007. – № 3. – С. 242-243.

Получение метилового эфира ангидроэргонина



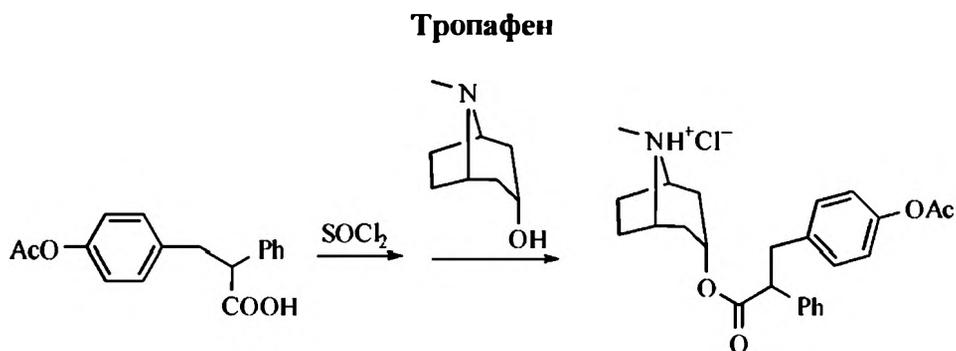
К смеси 3.6 г (26 ммоль) of 2,4,6-циклогептатриен-1-карбоновой кислоты и 12 г (0.3 моль) NaOH в 50 мл воды добавляли 18.26 г (0.27 моль) гидрохлорида метиламина в 100 мл воды. Реакционную смесь перемешивали с помощью магнитной мешалки в

бомбе высокого давления под давлением 136 атм и температуре 150 °С в течение 6 ч, затем оставляли на ночь при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, затем упаривали досуха в вакууме. Сухой остаток растворяли в 50 мл 1 М раствора серной кислоты, полученный раствор промывали серным эфиром (3x50 мл) для удаления исходного соединения. Водный раствор точно нейтрализовали 2 М раствором NaOH и упарили. Получали смесь неорганических солей и ангидроэргонина. Этот остаток суспендировали в 50 мл абсолютного метанола, затем добавляли 10 г концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь кипятили 24 ч, затем метанол отгоняли в вакууме, остаток растворяли в минимальном количестве воды. Образовавшийся водный раствор насыщали карбонатом калия, фильтровали и экстрагировали серным эфиром (4x50 мл). Объединенные эфирные фракции сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Получали 2.9 г (выход 60%) метилового эфира ангидроэргонина в виде жидкости бледно-желтого цвета.

Kline R.H. Jr., Wright J., Fox, K.M., Eldefrawi M.E. // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 33. – P. 2024-2027.

2.2. Превращения производных тропана

2.2.1. Образование сложных эфиров по положению 3



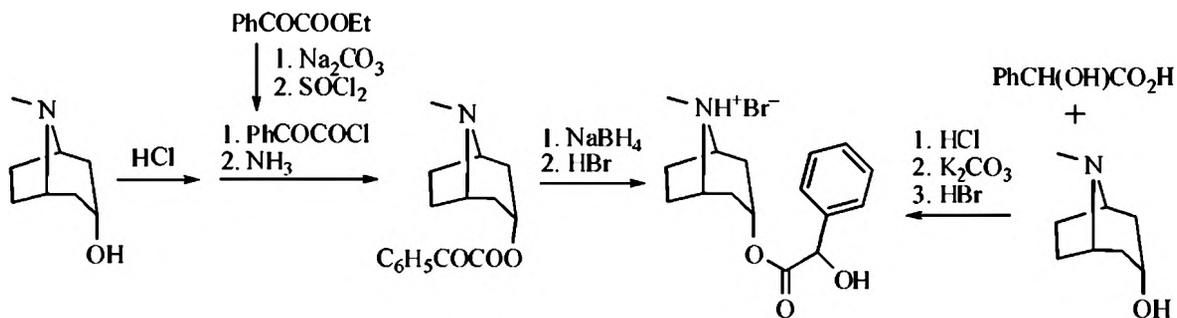
Данное вещество является оригинальным α -адреноблокатором, используется при лечении заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения.

К раствору 390 г тионилхлорида в 1000 мл сухого бензола прибавляли 462 г α -фенил- β -(*n*-ацетоксифенил)-пропионовой кислоты и смесь постепенно нагревали сначала 30 мин от 20 °С до 60 °С, затем 2 ч от 60 °С до 65 °С, 2 ч от 65 °С до 75 °С, после чего кипятили еще 2 ч. В отобранной пробе проверяли т. пл. образовавшегося хлорангидрида, которая должна быть в интервале 90–94 °С. Затем реакционную массу упаривали в вакууме, остатки тионилхлорида отгоняли в виде азеотропа с бензолом. Продукт растворяли в 2 л толуола, обесцвечивали углем и прибавляли к нему при 55–60 °С в один прием 580 г 27.5%-ного раствора тропина в толуоле. Реакционную массу кипятили 3 ч, анализировали на содержание тропина (не более 0.1%), охлаждали до 50–55 °С. Выделившийся осадок тропифена отфильтровывали, промывали нагретым до 50–55 °С

сухим толуолом и перекристаллизовывали из абсолютного изопропилового спирта с углем. Получали 310 г (выход 58.9%) продукта.

Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. // *Синтетические лекарственные средства*. – Москва: “Медицина”. – 1983. – 272 с.

Тропиновый эфир фенолглиоксиловой кислоты, гоматропин (тропиновый эфир миндальной кислоты), гидробромид гоматропина



По фармакологическим свойствам гидробромид гоматропина близок к сульфату атропина. Применяется главным образом в глазной практике. Ниже приведены два его метода синтеза.

а. К раствору 35.9 г карбоната натрия в 325 мл воды прибавляли 36 г этилового эфира фенолглиоксиловой кислоты, кипятили 5 ч, охлаждали, подкисляли 60 мл концентрированной серной кислоты и извлекали бензолом 4 раза по 50 мл. Бензольный экстракт упаривали до объема 80 мл, прибавляли 1.6 г сухого ДМФА, нагревали до 60–65 °С, по каплям прибавляли 15 мл тионилхлорида, выдерживали 30 мин при 60–65 °С, упаривали при остаточном давлении 70 мм рт. ст. и температуре 50–60 °С. Получали 28.7 г (выход 85.2%) технического хлорангидрида фенолглиоксиловой кислоты, который без дополнительной очистки сразу же использовали в дальнейшем синтезе.

В охлажденный до 7–10 °С раствор 18.59 г тропина в 72 мл хлороформа пропускали ток сухого хлороводорода с такой скоростью, чтобы он весь поглощался тропином, до pH ~4, затем вносили 34.16 г технического хлорангидрида фенолглиоксиловой кислоты в 40 мл хлороформа и смесь кипятили 5 ч. К охлажденному раствору при перемешивании и температуре не выше 3 °С постепенно добавляли 66 мл 8%-ного водного раствора аммиака до pH 8.0. Слои разделяли, водный слой дополнительно экстрагировали 40 мл хлороформа. К объединенным органическим экстрактам, содержащим тропиновый эфир фенолглиоксиловой кислоты, добавляли 35 мл этилового спирта и при интенсивном перемешивании и температуре –10 °С (–5 °С) прибавляли тремя порциями с интервалом в 40 мин 2.49 г боргидрида натрия. Затем приливали 200 мл воды и перемешивали 2 ч. Слой хлороформа отделяли, водный промывали 40 мл хлороформа. Объединенный раствор хлороформа сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток растворяли в 200 мл ацетона, раствор осветляли активированным углем, охлаждали до 5–10 °С и постепенно при температуре не выше 20 °С добавляли 40%-ный раствор бромистоводородной кислоты до pH 3–4 (~19 мл). Выпавший продукт перекристаллизовывали

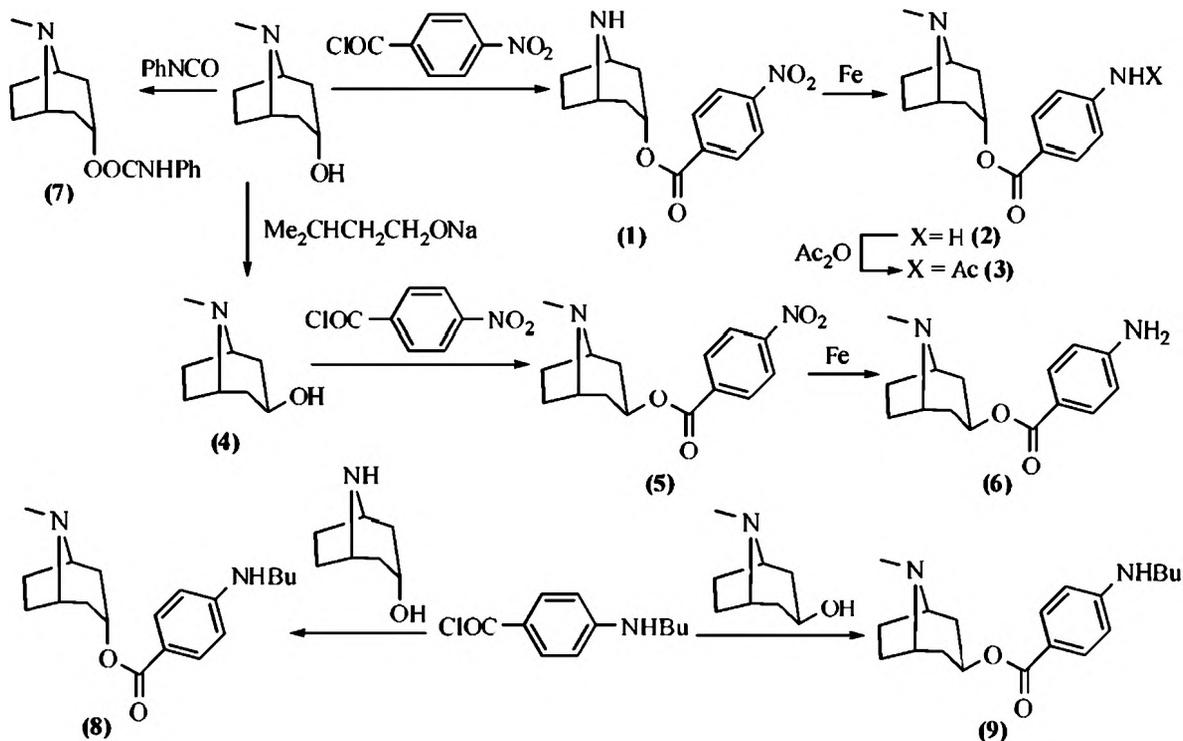
вали с обесцвечиванием раствора углем из 80%-ного этанола и промывали ацетоном. Получали 34.89 г (выход 74.4%, считая на тропин) гидробромида гоматропина.

б. Смесь 200 г тропина, 305 г миндальной кислоты и 40 мл воды расплавляли при 110 °С и пропускали через расплав при 110–120 °С в течение 8–9 ч ток сухого хлороводорода с такой скоростью, чтобы он полностью поглощался до рН 5–6. Расплав охлаждали до 80 °С, растворяли в 300 мл воды, подщелачивали 50%-ным раствором карбоната калия и экстрагировали толуолом (4х1.6 л). После отгонки толуола получали 290 г гоматропина.

К 290 г гоматропина в 290 г абсолютного этилового спирта прибавляли бромоводородную кислоту плотностью 1.64–1.65 до кислой реакции на конго. Массу выдерживали 10–12 ч при 10 °С. Продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта с углем. Получали 220 г (выход 48.5%) гидробромида гоматропина.

Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. // *Синтетические лекарственные средства*. – Москва: “Медицина”. – 1983. – 272 с.

Пара-нитробензоилтропин, пара-аминобензоилтропин, пара-ацетиламинобензоилтропин, псевдотропин, пара-нитробензоилпсевдотропин, пара-аминобензоилпсевдотропин, фенилуретан тропина, пара-бутиламинобензоилтропин, пара-бутиламинобензоилпсевдотропин



Пара-нитробензоилтропин (1). К раствору 6.7 г кристаллического тропина в 15 мл безводного толуола добавляли раствор 13 г свежеперегнанного хлорангидрида пара-нитробензойной кислоты в 20 мл безводного толуола. Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 120 °С в течение 8 ч. Смесь охлаждали, образовавшийся гидрох-

лорид продукта (13.5 г) отфильтровывали, растворяли в 200 мл воды и разлагали аммиаком в присутствии эфира. Из раствора через несколько минут выпадало основание в виде пластинчатых кристаллов. Осадок отфильтровывали, получали 9.0 г (выход 65.7%) соединения (1), после перекристаллизации из спирта т. пл. 135–136 °С.

Пара-амниобензонилтропин (2). К смеси 4г железных опилок и 10 мл 7%-ной уксусной кислоты добавляли раствор 6.6 г соединения (1) в 10 мл 20%-ной уксусной кислоты небольшими порциями при перемешивании и температуре 60–65 °С. Реакционную смесь выдерживали при этой температуре и перемешивании в течение 4 ч, затем охлаждали и фильтровали. Полученный маточник насыщали концентрированным раствором соды и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили, затем растворитель упаривали. Получали 5.8 г сырого продукта в виде желтоватых кристаллов. После перекристаллизации из смеси эфира и этилацетата получали 5.0 г (выход 84.7%) соединения (2), т. пл. 149–150 °С.

Растворяли 2 г соединения (2) в 6 мл абсолютного спирта, к раствору прибавляли раствор хлороводорода в спирте до кислой реакции на лакмус. Выпавший кристаллический порошок (2.1 г) гидрохлорида (2) отфильтровывали и перекристаллизовывали из ~45 мл спирта.

Пара-ацетиламинобензонилтропин (3). К 1.0 г соединения (2) добавляли 4 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида. Реакционную смесь нагревали на кипящей водяной бане в течение 6 ч, затем охлаждали, добавляли 5 мл воды и затем 25%-ный раствор аммиака. Выделившееся при этом основание отфильтровывали, сушили в вакууме и перекристаллизовывали из смеси 1 мл этилацетата и 1 мл серного эфира. Получали 0.5 г соединения (3) в виде игл, т. пл. 151–152 °С.

Псевдотропин (4). Раствор 5.0 г кристаллического тропина в 5 г изоамилового спирта добавляли к кипящему раствору изоамилата натрия, полученному растворением 10 г натрия в 100 г изоамилового спирта. Реакционную смесь кипятили 2 ч 15 мин, после чего охлаждали и сильно встряхивали с 40 мл воды. Водный слой отделяли, спиртовой обрабатывали несколько раз 10%-ным раствором соляной кислоты. Водный щелочной раствор экстрагировали эфиром, эфирный слой отделяли и обрабатывали 10%-ным раствором соляной кислоты. Водные кислые растворы соединяли, насыщали сухим КОН, после чего экстрагировали эфиром. Экстракт сушили и упаривали до небольшого объема. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали и промывали абсолютным эфиром. Получали 2.5 г (выход 50%) псевдотропина, т. пл. 109–110 °С.

Пара-нитробензонилпсевдотропин (5). 2 г соединения (4) растворяли в 10 мл безводного толуола и полученный раствор прибавляли небольшими порциями к раствору 3.4 г хлорангидрида *пара*-нитробензойной кислоты в 10 мл безводного толуола. При смешивании растворов происходили разогрев и превращение реакционной смеси в густую кристаллическую массу. Смесь кипятили на масляной бане 4 ч, затем охлаждали и выделившийся гидрохлорид (5) (4.2 г) отфильтровывали.

Для выделения основания 0.5 г гидрохлорида (5) растворяли в 15 мл воды, к полученному раствору в присутствии эфира добавляли водный раствор аммиака. Выделившееся основание экстрагировали 75 мл эфира. Экстракт упаривали до объема 4 мл, выпавший осадок отфильтровывали. Получали соединение (5) в виде прямоугольных пластинок, т. пл. 126–127 °С.

Пара-аминобензонилпсевдотропин (6). Раствор 3.8 г гидрохлорида (5) в 50 мл воды добавляли по каплям при перемешивании и температуре 60–65 °С к смеси 2 г железа и 11 мл 7%-ной уксусной кислоты. Восстановление проводили при этой температуре в течение 5 ч, затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали. К фильтрату в присутствии эфира добавляли аммиак и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили, затем растворитель отгоняли. Получали 2.1 г соединения (6) в виде бесцветных игл, т. пл. 163–165 °С.

Фенилуретан тропина (7). К раствору 1 г тропина в 15 мл абсолютного эфира добавляли раствор 0.85 г фенилизоцианата в 7 мл абсолютного эфира. Смесь кипятили ~3 ч до исчезновения запаха фенилизоцианата. Выделившееся бесцветное кристаллическое вещество отфильтровывали. Получали 1.7 г соединения (7), после перекристаллизации из абсолютного спирта т. пл. 170–171.5 °С.

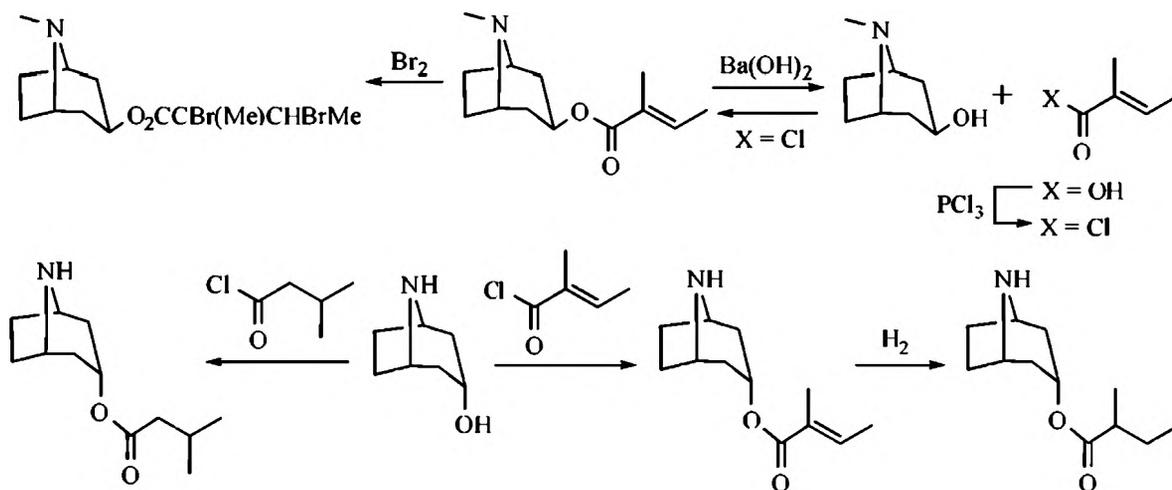
Пара-бутиламинобензонилтропин (8). Для приготовления хлорангидрида пара-бутиламинобензойной кислоты к 35 г тионилхлорида постепенно при перемешивании и охлаждении ледяной баней добавляли 10 г пара-бутиламинобензойной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, после чего добавляли 70 мл абсолютного эфира, выделившийся гидрохлорид хлорангидрида пара-бутиламинобензойной кислоты отфильтровывали и промывали несколько раз абсолютным эфиром. Хлорангидрид сушили в вакууме, выход 80%, т. пл. 103–104 °С.

К раствору 5 г тропина в 50 мл безводного толуола добавляли 10 г свежеприготовленного гидрохлорида хлорангидрида пара-бутиламинобензойной кислоты. Реакционную смесь кипятили 8 ч, охлаждали, после чего толуол декантировали, а осадок растворяли в 40 мл воды. Полученный водный раствор гидрохлорида (8) промывали эфиром, после чего нейтрализовали 25%-ным раствором аммиака. Выделившийся при этом осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из 125 мл эфира. Получали 10 г соединения (8), т. пл. 89–90 °С.

Пара-бутиламинобензонилпсевдотропин (9). К раствору 2 г псевдотропина в 25 мл безводного толуола добавляли 4 г свежеприготовленного гидрохлорида хлорангидрида пара-бутиламинобензойной кислоты. Реакционную смесь кипятили 4 ч, охлаждали, толуол декантировали с осадка, имеющего вид застывшей стекловидной массы, затем добавляли 15 мл воды. Полученный кислый водный раствор промывали эфиром, после чего порциями добавляли к 12.5%-ному раствору аммиака в присутствии эфира. Выделившееся при этом соединение (9) при встряхивании сразу переходило в эфир. Эфирный раствор сушили прокаленным сульфатом натрия и упаривали. Кристаллический сырой продукт перекристаллизовывали из эфира и сушили до постоянного веса. Получали 1.3 г соединения (9), т. пл. 109–111 °С.

Рабинович М.С., Коновалова Р.А. // Ж. общ. хим. – 1939. – Т. 9, Вып. 1. – С. 41-58.

Дибромдигидротиглоидин, псевдотропин, тиглоидин, пороидин, эфир нортропина и тиглиновой кислоты, эфир нортропина и DL-2-метилбутановой кислоты



Тиглоидин (эфир псевдотропина и тиглиновой кислоты), валероидин (эфир 3,6-диокситропана (валерина) и изовалериановой кислоты), пороидин (эфир нортропина и изовалериановой кислоты) и изопороидин (эфир нортропина и D-2-метилбутановой кислоты) выделены из *Duboisia myoporoides* в 1937 г. Их строения были доказаны синтезом.

Дибромдигидротиглоидин. К 0.6 г гидробромида тиглоидина в 10 мл хлороформа добавляли 0.1 мл брома. Реакционную смесь оставляли на 3 дня, при этом наблюдалось обесцвечивание раствора, затем упаривали. Светло-желтый остаток перекристаллизовывали из небольшого количества 25%-ного водного этанола. Получали с выходом 80% гидробромид дибромдигидротиглоидина в виде бесцветных призм, т. пл. 196 °С (с разложением). Гидробромид растворим в этаноле.

Гидролиз тиглоидина. Гидробромид тиглоидина (1 г) кипятили с 1.5 г гидроксида бария в 25 мл воды. Водный слой подкисляли разбавленной серной кислотой, сульфат бария отфильтровывали, фильтрат экстрагировали серным эфиром. После упаривания эфира получали 0.318 г (выход 97%) тиглиновой кислоты, т. пл 64.5 °С. Кислый фильтрат после экстракции серным эфиром точно нейтрализовали карбонатом бария, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. К 0.606 г почти бесцветного гигроскопичного остатка, все еще содержащего неорганические ионы, добавляли раствор небольшого избытка гидроксида калия в абсолютном этаноле, затем фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток возгоняли при 1 мм рт. ст. и перекристаллизовывали из смеси бензола и петролейного эфира. Получали с выходом 76% псевдотропин, т. пл. 108 °С.

Синтез тиглоидина. Смесь 4 г тиглиновой кислоты и 3 г трихлорида фосфора нагревали при 80 °С 2 ч. Верхний светло-желтый слой декантировали от сиропообразного нижнего слоя и перегоняли при температуре 64 °С и давлении 35 мм рт. ст. Получали с выходом 90% хлорангидрид тиглиновой кислоты.

Смесь 0.25 г полученного хлорангидрида и 0.30 г гидрохлорида псевдотропина нагревали 4 ч на кипящей водяной бане. Светло-желтый, сиропообразный продукт растворяли в сильно разбавленной соляной кислоте, полученный раствор промывали серным

эфиром для удаления тиглиновой кислоты, а затем подщелачивали и экстрагировали хлороформом. После удаления хлороформа остаток нейтрализовали бромоводородной кислотой, а затем упарили досуха. Получали 0.47 г (выход 87%) кристаллического гидробромида тиглоидина, после кристаллизации из смеси этанола и серного эфира т. пл. 234.5 °С.

Пороидин. Смесь 4 г изовалериановой кислоты и 3.5 г трихлорида фосфора нагревали при 90 °С 2 ч. Верхний светло-желтый слой декантировали от сиропобразного нижнего слоя и перегоняли при температуре 115 °С. Получали с количественным выходом хлорангидрид изовалериановой кислоты.

Смесь 0.65 г полученного хлорангидрида и 0.80 г гидрохлорида нортропина нагревали 2 ч на кипящей водяной бане. Светло-желтый, сиропобразный продукт растворяли в сильно разбавленной соляной кислоте, полученный раствор промывали серным эфиром для удаления кислоты, а затем обрабатывали водным раствором аммиака и экстрагировали хлороформом. После удаления хлороформа остаток нейтрализовали бромоводородной кислотой, а затем упарили досуха. Получали гидробромида с выходом 57%, после кристаллизации из смеси этанола и серного эфира т. пл. 224–225 °С.

Эфир нортропина и DL-2-метилбутановой кислоты. Смесь 0.95 г хлорангидрида тиглиновой кислоты и 1.1 г гидрохлорида нортропина нагревали 2 ч на кипящей водяной бане. Светло-желтый, сиропобразный продукт растворяли в сильно разбавленной соляной кислоте, полученный раствор промывали серным эфиром для удаления тиглиновой кислоты, а затем обрабатывали водным аммиаком и экстрагировали хлороформом. После удаления хлороформа остаток нейтрализовали бромоводородной кислотой, а затем упарили досуха. Получали 1.59 г (выход 70%) гидробромида эфира нортропина и тиглиновой кислоты, после кристаллизации из смеси этанола и серного эфира т. пл. 241–242 °С.

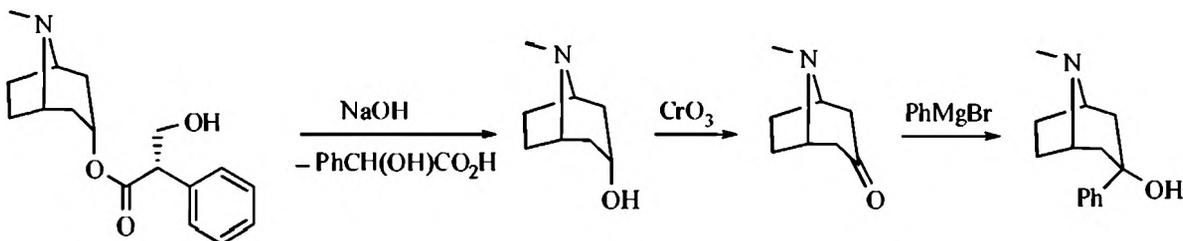
Полученный гидробромида (1 г) перемешивали в 25 мл воды с 0.1 г диоксида платины в атмосфере водорода. По окончании реакции (~6 ч) реакционную смесь фильтровали, подщелачивали водным аммиаком и экстрагировали хлороформом. После упаривания хлороформа получали 0.73 г (выход количественный) эфира нортропина и DL-2-метилбутановой кислоты в виде сиропобразной массы.

Barger J., Martin W.F., Mitchell W. // J. Chem. Soc. – 1937. – P. 1820-1823.

Barger J., Martin W.F., Mitchell W. // J. Chem. Soc. – 1938. – P. 1685-1690.

2.2.2. Другие реакции по положению 3

Тропин, тропинон, 3-фенилтропин



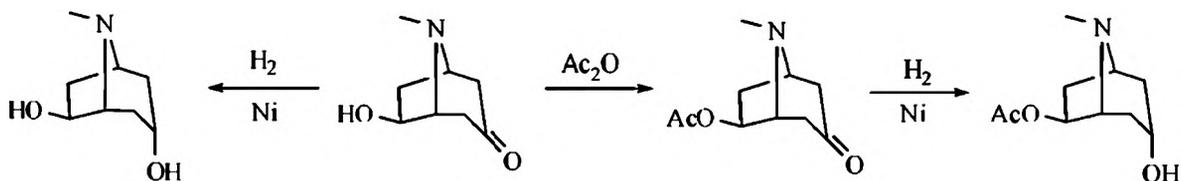
Кипятили 250 мг гиосциамин в 10 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия в течение 30 мин. Смесь охлаждали и экстрагировали хлороформом. После упаривания хлороформа получали 110 мг тропина, т. пл. пикрата 291–292 °С. Водный слой подкисляли 1%-ным раствором соляной кислоты и экстрагировали эфиром. После упаривания эфира получали 150 мг троповой кислоты, т. пл. 116–117 °С.

Кипятили 80 мг тропина с эквивалентным количеством хромового ангидрида в 15 мл 85%-ной уксусной кислоты. Реакционную массу охлаждали, обрабатывали 10%-ным раствором гидроксида натрия до щелочной реакции среды и экстрагировали хлороформом. После упаривания хлороформа получали 52 мг тропинона, т. пл. пикрата 218–220 °С.

Растворяли 45 мг тропинона в 5 мл абсолютного серного эфира, затем раствор медленно прибавляли к избытку раствора фенолмагнийбромида, полученного при перемешивании магния и бромбензола в эфире. После перемешивания в течение 24 ч в атмосфере аргона добавляли 12 мл 5%-ного раствора соляной кислоты и отделяли эфирный слой. Водный слой промывали эфиром, обрабатывали 10%-ным раствором гидроксида натрия до щелочной среды и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали. Сырой продукт перекристаллизовывали из этанола, получали 50 мг 3-фенилтропина, т. пл. 177–179 °С.

O'Donovan D.G., Keogh M.F. // J. Chem. Soc. C. – 1969. – No. 2. – P. 223-226.

3 α ,6 β -Дигидрокситропан, 6 β -ацетокситропинон, 6 β -ацетокси-3 α -гидрокситропан



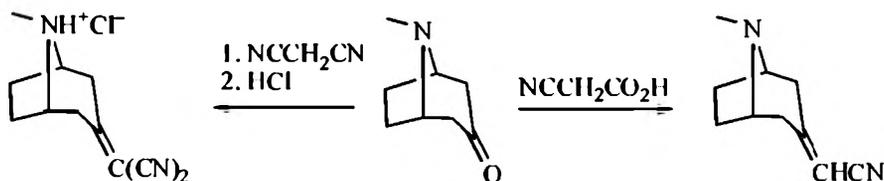
Смесь 1.0 г (6.4 ммоль) 6 β -гидрокситропинона и 2 г никеля Ренея в 20 мл этанола выдерживали в атмосфере водорода (3.5 атм) при комнатной температуре в течение 14 ч. По окончании реакции раствор фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата, получали 0.8 г 3 α ,6 β -диола, т. пл. 183–184 °С.

Раствор 1.6 г (10.3 ммоль) 6 β -гидрокситропинона в 10 мл уксусного ангидрида перемешивали при комнатной температуре 14 ч. Затем добавляли 10 мл воды и реакционную смесь упаривали досуха. К остатку добавляли раствор 1 г карбоната калия в 3 мл воды, продукт непрерывно экстрагировали серным эфиром в течение 15 ч. Эфирный экстракт сушили сульфатом магния и упаривали. Получали 2 г 6 β -ацетокситропинона.

Смесь 3.0 г (15 ммоль) 6 β -ацетокситропинона и 5 г никеля Ренея в 30 мл абсолютного этанола выдерживали в атмосфере водорода (3.5 атм) при комнатной температуре в течение 14 ч. По окончании реакции раствор фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Получали 2.9 г 6 β -ацетокси-3 α -гидрокситропана, т. кип. 122 °С при 0.3 мм рт. ст.

Lin Y.Y., Jones J.B. // J. Org. Chem. – 1973. – Vol. 38, No 20. – P. 3575-3582.

Гидрохлорид 3-дицианметилентропана, 3-цианметилентропан

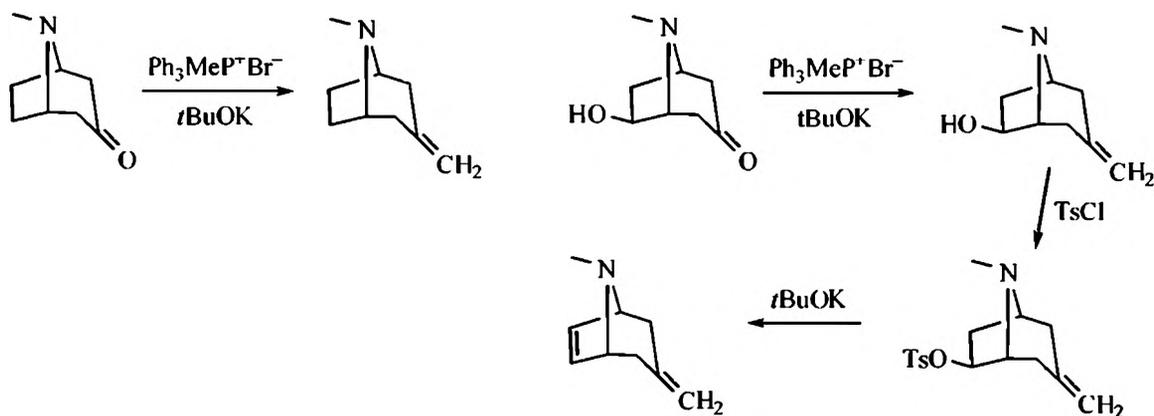


К 20.5 г (0.31 моль) свежеперегнанного малондинитрила и 12.0 г (0.156 моль) ацетата аммония в 240 мл бензола добавляли при перемешивании и кипении раствор 42.0 г (0.30 моль) тропинона в смеси 18 мл уксусной кислоты (0.30 моль) и 60 мл бензола в течение 10 мин. Реакционную смесь кипятили еще 5 мин, затем образовавшуюся темно-красную реакцию массу охлаждали баней со льдом и пропускали избыток газообразного хлороводорода. Гидрохлорид 3-дицианметилентропана вместе с хлоридом аммония в виде желто-коричневого осадка отфильтровывали и тщательно растирали с серным эфиром, получали 76.0 г (выход количественный) продукта. После двух перекристаллизаций из смеси этанола и серного эфира выделяли гидрохлорид 3-дицианметилентропана с т. пл. 195–198 °С.

Смесь 30.0 г (0.216 моль) тропинона, 20.4 г (0.24 моль) циануксусной кислоты, 0.9 г ацетата аммония и 30 мл бензола кипятили в колбе, снабженной насадкой Дина-Старка, на масляной бане, нагретой до 150 °С. Через 30 мин наблюдали постепенное растворение твердой части реакционной смеси, выделение углекислого газа и образование воды в насадке. Смесь нагревали до прекращения выделения воды (~1 ч), затем реакционную смесь охлаждали и добавляли разбавленную соляную кислоту. Водный слой отделяли, нейтрализовали NaOH, насыщали карбонатом калия и тщательно экстрагировали серным эфиром. Экстракт сушили и растворитель упаривали, получали 8.7 г (выход 25%) 3-цианметилентропана в виде желтого масла, т. кип. 67–77 °С (0.1 мм рт. ст.)

Zirkle C.L., Anderson E.L., Gerns F.R., Indik Z.K., Pavloff A.M. // J. Org. Chem. – 1962. – Vol. 27. – P. 1279-1285.

3-Метилентропан, 3-метилентропан-6β-ол, тозилат 3-метилентропан-6β-ола, 3-метилентропан-6-ен



3-Метилентропан. К смеси 2.033 г (18.1 ммоль) *трет*-бутилата калия и 6.72 г (18.8 ммоль) бромид метилтрифенилфосфония при 0 °С в атмосфере азота добавляли с помощью шприца 30 мл абсолютного ТГФ. Раствор перемешивали 20 мин. затем добавляли при температуре 0 °С с помощью шприца раствор 2.00 г (14.4 ммоль) тропинона в 5 мл сухого ТГФ и полученную реакционную смесь перемешивали 50 мин при 25 °С. Затем к смеси добавляли 2 мл воды и раствор соляной кислоты, ТГФ упаривали в вакууме при 30 °С, остаток разбавляли водой и Ph_3PO экстрагировали бензолом. Оставшийся водный раствор подщелачивали карбонатом калия и экстрагировали дважды пентаном. Объединенный экстракт сушили, а затем концентрировали в вакууме. Остаток перегоняли при 25 °С (0.05 мм рт. ст.) в замороженную сухим льдом ловушку. Получали 1.84 г сырого продукта, содержащего 8% пентана, выход 86%. Чистый 3-метилентропан в виде прозрачной жидкости получали с помощью препаративной газовой хроматографии.

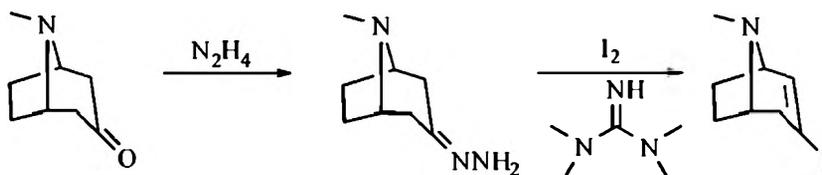
3-Метилентропан-6 β -ол. Смесь 5.42 г (48.3 ммоль) *трет*-бутилата калия и 17.86 г (55 ммоль) бромид метилтрифенилфосфония в 50 мл абсолютного ТГФ перемешивали при 0 °С в атмосфере аргона в течение 15 мин. затем добавляли по каплям раствор 5.00 г (32.2 ммоль) тропан-6 β -ол-3-она (6 β -гидрокситропинона) в 220 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при 0 °С, затем 4 ч при 25 °С, после чего добавляли 30 мл воды и обрабатывали как описано выше. Высушенный экстракт пентана концентрировали, получали 4.54 г (выход 92%) продукта в виде масла, которое кристаллизовали из охлажденного пентана. Получали 4.04 г (выход 82%) 3-метилентропан-6 β -ола в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 47–49 °С.

Тозилат 3-метилентропан-6 β -ола. К охлажденному до 0 °С раствору 450 мг (2.94 ммоль) 3-метилентропан-6 β -ола в сухом пиридине добавляли 1.12 г (5.9 ммоль) тозилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 27 ч при 0 °С, затем добавляли 25 мл 10%-ного раствора карбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали хлористым метиленом, экстракт сушили, растворитель упаривали на ротационном испарителе, остаток пиридина при 25 °С и давлении 0.05 мм рт. ст. Остаток в виде желтого масла (711 мг) растворяли в эфире, раствор кипятили с активированным углем, фильтровали и упаривали. Из твердого остатка после двух перекристаллизаций из пентана получали 414 мг (выход 46%) чистого тозилата 3-метилентропан-6 β -ола, т. пл. 82–83 °С.

3-Метилентропан-6-ен. К раствору 1.00 г (3.25 ммоль) тозилата 3-метилентропан-6 β -ола в 3 мл сухого ДМСО при перемешивании и комнатной температуре в атмосфере азота добавляли по каплям раствор 0.729 г (6.5 ммоль) *трет*-бутилата калия в 10 мл сухого ДМСО. Непрозрачную реакционную смесь синего цвета перемешивали 10 мин. затем разбавляли водой, насыщали солью и экстрагировали пентаном. Экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили сульфатом магния и упаривали. Получали 420 мг (выход 95%, СОВ по данным ГЖХ 99%) продукта.

Murr B.L., Parkhill B.J., Nickon A. // Tetrahedron. – 1992. – Vol. 48, No 23. – P. 4845-4862.

Гидразон тропинона, 3-иод-2-тропен

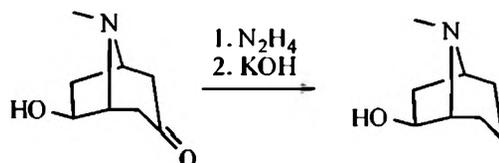


К кипящему раствору 9.1 г (182 ммоль) гидразин-гидрата и 0.42 мл (3 ммоль) триэтиламина в 50 мл метанола добавляли по каплям в течение 1.5 ч раствор 5 г (36 ммоль) тропинона в 50 мл метанола. После добавления реакционную смесь кипятили еще 2 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток выливали в 200 мл 4%-ного раствора гидроксида калия, водный слой экстрагировали трижды гексаном. Объединенные экстракты сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали с выходом 52% гидразон тропинона.

К раствору 9.3 г (73.4 ммоль) иода и 34.6 г (300 ммоль) 1,1,3,3-тетраметилгуанидина в 100 мл серного эфира добавляли по каплям раствор 2.56 г (16.7 ммоль) гидразона тропинона в 50 мл серного эфира. Реакционную смесь перемешивали 10 ч, после чего образовавшийся осадок белого цвета отфильтровывали, а фильтрат упаривали. Остаток нагревали 2 ч при 95 °С, затем горячий раствор выливали в 200 мл ледяной воды. Водный раствор экстрагировали гексаном (3x100 мл), объединенные экстракты упаривали досуха. Получали с выходом 60% 3-иод-2-тропен.

Horvath L., Berente Z., Kollar L. // Lett. Org. Chem. – 2005. – Vol. 2. – P. 124-127.

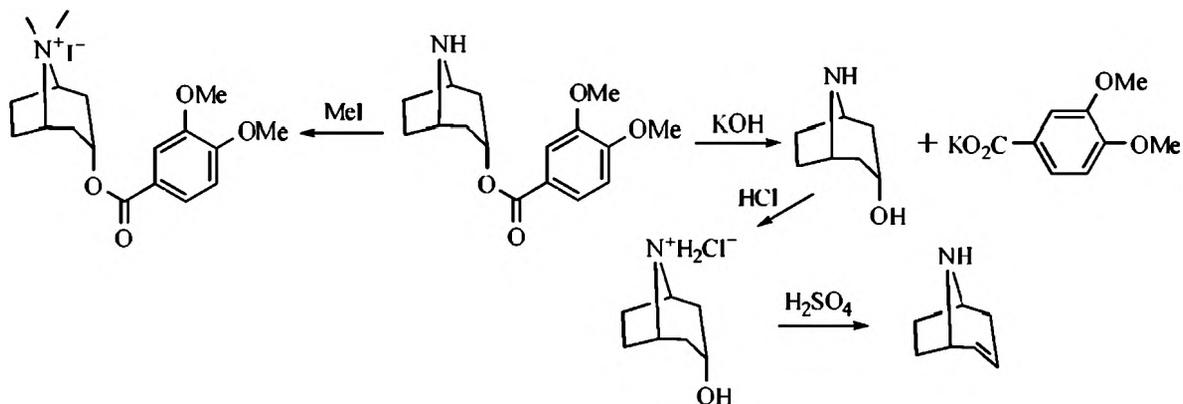
Тропан-6β-ол



Нагревали 4.16 г 6β-гидрокситропинона с 8.4 г гидразин-гидрата в 40 мл этанола при 100 °С в течение 2 ч. Этанол частично удаляли в процессе кипячения, остаток спирта и гидразин удаляли в вакууме. Остаток, представляющий собой гидразон, в виде сиропообразной массы нагревали с 8 г гидроксида калия 2 ч при 100 °С, затем 1 ч при 150 °С. После прекращения выделения азота смесь охлаждали и тщательно экстрагировали кипящим эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Сырой продукт (3.0 г) перегоняли при температуре 87–90 °С и давлении 0.1 мм рт. ст. После перегонки получали 2.75 г закристаллизовавшегося дистиллята. Кристаллизацией из легкого петролейного эфира (т. кип. 40–60 °С) получали продукт в виде ромбических призм, т. пл. 65 °С.

Jones J.B., Pinder A.R. // J. Chem. Soc. – 1959. – P. 615-620.

Гидрохлорид нортропина, нортропин, иодметилат конволамина, нортропиндин



Гидрохлорид нортропина. *а.* Растворяли 10 г конволевина в 100 мл 10%-ного раствора KOH в метиловом спирте. Раствор нагревали 3 ч, затем спирт отгоняли досуха, а остаток обрабатывали хлороформом (4х25 мл). Экстракт хлороформа точно нейтрализовали 20%-ным раствором соляной кислоты в абсолютном спирте, выпавшие бесцветные кристаллы гидрохлорида нортропина отфильтровывали. Получали 4.3 г продукта с т. пл. 272–273 °С.

Нерастворимый в хлороформе осадок растворяли в воде, к раствору прибавляли 10%-ный раствор соляной кислоты. Выпавший при этом белый творожистый осадок отсасывали, промывали водой и сушили. Получали 5.1 г 3,4-диметоксибензойной кислоты, после перекристаллизации из бензола т. пл. 182–183 °С.

б. В другом варианте 50 г конволевина добавляли к раствору 50 г KOH в 450 мл метанола и кипятили в колбе, снабженной обратным холодильником на водяной бане в течение трех часов. Метиловый спирт отгоняли в вакууме досуха и к полученному остатку при охлаждении добавляли 10%-ный раствор соляной кислоты до кислой реакции на конго. Выделившуюся при этом 3,4-диметоксибензойную кислоту отсасывали, промывали несколько раз водой, и полученный водный солянокислый раствор упаривали в вакууме. Полученный концентрированный раствор гидрохлорида нортропина насыщали 40%-ным раствором гидроксида натрия и экстрагировали хлороформом. Последний упаривали до небольшого объема и к остатку добавляли небольшими порциями раствор хлороводорода в этаноле до кислой реакции и затем абсолютный эфир. Выделившийся гидрохлорид нортропина отсасывали и промывали абсолютным эфиром. Получали 23–25 г (выход 82–89%) гидрохлорида.

Нортропин. Для получения свободного нортропина 4г гидрохлорида растворяли в 8 мл воды, затем добавляли 50%-ный раствор NaOH. Выпавший осадок в виде белого порошка отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход нортропина 2.3 г. Перекристаллизацией из 45 мл толуола получали продукт в виде блестящих листочков с т. пл. 159–161 °С.

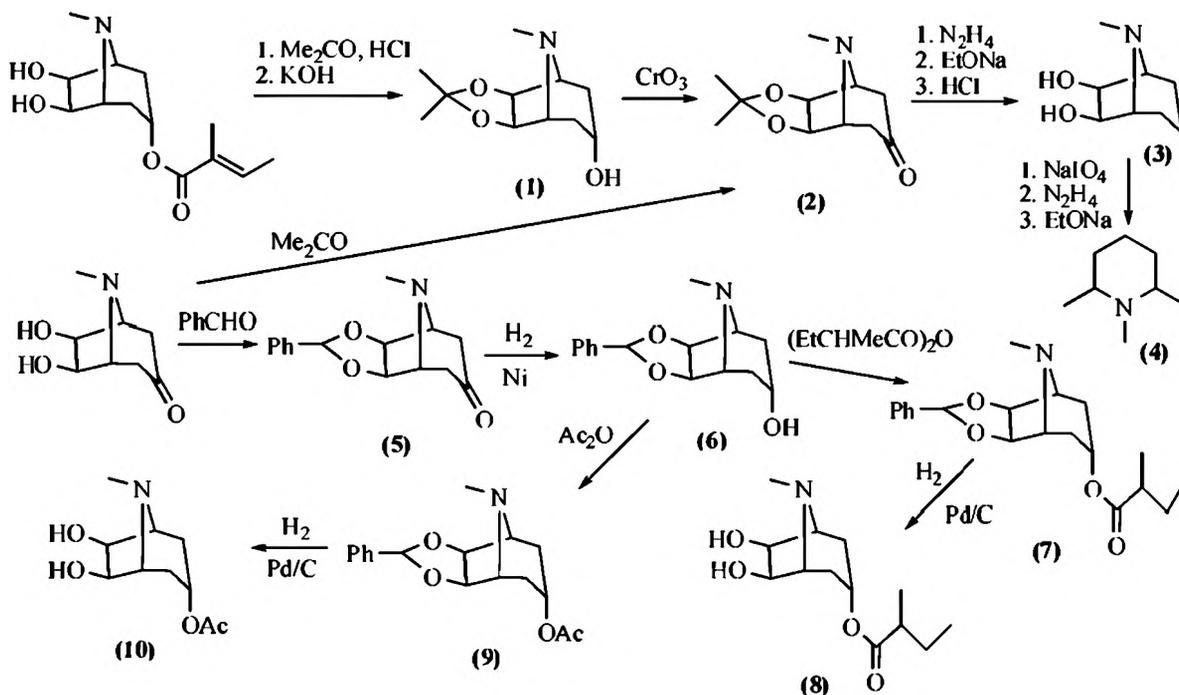
Иодметилат конволамина. К раствору 2 г конволевина в 10 мл ацетона прибавляли по каплям 2 мл иодметана. при этом происходило саморазогревание и выпадал бесцветный осадок. Реакционную массу нагревали на водяной бане 1ч, затем охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали спиртом и эфиром. Получали 2.8 г иодметилата конволамина. После двукратной кристаллизации из воды т. пл. 275–276 °С.

Портронидин. К 20 г гидрохлорида нортропина добавляли небольшими порциями 40 мл концентрированной серной кислоты (плотность 1.84) и полученный раствор нагревали на водяной бане при 80–90 °С в течение 5 часов. После охлаждения раствор выливали на небольшое количество льда, насыщали при сильном охлаждении и в присутствии эфира 40%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали в колбе с дефлегматором. Остаток перегоняли при атмосферном давлении при 160–163 °С. Получали 6 г (выход 45%) продукта.

Орехов А.П., Коновалова Р.А. // Ж. общ. хим. – 1937. – Т. 7, Вып. 3–4. – С. 646-653.

Рабинович М.С., Коновалова Р.А. // Ж. общ. хим. – 1939. – Т. 9, Вып. 1. – С. 41-58.

Изопропилидентелондин, изопропилидентелондинон, 6,7-дигидрокситропан, цис-1,2,6-триметилпиперидин, бензилидентелондинон, бензилидентелондин, бензилиден- α -метилбутирилтелоидин, дигидрометелондин, бензилиденацетилтелоидин, ацетилтелоидин



Метелондин – главный алкалоид *Datura meteloides* наряду с гиосциамином и скополамином.

Изопропилидентелондин (1). Метелондин (66.8 мг) перемешивали в смеси 5 мл ацетона и 0.2 мл концентрированной соляной кислоты 6 ч при комнатной температуре. Затем добавляли раствор 0.6 г KOH в 1 мл воды, ацетон упаривали в вакууме и остаток растворяли в 5 мл метанола. Полученный раствор кипятили 18 ч, затем растворитель упаривали и к остатку добавляли насыщенный раствор карбоната калия. Смесь непрерывно экстрагировали серным эфиром в экстракторе в течение 4 дней, затем экстракт сушили и растворитель упаривали. Сырой изопропилидентелондин возгоняли при тем-

пературе 120 °С и давлении 0.01 мм рт. ст., затем кристаллизовали из смеси этилацетата и изооктана. Получали 53.7 г продукта в виде бесцветных игл, т. пл. 129–131 °С. Из раствора карбоната калия после подкисления соляной кислотой и экстракции эфиром выделяли 12 мг тиглиновой кислоты.

Изопропилдентелондинон (2). а. Раствор 52 мг хромового ангидрида в 1.5 мл пиридина перемешивали 15 мин, затем добавляли 51.5 мг соединения (1) в 0.5 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, затем разбавляли 10 мл серного эфира и отфильтровывали выпавший осадок. Маточник упаривали досуха, остаток возгоняли при температуре 50 °С и давлении 0.05 мм рт. ст. Получали 44.2 мг сырого кетона с т. пл. 75–80 °С. Повторной возгонкой получали соединение (2) с т. пл. 87–89 °С.

б. Раствор 3.4 г (20 ммоль) телонидинона и 4.2 г (22 ммоль) моногидрата *пара*-толуолсульфокислоты в 500 мл ацетона кипятили в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 100 мл 0.5 М раствора гидроксида натрия, ацетон упаривали в вакууме. Водный раствор непрерывно экстрагировали серным эфиром 3 дня. Упариванием эфира и последующей возгонкой остатка при температуре 40 °С и давлении 0.01 мм рт. ст. получали 3.63 г (выход 82.3%) соединения (2) в виде бесцветных игл, т. пл. 89–90 °С.

6,7-Дигидрокситропан (3). Соединение (2) (174 мг) кипятили с 5 мл гидразина (СОВ 95%) 3 ч. Гидразин удаляли в вакууме, остаток в виде масла нагревали в запаянной трубке с раствором, полученным растворением 0.4 г натрия в 7 мл этанола, в течение 18 ч при 180–190 °С. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли 10 мл воды и подкисляли соляной кислотой. Кислый раствор кипятили в течение 30 мин, затем подщелачивали карбонатом калия. После непрерывной экстракции серным эфиром (2 дня) получали 87.2 мг сырого продукта, который возгоняли при температуре 70 °С и давлении 0.01 мм рт. ст., а затем кристаллизовали из смеси этилацетата и изооктана. Получали продукт в виде бесцветных игл, т. пл. 92–94 °С.

Цис-1,2,6-триметилпиперидин (4). Раствор 77.8 мг 6,7-дигидрокситропана в 2 мл воды нейтрализовали 0.1 М раствором соляной кислоты, затем добавляли 127 мг NaIO₄ и раствор оставляли стоять при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 145 мг дигидрата хлорида бария, выпавший осадок солей бария отфильтровывали, а маточный раствор упаривали при температуре ниже 40 °С до небольшого объема. К остатку добавляли 5 мл гидразина и смесь кипятили 2.5 ч. Гидразин удаляли в вакууме, остаток нагревали в запаянной трубке с раствором, полученным растворением 0.3 г натрия в 5 мл этанола, в течение 22 ч при 180–190 °С. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли 15 мл воды и экстрагировали серным эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали до небольшого объема, добавляли каплю 70%-ной хлорной кислоты, затем небольшие количества этанола и этилацетата. Выпавший осадок отфильтровывали, получали 40 мг перхлората *цис*-1.2.6-триметилпиперидина, после кристаллизации из этилацетата т. пл. 169–170 °С.

Бензилдентелондинон (5). Раствор 3.4 г (20 ммоль) телонидинона и 4.2 г (22 ммоль) моногидрата *пара*-толуолсульфокислоты в 40 мл свежеперегнанного бензальдегида оставляли при комнатной температуре на 48 ч. Затем добавляли 200 мл серного эфира, отфильтровывали выпавший осадок, перемешивали его с 50 мл 1 М раствора гидрокс-

сида натрия и образовавшуюся реакционную смесь экстрагировали бензолом. Экстракт сушили сульфатом магния и упаривали. Получали 4.60 г (выход 89%) соединения (5) в виде почти бесцветного твердого вещества, т. пл. 148–149.5 °С. Аналитический образец в виде бесцветных игл получали перекристаллизацией из эфира с последующей возгонкой при температуре 140 °С и давлении 0.05 мм рт. ст., т. пл. 150–151 °С.

Бензилидентелондин (6). К раствору 1.95 г (7.5 ммоль) соединения (5) в 200 мл 70%-ного этанола добавляли четверть чайной ложки свежеприготовленного никеля Ренея и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода (~6 ч). Катализатор отфильтровывали, смесь концентрировали до небольшого объема и выпавший осадок отфильтровывали. Получали 1.75 г (выход 89.5%) соединения (6) в виде бесцветных игл, т. пл. 132–135 °С. Аналитический образец получали двукратной перекристаллизацией из смеси бензола и тяжелого петролейного эфира с последующей возгонкой при температуре 120 °С и давлении 0.05 мм рт. ст., т. пл. 163–165 °С.

Бензилиден- α -метилбутирилтелонденн (7). Раствор 1.0 г (3.8 ммоль) соединения (6) и 6 мл ангидрида 2-метилбутановой кислоты в 6 мл безводного пиридина оставляли при комнатной температуре на 24 ч. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме, к остатку в виде коричневого масла добавляли 25 мл 1 М раствора соляной кислоты и полученный раствор промывали серным эфиром (3x10 мл). Водную фазу подщелачивали добавлением 6 мл 6 М раствора гидроксида натрия и экстрагировали серным эфиром. Экстракт сушили сульфатом магния, затем растворитель упаривали. Остаток перегоняли при 150–160 °С (0.2 мм рт. ст.), получали 810 мг (выход 61%) соединения (7) в виде масла.

Дигидрометелондин (8). К раствору 500 мг (1.5 ммоль) соединения (7) в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 200 мг заранее приготовленного 30% Pd/C и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали, фильтрат лиофилизировали. К остатку добавляли 1 мл насыщенного раствора карбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом магния, затем растворитель упаривали. Получали 355 мг (выход 95.5%) соединения (8), т. пл. 82–84 °С. Аналитический образец в виде игл получали кристаллизацией из смеси бензола и петролейного эфира, т. пл. 96–97 °С.

Бензилиденацетилтелонденн (9). Раствор 1.0 г (3.8 ммоль) соединения (6) в 6 мл безводного пиридина и 4 мл уксусного ангидрида оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Пиридин и избыток уксусного ангидрида упаривали в вакууме, остаток перегоняли при 140–150 °С (0.1 мм рт. ст.), получали 0.93 г (выход 80%) соединения (9), т. пл. 109–110 °С. После двух перекристаллизаций из водного этанола т. пл. 110.5–111.5 °С.

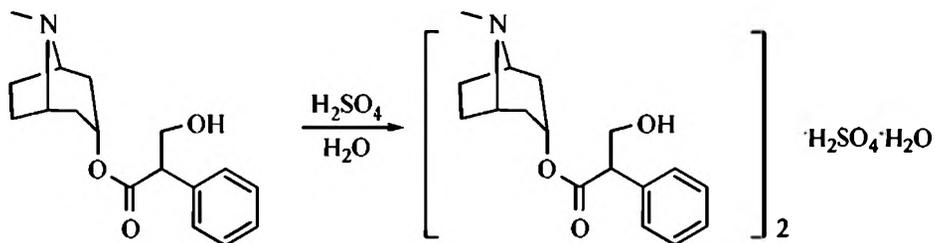
Ацетилтелонденн (10). Гидрирование 500 мг (1.7 ммоль) соединения (9) проводили аналогично процедуре для соединения (7). Получали 305 мг (выход 85%) соединения (10), т. пл. 172–173 °С (с разложением). Аналитический образец получали двукратной перекристаллизацией из смеси этанола и серного эфира, т. пл. 178.5–179.5 °С (с разложением).

Leete E., Nelson S.J. // Phytochem. – 1969. – Vol. 8. – P. 413-418.

Sheehan J.C., Bissell E.R. // J. Org. Chem. – 1954. – Vol. 19. – P. 270-276.

2.2.3. Реакции по атому азота

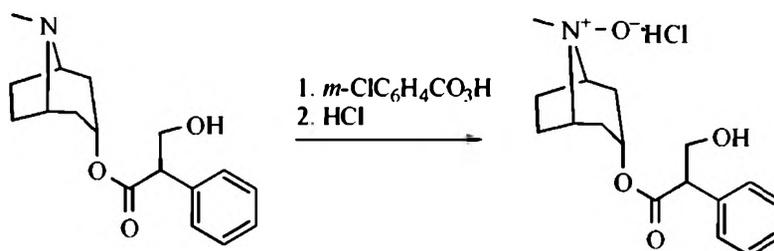
Сульфат атропина



Раствор 93 г атропина в 500 мл этанола медленно подкисляли 20%-ной серной кислотой (~146 мл) до pH 7–7.5 при охлаждении до 2–5 °С. Затем прибавляли 5 г нейтрального активированного угля и при атмосферном давлении частично отгоняли этиловый спирт, уголь отфильтровывали. Продукт осаждали прибавлением 1000 мл ацетона. Получали 110 г продукта, выход почти количественный.

Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. // *Синтетические лекарственные средства*. – Москва: “Медицина”. – 1983. – 272 с.

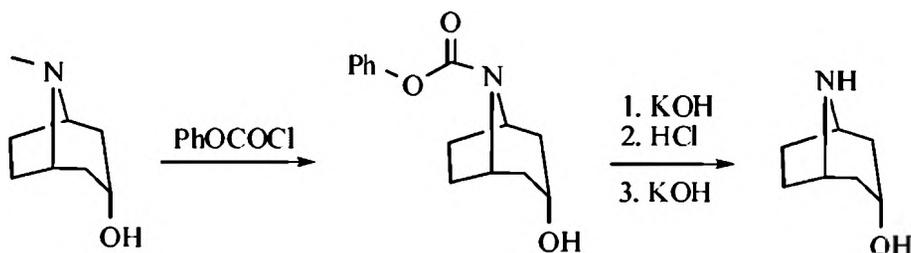
Гидрохлорид *N*-оксида атропина



К раствору 500 мг (1.73 ммоль) атропина в 6 мл хлороформа добавляли при перемешивании и температуре –25 °С 409 мг (1.83 ммоль, СОВ 77%) твердой *meta*-хлорнадбензойной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 2.5 ч при комнатной температуре, затем добавляли 5 мг сульфата железа (III) и экстрагировали 1 М раствором соляной кислоты (3x7 мл). Объединенные водные экстракты промывали хлороформом (2x20 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток лиофилизировали, получали 495 мг (выход 84%) смеси экваториального и аксиального изомеров гидрохлорида *N*-оксида атропина в соотношении 1.3:1 в виде твердого вещества белого цвета.

Do Pham D.D., Kelso G.F., Yang Y., Hearn M.T.W. // *Green Chem.* – 2014. – Vol. 16. – P. 1399-1409.

***N*-Карбофеноксинортропин, гидрохлорид нортропина, нортропин**

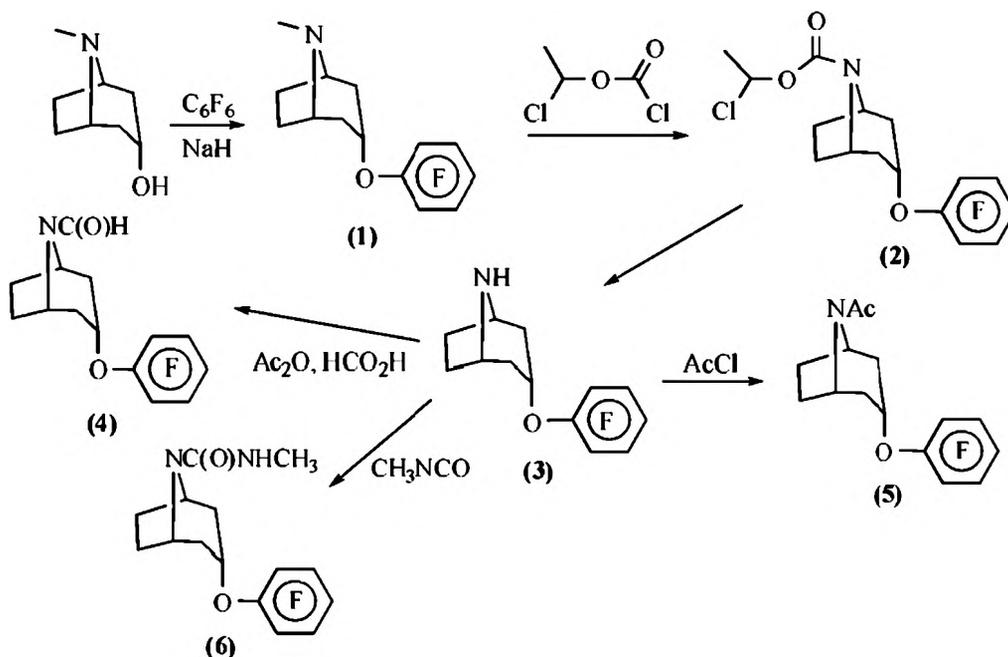


Растворяли 1 г тропина и 2.5 г фенилхлорформиата в 25 мл хлористого метилена и смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Образовавшийся прозрачный раствор упаривали досуха, остаток растворяли в 2 М растворе соляной кислоты и экстрагировали серным эфиром (3x100 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали раствором карбоната калия, сушили $MgSO_4$ и затем упаривали. Белый твердый остаток кристаллизовали из смеси этилацетата и легкого петролейного эфира (т. кип. 60–70 °С), получали 1.45 г *N*-карбофеноксинортропина в виде бесцветных игл, т. пл. 147–148 °С.

Смесь 750 мг *N*-карбофеноксинортропина, 10 мл 50%-ного водного раствора гидроксида калия и 40 мл этанола кипятили в атмосфере азота в течение 24 ч, затем охлаждали и добавляли 30 мл воды. Выделившееся масло экстрагировали хлороформом (4x100 мл). Объединенные органические экстракты обрабатывали 2 М раствором соляной кислоты (3x80 мл). Водные слои объединяли и упаривали, получали сырой гидрохлорид нортропина. Перекристаллизацией из смеси этилацетата и серного эфира получали продукт в виде игл с т. пл. 290–291 °С. Для выделения основания 220 мг гидрохлорида нортропина растворяли в разбавленном водном растворе гидроксида калия, полученный раствор экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Получали 137 мг нортропина, т. пл. 161–162 °С.

Leete E. // Phytochem. – 1972. – Vol. 11. – P. 1713-1716.

***O*-(Пентафторфенил)тропин, *N*-(1-хлорэтоксикарбонил)-*O*-(пентафторфенил)нортропин, *O*-(пентафторфенил)нортропин, *N*-формил-*O*-(пентафторфенил)нортропин, *N*-ацетил-*O*-(пентафторфенил)нортропин, *N*-[(метиламино)карбонил]-*O*-(пентафторфенил)нортропин**



***O*-(Пентафторфенил)тропин (1).** К 1.6 г суспензии гидроксида натрия (60% в масле) в 10 мл безводного ДМФА добавляли раствор 4.5 г тропина в 50 мл безводного ДМФА. Реакционную смесь выдерживали 30 мин при 60 °С, охлаждали до -5 °С и обрабатывали замороженным до -78 °С раствором 11.6 г гексафторбензола в 25 мл сухого ДМФА. Смесь перемешивали при охлаждении в течение 1 ч, затем выливали в 200 мл воды, перемешивали 5 мин, затем экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Сырой продукт в виде масла очищали с помощью ВЭЖХ на силикагеле (элюент – смесь метанола и хлористого метилена 1:4). Получали 4.6 г продукта (1), т. пл. 42–43 °С.

***N*-(1-хлорэтоксикарбонил)-*O*-(пентафторфенил)нортропин (2).** К раствору 2.0 соединения (1) в 30 мл дихлорэтана добавляли 0.4 мл триэтиламина, затем раствор 0.8 мл α -хлорэтил хлороформата в 10 мл дихлорэтана. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при 80 °С, затем охлаждали, разбавляли 100 мл серного эфира, промывали водой и сушили сульфатом магния. После фильтрования растворители упаривали. Получали 2.2 г соединения (2) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Гидрохлорид *O*-(пентафторфенил)нортропина (3). Раствор 2.2 г соединения (2) в 30 мл метанола кипятили в течение 2 ч. После упаривания растворителя получали твердый остаток, который растирали с серным эфиром, собирали и сушили на воздухе. Получали 2.1 г гидрохлорида (3), т. пл. 240 °С (с разложением).

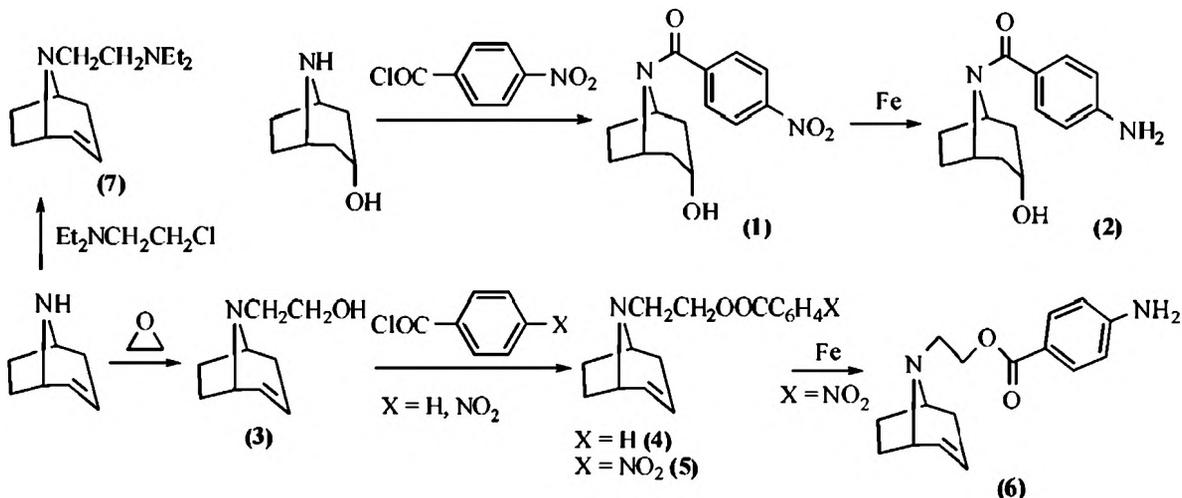
N-Формил-O-(пентафторфенил)нортропин (4). Смесь 3.5 мл уксусного ангидрида и 1.5 мл муравьиной кислоты нагревали 1 ч при 65 °С, затем охлаждали баней со льдом и добавляли 3.5 г O-(пентафторфенил)нортропина. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем выливали в воду, обрабатывали бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Сырой продукт в виде масла очищали с помощью ВЭЖХ на силикагеле (элюент – этилацетат). Получали 3.44 г (выход 89.4%) соединения (4), т. пл. 78–80 °С.

N-Ацетил-O-(пентафторфенил)нортропин (5). К раствору 1.84 мл триэтиламина и 3.5 г O-(пентафторфенил)нортропина в 30 мл хлористого метилена прибавляли по каплям раствор 1.03 г хлористого ацетила в 20 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, затем промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Сырой продукт в виде масла очищали с помощью ВЭЖХ на силикагеле (элюент – этилацетат). Получали 3.3 г (выход 82.1%) соединения (5), т. пл. 75–78 °С.

N-[(Метиламино)карбонил]-O-(пентафторфенил)нортропин (6). К раствору 3.5 г O-(пентафторфенил)нортропина в 40 мл бензола добавляли раствор 1 мл метилизоцианата в 10 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч, затем растворитель упаривали. Твердый остаток очищали с помощью ВЭЖХ на силикагеле (элюент – смесь этилацетата и хлористого метилена 3:2). Получали 3.5 г (выход 83%) соединения (6), т. пл. 165–166 °С.

Helsley G.C., Davis L., Olsen G.E. 3-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)-8-azabicyclo[3,2,1]octanes [Электронный ресурс]: патент 4861889 USA. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=4861889A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19890829&DB=&locale=en_EP – (Issued on Aug. 29, 1989).

Пара-нитробензоилнортропин, пара-аминобензоилнортропин, N-β-оксиэтилнортропидин, бензоил N-β-оксиэтилнортропидин, пара-нитробензоил N-β-оксиэтилнортропидин, пара-амниобензоил N-β-оксиэтилнортропидин, диэтиламиноэтилнортропидин



Пара-нитробензоилнортропин (1). Растворяли 4.5 г нортропина в 60 мл сухого хлороформа и к кипящему раствору добавляли небольшими порциями 7 г хлорангидрида *пара*-нитробензойной кислоты в 10 мл сухого хлороформа, наблюдая сразу же образование кристаллического осадка. Нагревание продолжали в течение 6 ч на водяной бане с обратным холодильником. Реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали. Получали 3 г вещества, которое оказалось гидрохлоридом нортропина. Маточник упаривали, сухой остаток извлекали горячим эфиром для растворения не вступившего в реакцию хлорангидрида. Оставшееся вещество перекристаллизовывали из смеси ацетона и этанола. Получали 4.2 г соединения (1).

Пара-аминобензоилнортропин (2). К смеси 1 г железных опилок и 3 мл 7%-ной уксусной кислоты добавляли небольшими порциями из капельной воронки раствор 1.5 г соединения (1) в 35 мл этанола. Восстановление проводили 5 ч, после отделения железа маточник концентрировали в вакууме, остаток растворяли в 10%-ном растворе соляной кислоты и фильтровали. Полученный раствор насыщали 40%-ным раствором NaOH в присутствии этилацетата. После упаривания последнего получали 0.7 г соединения (2) в виде игольчатых кристаллов.

N-β-Оксиэтилнортропидин (3). К 5 г нортропидина добавляли раствор 2.5 г окиси этилена в 11.6 мл хлороформа. Реакционную смесь нагревали на водяной бане при 50–55 °С в течение 5 ч, затем хлороформ отгоняли. Остаток перегоняли в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 140–141 °С при 17 мм рт. ст. Получали 4.3 г (выход 61.4%) соединения (3).

Бензоил N-β-оксиэтилнортропидин (4). К раствору 4.3 г соединения (3) в 45 мл сухого хлороформа добавляли 3.5 мл бензоилхлорида и реакционную смесь кипятили на водяной бане 1.5 ч. Смесь охлаждали, добавляли абсолютный эфир, при этом сразу выпадал кристаллический гидрохлорид. Его отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и перекристаллизовывали из смеси 6.5 мл абсолютного спирта и абсолютного эфира. Получали 6.5 г (выход 79.2%) продукта в виде гидрохлорида, т. пл. 187–188 °С.

Пара-нитробензоил N-β-оксиэтилнортропидин (5). Растворяли 4.2 г кристаллического свежеперегнанного хлорангидрида *пара*-нитробензойной кислоты в 10 мл хлороформа и к полученному раствору добавляли раствор 2.7 г соединения (3) в 5 мл хлороформа. При смешивании растворов происходил сильный разогрев и моментальная кристаллизация гидрохлорида. Реакционную смесь кипятили 1.5 ч, затем охлаждали и добавляли абсолютный эфир. Гидрохлорид отфильтровывали, промывали эфиром и перекристаллизовывали из ~9 мл воды. Получали 2.8 г (выход 81.3%) продукта, т. пл. 209–210 °С.

Свободное основание выделяли растворением 0.5 г гидрохлорида в 4.5 мл воды и добавлением к раствору в присутствии эфира аммиака. Всплывшее масло отделяли и растирали. Получали соединение (5) в виде кристаллов, т. пл. 60–62 °С.

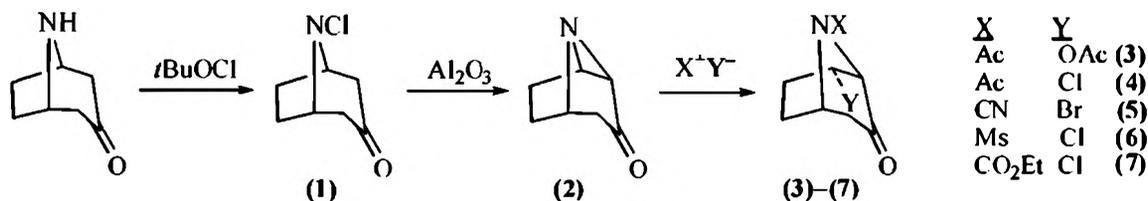
Пара-аминобензоил N-β-оксиэтилнортропидин (6). Раствор 4.3 г гидрохлорида (5) в 20 мл воды добавляли по каплям при перемешивании и температуре 55–60 °С к смеси 2.9 г порошка железа и 7.5 мл 7%-ной уксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживали при этой температуре и перемешивании в течение 5 ч, затем железо отфильтровывали и промывали водой. К маточнику добавляли насыщенный раствор карбоната калия и экстрагировали серным эфиром. Эфирный экстракт сушили поташом и

упаривали до объема 20–25 мл. К полученному концентрированному раствору добавляли до легкой муты петролейный эфир. При стоянии выделялось 2.1 г кристаллического основания, которое отфильтровывали. Из эфирного маточника получали еще 0.5 г продукта. Общий выход соединения (6) составил 66%, т. пл. 96–96.5 °С.

Диэтиламиноэтилнортропидин (7). К раствору 0.9 г нортропидина в нескольких миллилитрах толуола добавляли 0.85 г диэтиламиноэтилхлорида. После нескольких минут кипячения реакционной смеси прозрачный раствор мутнел. Образовавшийся кристаллический осадок хлоргидрата нортропидина (0.5 г) отфильтровывали. Маточник обрабатывали 10%-ным раствором соляной кислоты, кислый раствор насыщали смесью КОН и поташа и экстрагировали серным эфиром. После сушки и отгонки последнего получали сырой продукт в виде подвижного масла в количестве 0.7–0.8 г. Его растворяли в этилацетате и переводили в пикрат прибавлением пикриновой кислоты. Осадок отфильтровывали, получали 2.3 г пикрата (7), после перекристаллизации т. пл. 173–175 °С. Из пикрата действием 20%-ной соляной кислоты, последующим насыщением щелочью и экстракцией серным эфиром выделяли основание. После просушки и отгонки растворителя получали 0.5 г соединения (7) в виде светлого масла.

Рабинович М.С., Коновалова Р.А. // Ж. общ. хим. – 1939. – Т. 9, Вып. 1. – С. 41-58.

***N*-Хлорнортропинон, азиридины из нортропинона,
N-ацетил-2*α*-ацетоксинортропан-7-он, *N*-ацетил-2*α*-хлорнортропан-7-он,
N-циано-2*α*-бромнортропан-7-он, *N*-мезил-2*α*-хлорнортропан-7-он,
N-этоксикарбонил-2*α*-хлорнортропан-7-он**



***N*-Хлорнортропинон (1), азиридины из нортропинона (2).** К раствору 2.9 г (23 ммоль) нортропинона в абсолютном серном эфире в присутствии 1.7 г бикарбоната натрия добавляли по каплям 1.94 г (18 ммоль) *трет*-бутилгипохлорита при 10 °С в течение 45 мин в темноте. После полного добавления реакционную смесь перемешивали 4 ч при этой температуре, фильтровали и осторожно концентрировали в вакууме. Получали бесцветный эфирный раствор *N*-хлорнортропинона, который использовали без дополнительной очистки. Эфирный раствор 15.1 г (95 ммоль) *N*-хлорнортропинона наносили на колонку, наполненную 500 г основной окиси алюминия и использовали хлористый метилен в качестве элюента. После упаривания растворителя получали 10.5 г (выход 90%) соединения (2) в виде летучей жидкости красного цвета.

Производные тропан-7-она (3)–(7).

К раствору 0.74 г (6.0 ммоль) соединения (2) в 100 мл хлористого метилена добавляли 0.63 г (6.2 ммоль) уксусного ангидрида при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме

досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – CH_2Cl_2). После упаривания растворителя получали 0.87 г (выход 64%) соединения (3) в виде бесцветных игл, т. пл. 89–90 °С.

К раствору 0.125 г (1.0 ммоль) соединения (2) в 30 мл хлористого метилена осторожно добавляли 0.224 г (2.85 ммоль) хлористого ацетила при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали перекристаллизацией из эфира, получали 0.127 г (выход 62%) соединения (4) в виде бесцветных игл, т. пл. 126–127 °С.

К раствору 0.132 г (1.1 ммоль) соединения (2) в 20 мл хлористого метилена добавляли раствор 0.180 г (1.7 ммоль) бромциана в 10 мл хлористого метилена при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2). После упаривания растворителя получали 0.175 г (выход 71%) соединения (5) в виде бесцветных игл, т. пл. 124–125 °С.

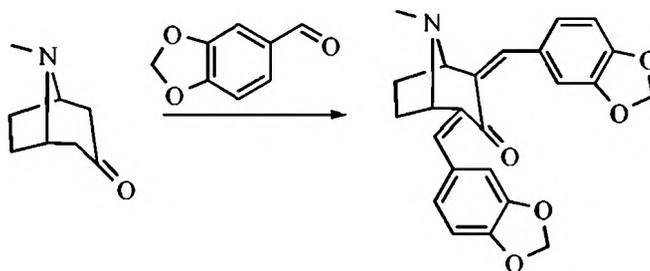
К раствору 0.15 г (1.2 ммоль) соединения (2) в 30 мл хлористого метилена добавляли 0.60 г (5.2 ммоль) мезилхлорида при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток очищали перекристаллизацией из эфира, получали 0.19 г (выход 58%) соединения (6) в виде бесцветных хлопьев, т. пл. 95–96 °С.

К раствору 0.138 г (1.1 ммоль) соединения (2) в 30 мл хлористого метилена добавляли 1.2 г (11.1 ммоль) этилхлорформиата при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2). Получали 0.17 г (выход 66%) соединения (7) в виде бесцветной сиропообразной массы.

Furuya S., Okamoto T. // Heterocycles. – 1988. – Vol 27, No 11. – P. 2608-2618.

2.2.4. Превращения, затрагивающие положение 2 или положения 2 и 3

2,4-Дипиперонилидентропинон

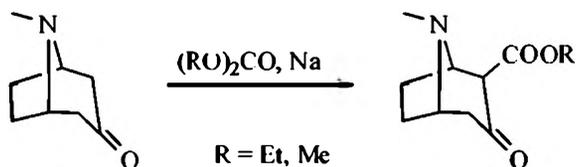


Раствор 5 г гидроксида калия в 20 мл воды добавляли к 2 г тропинона и 6 г гелиотропина в 100 мл этанола и полученную смесь кипятили в течение 15 мин. Кристаллизацию продукта наблюдали в ходе реакции. Смесь охлаждали, добавляли воду, осадок отделяли, промывали водой и этанолом, затем кристаллизовали из этилацетата. Получали с количественным выходом 2,4-дипиперонилидентропинон в виде желто-коричневых игл, т. пл. 214 °С.

Образование этого соединения явилось средством обнаружения следовых количеств тропинона в найденном Робинсоном изящном синтезе тропинона из янтарного альдегида, метиламина и ацетона.

Robinson R. // J. Chem. Soc. – 1917. – Vol. 111. – P. 762-768.

Этиловый и метиловый эфиры тропинон-2-карбоновой кислоты



Раствор 13.9 г (0.10 моль) тропинона, высушенного в эфирном растворе над гидроксидом калия и перегнанного в вакууме, в 22.5 г (0.19 моль) диэтилкарбоната приливали к 3 г (0.13 моль) натрия в виде тонкой проволоки и нагревали на масляной бане до начала экзотермической реакции (плавление натрия). По окончании реакции (контроль по ТСХ) содержимое колбы при пропускании тока углекислого газа растворяли в воде со льдом и получившийся раствор подкисляли соляной кислотой до реакции на конго. Раствор насыщали поташом или концентрированным аммиаком и экстрагировали хлороформом или серным эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, растворитель отгоняли вначале при атмосферном давлении, затем в вакууме. Получали 17.6 г достаточно чистого этилового эфира в виде буроватого масла, после перекристаллизации из воды т. пл. 64–65 °С.

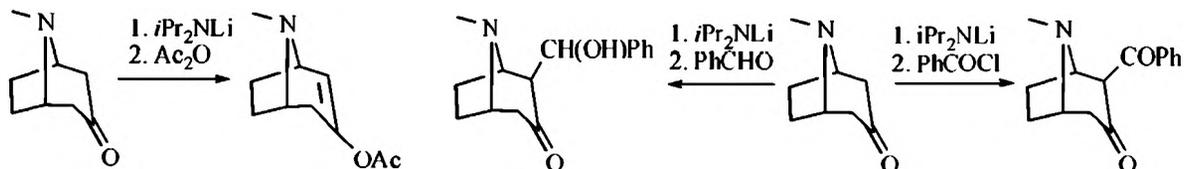
При конденсации тропинона с диметиловым эфиром угольной кислоты при действии натрия без растворителя реакция протекала медленно и требовала нагревания до 140 °С.

Нагревали на масляной бане 3.48 г тропинона, 6.5 г диметилового эфира угольной кислоты, 7 мл сухого ксилола и 0.75 г металлического натрия в виде проволоки. Реакция начиналась при плавлении натрия и протекала энергично при нагревании на бане до 130 °С. Через 0.5 ч наблюдали полное израсходование натрия, реакционную массу растворяли в воде со льдом, слой ксилола отделяли и промывали водой. Объединенные водные растворы насыщали углекислым газом и высаливали поташом, наблюдая выпадение карбоната и кристаллов гидрата метилового эфира тропинонкарбоновой кислоты. Многократно экстрагировали хлороформом, объединенные экстракты сушили сульфатом натрия, затем растворитель отгоняли в вакууме в токе углекислого газа. Получали подвижное масло, которое при прибавлении четверти его веса воды образовывало с разогреванием желтоватый гидрат, который сушили между пористыми тарелками. Получали 4.2 г (выход 70%) метилового эфира тропинонкарбоновой кислоты, после перекристаллизации из кипящей воды т. пл. 96–98 °С. Выход был повышен до 78% при замене натрия и растворителя калием и бензолом, соответственно.

Щукина М.Н., Латина Р.А., Преображенский Н.А. // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1936. – № 6. – С. 997-1004.

Описание способа получения эфиров тропинонкарбоновой кислоты [Электронный ресурс]: патент СССР 48314 / Преображенский Н.А., Лапина Р.А., Щукина М.Н. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=SU&NR=48314A1&KC=A1&FT=D&ND=3&dute=19360831&DB=&locale=en_EP (Issued on Aug. 31, 1936).

3-Ацетокситроп-2-ен, 2-(1'-гидроксибензил)тропинон, 2-бензоилтропинон



Общая методика получения литиевого еноля тропинона с последующим взаимодействием с электрофилами. К охлажденному до 0°C раствору 0.155 мл (1.1 ммоль) диизопропиламина в 3.2 мл ТГФ добавляли 0.48 мл 2.3 М раствора бутиллития (1.1 ммоль) в гексане. Полученный бесцветный раствор литиевой соли амина перемешивали 25 мин при 0°C , затем охлаждали до -78°C и при этой температуре в течение 15 мин добавляли по каплям раствор 0.139 г (1.0 ммоль) тропинона в 2 мл ТГФ. Смесь перемешивали 45 мин при -78°C , затем добавляли соответствующий электрофильный агент. Реакционную смесь перемешивали определенный период времени при этой температуре, затем, не убирая охлаждения, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (~2 мл). Охлаждение убирали, давали нагреться смеси до комнатной температуры и экстрагировали хлороформом (3x 10 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали сырой продукт.

При использовании в качестве электрофила уксусного ангидрида к раствору 1.0 ммоль литиевого еноля тропинона в ТГФ добавляли 0.5 мл (5.3 ммоль) уксусного ангидрида и реакционную смесь перемешивали 1 ч при -78°C . После выделения, описанного в общей методике, получали 117 мг (выход 64%) сырого 3-ацетокситроп-2-ена в виде желтого масла. После очистки колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь метанола и хлороформа 1:19) и последующей перегонки при 50°C и 0.5 мм рт. ст. получали 97 мг (выход 54%) продукта в виде бесцветного масла.

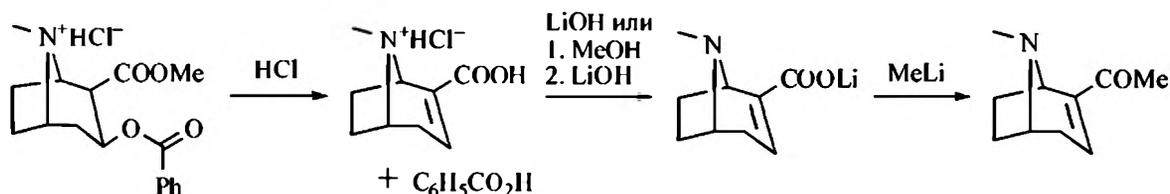
При использовании в качестве электрофила бензойного альдегида (1.2 ммоль) реакционную смесь перемешивали 15 мин при -78°C . После выделения, описанного в общей методике, получали 216 мг (выход 88%) сырого 2-(1'-гидроксибензил)тропинона в виде твердого остатка желтого цвета. Его растворяли в минимальном количестве хлороформа, подогретом на теплой водяной бане, затем добавляли по каплям гексан до появления мути, после чего добавляли небольшое количество хлороформа до образования прозрачного раствора. Этот раствор медленно охлаждали до комнатной температуры, затем отфильтровывали 183 мг (выход 75%) продукта в виде игл белого цвета, т. пл. 132.7°C .

При использовании в качестве электрофила бензоилхлорида (0.3 мл, 2.6 ммоль) реакционную смесь перемешивали 30 мин при -78°C . После добавления раствора NH_4Cl ,

охлаждение убирали, добавляли насыщенный раствор карбоната натрия до pH 9. После упаривания хлороформа (см. общую методику) сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь метанола и хлороформа 1:19). Получали 150 мг (выход 62%) 2-бензоилтропинона в виде твердого остатка желтого цвета, т. пл. 75.2–77.2 °С.

Majewski M., Zheng G.-Z. // Can. J. Chem. – 1992. – Vol. 70. – P. 2618-2626.

**Гидрохлорид экгонидина (ангидроэкгонина),
метиловый эфир ангидроэкгонина, литиевая соль ангидроэкгонина,
2-ацетилтроп-2-ен**



Гидрохлорид ангидроэкгонина. Гидрохлорид кокаина (920 мг) кипятили в 10 мл концентрированной соляной кислоты в течение 18 ч, затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли 20 мл воды и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем эфир отгоняли. Остаток кристаллизовали из горячей воды, получали 180 мг бензойной кислоты. Водный раствор после гидролиза лиофилизировали, остаток кристаллизовали из смеси этанола и этилацетата, получали 521 мг (выход 87%) гидрохлорида ангидроэкгонина, т. пл. 253–258 °С.

Литиевая соль и метиловый эфир ангидроэкгонина.

а. Водный раствор гидрохлорида ангидроэкгонина обрабатывали 2 экв. гидроксида лития, воду упаривали в вакууме, смесь солей (литиевой соли ангидроэкгонина и хлорида лития) сушили при 100 °С и давлении 0.1 мм рт. ст.

б. Раствор 8.8 г гидрохлорида ангидроэкгонина в 200 мл метанола, насыщенного безводным хлороводородом, и оставляли при комнатной температуре на 4 дня. Раствор упаривали в вакууме, остаток обрабатывали раствором NaOH и экстрагировали эфиром. После упаривания эфира получали 5.2 г (выход 67%) метилового эфира ангидроэкгонина, т. кип. 135–137 °С при 23 мм рт. ст.

К раствору 3.62 г (20 ммоль) метилового эфира ангидроэкгонина в 10 мл 95%-ного метанола добавляли 880 мг моногидрата гидроксида лития (21 ммоль). Реакционную смесь кипятили, затем растворитель упаривали в вакууме. После двух растираний с эфиром и последующей сушки при 80 °С и 0.1 мм рт. ст. получали 3.46 г (выход ~100%) литиевой соли ангидроэкгонина.

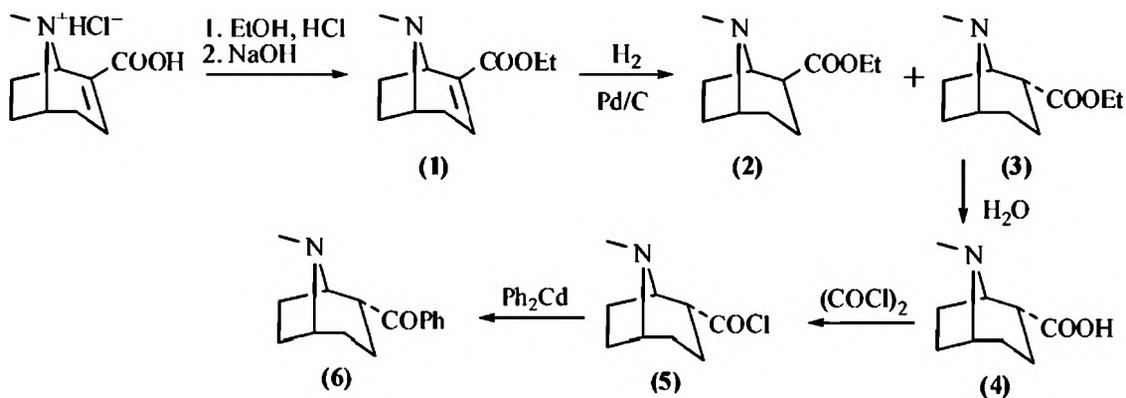
2-Ацетилтроп-2-ен. К перемешиваемой суспензии 2.9 г (16.8 ммоль) литиевой соли ангидроэкгонина в 50 мл сухого 1,2-диметоксиэтана добавляли в атмосфере азота при 5 °С 13.5 мл 1.8 М раствора метиллития в эфире. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли смесь охлажденного раствора 2 М соляной кислоты и охлажденного серного эфира. Водный

слой отделяли, затем подщелачивали и продукт экстрагировали хлористым метилом. После упаривания растворителя получали 2.1 г (выход 79%) достаточно чистого 2-ацетилтроп-2-ена.

Leete E. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1982. – Vol. 104. – P. 1403-1408.

Campbell H.F., Edwards O.E., Kolt R. // *Can. J. Chem.* – 1977. – Vol. 55. – P. 1372-1379.

Этиловые эфиры ангидроэргонина, псевдогидроэргонидина, гидроэргонидина, хлорангидрид гидроэргонидина, (-)-ферругин (2 α -бензоилтропан)



Этиловый эфир ангидроэргонина (1). Гидрохлорид ангидроэргонина (2.3 г) в 75 мл абсолютного этанола, насыщенного сухим хлороводородом, нагревали до слабого кипения и выдерживали в этих условиях 1 ч. Раствор охлаждали, растворитель упаривали в вакууме, добавляли 75 мл воды, подщелачивали 5%-ным раствором NaOH и экстрагировали хлороформом (5x50 мл). Экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Получали 2.09 г (выход 95%) соединения (1) в виде полукристаллического бесцветного масла ($R_f = 0.75$ (MeOH/CHCl₃/NH₃ 20:80:1); $[\alpha]_D^{19} = -50$ (CHCl₃)).

Этиловые эфиры псевдогидроэргонидина (2) и гидроэргонидина (3). Раствор 1 г соединения (1) в 50 мл этанола перемешивали с 0.25 г 10% Pd/C в атмосфере водорода при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток в виде бесцветного масла (0.97 г) содержал по данным ТСХ (MeOH/CHCl₃/NH₃ 20:80:1) соединения (2) ($R_f = 0.68$) и (3) ($R_f = 0.60$). Соединения (2) (0.27 г) и (3) (0.52 г) были разделены с помощью препаративной ТСХ.

При проведении процесса под давлением (1.5 атм) на основании данных ТСХ отмечалось образование только одного продукта (3).

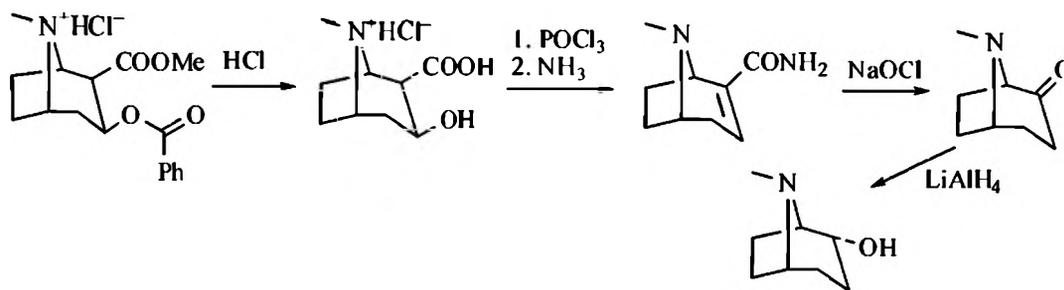
Гидроэргонидин (4), хлорангидрид гидроэргонидина (5). Соединение (3) (1.3 г) кипятили в 30 мл воды в течение 8 ч, затем раствор упаривали в вакууме досуха. Остаток в виде бесцветного масла выдерживали под вакуумом над KOH. в результате чего получали 1.11 г соединения (4) в виде кристаллов белого цвета, после перекристаллизации из метанола т. пл. 196–197 °С.

Соединение (4) (1.0 г) суспендировали в 12 мл сухого бензола. К полученной суспензии при охлаждении баней со льдом и перемешивании добавляли 1 каплю пиридина и раствор 2.5 мл оксалилхлорида в 10 мл сухого бензола. Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, избегая попадания влаги. Затем прозрачный раствор концентрировали в вакууме при комнатной температуре, разбавляли порцией сухого бензола и вновь концентрировали. Процедуру добавления бензола и концентрирования раствора повторяли еще дважды. После чего раствор хлорангидрида (5) в бензоле использовали в следующей стадии.

(-)Ферругин (6). Эксперимент проводили в атмосфере азота. Готовили реактив Гриньяра из 0.57 г магния и 3.82 г бромбензола в 60 мл абсолютного эфира. Затем полученный раствор охлаждали баней со льдом и при перемешивании добавляли порциями в течение 2 мин 2.22 г хлорида кадмия, высушенного до постоянного веса над безводным хлоридом кальция при 110 °С. После перемешивания в течение 1 ч, суспензию дифенилкадмия в эфире обрабатывали раствором хлорангидрида (5) в бензоле. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 10 ч, затем добавляли лед и 60 мл 10%-ной соляной кислоты, перемешивали 5 мин, реакционную массу помещали в делительную воронку и встряхивали. Водный слой отделяли, подщелачивали водным аммиаком (плотность 0.880 г/мл) и тщательно экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток в виде желтого масла очищали с помощью метода препаративной ТСХ, получали 0.32 г (выход 23.6% в расчете на (4)) соединения (6) в виде прозрачного масла. кристаллизующегося при стоянии. После перекристаллизации из этанола т. пл. 100–102 °С; $[\alpha]_D^{19} = -55$ (CHCl₃).

Bick I.R.C., Gillard J.W., Leow H.-M. // Aust. J. Chem. – 1979. – Vol. 32. – P. 2537-2543.

Гидрохлорид *L*-экионина, амид *L*-ангидроэкионина,
L-(+)-2-тропинон, 2 α -тропанол



Гидрохлорид *L*-экионина. Раствор 141.8 г гидрохлорида кокаина в 2.5 л разбавленной соляной кислоты, приготовленной добавлением 200 мл концентрированной кислоты к 3 л воды, кипятили 15 ч, затем охлаждали, промывали несколько раз эфиром, и упаривали досуха в вакууме. Получали 92 г (выход 99%) сырого гидрохлорида *L*-экионина.

Амид *L*-ангидроэкионина. Суспензию 92 г полученного гидрохлорида в 800 мл POCl₃ кипятили 1 ч, затем упаривали в вакууме досуха. Вязкий остаток охлаждали

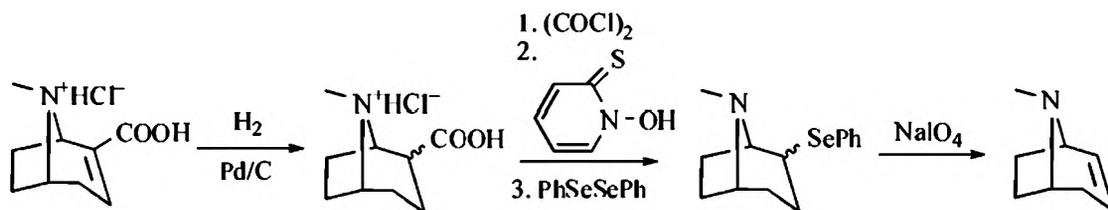
ацетоновой баней с сухим льдом и обрабатывали 750 мл концентрированного водного аммиака, предварительно охлажденного до той же температуры. Реакционную смесь перемешивали примерно 15 мин, постепенно повышая ее температуру до комнатной, затем большую часть растворителя упаривали в вакууме водоструйного насоса на кипящей водяной бане. Оставшийся раствор желтого цвета обрабатывали избытком карбоната калия до формирования густой суспензии, которую экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт сушили и упаривали. Получали 59 г (выход 85%) сырого амида *L*-ангидроэргонина, годного для использования на следующей стадии. Пропусканием раствора сырого продукта в хлороформе через колонку, наполненную сорбентом Флорисил, с последующим упариванием растворителя и перекристаллизацией остатка из этилацетата получали чистый продукт (иглы белого цвета, т. пл. 142.5–145 °С; $[\alpha]_D^{25} = -51.2$ (H₂O)).

***L*-(+)-2-тропинон.** К перемешиваемому раствору 67 г амида *L*-ангидроэргонина в 550 мл метанола добавляли при – 15 °С 553 мл 0.781 М раствора гипохлорита натрия в течение 15 мин. Температуру реакционной смеси постепенно поднимали до 3 °С за 30 мин, после чего смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре и 10 мин при температуре 60 °С. Затем к реакционной смеси осторожно добавляли 154 мл концентрированной соляной кислоты, кратковременно нагревали до 90 °С, охлаждали и оставляли стоять на ночь в холодильнике. Раствор концентрировали до 200 мл, промывали хлороформом, добавляли избыток карбоната калия и полученную суспензию экстрагировали 8 раз хлористым метиленом. Органические фракции объединяли, сушили и упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (31 мм рт. ст.), собирая фракцию 104–126 °С. Получали ~46 г сырого продукта, содержащего уретан. Сырой продукт растворяли в смеси 400 мл серного эфира и 40 мл метанола и обрабатывали 60 мл 30%-ного раствора бромоводорода в уксусной кислоте. Выпавший осадок гидробромида (71 г) отфильтровывали и промывали серным эфиром. Для выделения свободного основания водный раствор гидробромида обрабатывали избытком карбоната калия, затем экстрагировали хлористым метиленом. После упаривания растворителя жидкий остаток перегоняли при 118–119 °С (30 мм рт. ст.). Получали 35.5 г (выход 63.8%) 2-тропинона.

2 α -Тропанол. Раствор 5.6 г 2-тропинона в 20 мл абсолютного эфира добавляли по каплям и при перемешивании в течение 15 мин к раствору 2.0 г алюмогидрида лития в 100 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 30 мин, затем охлаждали и добавляли 2 мл воды. Твердый остаток отфильтровывали и кипятили дважды с порциями (50 мл) хлористого метилена. Фильтрат и экстракты объединяли, сушили и упаривали. Выделяли 5.7 г масла, которое затвердевало при охлаждении. После кристаллизации из гексана получали 3.58 г продукта с т. пл. 72–76 °С, после повторной кристаллизации получали чистый продукт (иглы белого цвета, т. пл. 75.5–77 °С; $[\alpha]_D^{25} = +14.5$ (H₂O)).

Bell M.R., Archer S. // J. Am. Chem. Soc. – 1960. – Vol. 82. – P. 4642-4644.

Гидрохлорид дигидроэргонидина, 2-(фенилселено)тропан, (–)-2-тропен



Гидрохлорид дигидроэргонидина. К дегазированному раствору 6.20 г (30.44 ммоль) гидрохлорида ангидроэргонина в метаноле добавляли 2.30 г 5% Pd/C и полученную суспензию гидрировали под давлением 4.1 атм при комнатной температуре 6.5 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали, твердый остаток растворяли в метаноле. После упаривания метанола и перекристаллизации из смеси этанола и этилацетата 1:3 получали 5.84 г (выход 93%) гидрохлорида дигидроэргонидина (т. пл. 260–262 °С (с разложением); $[\alpha]_D^{22} = -8.9$ (с 1.10, MeOH)).

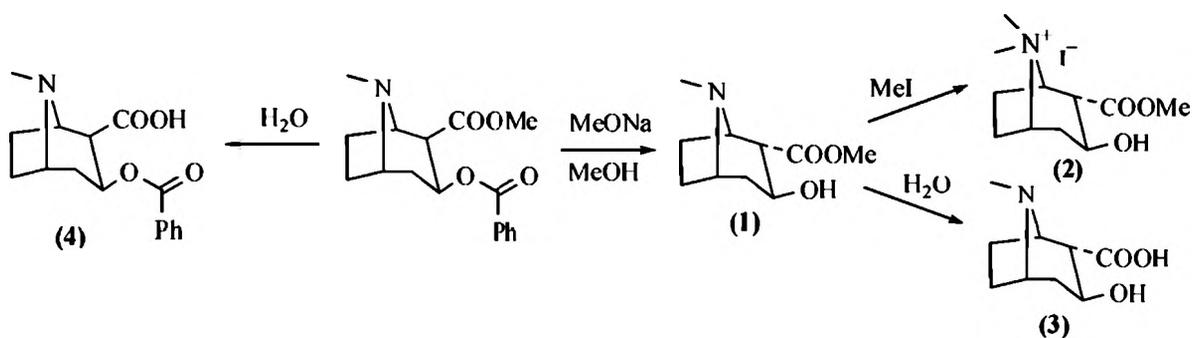
2-(Фенилселено)тропан. К суспензии 11.95 г (58.1 ммоль) гидрохлорида дигидроэргонидина и 2.8 мл (4.01 г, 31.6 ммоль) оксалилхлорида в 550 мл 1,2-дихлорэтана в атмосфере азота добавляли 1.72 мл ДМФА в течение 0.5 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, после чего упаривали досуха. К твердому остатку добавляли 300 мл 1,2-дихлорэтана, затем упаривали. После повторения этой процедуры полученный бледно-желтый сухой остаток растворяли в 570 мл того же растворителя при небольшом нагревании. Полученный раствор охлаждали до 0 °С, покрывали алюминиевой фольгой, и в темноте добавляли 17.9 мл триэтиламина, а затем по каплям в течение 50 мин раствор 8.13 г *N*-гидрокси-2-тиопиридона в 460 мл 1,2-дихлорэтана. Охлаждение убирали, реакционную смесь выдерживали 1.5 ч при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме досуха при этой же температуре. К остатку в темноте и атмосфере азота добавляли 1 л хлористого метилена, охлажденного до 0 °С, а затем 60.2 г дифенилдиселенида. Реакционную смесь облучали двумя вольфрамовыми лампами накаливания при 0 °С в течение 2 ч, затем медленно подогревали до комнатной температуры 30 мин. Полученную смесь концентрировали до объема 500 мл, затем добавляли 200 мл воды. Водную фазу подщелачивали твердым карбонатом натрия, затем экстрагировали хлористым метиленом (4x200 мл). Объединенные органические фракции экстрагировали 10%-ным водным раствором винной кислоты (5x200 мл), после чего объединенный водный экстракт подщелачивали твердым карбонатом натрия и экстрагировали хлористым метиленом. После осушки и упаривания остаток хроматографировали (элюент – MeOH/Et₂O 1:6). Получали продукт в виде двух диастереомеров (8.84 г и 2.88 г, выходы 54% и 18%, общий выход 72%). Основной изомер (бледно-желтое масло; $[\alpha]_D^{22} = +84$ (с 1.08, CHCl₃)), минорный изомер (светло-желтые кристаллы; $[\alpha]_D^{22} = +58$ (с 1.15, CHCl₃)).

(–)-2-Тропен. К раствору 1.59 г (5.67 ммоль) основного изомера 2-(фенилселено)тропана в 20 мл ТГФ добавляли по каплям при 0 °С раствор 3.61 г (16.89 ммоль) NaIO₄ в 20 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 50 мл ТГФ и 100 мл хлористого метилена. Фильтрат и растворы после промывки концентрировали до объема ~40 мл,

выливали в 150 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали хлористым метиленом (5x100 мл). Органические фракции объединяли, сушили, фильтровали и упаривали. Получали селеноксид в виде смеси двух диастереомеров (~1:1 по данным ^1H ЯМР спектра). Этот селеноксид (1.68 г, 5.67 ммоль) подвергали пиролизу и перегоняли с использованием аппарата Кугельрора при 75 °С и давлении 0.10 мм рт. ст. Продукт конденсировали в колбу, охлаждая ее ацетоновой баней с сухим льдом. После окончания пиролиза (0.5 ч) систему продували азотом. В дистилляте получали 0.40 г (выход 57%) (-)-2-тропена ($[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -47$ (c 1.05, CHCl_3)).

Lin R., Castells J., Rapoport H. // J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 63. – P. 4069-4078.

Метилловый эфир псевдоэргонина, иодметилат метилового эфира псевдоэргонина, псевдоэргонин, бензоилэргонин



Метилловый эфир псевдоэргонина (1). К раствору 45.6 г (0.150 моль) высушенного кокаина в 200 мл абсолютного метанола добавляли раствор, полученный при растворении 0.30 г (0.013 моль) натрия в 50 мл абсолютного метанола. Смесь кипятили 4 ч, оставляли на ночь при комнатной температуре, затем встряхивали с 250 мл бензола и раствором 5 г бикарбоната калия в 25 мл воды. Осадок отфильтровывали, органическую фазу сушили карбонатом калия, затем концентрировали до объема 125 мл. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме до кристаллической массы белого цвета. Большую ее часть растворяли в 300 мл тяжелого петролейного эфира (т. кип. 85–100 °С) при кипении, затем раствор охлаждали и осадок продукта отфильтровывали. Получали 24.0 г (выход 80%) соединения (1), т. пл. 114–115.5 °С.

Иодметилат метилового эфира псевдоэргонина (2). Соединение (1) (0.5 г) смешивали при 0 °С с 1.0 мл иодметана, и реакционную смесь оставляли в холодильнике на ночь. Зернистый осадок белого цвета отделяли и промывали холодным метанолом, Получали с количественным выходом продукт, т. пл. 214–215 °С. Перекристаллизацией из метанола получали продукт в виде игл (т. пл. 215–216 °С; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.2$ (c 2.0, MeOH)).

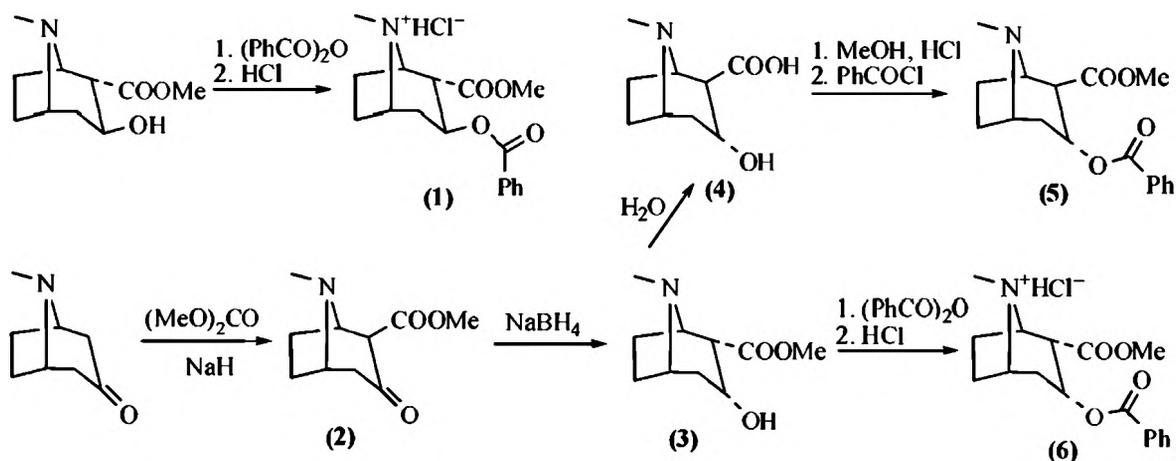
Псевдоэргонин (3). Смесь 4.0 г соединения (1) и 25 мл воды кипятили 2.5 ч. После упаривания воды и метанола в вакууме досуха получали 3.7 г (выход ~100%) практически чистого псевдоэргонина. После перекристаллизации из этанола получали чистый продукт (призмы, т. пл. 272 °С; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.7$ (c 2.5, H_2O)).

Бензоилэргонин (4). Кокаин (25.0 г) энергично кипятили в 200 мл воды до растворения маслянистого слоя (~2 ч). Реакционную смесь охлаждали в холодильнике,

выпавший осадок 16.4 г тетрагидрата продукта отфильтровывали. Частичным упариванием маточного раствора выделяли дополнительную порцию продукта. Гидрат сушили в вакууме над хлористым кальцием и гидроксидом калия. Получали 13.2 г (выход 55%) чистого безводного бензоилэргонина (т. пл. 199–201 °С) и 4.0 г менее чистого продукта (т. пл. 197.5–199 °С).

Findlay S.P. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – Vol. 76. – P. 2855-2862.

Гидрохлорид (+)-псевдококаина, (±)-2-(карбометокси)-3-тропинон, метиловый эфир (±)-аллопсевдоэргонина, (±)-аллоэргонин, метиловый эфир (±)-аллоэргонина, (±)-аллококаин, гидрохлорид (±)-аллопсевдококаина



Гидрохлорид (+)-псевдококаина (1). К раствору 1.8 г (9 ммоль) метилового эфира псевдоэргонина и 1.51 г (10 ммоль) 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена в 100 мл сухого бензола при перемешивании добавляли 3.07 г (13 ммоль) ангидрида бензойной кислоты. Реакционную смесь кипятили 21.5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, промывали 10%-ным раствором Na_2CO_3 (3x100 мл) и водой (6x100 мл), сушили Na_2SO_4 и упаривали. Желтый маслянистый остаток (3.1 г) обрабатывали 8%-ным раствором хлороводорода в абсолютном метаноле, затем растворитель упаривали. После перекристаллизации остатка из смеси метанола и серного эфира получали 2.24 г (выход 73%) продукта (т. пл. 208–209 °С; $[\alpha]_D^{24} = +41.3$ (с 1.0, MeOH)).

(±)-2-(Карбометокси)-3-тропинон (2). В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали в атмосфере азота 60 мл циклогексана, свежеперегнанного над фосфорным ангидридом, 7.1 г (0.296 моль) гидроксида натрия и 27.4 мл (29.33 г, 0.325 моль) свежеперегнанного диметилкарбоната. Смесь нагревали при перемешивании до слабого кипения, затем к кипящей смеси в течение 20 мин добавляли по каплям раствор 20.59 г (0.148 моль) 3-тропинона в 125 мл сухого циклогексана. Поскольку выделение водорода не наблюдали, к реакционной смеси добавляли 0.5 мл метанола, и через несколько минут наблюдали вспенивание и потемнение массы. Через 1.75 ч, когда вспенивание массы прекратилось, реакционную массу охлаждали до 30 °С и добавляли 250 мл воды (при добавлении первых порций необходимо соблюдать осторожность). Слои разделяли в делительной воронке, слой циклогексана экстрагировали водой (2x100 мл).

Водный слой и водные экстракты объединяли, насыщали хлористым аммонием (~120 г) и экстрагировали хлороформом (8x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (2x50 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Получали 23.4 г (выход 80%) продукта в виде желтоватого масла, кристаллизующегося при стоянии. По данным ТСХ и ГЖХ чистота продукта достаточно высокая.

Метилловый эфир (±)-аллопсевдоэргонина (3). К раствору 9.32 г (47 ммоль) соединения (2) в 900 мл абсолютного метанола при -30 °С добавляли 9.32 г (245 ммоль) NaBH₄ и реакционную смесь перемешивали до прекращения выделения водорода (~4 ч). К смеси добавляли 24 мл концентрированной соляной кислоты и раствор упаривали досуха. Остаток в виде масла растворяли в 500 мл воды, раствор подкисляли до pH 3 и дважды промывали серным эфиром. Водную фазу затем подщелачивали водным раствором аммиака до pH 11 и экстрагировали 4 раза хлористым метиленом. Органические экстракты объединяли, сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали 6.63 г (выход 71%) продукта.

(±)-Аллоэргонин (4). Соединение (3) (5.9 г, 30 ммоль) кипятили в 65 мл воды в течение ночи. Воду удаляли упариванием при 60 °С в вакууме с последующей осушкой над фосфорным ангидридом в вакууме (~0.2 мм рт. ст.), получали 5.0 г полутвердого остатка коричневого цвета. Этот остаток суспендировали в холодном хлороформе, затем охлаждение убирали и температуру доводили до комнатной. Нерастворимый остаток отфильтровывали и перекристаллизовывали из абсолютного этанола. Получали 2.0 г (выход 44%) продукта.

Метилловый эфир (±)-аллоэргонина. Соединение (4) (2.0 г) в 75 мл 8%-ного раствора хлороводорода в абсолютном метаноле нагревали при 50 °С в течение 16 ч. Затем растворитель упаривали, остаток кристаллизовали из смеси метанола и серного эфира. Получали 2.1 г (выход 82%) гидрохлорида метилового эфира аллоэргонина. Гидрохлорид (0.57 г, 2.4 ммоль) нейтрализовали насыщенным раствором карбоната калия, затем экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Получали 0.40 г (выход 83%) метилового эфира аллоэргонина.

(±)-Аллококаин (5). К 0.40 г метилового эфира аллоэргонина добавляли при температуре 0 °С и перемешивании, не допуская попадания влаги, раствор 1.12 мл свежеперегнанного бензоилхлорида в 8 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при этой температуре, затем 17 ч при комнатной температуре. Полученную желто-оранжевую смесь упаривали в вакууме досуха при 25 °С. К остатку добавляли смесь 3.2 мл метанола и 16.8 мл серного эфира, и отфильтровывали нерастворимый гидрохлорид исходного соединения (0.17 г, выход 36%). Фильтрат упаривали в вакууме при 30 °С, получали 0.39 г (выход 64%) сырого продукта. Его очищали колоночной хроматографией на 9 г сорбента Флорисил с размером частиц 100–200 меш (элюент – 2%–50% Me₂CO в CH₂Cl₂, затем 5% MeOH в CH₂Cl₂). Получали продукт серого цвета с т. пл. 93–95 °С.

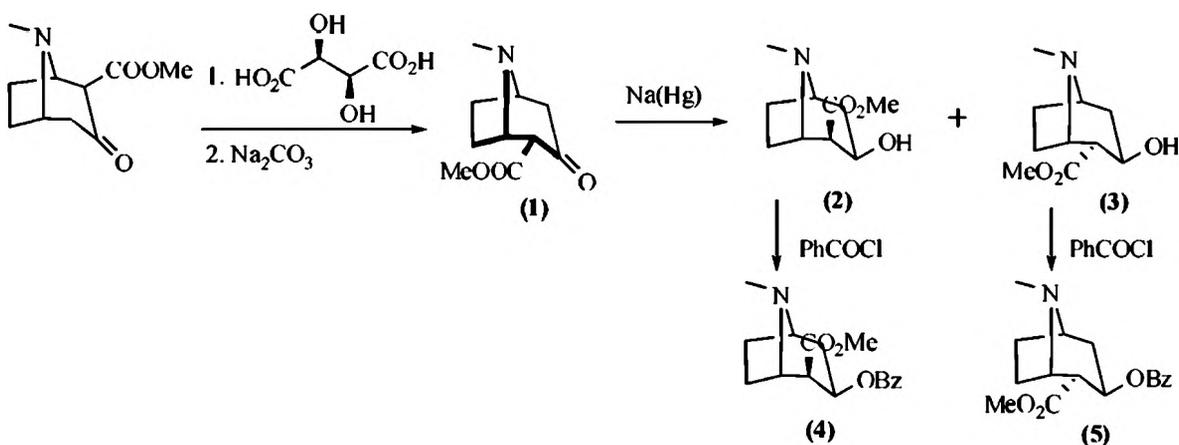
Гидрохлорид (±)-аллопсевдококаина (6). К раствору 0.23 г (1.16 ммоль) соединения (3) в 15 мл хлористого метилена добавляли 1.2 г (5.31 ммоль) ангидрида бензойной кислоты и 0.65 г (5.33 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, затем разбавляли серным эфиром, промывали во-

дой и сушили карбонатом калия. После обработки с водным раствором аммиака и упаривания растворителей получали 0.36 г сырого аллопсевдококаина в виде масла. При попытке очистить продукт хроматографией наблюдали его разложение. В связи с этим полученное масло растворяли в 8%-ном растворе хлороводорода в абсолютном метаноле, затем растворитель упаривали. Образовавшийся гидрохлорид перекристаллизовывали из смеси этанола и гексана. Получали 0.12 г гидрохлорида (6), т. пл. 209–210 °С.

Sinnema A., Maat L., van der Gugten A.J., Beyerman, H.C. // Rec. Trav. Chim. – 1968. – Vol. 87. – P. 1027-1041.

Carroll F.I., Coleman M.L., Lewin A.H. // J. Org. Chem. – 1982. – Vol. 47. – P. 13-19.

(S)-2-(Карбометокси)-3-тропинон, метиловые эфиры (+)-экгонины, (-)-псевдоэкгонины, (+)-кокаин, (-)-псевдококаин



(S)-2-(Карбометокси)-3-тропинон (1). К раствору 33.8 г (0.172 моль) (±)-2-(карбометокси)-3-тропинона в 100 мл абсолютного этанола добавляли раствор 25.7 г (0.171 моль) (-)-винной кислоты в 100 мл абсолютного этанола. Осадок битартрата (S)-2-(карбометокси)-3-тропинона отфильтровывали и сушили. выделяли 12.4 г соли. Полученную соль растворяли в водном растворе карбоната натрия, свободное основание экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт сушили, затем упаривали, сухой остаток сушили. Получали 8.7 г (выход 52%) продукта, $[\alpha]_D^{18} = -20.2$ (с 1.0, MeOH).

Метиловые эфиры (+)-экгонины (2) и (-)-псевдоэкгонины (3). К 7.0 г (36 ммоль) соединения (1) в 100 мл раствора серной кислоты, охлажденного льдом, (результатирующее значение рН 3.4) добавляли 1100 г 1.5% амальгамы натрия в течение 3.5 ч. В ходе добавления температуру реакционной смеси поддерживали в диапазоне от -2 до +7 °С, а рН в диапазоне 3–4, добавляя 30%-ный раствор серной кислоты, также смесь разбавляли водой для растворения образовавшегося осадка. После добавления всей амальгамы реакционную смесь (рН 3.5) перемешивали еще 35 мин. Ртуть отделяли, реакционную смесь доводили добавлением водного аммиака до рН 11, образовавшийся щелочной раствор экстрагировали хлороформом (7x200 мл). Анализ экстракта показал содержание соединений (2) и (3) в соотношении 2:1. После упаривания хлороформа получали 8.24 г смеси изомеров в виде сиропобразной массы зеленого цвета.

Колоночной хроматографией на 300 г силикагеля 60 с размером частиц 230–400 меш (элюент – хлороформ/метил-*трет*-бутиловый эфир/водный аммиак 95:5:1) выделяли 2.39 г соединения (2), содержащего небольшое количество примесей, и 1.79 г (выход 25%) соединения (3). Загрязненный продукт (2) растворяли в серном эфире, обрабатывали раствором хлороводорода в метаноле и выделяли в виде гидрохлорида. После перекристаллизации из смеси метанола и серного эфира (2:1) получали 2.33 г (выход 28%) чистого гидрохлорида (2) (т. пл. 213.5–214.5 °C; $[\alpha]_D^{24} = +52.3$ (с 1.0, MeOH)). После перекристаллизации из серного эфира выделяли соединение (3) (кристаллы, т. пл. 114–115 °C; $[\alpha]_D^{24} = -22.5$ (с 1.0, H₂O)).

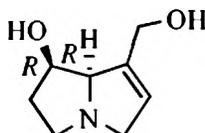
(+)-**Жокаин (4)**. К суспензии 7.8 г (33.2 ммоль) гидрохлорида соединения (2) в 70 мл сухого пиридина добавляли медленно при перемешивании и охлаждении баней со льдом раствор 5.8 г (41.3 ммоль) бензоилхлорида в 30 мл сухого пиридина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем образовавшийся осадок отфильтровывали и тщательно сушили. Получали 14.5 г сырого гидрохлорида (4). Соль растворяли в водном растворе карбоната калия и образовавшееся основание экстрагировали хлороформом (6x200 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали, получали 9.9 г (выход 98%) соединения (4) в виде твердого вещества серого цвета. Продукт очищали колоночной хроматографией на 200 г силикагеля с размером частиц 230–400 меш (элюент – гексан/метил-*трет*-бутиловый эфир/водный аммиак 50:50:1). Получали 8.9 г (выход 89%) продукта (вещество белого цвета, т. пл. 96–98 °C; $[\alpha]_D^{24} = +15.5$ (с 1.0, CHCl₃), $[\alpha]_D^{24} = +35.7$ (с 1.0, 50%-ный водный EtOH)).

(–)-**Псевдожокаин (5)**. К раствору 2.60 г (13 ммоль) соединения (3) в 25 мл сухого пиридина прибавляли по каплям в течение 0.5 ч раствор 3.48 г (24.8 ммоль) бензоилхлорида в 100 мл сухого пиридина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем упаривали в вакууме досуха. Получали 4.5 г сырого гидрохлорида (5). Соль растворяли в водном растворе карбоната калия и образовавшееся основание экстрагировали хлороформом (6x200 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Получали 3.56 г соединения (5) в виде сиропообразной массы. Сырой продукт растворяли в серном эфире и обрабатывали раствором хлороводорода в метаноле. После кристаллизации из смеси метанола и серного эфира (1:1) получали 4.1 г (выход 93%) чистого гидрохлорида (5) (т. пл. 210–212 °C; $[\alpha]_D^{24} = -43$ (с 1.0, MeOH), $[\alpha]_D^{24} = -42.3$ (с 1.0, H₂O)).

Lewin A.H., Naseree T., Carroll F.I. // *J. Heterocyclic Chem.* – 1987. – Vol. 24. – P. 19–21.

ГЛАВА 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИЗИДИНА

Ретронецин



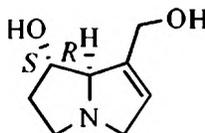
CAS Number. 480-85-3

Внешний вид. Ненасыщенное третичное основание, т. пл. 121 °С, $[\alpha]_D = +49.3$ (EtOH). При каталитическом гидрировании происходит присоединение двух атомов водорода по двойной связи и замена одной гидроксильной группы на водород с образованием ретронеканола, т. пл. 98–99 °С. Ретронецин является диастереомером гелиотридина.

Нахождение в природе. Ретронецин (7-(гидроксиметил)-2,3,5,7а-тетрагидро-1H-пирролизин-1-ол) – продукт щелочного распада сенеционина, ретрорсина, других алкалоидов крестовника и монокроталина. Является главной, составной частью пирролизидиновых алкалоидов растений рода *Senecio* и *Crotalaria*.

Применение. Большинство пирролизидиновых алкалоидов оказывает активное воздействие на нервную систему. При приеме внутрь продукты метаболизма алкалоидов проявляют гепатотоксичные действия, поэтому они не находят применения в медицине.

Гелиотридин

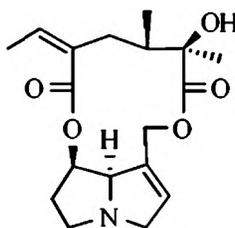


CAS Number. 520-63-8

Внешний вид. Ненасыщенное третичное основание, кристаллизуется из ацетона в виде игл, т. пл. 116–118 °С, $[\alpha]_D = +31$. При каталитическом гидрировании гелиотридина (сложный эфир гелиотридина) происходит присоединение двух атомов водорода по двойной связи и замена этерифицированной гидроксильной группы на водород с образованием оксигелиотридана. Гелиотридин является диастереомером ретронецина.

Нахождение в природе. Гелиотридин является продуктом щелочного распада гелиотрина и лазиокарпина, полученных А.П. Меньшиковым в 1932 г из среднеазиатского растения гелиотропа пушистоплодного.

Сенеционин



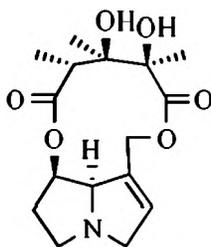
CAS Number. 130-01-8

Внешний вид. Кристаллизуется из спирта или из хлороформа, т. пл. 232–233 °С, $[\alpha]_D = -55.6$ (CHCl₃). Образует соли с сильными кислотами.

Нахождение в природе. Сенеционин (циклический диэфир ретронецина и двухосновной сенециониновой кислоты) выделен из многих видов крестовника. Впервые выделен из крестовника обыкновенного.

Применение. Обладает слабым атропиноподобным действием, при случайном попадании в организм вызывает поражение печени.

Монокроталин

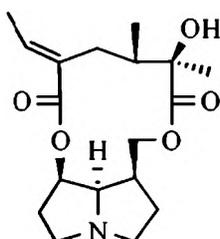


CAS Number. 315-22-0

Внешний вид. Растворим в обычных органических растворителях, плохо растворим в эфире, нерастворим в воде, т. пл. 197–198 °С (с разложением), $[\alpha]_D = -55.7$ (CHCl₃).

Нахождение в природе. Монокроталин (сложный эфир ретронецина и монокроталиновой кислоты) выделен впервые в 1935 г из растения семейства бобовых *Crotalaria spectabilis* Roth (кротальярия нарядная). Позже был найден в растении *Crotalaria retusa*.

Платифиллин



CAS Number. 480-78-4

Внешний вид. Кристаллизуется из спирта или из ацетона в виде призм, т. пл. 125–126 °С, $[\alpha]_D = -45$ (CHCl₃). Легко растворим в хлороформе и спирте, труднее в

бензоле и ацетоне, почти нерастворим в петролейном эфире и горячей воде. *N*-Окись алкалоида хорошо растворима в воде.

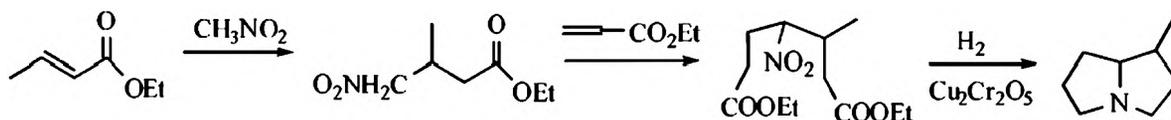
Нахождение в природе. Платифиллин (циклический диэфир платинецина и двухосновной *цис*-сенециониновой кислоты) впервые выделен Р.А. Коноваловой и А.П. Ореховым из корней и надземных частей закавказского вида крестовника широколистного. Позже выделен из других видов крестовника. Содержание алкалоида и его *N*-окиси сильно колеблется в зависимости от времени сбора растения.

Применение. Впервые исследован в СССР. Обладает атропиноподобным действием, расслабляет гладкую мускулатуру, расширяет зрачок, уменьшает секрецию желез. Менее активен и менее токсичен, чем атропин. Применяется в медицине в качестве спазмолитического средства при заболеваниях внутренних органов, бронхиальной астме и других заболеваниях. В медицинской практике применяют гидротартрат платифиллина.

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

3.1. Получение производных пирролизидина

Получение 1-метилпирролизидина (смеси *DL*-гелиотридана и *DL*-псевдогелиотридана)



К перемешиваемой смеси 139 г (2.28 моль) нитрометана и 35 г 25%-ного раствора гидроксида бензилтриметиламмония в *n*-бутаноле добавляли 65 г (0.57 моль) этилкротоната. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 75–80 °С, добавляли 12 г 25%-ного раствора гидроксида бензилтриметиламмония в *n*-бутаноле, а затем перемешивали еще 56 ч при указанной температуре. Смесь охлаждали, подкисляли 1 М раствором соляной кислоты и добавляли равный объем дихлорэтана. Органический слой отделяли, промывали водой и упаривали в вакууме (40 мм рт. ст.). Остаток в виде масла перегоняли в вакууме (1 мм рт. ст.), собирая бесцветную фракцию, кипящую при 84–86 °С. Получали 55.4 г (выход 55%) этилового эфира 3-метил-4-нитробутановой кислоты.

К перемешиваемому раствору 15.4 г (0.088 моль) этилового эфира 3-метил-4-нитробутановой кислоты и 4 г 40%-ного водного гидроксида бензилтриметиламмония добавляли 8.8 г (0.088 моль) этилакрилата. После затухания экзотермической реакции реакцию перемешивали при 50–55 °С в течение 48 ч. Смесь охлаждали, подкисляли 1 М раствором соляной кислоты и добавляли равный объем дихлорэтана. Органический слой отделяли, промывали водой и упаривали в вакууме (40 мм рт. ст.). Остаток перегоняли в вакууме (1 мм рт. ст.), собирая фракцию, кипящую при 143–144 °С. Получали 15.2 г (выход 63%) диэтилового эфира 3-метил-4-нитропимелиновой кислоты.

Раствор 31 г (0.113 моль) диэтилового эфира 3-метил-4-нитропимелиновой кислоты в 150 мл свежеперегнанного диоксиана гидрировали водородом над катализатором Адкинса ($\text{Cu}_2\text{Cr}_2\text{O}_3$) при температуре 265 °С и давлении 200 атм в течение 8 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат подвергали фракционной перегонке в вакууме (16 мм рт. ст.), собирая основную фракцию, кипящую при 55–57 °С. Повторной перегонкой получали 10.6 г (выход 75%) 1-метилпирролизидина в виде двух диастереомерных рацематов, т. кип. 161–162 °С при атмосферном давлении.

Leonard N.J., Felley D.L. // J. Am. Chem. Soc. – 1949. – Vol. 71. – P. 1758-1759.

Выделение ретронецина из монокроталина и сенеционина

а. Измельченные семена растения *Crotalaria spectabilis*, произрастающие во Флориде, непрерывно экстрагировали в течение 72 часов 95%-ным этанолом. Зелено-черный раствор подкисляли по конго лимонной кислотой, затем растворитель удаляли в вакууме и остаток помещали в 400 мл воды. Образовавшуюся суспензию экстрагировали последовательно порциями эфира до тех пор, пока эфирные экстракты не стали бесцветными, а затем двумя порциями хлороформа по 100 мл. К водному раствору затем добавляли 200 мл хлороформа и насыщенный водный раствор карбоната натрия при встряхивании, до тех пор, пока раствор не стал щелочным. Цвет раствора во время этой операции изменялся от желто-коричневого до золотисто-желтого. Слой хлороформа отделяли, водный слой экстрагировали хлороформом (2x200, 3x100 мл). Объединенные хлороформные экстракты упаривали в вакууме досуха, получали сырой монокроталин в виде желтовато-белой кристаллической массы. Его очищали двумя кристаллизациями из абсолютного этанола. Получали 65 г (выход 3.2%) продукта в виде белых призм, т. пл. 197–198 °С (с разложением).

Смесь 20 г (62 ммоль) монокроталина (выделенного из *Crotalaria spectabilis*) и 39.5 г (125 ммоль) октагидрата гидроксида бария кипятили с обратным холодильником в 200 мл воды в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, обрабатывали твердым CO_2 , отфильтровывали осадок, фильтрат подкисляли по конго красному 1 М раствором соляной кислоты, затем непрерывно экстрагировали серным эфиром в течение 24 ч. Водный остаток пропускали через колонку, наполненную ионообменной смолой (100 г) в ОН-форме и элюировали водой до нейтральной реакции промывных вод. Элюат упаривали в вакууме, остаток экстрагировали тремя порциями кипящего ацетона. После упаривания ацетона сырой продукт кристаллизовали из этого же растворителя, получали 8.0 г (выход 85%) ретронецина в виде крупных призм, т. пл. 120–121 °С.

Adams R., Rogers E.F. // J. Am. Chem. Soc. – 1939. – Vol. 61. – P. 2815-2819.

Hoskins W.M., Crout D.H.G. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1977. – P. 538-544.

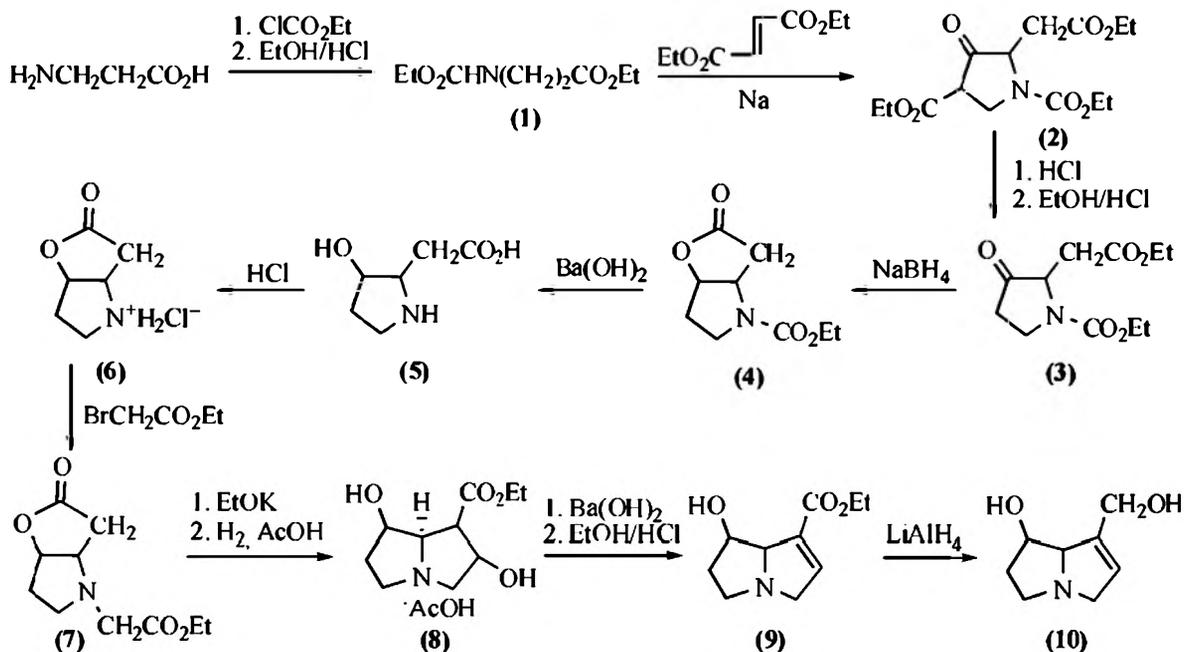
б. Воздушно-сухую и мелко измельченную траву *Senecio Vulgaris* (100 кг), собранную под Москвой, смачивали 5%-ным раствором аммиака и исчерпывающе экстрагировали дихлорэтаном. Органический раствор обрабатывали 3 раза 10%-ным раствором серной кислоты. Кислые вытяжки отфильтровывали от механических примесей и при охлаждении подщелачивали 25%-ным раствором аммиака. Выпавший сероватый

осадок отсасывали и промывали водой. Получали 52 г технического продукта, которые затем извлекали горячим этанолом до тех пор пока в спирте растворялся продукт. Осталось 13 г нерастворимого серого порошка, не проявляющего основные свойства. При охлаждении из спиртового раствора выделяли 12 г бесцветных пластинчатых кристаллов, т. пл. 228–230 °С. Из первого маточника после упаривания половины спирта выделяли 9.1 г бесцветных кристаллов с т. пл. 222–226 °С, из второго маточника после концентрирования раствора выделяли еще 4.8 г продукта с т. пл. 215–222 °С. При перекристаллизации сырого сенеционина из метилового спирта (1:50) получали блестящие пластинчатые кристаллы с т. пл. 232–233 °С, $[\alpha]_D = -56.3$ (CHCl₃).

Смесь 10 г сенеционина и 100 мл 1 М раствора NaOH нагревали на открытом огне 3 ч, при этом сенеционин постепенно переходил в раствор. После охлаждения щелочной раствор нейтрализовали соляной кислотой до слабокислой реакции на конго, затем упаривали в вакууме почти досуха, остаток смешивали с гипсом и экстрагировали серным эфиром в аппарате Сокслета. После отгонки эфира выделяли масло, которое затвердевало при растирании. Получали 4.8 г сенециониновой кислоты. Смесь гидрохлорида ретронецина с гипсом освобождали от серного эфира, смешивали с 20 г карбоната натрия и экстрагировали хлороформом в аппарате Сокслета. После отгонки хлороформа выделяли масло, которое затвердевало при растирании. Получали 4.0 г ретронецина с т. пл. 115–118 °С. После двукратной кристаллизации из горячего ацетона ретронецин получали в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 120–121 °С.

Коновалова Р., Орехов А. // Ж. общ. хим. – 1938. – Т. 8, Вып. 5. – С. 391-395.

Получение (±)-ретронецина



Этиловый эфир *N*-этоксикарбонил-3-пирролидинон-2-уксусной кислоты (3). К охлажденному ледяной баней раствору 356 г β-аланина и 160 г гидроксида натрия в 1 л

воды постепенно добавляли при перемешивании 466 г этилхлорформиата и раствор 172 г гидроксида натрия в 1.5 л воды. Процедура добавления занимала по времени ~4 ч. Реакционную смесь затем подкисляли и экстрагировали хлороформом (5x200 мл). Эфирные вытяжки объединяли, сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из бензола, получали 592 г (выход 92%) *N*-этоксикарбонил-β-аминопропионовой кислоты. Раствор 200 г этой кислоты в 500 мл абсолютного этанола насыщали сухим хлороводородом. Смесь выдерживали 16 ч, затем этанол упаривали, оставшееся масло растворяли в 500 мл этанола и растворитель снова упаривали. Остаток в виде масла перегоняли при 89–93 °С (0.3 мм рт. ст.), получали 196 г (выход 84%) эфира (1).

Смесь 350 г сухого бензола, 4.6 г порошкообразного натрия, 34.4 г диэтилового эфира фумаровой кислоты и 38.1 г соединения (1) перемешивали 1 ч при комнатной температуре, а затем 1 ч при кипении бензола. Смесь охлаждали и встряхивали с тремя порциями ледяной воды (300, 75, 75 мл). Объединенные водные экстракты промывали серным эфиром, подкисляли серной кислотой, насыщали хлоридом натрия и экстрагировали этилацетатом. После упаривания этилацетата получали 56 г сырого эфира (2) в виде масла.

Сырой эфир (2) растворяли в 150 мл 12 М раствора соляной кислоты, раствор оставляли на ночь при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 100 мл этанола и растворитель упаривали. Данную процедуру повторяли еще раз. Затем добавляли 150 мл этанола, насыщенного сухим хлороводородом, и полученный раствор кипятили 3 ч. После удаления растворителя и перегонки остатка получали 22 г (выход 45%) соединения (3), т. кип. 135–140 °С при 2 мм рт. ст.

Гидрохлорид лактона 3-пирролидинол-2-уксусной кислоты (6). К охлажденному ледяной баней раствору 20 г эфира (3) в 200 мл этанола добавляли порциями при перемешивании 1.86 г боргидрида натрия. Через 30 мин охлаждение убирали и реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре. После добавления к смеси 2 мл ацетона и 1 л воды ее насыщали хлоридом натрия и экстрагировали хлороформом (10x50 мл). После упаривания хлороформа остаток перегоняли, получали 11.5 г (выход 70%) лактона (4) в виде бесцветного масла.

Смесь 5 г лактона (4), 25 г октагидрата гидроксида бария и 150 мл воды кипятили в течение 16 ч. Полученную смесь насыщали углекислым газом, отфильтровывали осадок карбоната бария, фильтрат концентрировали в вакууме. После добавления этанола и серного эфира отфильтровывали 3 г аминокислоты (5) в виде моногидрата. После 5 перекристаллизаций из смеси воды и этанола получали продукт с т. пл. 217–218 °С.

Раствор 2 г моногидрата соединения (5) в 20 мл 1 М соляной кислоты кипятили 1 ч, затем растворитель упаривали в вакууме, а остаток перекристаллизовывали из смеси этанола и серного эфира. Получали 1.4 г (выход 70%) гидрохлорида (6), т. пл. 175–177 °С.

Лактон *N*-карбоэтоксиметил-3-пирролидинол-2-уксусной кислоты (7), ацетат этилового эфира 2,7-дигидрокси-пирролизидин-1-карбоновой кислоты (8). Смесь 20 г гидрохлорида (6), 16 г карбоната натрия, 25 г этилового эфира бромуксусной кислоты и 500 мл этанола кипятили на водяной бане в течение ночи. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 200 мл серного эфира, неорганические соли отфильтровывали. Затем через раствор пропускали ток газообразного хлороводорода, образовавшееся

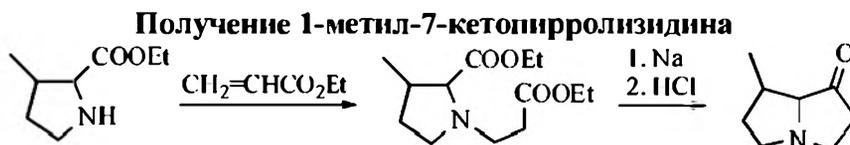
вязкое масло отделяли и кристаллизовали при охлаждении и растирании. После перекристаллизации из смеси этанола и серного эфира получали 21 г (выход 70%) гидрохлорида лактона (7) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 150–152 °С.

Водный раствор 25 г гидрохлорида лактона (7) нейтрализовали водным раствором карбоната натрия, а затем образовавшийся лактон экстрагировали бензолом (5x100 мл). Объединенные экстракты сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали упариванием до объема 250 мл. Готовили суспензию этилата калия в бензоле добавлением 10 г калия к смеси 25 мл этанола и 500 мл бензола с последующим удалением избытка этанола путем частичной отгонки растворителей. К полученной суспензии добавляли бензольный раствор лактона (7) и реакционную смесь кипятили 5 ч в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали, экстрагировали тремя порциями воды (50, 25 и 25 мл) и к объединенным водным экстрактам добавляли 100 мл уксусной кислоты. К полученному раствору добавляли 500 мг диоксида платины и реакционную смесь гидрировали водородом (2.7 атм) при комнатной температуре 24 ч. Раствор фильтровали через слой цеолита и упаривали в вакууме досуха. Порошкообразный остаток экстрагировали абсолютным ТГФ в аппарате Сокслета. После упаривания растворителя получали 15 г сырого продукта. После перекристаллизации из ТГФ получали 11.5 г (выход 42%) ацетата (8), т. пл. 120–121 °С.

Этиловый эфир 1,2-дегидро-7-гидроксипирролизидин-1-карбоновой кислоты (9). Смесь 10 г ацетата (8), 100 г октагидрата гидроксида бария и 150 мл воды кипятили в течение 2 ч. Полученную смесь насыщали углекислым газом, отфильтровывали осадок карбоната бария, фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток обрабатывали 200 мл этанола, насыщенного хлороводородом, при комнатной температуре в течение 24 ч. Этанол упаривали в вакууме, к остатку добавляли 50 мл воды. Образовавшийся раствор нейтрализовали бикарбонатом натрия и экстрагировали хлороформом (10x25 мл). После упаривания хлороформа и перегонки остатка в вакууме (температура бани ~150 °С) получали 2.2 г (выход 28%) эфира (9) в виде бесцветного масла.

(±)-Ретронецин (10). К раствору 1.0 г алюмогидрида лития в 100 мл абсолютного ТГФ добавляли по каплям раствор 2.0 г эфира (9) в 50 мл абсолютного ТГФ. После полного добавления реакционную смесь кипятили в течение ночи, затем избыток реагента разлагали добавлением 10 мл этилацетата и 20 мл воды. Смесь фильтровали через слой цеолита и фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток сушили добавлением сухого бензола с последующим его упариванием. Сухой остаток переносили в наконечник для аппарата Сокслета и экстрагировали хлороформом. Затем хлороформ упаривали, остаток в виде коричневого масла растворяли в смеси этанола и ацетона и оставляли на ночь в холодильнике. Образовавшийся осадок отфильтровывали, выделяли 1.2 г кристаллического вещества коричневого цвета. После двукратной перекристаллизации из ацетона получали 0.95 г соединения (10), т. пл. 130–131 °С.

Geissman T.A., Waiss A.C. // J. Org. Chem. – 1962. – Vol. 27. – P. 139-142.



Раствор 3.8 г (24 ммоль) этилового эфира 3-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты и 8 мл этилакрилата, содержащий следовые количества гидрохинона, кипятили 24 ч в колбе, снабженной обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Образовавшийся раствор желтого цвета подвергали фракционной перегонке в вакууме, т. кип. 163.5–165.5 °С при 18 мм рт. ст. или 126–127 °С при 4 мм рт. ст. Получали 6.0 г (выход 97%) β-N-(3-метил-2-карбозтокси-пирролидил)пропионовой кислоты.

Металлический калий (2.5 г) тонко измельчали в 20 мл сухого ксилола в колбе, снабженной обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, затем к охлажденной смеси добавляли 10 мл сухого бензола. Через некоторое время при энергичном перемешивании добавляли по каплям в течение 5 мин раствор 6.0 г (23 ммоль) β-N-(3-метил-2-карбозтокси-пирролидил)пропионовой кислоты и 10 мл сухого бензола, а остаточный диэфир смывали дополнительными 10 мл бензола. Реакционную смесь кипятили 4.5 ч, затем охлаждали, добавляли 8 мл этанола и 20 мл дистиллированной воды. Слои разделяли, органический слой экстрагировали водой (4x5 мл). К объединенному водному слою добавляли 30 мл концентрированной соляной кислоты, и полученный раствор кипятили 2.5 ч, а затем концентрировали в вакууме. К темно-красноватому остатку добавляли 20 мл воды, подщелачивали насыщенным раствором NaOH и экстрагировали 5 раз серным эфиром. Объединенные эфирные вытяжки сушили, затем растворитель упаривали. Остаток перегоняли в вакууме, т. кип. 96.5–98 °С при 18 мм рт. ст. или 79–80 °С при 8 мм рт. ст. Получали 1.9 г (выход 59%) 1-метил-7-кетопирролизидина.

Adams R., Leonard N.J. // J. Am. Chem. Soc. – 1944. – Vol. 66. – P. 257-263.

Выделение платифиллина

а. Мелкоизмельченную траву или корень дикорастущего растения *Senecio Platyphyllus* (100 кг), произрастающего на Кавказе, смачивали 5%-ным водным раствором аммиака и экстрагировали органическим растворителем, не смешивающимся с водой (дихлорэтаном, хлороформом, бензолом, керосином). Экстракт обрабатывали кислотой по принципу противотока. При прибавлении водного раствора аммиака к кислой вытяжке выпадало около 700 г смеси алкалоидов сенецифиллина (циклический диэфир ретроненина и двухосновной изосенецифиллиновой кислоты) и платифиллина в отношении 1:2 в виде мелкокристаллического порошка. Эту смесь алкалоидов нагревали со спиртовым раствором винной кислоты, при этом они переходили в раствор, затем полученный раствор охлаждали. Выпавший кристаллический осадок битартрата платифиллина отфильтровывали, в то время как хорошо растворимая соль сенецифиллина оставалась в маточнике. После кристаллизации осадка из водного этанола получали достаточно чистый битартрат платифиллина.

Способ выделения платифиллина [Электронный ресурс]: патент СССР 65708 / Коновалова П.А. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=SU&NR=65708A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19451130&DB=&locale=en_EP – (Issued on Nov. 30, 1945).

б. Траву крестовника плосколистного в количестве 40 кг (содержание суммы алкалоидов 0.4% в пересчете на сухой вес) измельчали вальцеванием на валках с мини-

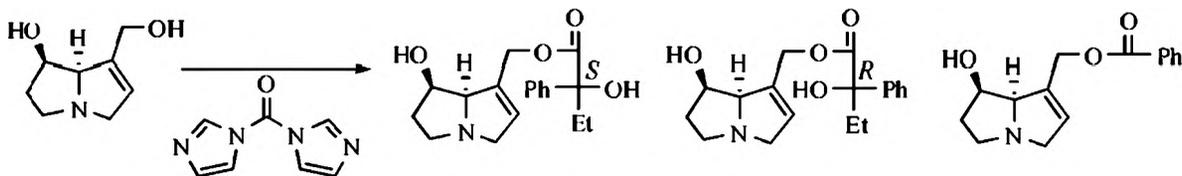
мальным зазором между валками 1 мм. Экстракцию суммы алкалоидов осуществляли в батарее перколяторов методом противотока 40%-ным водным этанолом, получая из 40 кг сырья 240 л экстракта. Полноту экстракции контролировали реакцией на алкалоиды с кремневольфрамовой кислотой. Полученный водно-спиртовой экстракт концентрировали путем упаривания в вакууме. Полученные 50 л водного концентрата направляли на стадию восстановления *N*-оксидных форм алкалоидов в экстракте, для чего к водному концентрату приливали концентрированные серную и соляную кислоты в соотношении 1:1 до достижения в растворе рН 1.0, затем добавляли при перемешивании 0.75 кг цинковой пыли. Раствор перемешивали 2 ч и оставляли на 10–16 ч для полноты восстановления. Избыток цинка отфильтровывали, к раствору приливали 25%-ный водный аммиак до рН 9–10, при этом сернокислые соли алкалоидов переходили в форму оснований. Сумму оснований алкалоидов извлекали хлористым метиленом (3x30 л) до полного истощения водной фазы (водная фаза не должна давать положительную реакцию на алкалоиды с кремневольфрамовой кислотой). Объединенные экстракты (~90 л) упаривали в вакууме до объема около 5 л. Полученный концентрат обрабатывали 10%-ным раствором серной кислоты (2x1.5 л). Образовавшиеся сернокислые соли алкалоидов в водном растворе промывали хлористым метиленом (2x1 л) для удаления примесей. Сернокислую водную фазу охлаждали до 5 °С, затем осаждали сумму оснований алкалоидов путем подщелачивания 25%-ным раствором аммиака до рН 9.0. Кристаллический осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой и сушили на воздухе. Из фильтрата еще получали небольшое количество суммы алкалоидов. Получали 130 г суммарного алкалоидного продукта. Для выделения платифиллина порошок суммарного алкалоидного продукта растворяли на кипящей водяной бане в 500 мл кипящего этанола с обратным холодильником в течение 20 мин, затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Не растворившийся в спирте сенецифиллин отфильтровывали, к спиртовому фильтрату добавляли 40 г винной кислоты, при этом битартрат платифиллина выпадал в осадок. Кристаллы технического битартрата платифиллина отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола, а затем перекристаллизовывали из 90%-ного этанола с небольшим количеством активированного угля. В результате получали 40 г (выход 0.1%) битартрата платифиллина фармакопейного достоинства, т. пл. 192–194 °С.

Способ получения гидротартрата платифиллина [Электронный ресурс]: патент РФ 2121361 / Заболотный В.А., Чернобай В.Т., Зубченко Т.Н., Супрун О.В., Емельянов В.И., Савченко В.А., Леценко В.А., Комиссаренко Е.П. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=RU&NR=2121361C1&KC=C1&FT=D&ND=3&date=19981110&DB=&locale=en_EP – (Issued on Nov. 10, 1998).

3.2. Превращения производных пирролизидина

3.2.1. Сложные эфиры ретронцина и гелиотридина

9-О-[(*S*)-(+)-2-Гидрокси-2-фенилбутирил]ретронцин, 9-О-[(*R*)-(-)-2-гидрокси-2-фенилбутирил]ретронцин, 9-О-бензоилретронцин



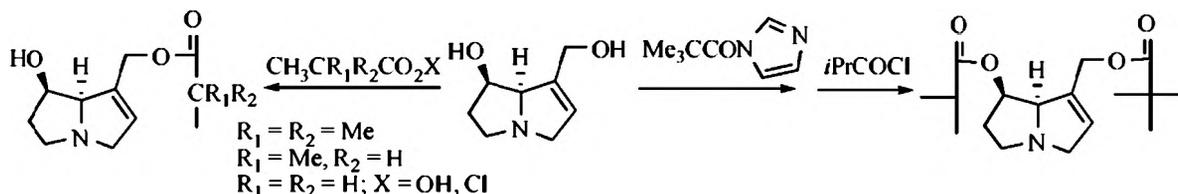
Раствор 0.218 г (1.35 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола и 0.212 г (1.29 ммоль) (+)-2-гидрокси-2-фенилбутановой кислоты в 15 мл сухого хлороформа перемешивали 15 мин (до прекращения выделения CO_2) при комнатной температуре в атмосфере аргона, затем добавляли 0.206 г (1.33 ммоль) ретронцина. Реакционную смесь перемешивали 20 ч при комнатной температуре, затем переносили в делительную воронку и промывали 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Водный слой отделяли и дополнительно экстрагировали 10 мл хлороформа. Органические слои объединяли, сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Получали 0.3844 г (выход 94%) 9-О-[(*S*)-(+)-2-гидрокси-2-фенилбутирил]ретронцина в виде бесцветного вязкого масла, $[\alpha]_{589}^{20} = +4.6$ (*c* 2.19, MeOH). Аналогично из ретронцина и (-)-2-гидрокси-2-фенилбутановой кислоты получали второй диастереомер, $[\alpha]_{589}^{20} = +6.0$ (*c* 3.16, MeOH).

Раствор 0.376 г (2.32 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола и 0.236 г (1.94 ммоль) бензойной кислоты в 25 мл абсолютного ТГФ перемешивали 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота, затем добавляли 0.300 г (1.94 ммоль) ретронцина. Реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре, затем ТГФ упаривали, а к остатку добавляли 25 мл хлороформа. Раствор хлороформа промывали водой (3x20 мл), сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Получали 0.474 г (выход 94%) 9-бензоата ретронцина в виде бесцветного масла. Продукт дополнительно очищали с помощью ТСХ на окиси алюминия (элюент – смесь бензола и метанола 9:1).

Gelbaum L.T., Gordon, M.M., Miles M., Zalkow L.H. // J. Org. Chem. – 1982. – Vol. 47, No. 13. – P. 2501-2504.

Zalkow L.H., Jan A. Glinski J.A., Gelbaum L.T., Fleischmann T.J., McGowan L.S., Gordon M.M. // J. Med. Chem. – 1985. – Vol. 28, No. 6. – P. 687-694.

**9-*O*-(2,2-Диметилпропионил)ретронецин,
9-*O*-(2-метилпропионил)ретронецин, 9-*O*-пропионилретронецин,
9-*O*-(2,2-диметилпропионил)-7-(2-метилпропионил)ретронецин**



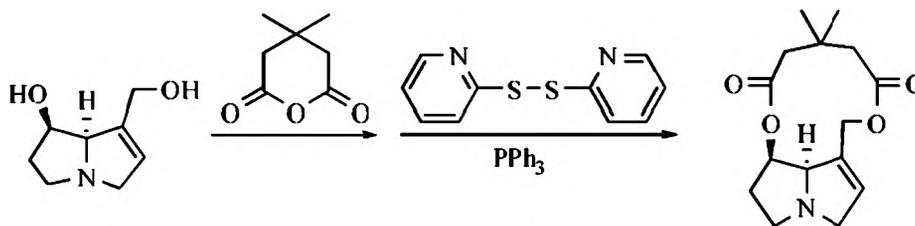
Раствор 110 мг (0.68 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола и 0.64 ммоль карбоновой кислоты в 3 мл хлороформа перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения углекислого газа. Затем добавляли 100 мг (0.64 ммоль) ретронецина и реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали, остаток растворяли в 5 мл хлороформа и экстрагировали 0.2 М серной кислотой (4x5 мл). Объединенные экстракты промывали хлороформом (3x5 мл), подщелачивали 2 М раствором аммиака до pH 8.5 и экстрагировали хлороформом (4x10 мл). Объединенный органический экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Продукт очищали хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент – бензол, затем смесь бензола и хлороформа 4:1). Получали 9-*O*-(2,2-диметилпропионил)ретронецин (выход 40%; призмы (из петролейного эфира 60–80 °С), т. пл. 97–98 °С), 9-*O*-(2-метилпропионил)ретронецин (выход 70%; призмы (из петролейного эфира 60–80 °С), т. пл. 62–63 °С) и 9-*O*-пропионилретронецин (выход 50%; призмы (из легкого петролейного эфира 40–60 °С), т. пл. 58–59 °С).

Ретронецин (100 мг, 0.64 ммоль) и хлорангидрид соответствующей карбоновой кислоты (0.64 ммоль) в 2 мл ТГФ с 1.0 ммоль пиридина перемешивали при комнатной температуре 4 ч. После описанного выше выделения получали 9-*O*-(2,2-диметилпропионил)ретронецин (выход 35%), 9-*O*-(2-метилпропионил)ретронецин (выход 25%) и 9-*O*-пропионилретронецин (выход 20%).

Ретронецин (100 мг, 0.64 ммоль) и *N*-(2,2-диметилпропионил)имидазол (105 мг, 0.64 ммоль) в 3 мл ТГФ с 0.1 мл 1 М раствора имидазолида натрия в ТГФ перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали, остаток экстрагировали 0.2 М раствором серной кислоты (4x5 мл). Объединенный кислый раствор промывали хлороформом (3x5 мл), подщелачивали 2 М раствором аммиака до pH 8.5 и экстрагировали хлороформом (4x10 мл). Объединенный органический экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Сырой продукт (140 мг) без дополнительной очистки растворяли в 2 мл ТГФ и обрабатывали 70 мг хлорангидрида 2-метилпропионовой кислоты и 100 мг пиридина. Реакционную смесь перемешивали 24 ч, затем выделяли продукт как описано выше. Сырой диэфир (160 мг) очищали хроматографией на 5 г нейтральной окиси алюминия (элюент – бензол). Получали 100 мг (выход 50%) 9-*O*-(2,2-диметилпропионил)-7-(2-метилпропионил)ретронецина в виде смолистой массы.

Hoskins W.M., Crout D.H.G. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1977. – P. 538-544.

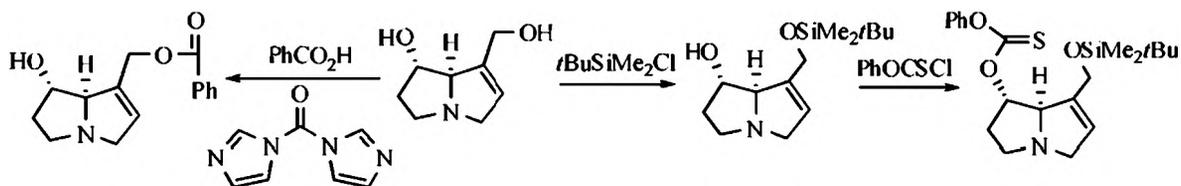
(+)-13,13-Диметил-1,2-дидегидрокроталанин



К раствору 50 мг (0.32 ммоль) (+)-ретронецина в 5 мл хлороформа добавляли раствор 46 мг (0.32 ммоль) 3,3-диметилглутарового ангидрида в 5 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, затем растворитель упаривали. Получали 96 мг (выход ~100%) смеси 7- и 9-*O*-3',3'-диметилглутаратов ретронецина в виде смолистой массы в соотношении от 1:2 до 1:7. Смесь эфиров растворяли в 15 мл ДМФА, затем добавляли 105 мг (0.40 ммоль) трифенилфосфина и 88 мг (0.40 ммоль) 2,2'-дителибиридила в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, затем образовавшийся желтый раствор разбавляли 10 мл ДМФА и добавляли в течение 6 ч с помощью шприца к 15 мл кипящего ДМФА в атмосфере аргона. По окончании добавления смесь кипятили еще 20 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. К полученному маслу добавляли 10 мл 1 М раствора серной кислоты, кислый раствор промывали хлороформом (2x 10 мл), затем подщелачивали 10 мл концентрированного водного аммиака и экстрагировали хлороформом (4x10 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5 мл 1 М раствора NaOH и водой (2x10 мл), сушили, фильтровали и упаривали. Получали масло, содержащее 2 компонента ($R_f = 0.58$ и $\sim 0.3-0.4$). Менее полярный компонент выделяли с помощью метода препаративной ТСХ на силикагеле (элюент – смесь метанола и хлороформа 1:19). Получали 45 мг (выход 50%) циклического диэфира ретронецина в виде масла, $[\alpha]_D^{22} = +42.4$ (c 4.40, CHCl_3). Более полярный компонент – смесь нециклических *N,N*-диметиламидов.

Devlin J.A., Robins D.J., Sakdurat S. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1982. – P. 1117-1121.

9-*O*-Бензоилгелиотридин, 9-*O*-(*трет*-бутилдиметилсилил)гелиотридин, 7-*O*-(фенокситиокарбонил)-9-*O*-(*трет*-бутилдиметилсилил)гелиотридин



Раствор 1.12 г (6.9 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола и 0.73 г (6.0 ммоль) бензойной кислоты в 40 мл абсолютного ТГФ перемешивали 45 мин при комнатной температуре в атмосфере азота, затем добавляли по каплям (30 мин) при 0–5 °С к раствору 0.93 г (6.0 ммоль) гелиотридина в 40 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали

вали 20 ч при комнатной температуре, затем ТГФ упаривали в вакууме, а к остатку добавляли хлороформ и воду. Слой хлороформа отделяли, промывали водой, сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия (элюент – сначала смесь этилацетата и гексана 2:1, затем чистый этилацетат и смесь этилацетата и 2-пропанола 9:1). Среднюю фракцию дополнительно разделяли с помощью препаративной ТСХ на окиси алюминия (элюент – смесь этилацетата и 2-пропанола 9:1). Получали с выходом 46% чистый 9-О-бензоилгелиотридин ($R_f = 0.67$).

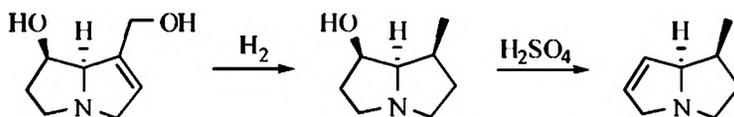
Гидрид натрия (0.324 г, 60% суспензия в масле, 10.0 ммоль) суспендировали в 100 мл абсолютного ТГФ после промывки гексаном. затем добавляли 1.55 г (10.0 ммоль) гелиотридина. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота, затем добавляли 1.51 г (10.0 ммоль) *трет*-бутилдиметилсилилхлорида и перемешивали еще 3 ч. Смесь выливали в 200 мл серного эфира, промывали 50 мл 10%-ного раствора карбоната калия и 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия. сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт в виде масла очищали хроматографией на силикагеле (элюент – от чистого хлороформа до смеси хлороформа и метанола 4:1). Получали с выходом 87% чистый 9-О-(*трет*-бутилдиметилсилил)гелиотридин в виде масла, кристаллизующегося при стоянии в холодильнике (т. пл. 62–64 °С; $R_f = 0.28$ (CHCl₃/MeOH 4:1)).

К раствору 1.00 г (6.45 ммоль) 9-О-(*трет*-бутилдиметилсилил)гелиотридина в 50 мл ацетонитрила добавляли 1.18 г (9.68 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 2.89 г (16.74 ммоль) фенокситиокарбонилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 дня, затем растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли 50 мл этилацетата. Нерастворившийся материал отфильтровывали и промывали этилацетатом, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент – сначала чистый этилацетат, затем смесь этилацетата и 2-пропанола от 8:1 до 7:1). Получали с выходом 58% 7-О-(фенокситиокарбонил)-9-О-(*трет*-бутилдиметилсилил)гелиотридин в виде масла. $R_f = 0.54$ (AcOEt/*i*PrOH 5:3).

Gruszecka-Kowalik E., Zalkow L.H. // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55. – P. 3398-3403.

3.2.2. Другие производные L-гелиотридана ((–)-гелиотридана)

Ретронеканол, гелиотриден



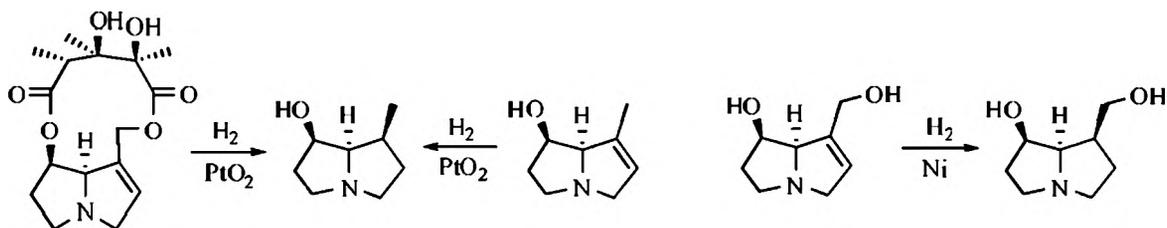
К раствору 2.3 г ретронецина в 15 мл 1 М соляной кислоты прибавляли катализатор, приготовленный из 0.3 г хлорплатиновой кислоты по Адамсу, и полученную смесь подвергали гидрированию. Поглощение водорода вначале происходило довольно быстро (~300 мл), затем оно замедлялось и заканчивалось (~600 мл) через 6 ч. Раствор отфильтровывали от платины, насыщали 40%-ным раствором NaOH и отгоняли с паром. Отгон

подкисляли до слабокислой реакции и упаривали в вакууме до объема 10–15 мл, затем подщелачивали 40%-ным раствором NaOH и экстрагировали серным эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем эфир отгоняли. Остаток в виде бесцветного масла закристаллизовывался при охлаждении в почти бесцветную кристаллическую массу. Получали 1.5 г ретронеканола. После двух кристаллизаций из петролейного эфира получали бесцветные удлиненные пластинки (т. пл. 98–99 °С; $[\alpha]_D^{20} = -95.6$ (CHCl₃)).

Ретронеканол (1.0 г) растворяли в 5 мл концентрированной серной кислоты при охлаждении. Слегка желтоватый раствор нагревали 2 ч при 145–150 °С. После охлаждения реакцию смесь выливали на лед, отфильтровывали от темных хлопьев, подщелачивали 40%-ным раствором NaOH и отгоняли с паром. Отгон подкисляли до слабокислой реакции на конго, упаривали до объема 20–25 мл, подщелачивали 40%-ным раствором NaOH и экстрагировали серным эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем эфир отгоняли с дефлегматором. Остаток в колбе перегоняли при 155–170 °С в виде бесцветной жидкости. Получали 0.7 г гелиотридена (т. кип. 165–167 °С; $[\alpha]_D^{20} = -149.7$ (CHCl₃)).

Коновалова Р., Орехов А. // Ж. общ. хим. – 1938. – Т. 8, Вып. 5. – С. 391-395.

Ретронеканол, платинецин



Ретронеканол. а. Раствор 1.3 г дезоксиретронейцина (основание, получающееся при неполном гидрировании монокроталина) в 10 мл 1 М соляной кислоты гидрировали в присутствии 0.05 г диоксида платины при комнатной температуре и атмосферном давлении. По окончании гидрирования (поглощение 1 эквивалента водорода) раствор фильтровали, сильно подщелачивали щелочью и экстрагировали серным эфиром. Получали 1.33 г ретронеканола, после перегонки в вакууме т. пл. 95–96 °С.

б. Предварительно готовили 0.031 М раствор монокроталина (300 мг, 0.93 ммоль) в 27 мл изопропанола и 3 мл воды. Используя свежий картридж с PtO₂, проточный реактор гидрирования H-Cube сначала промывали чистым растворителем, а затем доводили до заданных значений (давление водорода 1 атм, расход 0.7 мл/мин, температура реакции 80 °С). После достижения заданных условий входное отверстие H-Cube быстро подсоединяли от резервуара с растворителем к контейнеру с раствором субстрата, а выходное отверстие одновременно подсоединяли к колбе для сбора. После прохождения всей реакционной смеси входное отверстие подсоединяли обратно к резервуару с растворителем, реактор промывали дополнительной порцией 15–20 мл растворителя и эту фракцию добавляли в реакционную смесь. После упаривания растворителя остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент – CHCl₃/MeOH/водный NH₃, 10:5:1). Получали 80 мг (выход 61%) ретронеканола в виде желтого масла, $[\alpha]_D^{27} = -52.8$ (CHCl₃).

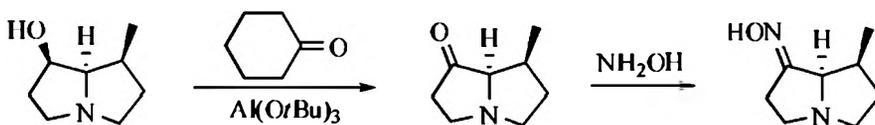
Платинецин. а. Предварительно готовили 0.1 М раствор ретронецина (310 мг, 2.00 ммоль) в 20 мл этанола. Используя свежий картридж с никелем Ренея, проточный реактор гидрирования H-Cube сначала промывали чистым растворителем, а затем доводили до заданных значений (давление водорода 1 атм, расход 1.0 мл/мин, температура реакции 50 °С). После процедуры, аналогичной описанной выше, и упаривания растворителя остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент – CHCl₃/MeOH/водный NH₃, 4:4:1). Получали 281 мг (выход 90%) платинецина в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 147–148 °С (из ацетона); $[\alpha]_D^{27} = -67.1$ (MeOH)).

б. Раствор 10.3 г ретронецина в 50 мл этанола гидрировали в присутствии 3.0 г никеля Ренея при комнатной температуре и давлении 2–3 атм. По окончании гидрирования (поглощение 1.1 эквивалента водорода) раствор фильтровали, этанол упаривали в вакууме, к сиропообразному остатку добавляли 100 мл кипящего ацетона. При охлаждении выделяли 6.2 г сырого продукта в виде кристаллов, маточник концентрировали и выделяли дополнительно еще 0.4 г кристаллов. Платинецин очищали кристаллизацией из ацетона (призмы, т. пл. 148–149 °С; $[\alpha]_D^{30} = -57.7$ (CHCl₃)).

Adams R., Rogers E.F. // J. Am. Chem. Soc. – 1941. – Vol. 63. – P. 537-541.

Martinez S.T., Pinto A.C., Glasnov T., Kappe C.O. // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – P. 4181-4184.

Ретронеканон, оксим ретронеканона

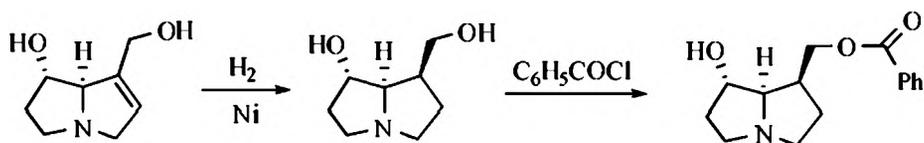


Смесь 3.0 г ретронеканола, 15 г *трет*-бутоксид алюминия, 200 мл сухого циклогексанона и 700 мл сухого толуола кипятили 6 ч. После охлаждения получившуюся оранжевую суспензию тщательно экстрагировали 10%-ным раствором серной кислоты. Кислый экстракт промывали серным эфиром для удаления циклогексанона, затем обрабатывали избытком 50%-ного раствора гидроксида натрия. Щелочной раствор непрерывно экстрагировали серным эфиром в течение 24 ч, экстракт сушили сульфатом магния, затем растворитель тщательно упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (15 мм рт. ст.), собирая фракцию 94–100 °С. Получали 1.5 г (выход 30%) ретронеканона (т. кип. 95–96 °С (15 мм рт. ст.); $[\alpha]_D^{30} = -96.7$ (C₂H₅OH)).

К раствору 1.0 г гидрохлорида гидроксилamina в 6 мл 10%-ного раствора NaOH добавляли 0.6 г ретронеканона. Реакционную смесь кипятили 20 мин. затем охлаждали. pH раствора доводили до 8.5 и продукт непрерывно экстрагировали серным эфиром в течение 24 ч. Экстракт сушили сульфатом магния, затем растворитель упаривали. Получали 0.5 г (выход 75%) оксима ретронеканона. Продукт очищали возгонкой в вакууме (белые иглы, т. пл. 167–168 °С; $[\alpha]_D^{26} = -76.0$ (EtOH)).

Adams R., Hamlin K.E., Jr. // J. Am. Chem. Soc. – 1942. – Vol. 64. – P. 2597-2599.

Дигидроксигелиотридан, бензоат дигидроксигелиотридана

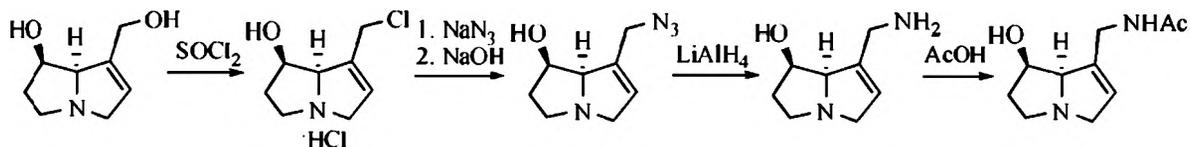


К раствору 7.5 г гелиотридина в 40 мл этанола прибавляли 2.5 г никеля Ренея и реакционную смесь перемешивали при небольшом избыточном давлении в атмосфере водорода. Через 2.5 ч поглощение водорода прекратилось (~1100 мл водорода). Раствор отфильтровывали от катализатора, затем к нему прибавляли измельченную кристаллическую пикриновую кислоту до кислой реакции на метиловый оранжевый. После охлаждения выделяли выпавший обильный осадок пикрата (15 г) и перекристаллизовывали его из этанола. Получали пикрат дигидроксигелиотридана в виде желтых игл, т. пл. 157–158 °С. Для получения свободного основания 15 г измельченного в мелкий порошок пикрата обрабатывали 60 мл 1 М раствора соляной кислоты, затем пикриновую кислоту полностью извлекали эфиром. Оставшийся водный раствор подщелачивали раствором едкого натра до pH 11 и от него в вакууме отгоняли воду. Сухой остаток извлекали абсолютным этанолом. После отгонки спирта получали 6 г маслообразного остатка, который закристаллизовался после продолжительного стояния в вакууме над хлористым кальцием. После перекристаллизации из ацетона получали чистый дигидроксигелиотридан в виде призм белого цвета (т. пл. 76–77 °С; $[\alpha]_D^{20} = -34.0$ (EtOH)).

К раствору 5.8 г дигидроксигелиотридана в 300 мл сухого хлороформа добавляли по каплям при энергичном встряхивании раствор 2.6 г (0.5 экв.) хлорангидрида бензойной кислоты в 20 мл хлороформа. При прибавлении раствор становился мутным за счет образования гидрохлорида исходного соединения. После полного прибавления реагента реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 ч, затем хлороформ отгоняли. Остаток для очистки растворяли в 5%-ном растворе соляной кислоты и промывали эфиром. При подщелачивании кислого раствора концентрированным раствором аммиака выделялось масло, которое экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем хлороформ отгоняли. Полученная маслообразная масса не кристаллизовалась при продолжительном стоянии, вследствие загрязнения небольшим количеством исходного соединения. Загрязненный продукт снова растворяли в 5%-ном растворе соляной кислоты и высаживали из кислого раствора аммиаком. Выпавшее масло закристаллизовалось после продолжительного перетирания палочкой под водным слоем. Кристаллическую массу отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакууме над хлористым кальцием и перекристаллизовывали из ацетона. Получали 3.0 г бензоата дигидроксигелиотридана в виде игл белого цвета (т. пл. 133–134 °С; $[\alpha]_D^{20} = -5.1$ (CHCl₃)). Из объединенных аммиачных маточников после отгонки воды получали 2.3 г дигидроксигелиотридана.

Меньшиков Г.П., Кузовков А.Д. // Ж. общ. хим. – 1949. – Т. 19, Вып. 9. – С. 1702–1712.

Гидрохлорид 1-хлорметил-7β-гидрокси-1,2-дегидропирролизидина, ретроназид, ретронамин (1-аминометил-7β-гидрокси-1,2-дегидропирролизидин), N-ацетилретронамин



Гидрохлорид 1-хлорметил-7β-гидрокси-1,2-дегидропирролизидина. Ретронецин (1.0 г) медленно добавляли к 3 мл свежеперегнанного тионилхлорида при 0 °С. Реакционную смесь выдерживали 30 мин при этой температуре, затем избыток реагента упаривали в вакууме при комнатной температуре. Смолистый продукт растворяли в абсолютном этаноле, раствор обесцвечивали активированным углем, фильтровали и добавляли серный эфир. Выпавшие бесцветные иглы отделяли, получали 0.75 г (выход 50%) сырого продукта. После нескольких перекристаллизаций из смеси абсолютного этанола и серного эфира т. пл. 152–153 °С.

Ретроназид. Раствор гидрохлорида монохлорпроизводного (3.0 г) и азиды натрия (4.0 г) в 20 г воды нагревали при 90–100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, подщелачивали гидроксидом натрия и экстрагировали 5 раз хлороформом. Объединенные экстракты сушили, затем растворитель упаривали. Получали 2.38 г (выход 85%) азиды, который кристаллизовали из смеси серного эфира и легкого петролейного эфира в виде призм, т. пл. 67 °С.

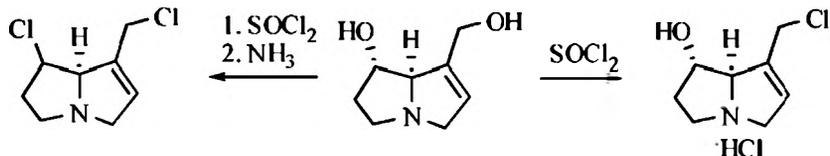
Ретронамин. Ретроназид (2.0 г) и алюмогидрид лития (1 г) в 80 мл абсолютного серного эфира перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем к смеси добавляли 20 мл воды. Водный слой отделяли, дважды промывали эфиром, подщелачивали гидроксидом натрия и упаривали в вакууме досуха. Остаток экстрагировали четырьмя порциями хлороформа. Объединенные экстракты сушили, затем растворитель упаривали. Получали 1.29 г (выход 75%) ретронамина в виде смолистой массы, которую кристаллизовали путем растирания с серным эфиром. После перекристаллизации из этилацетата получали продукт в виде гигроскопичных призм, т. пл. 82 °С.

Ацетилретронамин. Смешивали растворы 60 мг уксусной кислоты в 1 мл ацетонитрила и 206 мг 1,3-дициклогексилкарбодимиды в 1 мл ацетонитрила, полученную смесь сразу добавляли к раствору 55 мг ретронамина в 2 мл ацетонитрила. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре, осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. К остатку добавляли 10 мл 0.5 М соляной кислоты, водный слой встряхивали, фильтровали, промывали тремя порциями серного эфира, подщелачивали гидроксидом натрия и упаривали в вакууме досуха. Остаток экстрагировали пятью порциями хлороформа. Объединенные экстракты сушили, затем растворитель упаривали. Получали 60 мг (выход 86%) ацетильного производного, после кристаллизации из смеси этанола и этилацетата т. пл. 184 °С.

Adams R., Van Duuren B.L. // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76. – P. 6379-6383.

Mattocks A.R. // J. Chem. Soc. C. – 1969. – P. 2698-2700.

**Гидрохлорид 1-хлорметил-7 α -гидрокси-1,2-дегидро-8 α -пирролизидина,
1-хлорметил-7-хлор-1,2-дегидро-8 α -пирролизидин**

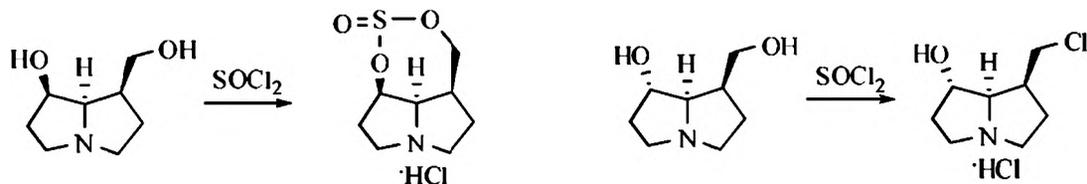


Гелиотридин (5.0 г) медленно добавляли при охлаждении баней со льдом к 8 г тионилхлорида. Реакционную смесь выдерживали 0.5 ч при 0 °С, затем избыток реагента упаривали в вакууме при комнатной температуре. Остаток кристаллизовали из смеси этанола и серного эфира. Получали 4.0 г гидрохлорида 1-хлорметил-7 α -гидрокси-1,2-дегидро-8 α -пирролизидина в виде бесцветных игл, т. пл. 166.5–167 °С. Свободное основание является довольно нестабильным соединением.

Гелиотридин (5.0 г) медленно добавляли при охлаждении баней со льдом к 16 г тионилхлорида. Реакционную смесь выдерживали 1 ч при комнатной температуре, затем кипятили 1 ч и выливали в воду. Водный раствор фильтровали, затем подщелачивали раствором аммиака и экстрагировали серным эфиром. После упаривания растворителя получали 6.1 г сырого 1-хлорметил-7-хлор-1,2-дегидро-8 α -пирролизидина, т. пл. пикрата 168.5–169 °С (из этанола).

Culvenor C.C.J., Smith L.W. // Aust. J. Chem. – 1961. – Vol. 14. – P. 284-294.

**Гидрохлорид сульфита платинецина,
гидрохлорид 1-хлорметил-7 α -гидрокси-8 α -пирролизидина**

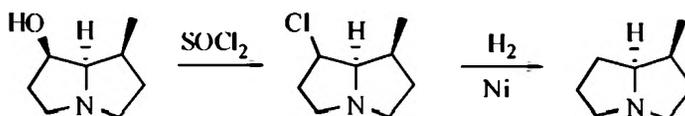


К 15 мл свежеперегнанного тионилхлорида медленно добавляли 5.0 г платинецина при 0 °С. Реакционную смесь выдерживали 30 мин при этой температуре, затем избыток реагента упаривали в вакууме при комнатной температуре. Кристаллический продукт промывали бензолом и сушили в вакууме 12 ч над NaOH. Получали 7.5 г (выход 98.7%) сырого гидрохлорида сульфита платинецина, который перекристаллизовывали из абсолютного этанола (бесцветные хлопья, т. пл. 197 °С (с разложением); $[\alpha]_D^{35} = -90.2$ (EtOH)).

Дигидроксигелиотридан (0.5 г) обрабатывали избытком тионилхлорида как описано выше. Светло-коричневый маслянистый продукт растворяли в абсолютном этаноле, раствор обесцвечивали активированным углем, фильтровали и добавляли серный эфир. Выпавшие бесцветные призмы отделяли, получали 0.45 г (выход 60%) сырого гидрохлорида 1-хлорметил-7 α -гидрокси-8 α -пирролизидина. После четырех кристаллизаций из смеси этанола и серного эфира т. пл. 158 °С, $[\alpha]_D^{35} = -5.1$ (EtOH).

Adams R., Van Duuren B.L. // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76. – P. 6379-6383.

Хлорретронекан, (-)-гелиотридан

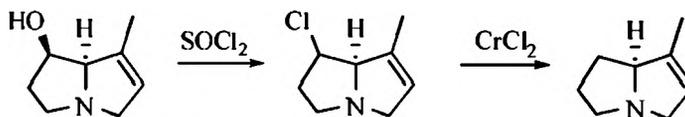


К 40 г тионилхлорида при охлаждении баней со льдом медленно добавляли 15 г ретронеканола. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 1 ч, кипятили 1 ч на водяной бане, затем охлаждали и выливали в большой избыток ледяной воды. Осадок отфильтровывали, фильтрат подщелачивали водным аммиаком и экстрагировали серным эфиром. После упаривания эфира хлорретронекан перегоняли в вакууме (32 мм рт. ст.), т. кип. 112 °С. Получали 6.5 г (выход 38%) продукта, $[\alpha]_D^{30} = +53.8$.

Раствор 5 г хлорретронекана в 30 мл этанола гидрировали в присутствии 2.0 г никеля Ренея при комнатной температуре и давлении 2–3 атм в течение 10 ч. Раствор фильтровали, подкисляли разбавленной соляной кислотой по конго и упаривали практически досуха на кипящей водяной бане. К остатку добавляли воду, подщелачивали гидроксидом натрия и экстрагировали серным эфиром. После упаривания эфира (-)-гелиотридан перегоняли при 165–166 °С. Получали 3.1 г продукта, $[\alpha]_D^{25} = -92.1$.

Adams R., Rogers E.F. // J. Am. Chem. Soc. – 1941. – Vol. 63. – P. 228-236.

Хлоризогелиотриден, изогелиотриден



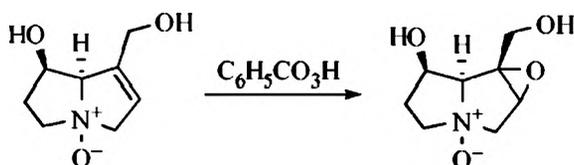
Хлоризогелиотриден. Раствор 25 г гидрохлорида дезоксиретронецина в 60 мл свежеперегнанного тионилхлорида кипятили на кипящей водяной бане в течение 3.5 ч. Реакционную смесь темного цвета охлаждали, выливали на 400 мл льда и выпавшую вязкую массу отфильтровывали. Полученный таким образом раствор концентрировали до объема 150 мл, вновь фильтровали от нерастворимых частиц, сильно подщелачивали NaOH и экстрагировали несколько раз серным эфиром (до прекращения образования осадка пикрата при добавлении раствора пикриновой кислоты в эфире). Объединенные эфирные вытяжки сушили сульфатом магния, затем растворитель упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (4.5 мм рт. ст.), т. кип. 59.5–60.5 °С. Получали 18.7 г (выход 83%) хлорпроизводного, $[\alpha]_D^{32} = +50.1$.

Приготовление хлорида хрома (II), получение изогелиотридена. Гексагидрат хлорида хрома (III) (200 г) растворяли в 600 мл концентрированной соляной кислоты, затем в атмосфере азота его восстанавливали 200 г амальгамированного цинка. По окончании восстановления (изменение цвета раствора с зеленого на светло-синий) раствор сифонировали из емкости с оставшимся восстановителем в колбу, содержащую 18.7 г хлоризогелиотридена. Реакционную смесь кипятили в атмосфере азота 3.5 ч, охлаждали, сильно подщелачивали 50%-ным раствором NaOH и перегоняли с паром. Дистиллят (~400 мл) сильно подщелачивали 50%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром.

Экстракт сушили карбонатом натрия, затем эфир упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (30 мм рт. ст.), т. кип. 73 °С. Получали 12.9 г (выход 88%) изогелиотридена в виде бесцветной жидкости, $[\alpha]_D^{26} = -45.8$.

Adams R., Mahan J.E. // J. Am. Chem. Soc. – 1943. – Vol. 65. – P. 2009-2012.

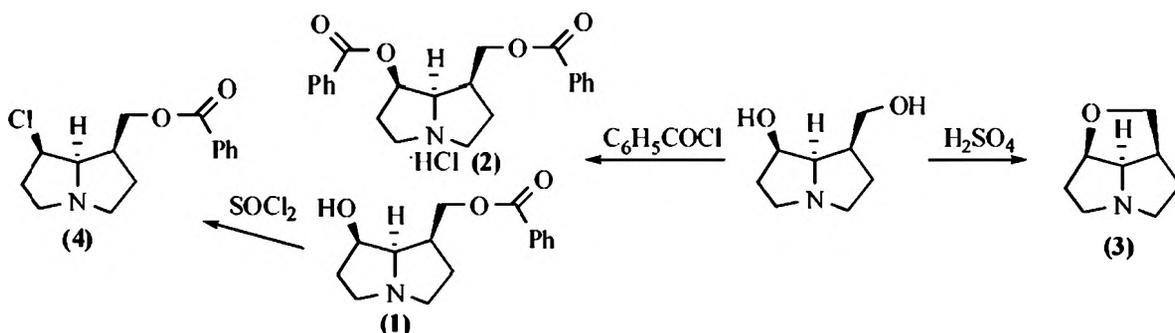
Эпоксизатинецин



К перемешиваемому раствору 7.0 г (1.9 экв.) надбензойной кислоты в 110 мл хлороформа добавляли по каплям при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 4.5 г (1.0 экв.) *N*-окиси ретронецина (изатинецина) и 6 г бензойной кислоты в 135 мл хлороформа. Реакционную смесь выдерживали при $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 8 дней, затем экстрагировали 100 мл 2 М раствора соляной кислоты. Водный слой отделяли, промывали хлороформом, затем подщелачивали карбонатом натрия и упаривали в вакууме досуха. Остаток экстрагировали 150 мл кипящего этанола, после упаривания растворителя получали 4.3 г эпоксида в виде твердого остатка белого цвета. Продукт очищали кристаллизацией из метанола (призмы, т. пл. $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением)); $[\alpha]_D^{21} = -40.5$ (с 1.2. H_2O)).

Dry L.J., Koekemoer M.J., Warren F.L. // J. Chem. Soc. – 1955. – P. 59-63.

Бензоат платинецина, гидрохлорид дибензоата платинецина, ангидроплатинецин, 1β-бензоилоксиметил-7β-хлор-8α-пирролизидин



Бензоат платинецина (1). К раствору 2 г платинецина в 60 мл хлороформа добавляли 2 г хлорангидрида бензойной кислоты и полученную смесь кипятили 2 ч. Хлороформ отгоняли, остаток обрабатывали концентрированной соляной кислотой и серным эфиром. Кислый раствор отделяли, подщелачивали 25%-ным раствором аммиака. Выделившееся масло отделяли и растирали, при этом оно затвердевало. Полученный сырой продукт (1.8 г) растворяли в серном эфире, отфильтровывали от смолистой части и смешивали с петролейным эфиром до появления мути. Выпавшие при стоянии желтоватые кристаллы отфильтровывали, получали продукт с т. пл. $118\text{--}120\text{ }^{\circ}\text{C}$. По-

сле повторной кристаллизации получали бесцветные кристаллы соединения (1) с т. пл. 119–120 °С, $[\alpha]_D^{20} = -87.9$ (EtOH).

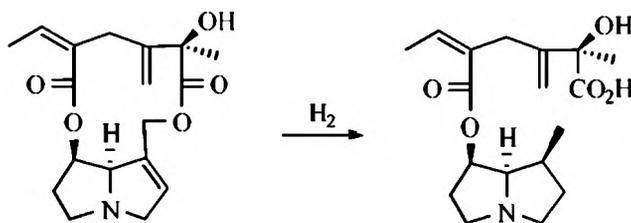
Гидрохлорид дибензоата платинецина (2). К охлажденной смеси 1 г платинецина и 10 мл пиридина прибавляли по каплям 4 г хлорангидрида бензойной кислоты, наблюдая растворение платинецина. Смесь выдерживали 24 ч при комнатной температуре, затем образовавшийся интенсивно-фиолетовый раствор выливали в холодную воду, кислый раствор промывали серным эфиром, затем насыщали 25%-ным раствором аммиака и экстрагировали эфиром. После отгонки растворителя остаток нагревали в вакууме на водяной бане для удаления пиридина, затем растворяли в этаноле и нейтрализовали раствором хлороводорода в спирте. После добавления к раствору сухого серного эфира гидрохлорид продукта выпадал в виде смолистой массы, превращающейся постепенно в кристаллический порошок. Получали 1.9 г гидрохлорида (2), который перекристаллизовывали из смеси спирта и серного эфира (бесцветный порошок, т. пл. 228–230 °С).

Ангидроплатинецин (3). Растворяли при охлаждении 5 г платинецина в 10 мл концентрированной серной кислоты и затем нагревали 4 ч на кипящей водяной бане. После охлаждения сернокислый раствор выливали на лед, водный раствор промывали серным эфиром, подщелачивали 50%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Остаток в виде светло-желтого масла перегоняли при атмосферном давлении и температуре 190–195 °С. Получали 3.3 г (выход 77%) соединения (3) в виде бесцветного подвижного масла. При повторной перегонки т. кип. 194–195 °С, $[\alpha]_D^{20} = -60.5$ (EtOH).

1 β -Бензонлоксиметил-7 β -хлор-8 α -пирролизидин (4). К 1 г мелко растертого соединения (1) прибавляли по каплям при охлаждении 2 г тионилхлорида. Постепенно темнеющую реакцию смесь нагревали на водяной бане в течение 1 ч, затем охлаждали и выливали на лед. Темный смолистый осадок отфильтровывали и промывали теплой водой (50–60 °С), фильтрат промывали серным эфиром, подщелачивали 25%-ным раствором аммиака и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Остаток в виде масла кристаллизовался при стоянии в вакуум-эксикаторе. Получали 0.7 г соединения (4), которое перекристаллизовывали из петролейного эфира (иглы, т. пл. 73–74 °С).

Коновалова Р.А, Орехов А.П. // Ж. общ. хим. – 1938. – Т. 8, Вып. 3. – С. 273-287.

Сенцифиллиновый эфир ретронсканола

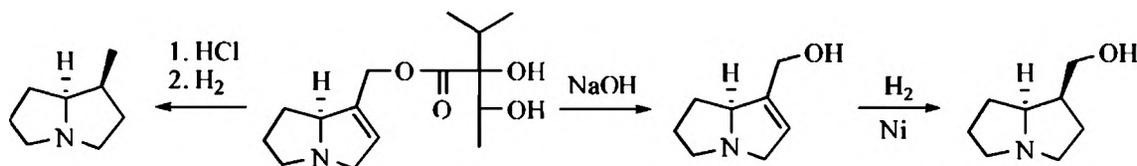


К 3.0 г сенцифиллина в 80 мл метанола прибавляли катализатор, приготовленный из 0.4 г хлорплатиновой кислоты по Адамсу, и полученную смесь подвергали гидрированию. Поглощение водорода вначале происходило довольно быстро, затем оно за-

медлялось и заканчивалось (~480 мл) через 6 ч. Раствор отфильтровывали от платины и упаривали до небольшого объема, осадок отфильтровывали и выделяли 1.6 г кристаллического вещества с т. пл. 189–190 °С. Сырой продукт перекристаллизовывали из 30 мл этанола, получали бесцветные игольчатые кристаллы с т. пл. 190–192 °С. После повторной перекристаллизации из спирта т. пл. 193–194 °С.

Коновалова Р., Данилова А. // Ж. общ. хим. – 1948. – Т. 18, Вып. 6. – С. 1198-1202.

Супинидин, (–)-гелиотридан, изоретронеканол



Супинидин. К раствору 2 г супинина (сложный эфир супинидина, выделен из среднеазиатского растения *Heliotropium supinum*) в 40 мл этанола добавляли 40 мл 20%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь нагревали 1.5 ч с обратным холодильником на кипящей водяной бане, после чего в вакууме (30 мм рт. ст.) отгоняли этанол, а остаток экстрагировали серным эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем эфир отгоняли. Оставшийся супинидин (0.9 г) в виде желтого масла перегоняли в вакууме (10 мм рт. ст.), т. кип. 158–159 °С, $[\alpha]_D^{20} = -9.5$ (EtOH). Щелочной раствор, оставшийся после извлечения супинидина эфиром, подкисляли 20%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции на конго и многократно извлекали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем эфир отгоняли. Остаток в виде образовавшейся кристаллической массы перекристаллизовывали из смеси хлороформа и петролейного эфира. Получали 0.8 г трахелантиновой кислоты в виде рацемата.

(–)-Гелиотридан. К 3 г супинина добавляли 1 М раствор соляной кислоты до кислой реакции на конго. К полученному раствору добавляли катализатор, приготовленный из 0.5 г хлорплатиновой кислоты по Адамсу, и реакционную смесь перемешивали при небольшом избыточном давлении в атмосфере водорода в течение 2 ч (до прекращения поглощения водорода, ~500 мл водорода поглотилось). Кислый раствор отфильтровывали от платины и многократно извлекали эфиром. После отгонки эфира получали закристаллизовавшееся масло, являющееся рацемической трахелантиновой кислотой, т. пл. 93–94 °С (из смеси хлороформа и петролейного эфира). Кислый раствор, из которого была извлечена кислота, обрабатывали избытком 40%-ного раствора NaOH и извлекали серным эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем эфир отгоняли с дефлегматором. Оставшееся масло перегоняли при атмосферном давлении. Получали 1.1 г (–)-гелиотридана.

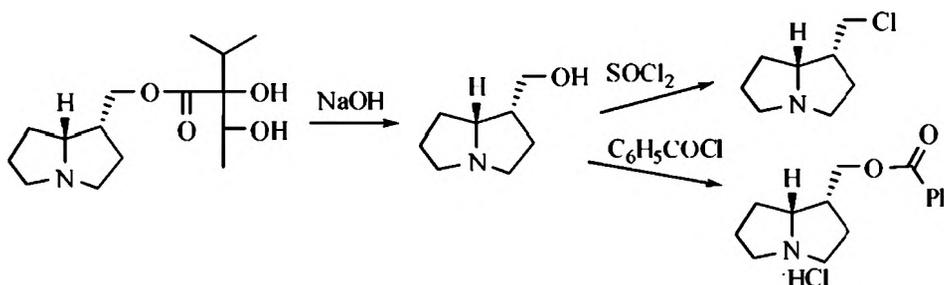
Изоретронеканол. Смесь 0.8 г супинидина, 25 мл этанола и 1 г никеля Ренея встряхивали в атмосфере водорода при небольшом избыточном давлении до прекращения поглощения водорода. Реакционную смесь отфильтровывали от катализатора, подкисляли 1 М соляной кислотой до кислой реакции на конго и концентрировали в вакууме до небольшого объема. Остаток подщелачивали 20%-ным раствором NaOH и экстра-

гировали серным эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем эфир отгоняли. Остаток перегоняли в вакууме, получали 0.5 г изоретронеканола в виде закристаллизовавшегося масла, т. пл. пикрата 193–194 °С.

Меньшиков Г.П., Гуревич Е.Л. // Ж. общ. хим. – 1949. – Т. 19. Вып. 7. – С. 1382-1386.

3.2.3. Производные *D*-гелиотридана и *L*-псевдогелиотридана

D-Изоретронеканол, 1 α -хлорметил-8 β -пирролизидин, гидрохлорид бензоата *D*-изоретронеканола



***D*-Изоретронеканол.** К 30 г линделофина (сложный эфир *D*-изоретронеканола, выделен из среднеазиатского растения *Lindelofa anchusoides*) добавляли 300 мл 5%-ного раствора NaOH. Смесь нагревали с обратным холодильником на кипящей водяной бане 2 ч. После охлаждения раствор насыщали карбонатом калия и экстрагировали серным эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем эфир отгоняли. Остаток два раза перегоняли в вакууме. После второй перегонки (т. кип. 139–140 °С при 8 мм рт. ст.) получали 13 г *D*-изоретронеканола в виде бесцветного закристаллизовавшегося масла (т. пл. 40–41 °С; $[\alpha]_D = +79.1$ (EtOH)). Щелочной раствор, из которого было извлечено основание, подкисляли серной кислотой и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем эфир отгоняли. Кристаллический остаток, являющийся трахелантиновой кислотой, перекристаллизовывали несколько раз из смеси хлороформа и петролейного эфира, т. пл. 94–95 °С.

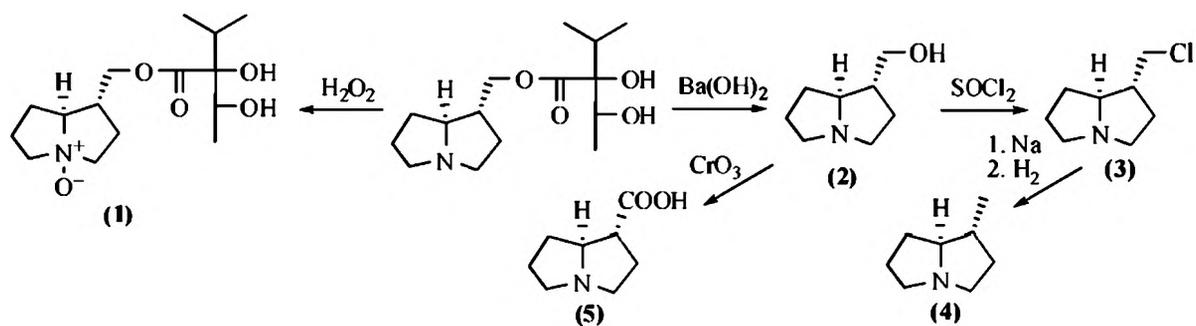
1 α -Хлорметил-8 β -пирролизидин. К 3.4 г *D*-изоретронеканола прибавляли при охлаждении (баня со смесью льда и соли) по каплям в течение 30 мин 11 г тионилхлорида. Смесь оставляли в охлажденном состоянии на несколько часов до полного растворения субстрата, затем раствор нагревали 30 мин на кипящей водяной бане, охлаждали и выливали на лед. Водный раствор фильтровали, подщелачивали 40%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем эфир отгоняли с дефлегматором. Остаток перегоняли в вакууме. После второй перегонки (т. кип. 94–95 °С при 7 мм рт. ст.) получали 3.0 г продукта в виде бесцветного подвижного масла, $[\alpha]_D = +123$.

Гидрохлорид бензоата *D*-изоретронеканола. К раствору 7.5 г *D*-изоретронеканола в 75 мл сухого хлороформа прибавляли по каплям 11 г хлорангидрида бензойной кислоты. Реакционную смесь нагревали на кипящей водяной бане 1.5 ч, затем охлаждали и добавляли абсолютный эфир. Закристаллизовавшееся масло отфильтровывали, получа-

ли 15 г продукта. После перекристаллизации из безводного ацетона т. пл. 180–181 °С, $[\alpha]_D^{20} = +50.7$ (EtOH).

Лабенский А.С., Меньшиков Г.П. // Ж. общ. хим. – 1948. – Т. 18, Вып. 10. – С. 1836–1842.

N-Окись трахелантамина, трахелантамидин, 1 α -хлорметил-8 α -пирролизидин, L-псевдогелиотридан, трахелантамидиновая кислота



N-Окись трахелантамина (1). К 3 г трахелантамина (сложный эфир трахелантамидина, выделен из среднеазиатского растения семейства бурачниковые *Trachelanthus korolkovi*) добавляли 22 мл 3%-ного раствора перекиси водорода. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на трое суток, затем подщелачивали концентрированным раствором аммиака до сильнощелочной реакции, и чтобы извлечь непрореагировавшее основание, многократно извлекали серным эфиром. Затем раствор экстрагировали хлороформом. Хлороформный экстракт сушили сульфатом натрия, затем растворитель отгоняли. Оставшуюся кристаллическую массу два раза перекристаллизовывали из ацетона. Получали 2.2 г продукта в виде белоснежных игл, т. пл. 166–167 °С. Из эфирного раствора после отгонки извлекали 0.4 г непрореагировавшего исходного вещества.

Трахелантамидин (2). Смесь 15 г трахелантамина и 50 г октагидрата гидроксида бария в 250 мл воды кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Через горячий раствор пропускали ток углекислого газа до полного осаждения бария. Карбонат бария отфильтровывали и несколько раз промывали в фарфоровой чашке горячей водой. Фильтрат и промывные воды объединяли и концентрировали в вакууме (15–20 мм рт. ст.) до объема ~80 мл. Концентрат подкисляли до сильноокислой реакции на конго 10%-ным раствором соляной кислоты и экстрагировали эфиром. Из эфирного раствора получали трахелантиновую кислоту. Кислый раствор, из которого была извлечена кислота, обрабатывали большим избытком 40%-ного раствора NaOH и экстрагировали хлороформом. Хлороформный экстракт сушили сульфатом натрия, затем растворитель отгоняли, сначала при атмосферном давлении, затем в вакууме. Остаток в виде густого желтого масла перегоняли в вакууме. Получали 5.8 г соединения (2) в виде густого бесцветного масла (т. кип. 114–115 °С при 3 мм рт. ст.; $[\alpha]_D^{20} = -12.9$ (EtOH)).

1 α -Хлорметил-8 α -пирролизидин (3). К раствору 5 г трахелантамидина (2) в 20 мл сухого хлороформа медленно при охлаждении ледяной водой прибавляли 13 г све-

жеперегнанного тионилхлорида (реакция сильно экзотермична). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 1 ч, затем нагревали 1 ч с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Избыточный реагент и растворитель отгоняли в вакууме, остаток охлаждали и обрабатывали большим количеством холодной воды. Полученный таким образом кислый водный раствор 2 раза промывали эфиром, затем к нему прибавляли большой избыток 40%-ного раствора NaOH. Выделившееся в виде масла основание экстрагировали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем эфир отгоняли с дефлегматором. Оставшееся масло перегоняли в вакууме (8 мм рт. ст.), т. кип. 86–88 °С. Получали 3.9 г соединения (3) в виде бесцветного подвижного масла, $[\alpha]_D = -16.5$.

I.-Псевдогелиотридан (4). К раствору 5 г соединения (3) в 300 мл изоамилового спирта быстро прибавляли 16 г металлического натрия. После того как весь натрий прореагировал (к концу процесса колбу подогревали на сетке), содержимое колбы охлаждали, осторожно обрабатывали 5%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции на конго, и от кислого раствора с водяным паром отгоняли изоамиловый спирт. Оставшийся кислый раствор обрабатывали избытком 40%-ного раствора NaOH. Выделившееся в виде масла основание отгоняли с водяным паром, дистиллят насыщали 40%-ным раствором NaOH и выделившееся масло экстрагировали эфиром. Экстракт сушили гидроксидом калия, затем эфир отгоняли с дефлегматором. Оставшееся почти бесцветное масло перегоняли при атмосферном давлении при 155–160 °С. Поскольку полученное основание содержало следы исходного соединения, оно было подвергнуто довосстановлению. Для этого его обрабатывали небольшим избытком 5%-ного раствора соляной кислоты, к полученному раствору добавляли катализатор, приготовленный из 0.5 г хлорплатиновой кислоты по Адамсу. Реакционную смесь перемешивали при небольшом избыточном давлении в атмосфере водорода в течение 3 ч (поглощение водорода было незначительным). Отфильтрованный от платины раствор обрабатывали большим избытком 40%-ного раствора NaOH, выделившееся масло экстрагировали эфиром. Экстракт сушили гидроксидом калия, затем эфир отгоняли с дефлегматором. Оставшееся почти бесцветное масло перегоняли при атмосферном давлении при 159–160 °С. Получали 2.8 г соединения (4), $[\alpha]_D = -8.3$.

Трахелантамидиновая кислота (5). К раствору 9 г основания (2) в разбавленной серной кислоте (2.7 г концентрированной кислоты и 36 мл воды) добавляли окисляющую смесь, полученную из 5.5 г хромового ангидрида, 6.5 г концентрированной серной кислоты и 70 мл воды. Реакционную смесь нагревали 30 мин на водяной бане при 50–60 °С, затем кипятили с обратным холодильником 30 мин, после чего добавляли вторую порцию такой же окисляющей смеси, взятой в таком же количестве. Смесь кипятили с обратным холодильником 2 ч, затем для удаления избытка окислителя добавляли раствор оксида серы (IV), после чего добавляли избыток гидроксида бария. Выпавшие соли отфильтровывали и промывали горячей водой. Промывные воды объединяли с основным раствором и через полученный раствор пропускали ток углекислого газа для осаждения гидроксида бария. Выпавший карбонат бария отфильтровывали и промывали водой. Фильтрат и промывные воды объединяли и полностью упаривали в вакууме (20 мм рт. ст.). Сухой кристаллический остаток трижды перекристаллизовывали из смеси спирта и ацетона 1:1. Получали 8.1 г соединения (5)

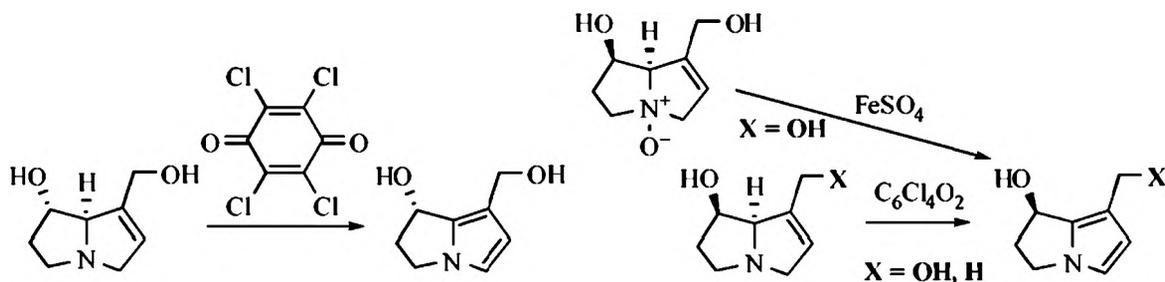
в виде тонких белоснежных игл (т. пл. 214.5–215.5 °С, вещество кристаллизуется с одной молекулой воды, которую отщепляет при нагревании до 110 °С; $[\alpha]_D = -43.3$ (H₂O)).

Меньшиков Г.П., Бородина Г.М. // *Ж. общ. хим.* – 1945. – Т. 15. Вып. 3. – С. 225-236.

Меньшиков Г.П. // *Ж. общ. хим.* – 1946. – Т. 16. Вып. 8. – С. 1311-1315.

3.2.4. Получение производных 2,3-дигидро-1*H*-пирролизина

1α-Гидрокси-7-гидроксиметил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин,
1β-гидрокси-7-гидроксиметил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин,
1β-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин



Раствор 0.93 г гелиотридина в 300 мл хлороформа смешивали с раствором 1.47 г 2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинона в 350 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли на 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли при перемешивании 40 мл насыщенного раствора карбоната калия и 10 г карбоната свинца. Реакционную смесь перемешивали 45 мин, затем фильтровали через слой кизельгура. Водный слой фильтрата отделяли и экстрагировали хлороформом (4x50 мл). К объединенному органическому слою добавляли 1.0 г боргидрида натрия в 50 мл воды и смесь энергично перемешивали в течение 1 ч. Затем слои разделяли, водный слой насыщали карбонатом калия и экстрагировали хлороформом (4x50 мл). Объединенный хлороформный слой сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Получали 0.64 г бесцветного масла, кристаллизующегося при стоянии. Возгонкой при 75 °С (1 мм рт. ст.) и последующей кристаллизацией из бензола получали 0.31 г чистого 1α-гидрокси-7-гидроксиметил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизина (бесцветные пластинки, т. пл. 91–93.5 °С; $[\alpha]_D^{22} = +35$ (с 1.0, EtOH), $[\alpha]_D^{22} = -53.5$ (с 1.0, CHCl₃)).

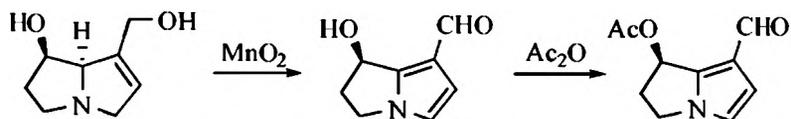
Аналогично из 0.93 г ретронцина и 1.47 г 2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинона получали 0.849 г сырого кристаллического продукта серого цвета. Возгонкой при 75 °С (1 мм рт. ст.) и последующей кристаллизацией из бензола получали чистый 1β-гидрокси-7-гидроксиметил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин (бесцветные пластинки, т. пл. 91–93 °С; $[\alpha]_D^{20} = -35$ (с 1.0, EtOH), $[\alpha]_D^{24} = +53$ (с 1.0, CHCl₃)). Из 0.139 г дезоксиретронцина и 0.245 г 2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинона получали 0.090 г сырого продукта. Возгонкой при 80 °С (1.5 мм рт. ст.) и последующей кристаллизацией из гексана получали чистый 1β-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин (иглы, т. пл. 64–64.5 °С; $[\alpha]_D^{24} = -35$ (с 1.0, EtOH)).

В другом варианте в качестве субстрата использовали *N*-окись алкалоида. Так смесь 100 мг гептагидрата сульфата железа (II) и 70 мг фторида натрия в 2 мл абсолютного метанола осторожно кипятили 1 мин, затем добавляли при перемешивании к горячему раствору 100 мг *N*-окиси ретронецина в 1 мл метанола, еще через 10 с к образовавшейся смеси добавляли 110 мл абсолютного эфира и ~400 мг ионообменной смолы в OH-форме, промытой метанолом. Смесь перемешивали в течение 0.5 мин, затем быстро фильтровали через бумажный фильтр и концентрировали досуха на теплой водяной бане, сначала в потоке азота, затем в вакууме. Остаток повторно растворяли в 15 мл эфира и снова быстро упаривали при пониженном давлении и небольшом нагреве. Получали 57.4 г (выход 64%) бесцветной смолистой массы, кристаллизующейся при стоянии. Перекристаллизацией из смеси абсолютного эфира и легкого петролейного эфира получали очищенный 1β-гидрокси-7-гидроксиметил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин (призмы, т. пл. 84.5 °C; $[\alpha]_D^{20} = -41.5$ (с 2.27, MeOH), $[\alpha]_D^{24} = +41$ (с 1.38, CHCl₃)).

Mattocks A.R. // J. Chem. Soc. C. – 1969. – P. 1155-1162.

Culvenor C.C.J., Edgar J.A., Smith L.W., Tweeddale H.J. // Aust. J. Chem. – 1970. – Vol. 23. – P. 1853-1867.

**(*R*)-1-Гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-карбальдегид (гидроксиданаидал),
(*R*)-1-ацетокси-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-карбальдегид**



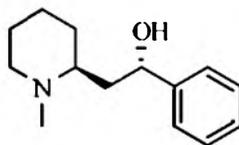
К 1120 мг (7.22 ммоль) ретронецина в 15 мл хлористого метилена, находящимся в 30 мл сосуде из пирекса для микроволновой печи, добавляли при перемешивании 1250 мг (14.43 ммоль, 2.0 экв.) диоксида марганца. Суспензию перемешивали 10 с перед тем, как ее подвергали микроволновому нагреву в течение 10 мин при 100 °C. Смесь охлаждали, растворитель упаривали, остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (элюент – смесь петролейного эфира и этилацетата). Получали 681 мг (выход 63%) (*R*)-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-карбальдегида в виде масла желтого цвета, $[\alpha]_D^{25} = -2.45$ (MeOH).

Смесь 70.0 мг (0.46 ммоль) альдегида, 0.4 мл (11 экв.) пиридина и 0.6 мл (12 экв.) уксусного ангидрида в 5 мл сосуде из пирекса для микроволновой печи перемешивали 10 с перед тем, как ее подвергали микроволновому нагреву в течение 10 мин при 100 °C. Смесь охлаждали, подщелачивали насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали хлористым метиленом (2x10 мл). Объединенный органический слой сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент – смесь петролейного эфира и этилацетата). Получали 70.14 мг (выход 79%) ацетильного производного в виде масла желтого цвета.

Martinez S.T., Pinto A.C., Glasnov T., Kappe C.O. // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – P. 4181-4184.

ГЛАВА 4. МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА И ПИРИДИНА

Седамин



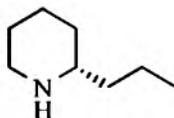
CAS Number. 497-88-1

Внешний вид. Плавится при 88–89 °С, образует гидрохлорид с т. пл. 205 °С.

Нахождение в природе. Седамин был найден Д.Г. Колесниковым и А.Г. Шварцманом в 1939 г в очитке едком. Позже он был выделен из того же растения наряду с никотином.

Применение. Седамин оказывает тонизирующее влияние на кишечник и вызывает послабляющий эффект.

Кониин



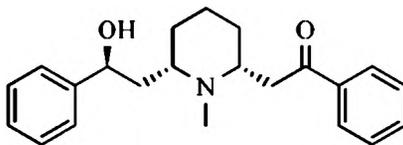
CAS Number. 458-88-8

Внешний вид. Бесцветная летучая жидкость с сильным запахом (т. кип. 165.7–165.9 °С, т. пл. 2 °С; плотность 0.844 г/см³; $[\alpha]_D = +15.7$). Кониин является вторичным основанием. Легко растворим в большинстве органических растворителей, растворим в воде (~1%), в холодной воде растворимость больше чем в горячей.

Нахождение в природе. Кониин ((2S)-2-пропилпиперидин), главный алкалоид растения умеренного климата семейства зонтичных *Conium maculatum* (болиголов), в чистом виде был получен в 1881 г Гофманом, который установил его состав и строение. Алкалоид находится во всех частях растения, богаче всего им плоды до их полного созревания (~1%).

Применение. Кониин – сильно ядовитое вещество, вызывающее паралич окончаний двигательных нервов. Вначале возбуждает, а затем парализует центральную нервную систему. Другие алкалоиды, являющиеся производными 2-пропилпиперидина, гораздо менее токсичны.

Лобелин



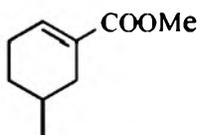
CAS Number. 90-69-7

Внешний вид. Кристаллизуется из спирта в виде игл (т. пл. 130–131 °С; $[\alpha]_D = -42.9$ (EtOH)). Плохо растворим в воде и петролейном эфире, хорошо растворим в хлороформе, бензоле и этаноле. Образует хорошо кристаллизующиеся соли. В медицине применяется гидрохлорид, т. пл. 182 °С.

Нахождение в природе. Лобелин является главным алкалоидом растений видов лобелии, встречающихся главным образом в Северной Америке.

Применение. В малых дозах лобелин способен возбуждать дыхание, поэтому применяется в случаях, когда нужно стимулировать дыхание. Алкалоид также применяется для измерения скорости кровотока.

Ареколин



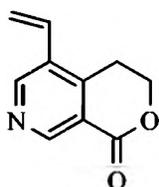
CAS Number. 63-75-2

Внешний вид. Бесцветное густое масло, не имеющее запаха, т. кип. 209 °С. Ареколин перегоняется с водяным паром, хорошо растворим в воде и обычных органических растворителях. Оптически неактивен. В медицине обычно применяется в виде гидробромида, т. пл. 167–168 °С.

Нахождение в природе. Ареколин является главной составной частью алкалоидной смеси (~0.1% веса сухого растения) пальмы *Areca Catechu*, произрастающей в Индии и на близлежащих островах.

Применение. Ареколин близок по действию к ацетилхолину. Он снижает кровяное давление, усиливает слюноотделение, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, а также уменьшение диаметра зрачка. В малых дозах возбуждает центральную нервную систему. Наиболее сильное влияние оказывает на пищеварительный канал. Применяется в ветеринарной практике в качестве слабительного и противоглистного средства.

Генцианин



CAS Number. 439-89-4

Внешний вид. Оптически неактивное основание. Кристаллизуется в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 79–80 °С. Легко растворяется в хлороформе и бензоле, труднее в этаноле и ацетоне.

Нахождение в природе. Генцианин был впервые выделен Н.Ф. Проскурниной в 1944 г из горечавки Кирилова. Позже был найден в других видах горечавки, широко распространенных в Закавказье и Средней Азии, и в золототысячнике обыкновенном.

Применение. Генцианин способствует подавлению кашля, судорог, снижению температуры, а также оказывает седативное и противовоспалительное действие.

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

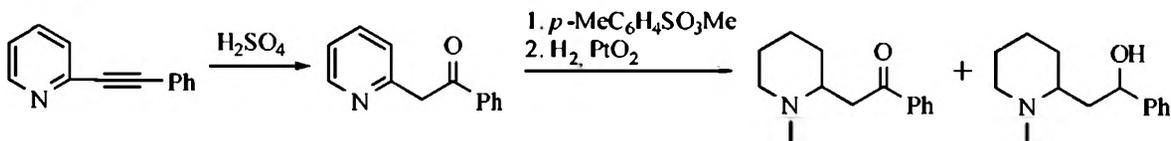
4.1. Получение моноциклических производных пиперидина и пиридина

Получение седамина

а. Воздушно-сухое, измельченное растение очиток едкий (*Sedum acre*), собранное в начале июля вблизи Харькова в количестве 10 кг, извлекали этанолом, подкисленным уксусной кислотой. Экстракт упаривали в вакууме при температуре, не превышающей 50 °С. Полученный остаток обрабатывали 1%-ным раствором соляной кислоты, жидкость фильтровали, подщелачивали 10%-ным раствором аммиака и многократно извлекали хлороформом. Объединенные хлороформные вытяжки в свою очередь извлекали 3%-ным раствором соляной кислоты. Полученный водный экстракт подщелачивали аммиаком и взбалтывали в делительной воронке с эфиром. Эфирный слой отделяли, сушили сульфатом натрия, фильтровали и растворитель упаривали. Получали 20 г (выход 0.2%) суммы алкалоидов в виде маслянистой жидкости красновато-бурого цвета. Полученную сумму алкалоидов растворяли в небольшом количестве бензола и раствор по каплям приливали к двадцатикратному по весу количеству петролейного эфира. После продолжительного отстаивания светло-желтый раствор отделяли от выпавшего смолистого осадка и оставляли стоять для свободного испарения растворителя, при этом наблюдалось осаждение кристаллов на дно и стенки сосуда. Осадок собирали, растирали с холодным петролейным эфиром, а затем перекристаллизовывали из кипящего петролейного эфира (т. кип. 35–45 °С), из которого при охлаждении алкалоид выпадал в виде игл. После трехкратной перекристаллизации с выходом 0.006% к воздушно-сыхому материалу получали седамин с т. пл. 86–87 °С. $[\alpha]_D^{20} = -56.8$ (MeOH).

Колестников Д.Г., Шварцман А.Г. // *Ж. общ. хим.* – 1939. – Т. 9. – С. 2156-2157.

б.



К 64.5 мл концентрированной серной кислоты и 71 мл воды добавляли 31.6 г 1- α -пиридил-2-фенилацетилена (получен конденсацией α -пиколина и бензальдегида с последующими бромированием и дегидробромированием) и реакционную смесь нагревали 20 мин на кипящей водяной бане. После охлаждения добавляли 64.5 мл воды, раствор подщелачивали водным аммиаком и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт выдерживали над хлоридом натрия, фильтровали и растворитель упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (0.6 мм рт. ст.) при 130–135 °С. Получали масло желтого цвета, кристаллизующееся при охлаждении, т. пл. 51 °С. После возгонки и перекристаллизации из смеси эфира и гексана получали 29.7 г (выход 85.5%) 2-фенацилпиридина, т. пл. 58–59 °С.

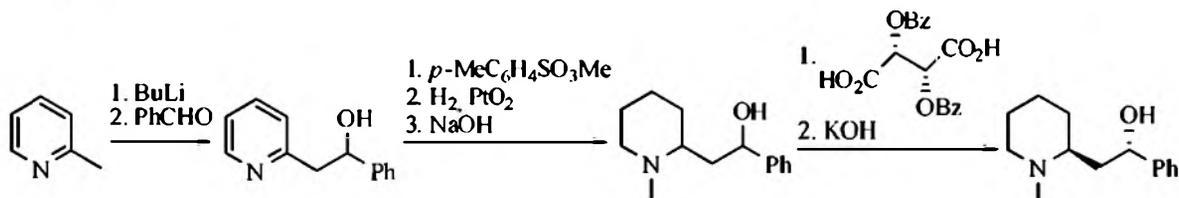
К раствору 17.3 г 2-фенацилпиридина в 32 мл бензола добавляли 26.2 г метилового эфира *para*-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь кипятили 1 ч (через несколько минут смесь приобретала красное окрашивание и наблюдалось образование кристаллов), затем добавляли 100 мл бензола, охлаждали и отделяли кристаллический продукт. После перекристаллизации из смеси метанола и эфира получали 21.8 г мето-*para*-толуолсульфоната 2-фенацилпиридина в виде призм желтоватого цвета, т. пл. 149–150 °С.

К раствору 17.3 г полученной соли в 170 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.2 г диоксида платины и полученную смесь гидрировали водородом 30 ч при комнатной температуре и давлении 3.4 атм. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 150 мл воды, подщелачивали NaOH и экстрагировали несколько раз эфиром. Объединенный эфирный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Получали 9.27 г желтоватого масла, кипящего при 125–130 °С (0.2 мм рт. ст.). Его растворяли в 50 мл метанола и полученный раствор добавляли к горячему раствору 13 г пикриновой кислоты в 100 мл метанола. Реакционную смесь кипятили 15 мин, затем охлаждали. Кристаллический пикрат (10.4 г) отделяли, после перекристаллизации из кипящего метанола т. пл. 159–160 °С. Пикрат (2.0 г) встряхивали в делительной воронке с разбавленной соляной кислотой и эфиром. Водный раствор отделяли, нейтрализовали карбонатом калия и экстрагировали несколько раз эфиром. Объединенный эфирный экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Оставшееся масло желтого цвета перегоняли в вакууме (0.6–0.8 мм рт. ст.) при 125–130 °С, получали 0.837 г сырого 1-метил-2-фенацилпиперидина. Его растворяли в абсолютном эфире и раствор насыщали газообразным хлороводородом. Белое смолистое вещество отделяли, кристаллизовали из смеси этанола и ацетона, а затем перекристаллизовывали несколько раз из смеси этанола и эфира. Получали гидрохлорид 1-метил-2-фенацилпиперидина в виде бесцветных призм, т. пл. 166–167 °С.

Маточник после отделения пикрата разбавляли водой, сильно подкисляли соляной кислотой и экстрагировали несколько раз серным эфиром для удаления пикриновой кислоты. Водный раствор подщелачивали NaOH и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Оставшееся масло перегоняли в вакууме (1.7–2.0 мм рт. ст.) при 165–170 °С, получали 3.4 г кристаллизующегося при стоянии сырого 1-метил-2-(β -гидрокси- β -фенилэтил)пиперидина. После нескольких перекристаллизаций из петролейного эфира получали чистый продукт в виде бесцветных пластин, т. пл. 88 °С.

Murion L., Lavigne R., Lemay L. // Can. J. Chem. – 1951. – Vol. 29, No. 5. – P. 347-351.

6.



К перемешиваемой суспензии 3.8 г (0.54 моль) лития в 100 мл абсолютного эфира добавляли раствор 41.1 г (0.30 моль) *n*-бутилбромида в 50 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь выдерживали при температуре 10–15 °С до полного растворения лития. Полученный раствор бутиллития охлаждали до –30 °С и при перемешивании добавляли раствор 22.3 г (0.24 моль) α -пиколина в 50 мл абсолютного эфира. После полного добавления смесь перемешивали еще 15 мин, затем охлаждали до –70 °С и добавляли при перемешивании охлажденный раствор 21.2 г (0.20 моль) бензальдегида в 50 мл абсолютного эфира, поддерживая температуру реакционной смеси ~–70 °С. После полного добавления смесь перемешивали при этой температуре еще 1 ч, затем оставляли на ночь, позволяя ей постепенно достичь комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли 2 М раствором соляной кислоты, водный слой отделяли, подщелачивали 20%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром (8x100 мл). Объединенный экстракт сушили, затем растворитель упаривали. Получали 15.25 г (выход 38.4%) фенил-(2-пиколил)-карбинола в виде кристаллов, которые перекристаллизовывали из легкого петролейного эфира до достижения т. пл. 110 °С.

Фенил-(2-пиколил)-карбинол (3.42 г, 0.017 моль) растворяли в 7 мл сухого бензола при нагревании. Затем к раствору добавляли 7.8 г метилового эфира *para*-толуолсульфокислоты, при этом сразу же наблюдали образование белого осадка. Реакционную смесь кипятили 1 ч, затем охлаждали и кристаллический осадок отфильтровывали. Получали 5.63 г (выход 85%) соли, которую перекристаллизовывали из смеси метанола и эфира. К раствору 5.04 г (0.013 моль) этой соли в 100 мл этанола добавляли 100 мг диоксида платины и полученную смесь гидрировали водородом при перемешивании 20 ч при комнатной температуре и давлении 30 атм. По окончании гидрирования катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. Масляный остаток (5.0 г, выход 99%) растворяли в 60 мл воды, образовавшийся раствор подщелачивали 20%-ным раствором NaOH и экстрагировали эфиром (5x100 мл). Объединенный экстракт сушили, затем растворитель упаривали. К оставшемуся маслу добавляли легкий петролейный эфир, при этом образовался кристаллический осадок (\pm)-седамина. Его отделяли (0.85 г, выход 30%) и перекристаллизовывали из легкого петролейного эфира, т. пл. 88–89 °С. Из маточника извлекали (\pm)-изоседамин, пару диастереомеров седамина.

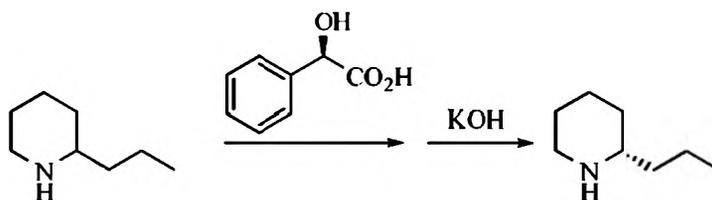
(\pm)-Седамин (6.0 г, 0.027 моль) и (–)-дibenзоил-*L*-винную кислоту (9.8 г, 0.027 моль) растворяли в 35 мл метанола. К полученному раствору добавляли при нагревании 30 мл воды, а затем реакционную массу охлаждали. Выделившиеся кристаллы отфильтровывали, кристаллизовали несколько раз из смеси спирта и воды, после чего сушили в вакууме (15 мм рт. ст.) при комнатной температуре над концентрированной серной

кислотой. Получали 6.80 г (выход 88%) моногидрата дибензоил-*L*-тарtrate (–)-седамина (т. пл. 134–135 °С; $[\alpha]_D^{22} = -91.1$ (EtOH)).

К 6.80 г (0.0114 моль) моногидрата дибензоил-*L*-тарtrate (–)-седамина добавляли 100 мл 2 М раствора KOH и реакционную смесь экстрагировали эфиром. Экстракт сушили, затем растворитель упаривали. Остаток несколько раз кристаллизовали из легкого петролейного эфира, получали 2.25 г (выход 90%) (–)-седамина (т. пл. 75 °С; $[\alpha]_D^{21} = -88.4$ (EtOH)).

Beyerman H.C., Eveleens W., Muller Y.M.F. // Rec. Trav. Chim. – 1956. – Vol. 75. – P. 63-74.

Получение (+)-кониина из рацемата



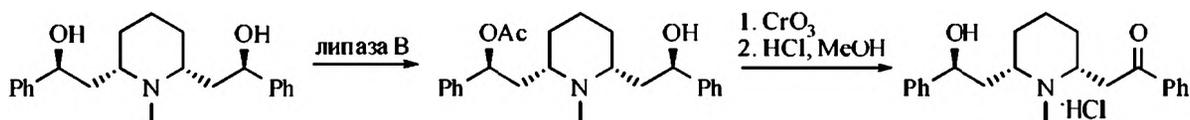
(±)-Кониин (6.35 г) и (–)-миндальную кислоту (7.6 г) смешивали при охлаждении и добавляли 20 мл метанола. Смесь нагревали до образования раствора, затем охлаждали и добавляли 45 мл абсолютного эфира (через несколько минут наблюдали выпадение кристаллов). Реакционную массу выдерживали 22 ч при 0 °С, затем кристаллы отфильтровывали и сушили в вакууме. Получали 5.68 г сырого продукта. Его (10 г) растворяли в 30 мл метанола, затем раствор охлаждали и добавляли 60 мл абсолютного эфира. Реакционную массу выдерживали 22 ч при 0 °С, затем кристаллы отфильтровывали и сушили в вакууме. Получали 9.1 г соли (–)-миндальной кислоты и (+)-кониина в виде игл (т. пл. 127.5 °С; $[\alpha]_D^{22} = -59.0$ (с 0.5, EtOH)).

Полученную соль (9.0 г) растворяли в 75 мл воды, охлаждали баней со льдом и медленно подщелачивали твердым гидроксидом калия. Образовавшийся (+)-кониин экстрагировали трижды эфиром, объединенный экстракт сушили KOH и эфир упаривали с дефлегматором в вакууме при комнатной температуре. Остаток перегоняли в вакууме (20 мм рт. ст.) при 65–66 °С. Получали 3.25 г (выход 79%) (+)-кониина (т. кип. 164 °С; $[\alpha]_D^{23} = +14.6$ (в чистом виде)).

Фильтрат после отделения кристаллов упаривали, получали сиропообразный остаток. Его растворяли в воде и подщелачивали KOH при охлаждении, получали продукт с т. кип. 164–165 °С, обогащенный (–)-изомером кониина. Соль (+)-миндальной кислоты и (–)-кониина и он сам могут быть получены из (±)-кониина аналогично вышеописанному.

Craig J.C., Pinder A.R. // J. Org. Chem. – 1971. – Vol. 36. – P. 3648-3649.

Получение (–)-лобелина



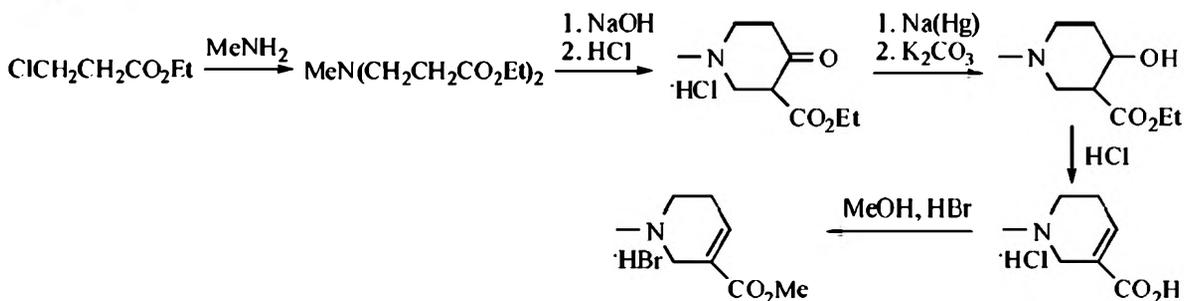
К раствору 100 мг (0.29 ммоль) лобеланидина (один из алкалоидов *Lobelia*) в 10 мл винилацетата добавляли иммобилизованную липазу фракции В из дрожжей *Candida antarctica* (3700 единиц). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 18 ч, затем фермент отфильтровывали, а фильтрат упаривали досуха. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент – смесь хлористого метилена и этанола 99:1). Получали 72.0 мг (выход 64%) моноацетата лобеланидина в виде бесцветного масла ($[\alpha]_D^{23} = -2.7$ (с 0.57, CHCl_3)) и 3.6 мг (выход 3%) диацетата лобеланидина в виде твердого вещества белого цвета.

К раствору 78 мг (0.204 ммоль) моноацетата лобеланидина в 5 мл ацетона, охлажденному до 0 °С, добавляли реагент Джонса (25 мг хромового ангидрида, 20 мкл серной кислоты и 70 мкл воды). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем разбавляли 30 мл хлороформа и медленно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до исчезновения окраски органической фазы. Органическую фазу отделяли, сушили и упаривали, получали промежуточный ацетат лобелина в виде масла. Его растворяли в 15 мл метанола и 8 мл 3 М соляной кислоты. Смесь кипятили в течение ночи, затем растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали перекристаллизацией. Получали 43 мг (выход 57%) гидрохлорида (–)-лобелина с характеристиками, идентичными коммерческому образцу соединения.

Chenevert R., Morin P. // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – Vol. 17. – P. 1837-1839.

Получение ареколина

a.



В 71.5 г сухого бензола пропускали при охлаждении проточной водой сухой метиламин до привеса в ~8 г и к полученному раствору, охлажденному льдом, добавляли 20 г этилового эфира 3-хлорпропионовой кислоты. Реакционную смесь нагревали в стальной ампуле 2.5 ч при температуре в бане 140 °С. После вскрытия ампулы осадок гидрохлорида метиламина отфильтровывали, бензол упаривали. Остаток перегоняли в вакууме, т. кип. 130–134 °С при 4 мм рт. ст. Получали 11.5 г (выход 68%) продукта.

Гидроксид натрия (3.8 г) растворяли при нагревании в 57 мл абсолютного изоамилового спирта, затем часть спирта вместе с образовавшейся водой отгоняли до температуры паров 127–128 °С. К охлажденному раствору алкоголята прибавляли 20 г полученного карбэтоксипроизводного диэтилметиламина. Реакционную смесь при интенсивном перемешивании нагревали на масляной бане, поддерживая равномерное кипение жидкости. Через 1–1.5 ч масса темно-желтая масса загустела, после чего ее

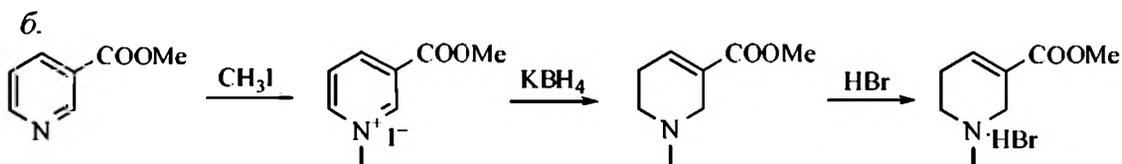
кипятили при перемешивании еще 0.5 ч, затем охлаждали и растворяли в 100 мл холодной воды. Слой изоамилового спирта отделяли, водный слой промывали эфиром, подкисляли при охлаждении соляной кислотой, подщелачивали поташом и многократно экстрагировали до отрицательной реакции эфирной вытяжки с хлорным железом. Эфирный раствор после сушки над поташом концентрировали до 100 мл и при охлаждении пропускали в него ток сухого хлороводорода. Выделяли гидрохлорид 1-метил-3-карбэтокси-4-пиперидона в виде густого вязкого масла, кристаллизующегося при долгом стоянии в вакуум-эксикаторе над КОН. Получали 4 г (выход 20%) продукта, т. пл. 127–129 °С. Лучший выход (71%) получали при конденсации в ксилоле, для чего к 4.5 г тонкоизмельченного металлического натрия под слоем 64 мл сухого ксилола прибавляли 45 г амина, реакцию конденсации проводили аналогично конденсации в изоамиловом спирте.

К подкисленному соляной кислотой раствору 30 г гидрохлорида 1-метил-3-карбэтокси-4-пиперидона в 225 мл воды, охлажденному до –3 °С, при интенсивном перемешивании, охлаждении и постоянном подкислении разбавленной соляной кислотой (1:1) прибавляли небольшими порциями ~670 г 5%-ной амальгамы натрия так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 4 °С. Восстановление продолжали ~6 ч, затем смесь насыщали твердым поташом и многократно экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, затем эфир отгоняли. Остаток перегоняли в вакууме, т. кип. 115–117 °С при 6 мм рт. ст. Получали 19 г (выход 75%) 1-метил-3-карбэтокси-4-оксипиперидина.

Смесь 18 г 1-метил-3-карбэтокси-4-оксипиперидина, 90 мл 24%-ного раствора соляной кислоты и кристаллик KI кипятили с обратным холодильником 25 ч, после чего соляную кислоту отгоняли в вакууме. К полученной кристаллической массе, пропитанной маслом, добавляли 15 мл абсолютного этанола и гидрохлорид арекаидина отфильтровывали, промывали небольшим количеством абсолютного этанола и сушили в вакуум-эксикаторе. Получали 9 г продукта. Из спиртового маточника, после удаления спирта в вакууме, при долгом стоянии выкристаллизовывался еще ~1 г вещества. Из оставшегося масла после повторного его кипячения с соляной кислотой получали еще ~1.7 г продукта. Общий выход гидрохлорида арекаидина ~11.5 г (67%), т. пл. 250.5–252 °С.

Гидрохлорид арекаидина (11 г) и абсолютный метанол (121 г), содержащий 10% хлороводорода, нагревали с обратным холодильником на водяной бане при 67–68 °С в течение 16 ч. Спирт и хлористый водород отгоняли в вакууме, остаток при охлаждении обрабатывали насыщенным раствором поташа до щелочной реакции и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. К эфирному раствору ареколина при охлаждении прибавляли 10%-ный раствор бромоводорода в абсолютном метаноле до слабокислой реакции, при этом образовывался гидробромид в виде быстро кристаллизующегося масла. Кристаллический осадок отфильтровывали и промывали абсолютным эфиром. После перекристаллизации из абсолютного этанола и сушки в вакуум-эксикаторе получали 10 г (выход 70%) гидробромид ареколина, т. пл. 168.5–169.5 °С (природный гидробромид ареколина имеет т. пл. 170.5–171.5 °С).

Данкова Т.Ф., Сидорова Е.А., Преображенский Н.А. // Ж. общ. хим. – 1941. – Т. 11, Вып. 11. – С. 934-938.



К раствору 27.4 г (0.2 моль) метилового эфира никотиновой кислоты в толуоле прибавляли при охлаждении 42.6 иодметана и нагревали при 65 °С в течение 8 ч, затем реакционную массу охлаждали. Выпавший иодметилат отфильтровывали, промывали сухим бензолом и сушили на воздухе. Получали 38.5 г (выход 69%) кристаллического продукта, т. пл. 125–128 °С.

Растворяли 38.5 г полученного иодметилата в 40 мл воды под слоем 70 мл бензола и поддерживая температуру 35–38 °С, при интенсивном перемешивании приливали свежеприготовленный раствор 9.2 г боргидрида калия (СОВ 97.5%) в 80 мл воды. Реагент прибавляли 35 мин, поддерживая рН 7.5–8.0 добавлением 7.5 мл 50%-ного раствора поташа, затем смесь встряхивали и немедленно отделяли бензольный слой. Водный слой экстрагировали бензолом (2x30 мл). Бензольные вытяжки присоединяли к основному бензольному раствору. К органическому раствору добавляли 25 мл воды и при перемешивании, поддерживая температуру 20–22 °С, подкисляли 35 мл разбавленной соляной кислоты (1:1) до кислой реакции на конго, после чего перемешивали содержимое колбы в течение 2 ч. Кислый водный слой отделяли, бензольный промывали два раза небольшими порциями воды, которые присоединяли к основному водному раствору. Затем при перемешивании и температуре 20–22 °С подщелачивали водный раствор гидрохлорида ареколина под свежей порцией 50 мл бензола твердым поташом по фенолфталеину. Бензольный слой отделяли, водный слой экстрагировали бензолом (2x30 мл). Объединенный органический экстракт упаривали в вакууме водоструйного насоса. Остаток фракционировали в вакууме (5 мм рт. ст.), отбирая фракцию с т. кип. 80–82 °С. Получали ареколин с выходом 42.2%.

Водный раствор ареколина подкисляли 40%-ной бромистоводородной кислотой до рН 4.5 при температуре 25 °С. Раствор упаривали досуха на водяной бане при 50 °С. Остаток перекристаллизовывали из абсолютного спирта. Получали гидробромид ареколина с выходом 67.8%, т. пл. 169–173 °С.

Козелю И.А., Гаиева А.Я., Хмелевский В.И. // Хим.-фарм. журн. – 1976. – Т. 10, № 11. – С. 90-91.

Выделение генцианина

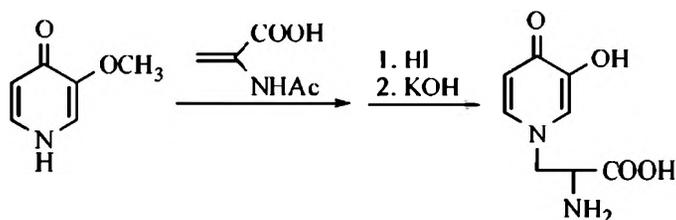
а. Мелкоразмолотое растение горечавка Кирилова в количестве 22.5 кг смачивали 10%-ным раствором аммиака до получения однородной по влажности массы и извлекали исчерпывающе дихлорэтаном в перколяторе. Раствор дихлорэтана экстрагировали 10%-ным раствором серной кислоты до исчезновения реакции на алкалоид с кремневольфрамовой кислотой. Кислые вытяжки подщелачивали аммиаком и извлекали эфиром. После отгонки эфира получали 46.5 г желтой порошкообразной массы, из которой после перекристаллизации из спирта выделяли 22.5 г (выход 0.1%) кристаллического генцианина, т. пл. 79–80 °С.

Проскурнина Н.Ф. // Ж. общ. хим. – 1944. – Т. 14, Вып. 11-12. – С. 1148-1152.

б. Размолотые корни ворсянки лазерной (1 кг) смачивали 5%-ным раствором аммиака и исчерпывающе извлекали дихлорэтаном. Органический экстракт извлекали многократно 10%-ной серной кислотой, подщелачивали 25%-ным раствором аммиака и экстрагировали вначале эфиром, затем хлороформом. После отгонки эфира до небольшого объема сумма алкалоидов выделялась в виде желтой полукристаллической массы. После отсасывания и промывания эфиром получали 1.5 г желтого порошка. После дальнейшего упаривания эфирного маточника выделяли 1.1 г смолистой массы, после упаривания хлороформа также выделяли 0.4 г смолистого вещества. При повторной очистки полученных смолистых алкалоидов растворением в разбавленной кислоте с последующим извлечением подщелоченных аммиаком растворов эфиром получали еще 0.3 г порошкообразного продукта желтого цвета. Весь извлеченный порошкообразный продукт (~0.2%) два раза промывали смесью эфира и петролейного эфира, получали 1.2 г слегка окрашенного генцианина, т. пл. 79–80 °С. Для дополнительной очистки 0.2 г алкалоида желтоватого цвета растворяли в 5 мл ацетона. К раствору добавляли несколько капель азотной кислоты (плотность 1.42 г/см³) до кислой реакции на конго. При трении стеклянной палочкой сразу образовывалась кристаллическая густая масса, которую отфильтровывали и промывали ацетоном. Полученный почти бесцветный нитрат растворяли в 3 мл воды, к водному раствору добавляли несколько капель 25%-ного раствора аммиака. Выделившийся в виде мелких бесцветных игл продукт перекристаллизовывали из 5 мл эфира и сушили в вакуум-эксикаторе. Получали 0.1 г генцианина с т. пл. 80.5 °С.

Рабинович М.С., Коновалова Р.А. // Ж. общ. хим. – 1948. – Т. 18, Вып. 8. – С. 1510-1516.

Получение лейценола



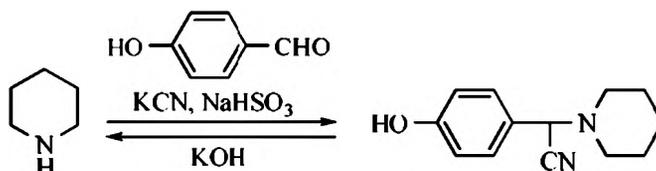
Суспензию 0.9 г 3-метокси-4-пиридола и 0.95 г 2-ацетидакриловой кислоты в 5 мл диоксана нагревали 5 ч при 95–100 °С. Диоксан удаляли в потоке воздуха в течение последнего часа нагрева. Реакционную смесь коричневого цвета растворяли в 20 мл водного раствора иодоводородной кислоты (плотность 1.50 г/см³) и полученный раствор кипятили 6 ч. Воду и избыток кислоты отгоняли в вакууме, остаток оставляли на ночь в вакуумном эксикаторе над КОН. Сухой остаток растворяли в 20 мл воды, раствор фильтровали и подщелачивали до pH ~5 добавлением разбавленного раствора КОН. Большую часть воды отгоняли в вакууме, остаток сушили в вакуумном эксикаторе. Твердый остаток промывали горячим метанолом (10x20 мл) на фильтре, чтобы удалить KI и побочные продукты. Нерастворившийся остаток красновато-коричневого цвета (425 мг) перекристаллизовывали путем упаривания

его водного раствора при комнатной температуре. Получали 380 мг (выход 25.5%) гемигидрата *DL*-лейценола в виде игл розового цвета, т. пл. 225–227 °С (с разложением). После двух аналогичных перекристаллизаций получали продукт белого цвета с т. пл. 227–228 °С (с разложением).

Adams R., Johnson J.L. // J. Am. Chem. Soc. – 1949. – Vol. 71. – P. 705-708.

Получение гиргенсонина

а.



К раствору 0.5 г 4-оксibenзальдегида и 1.25 мл 38%-ного раствора бисульфита натрия в 10 мл воды добавляли последовательно 0.35 г пиперидина и 0.3 г цианида калия. Реакционную смесь слегка подогревали, затем оставляли на несколько часов. Выпавшие кристаллы желтоватого цвета отделяли, промывали водой и растворяли в эфире. Раствор сушили поташом, фильтровали, эфир упаривали. Получали 0.5 г желтоватого масла, которое тотчас закристаллизовалось. После двукратной перекристаллизации из метанола получали совершенно бесцветные кристаллы гиргенсонина с т. пл. 147–148 °С.

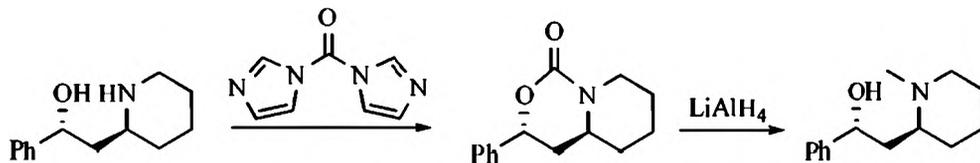
Для осуществления обратного процесса 3 г гиргенсонина в 20 мл 10%-ного раствора KOH нагревали в течение 5 мин до 60 °С. Пиперидин выделяли в виде гидрохлорида.

б. Измельченное растение *Girgensohnia oppositiflora* (26 кг), произрастающее в Туркмении, тщательно перколировали спиртом. Экстракт концентрировали в вакууме до густого сиропа при температуре в бане не выше 60 °С. Разбавленный водой раствор многократно извлекали хлороформом для удаления балластных веществ. затем подщелачивали 30%-ным раствором карбоната калия и снова многократно экстрагировали хлороформом. Хлороформный экстракт извлекали 5%-ным раствором серной кислоты, после чего кислый раствор обрабатывали поташом, экстрагировали хлороформом, а затем снова кислотой. К кислому раствору после разбавления его до 1.5 л постепенно прибавляли раствор поташа, при этом при взбалтывании воронки образовывался осадок в виде густой маслянистой массы желтоватого цвета. Водный раствор сливали, масло, осевшее на стенках воронки, отделяли, промывали его водой и растворяли в эфире. Эфирный раствор тщательно сушили поташом, фильтровали и упаривали на водяной бане. В остатке получали густое желтое масло, которое почти тотчас закристаллизовалось. Его перекристаллизовывали из эфира, получали 11.2 г гиргенсонина в виде желтоватых кристаллов с т. пл. 144–146 °С. После повторной перекристаллизации из бензола (с 1% спирта), а затем из метанола т. пл. 147–148 °С.

Юрашевский Н.К., Степанова Н.Л. // Ж. общ. хим. – 1946. – Т. 16, Вып. 1. – С. 141-144.

4.2. Превращения моноциклических производных пиперидина и пиридина

(3*R*,5*R*)-3-Фенилгексагидро-3*H*-пиридо[1,2-с][1,3]оксазин-1-он, (+)-седамин

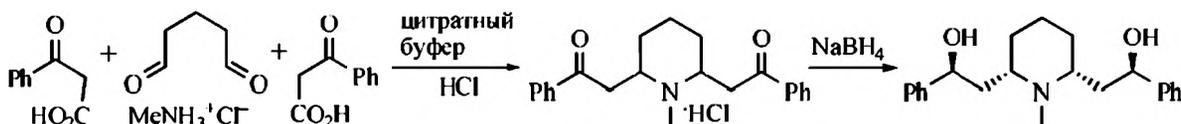


К раствору 106 мг (0.52 ммоль) норседамина в 2 мл ТГФ добавляли 101 мг (0.62 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли этилацетат и разбавленную соляную кислоту. Органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на 3 г силикагеля (элюент – этилацетат/петролейный эфир 3:7). Получали 71 мг (выход 59%) [1,3]оксазин-1-она (т. пл. 135–138 °С; $[\alpha]_D^{32} = +61.5$ (с 0.55, CHCl₃)).

К раствору 70 мг (0.3 ммоль) полученного соединения в 2 мл ТГФ добавляли в атмосфере азота 23 мг (0.6 ммоль) алюмогидрида лития. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем охлаждали и осторожно добавляли небольшое количество воды. Смесь фильтровали через слой цеолита, затем тщательно промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали, остаток очищали флэш-хроматографией на 2 г силикагеля, выделяли 5 мг неполярного побочного продукта (элюент – этилацетат/петролейный эфир 3:7) и 50 мг (выход 76%) (+)-седамина (элюент – метанол/хлороформ 1:4). Последний получали в виде вязкого масла, медленно кристаллизующегося при стоянии (т. пл. 57–59 °С; $[\alpha]_D^{29} = +80$ (с 1.2, EtOH)).

Bates R.W., Boonsombat J. // Org. Biomol. Chem. – 2005. – Vol. 3. – P. 520-523.

Гидрохлорид лобеланина, лобеланидин

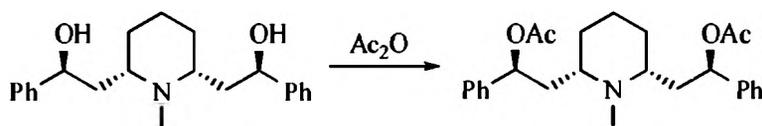


Смесь 2.29 г (13.9 ммоль) бензоилуксусной кислоты, 0.458 г (6.8 ммоль) гидрохлорида метиламина, 2.1 мл (5.2 ммоль) 25%-ного водного раствора глутарового альдегида и 200 мл 0.05 М цитратного буфера (рН 4.0) перемешивали 2 дня при комнатной температуре, затем промывали дважды гексаном, подкисляли 4 М раствором соляной кислоты до рН ~0.5 и перемешивали до образования осадка белого цвета. Его отфильтровывали, промывали небольшим количеством воды и сушили. Получали 0.878 г (выход 45%) сырого продукта, содержащего гидрохлориды *цис*- и *транс*-изомеров лобеланина в соотношении 85:15, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 0.803 г (2.16 ммоль) сырого гидрохлорида лобеланина в 8 мл метанола медленно добавляли 0.49 г (13 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли по каплям 6 М раствор соляной кислоты до pH ~1.5. Через несколько минут перемешивания начал образовываться белый кристаллический осадок. Смесь перемешивали 2 ч, кристаллы отфильтровывали и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный раствор экстрагировали хлороформом. После упаривания хлороформа получали 0.474 г (выход 65%) лобеланидина в виде кристаллического продукта белого цвета. Основной изомер эффективно выделяли в чистом виде перекристаллизацией.

Birman V.B., Jiang H., Li X. // Org. Lett. – 2007. – Vol. 9. – P. 3237-3240.

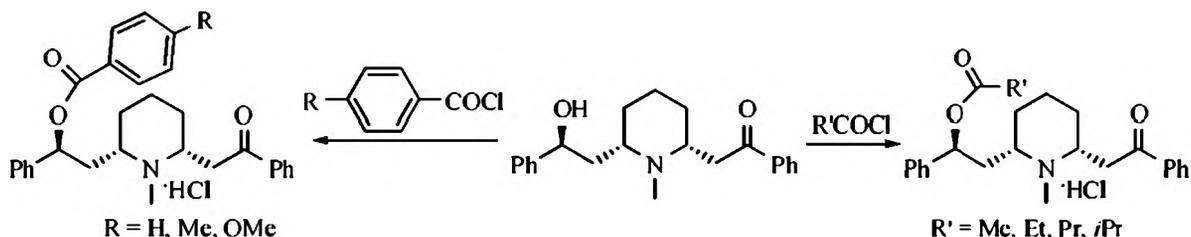
Диацетат лобеланидина



К раствору 200 мг (0.59 ммоль) лобеланидина в 5 мл пиридина добавляли 1 мл (10.5 ммоль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали, сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент – хлористый метилен). Получали 173 мг (выход 59%) диацетата лобеланидина в виде твердого вещества белого цвета, т. пл. 205–210 °С (с разложением).

Chenevert R., Morin P. // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – Vol. 17. – P. 1837-1839.

Гидрохлориды (2*S*,6*S*,2*R*)-2-[6-(2-бензонлокси-2-фенилэтил)-1-метилпиперидин-2-ил]-1-фенилэтанона, (2*S*,6*S*,2*R*)-2-[6-(2-(4-метилбензонлокси)-2-фенилэтил)-1-метилпиперидин-2-ил]-1-фенилэтанона, (2*S*,6*S*,2*R*)-2-[6-(2-(4-метоксибензонлокси)-2-фенилэтил)-1-метилпиперидин-2-ил]-1-фенилэтанона, (2*S*,6*S*,2*R*)-2-[6-(2-ацетокси-2-фенилэтил)-1-метилпиперидин-2-ил]-1-фенилэтанона, (2*S*,6*S*,2*R*)-2-[6-(2-пропионилокси-2-фенилэтил)-1-метилпиперидин-2-ил]-1-фенилэтанона, (2*S*,6*S*,2*R*)-2-[6-(2-бутирилокси-2-фенилэтил)-1-метилпиперидин-2-ил]-1-фенилэтанона, (2*S*,6*S*,2*R*)-2-[6-(2-изобутирилокси-2-фенилэтил)-1-метилпиперидин-2-ил]-1-фенилэтанона



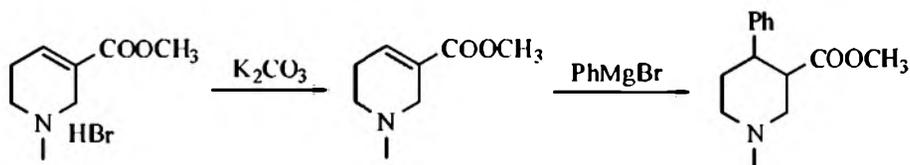
К перемешиваемому раствору 338 мг (1.0 ммоль) лобелина в 3 мл абсолютного ТГФ добавляли по каплям при 0 °С раствор 155 мг (1.1 ммоль) бензоилхлорида в 1 мл аб-

солютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при этой температуре 2 ч, затем выливали в 10 мл ледяной воды и экстрагировали хлороформом (2x10 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт перекристаллизовывали из этилацетата, получали 430 мг (выход 90%) продукта (вещество белого цвета, т. пл. 156–158 °С).

Аналогично с выходом 80–96% получали гидрохлориды других сложных эфиров лобелина: R = Me (т. пл. 99–100 °С (из эфира)), R = OMe (т. пл. 108–109 °С (из ацетона)), R' = Me (т. пл. 76–77 °С (из этилацетата)), R' = Et (т. пл. 45–46 °С (из эфира)), R' = Pr (т. пл. 66–67 °С (из эфира)), R' = iPr (71–72 °С (из эфира)).

Hojahmat M., Horton D.B., Norrholm S.D., Miller D.K., Grinevich V.P., Deaciuc A.G., Dvoskin L.P., Crooks P.A. // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18. – P. 640-649.

Ареколин, 1-метил-3-карбометокси-4-фенилпиперидин

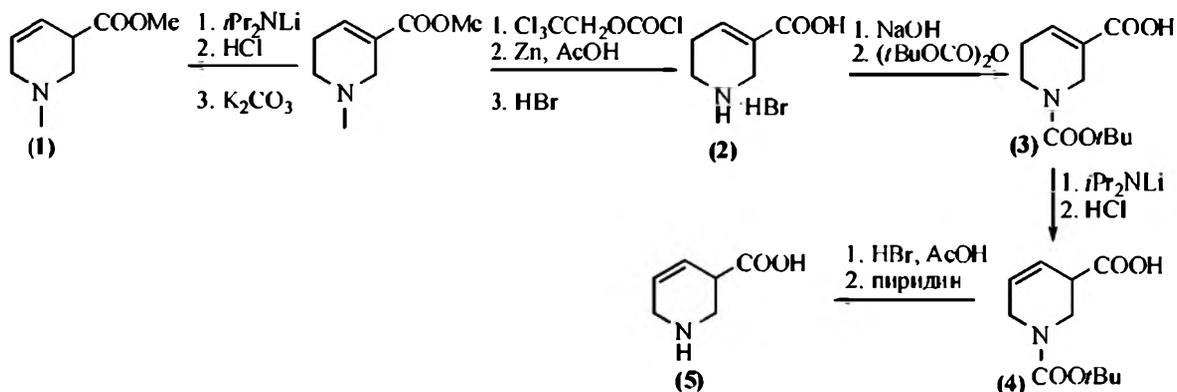


К смеси 38 г гидробромида ареколина и 30 мл воды добавляли при охлаждении 75 мл 50%-ного раствора карбоната калия, затем экстрагировали бензолом (5x100 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме. Получали 25 г ареколина.

В трехгорлую колбу объемом 500 мл помещали 7.94 г (0.33 моль) магниевой стружки и 100 мл абсолютного эфира, затем с помощью делительной воронки добавляли в течение 1 ч раствор 50.5 г (0.32 моль) бромбензола в 100 мл абсолютного эфира, поддерживая слабое кипение реакционной массы. После полного добавления смесь перемешивали 30 мин, затем охлаждали до -10 °С и добавляли в течение часа раствор 25 г ареколина в 65 мл абсолютного эфира. После добавления реакционную смесь перемешивали еще 20 мин при этой температуре, затем выливали на лед и осторожно обрабатывали 160 мл охлажденного 6 М раствора соляной кислоты. Водный слой отделяли, промывали 200 мл эфира, затем обрабатывали при охлаждении 200 мл холодного 50%-ного раствора карбоната калия и добавляли 400 мл эфира. После центрифугирования эфирный слой отделяли, водный экстрагировали дважды эфиром (350 и 250 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (0.5 мм рт. ст.) при 124–128 °С. Получали 27.7 г (выход 73%) смеси двух изомеров 1-метил-3-карбометокси-4-фенилпиперидина в виде масла.

Plati J.T., Ingberman A.K., Wenner W. // J. Org. Chem. – 1957. – Vol. 22. – P. 261-265.

Метилловый эфир *N*-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты, гидробромид гувацина, *N*-трет-бутилоксикарбонил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновая кислота, *N*-трет-бутилоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-карбоновая кислота, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-карбоновая кислота



Метилловый эфир *N*-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (1). Диизопропиламид лития (14 ммоль) получали добавлением в атмосфере азота при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 7 мл 2 М раствора бутиллития (14 ммоль) в гексане к раствору 1.96 мл (14 ммоль) диизопропиламина в 15 мл абсолютного ТГФ. Смесь выдерживали 15 мин при температуре $-10\text{ }^\circ\text{C}$, затем добавляли при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ раствор 2.17 г (14 ммоль) ареколина в 15 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь выдерживали 20 мин при $-10\text{ }^\circ\text{C}$, затем к образовавшемуся еноляту, охлажденному до $-78\text{ }^\circ\text{C}$, добавляли 10 мл охлажденного раствора 10%-ной соляной кислоты. Для извлечения продукта смесь подщелачивали карбонатом калия и экстрагировали эфиром (2x40 мл). Объединенный экстракт сушили, фильтровали и упаривали. Получали 2.0 г (выход 92%) продукта (1) в виде масла оранжевого цвета.

Гидробромид гувацина (2). К 56 г (0.27 моль) 2,2,2-трихлорэтилхлорформиата и 6 г карбоната калия в 100 мл бензола добавляли 28 г ареколина (0.18 моль). Суспензию кипятили 16 ч, затем фильтровали. Фильтрат промывали 60 мл 5 М раствора NaOH, 50 мл 6 М раствора соляной кислоты, сушили и упаривали растворитель. Получали 47 г (выход 83%) метилового эфира *N*-2,2,2-трихлорэтилоксикарбонил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты. К охлажденному раствору 45 г (0.14 моль) этого соединения в 50 мл ледяной уксусной кислоты добавляли при перемешивании небольшими порциями 19 г (0.29 моль) цинковой пыли. Температуру реакционной смеси поддерживали в интервале $25\text{--}30\text{ }^\circ\text{C}$. Через 2 часа непрореагировавший цинк отфильтровывали и промывали 30 мл уксусной кислоты. Фильтрат кипятили со 160 мл 48%-ного раствора HBr в течение 3 ч, затем смесь упаривали в вакууме. Получали 27 г (выход 91%) гидробромида гувацина, который перекристаллизовывали из уксусной кислоты, т. пл. $275\text{--}280\text{ }^\circ\text{C}$ (с разложением).

N-Трет-бутилоксикарбонил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновая кислота (3). Гидробромид (2) (26 г, 0.12 моль) растворяли в 150 мл 4 М раствора NaOH (0.6 моль) и 120 мл трет-бутанола, затем добавляли 34 г (0.16 моль) ди-трет-бутилдикарбоната. Реакционную смесь интенсивно перемешивали 2 ч при $45\text{--}50\text{ }^\circ\text{C}$, затем промывали гек-

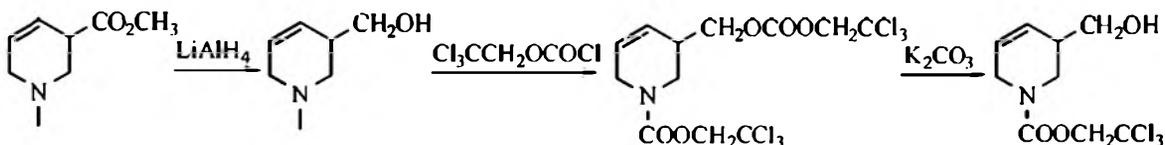
саном (2x80 мл), подкисляли 6 М раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (2x 80 мл). Объединенный экстракт сушили, затем упаривали. Выделяли 18 г сырого соединения (3), которое перекристаллизовывали из 30 мл этилацетата. Получали 17 г (выход 60%) продукта с т. пл. 153–154 °С.

***N*-Трет-бутилоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-карбоновая кислота (4).** Диизопропиламид лития (30 ммоль) получали добавлением в атмосфере азота при –78 °С 15 мл 2 М раствора бутиллития (30 ммоль) в гексане к раствору 4.2 мл (30 ммоль) диизопропиламина в 30 мл абсолютного ТГФ. Смесь выдерживали 15 мин при температуре –10 °С, затем добавляли при –78 °С раствор 6.81 г (30 ммоль) соединения (3) в 30 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь выдерживали 20 мин при –10 °С, затем к образовавшемуся еноляту, охлажденному до –78 °С, добавляли 40 мл охлажденного раствора 10%-ной соляной кислоты. Продукт экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенный экстракт сушили, затем упаривали. Выделяли 6.6 г (выход 97%) сырого соединения (4), которое перекристаллизовывали из этилацетата. Получали 3.5 г (выход 52%) продукта с т. пл. 142–144 °С.

1,2,3,6-Тетрагидропиридин-3-карбоновая кислота (5). Соединение (4) кипятили в смеси 48%-ного раствора HBr и AcOH (1:5) в течение 15 мин. Растворители упаривали в вакууме досуха, сырой гидробромид кристаллизовали из уксусной кислоты, получали гидробромид с т. пл. 210 °С. Его адсорбировали на ионообменную смолу Dowex 50W (H^+) и элюировали 1 М раствором пиридина, после упаривания элюента получали аминокислоту (5) в свободной форме, т. пл. 286–289 °С (с разложением).

Alan R.D., Fong J. // Aust. J. Chem. – 1983. – Vol. 36. – P. 601-608.

(±)-3-Гидроксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин, (±)-3-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)оксиметил-1-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин, (±)-3-гидроксиметил-1-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин



К 2.32 г (61.2 ммоль) алюмогидрида лития в 35 мл абсолютного ТГФ добавляли при перемешивании и температуре 0 °С в течение 1 ч раствор 9.50 г (61.2 ммоль) метилового эфира *N*-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты в 25 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, затем осторожно добавляли 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (8x50 мл). После упаривания этилацетата получали 6.90 г (выход 89%) 3-гидроксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина в виде масла желтого цвета.

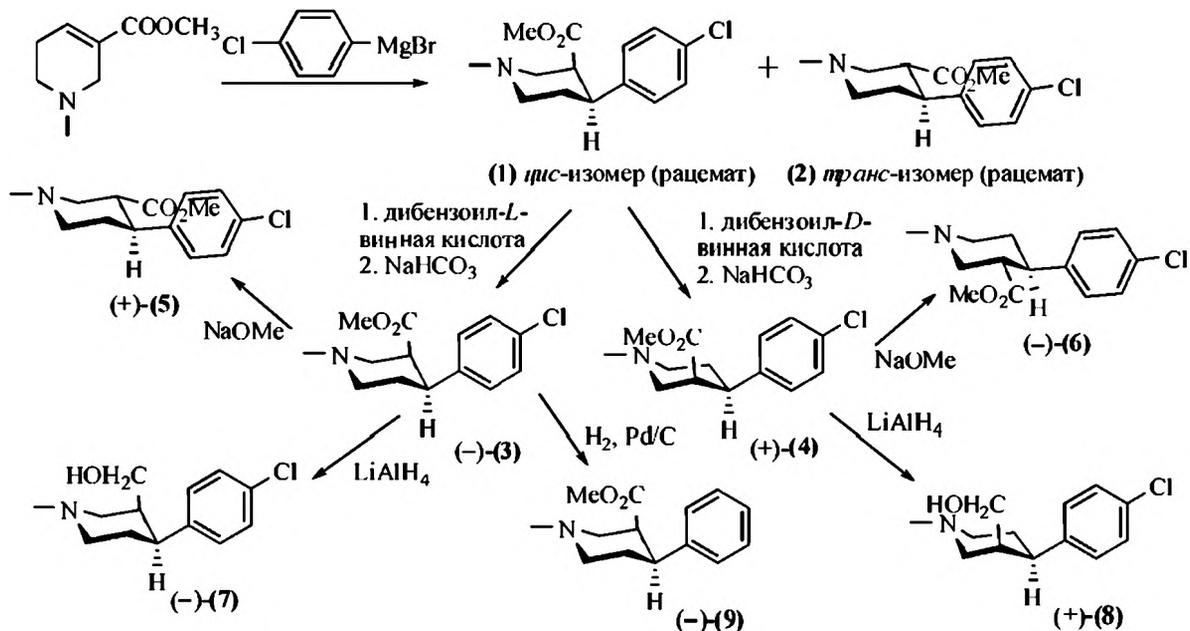
К 3.02 г (23.7 ммоль) 3-гидроксиметил-1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридина в 30 мл толуола добавляли 4.13 мл (23.7 ммоль) диизопропилэтиламина, а затем за 15 мин раствор 10.54 г (49.8 ммоль) 2,2,2-трихлорэтилхлорформиата в 10 мл толуола. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 20 ч, затем охлаждали, при этом вы-

падал осадок. Смесь фильтровали, фильтрат промывали 50 мл 1 М раствора соляной кислоты, 50 мл 1 М раствора NaOH и 50 мл воды, сушили и упаривали. Сырой продукт подвергали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_5\text{H}_{12}$ 1:1), получали 6.55 г (выход 60%) 3-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонилметил)-1-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина.

К 1.93 г (4.16 ммоль) полученного соединения добавляли 10 мл метанола и раствор 5 г карбоната калия в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем экстрагировали эфиром (2x20 мл). Объединенный экстракт промывали 10 мл 1 М раствора соляной кислоты, дважды 10 мл 1 М раствора NaOH и 10 мл воды, сушили и упаривали. Получали 1.11 г (выход 92%) 3-гидроксиметил-1-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина в виде масла.

Hansen S.U., Bols M. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2000. – P. 911-915.

Метилловые эфиры *цис*- и *транс*-4-(4-хлорфенил)-1-метилпиперидин-3-карбоновых кислот, (-)-4β-(4-хлорфенил)-1-метилпиперидин-3β-карбоновой кислоты, (+)-4β-(4-хлорфенил)-1-метилпиперидин-3β-карбоновой кислоты, (+)-4β-(4-хлорфенил)-1-метилпиперидин-3α-карбоновой кислоты, (-)-4β-(4-хлорфенил)-1-метилпиперидин-3α-карбоновой кислоты, (-)-4β-(4-хлорфенил)-3β-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин, (+)-4β-(4-хлорфенил)-3β-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин, метиловый эфир (-)-1-метил-4β-фенилпиперидин-3β-карбоновой кислоты



Соединения (1) и (2). К 166 мл 1.0 М эфирного раствора 4-хлорфенилмагнийдобрида в 700 мл абсолютного эфира добавляли по каплям при -10°C раствор 12.9 г (83 ммоль) ареколина в 300 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 0.5 ч, затем выливали на лед и добавляли медленно 200 мл 10%-ного раствора

соляной кислоты. Водный раствор отделяли, промывали 200 мл эфира и обрабатывали 100 мл охлажденного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Образовавшуюся массу экстрагировали эфиром (2x200 мл). Объединенный экстракт промывали 200 мл насыщенного раствора NaCl, сушили и концентрировали в вакууме. Сырую смесь продуктов кристаллизовали из смеси этилацетата и гексана, получали 5.0 г (выход 22%) *цис*-изомера (1) в виде твердого вещества белого цвета. Из маточника концентрированием выделяли смесь изомеров (1) и (2), которые разделяли флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь эфира и триэтиламина 9:1). В итоге получали 12.4 г (выход 56%) *цис*-изомера (1) (т. пл. 98–99 °С) и 2.0 г (выход 9%) *транс*-изомера (2).

Соединения (3) и (4). К раствору 6.4 г (24 ммоль) соединения (1) в 200 мл метанола добавляли раствор 8.9 г (24 ммоль) дибензоил-*L*-винной кислоты в 100 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч, выпавший осадок белого цвета отфильтровывали, промывали 20 мл метанола. Выпавший тартрат обрабатывали 150 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и основание экстрагировали хлороформом (3x100 мл). Объединенный экстракт промывали 150 мл насыщенного раствора NaCl, сушили и концентрировали в вакууме. Получали 2.0 г соединения (3) (вещество белого цвета, т. пл. 98–99 °С; $[\alpha]_D^{25} = -56$ (с 1.0, EtOH)).

К 4.2 г (15.7 ммоль) смеси изомеров (3) и (4), выделенных из метанольного маточника после отделения тартрата изомера (3), в 150 мл метанола добавляли раствор 5.8 г (15.7 ммоль) дибензоил-*D*-винной кислоты в 50 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч, выпавший осадок белого цвета отфильтровывали, промывали 10 мл метанола. Выпавший тартрат обрабатывали 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и основание экстрагировали хлороформом (3x70 мл). Объединенный экстракт промывали 150 мл насыщенного раствора NaCl, сушили и концентрировали в вакууме. Получали 2.2 г соединения (4) (вещество белого цвета, т. пл. 98–99 °С; $[\alpha]_D^{25} = +56$ (с 1.0, EtOH)).

Соединения (5) и (6). К раствору 0.5 г (1.87 ммоль) соединения (3) в 6 мл метанола добавляли 0.04 мл 30%-ного раствора метилата натрия в метаноле. Полученный раствор кипятили при перемешивании в течение 24 ч, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли хлористый метилен и насыщенный раствор NaCl, органический слой отделяли, затем концентрировали. Получали смесь соединений (3) и (5) в соотношении 1:32. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь эфира и триэтиламина 49:1). Получали 0.43 г (выход 86%) соединения (5) в виде бесцветного масла, $[\alpha]_D^{25} = +46$ (с 1.0, EtOH).

К раствору 0.4 г (1.49 ммоль) соединения (4) в 3 мл метанола добавляли 0.01 мл 30%-ного раствора метилата натрия в метаноле. Полученный раствор кипятили при перемешивании в течение 11 ч, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли хлористый метилен и насыщенный раствор NH_4Cl , органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и концентрировали. Получали смесь соединений (4) и (6) в соотношении 1:5.6. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь эфира и триэтиламина 49:1). Получали 0.34 г (выход 85%) соединения (6) в виде бесцветного масла. $[\alpha]_D^{25} = -50$ (с 1.0, EtOH).

Соединения (7) и (8). К раствору 1.0 г (3.7 ммоль) соединения (3) в 30 мл абсолютного ТГФ добавляли небольшими порциями 0.3 г (7.5 ммоль) алюмогидрида лития.

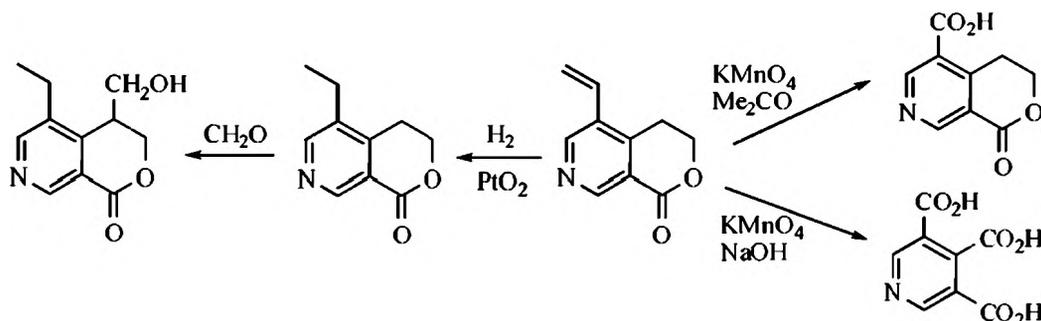
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем добавляли 30 мл насыщенного раствора сегнетовой соли и экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу отделяли, промывали 100 мл насыщенного раствора NaCl, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Получали 0.9 г (выход 98%) соединения (7) в виде бесцветного масла, $[\alpha]_D^{25} = -70$ (с 1.0, EtOH).

Аналогично из соединения (4) получали с выходом 82% изомер (8) в виде бесцветного масла, $[\alpha]_D^{25} = +67$ (с 1.0, EtOH).

Соединение (9). Смесь 0.7 г (2.61 ммоль) соединения (3) и 0.28 г 10% Pd/C в 20 мл метанола гидрировали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 3 ч. Смесь фильтровали через слой цеолита и упаривали досуха. Оставшееся бледно-желтое масло очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь эфира и триэтиламина 19:1). Получали 0.6 г (выход 98%) соединения (9) в виде бесцветного масла, $[\alpha]_D^{25} = -54$ (с 1.0, EtOH).

Kozikowski A.P., Araldi G.L., Boja J., Meil W.M., Johnson K.M., Flippen-Anderson J.L., George C., Saiah E. // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. – P. 1692-1699.

Дигидрогенцианин, дигидрогенцианамин, лактон 4-(2'-гидроксиэтил)пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, пиридин-3,4,5-трикарбоновая кислота



Дигидрогенцианин. Генцианин (0.8 г) в 25 мл метанола в присутствии 50 мг катализатора Адамса встряхивали в атмосфере водорода (3.8 атм). Поглощение водорода прекратилось после поглощения 1 экв. водорода. Раствор фильтровали и упаривали. Закристаллизовавшееся масло кристаллизовали из смеси эфира и легкого петролейного эфира. Получали 0.6 г дигидрогенцианина, т. пл. 74–76 °С.

Дигидрогенцианамин. Смесь 1.78 г дигидрогенцианина и 6 мл формалина нагревали при 100–110 °С на песчаной бане 24 ч. Удалив избыток формальдегида, реакционную массу растворяли в 5%-ном растворе серной кислоты. Кислый раствор подщелачивали аммиаком и продукт реакции извлекали эфиром. После отгонки эфира получали 0.85 г дигидрогенцианамин в виде белого кристаллического осадка, т. пл. 172–173 °С (из ацетона).

Лактон 4-(2'-гидроксиэтил)пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты. К раствору 1.45 г генцианина в 60 мл ацетона медленно добавляли 4.4 г перманганата калия в 300 мл ацетона до исчезающей розовой окраски. Через 1 ч ацетон упаривали, для выделения продукта к остатку добавляли горячую воду и образовавшийся раствор фильтровали от твердого остатка. Фильтрат упаривали почти досуха, затем подкисляли соляной кис-

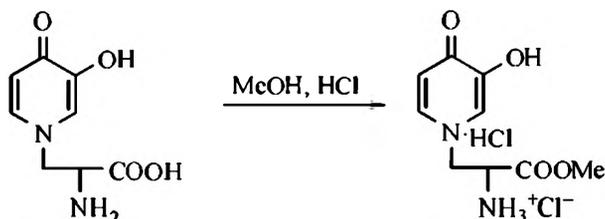
лотой и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из горячей воды, получали 0.94 г лактона с т. пл. 260–262 °С.

Пиридин-3,4,5-трикарбоновая кислота. Генцианин (0.5 г) в 20 мл 2 М раствора NaOH обрабатывали при 100 °С раствором 2 г перманганата калия в 20 мл воды до исчезающей розовой окраски. После этого реакционную смесь нагревали еще 1 ч, затем фильтровали и осадок промывали горячей водой. Фильтрат обесцвечивали раствором сернистой кислоты, упаривали в вакууме, подкисляли и снова упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из горячей воды. Получали 0.15 г продукта, т. пл. 262–264 °С (с разложением).

Govindachari T.N., Nagarajan K., Rajappa S. // J. Chem. Soc. – 1957. – P. 551-556.

Саматов А., Акрамов С.Т., Юнусов С.Ю. // ХПС. – 1967. – № 3. – С. 182-187.

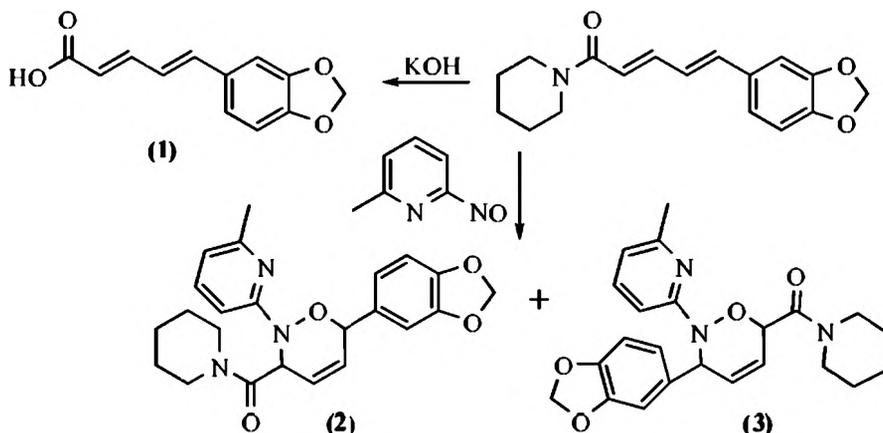
Дигидрохлорид метилового эфира лейценола



Суспензию 100 мг лейценола в 10 мл абсолютного метанола насыщали газообразным хлороводородом и полученную смесь кипятили 3 ч. Растворитель упаривали в вакууме, твердый остаток розового цвета (115 мг) трижды перекристаллизовывали из смеси метанола и эфира. Получали 60 мг дигидрохлорида метилового эфира лейценола, т. пл. 180–181 °С (с разложением).

Adams R., Cristol S.J., Anderson A.A., Albert A.A. // J. Am. Chem. Soc. – 1945. – Vol. 67. – P. 89-92.

Пипериновая кислота, (6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-1,2-оксазин-3-ил)(пиперидин-1-ил)метанон, (3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-2-(6-метилпиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-1,2-оксазин-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанон



Смесь 4.0 г (14 ммоль) пиперина (алкалоида, выделенного из перца черного, находящегося в различных сортах перечных, обладающего различными видами биологической активности, и использующегося в традиционной медицине) и 9.4 г (168 ммоль) КОН кипятили в 34 мл этанола. Через 16 ч (окончание реакции контролировали методом ТСХ) осадок отфильтровывали и растворяли в воде, полученный раствор подкисляли 1 М раствором соляной кислоты до pH 2. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодной водой. получали 1.43 г (выход 47%) пипериновой кислоты (1) в виде твердого вещества желтоватого цвета.

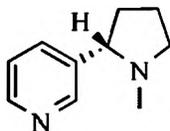
Раствор 116 мг (0.407 ммоль) пиперина и 74 мг (0.610 ммоль) 6-метил-2-нитрозопиридина в 1 мл метанола нагревали при 60 °С в течение 3 ч. а затем перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – смесь этилацетата и гексана 1:1). Получали 129.5 мг (выход 78%) смеси изомеров (2) и (3) в соотношении 2:1 в виде желтого масла. Смесь изомеров (63 г) разделяли методом препаративной ВЭЖХ (элюент – смесь ацетонитрила и воды 7:3), получали 29.1 мг соединения (2) и 16.4 мг соединения (3).

Qua H., Yu X., Zhi X., Lv M., Xu H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23. – P. 5552-5557.

Krchnak V., Waring K.R., Noll B.C., Moellmann U., Dahse H.-M., Miller M.J. // J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 73. – P. 4559-4567.

ГЛАВА 5. БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА И ПИРИДИНА

Никотин



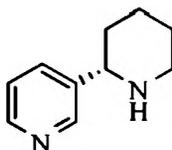
CAS Number. 54-11-5

Внешний вид. Бесцветная маслянистая жидкость, быстро темнеющая на воздухе (т. кип. 246 °С; плотность 1.02 г/см³; $[\alpha]_D = -169.3$). Соли никотина вращают плоскость поляризации вправо. Никотин легко растворим в обычных органических растворителях, в воде при температуре ниже 60 °С растворяется во всех пропорциях. Является сильным третичным основанием.

Нахождение в природе. Никотин ((*S*)-3-(1-метил-2-пирролидинил)пиридин) является главным алкалоидом табака семейства пасленовых. Присутствие никотина было обнаружено в конопле и в некоторых других растениях.

Применение. Никотин является сильно ядовитым веществом. Поражает центральную и периферическую нервную систему. При малых дозах никотина наступают возбуждение центральной нервной системы, усиление дыхания, повышение кровяного давления. При больших дозах происходит угнетение и паралич нервной системы, остановка дыхания с последующим прекращением сердечной деятельности. Как лекарственное вещество никотин не применяется, но является важным средством для физиологических и фармакологических экспериментов.

Анабазин



CAS Number. 13078-04-1

Внешний вид. Бесцветное масло (т. кип. 276 °С; плотность 1.04 г/см³; $[\alpha]_D = -82$). Легко растворим в воде и обычных органических растворителях. Образует кристаллические соли с кислотами.

Нахождение в природе. Анабазин был открыт А.П. Ореховым в 1929 году в среднеазиатском растении ежовнике безлистном семейства маревых. Также содержится в табаке.

Применение. Анабазин по действию на организм подобен никотину. В больших дозах оказывает угнетающее и парализующее действие. В виде таблеток с анабазином гидрохлоридом используется для снижения влечения к курению. Анабазин используется также как инсектицидное средство, по действию на насекомых он активнее никотина.

Аммолендрин



CAS Number. 494-15-5

Внешний вид. Кристаллизуется из влажного эфира с молекулой воды в виде крупных призм, т. пл. 73–74 °С. Легко растворим в спирте и хлороформе, трудно в воде и эфире.

Нахождение в природе. Аммолендрин был выделен А.П. Ореховым и Н.Ф. Проксурской в 1935 году из листьев среднеазиатского растения песчаной акации семейства бобовых.

Применение. Аммолендрин отличается от анабазина меньшей токсичностью. У позвоночных вызывает возбуждение, затем угнетение центральной нервной системы и возбуждение дыхания.

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

5.1. Получение никотина, анабазина и их производных

Выделение никотина

а. Предложен способ извлечения никотина из табака, махорки и табачной крошки, заключающийся в непрерывной экстракции сырья низкокипящими растворителями в паровой фазе с последующей их отгонкой и возвратом на стадию экстракции нового сырья. Так, 100 г измельченного табачного (махорочного) сырья помещали в бумажный патрон аппарата Сокслета, в колбу заливали 300 мл петролейного эфира и нагревали при температуре 40–65 °С. При времени экстракции 2 часа процент извлечения никотина составлял 72.5%, 3 ч – 80.7%; 4 ч – 86.6%; 5 ч – 89.2%; 6 ч – 90.5%. В другом примере 100 г измельченного табачного (махорочного) сырья помещали в бумажный патрон аппарата Сокслета, в колбу заливали 300 мл хлористого метилена и нагревали при температуре 40 °С. При времени экстракции 2 часа процент извлечения никотина составлял 68.9%, 3 ч – 75.3%; 4 ч – 84.2%; 5 ч – 86.8%; 6 ч – 87.6%.

Способ извлечения никотина из табачного (махорочного) сырья [Электронный ресурс]: патент Казахстана 23787 / Наурызбаев М.К., Корулькин Д.Ю., Шалгымбаев С.Т., Наурызбаев Т.М. – URL: <http://kzpatents.com/3-23787-sposob-izvlecheniya-nikotina-iz-tabachnogo-mahorochnogo-syrya.html> – (Issued on Mar. 15, 2011).

б. Сушеный порошкообразный табак (200 г) помещали в раствор 80 г гидроксида натрия в 1000 мл воды и затем перегоняли с паром. Дистиллят собирали до объема 1800 мл, затем его охлаждали, насыщали хлороводородом и добавляли раствор трихлорида иода в соляной кислоте, который предварительно получали насыщением хлором суспензии 12 г иода в 150 мл концентрированной соляной кислоты. Густой желтый осадок отфильтровывали и дважды перекристаллизовывали из 50 мл ледяной уксусной кислоты, содержащей немного трихлорида иода. Получали 22 г чистого тетрахлориода никотина.

Суспензию 50 г тетрахлориода никотина в 80 мл воды охлаждали до 0 °С и добавляли постепенно при постоянном перемешивании к охлажденному раствору 40 г сульфита натрия в 200 мл воды. Затем к реакционной смеси добавляли раствор 40 г гидроксида натрия в 100 мл воды и полученную водную массу четыре раза экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт сушили безводным карбонатом калия и эфир упаривали. Остаток перегоняли в атмосфере водорода при 249–250 °С. Получали 10 г (выход 90%) чистого никотина.

Chattaway F.D., Parkes G.D. // J. Chem. Soc. – 1929. – P. 1314-1317.

Выделение анабазина

а. Высушенные, мелко размолотые и смоченные аммиаком листья ежовника беллистного (7 кг) экстрагировали дихлорэтаном в течение двух дней. Затем дихлорэтан сливали и обрабатывали 10%-ной серной кислотой. Полученный раствор сульфата смеси алкалоидов содержал 6% анабазина. В 800 мл 37%-ной кремнефтористоводородной кислоты при постоянном перемешивании и охлаждении прибавляли 1700 мл 6%-ного раствора сульфата анабазина. После прибавления всего количества сульфата перемешивание продолжали еще 3 ч при комнатной температуре, затем реакционную смесь оставляли на ночь. На следующий день прибавляли четырехкратный объем этанола, выпавший осадок отфильтровывали и кристаллизовали из водного этанола. Получали 322 г кремнефтористоводородной соли анабазина в виде бесцветного кристаллического продукта с т. пл. 252–254 °С. Эту соль растворяли в воде (2:1) и обрабатывали избытком 50%-ного раствора гидроксида калия (1:2). Образовавшийся маслянистый слой экстрагировали эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Желтый маслянистый остаток перегоняли при 123–124 °С (4 мм рт. ст.), получали 55.5 г (выход 0.8% от веса растения) анабазина.

Норкина С.С., Наркузиев Т., Орехов А. // Ж. общ. хим. – 1937. – Т. 7, Вып. 6. – С. 951-955.

б. К раствору 390 г смеси анабазина (содержание 88%) и лупинина в 1000 мл ацетона при охлаждении и перемешивании маленькими порциями прибавляли 77.5 г хлористого водорода в ацетоне, при этом выделялся осадок гидрохлорида анабазина. Реакционную смесь оставляли на ночь, затем осадок отфильтровывали, многократно промывали ацетоном и перекристаллизовывали из смеси этанола и ацетона. Для получения основания гидрохлорид анабазина растворяли в небольшом объеме воды и обрабатывали 40%-ным раствором гидроксида калия до сильнощелочной реакции. Выделившееся

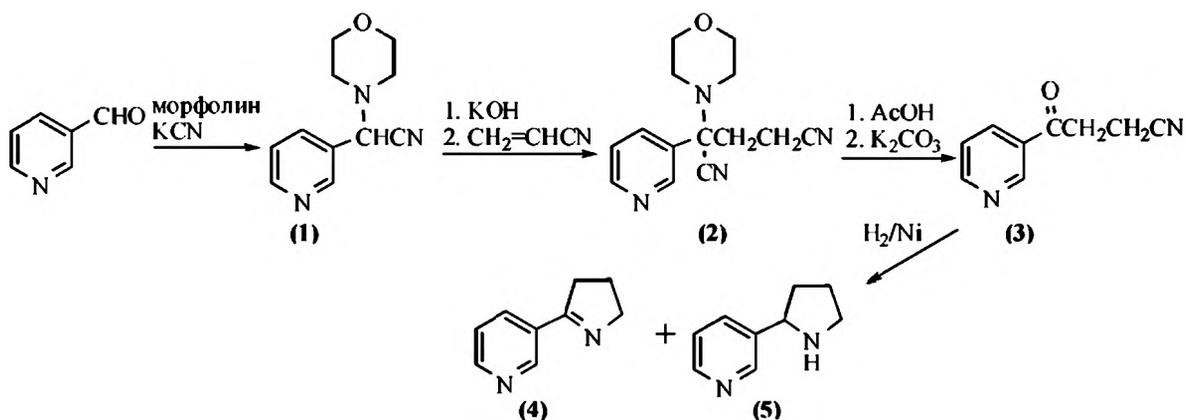
масло извлекали бензолом, бензольный раствор сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали. Остаток перегоняли в вакууме при 139–142 °С (14 мм рт. ст.). Получали 313.7 г (выход 91%) анабазина.

Садыков А., Отроценко О., Юсупов М. // Ж. общ. хим. – 1953. – Т. 23. – С. 980–982.

в. К 500 мл раствора технического сульфата анабазина, содержащего 217.2 г анабазина, постепенно при перемешивании приливали горячий раствор 200 г гептагидрата сульфата кобальта (II) в 75 мл воды и одновременно подкисляли серной кислотой до перехода цвета образующегося кристаллического осадка из зеленого в коричневый. После охлаждения мелкие кристаллы комплексного соединения сульфата кобальта с сульфатом анабазина отсасывали на воронке Бюхнера и сушили на воздухе. Полученные 510 г вещества кристаллизовали из воды, подкисленной серной кислотой, а затем из воды. Выделенное после второй перекристаллизации комплексное соединение (137 г) растворяли при нагревании в 750 мл воды, затем при перемешивании приливали концентрированный раствор гидроксида натрия до перехода цвета осадка из зеленого в розовый (раствор должен иметь щелочную реакцию). Осадок отфильтровывали и промывали водой. Фильтрат экстрагировали бензолом, предварительно промытым серной кислотой. После отгонки бензола остаток фракционировали в вакууме, выделяя среднюю фракцию. Получали 46 г (выход 52.8%) чистого анабазина.

Способ получения анабазин-основания [Электронный ресурс]: патент СССР 405894 / Бабак С.Ф., Кондрашов И.А., Стрелкова А.Г. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=SU&NR=405894A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19731105&DB=&locale=en_EP – (Issued on Nov. 05, 1973).

Получение мнозмина и DL-норникотина



К раствору 13.3 г перхлората морфолина в 64 мл морфолина добавляли 6.95 г 3-пиридинкарбоксальдегида. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 1 ч, затем добавляли 4.5 г цианида калия, растворенного в минимальном количестве воды, и смесь нагревали при 100 °С в течение еще 1 ч. Охлажденную реакционную смесь добавляли к 10%-ному водному раствору карбоната калия и экстрагировали хлороформом (4x50 мл). Объединенный экстракт промывали водным NaHSO₃, сушили MgSO₄ и

упаривали. Получали 12.4 г (выход 92%) α -морфолино- α -(3-пиридил)ацетонитрила (1) в виде бесцветного масла, кристаллизующегося при стоянии. После кристаллизации из циклогексана получали соединение (1) в виде бесцветных пластинок, т. пл. 53–54.5 °С.

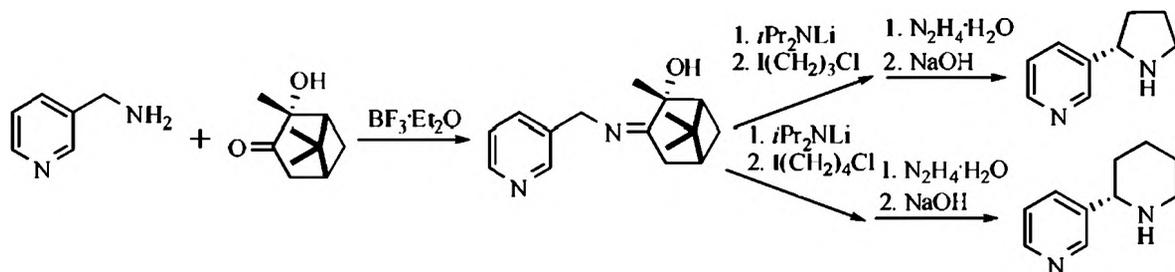
К перемешиваемому раствору 1.89 г соединения (1) в 100 мл *трет*-бутилового спирта, содержащего 11 капель 30%-ного раствора KOH в метаноле, медленно (в течение 30 мин) в атмосфере азота добавляли раствор 0.61 г акрилонитрила в 30 мл *трет*-бутилового спирта. После перемешивания в течение дополнительных 5 мин реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и экстрагировали хлороформом (4x50 мл). Объединенный экстракт сушили MgSO₄ и упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси хлороформа и эфира, получали 2.14 г (выход 90%) соединения (2) в виде бесцветных призм, т. пл. 120–121 °С.

Раствор 1.70 г соединения (2) в смеси 10 мл уксусной кислоты, 5 мл воды и 1.5 мл ТГФ нагревали при 53 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь подщелачивали твердым карбонатом калия и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили MgSO₄ и упаривали. Остаток кристаллизовали из эфира, получали 0.96 г (выход 90%) 3-циано-1-(3-пиридил)пропан-1-она (3) в виде бесцветных пластин, т. пл. 66–67 °С.

Раствор 2.31 г соединения (3) в 200 мл этанола, ранее насыщенного аммиаком, гидрировали водородом (3 атм) в присутствии никеля Ренея (одна полная чайная ложка) при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, подкисляли соляной кислотой и упаривали досуха в вакууме. Остаток подщелачивали водным K₂CO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂. Экстракт сушили MgSO₄ и упаривали. Оставшуюся жидкость подвергали препаративной ТСХ на силикагеле фирмы Merck (элюент – смесь хлороформа, этанола и концентрированного водного аммиака в соотношении 85:14:1). Получали 0.64 г (выход 30%) миозмина (4) (R_f = 0.63) и 1.29 г (выход 60%) DL-норникотина (5) (R_f = 0.20), идентичных заводским образцам. Путем сокращения продолжительности гидрирования выход миозмина может быть увеличен.

Leete E., Chedekel M.R., Bodem G.B. // J. Org. Chem. – 1972. – Vol. 37. – P. 4465-4466.

Получение S(-)-норникотина и S(-)-анабазина



К раствору 3.3 г (30.6 ммоль) 3-(аминометил)пиридина и 5.0 г (29.8 ммоль) 1R,2R,5R-(+)-2-гидрокси-3-пинанона в 80 мл бензола добавляли 0.3 мл эфирата трехфтористого бора. Реакционную смесь кипятили 2.5 часа в атмосфере азота с использованием насадки Дина-Старка. После охлаждения растворитель упаривали в вакууме, остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – смесь хлороформа, гексана и метанола в соотношении 12:2:1). После упаривания растворителя получали

6.24 г (выход 81%) кетимина (+)-2-гидрокси-3-пинанона в виде кристаллов белого цвета, $[\alpha]_D^{25} = +3.8$ (*c* 1.0, MeOH).

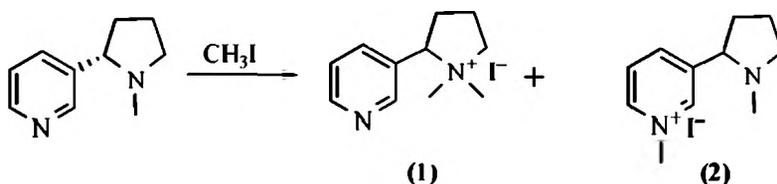
К перемешиваемому раствору 258 мг (1.0 ммоль) кетимина в 8 мл ТГФ добавляли по каплям 1.5 мл 2.0 М раствора диизопропиламида лития (3.0 ммоль) в ТГФ при 0 °С. Раствор фиолетового цвета перемешивали при этой температуре 15 мин, затем охлаждали до -78 °С и добавляли по каплям раствор 0.32 мл (3 ммоль) 1-хлор-3-иодпропана в 2 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали серным эфиром (3x10 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом магния, фильтровали и растворитель упаривали. Остаток хроматографировали на короткой колонке с силикагелем (элюент – сначала гексан, затем смесь хлороформа и метанола в соотношении 20:1). Получали *S*-алкилированный интермеднат в виде желтого масла. Его без очистки сразу добавляли к смеси 6 мл этанола, 4 мл гидразин-гидрата и 2 мл уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем добавляли 10 мл 10%-ного водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали хлороформом (3x20 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом магния, фильтровали и растворитель упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь хлороформа, метанола и триэтиламина в соотношении 100:10:1). Получали 118 мг (выход 79%) *S*-(-)-норникотина в виде бледно-желтого масла, $[\alpha]_D^{25} = -32.6$ (*c* 1.0, MeOH).

Аналогично с выходом 72% получали *S*-(-)-анабазин (светло-желтое масло. $[\alpha]_D^{25} = -79.8$ (*c* 0.9, MeOH)), используя 1-хлор-4-иодбутан в качестве алкилирующего агента.

Ayers J.T., Xu R., Dwoskin L.P., Crooks P.A. // AAPS J. – 2005. – Vol. 7. – P. E752-E758.

5.2. Превращения никотина и его производных

*N*²-Иодметилат никотина, *N*-иодметилат никотина

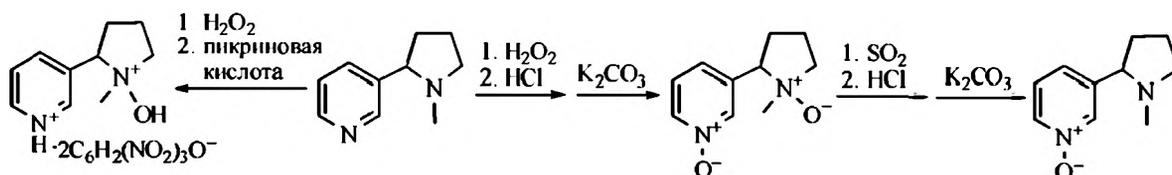


К раствору 20.0 г (0.123 моль) свежеперегнанного никотина в 150 мл ацетонитрила добавляли при интенсивном перемешивании 9.75 г (0.092 моль) карбоната натрия, а затем 13.1 г (0.092 моль) иодметана в 150 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем фильтровали и промывали осадок дополнительной порцией ацетонитрила. Объединенные фильтрат и промывку упаривали на ротаторном испарителе. Получали смесь никотина и солей (1), (2) в виде густого желтовато-коричневого масла. Эту смесь растворяли в 60 мл воды и непрерывно экстрагировали хлороформом в течение 3 дней. Объединенный экстракт сушили MgSO_4

и упаривали на роторном испарителе, получая маслянистое твердое вещество, которое растирали с безводным эфиром. Образовавшееся желтовато-коричневое твердое вещество сушили в вакууме, получали 7.9 г (выход 28% в расчете на реагент) иодметилата (2), т. пл. 165–165.5 °С. Водную фазу после непрерывной экстракции упаривали на роторном испарителе, получали чрезвычайно гигроскопичное густое желтое масло. Его выдерживали в высоком вакууме в течение одной недели, затем кристаллизовали. Получали 19.2 г (выход 68% в расчете на реагент) иодметилата (1), т. пл. 135–137 °С.

Seeman J.I., Whidby J.F. // *J. Org. Chem.* – 1976. – Vol. 41. – P. 3824-3826.

Дипикрат *N'*-окиси никотина, дигидрохлорид *N,N'*-диокиси никотина, *N,N'*-диокись никотина, дигидрохлорид *N*-окиси никотина, *N*-окись никотина



Смесь 204 г 10%-ного водного раствора перекиси водорода и 32.4г никотина оставляли на двое суток при комнатной температуре, затем концентрировали на роторном испарителе в присутствии платиновой фольги. Остаток в виде бледно-желтого масла растворяли в абсолютном этаноле, раствор нагревали с активированным углем, после чего фильтровали. Фильтрат концентрировали как описано выше. Оставшееся масло обрабатывали избытком пикриновой кислоты в этаноле. Получали 124 г (выход 98%) дипикрата *N'*-окиси никотина, т. пл. 168–169 °С (с разложением). Для получения аналитического образца продукт перекристаллизовывали из 65%-ного водного этанола.

К 200 мл 30%-ного раствора перекиси водорода в 1200 мл ледяной уксусной кислоты постепенно добавляли 50 г никотина. Реакционную смесь нагревали 20 ч при 70 °С. Уксусную кислоту отгоняли в вакууме при 50 °С, к остатку добавляли абсолютный этанол и бензол, затем отгоняли растворители в вакууме. Эту операцию повторяли 3 раза. Выделяли желтое прозрачное масло. Его растворяли в 150 мл абсолютного этанола и осаждали этанолом, насыщенным хлороводородом. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством абсолютного спирта и эфира и сушили в вакуум-эксикаторе. Получали 28.7 г дигидрохлорида *N,N'*-диокиси никотина с т. пл. 187–188 °С. В результате осаждения фильтрата абсолютным эфиром получали еще 27.5 г дигидрохлорида с т. пл. 183–185 °С. При дальнейшем добавлении эфира выпадало масло, содержащее кристаллы, из которого получали еще некоторое количество гидрохлорида с т. пл. 180–182 °С. Кристаллы с т. пл. 183–185 °С и 180–182 °С перекристаллизовывали из этанола, после чего т. пл. повысилась до 188 °С. Выход дигидрохлорида *N,N'*-диокиси никотина 70–75%.

Раствор 10.3 г полученного дигидрохлорида в 50 мл воды насыщали поташом. Выделившийся на поверхности слой светло-желтого масла отделяли, раствор экстрагировали изобутиловым спиртом. Экстракты присоединяли к маслу и сушили поташом. Изобутиловый спирт отгоняли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из ацетона

и сушили в вакуум-эксикаторе. Получали 6.6 г (выход 75.5%) кристаллогидрата *N,N'*-диокси никотина с двумя молекулами воды в виде бесцветных игл, т. пл. 78 °С. Кристаллогидрат сушили в вакууме при 100 °С, при этом происходила потеря двух молекул воды и наблюдалось повышение т. пл. до 183 °С.

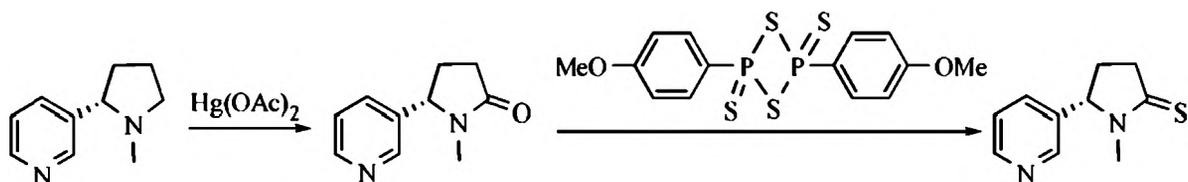
Раствор 50 г *N,N'*-диокси никотина в виде масла (без дальнейшей очистки) в 200 мл абсолютного этанола при охлаждении баней со льдом насыщали диоксидом серы. Реакционную смесь оставляли на 12 ч. Избыток газа удаляли продуванием сухого воздуха. спирт отгоняли в вакууме. К оставшемуся маслу добавляли ацетон, при этом отделяли 10.6 г аморфного желтого продукта неизвестного строения. Оставшееся после отгонки ацетона некристаллизующееся масло переводили в пикрат дробным осаждением пикриновой кислотой. В первой фракции пикрат выпал в виде масла, которое вскоре затвердело, т. пл. 110–130 °С. При дальнейшей добавлении пикриновой кислоты, а также при упаривании маточного раствора получали пикраты с т. пл. 147–151 °С и 158–160 °С (62.1 г). После двух перекристаллизаций они оказались идентичными, т. пл. 161 °С. Часть этого пикрата (23.5 г) обработали несколько раз 12%-ным раствором соляной кислоты. Выпавшую пикриновую кислоту отфильтровывали, солянокислый раствор экстрагировали эфиром, остаток после отгонки эфира присоединяли к осадку. Получали 16.2 г пикриновой кислоты. Солянокислый раствор упаривали в вакууме. Остаток в виде желтого масла обрабатывали несколько раз абсолютным этанолом с последующей отгонкой в вакууме. К остатку добавляли 100 мл сухого ацетона. Закристаллизовавшееся на другой день масло отделяли, получали 7.85 г (выход 84%) дигидрохлорида *N*-окси никотина, т. пл. 187–188 °С. После его растворения в метаноле и последующего осаждения ацетоном т. пл. продукта 191–192 °С.

Выделение *N*-окси никотина проводили в тех же условиях, что и при выделении *N,N'*-диокси никотина. Осадок после отгонки изобутилового спирта растворяли в ацетоне и отфильтровывали от мути. Ацетон отгоняли, оставшееся светло-желтое масло (1 г) перегоняли в вакууме, т. кип. 158–160 °С (1.5 мм рт. ст.). Из 1.7 г дигидрохлорида получали 0.69 г *N*-окси никотина. После перекристаллизации из смеси серного эфира и петролейного эфира и высушивания в вакууме при 35 °С получали продукт с т. пл. 52 °С.

Гольдфарб Я.Л., Зворыкина В.К. // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1958. – № 6. – С. 748-755.

Taylor E.C., Boyer N.E. // J. Org. Chem. – 1959. – Vol. 24. – P. 275-277.

Котинин, *N*-1-метил-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-тион



Раствор 162 мг (1.0 ммоль) никотина, 478 мг (1.5 ммоль) ацетата ртути (II) и 438 мг (1.5 ммоль) ЭДТА в 20 мл воды кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Коричневый раствор отделяли от металлической ртути и кипятили с 20 мл 30% H_3PO_3

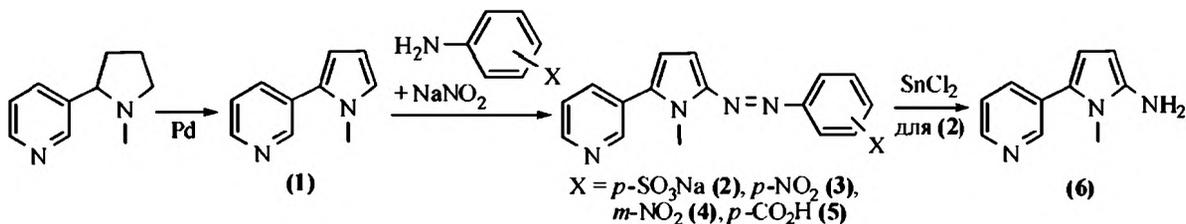
в течение 2 ч. Затем добавляли гидроксид калия до pH 7, и раствор экстрагировали хлористым метилом до отсутствия алкалоидов в органической фазе. Объединенный органический экстракт сушили $MgSO_4$ и растворитель упаривали. Получали с выходом 87.4% котинин в виде коричневого масла.

Смесь 528 мг (3.0 ммоль) котинина и 967 мг (2.4 ммоль) реагента Лавессона была помещена в стеклянную трубку и тщательно перемешана. Стеклянную трубку в алюминиевом корпусе помещали в микроволновую печь (мощность 800 Вт) и облучали в течение 3.5 мин. По завершении реакции (контроль с помощью ТСХ) реакционную смесь растворяли в хлороформе и адсорбировали на 21.1 г нейтральной окиси алюминия. В качестве элюента использовали смесь серного эфира и хлороформа. Выделяли 540 мг *N*-1-метил-5-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-тиона в виде бледно-желтого масла. После кристаллизации из 5 мл кипящего *n*-гексана получали 414 мг продукта в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 91–92 °С.

Wojciechowska-Nowak M., Boczon W., Warzajtis B., Rychlewska U., Jasiewicz B. // J. Mol. Struct. – 2011. – Vol. 989. – P. 51-59.

Malczewska-Jaskola K., Jasiewicz B., Mrowczynska L. // Chem. Biol. Interact. – 2016. – Vol. 243. – P. 62-71.

3,2'-Никотирин, 5'-(3,2'-никотирин)-азо-*n*-бензолсульфонат натрия, 5'-(3,2'-никотирин)-азо-*n*-нитробензол, 5'-(3,2'-никотирин)-азо-*m*-нитробензол, 5'-(3,2'-никотирин)-азо-*n*-бензойная кислота, 5'-амино-3,2'-никотирин



Никотин и палладий на асбесте нагревали на горячей плите в круглодонной колбе, снабженной холодильником и термометром. Начало выделения водорода отмечали при температуре несколько ниже 230 °С, при этой температуре оно стало энергичным. Также были отмечены потемнение реакционной массы и постепенное увеличение ее температуры кипения с 230 °С до 270 °С по мере протекания реакции. Реакционную смесь отфильтровывали от катализатора и медленно перегоняли в вакууме (1 мм рт. ст.) с использованием модифицированной ректификационной колонки Видмера. Из 28 г никотина получали 2.2 г фракции 1 (т. кип. 48–70 °С), 2.5 г фракции 2 (т. кип. 74–99 °С), 7.7 г фракции 3 (т. кип. 104–107 °С) и 7.6 г фракции 4 (т. кип. 210–220 °С). Фракция 2 содержала преимущественно никотин, фракция 3 – чистый 3,2'-никотирин (1), т. кип. 150–152 °С (16 мм рт. ст.).

К раствору 11 г (0.063 моль) сульфаниловой кислоты и 2.5 г карбоната натрия в 100 мл воды добавляли раствор 3.5 г (0.051 моль) нитрита натрия в 20 мл воды. Реакционную смесь охлаждали до 3 °С, после чего добавляли при перемешивании сначала 7 мм концентрированной соляной кислоты, а затем 7.8 г (0.049 моль) соединения (1) в

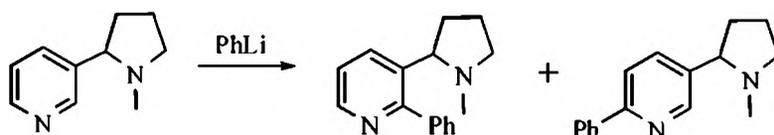
3 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 10 мин, затем подщелачивали раствором 7 г гидроксида натрия в 20 мл воды (наблюдалось незначительное образование осадка) и добавляли 20 г хлорида натрия. Осадок оранжево-красного цвета отфильтровывали и сушили. Получали 15.0 г (выход 84%) соединения (2). Продукт кристаллизовали из горячей воды, промывали этанолом и эфиром, т. пл. >300 °С.

К раствору 1.2 г (0.0087 моль) *para*-нитроанилина в 20 мл воды и 3 мл концентрированной соляной кислоты добавляли при 0 °С раствор 0.69 г (0.01 моль) нитрита натрия в 20 мл воды. Смешивали растворы 1.4 г (0.0089 моль) соединения (1) в 25 мл этанола и 3.0 г ацетата натрия в 20 мл воды и полученный раствор медленно при перемешивании добавляли к раствору соли диазония (сразу наблюдалось образование осадка красного цвета). Через 30 мин после прибавления раствора осадок отделяли и перекристаллизовывали из горячего этанола. Получали 2.4 г (выход 90%) соединения (3) в виде фиолетово-красных игл. После двух перекристаллизаций т. пл 200–201 °С. Из *meta*-нитроанилина при тех же загрузках получали 2.1 г (выход 79%) соединения (4) в виде оранжево-красных кристаллов, после двух перекристаллизаций из этанола т. пл. 156–157 °С. Из 1.2 г (0.0088 моль) *para*-аминобензойной кислоты получали 1.9 г (выход 71%) соединения (5) в виде оранжевых игл, после пяти перекристаллизаций из этанола т. пл. 245–246 °С.

Раствор 20 г (0.055 моль) соединения (2) в 200 мл 20%-ной соляной кислоты нагревали на кипящей водяной бане, затем к нему добавляли раствор 24 г (0.127 моль) хлорида олова (II) в 30 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь интенсивно перемешивали 4 мин, при этом ее цвет становился светло-коричневым, затем выливали при охлаждении в холодный раствор 100 г гидроксида натрия в 100 мл воды. Охлажденный водный слой экстрагировали эфиром (8x50 мл), объединенный экстракт сушили твердым КОН и упаривали. Остаток, представляющий собой черное масло, перегоняли в вакууме, т. кип. 166–167 °С (3 мм рт. ст.). Получали 4.4 г (выход 46.2%) соединения (6) в виде светло-желтого дистиллята, кристаллизующегося в приемнике с выделением тепла, т. пл. 86–87 °С.

Frank R.L., Holley R.W., Wikholm D.M. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1942. – Vol. 64. – P. 2835-2838.

2-Фенилникотин, 6-фенилникотин

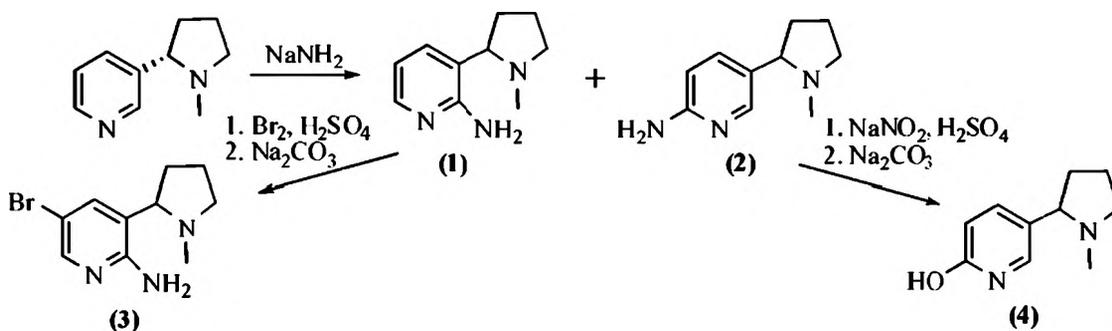


Раствор 12 г никотина в 30 мл абсолютного эфира добавляли по каплям к раствору фениллития, полученному из 1.0 г лития и 12 мл бромбензола в 130 мл абсолютного эфира в атмосфере азота, с такой скоростью, чтобы поддерживать слабое кипение эфира. Эфир упаривали и одновременно заменяли 50 мл сухого толуола, после чего повышали температуры реакционной смеси до 110 °С. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при этой температуре в течение 8 ч, затем охлаждали и осторожно

добавляли воду. Слой толуола отделяли, водный слой экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы обрабатывали 10%-ной соляной кислотой, затем водный слой подщелачивали и экстрагировали эфиром. Объединенный эфирный экстракт сушили гранулированным КОН и упаривали. Продукты выделяли перегонкой в вакууме (0.1 мм рт. ст.), собирая фракцию 120–200 °С. Получали 5.5 г (выход 34%) темно-желтой вязкой жидкости, представляющей смесь 2-фенилникотина и 6-фенилникотина примерно в равных количествах. Разделение двух изомеров осуществляли с помощью препаративной газовой хроматографии, используя коллектор фракций. Получали индивидуальные 2-фенилникотин (т. кип. 145 °С при 0.5 мм рт. ст.) и 6-фенилникотин (т. кип. 165 °С при 0.6 мм рт. ст.).

Abramovitch R.A., Seng G.C., Notation A.D. // Can. J. Chem. – 1960. – Vol. 38. – P. 761-771.

2-Аминоникотин, 6-аминоникотин, 5-бром-2-аминоникотин, 6-оксиникотин



2-Аминоникотин (1), 6-аминоникотин (2). К 50 г свежеперегнанного никотина и 100 мл сухого ксилола прибавляли 24 г тонко истертого амида натрия. Реакцию проводили в круглодонной колбе с обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, нагреваемой на масляной бане. Выделение водорода началось при температуре бани 135 °С и закончилось через 5 ч нагревания при температуре 140 °С. Неразложившийся амид натрия разлагали ледяной водой, при этом происходила бурная реакция, затем смесь обрабатывали соляной кислотой до кислой реакции на конго. Водный слой отделяли, фильтровали, нейтрализовали щелочью, насыщали карбонатом натрия и многократно экстрагировали эфиром (кроме водного раствора осталось небольшое количество густой смолы). После упаривания эфира получали густой сироп. Его разбавляли водой, при этом выпадал трудно растворимый в холодной воде кристаллический порошок 2-аминоникотина (1). После перекристаллизации из горячей воды и лигроина получали 15 г достаточно чистого продукта с т. пл. 125 °С.

Водный раствор насыщали карбонатом калия и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Остаток перегоняли в вакууме при 12 мм рт. ст. Получали 3 г никотина (фракция 1, 120–125 °С), 2 г сырого соединения (1) (фракция 2, 145–155 °С) и 18 г густого сиропа, представляющего сырой аминоникотин (2) (фракция 3, 160–175 °С). Из закристаллизовавшейся фракции 2 промыванием водой и перекристаллизацией из нее выделяли 1.6 г 2-аминоникотина (1). Фракцию 3 нейтрализовали при охлаждении концентрированной соляной кислотой до кислой реакции на

конго. Полученный раствор выпаривали досуха, затем измельченный в порошок сухой остаток перекристаллизовывали из спирта с небольшим количеством активированного угля. Получали белые иглы гидрохлорида аминоникотина (2), которые сушили в вакууме при 100 °С. Гидрохлорид разлагали крепким раствором гидроксида натрия. Выделившееся масло экстрагировали эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Остаток перегоняли в вакууме при 12 мм рт. ст. (практически все количество перегонялось при температуре 167 °С). Получали 14 г чистого 6-аминоникотина (2), т. пл. 66 °С.

Оба полученных изомера не вращали плоскости поляризации, что свидетельствует о том, что реакция никотина с амидом натрия сопровождается рацемизацией.

В другом варианте реакцию проводили в автоклаве без растворителя. Смесь 30 г никотина и 17.3 г амида натрия нагревали в автоклаве в течение 12 ч при 160 °С. Твердую темную реакцию массу разлагали при охлаждении небольшим количеством воды. Полученный раствор насыщали карбонатом натрия и многократно экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт сушили поташом и упаривали. Остаток перегоняли в вакууме, получали 28.6 г (выход 87.7%) 6-аминоникотина (2).

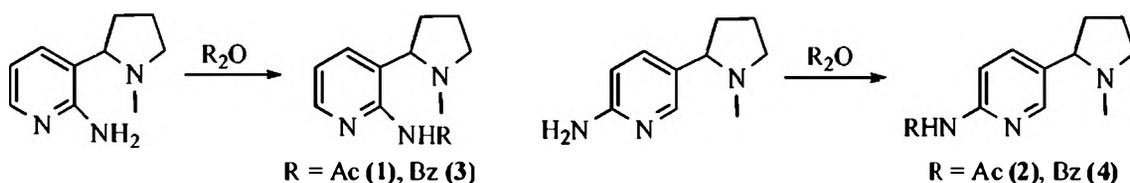
5-Бром-2-аминоникотин (3). К раствору 1.8 г соединения (1) в 20 мл 10%-ной серной кислоты понемногу прибавляли 1.6 г брома. Вначале обесцвечивание происходило на холоду, под конец раствор нагревали на водяной бане. По охлаждении раствор нейтрализовали содой, при этом выпадал кристаллический порошок соединения (3). Его отсасывали, промывали водой и перекристаллизовывали из 50%-ного этанола и лигроина с небольшим количеством активированного угля. Получали 1.7 г чистого продукта, т. пл. 138–138.5 °С.

6-Оксиникотин (4). К раствору 2.5 г гидрохлорида 6-аминоникотина (2) в 20 мл 5%-ной серной кислоты прибавляли маленькими порциями в течение 6 ч раствор 0.83 г нитрита натрия в 10 мл воды. Раствор нагревали до 50 °С, нейтрализовали содой и выпаривали досуха. Из сухого остатка соединение (4) экстрагировали кипящим лигроином. Оставшееся после отгонки лигроина масло закристаллизовалось при потирании палочкой. После двух кристаллизаций из лигроина получали 1.3 г достаточно чистого продукта, т. пл. 103.5–104 °С.

Чичибабин А.Е., Кирсанов А.В. // ЖРФХО. – 1925. – Т. 56, Вып. 1–4. – С. 155–166.

Садыков А., Отроценко О., Юсупов М. // Ж. общ. хим. – 1953. – Т. 23. – С. 980–982.

Ацетил-2-аминоникотин, ацетил-6-аминоникотин, бензоил-2-аминоникотин, бензоил-6-аминоникотин



Ацетил-2-аминоникотин (1). К 17.7 г свежеперегнанного 2-аминоникотина прибавляли 70 мл сухого бензола и 11 г уксусного ангидрида. Смесь в течение дня нагрева-

ли на кипящей водяной бане, затем еще 2 ч до кипения на масляной бане. Полученный желтый раствор выливали на лед, нейтрализовали раствором бикарбоната натрия, насыщали раствором карбоната калия и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Получали светло-желтое масло, которое перегоняли в вакууме при 2.5 мм рт. ст. Получали фракции 1 (145–158 °С, 3.2 г) и 2 (158–195 °С, 14.2 г), в остатке – смолу красного цвета. Вторую фракцию, представляющую бесцветное очень вязкое масло перегнали повторно при 2.5 мм рт. ст. Собирали фракцию, кипящую при 155–162 °С (3.1 г), и фракцию, кипящую при 162–166 °С (10.2 г). Последняя фракция при последующей перегонке кипела при 169–170 °С (3.5 мм рт. ст.). Для отделения ацетильного производного от аминоникотина фракцию 145–158 °С, полученную при первой перегонке, обрабатывали небольшим количеством воды, аминоникотин отделяли, фильтрат насыщали карбонатом калия и извлекали эфиром. Полученный после отгонки эфира остаток прибавляли к остаткам от второй перегонки. При повторной перегонке этой смеси получали 12.6 г продукта (1) с т. кип. 169–170 °С (3.5 мм рт. ст.). При стоянии бесцветное очень вязкое масло постепенно кристаллизовалось, при этом получали кристаллы с т. пл. 35–37 °С.

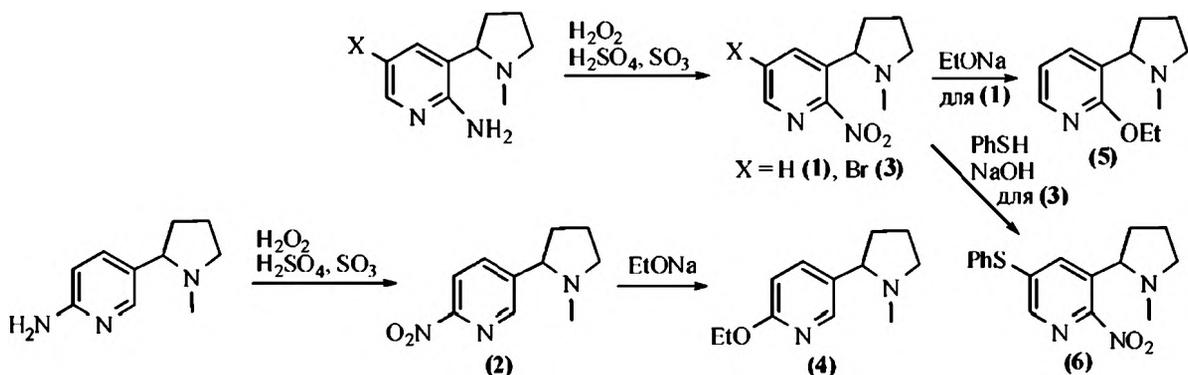
Ацетил-6-аминоникотин (2). К раствору 17.7 г свежеперегнанного 6-аминоникотина в 60 мл сухого бензола прибавляли 11 г уксусного ангидрида. Смесь в течение 3 ч нагревали на кипящей водяной бане, затем из образовавшегося темно-красного раствора в вакууме отгоняли бензол, а к остатку прибавляли равный объем абсолютного этанола. Из смеси в вакууме отгоняли спирт, уксусную кислоту и этилацетат. Остаток в виде темно-красной аморфной массы разгоняли в вакууме (3 мм рт. ст.). Помимо небольших количеств уксусной кислоты собирали фракцию 1 (182–202 °С, 15.0 г) и 2 (202–255 °С, 4.7 г). При повторной перегонке первая фракция почти целиком перегонялась при 183 °С (3 мм рт. ст.). Закристаллизовавшееся масло перекристаллизовывали из петролейного эфира (т. кип. 60–85 °С), получали продукт (2) в виде бесцветных игл, т. пл. 106–107 °С.

Бензол-2-аминоникотин (3). 2-Аминоникотин (4.2 г) и бензойный ангидрид (5.5 г) растворяли в эфире, затем растворитель отгоняли, а остаток нагревали на водяной бане 4 ч. Охлажденную желтоватую массу обрабатывали холодным раствором гидроксида натрия, при этом почти все, за исключением небольшого количества масла, переходило в раствор. Масло растворяли добавлением небольшого количества эфира, при этом спустя некоторое время на границе между слоями появилось небольшое количество кристаллов. Эфирный слой отделяли, к водному добавляли немного карбоната калия, при этом выпадали в большом количестве белые кристаллы. Кристаллы отделяли и сушили в эксикаторе. Получали 4.5 г кристаллов с т. пл. 76–79 °С. Из фильтрата путем насыщения поташом получали еще 1.3 г кристаллов. Полученные кристаллы растворяли в небольшом количестве теплого бензола и добавляли к раствору тяжелого петролейного эфира до появления мути. По охлаждении выпадали крупные кристаллы с т. пл. 98.5–99.5 °С. Полученный после отделения кристаллов водный раствор экстрагировали бензолом и бензольный экстракт смешивали с эфирным слоем. Органический слой сушили поташом, затем растворители упаривали. Получали 0.9 г очень вязкого масла, вскоре закристаллизовавшегося. Общий выход перекристаллизованного продукта (3) составил 5.6 г.

Бензоил-6-аминоникотин (4). 6-Аминоникотин (4.2 г) и бензойный ангидрид (5.5 г) растворяли в эфире, затем растворитель отгоняли, а остаток в виде желтоватого масла нагревали на водяной бане 3 ч. Охлажденную стекловидную желтоватую массу под слоем эфира обрабатывали холодным разбавленным раствором гидроксида натрия, при этом вся масса переходила в раствор. Водный слой отделяли, насыщали поташом и экстрагировали эфиром, а затем бензолом. Объединенные вытяжки сушили поташом, затем растворители отгоняли. Остаток в колбе в виде кристаллов с т. пл. 105–112 °С перегоняли в вакууме при 3 мм рт. ст. Выделяли практически только фракцию с т. кип. 237–240 °С (выход 6 г) в виде очень вязкого бесцветного масла. После ее перекристаллизации из тяжелого петролейного эфира получали 5 г продукта (4) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 110.5–112 °С.

Гольдфарб Я.Л. // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1936. – № 3. – С. 543-551.

2-Нитроникотин, 6-нитроникотин, 5-бром-2-нитроникотин, 6-этоксиникотин, 2-этоксиникотин, 5-фенилмеркапто-6-нитроникотин



Получение нитропроизводных (1)–(3). К 80 мл 36%-ного раствора перекиси водорода при охлаждении льдом с солью и интенсивном размешивании прибавляли по каплям 70 мл 95%-ной серной кислоты и 130 мл 60%-ного олеума, поддерживая в колбе температуру ниже 20 °С. К полученной кислоте Каро (H_2SO_5) при размешивании и температуре ниже 10 °С приливали за 15 мин раствор 17.7 г (0.1 моль) 2-аминоникотина в 60 мл 95%-ной серной кислоты и оставляли при комнатной температуре на трое суток. Цвет жидкости менялся от слабо-коричневого через темно-синий до слабо-желтого. Реакционную смесь выливали на лед и нейтрализовали концентрированным водным аммиаком, поддерживая температуру не выше 25 °С. Щелочной раствор несколько раз экстрагировали эфиром, объединенный экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток растворяли в горячем гексане и охлаждали до 0 °С. Выпавшие кристаллы отделяли, получали 10.1 г (выход 59%) 2-нитроникотина (1), т. пл. 42–43 °С.

При температуре 5 °С за 10 мин к 1 моль кислоты Каро, приготовленной как описано выше, прибавляли раствор 25 г (0.1 ммоль) гидрохлорида 6-аминоникотина в 50 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 9 суток, затем выливали на лед и нейтрализовали концентрированным водным аммиаком до pH ~9–10. Выпавший осадок отделяли и сушили. Получали 7.6 г 6-нитроникотина (2), т. пл. 77.5–79 °С. Из щелочного раствора дополнительно извле-

кали эфиром еще 7.6 г продукта, т. пл. 76.5–78.5 °С. Суммарный выход соединения (2) 70%, т. пл. 78.5–79 °С (из гексана).

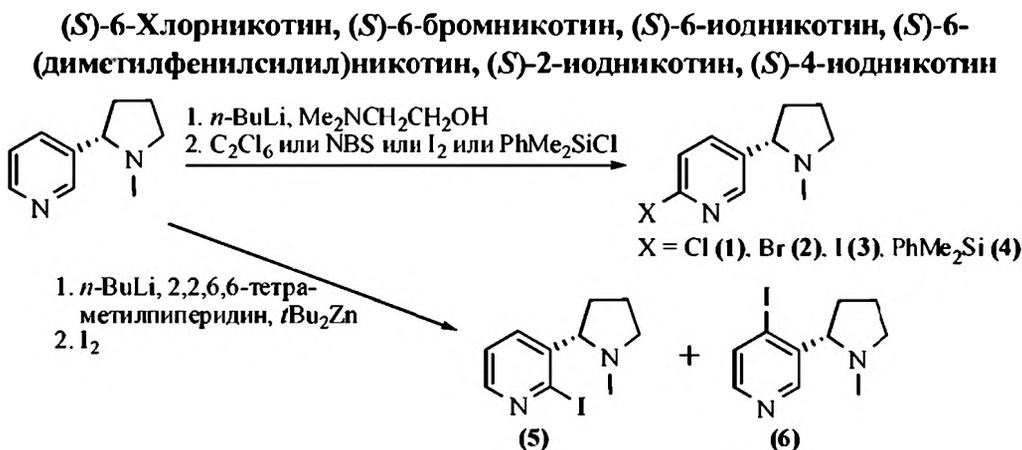
При температуре 5 °С за 20 мин к 1 моль кислоты Каро прибавляли раствор 25.6 г (0.1 ммоль) 5-бром-2-аминоникотина в 100 мл концентрированной серной кислоты. Температуру массы поддерживали около 0 °С в течение 6 ч (реакция экзотермична), затем оставляли на 5 суток в водяной бане при комнатной температуре. Коричневую жидкость выливали на лед, нейтрализовали аммиаком и экстрагировали эфиром. После упаривания эфира и перекристаллизации из смеси гексана и этанола получали 10.0 г (выход 35%) 5-бром-2-нитроникотина (3), т. пл. 55–56.5 °С.

Получение этоксипроизводных (4), (5). К горячему раствору 0.04 моль этилата натрия (из 0.92 г натрия) в 50 мл этанола приливали горячий раствор 4.14 г (0.02 моль) 6-нитроникотина (2) в 50 мл этанола. Потемневшую жидкость кипятили 6 ч, затем спирт отгоняли, к остатку добавляли эфир. Эфирный раствор фильтровали, эфир отгоняли. Получали 2.3 г (выход 56%) 6-этоксиникотина (4), т. кип. 82–83 °С (0.1 мм рт. ст.). По данным ГЖХ реакционная смесь также содержит небольшое количество 6-аминоникотина.

Смешивали 2.07 г (0.01 моль) соединения (1) в 50 мл этанола с 0.02 моль этилата натрия в 50 мл этанола и смесь кипятили 7 ч. Методом ГЖХ в реакционной смеси обнаружены 2-этоксиникотин (5) и 2-аминоникотин в молярном соотношении 1:3.5. Спирт упаривали, остаток извлекали эфиром, эфир отгоняли, остаток обрабатывали холодным гексаном и отфильтровывали от нерастворившегося 2-аминоникотина (т. пл. 122 °С). Из фильтрата упаривали гексан, остаток дважды перегоняли в вакууме. Получали соединение (5), т. кип. 72 °С (1.5 мм рт. ст.).

Получение 5-фенилмеркапто-2-нитроникотина (6). К раствору 0.08 г (2 ммоль) гидроксида натрия в 30 мл этанола в атмосфере азота прибавляли 0.245 мл (2.4 ммоль) тиофенола и после размешивания – раствор 0.57 г (2 ммоль) соединения (3) в 20 мл этанола. Раствор кипятили 7 ч, затем растворитель упаривали, а остаток растворяли в разбавленной соляной кислоте. Кислый раствор промывали эфиром, подщелачивали, насыщали поташом и извлекали эфиром. Экстракт сушили сульфатом магния и упаривали. Получали 0.53 г соединения (6) в виде окрашенного масла.

Гольдфарб Я.Л., Клименко В.Г., Стоянович Ф.М. // Хим. гетероцикл. соед. – 1973. – № 8. – С. 1062-1066.



Соединения (1)–(4). К раствору 0.30 мл (3.0 ммоль) 2-(диметиламино)этанола в 2 мл гексана добавляли по каплям при 0 °С в атмосфере аргона 5.4 ммоль *n*-бутиллития. Смесь выдерживали при 0 °С в течение 30 мин, затем охлаждали до –20 °С и добавляли по каплям 0.16 мл (1.0 ммоль) (*S*)-никотина. После перемешивания в течение 1 ч образовавшийся коричневый раствор охлаждали до –78 °С и к нему добавляли по каплям раствор 0.947 г (4.0 ммоль) гексахлорэтана в 2 мл толуола. Реакционную смесь выдерживали при –78 °С в течение 1 ч, затем добавляли 1 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, охлаждение убирали и температуру смеси доводили до комнатной. Водный слой отделяли и экстрагировали 10 мл хлористого метилена. Объединенные органические слои сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь триэтиламина и гексана в соотношении 1:99). Получали 151 мг (выход 77%) чистого 6-хлорникотина (**1**) в виде масла желтого цвета, $[\alpha]_D^{25} = -35$ (*c* 10.0, CHCl₃).

К раствору 0.30 мл (3.0 ммоль) 2-(диметиламино)этанола в 2 мл гексана добавляли по каплям при 0 °С в атмосфере аргона 5.4 ммоль *n*-бутиллития. Смесь выдерживали при 0 °С в течение 30 мин, затем охлаждали до –20 °С и добавляли по каплям 0.16 мл (1.0 ммоль) (*S*)-никотина. После перемешивания в течение 1 ч образовавшийся коричневый раствор охлаждали до –78 °С и к нему добавляли по каплям раствор 0.710 г (4.0 ммоль) *N*-бромсукцинимид в 2 мл толуола. Реакционную смесь выдерживали при –78 °С в течение 1 ч, затем добавляли 1 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, охлаждение убирали и температуру смеси доводили до комнатной. Водный слой отделяли и экстрагировали 10 мл хлористого метилена. Объединенные органические слои сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь триэтиламина и гексана в соотношении 1:99). Получали 66 мг (выход 27%) 6-бромникотина (**2**) в виде масла коричневого цвета, $[\alpha]_D^{25} = -135$ (*c* 1.5, CH₂Cl₂).

Аналогично синтезировали 6-иодникотин, добавляя к смеси при –78 °С раствор 1.015 г (4.0 ммоль) иода в 2 мл толуола. Получали 157 мг (выход 55%) 6-иодникотина (**3**) в виде масла желтого цвета, $[\alpha]_D^{25} = -120$ (*c* 4.2, CH₂Cl₂). Также аналогично с выходом 92% получали 6-(диметилфенилсилил)никотин (**4**) в виде светло-желтого масла, $[\alpha]_D^{25} = -109$ (*c* 2.0, CH₂Cl₂).

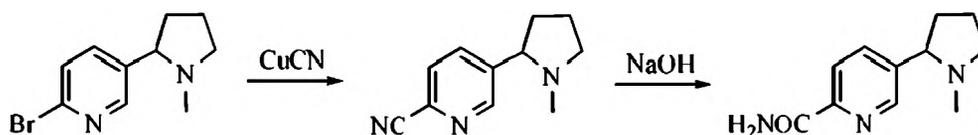
Соединения (5), (6). Раствор 0.37 мл (2.2 ммоль) 2.2.6.6-тетраметилпиперидина в 5 мл абсолютного ТГФ охлаждали до –78 °С и в атмосфере азота обрабатывали 2.0 ммоль *n*-бутиллития. Раствор перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем охлаждали до –78 °С и добавляли раствор 2.4 ммоль ди-*трет*-бутилцинк, приготовленного из 4.8 мл 0.5 М раствора хлорида цинка в абсолютном ТГФ и 4.8 ммоль *трет*-бутиллития. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем добавляли по каплям 0.32 мл (2.0 ммоль) (*S*)-никотина и продолжали перемешивание в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляли 2.03 г (8.0 ммоль) иода. колбу оборачивали на некоторое время алюминиевой фольгой для защиты от света, после чего к смеси добавляли 1.0 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия и охлажденный водный слой экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические слои сушили сульфатом магния, затем упаривали. Остаток в виде желтого масла подвергали радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь триэтиламина

и гексана в соотношении 1:99). Получали 107 мг (выход 19%) (*S*)-2-иодникотина (**5**) в виде светло-желтого масла ($[\alpha]_D^{25} = -126$ (*c* 4.5, CH_2Cl_2)) и 139 мг (выход 24%) (*S*)-4-иодникотина (**6**) в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 97–98 °С, $[\alpha]_D^{25} = -120$ (*c* 4.2, CH_2Cl_2)).

Comins D.L., Fevrier F., Smith E.D. *Regioselective halogenation of nicotine and substituted nicotines* [Электронный ресурс]: патент 20050131030 USA. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2005131030A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050616&DB=&locale=en_EP – (Issued on Jun. 16, 2005).

Fevrier F.C., Smith E.D., Comins D.L. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. – P. 5457-5460.

6-Цианоникотин, амид никотин-6-карбоновой кислоты

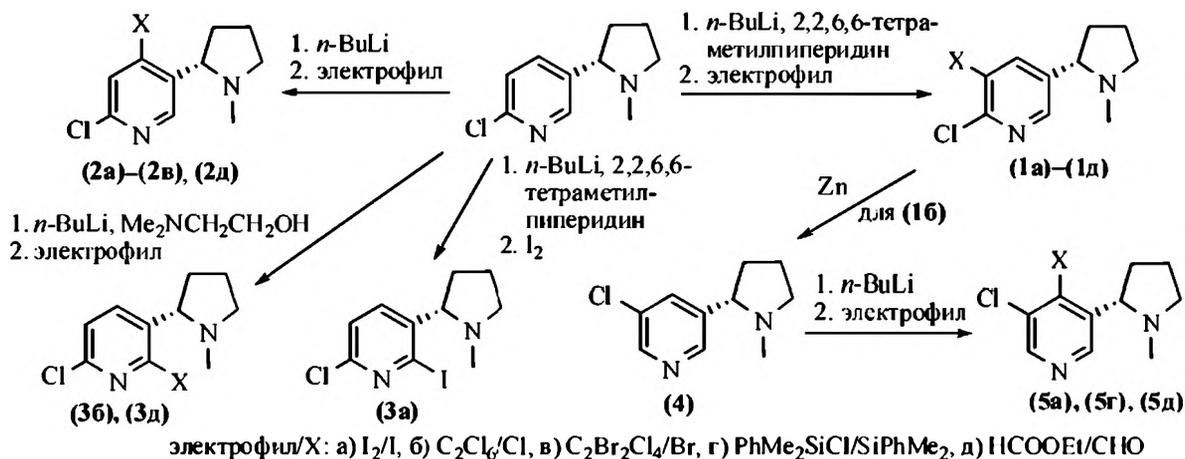


К перемешиваемому раствору 2.00 г (8.3 ммоль) 6-бромникотина в 40 мл ДМФА добавляли 1.11 г (12.4 ммоль) цианида меди (I) и реакцию кипятили 4 ч. Затем горячую смесь фильтровали, осадок промывали 100 мл горячего хлористого метилена. Растворители удаляли в вакууме, сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь CH_2Cl_2 и MeOH в соотношении 200:1). Получали 0.55 г (выход 35%) 6-цианоникотина в виде бледно-желтого масла.

К перемешиваемому раствору 0.5 г (2.6 ммоль) 6-цианоникотина в 50 мл 70%-ного этанола добавляли 0.5 г гидроксида натрия и реакцию кипятили 2 ч. Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли 15 мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (3x50 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали. Сырой продукт перекристаллизовывали из смеси эфира и гексана, получали 0.4 г (выход 77%) амида, т. пл. 136–138 °С.

Dukat M., Dowd M., Damaj I., Martin B., El-Zahabi M.A., Glennon R.A. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 34. – P. 31-40.

(*S*)-6-Хлор-5-иодникотин, (*S*)-5,6-дихлорникотин, (*S*)-5-бром-6-хлорникотин, (*S*)-6-хлор-5-(диметилфенилсилил)никотин, (*S*)-6-хлор-5-формилникотин, (*S*)-6-хлор-4-иодникотин, (*S*)-4,6-дихлорникотин, (*S*)-4-бром-6-хлорникотин, (*S*)-6-хлор-4-формилникотин, (*S*)-6-хлор-2-иодникотин, (*S*)-2,6-дихлорникотин, (*S*)-6-хлор-2-формилникотин, (*S*)-5-хлорникотин, (*S*)-5-хлор-4-иодникотин, (*S*)-5-хлор-4-(диметилфенилсилил)никотин, (*S*)-5-хлор-4-формилникотин



Соединения (1а)–(1д). Раствор 0.37 мл (2.2 ммоль) 2,2,6,6-тетраметилпиперидина в 2 мл абсолютного ТГФ обрабатывали раствором *n*-бутиллития (2.2 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, а через 1 ч при этой же температуре добавляли по каплям 400 мг (2.0 ммоль) (*S*)-6-хлорникотина. Спустя 1 ч перемешивания при температуре $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли 2.4 ммоль электрофила в виде индивидуального вещества или раствора в абсолютном ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем добавляли 1 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и водный слой сразу экстрагировали хлористым метиленом (2x10 мл). Объединенные органические слои сушили карбонатом калия, фильтровали через слой цеолита и растворитель упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь триэтиламина, этилацетата и гексана в соотношении от 1:5:94 до 1:20:79). Получали соединения (1а) (выход 74%, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -111$ (*c* 1.3, CH₂Cl₂)), (1б) (выход 87%, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -134$ (*c* 0.8, CH₂Cl₂)), (1в) (выход 37%, $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -134$ (*c* 1.9, CH₂Cl₂)), (1г) (выход 45%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -95$ (*c* 0.8, CH₂Cl₂)) и (1д) (выход 58%, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -120$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂)) в виде масла.

Соединения (2а)–(2в), (2д). Раствор *n*-бутиллития (1.1 экв.) в ТГФ добавляли при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ к раствору (*S*)-6-хлорникотина (1.0 экв.) в ТГФ. Спустя 1 ч перемешивания при температуре $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли электрофил (1.1 экв.) в виде индивидуального вещества или раствора в абсолютном ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 20 мин, затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и водный слой сразу экстрагировали хлористым метиленом (2x10 мл). Объединенные органические слои сушили карбонатом калия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь триэтиламина, этилацетата и гексана в соотношении от 1:5:94 до 1:20:79). Получали соединения

(2а) (выход 80%; вещество белого цвета, т. пл. 100–101 °С; $[\alpha]_D^{27} = -141$ (с 3.5, CH_2Cl_2)), (2б) (выход 63%; бесцветное масло; $[\alpha]_D^{27} = -182$ (с 0.6, CH_2Cl_2)), (2в) (выход 62%; прозрачное масло; $[\alpha]_D^{25} = -118$ (с 1.0, CH_2Cl_2)) и (2д) (выход 62%; масло желтого цвета; $[\alpha]_D^{26} = -209$ (с 1.5, CH_2Cl_2)).

Соединения (3а), (3б), (3д). К раствору 0.30 мл (3.0 ммоль) 2-(диметиламино)этанола в 3 мл свежеперегнанного толуола добавляли по каплям при 0 °С в атмосфере аргона 5.4 ммоль *n*-бутиллития. Смесь выдерживали при 0 °С в течение 30 мин, затем охлаждали до –78 °С и добавляли по каплям раствор 200 мг (1.0 ммоль) (*S*)-6-хлорникотина в 1 мл свежеперегнанного толуола. Спустя 1 ч перемешивания при температуре –78 °С добавляли 3.1 ммоль электрофила в виде индивидуального вещества или раствора в толуоле. Реакционную смесь выдерживали 20 мин при –78 °С, затем добавляли 3 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и холодный водный слой экстрагировали хлористым метиленом (2x15 мл). Объединенные органические слои сушили карбонатом калия, фильтровали через слой цеолита и растворитель упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь триэтиламина, этилацетата и гексана в соотношении от 1:5:94 до 1:20:79). Получали соединения (3б) (выход 74%; прозрачное масло; $[\alpha]_D^{26} = -191$ (с 2.5, CH_2Cl_2)) и (3д) (выход 57%; масло желтого цвета; $[\alpha]_D^{32} = -159$ (с 1.5, CH_2Cl_2)).

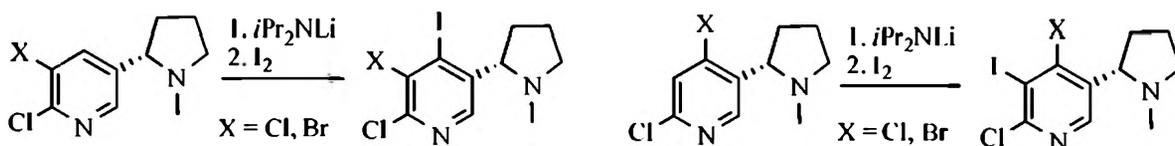
Раствор 0.129 мл (0.76 ммоль) 2,2,6,6-тетраметилпиперидина в 1 мл абсолютного ТГФ обрабатывали раствором *n*-бутиллития (0.76 ммоль) при –78 °С, а через 1 ч при этой же температуре добавляли по каплям раствор 50 мг (0.25 ммоль) (*S*)-6-хлорникотина в 0.5 мл абсолютного ТГФ. Спустя 1 ч перемешивания при температуре –78 °С добавляли раствор 70 мг (0.275 ммоль) иода в 1.0 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при –78 °С, затем добавляли 1 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 1 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия. Водный слой экстрагировали хлористым метиленом (2x5 мл). Объединенные органические слои сушили карбонатом калия, фильтровали через слой цеолита и растворитель упаривали в вакууме. Сырой продукт в виде желтого масла очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь триэтиламина и гексана в соотношении 1:99). Получали 78 мг (выход 97%) соединения (3а) в виде бесцветного масла, $[\alpha]_D^{28} = -147$ (с 1.5, CH_2Cl_2).

(*S*)-5-Хлорникотин (4). К раствору 200 мг (0.865 ммоль) (*S*)-5,6-дихлорникотина (1б) в 1.0 М растворе хлороводорода в 2 мл уксусной кислоты добавляли 230 мг (3.46 ммоль) порошка цинка. Суспензию перемешивали при 60 °С до исчезновения исходного соединения (~2 ч, контроль по ТСХ). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и уксусную кислоту упаривали в вакууме. Остаток растворяли в деионизированной воде и хлористом метиле и добавляли твердый карбонат натрия до pH 10. Продукт экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические слои сушили карбонатом калия, фильтровали через слой цеолита и растворитель упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь триэтиламина, этилацетата и гексана в соотношении 1:50:50). Получали 146 мг (выход 86%) соединения (4) в виде светло-желтого масла, $[\alpha]_D^{31} = -148$ (с 0.9, CH_2Cl_2).

Соединения (5a), (5g), (5d). К раствору 0.276 ммоль *n*-бутиллития в 1.0 мл абсолютного ТГФ добавляли при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствор 50 мг (0.251 ммоль) (*S*)-5-хлорникотина в 1.0 мл ТГФ. Спустя 1 ч перемешивания при температуре $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли электрофил (0.30 ммоль) в виде индивидуального вещества или раствора в 1 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь выдерживали 5 мин при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем добавляли 1 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и холодный водный слой сразу экстрагировали хлористым метиленом (3x2 мл). Объединенные органические слои сушили карбонатом калия, фильтровали через слой цеолита и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь триэтиламина, этилацетата и гексана в соотношении 1:20:79). Получали соединения **(5a)** (выход 65%; вещество белого цвета, т. пл. $136\text{--}137\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -150$ (*c* 1.5, CH_2Cl_2)), **(5g)** (выход 39%; масло желтого цвета; $[\alpha]_{\text{D}}^{31} = -87$ (*c* 1.5, CH_2Cl_2)) и **(5d)** (выход 55%; масло светло-желтого цвета; $[\alpha]_{\text{D}}^{31} = -74$ (*c* 1.3, CH_2Cl_2)).

Wagner F.F., Comins D.L. // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – P. 3562-3565.

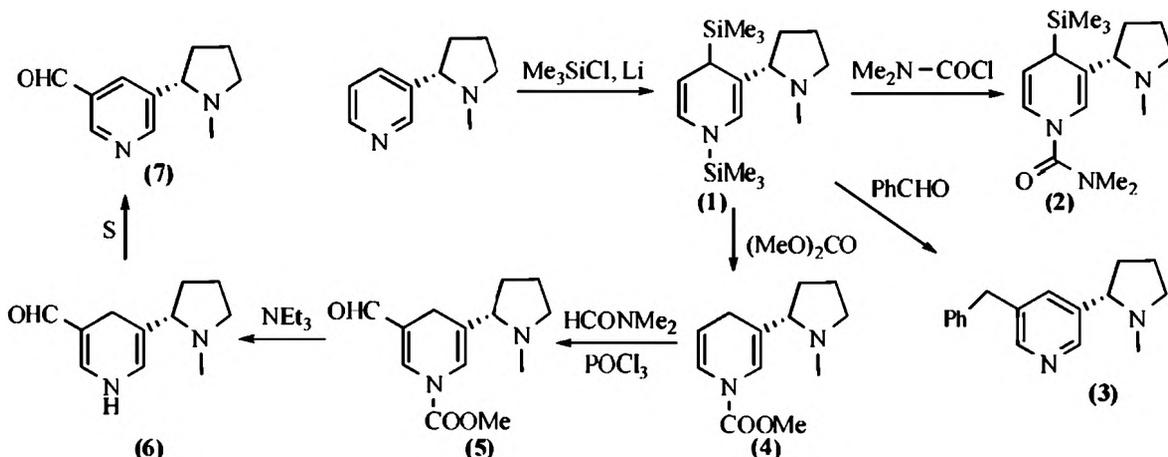
**(*S*)-5,6-Дихлор-4-иодникотин, (*S*)-5-бром-6-хлор-4-иодникотин,
(*S*)-4,6-дихлор-5-иодникотин, (*S*)-4-бром-6-хлор-5-иодникотин**



К раствору 0.17 ммоль диизопропиламида лития в 2 мл ТГФ добавляли при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 35 мг (0.15 ммоль) (*S*)-5,6-дихлорникотина, а через 1 ч добавляли раствор 46 мг (0.18 ммоль) иода в 0.5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 5 мин при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем добавляли 1 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 1 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и сразу экстрагировали хлористым метиленом (2x10 мл). Объединенные органические слои сушили карбонатом калия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь триэтиламина, этилацетата и гексана в соотношении 1:20:79). Получали 32 мг (выход 60%) 5,6-дихлор-4-иодникотина (вещество белого цвета, т. пл. $107\text{--}108\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -158$ (*c* 1.6, CH_2Cl_2)). Аналогично из 320 мг (*S*)-5-бром-6-хлорникотина (1.27 ммоль амида, 355 мг иода) получали 260 мг (выход 56%) 5-бром-6-хлор-4-иодникотина (вещество белого цвета, т. пл. $120\text{--}122\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -114$ (*c* 1.4, CH_2Cl_2)). Из 115 мг (*S*)-4,6-дихлорникотина (0.547 ммоль амида, 152 мг иода) получали 134 мг (выход 76%) 4,6-дихлор-5-иодникотина (вещество белого цвета, т. пл. $74\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -149$ (*c* 3.9, CH_2Cl_2)), из 300 мг (*S*)-4-бром-6-хлорникотина (1.09 ммоль амида, 305 мг иода) получали 380 мг (выход 87%) 4-бром-6-хлор-5-иодникотина (вещество белого цвета, т. пл. $82\text{--}83\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -147$ (*c* 2.3, CH_2Cl_2)).

Wagner F.F., Comins D.L. // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8. – P. 3549-3552.

(S)-1,4-Бис(триметилсилил)-1,4-дигидроникотин,
диметиламид (S)-3-(1-метилпирролидин-2-ил)-4-триметилсиланил-4H-пиридин-1-
карбоновой кислоты, (S)-3-бензил-5-(1-метилпирролидин-2-ил)-пиридин,
метилловый эфир (S)-3-(1-метилпирролидин-2-ил)-4H-пиридин-1-карбоновой
кислоты,
метилловый эфир (S)-3-формил-5-(1-метилпирролидин-2-ил)-4H-пиридин-1-
карбоновой кислоты,
(S)-5-(1-метилпирролидин-2-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксальдегид,
(S)-5-(1-метилпирролидин-2-ил)пиридин-3-карбоксальдегид



К суспензии 0.42 г (60 ммоль) порошка лития в 20 мл абсолютного ТГФ добавляли при 0 °С 7.6 мл (60 ммоль) свежеперегнанного триметилхлорсилана, а затем по каплям в течение 20 мин раствор 3.2 мл (20 ммоль) (S)-никотина в 20 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0 °С, 3 ч при комнатной температуре, затем тщательно декантировали. Жидкость переносили в атмосфере аргона в двугорлую колбу, снабженную перегонным аппаратом. ТГФ отгоняли при атмосферном давлении, остаток перегоняли в вакууме, т. кип. 110–115 °С (0.5 мм рт. ст.). Получали 5.88 г (выход 95%) соединения (1) (СОВ 95%) в виде светло-желтого масла.

К перемешиваемому раствору 0.4 мл (1.36 ммоль) соединения (1) в 6 мл хлористого метилена добавляли по каплям в атмосфере аргона 0.19 мл (2.04 ммоль) диметилкарбамоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем выливали в 3 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали 5 раз хлористым метиленом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили MgSO₄ и упаривали в вакууме. Сырой продукт (0.49 г) очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:19). Получали 0.251 г (выход 59%) амида (2) в виде прозрачного масла, $[\alpha]_D^{25} = -15.2$ (с 0.15, CH₂Cl₂).

К перемешиваемому раствору 0.07 мл (0.75 ммоль) бензальдегида в свежеперегнанном ТГФ добавляли по каплям 0.21 г (0.68 ммоль) соединения (1), затем добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ, предварительно высушенный над молекулярными ситами. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной

температуре в течение 24 ч, затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали 2 раза эфиром. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили MgSO_4 и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь метанола и этилацетата в соотношении 1:9). Получали 0.0525 г (выход 31%) соединения (3) в виде прозрачного масла, $[\alpha]_D^{25} = -26$ (с 1.51, CH_2Cl_2).

К раствору 0.05 мл (0.6 ммоль) диметилкарбоната в 2 мл абсолютного ТГФ медленно добавляли 0.2 мл (0.68 ммоль) соединения (1), затем добавляли по каплям 0.06 мл 1 М раствора фторида тетрабутиламмония (0.06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали 2 раза эфиром. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили K_2CO_3 и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – гексан). Получали 0.1374 г (выход 91%) соединения (4) в виде прозрачного масла. $[\alpha]_D^{24} = -65.5$ (с 8.0, CH_2Cl_2).

К охлажденному раствору 0.04 мл (0.54 ммоль) ДМФА в 4 мл CH_2Cl_2 медленно добавляли при 0 °С 0.025 мл (0.27 ммоль) POCl_3 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем добавляли при 0 °С к раствору 0.0404 г (0.18 ммоль) соединения (4) в 4 мл CH_2Cl_2 . Образовавшуюся смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем добавляли раствор 0.024 г (0.29 ммоль) ацетата натрия в 0.5 мл воды и перемешивали при комнатной температуре еще 20 мин. После этого к реакционной смеси медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 до pH ~8 (~10 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали 4 раза CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили MgSO_4 и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:6). Получали 0.0241 г (выход 54%) соединения (5) в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 78–80 °С, $[\alpha]_D^{25} = -51.7$ (с 0.8, CH_2Cl_2)).

К раствору 0.0124 г (0.05 ммоль) соединения (5) в 2 мл абсолютного MeOH медленно добавляли 0.02 мл (0.15 ммоль) триэтиламина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. После упаривания растворителя получали 0.010 г (выход количественный) альдегида (6) в виде желтого масла. $[\alpha]_D^{28} = -80.7$ (с 0.55, CH_2Cl_2). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор 0.0085 г (0.044 ммоль) соединения (6) и 0.0015 г (0.044 ммоль) элементарной серы в 2 мл толуола кипятили 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой цеолита, затем растворитель упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью радиальной хроматографии на силикагеле на хроматотроне (элюент – смесь этилацетата и гексана в соотношении 1:19, затем чистый этилацетат). Получали 0.007 г (выход 83%) альдегида (7) в виде прозрачного масла. $[\alpha]_D^{23} = -92$ (с 0.2, CH_2Cl_2).

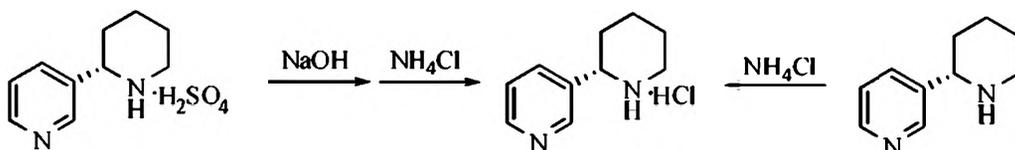
Smith E.D., Fevrier F.C., Comins D.L. // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8. – P. 179-182.

Comins D.L., Smith E.D. Synthesis of nicotine derivatives from nicotine [Электронный ресурс]: номер 20060041135 USA. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2006041135A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060223&DB=&locale=en_EP – (Issued on Feb. 23, 2006).

5.3. Превращения анабазина и его производных

5.3.1. Соли и амиды анабазина и его производных

Гидрохлорид анабазина

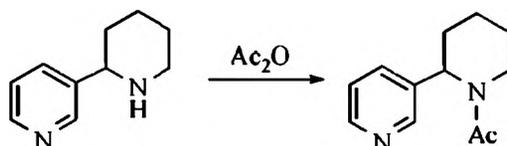


Технический сульфат анабазина (200 г), содержащий 68 г анабазина, подщелачивали гидроксидом натрия до щелочной реакции по фенолфталеину и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия и упаривали. Остаток (98 г) в виде суммы алкалоидов растворяли в 500 мл ацетона и к полученному раствору прибавляли 22.5 г хлористого аммония. Смесь кипятили в течение 10–12 ч, затем охлаждали. Выпавший осадок гидрохлорида анабазина отфильтровывали, получали 62.3 г (выход 75.9%) продукта с т. пл. 213–214 °С (из этанола).

К раствору 50 г свежеперегнанного анабазина в 250 мл ацетона прибавляли 16.5 г хлористого аммония. Реакционную смесь кипятили на водяной бане до прекращения выделения аммиака (9–10 ч), затем охлаждали. На следующий день гидрохлорид анабазина отсасывали и промывали сухим ацетоном. Получали 55.1 г (выход 91.1%) гидрохлорида анабазина. После перекристаллизации из спирта выделяли продукт в виде белых игольчатых кристаллов с т. пл. 213–214 °С.

Способ получения гидрохлорида анабазина [Электронный ресурс]: патент СССР 425908 / Садыков А.С., Отроценко О.С., Асланов Х.А., Ишбаев А.И., Каримов М., Захаров В.П. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=SU&NR=425908A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19740430&DB=&locale=en_EP – (Issued on Apr. 30, 1974).

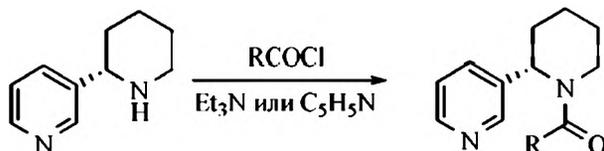
N-Ацетиланабазин



К 100 г анабазина при охлаждении постепенно прибавляли 70 г уксусного ангидрида. Реакционную смесь нагревали на водяной бане в течение 12 ч, затем растворяли в небольшом объеме воды, насыщали карбонатом натрия и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Оставшееся масло перегоняли в вакууме (2 мм рт. ст.). Получали 15.6 г анабазина (т. кип. 129–132 °С) и 61.5 г N-ацетиланабазина (т. кип. 159–160 °С).

Отроценко О.С., Садыков А.С. // Ж. общ. хим. – 1954. – Т. 24. – С. 1884–1887.

N'-анабазиниламид изомасляной кислоты, *N*'-анабазиниламид изовалериановой кислоты, *N*'-анабазиниламид триметилуксусной кислоты, *N*'-анабазиниламид кротоновой кислоты, *N*'-анабазиниламид хлоруксусной кислоты, *N*'-анабазиниламид бромуксусной кислоты, *N*'-анабазиниламид 2-хлорпропионовой кислоты, *N*'-анабазиниламид 2-бромпропионовой кислоты, *N*'-анабазиниламид 2-хлормасляной кислоты, *N*'-анабазиниламид трихлоруксусной кислоты, *N*'-анабазиниламид валериановой кислоты, *N*'-анабазиниламид капроновой кислоты



R = CH(CH₃)₂ (1), CH₂CH(CH₃)₂ (2), C(CH₃)₃ (3), CH=CHCH₃ (4), CH₂Cl (5), CH₂Br (6), CHClCH₃ (7), CHBrCH₃ (8), CH₂CHClCH₃ (9), CCl₃ (10), (CH₂)₃CH₃ (11), (CH₂)₄CH₃ (12)

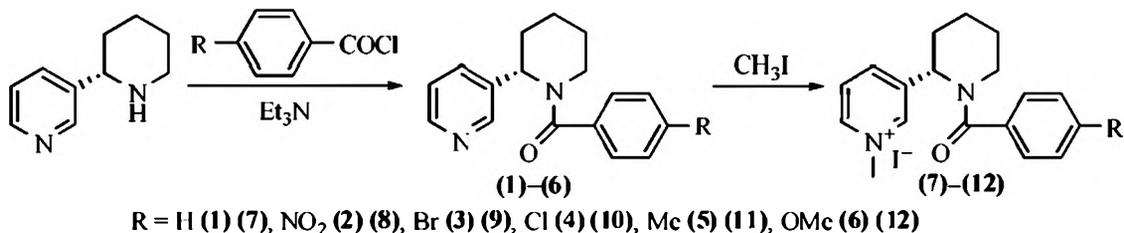
К смеси 0.05 моль анабазина и 0.05 моль триэтиламина в 100 мл абсолютного бензола при перемешивании и охлаждении ледяной водой по каплям добавляли 0.05 моль хлорангидрида соответствующей кислоты в 20 мл абсолютного бензола. Смесь перемешивали при кипении в течение 4–6 ч, охлаждали до комнатной температуры и выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали. Фильтрат упаривали, остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент – смесь хлороформа и этанола в соотношении 2:1). Получали соединения (1) (выход 79%; R_f = 0.52; [α]_D²⁵ = –68.7 (с 0.5, CHCl₃)), (2) (выход 77%; R_f = 0.63; [α]_D²⁵ = –54.5 (с 0.5, CHCl₃)), (3) (выход 75%; R_f = 0.65; [α]_D²⁵ = –72.2 (с 0.5, CHCl₃)), (4) (выход 68%; R_f = 0.38; [α]_D²⁵ = –65.6 (с 0.5, CHCl₃)), (5) (выход 69%; R_f = 0.32; [α]_D²⁵ = –90.1 (с 0.5, CHCl₃)), (6) (выход 65%; R_f = 0.54; [α]_D²⁵ = –135.3 (с 0.5, CHCl₃)), (7) (выход 61%; R_f = 0.43; [α]_D²⁵ = –95.7 (с 0.5, CHCl₃)), (8) (выход 69%; R_f = 0.47; [α]_D²⁵ = –102.8 (с 0.5, CHCl₃)), (9) (выход 73%; R_f = 0.49; [α]_D²⁵ = –111.2 (с 0.5, CHCl₃)) и (10) (выход 57%; R_f = 0.30; [α]_D²⁵ = –185.6 (с 0.5, CHCl₃)).

В другом варианте смешивали эквимольные количества хлорангидрида кислот со свежеперегнанным анабазином и двойным молярным количеством сухого пиридина. Смесь нагревали в течение 5 ч при 125 °С. После охлаждения темную массу растворяли в воде, добавляли бензол, отделяли водный слой, бензольный слой промывали 3 раза небольшим количеством воды. Объединенные водные вытяжки промывали 50 мл бензола. Бензольный слой объединяли с основным бензольным экстрактом и сушили поташом. После упаривания растворителя темное масло перегоняли в вакууме. Получали соединения (2) (выход 77%), (11) (выход 62%) и (12) (выход 56%). Их также переводили в пикраты, для чего 1 ммоль амида в 2–3 мл этанола смешивали с 1 ммоль пикриновой кислоты в 3–4 мл спирта, кипятили 3 мин и охлаждали. Осадок отфильтровывали и кристаллизовали из минимального объема спирта. Получали пикраты соединений (2) (т. пл. 147 °С), (11) (т. пл. 139–142 °С) и (12) (т. пл. 99–105 °С).

Аничков С.В., Хромов-Борисов Н.В., Захарова Н.А., Гафт С.И., Бехтерева Э.П., Руденко А.П. // Хим.-фарм. журн. – 1976. – Т. 10, № 11. – С. 53-56.

Тлегенов Р.Т. // Химия растительного сырья. – 2007. – № 2. – С. 59-62.

N-Бензоиланабазин, *N*-(4-нитробензоил)анабазин,
N-(4-бромбензоил)анабазин, *N*-(4-хлорбензоил)анабазин,
N-(4-метилбензоил)анабазин, *N*-(4-метоксибензоил)анабазин,
 иодметилат *N*-бензоиланабазина, иодметилат *N*-(4-нитробензоил)анабазина,
 иодметилат *N*-(4-бромбензоил)анабазина, иодметилат *N*-(4-хлорбензоил)анабазина,
 иодметилат *N*-(4-метилбензоил)анабазина,
 иодметилат *N*-(4-метоксибензоил)анабазина



К смеси 0.03 моль анабазина и 0.03 моль триэтиламина в 150 мл абсолютного бензола при температуре 0 °С и перемешивании в течение 40 мин прибавляли раствор 0.03 моль хлорангидрида *para*-замещенной бензойной кислоты в 50 мл абсолютного бензола. Смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем нагревали 1.5 ч при 70 °С. Выделившийся гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали, промывали бензолом. Бензол (фильтрат и промывку) упаривали, из маслообразного остатка при обработке абсолютным эфиром получали кристаллы соединений (1) (выход 80%; т. пл. 74 °С; $R_f = 0.86$; $[\alpha]_D^{20} = -108.8$), (2) (выход 73%; т. пл. 115–117 °С; $R_f = 0.89$; $[\alpha]_D^{20} = -240.0$), (3) (выход 82%; т. пл. 110–112 °С; $R_f = 0.87$; $[\alpha]_D^{20} = -206.6$), (4) (выход 70%; т. пл. 112–114 °С; $R_f = 0.85$; $[\alpha]_D^{20} = -240.6$) и (5) (выход 70%; т. пл. 96–98 °С; $R_f = 0.86$; $[\alpha]_D^{20} = -286.0$). Соединение (6) (выход 73%; $R_f = 0.85$; $[\alpha]_D^{20} = -193.3$) очищали пропусканием его эфирного раствора через колонку с окисью алюминия II степени активности (элюент – смесь ацетона и хлороформа 1:1).

К 0.006 моль соединения (7)–(12) в 10 мл метанола прибавляли 0.007 моль иодметана в 5 мл метанола и смесь кипятили 3 ч, при этом выделялись кристаллы иодметилата. Смесь переносили в фарфоровую чашку и выпаривали метанол до половины объема, при этом выпадали кристаллы иодметилата (8)–(12). Соединение (7) получали в абсолютном бензоле и переосаждали абсолютным эфиром. Кристаллы отфильтровывали, тщательно промывали метанолом и сушили. Получали соединения (7) (выход 90%; т. пл. 225–226 °С), (8) (выход 90%; т. пл. 233–235 °С; $[\alpha]_D^{20} = -40$), (9) (выход 80%; т. пл. 219–221 °С; $[\alpha]_D^{20} = -90$), (10) (выход 86%; т. пл. 205–207 °С; $[\alpha]_D^{20} = -231.9$), (11) (выход 90%; т. пл. 217–219 °С; $[\alpha]_D^{20} = -173.3$) и (12) (выход 68%; т. пл. 214–216 °С; $[\alpha]_D^{20} = -108.3$).

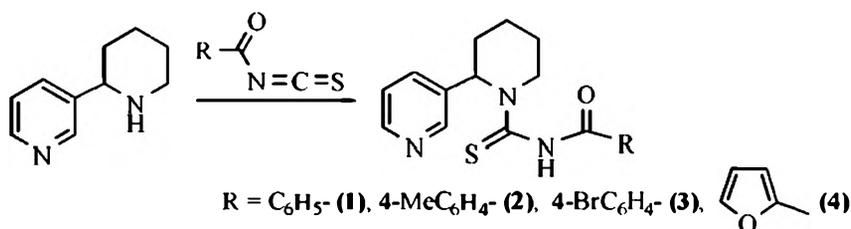
Асланов Х.А., Торемуратов К.Т., Абдувахабов А.А., Мухамеджанов С.З., Садыков А.С. // Ж. общ. хим. – 1972. – Т. 42, Вып. 10. – С. 2293-2295.

ли на фильтре, фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Получали 1.23 г (выход 70%) анабазилэтиндиметилфосфоната.

К раствору 0.005 моль анабазилэтиндиметилфосфоната в абсолютном четыреххлористом углероде добавляли 0.0055 моль дистиллированной воды. Реакционную смесь интенсивно перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Получали 1.36 г (выход 87%) амида в виде вязкой окрашенной жидкости.

Свиницкая Н.И., Аймаков О.А., Догадина А.В., Ионин Б.И. // Ж. общ. хим. – 2009. – Т. 79, Вып. 7. – С. 1104-1109.

***N*-(Анабазино-1-карбонотиоил)бензамид,
para-метил-*N*-(анабазино-1-карбонотиоил)бензамид,
para-бром-*N*-(анабазино-1-карбонотиоил)бензамид,
N-(анабазино-1-карбонотиоил)фуран-2-карбоксамид**

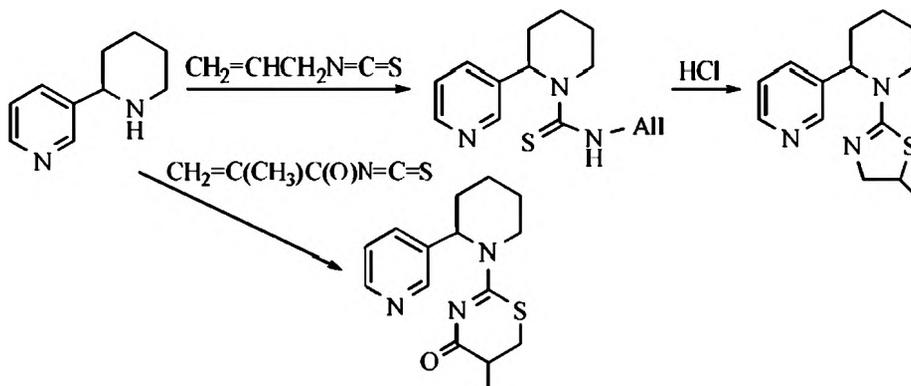


К раствору 1.4 г (10 ммоль) бензоилхлорида в 10 мл ацетона при перемешивании на магнитной мешалке добавляли 0.97 г (10 ммоль) роданида калия, перемешивали при кипении 2 ч, затем отфильтровывали хлорид калия через бумажный фильтр и к фильтрату добавляли 1.62 г (10 ммоль) анабазина в 10 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 40 °С, затем растворитель отгоняли. остаток кристаллизовали при охлаждении 2-пропанолом. Продукт перекристаллизовывали из 2-пропанола, получали 1.82 г (выход 56.2%) соединения (1) в виде кристаллического вещества, т. пл. 186–187 °С.

Аналогично соединению (1) из 1.54 г (10 ммоль) хлорангирида 4-метилбензойной кислоты, 0.97 г (10 ммоль) роданида калия и 1.62 г (10 ммоль) анабазина получали 1.86 г (выход 55.0%) соединения (2), т. пл. 77–78 °С. Из 2.20 г (10 ммоль) хлорангирида 4-бромбензойной кислоты получали 2.46 г (выход 61.0%) соединения (3) (т. пл. 82–85 °С), из 1.30 г (10 ммоль) хлорангирида 2-фуранкарбоновой кислоты получали 1.41 г (выход 44.8%) соединения (4) (т. пл. 173–174 °С).

Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Ибрагимов Б.Т., Талитов С.А., Жамбеков З.М., Айнабаев А.А., Турдыбеков К.М. // ХПС. – 2009. – № 2. – С. 183-185.

***N*-(*N'*-Аллилтиокарбамоил)-анабазин, 2-*N*-анабазино-5-метил-1,3-тиазолин, 5-метил-2-(*N*-анабазинил)-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-он**



К раствору 1.62 г (0.01 моль) анабазина в 5 мл абсолютного бензола прибавляли по каплям при интенсивном перемешивании раствор 1.1 г (0.011 моль) аллилизотиоцианата в 5 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение 2 ч, затем разбавляли 50 мл гексана и охлаждали до 0 °С. Растворитель декантировали с образовавшегося на дне колбы масла, масло промывали горячим гексаном, снова охлаждали и растворитель декантировали. Получали 2.40 г (выход 92%) *N*-(*N'*-аллилтиокарбамоил)-анабазина в виде светло-желтого вязкого масла, которое использовали далее без дополнительной очистки. Масло (2.40 г, 9.2 ммоль) растворяли в 15 мл концентрированной соляной кислоты и нагревали в запаянной ампуле на водяной бане в течение 5 ч. После охлаждения ампулу осторожно вскрывали, реакционную массу подщелачивали 40%-ным раствором гидроксида натрия до слабощелочной среды. Отделившееся масло светло-коричневого цвета экстрагировали несколько раз бензолом. Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, затем растворитель отгоняли почти досуха, остаток заливали гексаном и оставляли при охлаждении для кристаллизации. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали гексаном. Получали 1.30 г (выход 50%) кристаллического продукта светло-серого цвета. После перекристаллизации и осветления с активированным углем в смеси гексана и бензола (3:1) получали почти белые кристаллы 2-*N*-анабазино-5-метил-1,3-тиазолина с т. пл. 100–101 °С.

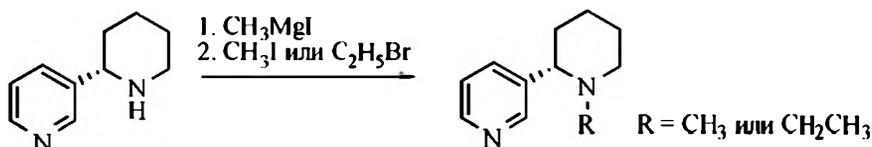
К интенсивно перемешиваемому раствору 3.24 г (0.02 моль) анабазина в 5 мл ацетона при 30 °С в течение часа медленно прибавляли по каплям ацетоновый раствор метакрилолизотиоцианата, полученный кипячением (2 ч) 2.20 г (0.021 моль) метакрилоилхлорида и 2.04 г (0.021 моль) роданида калия в 30 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 40 °С, затем растворитель отгоняли. Коричневый маслообразный остаток растворяли в 30 мл бензола и пропускали через колонку, наполненную силикагелем (элюент – смесь бензола и изопропанола 2:1). Элюент отгоняли и с полученного маслообразного остатка извлекали продукт тремя порциями по 20 мл кипящей смеси гексана и бензола (1:2). Полученный фильтрат сливали в стакан, охлаждали до 25 °С, разбавляли тройным количеством гексана и охлаждали до 0 °С. Растворитель декантировали с выпавшего на дне стакана вязкого матового светло-желтого масла, которое кристаллизовали из смеси гексана и ацетона (2:1). Охлаждали до –10 °С и отфильтро-

вывали выпавший небольшими крупинками кристаллический осадок белого цвета. Получали 2.37 г (выход 41%) 5-метил-2-(*N*-анабазинил)-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она, т. пл. 121–123 °С.

Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. // *Алкалоид анабазин и его производные.* – Караганда: «Гласир». – 2010. – С. 193-194.

5.3.2. *N*-алкильные производные анабазина

N-метиланабазин, *N*-этиланабазин

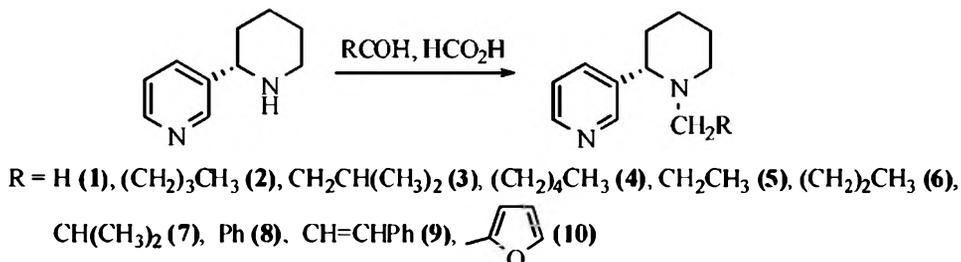


Получали магнийорганическое соединение из 4.65 г магния и 26.1 г иодметана в растворе абсолютного эфира. После растворения всего магния добавляли 30 г анабазина, при этом наблюдали бурное выделение метана. По окончании реакции смесь нагревали на водяной бане с температурой 30 °С в течение 15 мин, затем при охлаждении добавляли 26.1 г иодметана и реакционную смесь оставляли на ночь. На следующий день ее обрабатывали сначала 15%-ным раствором соляной кислоты, затем 25%-ным раствором гидроксида натрия, после чего экстрагировали эфиром. После сушки экстракта и отгонки растворителя остаток фракционировали в вакууме. Получали 19.6 г (выход 60%) *N*-метиланабазина в виде бесцветной жидкости, темнеющей при стоянии, $[\alpha]_D^{15} = -85.1$.

Аналогично из анабазина (30 г) получали *N*-этиланабазин (выход ~50%; т. кип. 124–127 °С (5 мм рт. ст.); $[\alpha]_D^{20} = -63.6$), используя в качестве алкилирующего агента бромэтан (20 г).

Орехов А.П., Норкина С.С. // *Химико-фармацевтическая промышленность.* – 1932. – № 11–12. – С. 407-411.

N-метиланабазин, *N*-амиланабазин, *N*-изоамиланабазин, *N*-гексиланабазин, *N*-пропиланабазин, *N*-бутиланабазин, *N*-изобутиланабазин, *N*-бензиланабазин, *N*-феналлиланабазин, *N*-фурфуриланабазин



N-метиланабазин (1). В круглодонной колбе смешивали 30 г анабазина с 13.3 г 40%-ного раствора формальдегида и постепенно прибавляли 8.5 г муравьиной кислоты.

Реакционную массу нагревали на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 7 ч. После охлаждения смесь подщелачивали 25%-ным раствором гидроксида натрия и многократно извлекали хлороформом. Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Остаток перегоняли в вакууме, т. кип. 128–130 °С (12 мм рт. ст.). Получали 29.3 г *N*-метиланабазина (**1**) в виде бесцветного легкоподвижного масла, $[\alpha]_D^{15} = -84.3$.

Соединения (2)–(4). К 8.1 г (0.05 ммоль) анабазина при охлаждении прибавляли 10 мл 95%-ной муравьиной кислоты, при этом смесь слегка разогревалась и окрашивалась в розовый цвет. Затем добавляли 0.0625 моль соответствующего альдегида и нагревали на кипящей водяной бане в течение 18 ч. По окончании реакции смесь подкисляли 4 М раствором соляной кислоты и обрабатывали эфиром (3x40 мл). К остатку добавляли при охлаждении ледяной водой избыток 30%-ного раствора гидроксида натрия. Выделившийся слой масла желтого или коричневого цвета трижды экстрагировали эфиром или хлороформом. Объединенные вытяжки сушили поташом, затем растворитель упаривали. Остаток в виде вязкого масла перегоняли в вакууме. Получали соединения (**2**) (выход 67%), (**3**) (выход 66%) и (**4**) (выход 47%).

Соединения (3), (5)–(10). В круглодонной колбе с обратным холодильником смешивали 8 г анабазина, 6 г пропионового альдегида и 6 г муравьиной кислоты, при этом наблюдали заметное разогревание смеси и выделение углекислого газа. Содержимое колбы нагревали на кипящей водяной бане до прекращения выделения углекислого газа (~2 ч), затем охлаждали и обрабатывали 50 мл 10%-ного раствора соляной кислоты. Кислый раствор несколько раз извлекали эфиром, для удаления непрореагировавшего анабазина обрабатывали при температуре не выше 5 °С 8 мл 25%-ного раствора нитрита натрия и оставляли стоять на несколько часов при комнатной температуре. Затем смесь обрабатывали до сильно щелочной реакции 10%-ным раствором гидроксида натрия и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт сушили прокаленным поташом, затем растворитель отгоняли. Оставшееся темное масло перегоняли в вакууме. После второй перегонки получали 4.5 г соединения (**5**) в виде желтоватого подвижного масла (т. кип. 133–134 °С (8 мм рт. ст.); $[\alpha]_D = -92.5$). Аналогично, используя соответствующие альдегиды, из 8 г анабазина получали 5.7 г соединения (**6**) (т. кип. 132–133 °С (6 мм рт. ст.); $[\alpha]_D = -99.5$), 6.7 г соединения (**7**) (т. кип. 136–137 °С (8 мм рт. ст.); $[\alpha]_D = -137.5$) и 9.7 г соединения (**3**) (т. кип. 149–151 °С (8 мм рт. ст.); $[\alpha]_D = -104.5$).

В круглодонной колбе с обратным холодильником нагревали на кипящей водяной бане 8 г анабазина, 7 г бензойного альдегида и 6 г муравьиной кислоты до прекращения выделения углекислого газа (~2 ч). Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали 10%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции на конго. Кислый раствор несколько раз извлекали эфиром, затем обрабатывали до сильно щелочной реакции 10%-ным раствором гидроксида натрия и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт сушили прокаленным поташом, затем растворитель упаривали. Остаток перегоняли в вакууме, т. кип. 175–176 °С (5 мм рт. ст.). Получали 4.5 г соединения (**8**) в виде бесцветного густого масла, закристаллизовавшегося при стоянии. После нескольких перекристаллизаций из небольшого количества петролейного эфира получали продукт в виде тонких игл белого цвета (т. пл. 66–67 °С; $[\alpha]_D = -39.3$ (EtOH)).

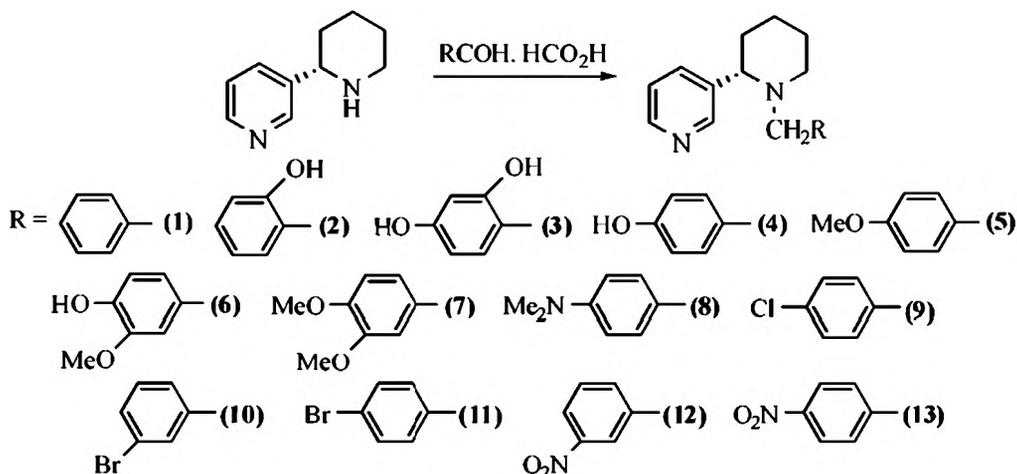
В круглодонной колбе с обратным холодильником нагревали на кипящей водяной бане 10 г анабазина, 9 г коричневого альдегида и 7 г муравьиной кислоты в течение 2 ч. Сильно потемневшую реакционную смесь обрабатывали 10%-ным раствором соляной кислоты до кислой реакции на конго. Кислый раствор сливали с нерастворившейся смолы и после нескольких извлечений эфиром обрабатывали до сильно щелочной реакции 10%-ным раствором гидроксида натрия. Выделившееся в виде масла основание экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт сушили поташом, затем растворитель упаривали. Оставшееся масло перегоняли в вакууме, т. кип. 196–198 °С (5 мм рт. ст.). Получали 11 г соединения (9) в виде густого быстро закристаллизовавшегося масла. После перекристаллизации из смеси петролейного эфира с бензолом получали продукт в виде игольчатых кристаллов белого цвета (т. пл. 85.5–87 °С; $[\alpha]_D = -93.2$ (EtOH)). Аналогично из 10 г анабазина, 10 г фурфурола и 7 г муравьиной кислоты получали 8.8 г соединения (10) в виде закристаллизовавшегося масла. После перекристаллизации из легкого петролейного эфира получали продукт в виде пластинок белого цвета (т. пл. 65.5–67 °С; $[\alpha]_D = -127.0$ (EtOH)).

Жданович Е.С., Меньшиков Г.П. // *Ж. общ. хим.* – 1945. – Т. 15, Вып. 1–2. – С. 116–119.

Орехов А.П., Норкина С.С. // *Химико-фармацевтическая промышленность.* – 1932. – № 11–12. – С. 407–411.

Аничков С.В., Хромов-Борисов Н.В., Захарова Н.А., Гафт С.И., Бехтерева Э.П., Руденко А.П. // *Хим.-фарм. журн.* – 1976. – Т. 10, № 11. – С. 53–56.

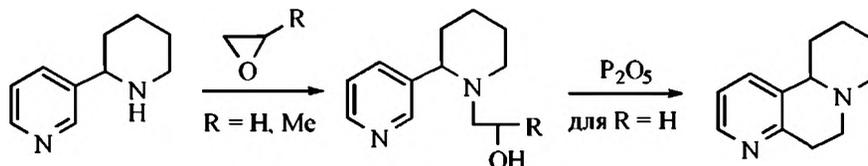
***N*-Бензилаанабазин, *N*-(2-гидроксифенил)метилаанабазин, *N*-(2,4-дигидроксифенил)метилаанабазин, *N*-(4-гидроксифенил)метилаанабазин, *N*-(4-метоксифенил)метилаанабазин, *N*-(4-гидрокси-3-метоксифенил)метилаанабазин, *N*-(3,4-диметоксифенил)метилаанабазин, *N*-(4-диметиламинофенил)метилаанабазин, *N*-(4-хлорфенил)метилаанабазин, *N*-(3-бромфенил)метилаанабазин, *N*-(4-бромфенил)метилаанабазин, *N*-(3-нитрофенил)метилаанабазин, *N*-(4-нитрофенил)метилаанабазин**



В колбе, снабженной обратным холодильником, смешивали 0.05 моль анабазина, 0.1 моль альдегида и 0.1 моль муравьиной кислоты. Реакционную смесь нагревали на водяной бане до прекращения выделения CO_2 (2–10 ч), затем охлаждали и обрабатывали при комнатной температуре 25%-ным раствором нитрита натрия. После прибавления смесь оставляли стоять в течение нескольких часов, затем обрабатывали до сильно щелочной реакции 10%-ным раствором гидроксида натрия и извлекали эфиром. Эфирный экстракт сушили прокаленным поташом, затем растворитель отгоняли. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент – смесь хлороформа и этанола в соотношении 2:1) и перекристаллизацией. Получали соединения (1) (выход 64%; масло; $R_f = 0.70$; $[\alpha]_D^{25} = -79.8$ (с 0.5, CHCl_3)), (2) (выход 55%; масло; $R_f = 0.71$; $[\alpha]_D^{25} = -44.3$ (с 0.5, CHCl_3)), (3) (выход 51%; т. пл. 103–106 °С; $R_f = 0.74$; $[\alpha]_D^{25} = -33.1$ (с 0.5, CHCl_3)), (4) (выход 48%; т. пл. 98–101 °С; $R_f = 0.78$; $[\alpha]_D^{25} = -32.8$ (с 0.5, CHCl_3)), (5) (выход 50%; масло; $R_f = 0.70$; $[\alpha]_D^{25} = -68.7$ (с 0.5, CHCl_3)), (6) (выход 56%; т. пл. 123–125 °С; $R_f = 0.82$; $[\alpha]_D^{25} = -56.5$ (с 0.5, CHCl_3)), (7) (выход 48%; масло; $R_f = 0.79$; $[\alpha]_D^{25} = -94.1$ (с 0.5, CHCl_3)), (8) (выход 47%; масло; $R_f = 0.63$; $[\alpha]_D^{25} = -68.7$ (с 0.5, CHCl_3)), (9) (выход 75%; масло; $R_f = 0.49$; $[\alpha]_D^{25} = -90.1$ (с 0.5, CHCl_3)), (10) (выход 73%; масло; $R_f = 0.55$; $[\alpha]_D^{25} = -161.7$ (с 0.5, CHCl_3)), (11) (выход 70%; масло; $R_f = 0.62$; $[\alpha]_D^{25} = -135.2$ (с 0.5, CHCl_3)), (12) (выход 75%; т. пл. 92–95 °С; $R_f = 0.38$; $[\alpha]_D^{25} = -161.7$ (с 0.5, CHCl_3)) и (13) (выход 78%; т. пл. 119–121 °С; $R_f = 0.46$; $[\alpha]_D^{25} = -105.3$ (с 0.5, CHCl_3)).

Тлегенов Р.Т. // Химия растительного сырья. – 2008. – № 1. – С. 115-118.

***N*-(β-оксиэтил)анабазин, *N*-(β-оксипропил)анабазин,
4,5-(α,β-пиридилен)-норлупинан**



К раствору 81 г свежеперегнанного анабазина в 200 мл метанола прибавляли 35 мл окиси этилена. Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 36 ч. После отгонки метанола остаток перегоняли в вакууме (5 мм рт. ст.), собирая фракцию 165–175 °С. После повторной перегонки фракции получали 64.4 г (выход 63%) *N*-(β-оксиэтил)анабазина в виде густого масла, т. кип. 174–175 °С.

В другом варианте в раствор 180 г анабазина в 360 мл абсолютного спирта при охлаждении и взбалтывании пропускали 49 г окиси этилена. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 96 ч, затем спирт отгоняли, а остаток (темное масло) перегоняли в вакууме (2 мм рт. ст.). Получали 43.7 г (выход 34.3%) анабазина (т. кип. 110–127 °С) и 146.6 г (выход 64.0%) *N*-(β-оксиэтил)анабазина (т. кип. 142–144 °С). После повторной перегонки второй фракции получали продукт в виде густого масла, т. кип. 174–176 °С (5 мм рт. ст.).

Смесь 227 г свежеперегнанного анабазина и 125 г окиси пропилена растворяли в 350 мл метанола. Через некоторое время из-за разогревания реакционной массы ее

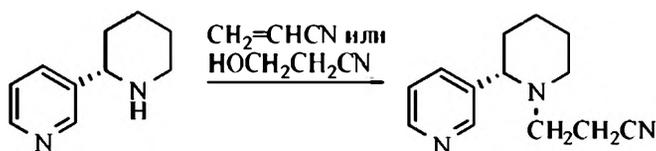
охлаждали водой. Смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 36 ч. После отгонки метанола остаток перегоняли в вакууме (3 мм рт. ст.), собирая фракцию 177–179 °С. Получали 160 г (выход 52%) *N*-(β-оксипропил)анабазина.

Смесь 10 г *N*-(β-оксиэтил)анабазина и 9 г фосфорного ангидрида нагревали в колбе с обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой на масляной бане при 130 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь растворяли в небольшом объеме горячей воды и обрабатывали 40%-ным раствором гидроксида натрия. Щелочной раствор насыщали поташом и экстрагировали хлороформом. Смолообразную массу, полученную после отгонки хлороформа, растворяли в ацетоне. Из ацетонового раствора при стоянии выпадал кристаллический осадок с т. пл. 53–54 °С. Его отделяли, получали 1.5 г (выход 16.4%) 4,5-(α,β-пиридилен)-норлупинана.

Садыков А., Аирипова Н. // Ж. общ. хим. – 1947. – Т. 17, Вып. 6. – С. 1212-1215.

Садыков А.С., Отроценко О.С., Юсупов М.К. // Ж. общ. хим. – 1953. – Т. 23. – С. 968-971.

N-(β-пропионитрил)-анабазин



а. Смесь 35.4 г анабазина (0.21 моль) и 0.6 г гидроксида натрия растворяли в 75 мл воды и перемешивали до получения однородной массы, к которой добавляли 15 мл (0.22 моль) акрилонитрила. В ходе реакции происходит расслоение реакционной массы. Смесь нагревали с обратным холодильником при 60 °С в течение 30 мин, после чего охлаждали и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили поташом, затем упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (1 мм рт. ст.), собирая единственную фракцию с т. кип. 162–175 °С. Получали с выходом 95–98% продукт, при повторной перегонке т. кип. 212–215 °С (10 мм рт. ст.), $[\alpha]_D^{20} = -46.8$ (EtOH).

б. Смесь 36.0 г (0.22 моль) анабазина, 16.0 г (0.22 моль) этиленциангидрина и 2 г порошка олова в запаянной трубке нагревали на масляной бане при 150–170 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь после охлаждения растворяли в эфире и сушили поташом. Остаток после отгонки растворителя подвергали перегонке в вакууме. Получали 28.5 г (выход 60%) продукта.

Способ получения *N*-β-пропио-нитрил-анабазина и лупинина [Электронный ресурс]: патент СССР 100466 / Садыков А.С., Тимбеков Э.Х. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=SU&NR=100466A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19541130&DB=&locale=en_EP – (Issued on Nov. 30, 1954).

Тимбеков Э.Х., Садыков А.С. // Ж. общ. хим. – 1955. – Т. 25. – С. 786-788.

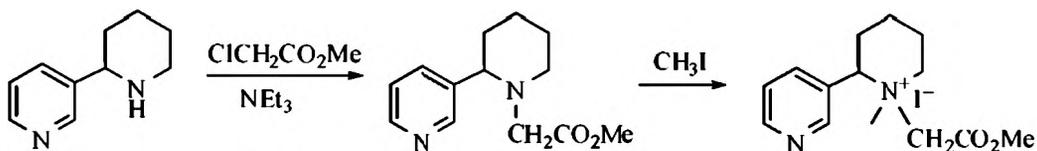
N-(Цианометил)анабазин



К 8.5 г анабазина в 10 мл дистиллированной воды при перемешивании и охлаждении ($\sim 0^\circ\text{C}$) прибавляли по каплям 2.85 г нитрила гликолевой кислоты. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при охлаждении, затем 1 ч при комнатной температуре и экстрагировали бензолом. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Получали 7.0 г (выход 70%) *N*-(цианометил)анабазина, после перекристаллизации из эфира т. пл. $80\text{--}81^\circ\text{C}$.

Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. // *Алкалоид анабазин и его производные*. – Караганда: «Гласир». – 2010. – С. 181-182.

Метилловый эфир *N*-анабазинилуксусной кислоты, иодметилат метилового эфира *N*-анабазинилуксусной кислоты

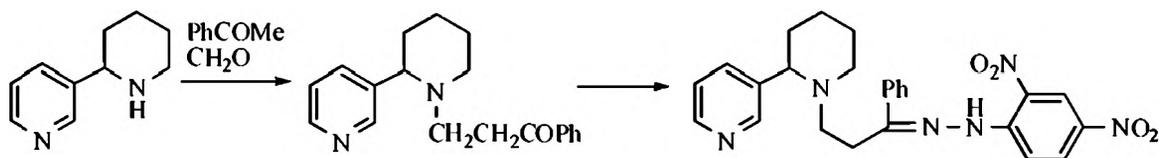


К раствору 4.86 г (0.03 моль) анабазина и 3.53 г (0.035 моль) триэтиламина в 50 мл абсолютного бензола добавляли по каплям раствор 3.25 г (0.03 моль) метилового эфира хлоруксусной кислоты в 10 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь нагревали 4 ч при 55°C , затем фильтровали и растворитель отгоняли. Остаток хроматографировали на колонке с окисью алюминия (элюент – бензол). После упаривания растворителя светло-коричневый остаток перегоняли в вакууме (2 мм рт. ст.) при $142\text{--}147^\circ\text{C}$. Получали 4.91 г (выход 70%) метилового эфира *N*-анабазинилуксусной кислоты в виде светло-желтой вязкой жидкости.

К 2.3 г (0.01 моль) метилового эфира *N*-анабазинилуксусной кислоты в 5 мл абсолютного ацетонитрила приливали раствор 1.42 г (0.01 моль) иодметана в 5 мл абсолютного ацетонитрила. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 0.5 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали. Получали 3.59 г (выход 95.5%) иодметилата с т. пл. $147\text{--}148^\circ\text{C}$.

Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. // *Алкалоид анабазин и его производные*. – Караганда: «Гласир». – 2010. – С. 180.

**3-Анабазино-1-фенилпропанон-1,
2,4-динитрофенилгидразон 3-анабазино-1-фенилпропанона-1**

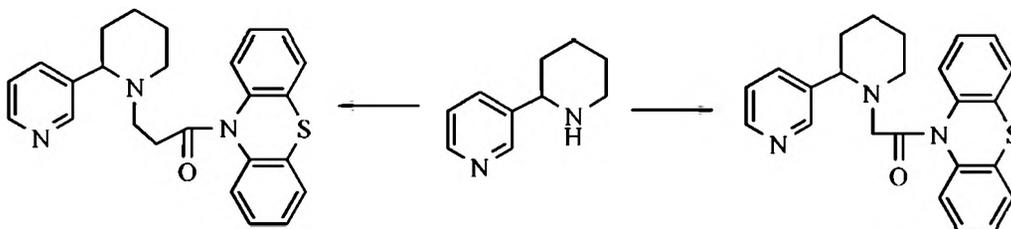


Смесь 4.08 г ацетофенона, 1.33 г параформа и 7.1 г анабазина в присутствии катализатора – трех капель свежеприготовленной суспензии 1 г хлорида меди (I) в 3.5 мл ДМФА подвергали микроволновому облучению при мощности 350 Вт в течение 4 мин. Перегонкой реакционной смеси в вакууме с дефлегматором с выходом 46.7% выделяли продукт, т. кип. 160–165 °С (5 мм рт. ст.).

К раствору 0.97 г 2,4-динитрофенилгидразина в концентрированной серной кислоте осторожно приливали 2 мл воды и к еще теплomu раствору приливали раствор 1.39 г 3-анабазино-1-фенилпропанона-1 в этаноле. Выпавший осадок оранжевого цвета отделяли и перекристаллизовывали из диоксана. Получали с выходом 69.8% гидразон, т. пл. 231–233 °С.

Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. // Алкалоид анабазин и его производные. – Караганда: «Гласир». – 2010. – С. 190-191.

10-(2-*N*-Анабазиноацетил)фенотиазин, 10-(3-*N*-анабазинопропионил)фенотиазин

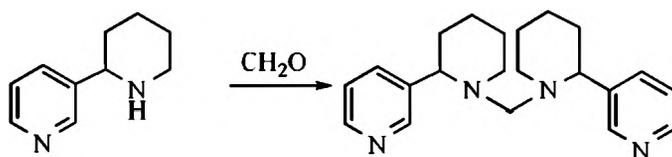


К смеси 0.81 г (5 ммоль) анабазина и 1.38 г (5 ммоль) 10-(2-хлорацетил)фенотиазина в 10 мл толуола добавляли 1.01 г (10 ммоль) триэтиламина и кипятили с обратным холодильником 3 ч. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали, раствор толуола промывали дистиллированной водой и экстрагировали 10%-ной соляной кислотой. Кислый раствор разбавляли водой, осветляли активированным углем и подщелачивали 25%-ным раствором аммиака до нейтральной среды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Получали 1.24 г (выход 62%) 10-(2-*N*-анабазиноацетил)фенотиазина в виде порошка светло-бежевого цвета, т. пл. 75–76 °С.

Аналогично из 0.65 г (4 ммоль) анабазина, 1.16 г (4 ммоль) 10-(3-хлорпропионил)фенотиазина и 1.01 г (10 ммоль) триэтиламина получали 1.11 г (выход 67%) 10-(3-*N*-анабазинопропионил)фенотиазина в виде порошка серого цвета, т. пл. 73–74 °С.

Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. // Алкалоид анабазин и его производные. – Караганда: «Гласир». – 2010. – С. 181.

Дианабазинилметан

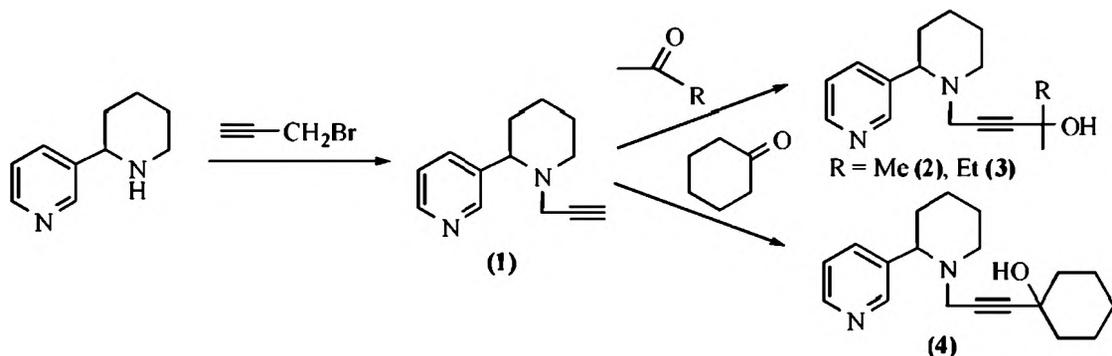


а. В круглодонной колбе объемом 250 мл, снабженной обратным холодильником и механической мешалкой, готовили смесь, состоящую из 0.3 г (0.01 моль) параформа и 3.24 г (0.02 моль) анабазина, в качестве растворителя использовали этанол. Реакционную массу нагревали на водяной бане в течение 6 ч (контроль по ТСХ), затем растворитель отгоняли. Остаток перегоняли в вакууме (8 мм рт. ст.) при 202–205 °С. Закристаллизовавшийся при остывании продукт в виде кристаллического порошка белого цвета перекристаллизовывали из бензола, получали с выходом 50% дианабазинилметан.

б. В конической термостойкой колбе готовили смесь, состоящую из 0.3 г (0.01 моль) параформа и 3.24 г (0.02 моль) анабазина, затем подвергали ее микроволновому облучению при мощности 70 Вт в течение 10 мин. Полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ. Продукт выделяли перегонкой в вакууме и перекристаллизацией образовавшегося кристаллического порошка из бензола (выход 70%. т пл. 94 °С).

Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. // Алкалоид анабазин и его производные. – Караганда: «Гласир». – 2010. – С. 174.

3-(N-Анабазинил)-1-пропин, 5-(N-анабазинил)-2-метил-3-пентин-2-ол,
6-(N-анабазинил)-3-метил-4-гексин-3-ол,
1-[3-(N-анабазинил)-1-пропинил]циклогексанол



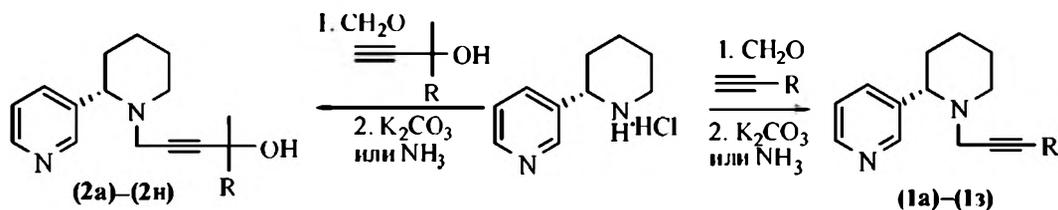
К раствору 8.59 г анабазина в 50 мл ацетона в присутствии 2.0 г карбоната калия при интенсивном перемешивании и охлаждении (~0 °С) по каплям прибавляли 6.3 г пропаргилбромид. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем осадок отделяли. После удаления растворителя остаток перегоняли. Получали 7.16 г (выход 67.6%) кристаллического соединения (1), т. пл. 72 °С.

К смеси 1.99 г соединения (1) и 0.46 г KOH в 50 мл диоксана при перемешивании и охлаждении (~0 °С) добавляли 0.70 г ацетона. Раствор перемешивали при комнатной температуре 4 ч, затем обрабатывали водой. Органический слой отделяли, водный

трижды экстрагировали бензолом. Объединенный экстракт сушили, затем упаривали. Получали 1.59 г (выход 62.3%) соединения (2) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 80 °С. Аналогично получали соединения (3) (выход 54.4%, т. пл. 76 °С) и (4) (выход 49.9%, т. пл. 78 °С).

Физылов С.Д., Газалиев А.М., Бакбардина О.В., Тулеуов Б.И. // Ж. общ. хим. – 2000. – Т. 70, Вып. 5. – С. 876.

(2*S*)-(-)-*N*-(Гекс-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*)-(-)-*N*-(гепт-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*)-(-)-*N*-(окт-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*)-(-)-*N*-(нон-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*)-(-)-*N*-(7-метилокт-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*)-(-)-*N*-(4-метилпент-4-ен-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*)-(-)-*N*-[3-(циклогекс-1-ен-1-ил)проп-2-ин-1-ил]-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*)-(-)-*N*-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4-метилгепт-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4-метилокт-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4,6-диметилгепт-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4,5,5-триметилгекс-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4,5-диметилгекс-2-ин-5-ен-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4-метилокт-2-ин-7-ен-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4,8-диметилнон-2-ин-7-ен-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-8-метокси-4,8-диметилнон-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4-циклопропилпент-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4-фенилпент-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4-метил-5-фенилпент-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4-метил-6-фенилгекс-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин, (2*S*,4'*RS*)-(-)-*N*-(4-гидрокси-4-метил-6-(4-метоксифенил)гекс-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин



(1): R = Pr (а), Bu (б), CH₃(CH₂)₄ (в), CH₃(CH₂)₅ (г), Me₂CH(CH₂)₃ (д), CH₂=C(Me) (е), циклогекс-1-енил (ж), Ph (з); (2): R = Pr (а), Bu (б), *t*Bu (в), *i*Bu (г), CH₂=C(Me) (д), CH₂=CH(CH₂)₂ (е), Me₂C=CH(CH₂)₂ (ж), Me₂C(OMe)(CH₂)₂ (з), *цикло*-C₃H₅ (и), Ph (к), PhCH₂ (л), Ph(CH₂)₂ (м), 4-MeOC₆H₄(CH₂)₂ (н)

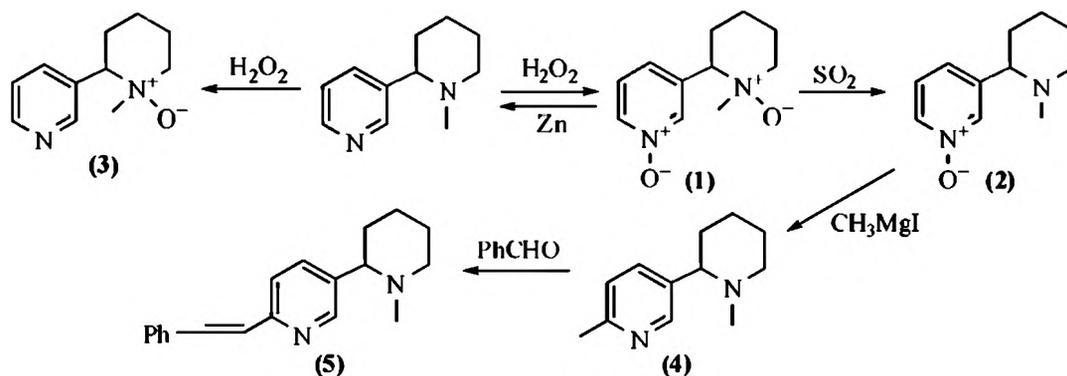
Общая методика. К смеси 10–12 ммоль алкина, 0.6 г (20 ммоль) параформа, 0.7 г хлорида меди (I), 1.5 г ацетата натрия и 40 мл диоксана, предварительно нагретой до ~60 °С, одной порцией добавляли 1.56 г (7.8 ммоль) гидрохлорида анабазина. Реакционную смесь интенсивно перемешивали 5–8 ч при 70 °С (контроль по ТСХ), затем упаривали на роторном испарителе. остаток растворяли в 100 мл бензола, фильтровали и обрабатывали 2 М раствором соляной кислоты или 1.5 М раствором серной кис-

лоты. Водный слой, содержащий соли аминов, отделяли, подщелачивали карбонатом натрия или водным аммиаком и экстрагировали смесью бензола и этилацетата (2:1). Экстракт последовательно промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток растворяли в 2 мл хлористого метилена и хроматографировали на колонке с 25–30 г силикагеля (элюент – раствор NH_3 (1%) и MeOH (0–10%) в CH_2Cl_2). Получали в виде масла соединения (1а) (выход 81%; $[\alpha]_D = -243.2$ (с 0.48, CHCl_3)), (1б) (выход 84%; $[\alpha]_D = -232.6$ (с 0.36, CHCl_3)), (1в) (выход 80%; $[\alpha]_D = -229.4$ (с 0.4, CHCl_3)), (1г) (выход 79%; $[\alpha]_D = -217.2$ (с 0.4, CHCl_3)), (1д) (выход 76%; $[\alpha]_D = -214.7$ (с 0.4, CHCl_3)), (1е) (выход 64%; $[\alpha]_D = -308.6$ (с 0.44, CHCl_3)), (1ж) (выход 63%; $[\alpha]_D = -246.0$ (с 0.42, CHCl_3)), (1з) (выход 64%; $[\alpha]_D = -104.8$ (с 0.5, CHCl_3)), (2а) (выход 76%; $[\alpha]_D = -205.2$ (с 0.37, CHCl_3)), (2б) (выход 84%; $[\alpha]_D = -205.0$ (с 0.36, CHCl_3)), (2в) (выход 77%; $[\alpha]_D = -201.6$ (с 0.50, CHCl_3)), (2г) (выход 80%; $[\alpha]_D = -212.6$ (с 0.41, CHCl_3)), (2д) (выход 61%; $[\alpha]_D = -208.2$ (с 0.76, CHCl_3)), (2е) (выход 72%; $[\alpha]_D = -214.1$ (с 0.4, CHCl_3)), (2ж) (выход 74%; $[\alpha]_D = -178.5$ (с 0.62, CHCl_3)), (2з) (выход 67%; $[\alpha]_D = -186.7$ (с 0.54, CHCl_3)), (2и) (выход 41%; $[\alpha]_D = -182.7$ (с 0.7, CHCl_3)), (2к) (выход 63%; $[\alpha]_D = -210.6$ (с 0.33, CHCl_3)), (2л) (выход 59%; $[\alpha]_D = -164.2$ (с 0.41, CHCl_3)), (2м) (выход 72%; $[\alpha]_D = -160.2$ (с 0.67, CHCl_3)) и (2н) (выход 74%; $[\alpha]_D = -159.3$ (с 0.38, CHCl_3)).

Мивров М.В., Злотин С.Г. // Изв. РАН, сер. хим. – 2007. – № 8. – С. 1576-1585.

5.3.3. N-Окиси производных анабазина

N,N'-Диокись *N'*-метиланабазина, *N*-окись *N'*-метиланабазина, *N'*-окись *N'*-метиланабазина, 6-метил-*N'*-метиланабазин, 6-стирил-*N'*-метиланабазин



N,N'-Диокись *N'*-метиланабазина (1). Раствор 25 г *N'*-метиланабазина в смеси 600 мл ледяной уксусной кислоты и 100 мл 29%-ной перекиси водорода нагревали при температуре 60 °С в течение 17 ч. Растворитель отгоняли в вакууме при 70 °С, к оставшемуся вязкому бесцветному маслу добавляли 2 раза 50 мл воды и 2 раза 50 мл этанола (каждый раз с последующей отгонкой в вакууме). Затем остаток растворяли в 50 мл абсолютного этанола и при охлаждении добавляли насыщенный раствор хлороводорода в абсолютном этаноле. Получали 30 г (выход 75%) дигидрохлорида *N,N'*-диокиси *N'*-метиланабазина. Для получения основания раствор 17 г этого соединения в 20 мл

воды обрабатывали поташом, выделившееся основание извлекали изобутиловым спиртом. Экстракт сушили поташом и растворитель отгоняли. Получали 8.30 г (выход 66%) соединения (1), после обработки ацетоном выделяли продукт в виде бесцветных гигроскопичных кристаллов, т. пл. 211 °С.

Дигидрохлорид *N,N'*-диокси *N'*-метиланабазина (1 г) восстанавливали цинковой пылью в 12%-ной соляной кислоте. По окончании восстановления отфильтрованный раствор подщелачивали при охлаждении порошкообразным NaOH и всплывший слой масла извлекали эфиром. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в воде и переводили в пикрат. После перекристаллизации из спирта получали 1.65 г (выход 73%) дипикрата *N'*-метиланабазина с т. пл. 233 °С.

N-Окись *N'*-метиланабазина (2). В раствор 2.6 г соединения (1) в 50 мл абсолютного этанола при охлаждении пропускали до насыщения ток сухого диоксида серы. Раствор оставляли на ночь, затем после удаления избытка диоксида серы пропусканием воздуха и отгонкой спирта получали светло-желтый вязкий продукт. После обработки его насыщенным раствором поташа, извлечения изобутиловым спиртом и отгонки растворителя в вакууме получали 1.85 г (выход 77%) *N*-окси *N'*-метиланабазина (2) в виде вязкого гигроскопичного желтого масла.

N'-Окись *N'*-метиланабазина (3). К 10 г *N'*-метиланабазина добавляли 300 мл 3%-ной перекиси водорода и полученный раствор оставляли при комнатной температуре на 40 дней. Непрореагировавшую перекись водорода разлагали добавлением платиновой черни. Затем к отфильтрованному раствору добавляли поташ. экстрагировали изобутиловым спиртом и отгоняли растворитель в вакууме. Получали 10.5 г (выход 96%) соединения (3) в виде очень гигроскопичного твердого вещества. После пересаживания гептаном из бензола получали бесцветные гигроскопичные кристаллы с т. пл. 180–181 °С. Соединение (3) также получали при нагревании *N*-метиланабазина с 29%-ной перекисью водорода на кипящей водяной бане в течение 1 ч.

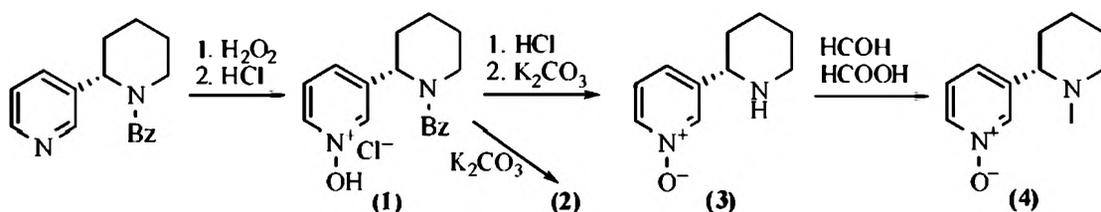
6-Метил-*N'*-метиланабазин (4). В круглодонную колбу с обратным холодильником помещали 5.6 г магния, тщательно промытого абсолютным эфиром. Через капельную воронку в колбу добавляли 150 мл абсолютного эфира и в течение 2 ч прибавляли раствор 32.5 г иодметана в абсолютном эфире. Смесь нагревали до полного растворения магния, затем к полученному раствору магниорганического соединения прибавляли по каплям 21.3 г соединения (2) в бензоле. Смесь нагревали 4 ч, затем к смеси через капельную воронку добавляли 150 мл воды и нагревание продолжали еще 3ч. Реакционную массу обрабатывали раствором гидроксида натрия и экстрагировали бензолом. Экстракт сушили, затем упаривали. Оставшееся масло перегоняли в вакууме (4 мм рт. ст.) при 115–118 °С. Получали 6.6 г (выход 32.6%) соединения (4).

6-Стирил-*N'*-метиланабазин (5). Смесь 2 г соединения (4), 1.3 г бензальдегида и небольшого количества хлористого цинка нагревали в автоклаве при 200–223 °С. Реакционную смесь подкисляли соляной кислотой, непрореагировавший альдегид перегоняли с паром. Остаток подщелачивали и экстрагировали эфиром и хлороформом. Объединенный экстракт сушили, затем упаривали. Получали 1.5 г (выход 51.0%) соединения (5) в виде масла красновато-желтого цвета.

Зсорыкина В.К., Алшеев Ф.Д., Гольдфарб Я.Л. // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1958. – № 6. – С. 788-790.

Отроценко О.С., Садыков А.С., Утебаев М.У., Исметова А.И. // Ж. общ. хим. – 1963. – Т. 33. – С. 1038-1040.

Гидрохлорид *N*-окиси *N'*-бензоиланабазина, *N*-окись *N'*-бензоиланабазина, *N*-окись анабазина, *N*-окись *N'*-метиланабазина



Гидрохлорид *N*-окиси *N'*-бензоиланабазина (1). Смесь 13.3 г *N'*-бензоиланабазина, 200 мл ледяной уксусной кислоты и 9 мл 28%-ного раствора перекиси водорода нагревали 5 ч при температуре 78 °С, затем добавляли 6 мл раствора перекиси водорода и раствор нагревали при этой температуре еще 14 ч. Растворитель отгоняли в вакууме при 70 °С, к остатку добавляли воду и поташ, продукт извлекали бензолом. После отгонки растворителя стекловидный остаток растворяли в 50 мл абсолютного этанола и при охлаждении добавляли насыщенный раствор хлороводорода в абсолютном этаноле. Полученный раствор нагревали с активированным углем, затем фильтровали и гидрохлорид осаждали добавлением абсолютного эфира. Получали 11.3 г соединения (1) с т. пл. 174–176 °С. Повторным переосаждением или перекристаллизацией получали гидрохлорид (1) в виде бесцветных игл или призм (т. пл. 177–178 °С; $[\alpha]_D^{24} = -152.9$ (*c* 10.0, H₂O)).

***N*-Окись *N'*-бензоиланабазина (2).** Соединение (1) (5.0 г) обрабатывали 70 мл насыщенного раствора поташа и выделившуюся вязкую массу извлекали хлороформом. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в бензоле. полученный раствор фильтровали и упаривали. К подогретому сиропообразному остатку добавляли 2–3 мл 2-метилбутана и 2 капли ацетона, при этом вещество закристаллизовалось. После двукратной промывки эфиром получали 4.07 г соединения (2) в виде бесцветного кристаллического порошка (т. пл. 105–108 °С; $[\alpha]_D^{20} = -174.9$ (*c* 10.0, H₂O)).

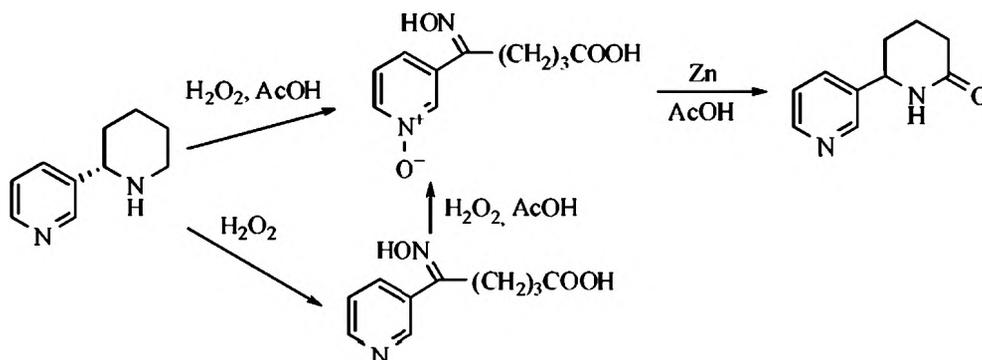
***N*-Окись анабазина (3).** Раствор 6.1 г соединения (1) в 60 мл разбавленной соляной кислоты (1:1 по объему) кипятили 14 ч, затем осадок бензойной кислоты отделяли и раствор упаривали до четверти первоначального объема. Остаток обрабатывали 50 мл насыщенного раствора поташа и выделившееся основание извлекали изобутиловым спиртом. После отгонки спирта кристаллический остаток промывали эфиром и сушили в эксикаторе. Получали 2.8 г слегка окрашенного соединения (3), которое очищали перегонкой, перекристаллизацией из нонана или сублимацией в вакууме (т. пл. 115–117 °С; $[\alpha]_D^{21} = -21.7$ (*c* 10.3, H₂O)).

***N*-окись *N'*-метиланабазина (4).** Смесь 5.0 г соединения (3), 2.5 г 38%-ного формалина и 2.25 г 82%-ной муравьиной кислоты осторожно нагревали до окончания бурного вспенивания, после чего температуру бани постепенно повышали до 80 °С и смесь выдерживали при этой температуре в течение 5 ч. Затем реакционную массу обрабатывали

насыщенным раствором поташа, органический слой извлекали эфиром и растворитель отгоняли. В остатке получали 3.25 г (выход 60.3%) продукта в виде вязкого масла (т. кип. 141.5–142 °С (0.07 мм рт. ст.); $[\alpha]_D^{15} = -74.5$ (с 9.9, H₂O)).

Гольдфарб Я.Л., Алашев Ф.Д., Зворыкина В.К. // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1964. – № 12. – С. 2241-2242.

***N*-Окись δ-оксимино-δ-(пиридил-3)валериановой кислоты,
δ-оксимино-δ-(пиридил-3)валериановая кислота,
DL-лактам δ-амино-δ-(пиридил-3)валериановой кислоты**



***N*-Окись δ-оксимино-δ-(пиридил-3)валериановой кислоты.**

а. К раствору 40 г анабазина в 300 мл ледяной уксусной кислоты в один прием приливали 160 мл 34%-ной перекиси водорода. Смесь нагревали 24 ч при температуре 80 °С, затем раствор разбавляли водой и упаривали в вакууме до начала выделения кристаллов. Осадок отфильтровывали, фильтрат снова упаривали. Получали 26.0 г кристаллического продукта с т. пл. 224–227 °С (с разложением). Из раствора при продолжительном стоянии выделяли еще кристаллы, общий выход продукта 68–72%. После перекристаллизации из воды, этанола или уксусной кислоты получали бесцветные иглы с т. пл. 229–231 °С (с разложением). Соединение оптически неактивно.

б. В термостойкой конической колбе при охлаждении растворяли 5 г анабазина в 30 мл ледяной уксусной кислоты и добавляли 15 мл 30%-ной перекиси водорода. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при мощности 70 Вт в течение 30 мин (6х5 мин). К раствору добавляли 15 мл воды и отгоняли воду в вакууме водоструйного насоса. Выпавший осадок при охлаждении до комнатной температуры отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Получали с выходом 65% продукт с т. пл. 227 °С.

δ-Оксимино-δ-(пиридил-3)валериановая кислота. К 10 г анабазина добавляли 120 мл 10%-ной перекиси водорода. Раствор оставляли на 8 суток при комнатной температуре, затем разбавляли равным объемом воды и концентрировали в вакууме. Эту операцию с раствором повторили еще дважды, затем раствор упарили досуха. Сиропобразный остаток растворяли в небольшом количестве воды и выпавшие при потирании кристаллы отделяли. Получали 2.9 г продукта с т. пл. 156–158 °С. Спустя 2.5 недели из раствора выделяли еще 0.7 г кристаллического продукта. После перекристаллизации из

воды, а затем из толуола получали δ -оксимино- δ -(пиридил-3)валериановую кислоту в виде бесцветных игл с т. пл. 161–163 °С.

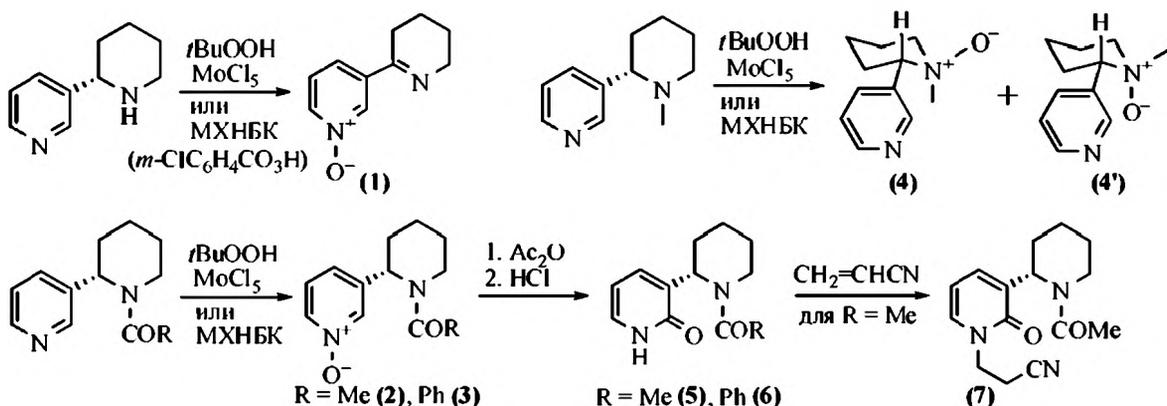
К 0.7 г полученной кислоты прибавляли 10 мл ледяной уксусной кислоты и 2.5 мл 30%-ной перекиси водорода. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 22 ч, затем разбавляли водой и упаривали в вакууме. Выделяли 0.45 г *N*-окиси δ -оксимино- δ -(пиридил-3)валериановой кислоты с т. пл. 224–227 °С.

DL-Лактам δ -амино- δ -(пиридил-3)валериановой кислоты. В колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и термометром, вносили 3.5 г *N*-окиси δ -оксимино- δ -(пиридил-3)валериановой кислоты и 70 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь нагревали до 110 °С и при интенсивном перемешивании осторожно небольшими порциями прибавляли 10 г цинковой пыли. Смесь кипятили при перемешивании 8 ч, затем разбавляли равным количеством воды и непрореагировавший цинк отфильтровывали. Фильтрат осторожно подщелачивали водным аммиаком и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили прокаленным поташом, затем растворитель упаривали. Выделяли 2.1 г кристаллического окрашенного продукта, после перекристаллизации из нонана получали бесцветные иглы с т. пл. 134–136 °С.

Гольдфарб Я.Л., Алашев Ф.Д., Зворыкина В.К. // Изв. АН СССР, сер. хим. – 1962. – № 12. – С. 2209-2216.

Хрусталева Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М. // Ж. общ. хим. – 2008. – Т. 78, Вып. 8. – С. 1342-1343.

***N*-Окись анабазеина, *N*-окись *N'*-ацетилаанабазеина, *N*-окись *N'*-бензолаанабазеина, *N'*-окись *N'*-метилаанабазеина (смесь изомеров),
1-ацетил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1'*H*-[2,3']бипиридинил-2'-он,
1-бензоил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1'*H*-[2,3']бипиридинил-2'-он,
3-(1-ацетил-2'-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро-2'*H*-[2,3']бипиридинил-1'-ил)пропионитрил**



***N*-Окись анабазеина (1).** а. К смеси 2.32 г 70%-ного водного *трет*-бутилгидропероксида и 0.01 г хлорида молибдена (V) в 50 мл бензола добавляли 1.04 г (6.4 ммоль) анабазеина. Реакционную смесь кипятили 5 ч с насадкой Дина-Старка, затем по охлаждению обрабатывали 10%-ным водным раствором NaOH и промывали дистиллированной водой (3x5 мл). Полученный водный слой экстрагировали хлороформом (7x10 мл). Объединенные

бензольный слой и хлороформные вытяжки сушили сульфатом магния, затем упаривали. Остаток перекристаллизовывали из диэтилового эфира. Получали 0.58 г (выход 52%) соединения (1) (т. пл. 103–104 °С; $[\alpha]_{578}^{23} = -13.3$ (с 1.5, CHCl_3)).

б. К раствору 3.17 г (12.9 ммоль) 70%-ной *мета*-хлорнадбензойной кислоты в 35 мл хлороформа добавляли при перемешивании раствор 1.04 г (6.4 ммоль) анабазина в 15 мл хлороформа. Реакционную смесь выдерживали 3 ч при комнатной температуре, затем подщелачивали 10%-ным раствором NaOH (~5 мл) до pH 10–11. Органический слой отделяли и промывали дистиллированной водой (2x2 мл), водный слой экстрагировали хлороформом (5x10 мл). Органические слой и вытяжки объединяли, сушили сульфатом магния, затем упаривали. Маслообразный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl_3 –EtOH 100:1) и перекристаллизовывали из диэтилового эфира. Выделяли 0.71 г (выход 63%) соединения (1).

N-Окись *N'*-ацетилаанабазина (2). а. К смеси 0.89 г 70%-ного водного *трет*-бутилгидропероксида в 50 мл бензола добавляли последовательно 0.01 г хлорида молибдена (V) и 1.01 г (4.93 ммоль) *N'*-ацетилаанабазина. Реакционную смесь кипятили 7 ч с насадкой Дина-Старка, по охлаждению обрабатывали по указанному выше методу а. Маслообразный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl_3 –EtOH 50:1), получали 0.85 г (выход 79%) соединения (2), $[\alpha]_{578}^{23} = -114.4$ (с 4.7, CHCl_3).

б. К раствору 2.42 г (9.8 ммоль) 70%-ной *мета*-хлорнадбензойной кислоты в 40 мл хлороформа добавляли при перемешивании раствор 1.00 г (4.9 ммоль) *N'*-ацетилаанабазина в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре, затем обрабатывали по методу б. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl_3 –EtOH 50:1) и получали 0.98 г (выход 91%) соединения (2).

N-Окись *N'*-бензоилаанабазина (3). а. К смеси 0.61 г 70%-ного водного *трет*-бутилгидропероксида в 50 мл бензола добавляли последовательно 0.01 г хлорида молибдена (V) и 0.63 г (2.35 ммоль) *N'*-бензоилаанабазина. Реакционную смесь кипятили 7 ч с насадкой Дина-Старка, по охлаждению обрабатывали по методу а. Получали 0.59 г (выход 89%) соединения (3), $[\alpha]_{578}^{23} = -125.3$ (с 4.1, CHCl_3).

б. К раствору 1.85 г (7.5 ммоль) 70%-ной *мета*-хлорнадбензойной кислоты в 40 мл хлороформа добавляли при перемешивании раствор 1.00 г (3.75 ммоль) *N'*-бензоилаанабазина в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре, затем обрабатывали по методу б. Получали 0.98 г (выход 92%) соединения (3).

N'-Окись *N'*-метилаанабазина (смесь изомеров (4), (4')). а. К смеси 0.83 г 70%-ного водного *трет*-бутилгидропероксида в 50 мл бензола добавляли последовательно 0.02 г хлорида молибдена (V) и 0.41 г (2.3 ммоль) *N'*-метилаанабазина. Реакционную смесь кипятили 5 ч с насадкой Дина-Старка, по охлаждению подщелачивали 10%-ным раствором NaOH до pH 10–11. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлороформом (6x15 мл). Бензольный слой и хлороформные вытяжки сушили сульфатом магния, затем упаривали. Из бензола выделяли 0.18 г непрореагировавшего *N'*-метилаанабазина, из хлороформного экстракта – 0.23 г (выход 51%) смеси стереоизомеров (4) и (4') в соотношении 1:4.

б. К раствору 0.85 г (3.4 ммоль) 70%-ной *мета*-хлорнадбензойной кислоты в 30 мл хлороформа добавляли при перемешивании раствор 0.61 г (3.4 ммоль) *N'*-метиланабазина в 20 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре, затем подщелачивали ~5 мл 10%-ного раствора NaOH. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлороформом (6x15 мл). Органические слои и вытяжки объединяли, сушили сульфатом магния, затем упаривали. Получали 0.54 г (выход 81%) смеси соединений (4) и (4') в соотношении 1:2. Перекристаллизацией из эфира выделяли изомер (4'), т. пл. 171–174 °С.

1-Ацетил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1'*H*-[2,3']бипиридинил-2'-он (5). Раствор 0.85 г (3.86 ммоль) соединения (2) в 9.74 г (95.4 ммоль) уксусного ангидрида кипятили 5 ч. Избыток уксусного ангидрида отгоняли в вакууме, к оставшейся массе добавляли 5 мл 10%-ного раствора соляной кислоты и нагревали 2.5 ч при температуре бани 110 °С. По охлаждении реакционную смесь подщелачивали 10%-ным раствором NaOH до pH 10–11, водный слой упаривали досуха на воздухе и продукт извлекали хлороформом (4x10 мл). Объединенные вытяжки сушили сульфатом магния и упаривали. Перекристаллизацией из ацетона выделяли 0.24 г (выход 28%) соединения (5) (т. пл. 189–190 °С; $[\alpha]_{578}^{23} = -13.1$ (с 3.1, CHCl₃)).

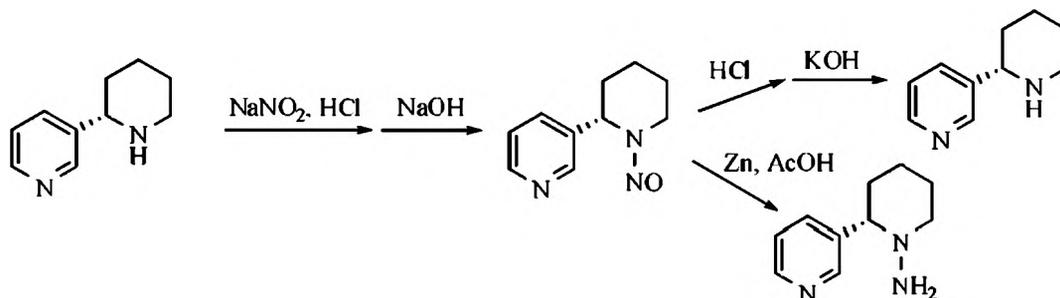
1-Бензоил-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1'*H*-[2,3']бипиридинил-2'-он (6). Раствор 0.652 г (2.31 ммоль) соединения (3) в 7.57 г (74.2 ммоль) уксусного ангидрида кипятили 5 ч. Избыток уксусного ангидрида отгоняли в вакууме, к оставшейся массе добавляли 5 мл 10%-ного раствора соляной кислоты и нагревали 3 ч при температуре бани 110 °С. По охлаждении реакционную смесь подщелачивали 10%-ным раствором NaOH до pH 10–11, водный слой упаривали досуха на воздухе и продукт извлекали хлороформом (5x10 мл). Объединенные вытяжки сушили сульфатом магния и упаривали. Кристаллизацией из серного эфира получали 0.24 г (выход 37%) соединения (6) в виде гигроскопичных кристаллов желтого цвета (т. пл. 78–81 °С; $[\alpha]_{578}^{23} = +18.4$ (с 2.1, CHCl₃)).

3-(1-Ацетил-2'-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро-2'*H*-[2,3']бипиридинил-1'-ил)пропионитрил (7). К раствору 0.15 г (0.68 ммоль) соединения (5) в 5 мл толуола прибавляли 0.18 г (3.38 ммоль) акрилонитрила и реакционную смесь кипятили 24 ч (контроль по ТСХ). Растворитель упаривали, остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, получали 0.09 г (выход 48%) нитрила (7).

Мусина Л.А., Шульц Э.Э., Кричевский Л.А., Адекенов С.М., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. // Изв. РАН, сер. хим. – 2006. – № 2. – С. 322-328.

5.3.4. Другие производные анабазина

L-N-Нитрозоанабазин, *L-N*-аминоанабазин



Смесь лупинина и анабазина (127.5 г), выделенную из технического сульфата анабазина, растворяли в 1275 мл 10%-ного раствора соляной кислоты, затем к полученному раствору при охлаждении и постоянном перемешивании постепенно прибавляли раствор 84 г нитрита натрия в 600 мл воды. 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 сильно щелочной реакции и выделившийся маслянистый слой экстрагировали эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Маслянистый остаток фракционировали в вакууме (9 мм рт. ст.). Получали 38.5 г лупинина (1 фракция, 90–140 °С) и 90 г *L-N*-нитрозоанабазина (3 фракция, 182–184 °С).

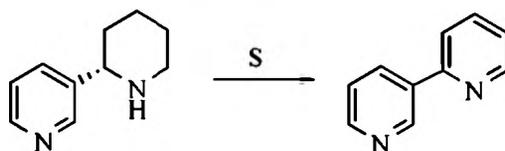
Полученный нитрозоанабазин обрабатывали пятикратным количеством (по объему) концентрированной соляной кислоты, после чего реакционную массу нагревали с обратным холодильником в течение 9 ч. Раствор охлаждали, подщелачивали 50%-ным раствором KOH до сильно щелочной реакции и выделившееся масло экстрагировали эфиром. Экстракт сушили карбонатом калия, затем упаривали. Желтый маслянистый остаток перегоняли в вакууме, т. кип. 142–143 °С при 9 мм рт. ст. Получали 75 г (выход 59% от исходной смеси) анабазина в виде светло-желтого масла, $[\alpha]_D = -47.7$.

К раствору 20 г *L-N*-нитрозоанабазина в 250 мл воды и 80 г 50%-ной уксусной кислоты при непрерывном перемешивании и охлаждении добавляли постепенно 78 г цинковой пыли, поддерживая температуру смеси ~10 °С. После добавления металла смесь перемешивали при комнатной температуре и оставляли на ночь. На другой день смесь разбавляли 500 мл воды, подкисленной серной кислотой. Избыток цинковой пыли отсасывали, фильтрат подщелачивали 33%-ным раствором гидроксида натрия и многократно экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт сушили поташом, затем упаривали. Остаток фракционировали в вакууме (9 мм рт. ст.), выделяли фракцию с т. кип. 130–132 °С (5 г) и фракцию с т. кип. 143–148 °С (13 г). Первая фракция являлась регенерированным анабазином, вторая фракция частично кристаллизовалась при стоянии. Выделившиеся кристаллы отсасывали, получали *L-N*-аминоанабазин (т. пл. ~40–45 °С, $[\alpha]_D^{15} = -102.2$ (EtOH)). Жидкая часть, отделенная от кристаллов, с $[\alpha]_D = -55$ – смесь изомеров, обогащенная *L*-изомером.

Норкина С.С., Наркузиев Т., Орехов А. // Ж. общ. хим. – 1937. – Т. 7, Вып. 6. – С. 951-955.

Орехов А.П. // Химия алкалоидов растений СССР. – Москва: Наука. – 1965. – С. 72-73.

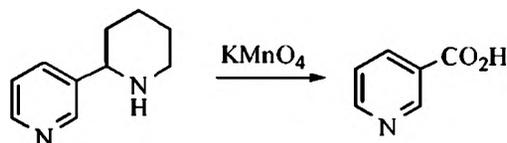
2,3'-Дипиридил



В коническую колбу для перегонки в вакууме, соединенную с приемниками и водо-струйным насосом, помещали 64.8 г анабазина и 38.4 г порошкообразной серы. Смесь нагревали на песчаной бане до 250–260 °С. За ходом реакции наблюдали по скорости выделения сероводорода, продолжая нагревание до прекращения выделения сероводорода. В конце реакции колбу нагревали на голом пламени горелки в течение ~30 мин, не допуская перегонки жидкости. Реакционную смесь перегоняли в вакууме, собирая маслообразную жидкость, которую затем взбалтывали с раствором перманганата калия, отфильтровывали от двуокиси марганца, подщелачивали и экстрагировали хлороформом. Экстракт сушили, затем упаривали. Остаток перегоняли в вакууме, т. кип. 126–128 °С. Получали 2,3'-дипиридил с выходом 57.8%.

Способ получения αβ'-дипиридила из анабазина [Электронный ресурс]: патент СССР 108301 / Садыков А.С., Отроценко О.С. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=SU&NR=108301A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19571130&DB=&locale=en_EP – (Issued on Nov. 30, 1957).

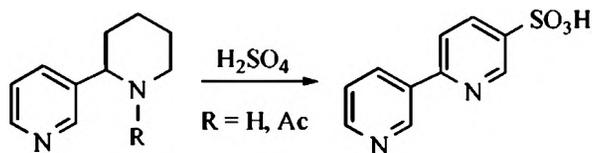
Никотиновая кислота



К раствору 3 г анабазина в 150 мл воды при комнатной температуре небольшими порциями прибавляли раствор 15 г перманганата калия в 450 мл воды. Когда почти весь перманганат был израсходован, раствор нагревали на водяной бане в течение ~30 мин (до полного исчезновения окраски перманганата), а затем для коагуляции диоксида марганца раствор кипятили 15 мин. Диоксид марганца отфильтровывали от горячего раствора и 2 раза промывали 150 мл горячей воды. Фильтрат и промывные воды объединяли и упаривали на водяной бане до небольшого объема. После прибавления соляной кислоты до нейтральной реакции к раствору прибавляли раствор ацетата меди. Выпавшую медную соль отфильтровывали и тщательно промывали дистиллированной водой. После разложения медной соли сероводородом сульфид меди отфильтровывали и бесцветный фильтрат упаривали на водяной бане до небольшого объема. Выпавший после охлаждения кристаллический осадок отделяли и сушили в вакуум-эксикаторе. Получали 1.2 г никотиновой кислоты, после перекристаллизации из воды выделяли продукт в виде мелких игл, т. пл. 232 °С.

Орехов А.П. // Химия алкалоидов растений СССР. – Москва: Наука. – 1965. – С. 47-48.

5-Сульфокислота 2,3'-дипиридила



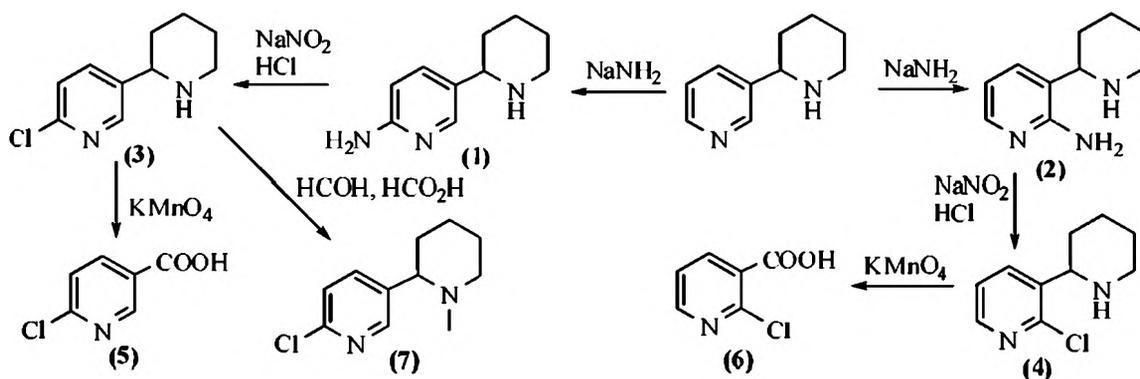
К 84 г анабазина при охлаждении небольшими порциями прибавляли 112 мл серной кислоты (плотность 1.84). Полученную смесь нагревали на песчаной бане в течение 15 ч при температуре 280 °С и 3 ч при температуре 300 °С. После охлаждения к реакционной смеси добавляли воду и кипятили с карбонатом бария в течение 30 мин (до нейтральной или слабощелочной реакции). Раствор фильтровали, фильтрат после удаления солей бария кипятили с углем, фильтровали и упаривали до небольшого объема на водяной бане. Выпавший после охлаждения кристаллический осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Получали 50.6 г (выход 31.4%) бариевой соли 5-сульфокислоты 2,3'-дипиридила. К водному раствору этой соли приливали рассчитанное количество серной кислоты. Фильтрат после отделения осадка сульфата бария упаривали на водяной бане до небольшого объема и отфильтровывали выпавшие после охлаждения перламутровые пластинки 5-сульфокислоты 2,3'-дипиридила.

К 15 г *N*-ацетилаанабазина при охлаждении приливали 16 мл серной кислоты (плотность 1.84). При нагревании смеси до 220 °С отгоняли небольшое количество уксусной кислоты, затем нагревание проводили при 300 °С в течение 12 ч. Охлажденную реакционную смесь растворяли в воде и кипятили с карбонатом бария. После отделения осадка солей бария фильтрат кипятили с активированным углем, затем фильтровали и упаривали до небольшого объема. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, получали 7.8 г (выход 34.2%) бариевой соли 5-сульфокислоты 2,3'-дипиридила. Из этой соли обменной реакцией с серной кислотой получали 5-сульфокислоту 2,3'-дипиридила.

Отроценко О.С., Садыков А.С. // Ж. общ. хим. – 1954. – Т. 24. – С. 1685-1689.

Отроценко О.С., Садыков А.С. // Ж. общ. хим. – 1954. – Т. 24. – С. 1884-1887.

6-Аминоанабазин, 2-аминоанабазин, 6-хлоранабазин, 2-хлоранабазин, 6-хлорникотиновая кислота, 2-хлорникотиновая кислота, 6-хлор-*N*-метилаанабазин



6-Аминоанабазин (1), 2-аминоанабазин (2). Смесь 1 моль анабазина, 2.4 моль амида натрия и 6.5 моль диметиланилина нагревали на масляной бане 10 ч, медленно поднимая температуру от 135 °С до 145 °С. Охлажденную темную густую массу разлагали ледяной водой, при этом наблюдали разогрев массы и образование двух слоев – нижнего водного и верхнего органического. Органический слой отделяли, водный слой насыщали поташом и несколько раз экстрагировали эфиром (после экстракции оставалась нерастворимая в воде и эфире смола). Объединенный органический слой и эфирные вытяжки сушили прокаленным поташом, затем эфир упаривали. Остаток фракционировали в вакууме (12 мм рт. ст.). Получали 70 г фракции (170–190 °С), содержащей соединения (1) и (2), выход ~40%. Для разделения изомеров 157 г этой фракции перекристаллизовывали из толуола. Выделяли 110 г 6-аминоанабазина (1) в виде игл с т. пл. 109 °С. Маточный раствор от перекристаллизации упаривали в вакууме, остаток перегоняли в вакууме (15 мм рт. ст.), собирая фракцию 176–189 °С. Из этой фракции при стоянии выделялись два типа кристаллов – иглы и ромбы, причем при дальнейшей обработке холодной водой растворялись только иглы. Нерастворившиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из тяжелого петролейного эфира. Получали 5.8 г соединения (2) в виде кристаллов ромбической формы, т. пл. 89.5–90 °С.

6-Хлоранабазин (3), 2-хлоранабазин (4). Раствор 9 г 6-аминоанабазина (1) в 10 мл концентрированной соляной кислоты насыщали газообразным хлороводородом и при 30 °С прибавляли 15 г тонкоизмельченного нитрита натрия в течение 2.5 ч. Затем, прекращая тока хлороводорода, раствор нагревали на водяной бане сначала до 60 °С, а затем до кипения, при этом происходило обильное выделение газов. Раствор вдвое разбавляли водой и кипятили на сетке до полного прекращения выделения газов. Охлажденную смесь подщелачивали гидроксидом натрия до сильнощелочной реакции и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт сушили поташом, затем эфир отгоняли. Закристаллизовавшийся остаток перекристаллизовывали из тяжелого петролейного эфира. Получали 5.7 г (выход 57.5%) соединения (3), т. пл. 99.5–100 °С.

Аналогично раствор 3.4 г 2-аминоанабазина (2) в 5 мл концентрированной соляной кислоты обрабатывали 5.5 г нитрита натрия. После отгонки эфира выделяли масло, которое перегоняли при 126 °С при 1 мм рт. ст. Получали 1.8 г (выход 47.5%) соединения (4) в виде бесцветного масла, закристаллизовавшегося при стоянии. После двукратной перекристаллизации из небольшого количества легкого петролейного эфира т. пл. 58.5–59.5 °С.

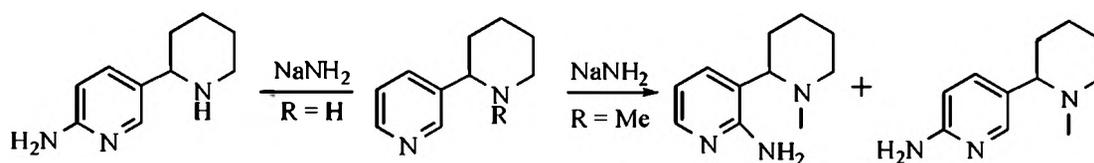
6-Хлорникотиновая кислота (5), 2-хлорникотиновая кислота (6). К раствору 1.96 г соединения (3) в 200 мл воды при интенсивном перемешивании и охлаждении прибавляли 2.5%-ный раствор перманганата калия. Вначале раствор быстро обесцвечивался, затем для исчезновения малиновой окраски требовалось нагревание на водяной бане. После того, как нагревание в течение 3 ч не привело к исчезновению окраски раствора, раствор обесцветили добавлением этанола и отфильтровали от осадка диоксида марганца. Осадок дважды промывали на фильтре горячей водой и промывные воды добавляли к основному фильтрату. Щелочной фильтрат нейтрализовали серной кислотой и упарили на водяной бане до объема 50 мл. Полученный раствор фильтровали и подкисляли соляной кислотой, при этом выпадало соединение (5). Его отфильтровывали, перекристаллизовывали из воды и толуола и сушили при 100 °С в вакууме. Получали 0.65 г (выход 41.3%) соединения (5), т. пл. 198–199 °С.

Аналогично окисляли 0.55 г соединения (4), получали 0.40 г (выход 91%) соединения (6). После перекристаллизации из воды т. пл. 192–193 °С.

6-Хлор-*N*-метиланабазин (7). Смесь 3.7 г соединения (3), 2.6 г 35%-ного водного раствора формальдегида и 1.05 г муравьиной кислоты нагревали на водяной бане до полного прекращения выделения газов. Реакционную смесь выливали в 40%-ный водный раствор гидроксида калия и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт сушили поташом, затем эфир отгоняли. Оставшееся желтое масло перегоняли при 160–162 °С при 16 мм рт. ст., при стоянии дистиллят закристаллизовался, т. пл. 46–47 °С. Выход соединения (7) 71.5%.

Кабачник М.И., Кацнельсон М.М. // Ж. общ. хим. – 1935. – Т. 5. – С. 1289-1296.

6-Аминоанабазин, 2-амино-*N*-метиланабазин, 6-амино-*N*-метиланабазин



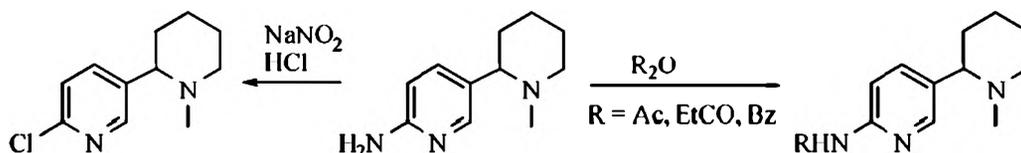
Смесь 20 г (1.0 экв.) анабазина и 11.5 г (2.4 экв.) амида натрия нагревали в автоклаве в течение 12 ч при 160 °С. Твердую темную реакционную массу разлагали при охлаждении небольшим количеством воды. Полученный раствор насыщали карбонатом натрия и многократно экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт сушили поташом и упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (10 мм рт. ст.), получали 3.46 г анабазина (т. кип. 137–139 °С) и 4.85 г (выход 22.2%) 6-аминоанабазина (т. кип. 165–190 °С). Сырой продукт растворяли в горячем толуоле, затем раствор охлаждали, при его стоянии выделялся кристаллический 6-аминоанабазин, т. пл. 109 °С.

Смесь 30 г (1.0 экв.) *N*-метиланабазина и 21.5 г (3.2 экв.) амида натрия нагревали в автоклаве в течение 12 ч при 160 °С. Охлажденную массу разлагали водой и экстрагировали бензолом. Бензольный раствор сушили прокаленным поташом, затем растворитель упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (7 мм рт. ст.). Получали 8.0 г (выход 24.5%) сырого 2-амино-*N*-метиланабазина (т. кип. 155–160 °С) и 15.0 г (выход 46.1%) сырого 6-амино-*N*-метиланабазина (т. кип. 162–167 °С).

Поскольку разделить начисто изомеры разгонкой крайне сложно, был предложен следующий вариант разделения смеси 2-амино-*N*-метиланабазина и 6-амино-*N*-метиланабазина. Смесь взбалтывали с водой в течение 1–2 ч и оставляли стоять на 1–2 дня. Выпавшие кристаллы отделяли и перекристаллизовывали из тяжелого петролейного эфира. Получали 2-амино-*N*-метиланабазин с т. пл. 95–95.5 °С. Водный раствор после отделения кристаллов подщелачивали и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт сушили поташом и упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (12 мм рт. ст.) при 163–183 °С. Получали очень вязкую стекловидную массу, закристаллизовавшуюся при внесении в нее затравки и нагревании на водяной бане до 50–60 °С. После перекристаллизации из тяжелого петролейного эфира, нескольких промывок петролейным эфиром и двух перекристаллизаций из толуола получали 6-амино-*N*-метиланабазин в виде игл с т. пл. 91.5–92.3 °С.

Садыков А., Отроценко О., Юсупов М. // Ж. общ. хим. – 1953. – Т. 23. – С. 980-982.
Кабачник М.И., Зицер А.И. // Ж. общ. хим. – 1940. – Т. 10, Вып. 11. – С. 1007-1012.

**Ацетил-6-амино-*N*-метиланабазин, пропионил-6-амино-*N*-метиланабазин,
бензоил-6-амино-*N*-метиланабазин, 6-хлор-*N*-метиланабазин**



Смесь 4 г 6-амино-*N*-метиланабазина и 8 г уксусного ангидрида нагревали на водяной бане при 75 °С в течение 3 ч, затем прибавляли 50 мл воды и карбонат натрия до щелочной реакции и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили сульфатом натрия, затем упаривали. Остаток перегоняли в вакууме (6 мм рт. ст.) при 176–183 °С. Получали 3.5 г сразу закристаллизовавшегося ацетил-6-амино-*N*-метиланабазина. т. пл. 122–122.5 °С.

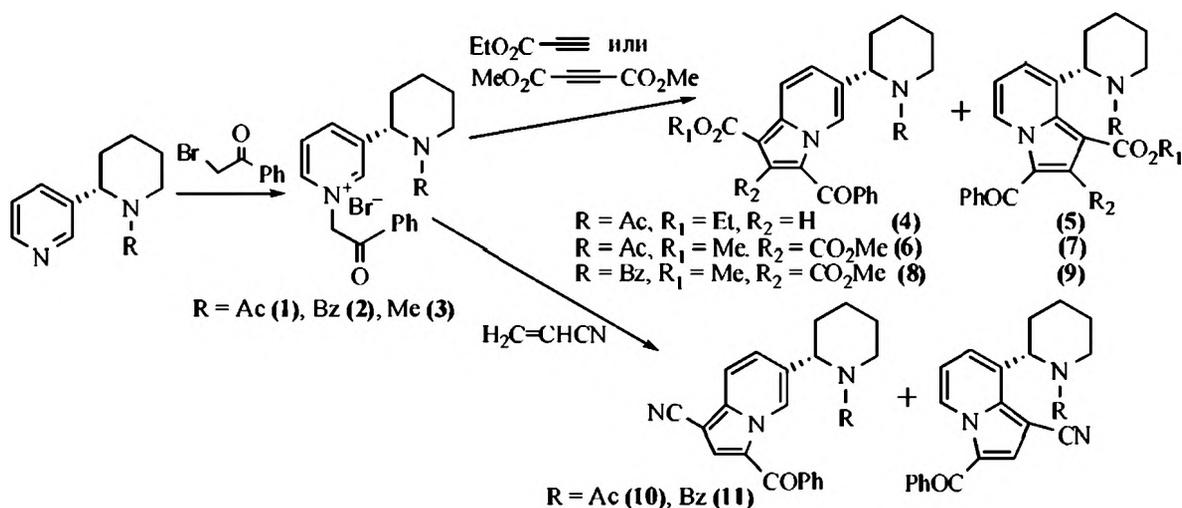
Смесь 3.82 г 6-амино-*N*-метиланабазина и 4.75 г пропионового ангидрида нагревали на водяной бане при 80 °С в течение 3 ч. Выделенный описанным выше способом остаток перегоняли в вакууме (5.5 мм рт. ст.) при 193–200 °С. Получали 4.0 г закристаллизовавшегося при 40 °С пропионил-6-амино-*N*-метиланабазина, после перекристаллизации из петролейного эфира т. пл. 97–98 °С.

Смесь 3.82 г 6-амино-*N*-метиланабазина и 4.62 г бензойного ангидрида нагревали на кипящей водяной бане в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь подщелачивали 25%-ным раствором гидроксида натрия, фильтровали и экстрагировали эфиром и бензолом. После отгонки растворителей получали 3.5 г бензоил-6-амино-*N*-метиланабазина в виде стекловидной массы, закристаллизовавшейся после прибавления небольшого количества этанола. После перекристаллизации из петролейного эфира т. пл. 104–106 °С.

В раствор 4 г 6-амино-*N*-метиланабазина в 20 мл концентрированной соляной кислоты (плотность 1.19 г/см³) пропускали в течение 1 ч при охлаждении ток хлороводорода, затем медленно прибавляли 6 г сухого нитрита натрия. После нагревания реакционной смеси к ней добавляли воду, подщелачивали гидроксидом натрия и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили прокаленным поташом. эфир отгоняли, остаток перегоняли в вакууме (9 мм рт. ст.) при 152–165 °С. Получали 2.2 г 6-хлор-*N*-метиланабазина, закристаллизовавшегося в виде бесцветных игл после внесения затравки, после отжата на фарфоровой тарелке т. пл. 45.5–46.5 °С.

Кабачник М.И., Зицер А.И. // Ж. общ. хим. – 1940. – Т. 10, Вып. 11. – С. 1007-1012.

3-(1-Ацетилпиперидин-2-ил)-1-фенацилпиперидиний бромид,
 3-(1-бензоилпиперидин-2-ил)-1-фенацилпиперидиний бромид,
 3-(1-метилпиперидин-2-ил)-1-фенацилпиперидиний бромид, этиловый эфир
 3-бензоил-6-(1-ацетилпиперидин-2-ил)индолизин-1-карбоновой кислоты, эти-
 ловый эфир 3-бензоил-8-(1-ацетилпиперидин-2-ил)индолизин-1-карбоновой
 кислоты, диметиловый эфир 3-бензоил-6-(1-ацетилпиперидин-2-ил)индолизин-
 1,2-дикарбоновой кислоты, диметиловый эфир 3-бензоил-8-(1-ацетилпиперидин-
 2-ил)индолизин-1,2-дикарбоновой кислоты, диметиловый эфир 3-бензоил-6-(1-
 бензоилпиперидин-2-ил)индолизин-1,2-дикарбоновой кислоты, диметиловый
 эфир 3-бензоил-8-(1-бензоилпиперидин-2-ил)индолизин-1,2-дикарбоновой кис-
 лоты, 3-бензоил-6-(1-ацетилпиперидин-2-ил)-1-цианоиндолизин, 3-бензоил-6-(1-
 бензоилпиперидин-2-ил)-1-цианоиндолизин



Соединения (1)–(3). К раствору 1.05 г (5 ммоль) *N*-ацетиланабазина в 6.5 мл серного эфира при перемешивании добавляли раствор 1.04 г (5 ммоль) фенацилбромид в 6.5 мл серного эфира. Реакционную смесь перемешивали 8.5 ч при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали серным эфиром. Получали 2.00 г (выход 97%) соединения (1), т. пл. 78–81 °С (из Et₂O). Аналогично из *N*-бензоиланабазина получали с выходом 79% соединение (2), т. пл. 108–110 °С (из Et₂O). Из *N*-метиланабазина получали с выходом 59% соединение (3), т. пл. 197–197.5 °С (из EtOH).

Соединения (4)–(9). К раствору 0.87 г (2.2 ммоль) соли (1) в 14 мл хлористого метилена при перемешивании в течение 30 мин прибавляли 0.24 мл (0.23 г, 2.4 ммоль) этилпропиолата и раствор 0.30 мл (0.22 г, 2.2 ммоль) триэтиламина в 7 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 9 ч при комнатной температуре. По окончании реакции смесь обрабатывали 50 мл воды и при перемешивании добавляли водный раствор аммиака до pH 11. Через 5 мин прибавляли 0.34 М раствор серной кислоты до pH 2, затем снова раствор аммиака до pH 12. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлористым метиленом (5x15 мл). Органические слои объединяли, сушили сульфатом магния и упаривали. Колоночной хроматографией остатка на окиси

алюминия (элюент – смесь хлороформа и этанола 50:1) выделяли 0.55 г (выход 75%) смеси соединений (4) и (5) в соотношении 1:1. Повторной колоночной хроматографией выделяли в индивидуальном виде соединения (4) (элюент – смесь гексана и хлороформа 1:1; т. пл. 73–75 °С (из Et₂O)) и (5) (элюент – смесь гексана и хлороформа 10:1; т. пл. 129–130 °С (из Et₂O)).

При взаимодействии 0.60 г (1.5 ммоль) соединения (1) с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в описанных выше условиях получали 0.56 г (выход 82%) смеси соединений (6) и (7) в соотношении 0.4:1. Колоночной хроматографией на окиси алюминия последовательно выделяли в индивидуальном виде соединения (6) (т. пл. 69–71 °С (из гексана)) и (7) (т. пл. 164–165 °С (из Et₂O)). При взаимодействии 0.60 г (1.3 ммоль) соединения (2) с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в описанных выше условиях получали 0.52 г (выход 77%) смеси соединений (8) и (9) в соотношении 1:0.7. Колоночной хроматографией на окиси алюминия выделяли в индивидуальном виде соединение (8) (т. пл. 145–148 °С (из Et₂O)).

Соединения (10), (11). а. К раствору 0.97 г (2.4 ммоль) соли (1) в 14 мл хлористого метилена при перемешивании прибавляли 0.32 мл (0.25 г, 4.8 ммоль) акрилонитрила и 0.18 мл (0.13 г, 1.3 ммоль) триэтиламина. Через 1 ч прибавляли дополнительно 0.18 мл (0.13 г, 1.3 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре. По окончании реакции смесь разбавляли 50 мл воды и при перемешивании добавляли водный раствор аммиака до pH 11. Через 5 мин прибавляли 0.34 М раствор серной кислоты до pH 2, затем снова раствор аммиака до pH 11. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлористым метиленом (5x15 мл). Органические слои объединяли, сушили сульфатом магния и упаривали. Колоночной хроматографией остатка на окиси алюминия выделяли 0.54 г (выход 53%) смеси продуктов. Дополнительной хроматографией на окиси алюминия из смеси выделяли 0.35 г (выход 39%) соединения (10).

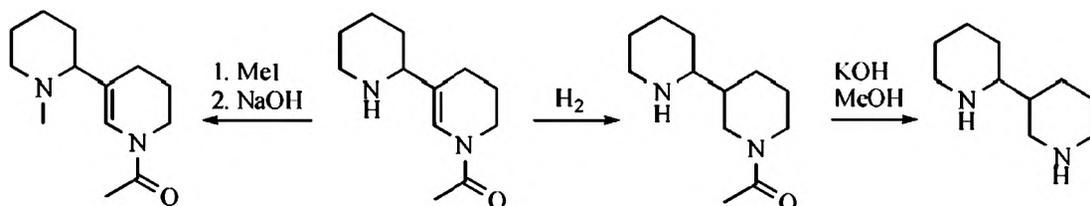
б. К раствору 0.77 г (1.9 ммоль) соли (1) в 14 мл хлористого метилена при перемешивании прибавляли 0.14 мл (0.11 г, 2.1 ммоль) акрилонитрила и в течение 1 ч прибавляли раствор 0.27 мл (0.19 г, 1.9 ммоль) триэтиламина в 7 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре. По окончании реакции смесь разбавляли 50 мл воды и при перемешивании добавляли водный раствор аммиака до pH 11. Через 5 мин прибавляли 0.34 М раствор серной кислоты до pH 2, затем раствор аммиака до pH 11. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлористым метиленом (5x15 мл). Органические слои объединяли, сушили MgSO₄ и упаривали. Колоночной хроматографией остатка выделяли 0.22 г (выход 32%) соединения (10). $[\alpha]_{578} = -119.8$ (с 1.2, CHCl₃).

К раствору 0.81 г (1.7 ммоль) соли (2) в 14 мл хлористого метилена при перемешивании последовательно прибавляли 0.23 мл (0.19 г, 3.4 ммоль) акрилонитрила и 0.12 мл (0.09 г, 0.9 ммоль) триэтиламина. Через 1 ч прибавляли дополнительно 0.12 мл (0.09 г, 0.9 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре. По окончании реакции смесь разбавляли 50 мл воды, органический слой отделяли, водный экстрагировали хлористым метиленом (5x15 мл). Органические слои объединяли, сушили MgSO₄ и упаривали. Колоночной хроматографией остатка на окиси алюминия выделяли 0.63 г (выход 84%) смеси продуктов. Дополнительной хромато-

графией на окиси алюминия из смеси выделяли 0.37 г (выход 49%) соединения **(11)** (т. пл. 95–98 °С (из гексана); $[\alpha]_{578} = -202.4$ (с 0.4, CHCl_3)).

Мусина Л.А., Шульц Э.Э., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В., Шакиров М.М., Толстиков Г.А., Адекенов С.М. // *Изв. РАН, сер. хим.* – 2008. – № 1. – С. 135-145.

N-Метиламмодендрин, дигидроаммодендрин, 2,3'-дипиперидил



К раствору 6 г аммодендрина в 20 мл ацетона прибавляли 6 мл иодметана и смесь нагревали 3 ч на водяной бане с обратным холодильником. Раствор упаривали до половины первоначального объема, при этом гидроиодид *N*-метиламмодендрина выделялся в виде кристаллического осадка. После перекристаллизации из смеси ацетона и этанола (5:1) т. пл. 183–185 °С. Для выделения основания из соли 3 г гидроиодида обрабатывали 10%-ным раствором гидроксида натрия, затем экстрагировали эфиром. Экстракт сушили поташом, эфир отгоняли, в остатке получали быстро закристаллизовавшееся масло. После перекристаллизации из легкого петролейного эфира получали *N*-метиламмодендрин в виде бесцветных игл, т. пл. 65–66 °С.

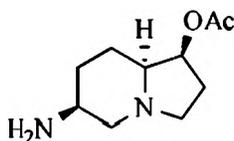
К раствору 20 г аммодендрина в 35 мл 10%-ной соляной кислоты прибавляли платиновый катализатор, полученный из 1.5 г хлорплатиновой кислоты, и смесь взбалтывали в атмосфере водорода в течение 16 ч. По окончании гидрирования (прекращение поглощения водорода) катализатор отфильтровывали, раствор насыщали поташом и экстрагировали эфиром. После отгонки эфира оставшееся светло-желтое масло перегоняли в вакууме (7–8 мм рт. ст.) при 170–185 °С. Получали 19.2 г дигидроаммодендрина.

Раствор 2 г дигидроаммодендрина в 10 мл метанола, содержащего 2.5 г KOH, кипятили в течение 5 ч. Спирт отгоняли в вакууме досуха, остаток разбавляли небольшим количеством воды и экстрагировали эфиром. После отгонки эфира получали 1.3 г 2,3'-дипиперидила, после кристаллизации из эфира т. пл. 93–95 °С.

Орехов А.П., Проскурнина Н.Ф. // *Ж. общ. хим.* – 1938. – Т. 8, Вып. 4. – С. 308-318.

ГЛАВА 6. ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛИЗИДИНА

Слафрамин



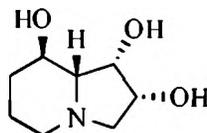
CAS Number. 20084-93-9

Внешний вид. Индолизидиновый алкалоид, являющийся микотоксином, выделен в виде бесцветного масла, $[\alpha]_D^{26} = -33$ (CHCl₃).

Нахождение в природе. Слафрамин (1-ацетат 6-аминооктагидроиндолизин-1-ола) является токсином, продуцируемым грибом *Rhizoctonia leguminicola*, являющимся распространенным грибковым патогеном красного клевера. Влажная погода является благоприятным экологическим условием роста грибка и образования токсина.

Применение. При попадании в желудочно-кишечный тракт вызывает анорексию и повышенную саливацию у крупно-рогатого скота и лошадей.

Свансонин



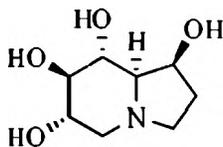
CAS Number. 72741-87-8

Внешний вид. Кристаллическое вещество с т. пл. 143–144 °С, мало растворимо в воде (10 мг в 1 мл).

Нахождение в природе. Свансонин это естественный продукт, который был выделен из ряда цветковых растений и некоторых грибов. Впервые он был выделен из австралийского растения *Swainsona*.

Применение. Свансонин является ингибитором *N*-гликозилирования и α -маннозидазы II, иммуномодулятором и потенциальным препаратом химиотерапии. При хронической интоксикации алкалоидом наблюдаются различные неврологические расстройства и снижение аппетита у скота.

Кастаноспермин



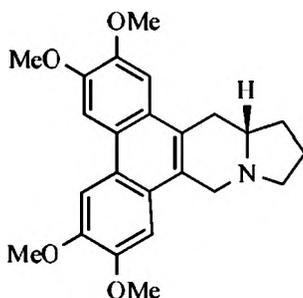
CAS Number. 79831-76-8

Внешний вид. Кристаллическое вещество белого цвета с т. пл. 212–215 °С, растворимо в воде.

Нахождение в природе. Кастаноспермин является основным алкалоидом семян австралийского дерева *Castanospermum australe*.

Применение. Кастаноспермин является мощным ингибитором глюкозидаз и обладает противовирусной активностью.

Тилофорин



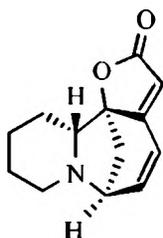
CAS Number. 482-20-2

Внешний вид. Бесцветное кристаллическое вещество (т. пл. 283–285 °С; $[\alpha]_D^{20} = -80.0$ (с 0.14, CHCl_3)).

Нахождение в природе. Тилофорин содержится в листьях кустарников *Tylophora indica* и *Tylophora asthmatica*, впервые выделен в 1935 году.

Применение. Тилофорин проявляет широкий спектр биологической и фармакологической активности, обладает ярко выраженными противоопухолевым, противовоспалительным, противовирусным, антибиотическим и цитотоксическим действиями. Листья кустарников *Tylophora* использовались для лечения астмы, бронхита ревматизма и дизентерии.

Секуринин



CAS Number. 5610-40-2

Внешний вид. Кристаллы лимонно-жёлтого цвета, т. пл. 139–142 °С. Секуринин хорошо растворим в этиловом спирте и хлороформе, трудно растворим в холодной воде. Как третичный амин секуринин с минеральными и органическими кислотами даёт хорошо кристаллизующиеся соли. Фармакопейным препаратом является нитрат секуринина, представляющий собой белый кристаллический порошок горького вкуса, т. пл. 200–205°.

Нахождение в природе. Алкалоид, выделяемый из травы секуринеги полукустарниковой семейства Молочайные. Обнаружен в 1950 году, выделен В. И. Муравьевой и А. И. Баньковским в 1953 г.

Применение. Аналептическое лекарственное средство. Возбуждает центральную нервную систему, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, по характеру действия близок к стрихнину, но более активен и менее токсичен (в ~10 раз). Секуринин применяют при астенических состояниях, парезах и параличах, возникших после перенесённых инфекционных и других заболеваний. при формах неврастении. при половом бессилии на почве функциональных нервных расстройств и др.

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

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

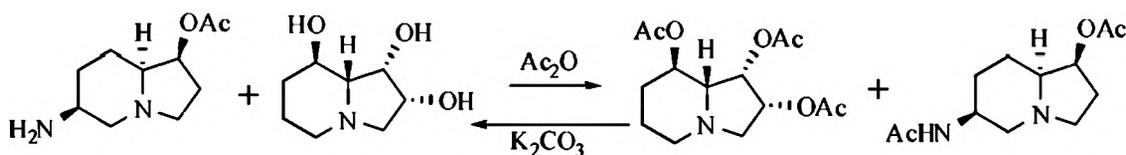
Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Castanospermine>

Lin Q.-X., Ho T.-L. // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – P. 2996-3001.

Википедия. <https://ru.wikipedia.org/Секуринин>

6.1. Получение производных индолизидина

Выделение слафрамина и свансонина



Мицелиальный мат. сформированный за 3 недели инкубирования *Rhizoctonia leguminicola* на красном клевере, (вес влажного сырья 47.5 г) измельчали в блендере и экстрагировали 500 мл этанола в течение 24 часов в аппарате Сокслета. Экстракт концентрировали в вакууме и к остатку добавляли небольшое количество воды. Водный раствор фильтровали через стеклянную вату, промывали хлористым метиленом, подщелачивали карбонатом калия до pH 10 и лиофилизировали. К остатку добавляли 50 мл уксусного ангидрида, реакционную смесь выдерживали 48 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали в вакууме. После добавления воды водный раствор подщелачивали карбонатом калия до pH 10 и экстрагировали хлористым метиленом. Полученный органический экстракт в свою очередь экстрагировали 1 М раствором соляной кислоты, затем водный экстракт подщелачивали карбонатом калия до pH 10 и снова экстрагировали хлористым метиленом (эта последовательность не-

обходима для удаления примесей). Финальный органический экстракт сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Получали 39 мг смеси *N*-ацетилслафрамина и триацетата свансонина. Смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl_3 – MeOH 24:1), затем индивидуальные сырые продукты дополнительно очищали хроматографией на короткой колонке. Получали 8.1 мг *N*-ацетилслафрамина в виде твердого вещества белого цвета и 17.3 мг триацетата свансонина в виде бледно-желтого масла, $[\alpha]_D^{26} = +7.0$ (*c* 1.77, MeOH).

Смесь 26 мг триацетата свансонина и 20 мг карбоната калия в 4 мл метанола перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали, остаток наносили на 2 аналитические пластинки для ТСХ (20x20 см) и хроматографировали в системе ацетон–хлороформ–вода–концентрированный водный аммиак 30:5:4:1. Участок пластины с продуктом вырезали и элюировали метанолом. Элюат концентрировали в вакууме до небольшого объема и фильтровали от силикагеля. Фильтрат упаривали в вакууме. получали 10.4 мг (выход 69%) свансонина в виде твердого вещества желтоватого цвета. После сублимации в вакууме (~90 °С) получали продукт в виде игл белого цвета (т. пл. 144–145 °С; $[\alpha]_D^{25} = -87.2$ (*c* 2.1, MeOH)).

Schneider M.J., Ungemach F.S., Broquist H.P., Harris T.M. // Tetrahedron. – 1983. – Vol. 39. – P. 29-32.

Выделение свансонина

Измельченные семена *Swainsona procumbens* (200 г) экстрагировали метанолом в течение 48 ч. После упаривания метанола остаток суспендировали в 200 мл воды и трижды промывали порциями петролейного эфира (т. кип. 80–100 °С) по 200 мл. Водную фазу подвергали колоночной (объем колонки 400 мл) хроматографии на ионообменной смоле (NH_4^+). Колонку промывали тремя объемами воды и элюировали тремя объемами 1 М раствора водного аммиака. Элюат упаривали, остаток сушили в вакууме над силикагелем. Остаток повторно растворяли в 50 мл воды и экстрагировали хлороформом в жидкостном экстракторе в течение 72 ч. Органическую фазу отделяли и упаривали, остаток сублимировали в вакууме (90 °С, 0.1 мм рт. ст.). Сублимат кристаллизовали из хлороформа, получали 342 мг (выход 0.17%) свансонина в виде бесцветных игл (т. пл. 144–145 °С; $[\alpha]_D^{25} = -89.3$ (*c* 1.0, H_2O)).

Perrone G.G., Barrow K.D., McFarlane I.J. // Bioorg. Med. Chem. – 1999. – Vol. 7. – P. 831-835.

Выделение кастаноспермина

Коммерчески доступные зрелые семена *Castanospermum australe* (вес влажного сырья 300 г) измельчали и непрерывно экстрагировали в течение 24 часов в аппарате Сокслета смесью 300 мл воды и 700 мл изопропанола. Экстракт концентрировали в вакууме до объема 250 мл и фильтровали. После промывки петролейным эфиром (10x100 мл) водный экстракт подвергали колоночной (2.5x32 см) хроматографии на ионообменной смоле Dowex 50W-X4 (H^+). Колонку промывали 200 мл дистиллированной воды и алкалоид элюировали с помощью 400 мл 2 М раствора аммиака. Основной элюат

концентрировали в вакууме до объема 125 мл и наносили на другую колонку (2.5x20 см), содержащая ионообменную смолу Dowex 1-X4 (OH⁻). Колонку элюировали 125 мл воды и элюат концентрировали до объема 30 мл. Растиранием концентрата с 300 мл ацетона получали 3.5 г (выход 1.2%) кастаноспермина в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 212–215 °С.

Liu P.S., Rhinehart B.L. Isolation of castanospermine and its use as an antidiabetic agent [Электронный ресурс]: патент 6136820 USA. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6136820A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20001024&DB=&locale=en_EP – (Issued on Oct. 24, 2000).

Выделение тилофорина

Измельченную листву *Tylophora asthmatica* (10 кг, целое растение) экстрагировали в перколяторе при комнатной температуре 90%-ным этанолом, содержащим 1% уксусной кислоты. Экстракт упаривали в вакууме, сиропобразный коричневый остаток экстрагировали несколько раз 0.25 М раствором серной кислоты до момента, когда экстракт переставал давать осадок с реагентом Майера. Кислый экстракт концентрировали в вакууме до объема 1 л, фильтровали от смолы и экстрагировали несколько раз эфиром для извлечения флавоноидов. Кислый экстракт охлаждали, подщелачивали раствором аммиака и экстрагировали несколько раз хлороформом. Объединенный экстракт сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали. Получали 9 г сырой смеси алкалоидов в виде твердой массы коричневого цвета. Раствор 1 г этой смеси в 30 мл хлороформа наносили на колонку, заполненную 100 г окиси алюминия и элюировали хлороформом, отбирая 10 порций по 50 мл. Из фракций 1–4 выделяли 0.59 г тилофорина. После перекристаллизации из смеси этанола и хлороформа получали продукт в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 286–287 °С; $[\alpha]_D^{27} = -11.6$ (с 1.1, CHCl₃)). Из фракций 6–10 выделяли 0.06 г минорного фенантроиндолизидинового алкалоида – тилофоринина (т. пл. 248–249 °С (из смеси этанола и хлороформа): $[\alpha]_D^{27} = -14.2$ (с 1.8, CHCl₃)).

Govindachari T.R., Pai B.R., Nagarajan K. // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 2801-2803.

Выделение секуринина

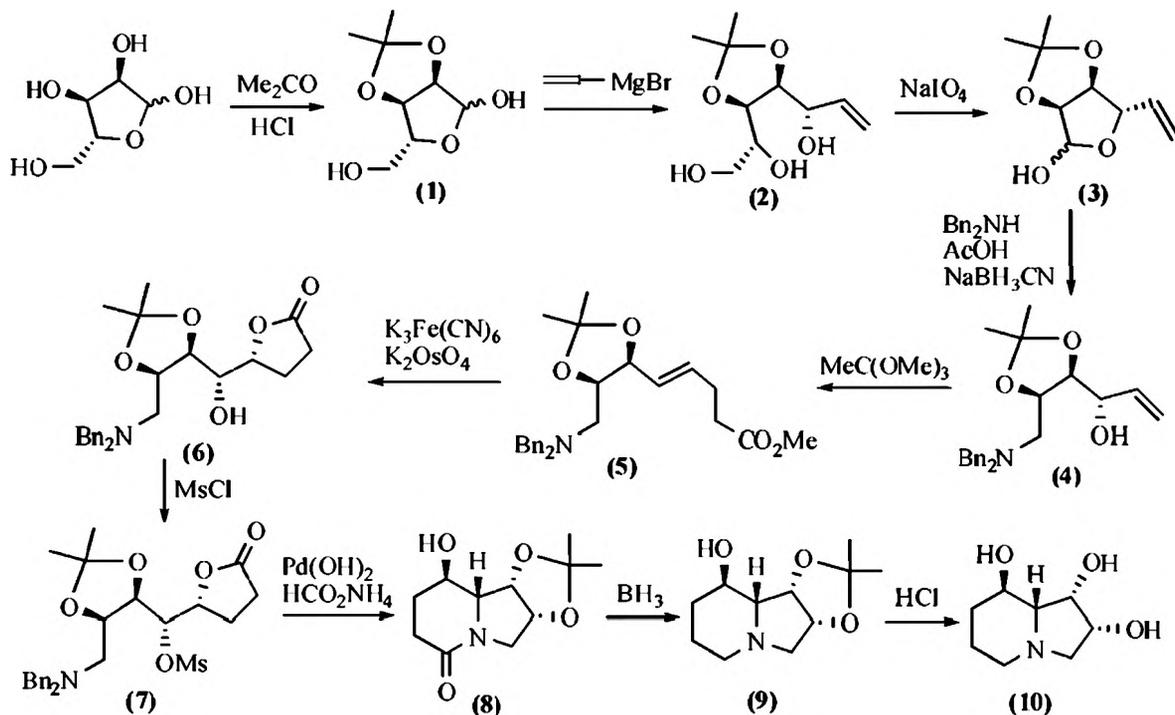
Измельченные воздушно-сухие листья секуринегии полукустарниковой (2 кг) смачивали 200 мл 10%-ного водного раствора аммиака и исчерпывающе экстрагировали дихлорэтаном (1:7). Экстракт обрабатывали несколько раз 10%-ным раствором серной кислоты до полного извлечения алкалоидов. Кислый раствор подщелачивали 25%-ным раствором аммиака и алкалоиды извлекали хлороформом. Хлороформный экстракт сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали. Получали 7.6 г (выход 0.38%) суммы алкалоидов в виде кристаллической массы коричневого цвета.

Сумму алкалоидов в количестве 20 г помещали в круглодонную колбу с обратным холодильником и обрабатывали 6 раз порциями по 200 мл кипящего эфира в течение 30 мин, затем растворитель сливали и к остатку прибавляли новую порцию эфира. Эфирный раствор (1.2 л) упаривали, получали 7.9 г (выход 39.5% или 0.15% на сухую траву) сырого секуринина, при этом остаток, нерастворенный в эфире, не давал реакции на

алкалоиды. Полученный таким образом сырой продукт обрабатывали кипящим этанолом, после охлаждения выделяли выпавшие призматические кристаллы желтого цвета. После двукратной перекристаллизации из этанола и высушивания при 100 °С получали секуринин с т. пл. 139–140 °С, $[\alpha]_D^{25} = -1042.3$ (EtOH).

Муравьева В.И., Баньковский А.И. // ДАН СССР. – 1956. – Т. 110, № 6. – С. 998-1000.

Синтез (-)-свансонина



К суспензии 50 г *D*-рибозы в 500 мл ацетона добавляли 1.3 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 4 ч до растворения белого осадка и образования раствора коричневого цвета, затем нейтрализовали добавлением гидроксида кальция (~10 г) до pH 7. Смесь фильтровали через слой цеолита и фильтрат упаривали. Сырой продукт (63.3 г) растворяли в серном эфире, раствор фильтровали и упаривали. Получали 63.0 г (выход 99%) 2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозы (1), которую использовали без дополнительной очистки.

К раствору 21.9 г (115 ммоль) соединения (1) в 500 мл ТГФ прибавляли при 0 °С по каплям 600 мл 0.96 М раствора винилмагнийбромида (576 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °С и обрабатывали 400 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь концентрировали до образования твердой массы розового цвета, которую суспендировали в 0.25 М раствор соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Водный слой доводили добавлением соляной кислоты до pH 6 и вновь экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом магния и упаривали. Получали 20.2 г (выход 80%) соединения (2) в виде масла желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

К раствору 58.4 г (268 ммоль) соединения (2) в 2.5 л хлористого метилена добавляли при комнатной температуре свободно текущую твердую массу, полученную при смешивании при 70 °С раствора 114.6 г (536 ммоль) периодата калия в 215 мл воды и 400 г силикагеля. Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, затем фильтровали и фильтрат упаривали. Получали 47.7 г (выход 96%) соединения (3) в виде масла желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

К раствору 45.2 г (243 ммоль) соединения (3) в 550 мл метанола добавляли при комнатной температуре 56 мл (57.2 г, 291 ммоль) дибензиламина, 26 мл (27.3 г) ледяной уксусной кислоты и 44.4 г (706 ммоль) цианоборгидрида натрия. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 3 дня, затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали эфиром. Органический экстракт сушили сульфатом натрия, концентрировали до объема ~150 мл и обрабатывали 29.5 мл (28.8 г, 365 ммоль) пиридина и 34.4 мл (37.2 г, 365 ммоль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь выдерживали 3 ч при комнатной температуре, затем упаривали. Масляный остаток растворяли в смеси 400 мл метанола и 400 мл насыщенного водного раствора K_2CO_3 . Через 12 ч метанол упаривали, к водному слою добавляли эфир. Органический слой отделяли, водный экстрагировали эфиром. Объединенный экстракт промывали водой и несколько раз 0.1 М раствором соляной кислоты. Объединенные кислые водные слои экстрагировали эфиром, затем подщелачивали 2 М раствором КОН до pH 8. Полученный мутный раствор экстрагировали эфиром. Органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали 91.9 г (выход 99%) 1-(*N,N*-дибензиламино)-2,3-изопропилидендиоксигекс-5-ен-4-ола (4) в виде масла желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

К 89.2 г (243 ммоль) соединения (4) в 500 мл толуола добавляли 170.8 мл (160.6 г, 1.34 моль) триметилортоацетата и 4 мл (3.9 г, 53 ммоль) пропионовой кислоты. Реакционную смесь кипятили 16 ч, затем упаривали. Масляный остаток желтого цвета очищали колоночной хроматографией (элюент – $C_6H_{14}/AcOEt$ 17:3). Получали 44.1 г (выход 43%) соединения (5) в виде масла желтого цвета ($R_f = 0.45$ ($C_6H_{14}/AcOEt$ 9:1); $[\alpha]_D^{23} = -33.4$ (c 1.4, $CHCl_3$)).

К 64 мл воды и 21 мл *трет*-бутанола при 0 °С добавляли 9.58 г (29.1 ммоль) гексацианоферрата (III) калия, 4.02 г (29.1 ммоль) карбоната калия, 0.92 г (9.7 ммоль) метансульфонамида, 36 мг (0.097 ммоль) дигидрата осмата калия и 75 мг (0.097 ммоль) гидрохинидин 1,4-фталазиндил диэфира, а затем раствор 4.11 г (9.7 ммоль) соединения (5) в 45 мл *трет*-бутанола. Реакционную смесь выдерживали 48 ч при комнатной температуре, затем добавляли 15.9 г (126 ммоль) сульфита натрия, перемешивали смесь 1 ч, после чего экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический экстракт промывали 2М водным раствором КОН, сушили Na_2SO_4 и упаривали. После очистки остатка с помощью хроматографии (элюент – $C_6H_{14}/AcOEt$ 4:1) получали 2.44 г (выход 60%) соединения (6) в виде белой пены ($R_f = 0.45$ ($C_6H_{14}/AcOEt$ 3:2); $[\alpha]_D^{23} = -63.2$ (c 0.73, $CHCl_3$)), 0.22 г (5%) изомера соединения (6) и 0.15 г (4%) исходного соединения.

К раствору 6.20 г (14.6 ммоль) соединения (6) в 100 мл хлористого метилена добавляли при 0 °С последовательно 2.48 мл (3.68 г, 32 ммоль) мезилхлорида и 5.08 мл (3.69 г, 36.5 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали 4 ч при комнат-

ной температуре, затем разбавляли водой и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали многократно насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили сульфатом натрия и упаривали. Сырой желтоватый продукт наносили на слой силикагеля и элюировали смесью гексана и этилацетата (3:1). После упаривания растворителей получали 4.19 г (выход 60%) соединения (7) в виде белой пены ($R_f = 0.27$ ($C_6H_{14}/AcOEt$ 3:2); $[\alpha]_D^{23} = +17.6$ (c 1.1, $CHCl_3$)).

К раствору 4.55 г соединения (7) в 200 мл метанола добавляли 4.53 г (72 ммоль) формиата аммония, 500 мг 20% $Pd(OH)_2/C$ и 3 мл (3.15 г) ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 18 ч, затем охлаждали и фильтровали через слой цеолита. Фильтрат концентрировали, твердый остаток растворяли в минимальном количестве воды и подщелачивали 1 М раствором NaOH до pH 8. Воду упаривали в вакууме, остаток экстрагировали хлороформом. Нерастворившийся в хлороформе твердый остаток растворяли в минимальном количестве воды и водный слой экстрагировали хлороформом. Органические слои объединяли, сушили сульфатом натрия и упаривали. При стоянии при комнатной температуре в течение 12 ч масляный остаток кристаллизуется, после его перекристаллизации из этилацетата получали 1.63 г (выход 80%) соединения (8) в виде ромбов белого цвета (т. пл. 129–130 °C; $R_f = 0.41$ ($AcOEt/MeOH$ 9:1)).

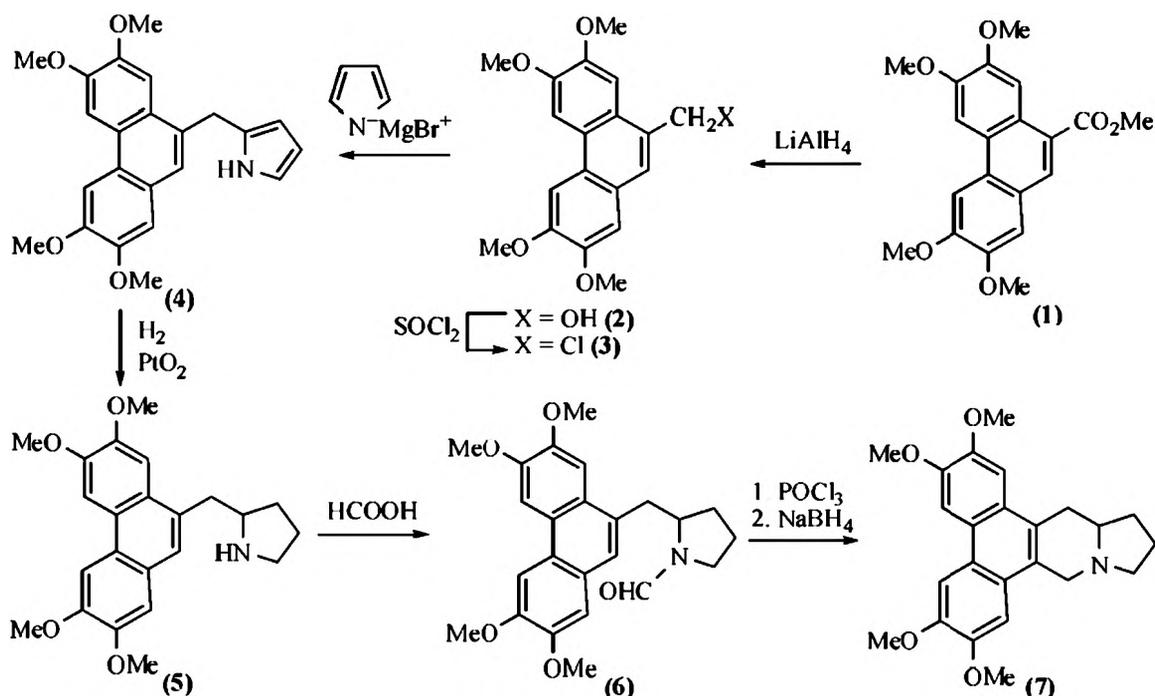
К охлажденному (~0 °C) раствору 6.65 г (29.3 ммоль) лактама (8) в 725 мл ТГФ прибавляли по каплям в течение ~30 мин 59 мл 2 М раствора диметилсульфид-боранового комплекса (118 ммоль) в ТГФ. Через 30 мин после прибавления охлаждение убрали, реакционную смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре, затем осторожно добавляли 440 мл этанола. Смесь концентрировали, вязкий масляный остаток растворяли в 700 мл этанола и раствор кипятили 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор концентрировали в вакууме, 6.6 г кристаллического остатка перекристаллизовывали из 200 мл горячего гексана. Получали 5.87 г (выход 94%) ацетонида свансонина (9) (т. пл. 101–103 °C; $R_f = 0.41$ ($CHCl_3/MeOH$ 10:1); $[\alpha]_D^{23} = -81.7$ (c 1.1, MeOH)).

К раствору 5.75 г (27 ммоль) соединения (9) в 27 мл ТГФ добавляли 27 мл 6 М раствора соляной кислоты, реакционную смесь выдерживали 12 ч при комнатной температуре, затем концентрировали. Остаток наносили на 30 г ионообменной смолы Dowex (OH⁻) и элюировали водой. Фракцию, содержащую свансонин (10) концентрировали, выделяли кристаллы белого цвета, которые перекристаллизовывали из хлороформа, метанола или эфира. Получали 4.50 г (выход 96%) соединения (10) (т. пл. 139–142 °C; $R_f = 0.35$ ($CHCl_3/MeOH/NH_3$ 75:25:1); $[\alpha]_D^{23} = -74.0$ (c 0.98, MeOH)).

Pearson W.H., Ren Y., Powers J.D. // Heterocycles. – 2002. – Vol 58. – P. 421-430.

Pearson W.H., Hembre E.J. // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61. – P. 7217-7221.

Синтез тилофорина



К суспензии 2 г алюмогидрида лития в 100 мл абсолютного ТГФ добавляли при перемешивании порциями 6 г метилового эфира 2,3,6,7-тетраметоксифенантрен-9-карбоновой кислоты (1). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли при охлаждении воду и серный эфир. Органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток растворяли в хлороформе, полученный раствор пропускали через колонку с окисью алюминия. После упаривания хлороформа остаток перекристаллизовывали из бензола, получали 4 г спирта (2), т. пл. 185 °С.

К раствору 1.4 г соединения (2) в 50 мл хлороформа, содержащего 1 мл сухого пиридина добавляли при температуре 5 °С раствор 2 мл тионилхлорида в 10 мл хлороформа. Смесь осторожно нагревали на водяной бане 1 ч, а затем выливали на лед. Слой хлороформа отделяли, промывали водой, раствором карбоната натрия и снова водой, сушили сульфатом натрия и растворитель упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси бензола и легкого петролейного эфира, получали 1.2 г хлорида (3), т. пл. 192 °С.

К 1.2 г магния в 50 мл абсолютного эфира прибавляли по каплям раствор 5.5 г бромэтана в 30 мл абсолютного эфира. Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем при охлаждении прибавляли по каплям раствор 3.4 г свежеперегнанного пиррола в 10 мл абсолютного эфира и реакционную смесь перемешивали еще 30 мин. Полученный раствор пиррилмагнийбромиды прибавляли по каплям при перемешивании к раствору 2.5 г соединения (3) в 40 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течении 3 ч, затем добавляли лед и насыщенный раствор хлорида аммония, после чего хлороформ. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили сульфатом натрия и растворитель упаривали. Смолистый остаток растворяли в хлороформе, полученный

раствор пропускали через колонку с окисью алюминия. После упаривания хлороформа остаток перекристаллизовывали из смеси бензола и легкого петролейного эфира, получали 1.8 г пиррола (4), т. пл. 212 °С.

Раствор 0.2 г соединения (4) в 30 мл уксусной кислоты, содержащей 0.15 г катализатора Адамса встряхивали в атмосфере водорода (давление ~4 атм) 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 20 мл 1 М раствора серной кислоты. Кислый раствор промывали эфиром, охлаждали, подщелачивали водным раствором NaOH и экстрагировали хлороформом. После упаривания растворителя 0.08 г смолистого остатка перекристаллизовывали из смеси бензола и легкого петролейного эфира. Получали пирролидин (5), т. пл. 152 °С.

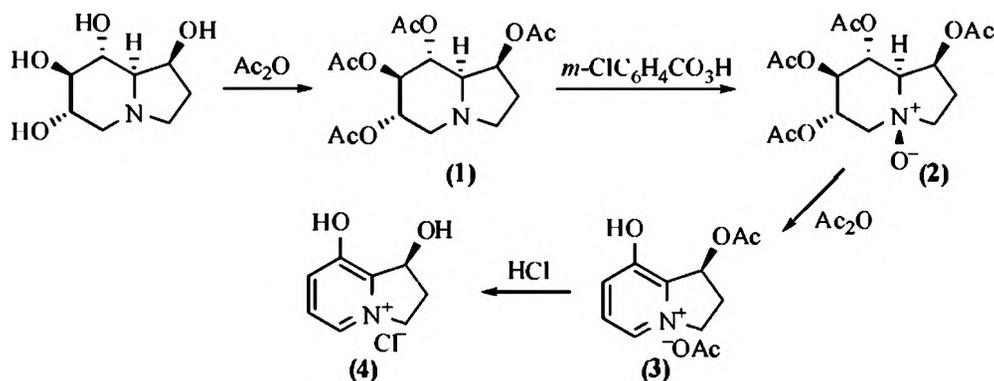
К 0.3 г соединения (5) добавляли 1.5 мл 98%-ной муравьиной кислоты. Реакционную смесь постепенно доводили до кипения, кипятили в течение 1 ч, затем охлаждали и выливали в хлороформ. Органический слой промывали раствором бикарбоната натрия и водой, сушили сульфатом натрия, затем растворитель упаривали. Остаток кристаллизовали из сухого эфира, получали 0.2 г соединения (6), т. пл. 140 °С.

К раствору 0.2 г соединения (6) в 6 мл сухого толуола добавляли 0.5 мл трихлороксида фосфора. Реакционную смесь кипятили 1ч, затем разбавляли большим количеством легкого петролейного эфира (т. кип. 40–60 °С). Образовавшийся осадок отделяли, промывали петролейным эфиром и растворяли в 15 мл метанола. К полученному раствору добавляли 0.2 г боргидрида натрия и смесь оставляли на ночь. Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли воду и экстрагировали хлороформом. После удаления растворителя остаток растворяли в хлороформе и раствор пропускали через колонку с окисью алюминия. После упаривания хлороформа остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформа и этанола. Получали 0.05 г (±)-тилофорина (7), т. пл. 292 °С.

Govindachari T.R., Lakshmikantham M.V., Rajadurai S. // *Tetrahedron*. – 1961. – Vol. 14. – P. 234-287.

6.2. Превращения кастаноспермина и его производных

Тетраацетат кастаноспермина, *N*-окись тетраацетата кастаноспермина, ацетат (±)-1-ацетокси-8-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-индолизиния, хлорид (±)-1,8-дигидрокси-2,3-дигидро-1*H*-индолизиния



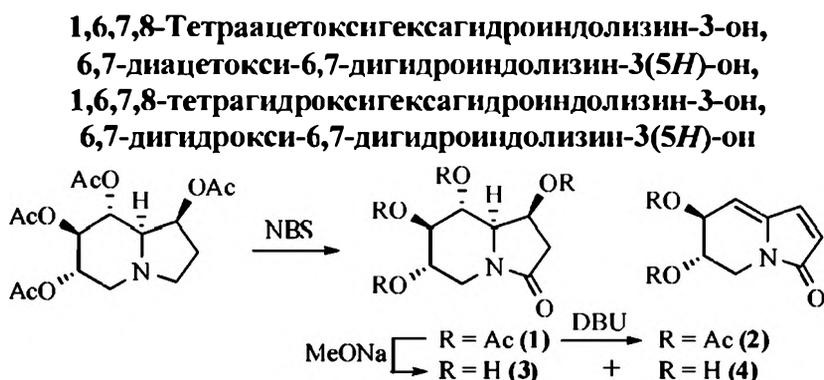
К раствору 9.55 г уксусного ангидрида в 60 мл пиридина добавляли при перемешивании 2.49 г (13.2 ммоль) кастаноспермина. Реакционную смесь перемешивали 20 ч, затем выливали в 100 мл холодной воды и экстрагировали хлористым метиленом (5x50 мл). Объединенный экстракт сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Получали 4.65 г бесцветного твердого остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – смесь этилацетата и легкого петролейного эфира от 1:4 до 1:1). Перекристаллизацией основного выделенного продукта из легкого петролейного эфира получали 4.11 г (выход 87%) тетраацетата (1) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 115 °С; $[\alpha]_D^{20} = +40.3$).

К перемешиваемому раствору 2.61 г (7.31 ммоль) соединения (1) в 30 мл хлористого метилена добавляли небольшими порциями 1.61 г (9.34 ммоль) *мета*-хлорнадбензойной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 20 ч, затем упаривали и добавляли 50 мл воды. Водный слой многократно промывали эфиром для удаления кислоты, после чего упаривали в вакууме. Бесцветный твердый остаток перекристаллизовывали из изопропанола, получали 1.52 г (выход 56%) *N*-окиси (2), т. пл. 137–138 °С.

Раствор 1.55 г (4.16 ммоль) соединения (2) в 20 мл уксусного ангидрида оставляли стоять при комнатной температуре в течение 7 дней. После упаривания в вакууме получали 0.70 г (выход 67%) ацетата (3) в виде темно-коричневого масла. Его растворяли в этилацетате и раствор пропускали через колонку с сефадексом, после упаривания растворителя получали вязкое бледно-коричневое масло.

К раствору 399 мг (1.58 ммоль) соединения (3) в 10 мл метанола добавляли 2 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь выдерживали 0.5 ч, затем упаривали в вакууме. Твердый остаток коричневого цвета перекристаллизовывали из смеси метанола и эфира. Получали 159 мг (выход 54%) хлорида (4) в виде вещества светло-коричневого цвета, т. пл. 185–186 °С.

Brown R.F.C., Collins D.J., Lagniton L.M., Smith R.J., Wong N.R. // Aust. J. Chem. – 1992. – Vol. 45. – P. 469-474.



К перемешиваемому раствору 5.0 г (14.2 ммоль) тетраацетата кастаноспермина в 20 мл диоксана и 2.2 мл воды добавляли 6.3 г (35.4 ммоль) *N*-бромсукцинимид так, чтобы температура реакционной массы не повышалась выше 40 °С. После полного добавления смеси постепенно охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 50 мл хлористого метилена и 50 мл 1 М раствора сульфита натрия. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили сульфатом

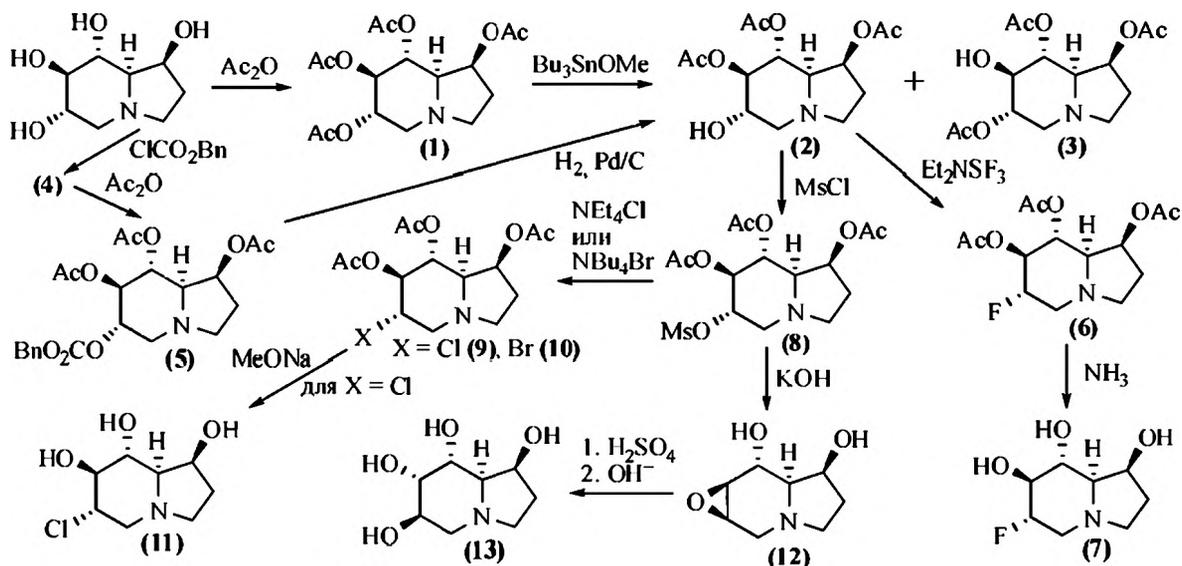
магния, затем упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – от смеси гексана и этилацетата 2:3 до чистого этилацетата). Получали 1.1 г (выход 21%) лактама (1), т. пл. 184–185 °С (из смеси гексана и этилацетата).

К раствору 2.5 г (6.7 ммоль) соединения (1) в хлористом метилене добавляли 2.2 мл (14.5 ммоль) 1,8-дизабициклоундец-7-ена. Реакционную смесь выдерживали 24 ч при комнатной температуре, затем промывали 1 М раствором соляной кислоты и насыщенным раствором бикарбоната натрия. сушили и упаривали в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – смесь гексана и этилацетата 1:2). Получали 1.5 г (6.0 ммоль, выход 89%) соединения (2), т. пл. 100–102 °С.

Соединение (1) (0.52 г, 1.4 ммоль) перемешивали в 2 мл 0.2 М раствора метилата натрия в метаноле до полного растворения, затем раствор нейтрализовали уксусной кислотой. Реакционную смесь пропускали через колонку, наполненную ионообменной смолой Dowex 50 X-8 (H⁺), затем упаривали в вакууме и остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент – AcOEt–MeOH 4:1). Получали 50 мг (0.32 ммоль, выход 23%) соединения (4), т. пл. 194–195 °С (из метанола). Дальнейшим элюированием тем же растворителем получали 100 мг (0.52 ммоль, выход 37%) соединения (3), т. пл. 188–194 °С (из смеси этилацетата и метанола).

Furneaux R.H., Gainsford G.J., Mason J.M., Tyler P.C. // Carbohydrate Res. – 2004. – Vol. 339. – P. 1747-1751.

1,6,7,8-Тetra-O-ацетилкастаноспермин, 1,7,8-три-O-ацетилкастаноспермин, 1,6,8-три-O-ацетилкастаноспермин, 6-O-карбоксибензилкастаноспермин, 1,7,8-три-O-ацетил-6-O-карбоксибензилкастаноспермин, 1,7,8-три-O-ацетил-6-дезоксид-6-фторкастаноспермин, 6-дезоксид-6-фторкастаноспермин, 1,7,8-три-O-ацетил-6-O-мезилкастаноспермин, 1,7,8-три-O-ацетил-6-хлор-6-дезоксикастаноспермин, 1,7,8-три-O-ацетил-6-бром-6-дезоксикастаноспермин, 6-хлор-6-дезоксикастаноспермин, 6,7-ангидро-6-эпи-кастаноспермин, 6,7-ди-эпи-кастаноспермин



1,6,7,8-Тетра-О-ацетилкастаноспермин (1). К суспензии 30 г (0.16 моль) кастаноспермина в 200 мл пиридина добавляли при перемешивании и температуре 0 °С 200 мл уксусного ангидрида. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, при этом реакционная масса стала гомогенной и было достигнуто полное превращение (контроль по ТСХ). Растворители упаривали в вакууме, сиропообразный остаток растворяли в хлористом метилена и раствор пропускали через колонку с силикагелем (элюент – гексан–этилацетат 1:1). После перекристаллизации из смеси гексана и этилацетата получали 47 г (0.13 моль, выход 85%) продукта (1), т. пл. 115–116 °С.

Соединения (2)–(5). Раствор 21 г (60 ммоль) соединения (1) и 26 мл (29.9 г, 93 ммоль, 1.6 экв.) метоксида трибутиллолова в 150 мл ТГФ кипятили в атмосфере аргона в течение 48 ч (контроль по ТСХ). Растворитель упаривали в вакууме, к остатку добавляли ацетонитрил и гексан. Слой ацетонитрила отделяли, промывали дважды гексаном и концентрировали в вакууме. После колоночной хроматографии (элюент – смесь гексана и этилацетата) и перекристаллизации из смеси этих же растворителей получали 5.7 г (18 ммоль, выход 30%, т. пл. 166–168 °С) триацетата (2), 3.2 г (10.2 ммоль, 17%) триацетата (3) и 2.1 г (6 ммоль, 10%) исходного соединения.

Суспензию 20.0 г (105 ммоль) кастаноспермина и 140 г (2.2 экв.) бис(трибутиллово)оксида в 500 мл толуола кипятили в атмосфере аргона с азеотропным удалением воды 3 ч. Затем смесь охлаждали до ~–20 °С, добавляли 26 мл (31.3 г, 1.7 экв.) бензилхлорформиата и реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. После добавления 20 мл воды смесь перемешивали еще 2 ч, затем осадок соединения (4) отфильтровывали и сушили при комнатной температуре в вакууме. К высушенному продукту добавляли 200 мл пиридина и при охлаждении 200 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме до небольшого объема. Остаток растворяли в хлористом метилена, раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом магния и упаривали. После перекристаллизации из смеси гексана и этилацетата получали 35.9 г (выход 76%) 1,7,8-три-О-ацетил-6-О-карбоксивензилкастаноспермина (5).

К раствору 18.0 г (40 ммоль) соединения (5) в 200 мл этилацетата добавляли 200 мл этанола и 1 г 5% Pd/C. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 4.1 атм) в течение ночи, фильтровали, затем упаривали. После кристаллизации из смеси гексана и этилацетата получали 9.2 г (выход 73%) триацетата (2).

Соединения (6), (7). К перемешиваемому раствору 1.0 г (3.2 ммоль) соединения (2) в 10 мл хлористого метилена добавляли при охлаждении 0.9 мл (2.2 экв.) трифторида диэтиламиносеры. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем охлаждали и осторожно добавляли воду. Органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили, затем упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент – гексан–этилацетат 1:1). Получали 0.50 г (1.6 ммоль, выход 49%) соединения (6), после кристаллизации из смеси гексана и этилацетата т. пл. 116–119 °С.

Раствор 0.50 г (1.58 ммоль) соединения (6) в метаноле, насыщенном аммиаком, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из этилацетата. Получали 0.2 г (1.05 ммоль, выход 66%) соединения (7), т. пл. 142–147 °С.

1,7,8-Три-О-ацетил-6-О-мезилкастаноспермин (8). К перемешиваемому раствору 15 г (47.6 ммоль) соединения (2) в 200 мл пиридина добавляли при охлаждении баней со льдом 4.5 мл (6.7 г, 58.2 ммоль, 1.2 экв.) мезилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли хлористый метилен, раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором NaCl, сушили и упаривали в вакууме. Кристаллизацией из смеси гексана и этилацетата получали 16 г (40.7 ммоль, выход 86%) соединения (8), т. пл. 180–182 °С.

Соединения (9)–(11). Раствор 2.8 г (7.1 ммоль) соединения (8) и 3.6 г (21.3 ммоль, 3 экв.) хлорида тетраэтиламмония в 50 мл ацетонитрила нагревали при 65 °С в течение ночи. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат от 2:1 до 1:1). Получали 1.8 г (5.3 ммоль, выход 76%) соединения (9).

Раствор 1.0 г (2.5 ммоль) соединения (8) и 2.5 г (7.8 ммоль, 3.1 экв.) бромида тетрабутиламмония в 50 мл ацетонитрила нагревали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток растирали с этилацетатом и затем фильтровали. Фильтрат наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью гексана и этилацетата (1:1). Получали 0.79 г (2.1 ммоль, выход 83%) соединения (10), т. пл. 94–95 °С.

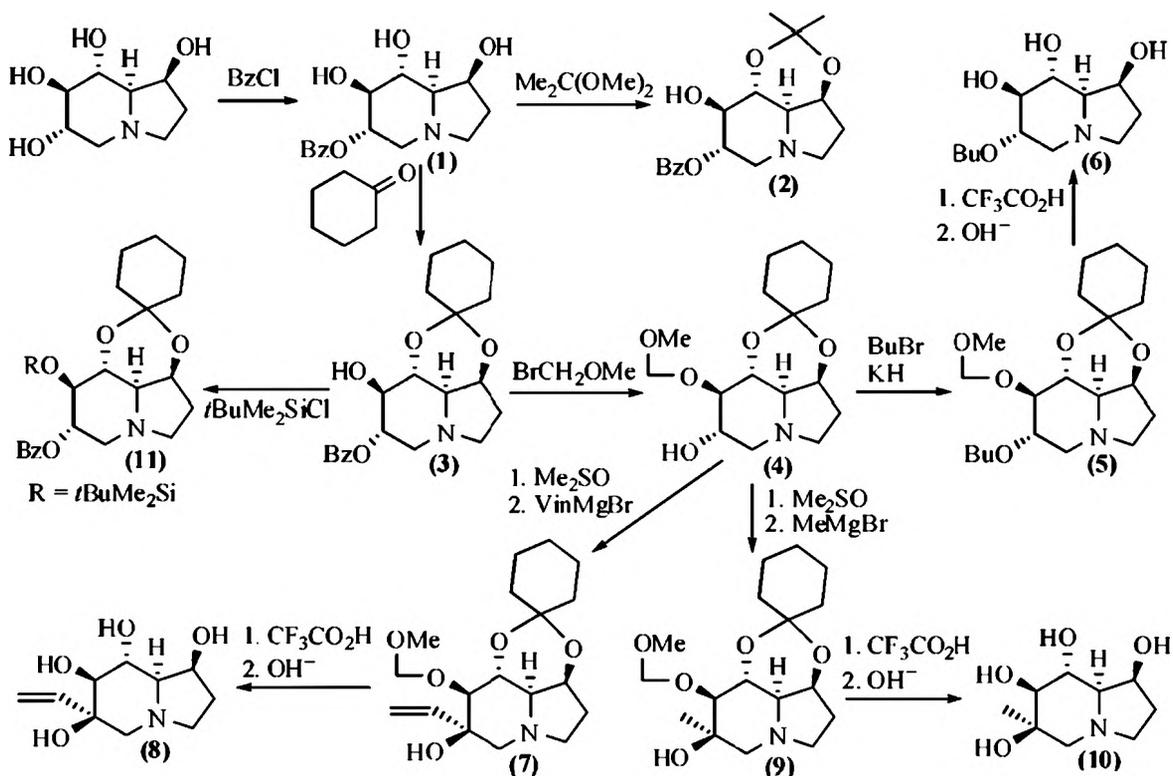
К раствору 1.7 г (5.1 ммоль) соединения (9) в метаноле добавляли раствор метилата натрия в метаноле до pH 11. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂–EtOH 4:1). Получали 0.90 г (4.3 ммоль, выход 85%) соединения (11), т. пл. 173–176 °С (из этанола, с разложением).

Соединения (12), (13). Суспензию 2.0 г (5.1 ммоль) соединения (8) и 0.56 г порошкообразного КОН в 20 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат нейтрализовали уксусной кислотой и упаривали в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂–MeOH от 6:1 до 5:1). Получали 0.4 г (2.3 ммоль, выход 46%) соединения (12), после кристаллизации из смеси метанола и этилацетата т. пл. 135–137 °С.

Раствор 0.49 г (2.9 ммоль) эпоксида (12) в 20 мл 5%-ного раствора серной кислоты перемешивали в течение ночи при 55 °С. Раствор нейтрализовали ионообменной смолой (ОН⁻ форма), фильтровали и упаривали в вакууме досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂–MeOH–25%-ный водный NH₃ 5:4:1). Получали 0.30 г (1.6 ммоль, выход 55%) 6,7-ди-эпи-кастаноспермина (13).

Furneaux R.H., Gainsford G.J., Mason J.M., Tyler P.C. // Tetrahedron. – 1994. – Vol. 50. – P. 2131-2160.

6-*O*-Бензоилкастаноспермин, 6-*O*-бензоил-1,8-*O*-изопропилиденкастаноспермин, 6-*O*-бензоил-1,8-*O*-циклогексилиденкастаноспермин, 1,8-*O*-циклогексилиден-7-*O*-метоксиметилкастаноспермин, 6-*O*-бутил-1,8-*O*-циклогексилиден-7-*O*-метоксиметилкастаноспермин, 6-*O*-бутилкастаноспермин, 1,8-*O*-циклогексилиден-6-эпи-7-*O*-метоксиметил-6-*C*-винилкастаноспермин, 6-эпи-6-*C*-винилкастаноспермин, 1,8-*O*-циклогексилиден-6-эпи-7-*O*-метоксиметил-6-*C*-метилкастаноспермин, 6-эпи-6-*C*-метилкастаноспермин, 6-*O*-бензоил-7-*O*-трет-бутилдиметилсилил-1,8-*O*-циклогексилиденкастаноспермин



6-*O*-Бензоилкастаноспермин (1). К суспензии 20 г (0.106 моль) кастаноспермина в 600 мл толуола добавляли 108 мл (0.212 моль) бис(трибутилолово)оксида и реакционную смесь кипятили в атмосфере аргона с азеотропным удалением воды 2 ч. Полученный прозрачный раствор охлаждали до -10°C и медленно при перемешивании добавляли 22.1 мл (0.19 моль) бензоилхлорида так, чтобы температура реакционной массы не превышала 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем толуол упаривали в вакууме. Твердый остаток взбалтывали со смесью 500 мл 1%-ного водного ацетонитрила и 500 мл гексана, фильтровали и промывали тщательно петролейным эфиром. После высушивания получали 29.2 г (выход 94%) соединения (1) в виде вещества белого цвета, после перекристаллизации из водного метанола т. пл. $212\text{--}214^\circ\text{C}$.

Соединения (2), (3). К раствору 5.0 г соединения (1) и 4.55 г (1.15 экв.) 10-камфорсульфоновой кислоты в 40 мл безводного ДМФА добавляли 40 мл 2,2-диметоксипропана и реакционную смесь нагревали при 80°C 1 ч. После охлаждения

добавляли хлористый метилен, раствор промывали 5%-ным раствором карбоната натрия, сушили и хлористый метилен упаривали. Остаток упаривали в вакууме при 50 °С досуха, твердый остаток растирали со смесью этилацетата и гексана. Получали 4.03 г (выход 71%) соединения (2), после перекристаллизации из смеси этилацетата и гексана т. пл. 184–185 °С.

Раствор 25 г соединения (1) и 25 г (1.26 экв.) 10-камфорсульфоновой кислоты в смеси 120 мл безводного ДМФА, 160 мл циклогексанона и 80 мл триэтилортоформиата нагревали при 80 °С 1 ч. После охлаждения добавляли хлористый метилен и 5%-ный раствор карбоната натрия. Органический слой отделяли, сушили и упаривали. Остаток упаривали в вакууме при 50 °С досуха, оставшееся твердое вещество перемешивали с гексаном, затем отфильтровывали. Получали 23.4 г (выход 74%) соединения (3), после перекристаллизации из смеси этилацетата и гексана т. пл. 205–206 °С.

1,8-О-Циклогексилден-7-О-мегосиметилкастаноспермин (4). К суспензии 4.0 г соединения (3) в 150 мл толуола добавляли 5.6 мл (3 экв.) диизопропилэтиламина и 1.31 мл (1.5 экв.) бромметилметилового эфира. Реакционную смесь нагревали 1 ч при 90 °С, затем охлаждали, промывали дважды водой, сушили и упаривали. Сиропобразный остаток растворяли в 100 мл метанола, раствор подщелачивали водным гидроксидом натрия до pH 11 и оставляли на ночь при комнатной температуре. Большую часть метанола упаривали в вакууме, к остатку добавляли хлористый метилен и воду. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные органические фазы сушили, затем упаривали. Сиропобразный остаток подвергали флэш-хроматографии (элюент – CHCl_3 – AcOEt – MeOH 5:2:1), получали 3.2 г (выход 92%) соединения (4).

Соединения (5), (6). Раствор 1 г соединения (4) в 10 мл безводного ДМСО медленно добавляли при перемешивании и охлаждении к суспензии 0.25 г гидрида калия в 5 мл безводного ДМСО и 1.7 мл (5 экв.) *n*-бутилбромида так, чтобы температура реакционной массы не повышалась выше 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, затем добавляли небольшое количество этанола, а следом хлороформ и воду. Органическую фазу отделяли, сушили и упаривали. Сиропобразный остаток подвергали флэш-хроматографии (элюент – этилацетат), получали 0.5 г (выход 42%) соединения (5).

Раствор 0.5 г соединения (5) в 50 мл 30%-ного раствора трифторуксусной кислоты оставляли при комнатной температуре на 5 ч, затем разбавляли 50 мл воды и промывали дважды хлористым метиленом. Водную фазу упаривали в вакууме, сиропобразный остаток растворяли в минимальном количестве воды и раствор наносили на колонку, заполненную ионообменной смолой (ОН⁻ форма, элюент – вода). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Получали 0.29 г (выход 86%) соединения (6).

Соединения (7)–(10). К перемешиваемому раствору 0.57 мл ДМСО в 40 мл абсолютного ТГФ прибавляли по каплям при –70 °С 0.67 мл трифторуксусного ангидрида, а через 15 мин раствор 1.0 г соединения (4) в 10 мл абсолютного ТГФ. Еще через 20 мин добавляли 3 мл триэтиламина и охлаждение убирали, позволяя реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. По окончании реакции (контроль по ТСХ, полное превращение исходного соединения в менее полярный кетон) реакционную смесь снова охлаждали до –70 °С и добавляли избыток 1 М раствора винилмагнийбромида в

ТГФ. По окончании реакции (полное превращение промежуточного кетона) к смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и хлороформ. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната, сушили и упаривали в вакууме. Выделяли 1.24 г сырого твердого продукта бледно-желтого цвета. После перекристаллизации из петролейного эфира получали 0.57 г, а из маточника дополнительно 0.24 г (суммарный выход 74%) соединения (7), т. пл. 138–139 °С.

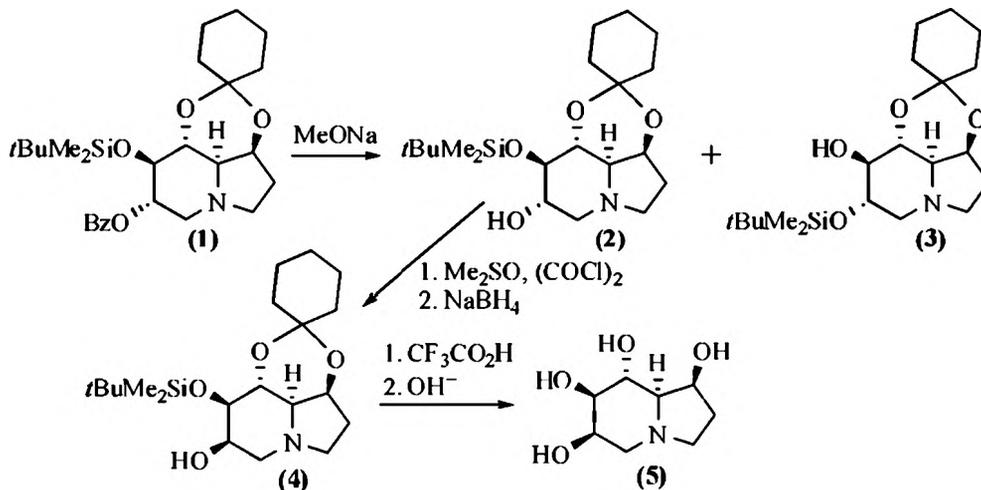
Раствор 0.39 г соединения (7) в 30 мл 30%-ного раствора трифторуксусной кислоты оставляли при комнатной температуре на ночь, затем образовавшийся раствор темного цвета разбавляли водой и промывали дважды хлористым метиленом. Водную фазу упаривали в вакууме, сиропообразный остаток растворяли в минимальном количестве воды и раствор наносили на колонку, заполненную ионообменной смолой (ОН⁻ форма, элюент – вода). После упаривания воды получали 0.208 г (выход 84%) соединения (8).

Аналогично описанному выше из 1.0 г соединения (4) после окисления, обработки 2 М раствором метилмагнийбромида в ТГФ и очистки сырого продукта хроматографией получали 0.75 г (выход 72%) соединения (9). Аналогично из 0.42 г соединения (9) после гидролиза и очистки получали 0.24 г (выход 92%) соединения (10).

6-О-Бензонл-7-О-трет-бутилдиметилсилил-1,8-О-циклогексилденкастаноспермин (11). Раствор 5.0 г (13.4 ммоль) соединения (3), 3.03 г (20.1 ммоль, 1.5 экв.) трет-бутилдиметилсилилхлорида и 1.8 г имидазола (26.8 ммоль, 2 экв.) в 70 мл ДМФА перемешивали при 55 °С 2 ч, затем при 40 °С в течение ночи. К раствору добавляли хлористый метилен и насыщенный раствор бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат 1:1). Получали 6.9 г (выход количественный) соединения (11).

Furneaux R.H., Gainsford G.J., Mason J.M., Tyler P.C. // Tetrahedron. – 1994. – Vol. 50. – P. 2131-2160.

**7-О-Трет-бутилдиметилсилил-1,8-О-циклогексилденкастаноспермин,
6-О-трет-бутилдиметилсилил-1,8-О-циклогексилденкастаноспермин,
7-О-трет-бутилдиметилсилил-1,8-О-циклогексилден-6-эпи-кастаноспермин,
6-эпи-кастаноспермин**



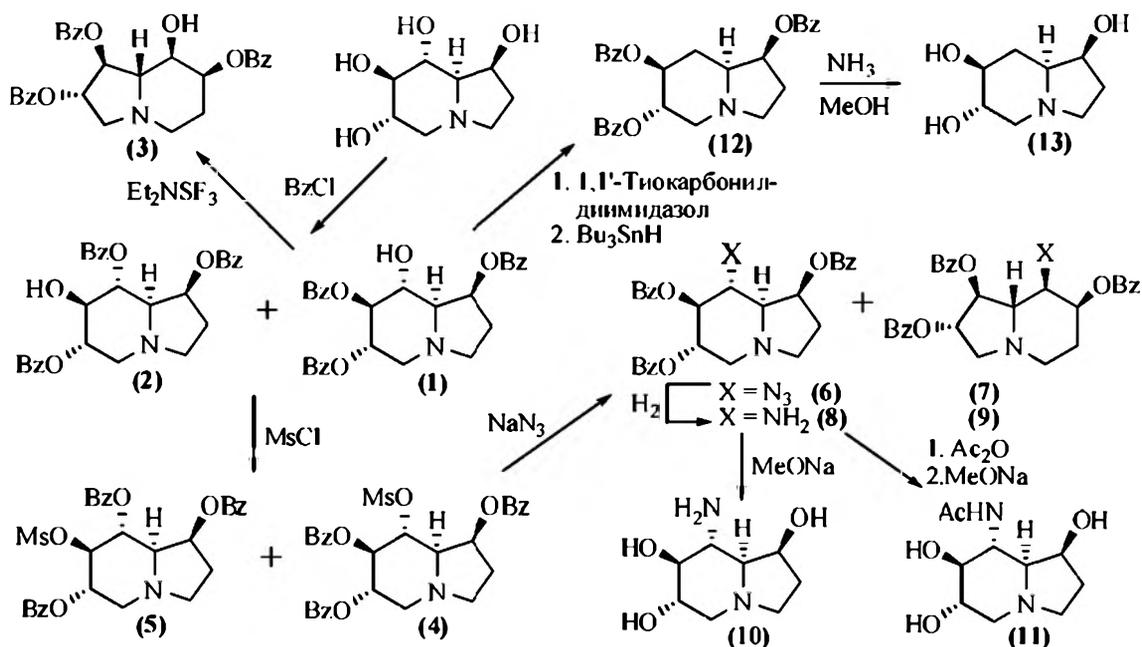
К раствору 6.9 г (14.1 ммоль) бензоата (1) (см. выше) в 15 мл ТГФ добавляли 45 мл метанола, затем раствор метилата натрия в метаноле до pH 9. Реакционную смесь оставляли на ночь, на другой день (контроль по ТСХ) упаривали в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат 1:1). После упаривания фракций получали 2.0 г (5.2 ммоль, выход 37%) соединения (3), затем 2.5 г (6.5 ммоль, выход 47%) соединения (2).

К охлажденному (ацетоновая баня с сухим льдом) раствору 0.81 мл (0.89 г, 2.2 экв.) ДМСО в 10 мл сухого хлористого метилена добавляли при перемешивании 5.0 мл 2 М раствора (10 ммоль, 1.9 экв.) оксалилхлорида в хлористом метилене, а через 20 мин раствор 2.0 г (5.2 ммоль) соединения (2) в 20 мл хлористого метилена и 5 мл триэтиламина. Реакционной смеси позволяли нагреться до 0 °С, затем ее разбавляли двукратным объемом этанола, охлаждали до –30 °С и добавляли 1.0 г боргидрида натрия. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, затем упаривали наполовину в вакууме и к остатку добавляли хлористый метилен и воду. Органическую фазу отделяли, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂–MeOH от 15:1 до 9:1). После упаривания фракций получали 1.2 г (3.1 ммоль, выход 60%) менее полярного соединения (4) и 0.58 г (1.5 ммоль, выход 29%) исходного соединения.

Раствор 1.0 г (2.6 ммоль) соединения (4) в 14 мл трифторуксусной кислоты и 6 мл воды перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂–MeOH–25%-ный водный NH₃ 5:4:1). Фракции, содержащие продукт, упаривали в вакууме, остаток растворяли в воде и раствор пропускали через колонку, заполненную ионообменной смолой (ОН[–] форма). После упаривания в вакууме досуха получали 0.37 г (1.95 ммоль, выход 75%) 6-эти-кастаноспермина (5).

Furneaux R.H., Gainsford G.J., Mason J.M., Tyler P.C. // Tetrahedron. – 1994. – Vol. 50. – P. 2131-2160.

1,6,7-Три-*O*-бензоилкастаноспермин, 1,6,8-три-*O*-бензоилкастаноспермин, 1,2,7-три-*O*-бензоил-1(*R*),2(*S*),7(*S*),8(*R*),8a(*R*)-тетрагидроксиоктагидроин долизидин, 1,6,7-три-*O*-бензоил-8-*O*-метансульфонилкастаноспермин, 1,6,8-три-*O*-бензоил-7-*O*-метансульфонилкастаноспермин, 8-азидо-1,6,7-три-*O*-бензоил-8-дезоксикастаноспермин, 8-азидо-1,2,7-три-*O*-бензоил-1(*R*),2(*S*),7(*S*),8(*R*),8a(*R*)-тригидроксиоктагидроиндолизидин, 8-амино-1,6,7-три-*O*-бензоил-8-дезоксикастаноспермин, 8-амино-1,2,7-три-*O*-бензоил-1(*R*),2(*S*),7(*S*),8(*R*),8a(*R*)-тригидроксиоктагидроиндолизидин, 8-амино-8-дезоксикастаноспермин, 8-ацетиамидо-8-дезоксикастаноспермин, 1,6,7-три-*O*-бензоил-8-дезоксикастаноспермин, 8-дезоксикастаноспермин



Соединения (1), (2). Суспензию 15.0 г кастаноспермина и 39.5 г (2.0 экв.) оксида дибутилолова в 800 мл толуола кипятили в атмосфере аргона с азеотропным удалением воды 2 ч. Затем смесь охлаждали до -70°C и добавляли медленно при перемешивании 27.9 мл (3 экв.) бензоилхлорида так, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше -60°C . Температуру реакционной смеси медленно поднимали до комнатной, перемешивали при этой температуре в течение ночи, затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 500 мл ацетонитрила, раствор трижды промывали петролейным эфиром, затем упаривали. Остаток растворяли в 600 мл толуола, органическую фазу промывали 2 М раствором аммиака, фильтровали через слой цеолита, сушили и упаривали в вакууме. Остаток (37 г) подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, после которой выделяли 29.9 г (выход 75%) смеси соединений (1) и (2) в соотношении 4:1. После повторной хроматографии (элюент – $\text{AcOEt}-\text{CHCl}_3$ –петролейный эфир 1:2:2) получали индивидуальные соединения (1) и (2).

Соединение (3). К раствору 1.7 г соединения (1) в 40 мл сухого хлористого метилена добавляли при перемешивании и охлаждении 1.02 мл (2.2 экв.) трифторида диэтиламини-

носеры. Через 1 ч после добавления реакционную смесь при охлаждении промывали раствором бикарбоната натрия, затем сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – AcOEt–CHCl₃–петролейный эфир 1:2:2). Получали 0.89 г (выход 52%) соединения (3).

Соединения (4), (5). Смесь 5.0 г соединений (1) и (2) растворяли в 50 мл пиридина, добавляли 3.5 мл мезилхлорида и реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. Затем добавляли толуол, органический слой дважды промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – AcOEt–CHCl₃–петролейный эфир 1:2:4). Выделяли вначале 0.75 г соединения (5), а затем при дальнейшем элюировании 3.8 г соединения (4).

Соединения (6)–(9). Смесь 2.0 г соединения (4), 1.12 г (5 экв.) азиды натрия и 30 мл ГМФТА нагревали 2 ч при 80 °С. Затем добавляли толуол, органический слой трижды промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – AcOEt–CH₂Cl₂–петролейный эфир 1:15:15). Выделяли вначале 1.01 г соединения (6), а затем 0.75 г соединения (7).

Для получения аминов из 3.0 г соединения (4) остаток, полученный после упаривания толуола, в 15 мл этилацетата и 85 мл этанола в присутствии 0.5 г 20% Pd(OH)₂/C гидрировали в атмосфере водорода 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂–Me₂CO 20:1). Выделяли вначале 1.22 г соединения (8), а затем 0.85 г соединения (9).

8-Амино-8-дезоксикастаноспермин (10), 8-ацетидамо-8-дезоксикастаноспермин (11). Раствор 0.60 г соединения (8) в 20 мл метанола подщелачивали добавлением мепилата натрия в метаноле до pH ~11, оставляли на ночь при комнатной температуре и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂–MeOH–25%-ный водный NH₃ 5:4:1). Получали 0.214 г соединения (10).

Раствор 0.56 г соединения (8) в 5 мл пиридина и 5 мл уксусного ангидрида выдерживали 3 ч при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле, раствор подщелачивали добавлением мепилата натрия в метаноле до pH ~11, оставляли на ночь при комнатной температуре и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂–MeOH–25%-ный водный NH₃ 12:6:1). Получали 0.22 г соединения (11).

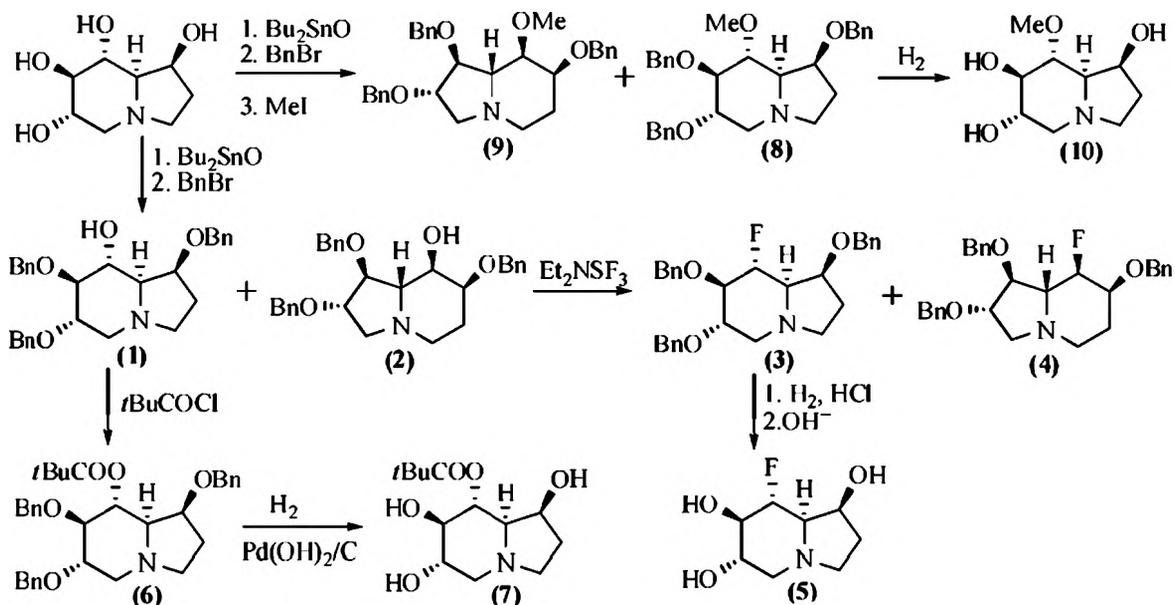
1,6,7-Три-О-бензоил-8-дезоксикастаноспермин (12), 8-дезоксикастаноспермин (13). Смесь 2.4 г соединения (1), 4.0 г 1,1'-тиокарбонилдиимидазола и 80 мл толуола нагревали при 80 °С в течение 3 ч. Толуол упаривали в вакууме, остаток растворяли в хлороформе. Хлороформный раствор промывали 1 М раствором NaOH, дважды водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии, выделяли 1.8 г промежуточного продукта. Его растворяли в 60 мл толуола, добавляли гидрид трибутиллолова (1.5 экв.) и небольшое количество 2,2-азобисизобутиронитрила и реакционную смесь нагревали 1 ч при 90 °С. Толуол упаривали, остаток растворяли в ацетонитриле. Полученный раствор трижды промывали петролейным эфиром, затем упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, получали 0.86 г (выход 36%) соединения (12).

Раствор 0.60 г соединения (12) в 60 мл метанола и 10 мл 25%-ного водного аммиака нагревали 48 ч при 50 °С, затем упаривали досуха. Остаток подвергали колоночной

хроматографии на силикагеле (элюент – AcOEt–CH₂Cl₂–MeOH 1:5:3). Получали 0.16 г соединения (13).

Furieux R.H., Gainsford G.J., Mason J.M., Tyler P.C., Hartley O., Winchester B.G. // Tetrahedron. – 1995. – Vol. 51. – P. 12611-12630.

1,6,7-Три-*O*-бензилкастаноспермин, 1,2,7-три-*O*-бензил-1(*R*),2(*S*),7(*S*),8(*R*),8a(*R*)-тетрагидрооктагидроиндолизидин, 1,6,7-три-*O*-бензил-8-дезоксидеоксикастаноспермин, 1,2,7-три-*O*-бензил-8-фтор-1(*R*),2(*S*),7(*S*),8(*R*),8a(*R*)-тригидрооктагидроиндолизидин, 8-дезоксидеоксикастаноспермин, 1,6,7-три-*O*-бензил-8-*O*-пivalоилкастаноспермин, 8-*O*-пivalоилкастаноспермин, 1,6,7-три-*O*-бензил-8-*O*-метилкастаноспермин, 1,2,7-три-*O*-бензил-8-*O*-метил-1(*R*),2(*S*),7(*S*),8(*R*),8a(*R*)-тетрагидрооктагидроиндолизидин, 8-*O*-метилкастаноспермин



Соединения (1), (2). Суспензию 10.0 г (0.053 моль) кастаноспермина и 26.4 г (2.0 экв.) оксида дибутилолова в 1500 мл толуола кипятили в атмосфере аргона с азеотропным удалением воды 2 ч. Затем добавляли 50 мл (8 экв.) бензилбромид и 17 г (1 экв.) бромид тетрабутиламмония, реакционную смесь кипятили в атмосфере аргона 3 дня, а затем упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в ~800 мл ацетонитрила и раствор дважды промывали петролейным эфиром, а затем упаривали. Остаток наносили на короткую колонку с силикагелем и элюировали вначале этилацетатом, выделяя непрореагировавший бензилбромид, а затем смесью CHCl₃–AcOEt–MeOH 5:2:2, выделяя продукты в виде солей и бромид тетрабутиламмония. Эту смесь растворяли в 100 мл безводного ДМСО, добавляли при перемешивании 9 мл (0.1 моль) 1-пропантиола и 0.8 г (0.1 моль) гидроксида лития. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, затем осторожно добавляли 10 мл воды, а следом 500 мл толуола и 1500 мл воды. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали

колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – AcOEt–петролейный эфир от 1:4 до 1:1). Выделяли вначале 12.3 г (выход 50%) соединения (1), затем 3.76 г (выход 15%) соединения (2).

Соединения (3)–(5). К раствору соединения (1), соединения (2) или их смеси в сухом хлористом метиле (15 мл на 1 г субстрата) добавляли при перемешивании трифторид диэтиламиносеры (1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 дня, затем промывали 0.5 М раствором NaOH и водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – AcOEt–петролейный эфир от 1:4 до 1:2), выделяли сначала соединение (3) (выход ~20%), затем соединение (4) (выход ~30%).

Раствор 0.67 г соединения (3) в 50 мл этанола и 1 мл концентрированной соляной кислоты перемешивали с 0.2 г 20% Pd(OH)₂/C в атмосфере водорода в течение двух дней. Реакционную смесь фильтровали, затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве воды и раствор наносили на колонку, заполненную ионообменной смолой (OH⁻ форма, элюент – вода). После упаривания воды получали 0.203 г (выход 73%) соединения (5).

Соединения (6), (7). Раствор 1.6 г соединения (1) и 2.5 г пивалоилхлорида в 20 мл пиридина нагревали при 70 °C в течение 30 ч. Реакционную смесь упаривали вместе с толуолом, остаток растворяли в хлороформе. Хлороформный раствор промывали раствором бикарбоната натрия, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, получали 1.2 г (выход 63%) соединения (6).

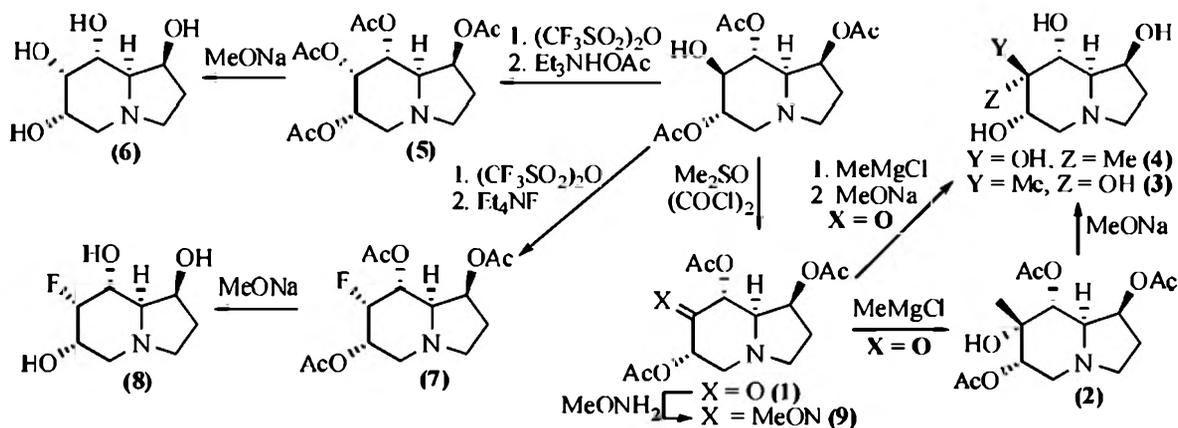
Раствор 1.2 г соединения (6) в 30 мл уксусной кислоты перемешивали с 0.8 г 20% Pd(OH)₂/C в атмосфере водорода (давление ~3 атм) в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем упаривали в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl₃–AcOEt–MeOH 5:2:1). Получали 0.45 г (выход 74%) соединения (7).

Соединения (8)–(10). Кастаноспермин обрабатывали как описано для получения соединений (1) и (2). Смесь выделенных хроматографией солей растворяли в 20 мл безводного ДМСО, добавляли 0.8 г гидрида натрия (COB 80%) и 2.0 мл иодметана и перемешивали в течение ночи. Затем добавляли 3.8 г 1-пропантиола, а следом осторожно 1.2 г гидрида натрия (COB 80%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем осторожно добавляли воду и хлороформ. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – AcOEt–петролейный эфир от 1:6 до 1:2). Выделяли вначале 2.2 г (выход 44%) соединения (8), затем 1.53 г (выход 30%) соединения (9).

Раствор 2.2 г соединения (8) в 50 мл уксусной кислоты перемешивали с 0.5 г 20% Pd(OH)₂/C в атмосфере водорода (давление 2.8 атм) в течение двух дней. Реакционную смесь фильтровали, затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в минимальном количестве воды и раствор наносили на колонку, заполненную ионообменной смолой (OH⁻ форма, элюент – вода). После упаривания воды получали 0.80 г (выход 85%) соединения (10).

Furneaux R.H., Gainsford G.J., Mason J.M., Tyler P.C., Hartley O., Winchester B.G. // Tetrahedron. – 1995. – Vol. 51. – P. 12611-12630.

1(S),6(S),8(R),8a(R)-1,6,8-Триацетоксиоктагидроиндолизидин-7-он, 1,6,8-три-*O*-ацетил-7-эпи-7-*C*-метилкастаноспермин, 7-эпи-7-*C*-метилкастаноспермин, 7-*C*-метилкастаноспермин, 1,6,7,8-тетра-*O*-ацетил-7-эпи-кастаноспермин, 7-эпи-кастаноспермин, 1,6,8-три-*O*-ацетил-7-дезоксид-7-эпи-7-фторкастаноспермин, 7-дезоксид-7-эпи-7-фторкастаноспермин, *O*-метилоксим 1(S),6(S),8(R),8a(R)-1,6,8-триацетоксиоктагидроиндолизидин-7-она



Соединения (1)–(4). К охлажденному до $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ацетоновая баня с сухим льдом) раствору 0.206 мл (2.6 ммоль) ДМСО в 2 мл сухого хлористого метилена добавляли при перемешивании 1.2 мл 2 М раствора (2.4 ммоль) оксалилхлорида в хлористом метиле-не, через 5 мин, не допуская заметного повышения температуры реакционной массы, – раствор 0.7 г (2.2 ммоль) 1,6,8-три-*O*-ацетилкастаноспермина в 5 мл хлористого мети-лена и еще через 10 мин – 1.5 мл (5 экв.) триэтиламина. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, затем добавляли хлористый метилен и воду. Ор-ганический слой отделяли, сушили и упаривали, остаток подвергали колоночной хро-матографии (элюент – АсОEt–гексан 2:1). Получали 0.52 г (выход 74%) кетона (1), т. пл. 147.5–148.5 $^{\circ}\text{C}$.

К раствору 3.0 г (9.6 ммоль) соединения (1) в 100 мл ТГФ добавляли при охлаж-дении и перемешивании 9 мл 2.0 М раствора метилмагнийхлорида в эфире. Реакци-онную смесь выдерживали при комнатной температуре, затем после добавления воды фильтровали через слой цеолита. Цеолит промывали метанолом и хлористым метиле-ном. Фильтрат и промывки объединяли и упаривали в вакууме, остаток подвергали ко-лоночной хроматографии (элюент – АсОEt–гексан 2:1). Получали 1.35 г (выход 43%) триацетата (2). Дальнейшим элюированием (элюент – CH_2Cl_2 –MeOH–25%-ный водный NH_3 , 10:4:1) получали смесь продуктов гидролиза ацетильных групп. Эту смесь соеди-нений растворяли в метанольном растворе метилата натрия и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. После упаривания метанола в вакууме остаток подвергали ко-лоночной хроматографии (элюент – CH_2Cl_2 –MeOH–25%-ный водный NH_3 , 5:4:1). После упаривания фракций выделяли вначале 0.30 г (выход 15%) соединения (3), затем 0.50 г (выход 26%) соединения (4).

К раствору 1.35 г (4.1 ммоль) соединения (2) в 30 мл метанола добавляли 1%-ный раствор метилата натрия в метаноле. Реакционную смесь оставляли на ночь при ком-

натной температуре, затем пропускали через колонку, заполненную ионообменной смолой (NH_4^+ форма, элюент – метанол). Фильтрат упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из метанола. Получали 0.57 г (выход 62%) соединения (3), т. пл. 222–224 °С.

Соединения (5)–(8). Раствор 0.6 г (1.9 ммоль) 1,6,8-три-*O*-ацетилкастаноспермина и 1.0 мл пиридина (6.5 экв.) в 10 мл хлористого метилена охлаждали до –50 °С, затем добавляли 0.64 мл (3.8 ммоль, 2.0 экв.) ангидрида трифторметансульфокислоты. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при –50 °С, затем позволяли нагреться до 0 °С и добавляли воду. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом магния, фильтровали через слой силикагеля и упаривали. Получали сырой трифлат. В сухом ацетонитриле растворяли 0.8 г (3.1 ммоль, 1.6 экв.) тетрагидрата ацетата триэтиламмония, затем раствор упаривали досуха. К остатку добавляли полученный трифлат и ацетонитрил. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, фильтровали через слой силикагеля и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент – AcOEt–гексан 1:1). Получали 0.41 г (1.1 ммоль, выход 62%) тетраацетата (5) в виде масла.

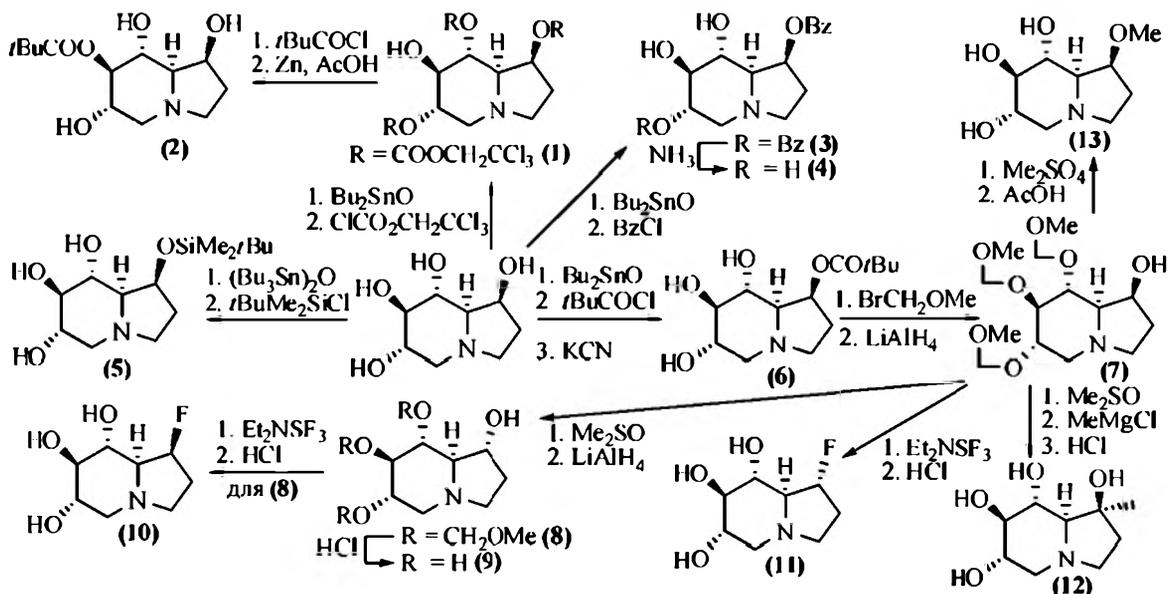
Раствор 0.1 г (0.28 ммоль) соединения (5) в метаноле подщелачивали раствором метилата натрия в метаноле до pH 12, перемешивали в течение ночи, а затем пропускали через колонку, заполненную ионообменной смолой (NH_4^+ форма, элюент – метанол). Растворитель упаривали в вакууме, остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент – CH_2Cl_2 –MeOH–25%-ный водный NH_3 5:4:1). Получали 0.037 г (0.20 ммоль, выход 71%) 7-эпи-кастаноспермина (6), т. пл. 200–205 °С (с разложением, из ацетона).

Аналогично вышеописанной процедуре из 2.0 г (6.3 ммоль) 1,6,8-три-*O*-ацетилкастаноспермина, используя в качестве нуклеофила фторид тетраэтиламмония (4 экв.), получали 1.3 г (4.1 ммоль, выход 65%) соединения (7), т. пл. 111–112 °С (из смеси этилацетата и гексана). После гидролиза 1.25 г (3.9 ммоль) триацетата (7) (см. вышеописанную процедуру гидролиза соединения (5)) и колоночной хроматографии (элюент – CH_2Cl_2 –MeOH 4:1) выделяли 0.60 г (3.2 ммоль, выход 81%) 7-дезоксиде-7-эпи-7-фторкастаноспермина (8), т. пл. 188–193 °С (из смеси этилацетата и метанола).

Соединение (9). Раствор 2.0 г (6.3 ммоль) кетона (1) и 0.80 г (9.6 ммоль, 1.5 экв.) гидрохлорида метоксиамина в 30 мл пиридина нагревали 2 ч при 60 °С. К реакционной смеси добавляли раствор бикарбоната натрия и хлористый метилен. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент – AcOEt–гексан 2:1). Получали 1.9 г (5.6 ммоль, выход 88%) соединения (9) в виде смеси изомеров в соотношении 1:1, т. пл. 124–129 °С (из смеси этилацетата и гексана).

Furneaux R.H., Gainsford G.J., Mason J.M., Tyler P.C., Hartley O., Winchester B.G. // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53. – P. 245-268.

1,6,8-Три-*O*-(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)кастаноспермин, 7-*O*-пивалоилкастаноспермин, 1,6-ди-*O*-бензоилкастаноспермин, 1-*O*-бензоилкастаноспермин, 1-*O*-*трет*-бутилдиметилсилилкастаноспермин, 1-*O*-пивалоилкастаноспермин, 6,7,8-три-*O*-(метоксиметил)кастаноспермин, 1(*R*),6(*S*),7(*R*),8(*R*),8а(*R*)-тетрагидрокси-6,7,8-три-*O*-(метоксиметил)октагидрондолизидин, 1(*R*),6(*S*),7(*R*),8(*R*),8а(*R*)-тетрагидроксиоктагидрондолизидин, 1-дезоксид-1-фторкастаноспермин, 1-фтор-1(*R*),6(*S*),7(*R*),8(*R*),8а(*R*)-тригидроксиоктагидрондолизидин, 1-*С*-метилкастаноспермин, 1-*О*-метилкастаноспермин



Соединения (1), (2). Суспензию 2.0 г кастаноспермина и 5.3 г оксида дибутилолова в 100 мл толуола кипятили в атмосфере аргона с азеотропным удалением воды 2 ч. Образовавшийся прозрачный раствор охлаждали до -10°C и медленно при перемешивании добавляли 4.4 мл (3 экв.) 2,2,2-трихлорэтилхлорформата. Реакционную смесь перемешивали два дня при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле, раствор дважды промывали петролейным эфиром и упаривали. Белый твердый остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетата и петролейного эфира. Получали 7.13 г (выход 94%) соединения (1), т. пл. $135\text{--}136^\circ\text{C}$.

Раствор 1.2 г соединения (1) и 1.5 мл пивалоилхлорида в 10 мл пиридина нагревали при 75°C в течение четырех дней. Реакционную смесь разбавляли толуолом, слой толуола промывали трижды водой, сушили и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент – AcOEt –петролейный эфир 1:4). Получали 1.18 г промежуточного продукта. Его (0.86 г) перемешивали с 3.0 г цинковой пыли в 20 мл уксусной кислоты 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 – AcOEt – MeOH 5:2:1), выделяли 0.31 г соединения (2).

Соединения (3), (4). Суспензию 1.5 г кастаноспермина и 3.95 г (2 экв.) оксида дибутилолова в 40 мл толуола кипятили в атмосфере аргона с азеотропным удалением воды

2 ч. Образовавшийся раствор охлаждали до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ и медленно при перемешивании добавляли 2.03 мл (2.2 экв.) бензоилхлорида. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли хлороформ и 2 М водный раствор аммиака. Органический слой отделяли, сушили и упаривали досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, выделенный сырой продукт (выход 75%) перекристаллизовывали из этанола. Получали соединение (3) с т. пл. 206–208 $^{\circ}\text{C}$.

Раствор 1.0 г соединения (3) в 36 мл метанола и 4 мл концентрированного раствора водного аммиака выдерживали 2 ч при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CHCl}_3\text{--AcOEt--MeOH}$ 5:2:1), выделяли 0.57 г (выход 77%) соединения (4).

1-О-Трет-бутилдиметилсилилкастаноспермин (5). Суспензию 5.0 г кастаноспермина и 27 мл (2.0 экв.) бис(трибутилолово)оксида в 250 мл толуола кипятили в атмосфере аргона с азеотропным удалением воды 2 ч. Затем добавляли 6.8 г (0.8 экв.) бромида тетрабутиламмония и 7.15 г (1.8 экв.) трет-бутилдиметилсилилхлорида, реакционную смесь кипятили 3ч, затем добавляли еще 1.0 г реагента и кипячение продолжали еще в течение 1 ч. Растворитель упаривали, остаток растворяли в 300 мл ацетонитрила, содержащего 1% воды, полученный раствор промывали 4 раза петролейным эфиром и упаривали досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – от AcOEt до AcOEt–MeOH 20:1), выделяли 6.18 г (выход 77%) соединения (5), т. пл. 178–180 $^{\circ}\text{C}$.

Соединения (6), (7). Суспензию 30.0 г кастаноспермина и 78.7 г оксида дибутилолова в 800 мл толуола кипятили в атмосфере аргона с азеотропным удалением воды 2 ч. Образовавшийся раствор охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и медленно при перемешивании добавляли 43 мл (2.2 экв.) пивалоилхлорида. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли 1 л 2 М водного раствора аммиака, полученную смесь встряхивали в делительной воронке и фильтровали через слой цеолита. Цеолит промывали этилацетатом, органические фазы объединяли, сушили сульфатом магния и упаривали. К сиропообразному остатку (56 г), содержащему преимущественно 1,6-ди-О-пивалоилкастаноспермин, добавляли 400 мл метанола и 2 г цианида калия. Смесь кипятили 1 ч (контроль по ТСХ), затем добавляли 400 мл хлористого метилена, раствор фильтровали через слой силикагеля и фильтрат упаривали досуха. Остаток (36.0 г) подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CHCl}_3\text{--AcOEt--MeOH}$ 10:4:1), выделяли 27.4 г (выход 63%) соединения (6), т. пл. 120–122 $^{\circ}\text{C}$ (из смеси этилацетата и петролейного эфира).

К подогретому раствору 10.0 г соединения (6) в 250 мл сухого толуола добавляли 65 мл диизопропилэтиламина и 25 г бромметилметилового эфира. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 80 $^{\circ}\text{C}$, охлаждали и раствор декантировали. Оставшуюся твердую массу измельчали и экстрагировали дважды подогретым толуолом. Органические фазы объединяли, промывали дважды водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток растворяли в 200 мл абсолютного эфира, перемешивали с 1.0 г алюмогидрида лития в течение 1 ч, затем добавляли небольшие количества этилацетата, ацетона и воды. Полученную смесь фильтровали, осадок промывали этилацетатом, фильтрат и промывку объединяли и упаривали досуха. Остаток подвергали коло-

ночной хроматографии на силикагеле (элюент – этилацетат), выделяли 10.0 г (выход 85%) соединения (7).

Соединения (8)–(10). Раствор 1.1 г безводного ДМСО в 40 мл безводного хлористого метилена охлаждали до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и в атмосфере аргона при перемешивании по каплям прибавляли 1.75 мл трифторуксусного ангидрида, а через 10 мин раствор 2.0 г соединения (7) в 10 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 20 мин при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем добавляли 6 мл триэтиламина и температуру смеси доводили до комнатной. Органическую фазу промывали дважды водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток растворяли в 30 мл абсолютного ТГФ, раствор охлаждали до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и в атмосфере аргона при перемешивании медленно прибавляли 10 мл 1 М раствора алюмогидрида лития в ТГФ. Температуру реакционной смеси в течение ~ 30 мин доводили до комнатной, затем добавляли небольшие количества этилацетата, ацетона и воды. Полученную смесь фильтровали, осадок промывали этилацетатом, фильтрат и промывку объединяли и упаривали досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--Me}_2\text{CO}$ 4:1), выделяли вначале 0.43 г исходного соединения (7), затем 1.25 г соединения (8).

Раствор 0.11 г соединения (8) в 10 мл метанола и 1 мл концентрированной соляной кислоты оставляли при комнатной температуре на ночь, затем упаривали досуха. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH--25\%}$ -ный водный NH_3 5:4:1), выделяли 0.06 г соединения (9).

К раствору 1.1 г соединения (8) в 40 мл безводного хлористого метилена и 4 мл триэтиламина добавляли 2.0 мл трифторида диэтиламиносеры. Реакционную смесь оставляли на 5 дней при комнатной температуре, затем промывали 5%-ным раствором карбоната натрия и водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Сырой промежуточный продукт растворяли в 32 мл метанола и 8 мл концентрированной соляной кислоты и полученный раствор оставляли при комнатной температуре на 16 ч. После упаривания остаток растворяли в воде и раствор пропускали через колонку, заполненную ионообменной смолой (OH^- форма, элюент – вода). После упаривания растворителя получали 0.30 г (выход 46%) 1-дезоксид-1-фторкастаноспермина (10).

1-Фтор-1(R),6(S),7(R),8(R),8a(R)-тригидроксиоктагидроиндолизидин(11). К раствору 1.5 г соединения (7) в 40 мл безводного хлористого метилена и 3 мл триэтиламина добавляли 1.0 мл трифторида диэтиламиносеры. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем промывали 10%-ным раствором карбоната натрия и водой, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CHCl}_3\text{--AcOEt}$ 1:1), выделяли 1.1 г основного менее полярного продукта. Его растворяли в 32 мл метанола и 8 мл концентрированной соляной кислоты, полученный раствор оставляли при комнатной температуре на 40 ч, затем упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH--25\%}$ -ный водный NH_3 5:4:1). Получали 0.564 г (выход 63%) соединения (11).

1-С-Метилкастаноспермин (12). Соединение (7) (2.0 г) окисляли по Сверну (см. получение соединения (8) из (7)). Сырой продукт после упаривания растворяли в 50 мл абсолютного ТГФ, раствор охлаждали до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ и прибавляли по каплям при перемешивании 6 мл 3.0 М раствора метилмагнийхлорида в ТГФ. Реакционную смесь переме-

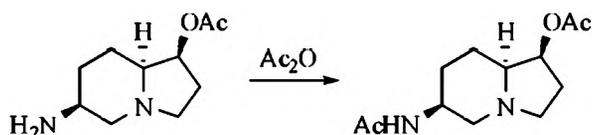
шивали 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и дважды экстрагировали хлороформом. Объединенный экстракт промывали раствором бикарбоната натрия, сушили сульфатом магния и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--Me}_2\text{CO}$ 2:1), выделяли 1,52 г промежуточного продукта. Его растворяли в 32 мл метанола и 8 мл концентрированной соляной кислоты, полученный раствор оставляли при комнатной температуре на 24 ч, затем упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH--25\%}$ -ный водный NH_3 12:6:1). Получали 1.1 г соединения (12).

1-О-Метилкастаноспермин (13). К раствору 0.78 г соединения (7) в 20 мл абсолютного ТГФ добавляли при перемешивании 0.5 мл диметилсульфата и 0.22 г гидроксида натрия (СОВ 80%). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли 2 мл метанола, хлороформ и воду. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили и упаривали. Сырой промежуточный продукт растворяли в 18 мл уксусной кислоты и 2 мл воды и раствор кипятили 40 ч. После упаривания растворителя остаток растворяли в метаноле, раствор перемешивали с основной ионообменной смолой (Amberlyst A21), фильтровали и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH}$ 4:1). Получали 0.30 г соединения (13).

Furneaux R.H., Gainsford G.J., Mason J.M., Tyler P.C., Hartley O., Winchester B.G. // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53. – P. 245-268.

6.3. Превращения других производных индолизидина

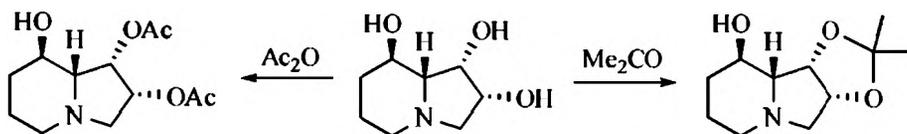
N-Ацетилслафрамин



К охлажденному раствору 0.015 г слафрамина, 0.5 мл триэтиламина и небольшого кристаллика 4-диметиламинопиридина в 2 мл сухого хлористого метилена добавляли по каплям при перемешивании 0.5 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, затем упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ 19:10). Получали 0.014 г (выход 77%) продукта в виде бесцветного твердого соединения, постепенно темнеющего на воздухе, (т. пл. 138–140 °С; $R_f = 0.52$; $[\alpha]_D^{19} = -15.7$ (с 0.14, EtOH)).

Knight D.W., Sibley A.W. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1997. – P. 2179-2187.

1,2-Диацетат свансонина, ацетонид свансонина



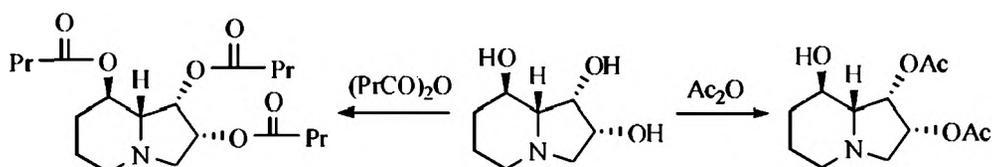
Раствор 20 мг свансонина в 2 мл уксусного ангидрида перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 10 мл воды и замороженный раствор лиофилизировали. Остаток кристаллизовали из смеси хлороформа и эфира. Получали с выходом 95% 1,2-диацетат свансонина в виде игл, т. пл. 128–129 °С.

Смесь 10 мг свансонина, 40 мг *para*-толуолсульфо кислоты в 5 мл ацетона кипятили 1.25 ч. После охлаждения к смеси добавляли хлористый метилен и карбонат калия, фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя градиентное элюирование (0–20% метанола в хлороформе). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали в вакууме. Получали 8.6 мг (выход 70%) ацетонида свансонина в виде твердого вещества желтоватого цвета. После сублимации в вакууме получали продукт в виде бесцветных призм (т. пл. 105–107 °С; $[\alpha]_D^{24} = -75.1$ (с 1.54, MeOH)).

Colegate S. M., Dorling P.R., Huxtable C.R. // Aust. J. Chem. – 1979. – Vol. 32. – P. 2257-2264.

Schneider M.J., Ungemach F.S., Broquist H.P., Harris T.M. // Tetrahedron. – 1983. – Vol. 39. – P. 29-32.

1,2,8-Три-*O*-ацетилсвансонин, 1,2,8-три-*O*-бутирилсвансонин

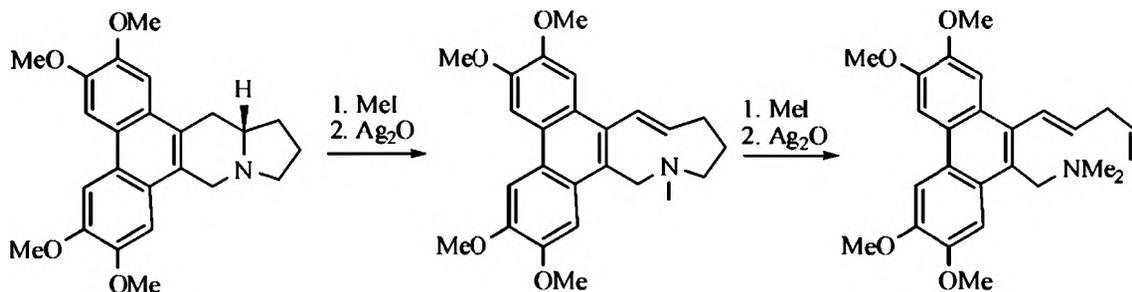


К раствору 17.3 мг (0.1 ммоль) свансонина в 3 мл пиридина добавляли 255 мг (2.5 ммоль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота 48 ч при комнатной температуре, затем добавляли 5 мл воды и экстрагировали этилацетатом (4x5 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме при температуре ~40 °С. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (элюент – ацетонитрил/вода 1:4, скорость 1 мл/мин). Получали 25 мг (выход 84%) триацетата свансонина в виде бесцветного масла.

Аналогично осуществляли взаимодействие свансонина и масляного ангидрида. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (элюент – метанол/вода 3:1, скорость 4 мл/мин). После упаривания растворителя (~40 °С) получали 35 мг (выход 92%) 1,2,8-три-*O*-бутирилсвансонина в виде бледно-желтого масла, $[\alpha]_D^{25} = -5.5$ (с 1.0, CH₂Cl₂).

Perrone G.G., Barrow K.D., McFarlane I.J. // Bioorg. Med. Chem. – 1999. – Vol. 7. – P. 831-835.

**Иодметилат тилофорина, тилофоринметин,
иодметилат тилофоринметина,
дес-*N*-метилтилофоринметин**



Тилофорин кипятили с избытком иодметана в хлороформе в течение 1 ч, затем смесь охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали хлороформом и кристаллизовали из воды. Получали с количественным выходом иодметилат тилофорина, т. пл. 280 °С.

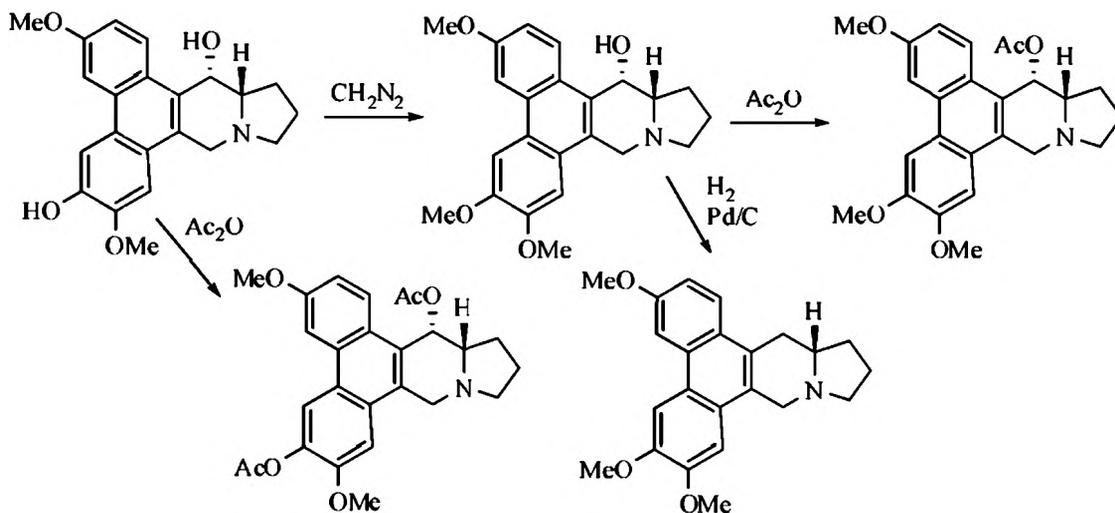
К суспензии 2.5 г иодметилата в 300 мл воды добавляли оксид серебра, полученный из 10 г нитрата серебра, и реакционную смесь перемешивали 4 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме досуха при температуре ~50 °С. Остаток выдерживали в вакууме (0.5 мм рт. ст.) при 100 °С в течение 30 мин, затем несколько раз экстрагировали горячим бензолом. Объединенный бензольный экстракт фильтровали и упаривали, получали 1.45 г тилофоринметина, т. пл. 185–186 °С. После перекристаллизации из бензола получали продукт в виде бесцветных игл, т. пл. 190 °С.

Смесь 1.3 г тилофоринметина и 5 г иодметана в 5 мл хлороформа кипятили 4 ч. Осадок отфильтровывали и промывали хлороформом. Получали 1.6 г иодметилата тилофоринметина, после кристаллизации из метанола т. пл. 190 °С.

Смесь 1.6 г иодметилата тилофоринметина и оксида серебра, полученного из 10 г нитрата серебра, перемешивали в 250 мл воды при нагревании 5 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме досуха при температуре ~50 °С. Остаток выдерживали в вакууме (0.5 мм рт. ст.) при 100 °С в течение 30 мин, затем несколько раз экстрагировали горячим бензолом. Объединенный бензольный экстракт фильтровали и упаривали, получали 1.02 г дес-*N*-метилтилофоринметина. После перекристаллизации из 80%-ного этанола получали продукт с т. пл. 167 °С.

Govindachari T.R., Pai B.R., Nagarajan K. // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 2801-2803.

***O*-Метилтилофоринидин, ацетил-*O*-метилтилофоринидин, диацетилтилофоринидин, дезокситилофоринин**



Раствор 250 мг тилофоринидина (минорный алкалоид *Tylophora asthmatica*) в 20 мл хлористого метилена и 5 мл метанола обрабатывали избытком диазометана. Реакционную смесь упаривали, остаток кристаллизовали из смеси хлористого метилена и эфира. Получали 150 мг *O*-метилтилофоринидина (т. пл. 229–231 °С; $[\alpha]_D^{25} = +161$ (с 1.5, CHCl₃)).

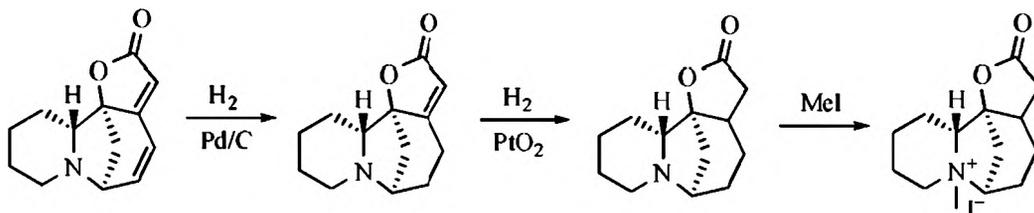
Смесь 50 мг *O*-метилтилофоринидина, 0.1 мл пиридина и 0.2 мл уксусного ангидрида нагревали при 50 °С 2 ч и оставляли на ночь при комнатной температуре. На другой день добавляли воду, подщелачивали водным аммиаком и экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси хлористого метилена и гексана. Получали с выходом ~60% ацетил-*O*-метилтилофоринидин (т. пл. 176–177 °С; $[\alpha]_D^{25} = +158$ (с 1.5, CHCl₃)).

Смесь 120 мг тилофоринидина, 1.5 мл пиридина и 2.0 мл уксусного ангидрида нагревали при 50 °С 24 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, к остатку добавляли воду, подщелачивали водным аммиаком и экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси хлористого метилена и метанола. Получали 60 мг диацетата, т. пл. 193–195 °С.

Раствор 220 мг *O*-метилтилофоринидина в 40 мл уксусной кислоты, содержащей 0.3 мл 70%-ного раствора хлорной кислоты в присутствии 408 мг 10% Pd/C встряхивали в атмосфере водорода (давление 2.8 атм) 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, упаривали в вакууме, к остатку добавляли воду, подщелачивали водным аммиаком и экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на окиси алюминия (элюент – хлористый метилен) и кристаллизовали из смеси хлористого метилена и метанола. Получали 100 мг дезокситилофоринина, т. пл. 215–217 °С.

Govindachari T.R., Viswanathan N., Radhakrishnan J., Pai B.R., Nagarajan K., Subramaniam P.S. // *Tetrahedron*. – 1973. – Vol. 29. – P. 891-897.

14,15-Дигидросекуринин, тетрагидросекуринин,
иодметилат тетрагидросекуринина



Секуринин (10 г) гидрировали водородом в 300 мл этанола над 10% Pd/C 1 ч (до прекращения поглощения водорода и исчезновения желтой окраски раствора). Реакционную смесь фильтровали, затем упаривали. Сиропообразный остаток (10 г) нагревали с 30 мл уксусного ангидрида на кипящей водяной бане. Избыток уксусного ангидрида упаривали, остаток перемешивали со смесью этилацетата и 5%-ного раствора соляной кислоты. Водный слой отделяли, подщелачивали концентрированным раствором аммиака и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили, затем упаривали. Остаток перегоняли при 158–164 °С (0.1 мм рт. ст.), получали 6.4 г сырого 14,15-дигидросекуринина в виде масла. После повторной перегонки при 160–164 °С (0.1 мм рт. ст.) выделяли масло, которое закристаллизовалось. После перекристаллизации из легкого петролейного эфира (т. кип. 40–60 °С) получали продукт в виде бесцветных чешуек, т. пл. 58–60 °С.

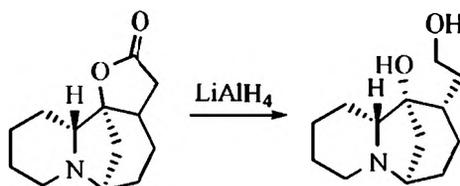
14,15-Дигидросекуринин (3.6 г) гидрировали водородом в 20 мл этанола над 0.2 г диоксида платины в течение 12 ч (до поглощения 1 молярного эквивалента водорода). Реакционную смесь фильтровали, затем упаривали. Остаток перегоняли при 177–178 °С (4 мм рт. ст.), получали масло, которое закристаллизовалось. После перекристаллизации из легкого петролейного эфира (т. кип. 40–60 °С) получали 2.8 г (выход 78%) тетрагидросекуринина в виде бесцветных игл (т. пл. 67–68 °С; $[\alpha]_D^{20} = +21.5$ (с 1.0, EtOH)).

Тетрагидросекуринин (2.5 г) и избыток иодметана кипятили в 70 мл ацетона или 70 мл бензола в течение 3 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола, получали 3.0 г (выход 82%) иодметилата в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 260–262 °С (с разложением).

Saito S., Kotera K., Shigematsu N., Ide A., Sugimoto N. // Tetrahedron. – 1963. – Vol. 19. – P. 2085-2099.

Horri Z., Hanaoka M., Ikeda M., Yamawaki Y., Tamura Y., Saito S., Shigematsu N., Kotera K. // Chem. Pharm. Bull. – 1965. – Vol. 13. – P. 27-32.

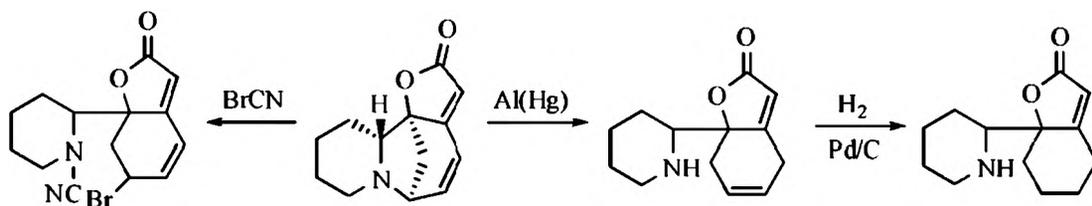
Тетрагидросекурининол



К суспензии 0.3 г алюмогидрида лития в 20 мл абсолютного эфира добавляли по каплям при перемешивании и температуре 0 °С раствор 1.3 г тетрагидросекуринина в 10 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 8 ч, затем при охлаждении осторожно добавляли 3 мл 10%-ного раствора NaOH, осадок отфильтровывали и промывали его эфиром. Объединенный эфирный слой сушили и затем упаривали. Оставшееся масло перегоняли при температуре бани 180 °С в вакууме (0.1 мм рт. ст.). Получали 1.1 г продукта в виде бесцветного вязкого масла.

Horri Z., Ikeda M., Yamawaki Y., Tamura Y., Saito S., Kotera K. // Tetrahedron. – 1963. – Vol. 19. – P. 2101-2110.

Лактон 2-гидрокси-2-(2'-пиперидил)циклогекс-4-енилиденуксусной кислоты, лактон 2-гидрокси-2-(2'-пиперидил)циклогексилденуксусной кислоты, лактон 4-бром-2-гидрокси-2-(N-циано-2'-пиперидил)циклогекс-5-енилиденуксусной кислоты



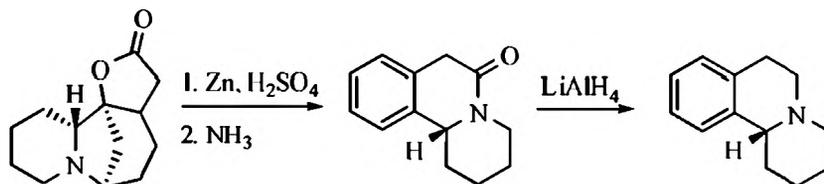
Смесь 5 г секуринина, 8 г амальгамы алюминия, 300 мл эфира и 5 мл воды перемешивали при комнатной температуре 5 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем фильтрат упаривали. Получали 4.7 г лактона 2-гидрокси-2-(2'-пиперидил)циклогекс-4-енилиденуксусной кислоты в виде масла.

Лактон 2-гидрокси-2-(2'-пиперидил)циклогекс-4-енилиденуксусной кислоты (5 г) гидрировали водородом в 20 мл этанола над 1 г 10% Pd/C ~2 ч до прекращения поглощения водорода. Реакционную смесь фильтровали, затем упаривали, выделяли масло, которое перегоняли при 150–160 °С (0.6 мм рт. ст.). Получали с выходом 74% лактон 2-гидрокси-2-(2'-пиперидил)циклогексилденуксусной кислоты.

К перемешиваемому раствору 0.27 г бромциана в 10 мл хлороформа добавляли при 40 °С раствор 0.5 г секуринина в 10 мл хлороформа. Смесь кипятили 1 ч, затем охлаждали и промывали 5%-ным раствором соляной кислоты, водой, 5%-ным раствором бикарбоната натрия и снова водой. Органический слой сушили, затем упаривали. Твердый остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетата и *n*-гексана. Получали 0.45 г (выход 60.4%) лактона 4-бром-2-гидрокси-2-(N-циано-2'-пиперидил)циклогекс-5-енилиденуксусной кислоты в виде бесцветных призм. т. пл. 154–155 °С.

Saito S., Kotera K., Shigematsu N., Ide A., Sugimoto N. // Tetrahedron. – 1963. – Vol. 19. – P. 2085-2099.

**(R)-3,4,7,11b-Тетрагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-6(2H)-он,
(R)-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин**

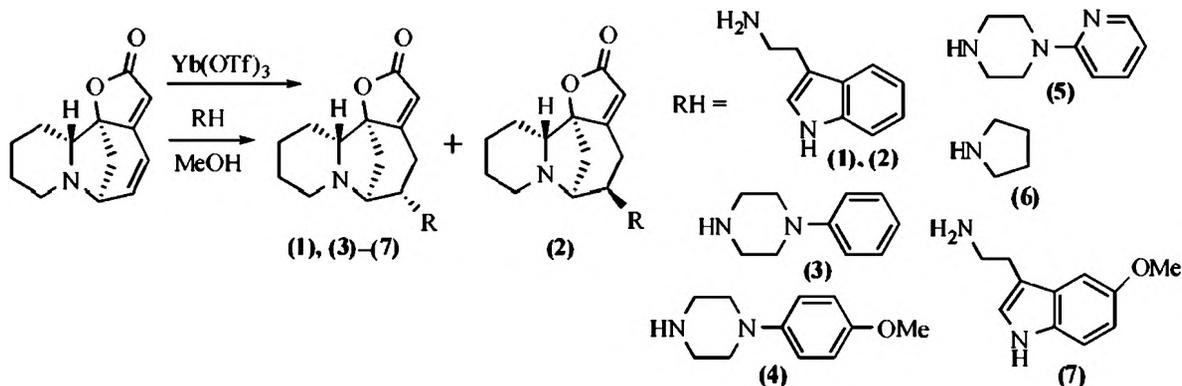


К перемешиваемому раствору 2 г секуринина в 40 г концентрированной серной кислоты и 100 мл абсолютного этанола добавляли в течение 30 мин 20 г цинковой пыли. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре, затем осадок отфильтровывали и промывали его этанолом. Фильтрат и промывку объединяли, подщелачивали водным аммиаком и упаривали в вакууме. К остатку добавляли водный раствор KOH и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили, затем упаривали. В остатке выделяли вязкое масло, которое быстро закристаллизовалось. После перекристаллизации из легкого петролейного эфира (т. кип. 40–60 °С) получали 1.2 г лактама в виде бледно-желтых игл, т. пл. 69–70 °С.

К суспензии 1 г алюмогидрида лития в 40 мл абсолютного эфира добавляли при перемешивании по каплям раствор 1 г лактама в 10 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 8 ч, затем при охлаждении осторожно добавляли 10 мл воды, осадок отфильтровывали и промывали его эфиром. Объединенный эфирный слой сушили и затем упаривали. Остаток перегоняли при 127–128 °С (7 мм рт. ст.), получали 600 мг 2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолина в виде бесцветного масла.

Horri Z., Ikeda M., Yamawaki Y., Tamura Y., Saito S., Kotera K. // Tetrahedron. – 1963. – Vol. 19. – P. 2101-2110.

**3-[N-(2β,15α)-14,15-Дигидро-11-оксесекуринан-15-ил]-2-аминоэтил]1H-индол,
3-[N-(2β,15β)-14,15-дигидро-11-оксесекуринан-15-ил]-2-аминоэтил]1H-индол,
(2β,15α)-14,15-дигидро-15-(4-фенилпиперазин-1-ил)секуринан-11-он, (2β,15α)-
14,15-дигидро-15-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]секуринан-11-он,
(2β,15α)-14,15-дигидро-15-[4-(2-пиридил)пиперазин-1-ил]секуринан-11-он,
(2β,15α)-14,15-дигидро-15-(пирролидин-1-ил)секуринан-11-он, 3-[N-(2β,15α)-14,15-
дигидро-11-оксесекуринан-15-ил]-2-аминоэтил]-5-метокси-1H-индол**



Смесь 0.217 г (1 ммоль) секуринина и 0.24 г (1.5 ммоль) триптамина в 5 мл метанола перемешивали при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Силуфол (элюент – ацетон–бензол 1:3). После исчезновения пятна исходного лактона (через несколько дней) реакционную смесь упаривали в вакууме, индивидуальные компоненты выделяли препаративной ВЭЖХ. После упаривания в вакууме соответствующих фракций получали соединения (1) и (2) в виде аморфных порошков. выход 30% для каждого соединения.

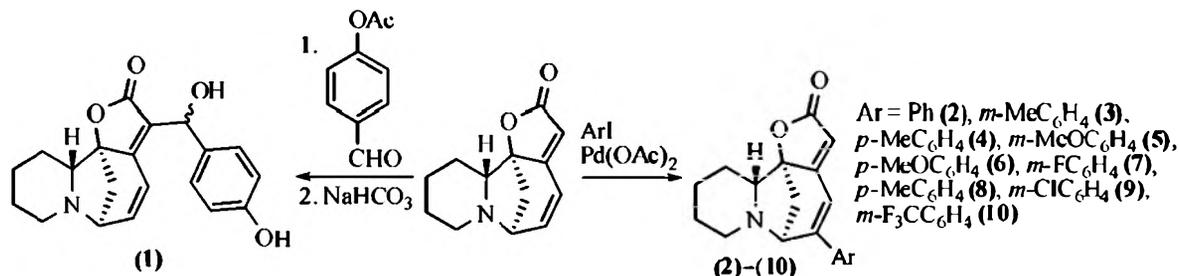
Смесь 1 ммоль секуринина, 1.5 ммоль амина и 0.1 ммоль гидрата трифторметансульфоната иттербия (III) перемешивали в 5 мл метанола при комнатной температуре. Протекание реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Силуфол (элюент – ацетон–бензол 1:3; для исходного соединения $R_f = 0.55$, для аминопроизводного $R_f \sim 0.30$). После завершения реакции (через несколько дней) реакционную смесь упаривали на роторном испарителе. Сухой остаток растворяли в бензоле и пропускали через колонку с 5 г нейтральной окиси алюминия для удаления соли иттербия. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – ацетон–бензол 1:10). Получали соединения (1) (выход 80%, температура разжижения 65–67 °С), (3) (выход 62%, т. пл. 227–228 °С), (4) (выход 44%, т. пл. 152–154 °С), (5) (выход 89%, т. пл. 267–268 °С), (6) (выход 20%, вязкое масло желтого цвета).

Раствор 0.217 г (1 ммоль) секуринина, 0.209 г (1.1 ммоль) 5-метокситриптамина и 0.062 г трифторметансульфоната иттербия (III) в 5 мл метанола перемешивали при комнатной температуре 12 ч. По завершении реакции (контроль методом ТСХ) реакционную смесь упаривали в вакууме на роторном испарителе, остаток растворяли в этилацетате и пропускали через колонку с 5 г нейтральной окиси алюминия. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Получали 0.325 г (выход 80%) соединения (7) (т. пл. 70–72 °С; $[\alpha]_D^{20} = +91$ (с 0.1, CHCl_3)).

Клочков С.Г., Афанисьева С.В., Григорьев В.В. // ХПС. – 2008. – № 2. – С. 156–160.

Клочков С.Г., Неганова М.Е., Афанисьева С.В., Шевцова Е.Ф. // Хим.-фарм. журн. – 2014. – Т. 48, № 1. – С. 18–21.

12-(Гидрокси(4-гидроксифенил)метил)секуринан-11-он, 15-фенилсекуринан-11-он, 15-(3-метилфенил)секуринан-11-он, 15-(4-метилфенил)секуринан-11-он, 15-(3-метоксифенил)секуринан-11-он, 15-(4-метоксифенил)секуринан-11-он, 15-(3-фторфенил)секуринан-11-он, 15-(4-фторфенил)секуринан-11-он, 15-(3-хлорфенил)секуринан-11-он, 15-(3-(трифторметил)фенил)секуринан-11-он



К раствору 299 мг (2.45 ммоль) 4-гидроксибензальдегида в 5 мл сухого хлористого метилена добавляли при 0 °С 232 мг (2.95 ммоль) хлористого ацетила. После перемешивания в течение 1 ч получали 395 мг 4-ацетоксибензальдегида. К 5 мл сухого хлористого метилена добавляли при температуре 2 °С 150 мг (0.69 ммоль) секурина и 170 мг (1.04 ммоль) полученного 4-ацетоксибензальдегида, а после их растворения добавляли 1.248 ммоль хлорида титана (IV). Реакционную смесь перемешивали 12 ч (контроль с помощью ТСХ), затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до достижения рН 9.0. Смесь фильтровали и экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (элюент – CH_2Cl_2 –MeOH 200:1) и получали 80 мг ацетоксипроизводного в виде твердого вещества желтого цвета. Его (30 мг) растворяли в 2 мл метанола и добавляли 84 мг (1 ммоль) бикарбоната натрия. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем фильтровали и упаривали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2 –MeOH 200:1), получали 27 мг соединения (1) в виде твердого вещества желтого цвета.

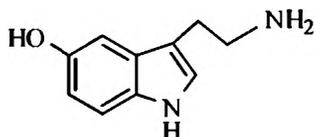
К 5 мг (0.023 ммоль) ацетата палладия и 9 мг (0.023 ммоль) 1,3-бис (дифенилфосфино)пропана в атмосфере аргона добавляли 3 мл свежеперегнанного толуола. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 100 мг (0.46 ммоль) секурина, 127 мг (0.92 ммоль) карбоната калия и 0.92 ммоль соответствующего иодарена. Реакционную смесь перемешивали при температуре масляной бани 130 °С в течение 24 ч, затем охлаждали и разбавляли 5 мл этилацетата. Реакционную смесь фильтровали через слой цеолита, элюируя 20 мл этилацетата. Органический слой промывали 10 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и 10 мл насыщенного раствора NaCl, сушили безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха. Очисткой колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – пентан–этилацетат) получали соединения (2) (выход 70%; вещество оранжевого цвета, т. пл. 174–176 °С; $[\alpha]_D^{20} = -694$ (с 0.1, CHCl_3)), (3) (выход 67%; вещество оранжевого цвета, т. пл. 104–106 °С; $[\alpha]_D^{20} = -634$ (с 0.13, CHCl_3)), (4) (выход 70%; вещество желтого цвета, т. пл. 175–177 °С; $[\alpha]_D^{20} = -569$ (с 0.1, CHCl_3)), (5) (выход 74%; вещество желто-оранжевого цвета, т. пл. 70–72 °С; $[\alpha]_D^{20} = -421$ (с 0.11, CHCl_3)), (6) (выход 67%; вещество оранжевого цвета, т. пл. 146–147 °С; $[\alpha]_D^{20} = -533$ (с 0.12, CHCl_3)), (7) (выход 59%; вещество желтого цвета, т. пл. 110–114 °С; $[\alpha]_D^{20} = -564$ (с 0.1, CHCl_3)), (8) (выход 75%; вещество красно-оранжевого цвета, т. пл. 168–172 °С; $[\alpha]_D^{20} = -572$ (с 0.13, CHCl_3)), (9) (выход 85%; масло оранжевого цвета; $[\alpha]_D^{20} = -658$ (с 0.11, CHCl_3)), (10) (выход 52%; масло красного цвета; $[\alpha]_D^{20} = -458$ (с 0.13, CHCl_3)).

Hou W., Wang Z.-Ya, Peng C.-K., Lin J., Liu X., Chang Yi-Q., Xu J., Jiang R.-W., Lin H., Sun P.-H., Chen W.-M. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 122. – P. 149-163.

Perez M., Ayad T., Maillos P., Poughon V., Fahy J., Ratovelomanana-Vidal V. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 109. – P. 287-293.

ГЛАВА 7. НЕИЗОПРЕНОИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

Серотонин



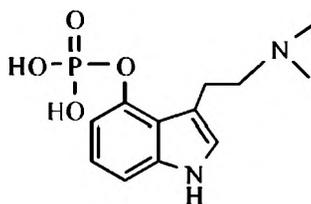
CAS Number. 50-67-9

Внешний вид. Твердое кристаллическое вещество белого цвета, т. пл. 167.5 °С. Растворимо в воде (20 г/100 мл).

Нахождение в природе. Серотонин (5-гидрокситриптамин) – один из основных нейромедиаторов. По химическому строению серотонин относится к биогенным аминам. Впервые был выделен в 1935 году из слизистой желудочно-кишечного тракта, позже был обнаружен в головном мозге. Выделен Г.П. Меншиковым из коры облепихи крушиновой. Серотонин образуется из аминокислоты триптофана. Продукты питания с повышенным содержанием триптофана способствуют биосинтезу серотонина.

Применение. Серотонин чрезвычайно токсичен при внутривенном введении для млекопитающих и человека. Физиологические функции серотонина многообразны. При снижении серотонина повышается чувствительность болевой системы организма. Серотонин играет роль нейромедиатора в центральной нервной системе. Серотонин облегчает двигательную активность, наряду с дофамином играет важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза, также участвует в регуляции сосудистого тонуса и играет важную роль в процессах свертывания крови. Снижение уровня серотонина в мозге вызывает формирование депрессивных состояний и тяжелых форм мигрени. С хронически повышенным уровнем активности серотониновых рецепторов связано развитие шизофрении.

Псилоцибин



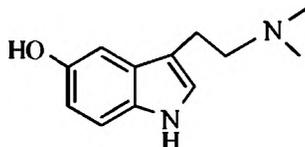
CAS Number. 520-52-5

Внешний вид. Твердое кристаллическое вещество, т. пл. 220–228 °С. Растворимо в воде, метаноле, малорастворимо в этаноле.

Нахождение в природе. Псилоцибин – фосфорилированное производное псилоцина, алкалоид из семейства триптаминов, психоделик. Наибольшее количество псилоцибина содержится в грибах рода *Psilocybe*, в меньших количествах содержится во многих других грибах. Впервые выделен в чистом виде 1958 году Альбертом Хофманном.

Применение. Псилоцибин является подобием серотонина. Эффекты псилоцибина сравнима с действием ЛСД. Отмечается высокий потенциал этого вещества в терапии психических расстройств. характерная особенность псилоцибина — нормализующее действие на психику при расстройствах противоположного характера.

Буфотенин



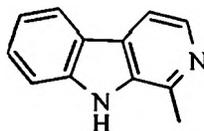
CAS Number. 487-93-4

Внешний вид. Твердое кристаллическое вещество, т. пл. 146–147 °С.

Нахождение в природе. Буфотенин представляет собой алкалоид, обнаруживаемый в коже некоторых жаб, в некоторых видах грибов и других растениях и животных.

Применение. Буфотенин вызывает соматические нарушения, его доза, вызывающая психоделический эффект, варьируется от 5 до 100 мг в зависимости от способа введения.

Гарман



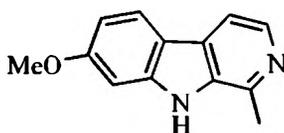
CAS Number. 486-84-0

Внешний вид. Твердое кристаллическое вещество, т. пл. 235–238 °С. Хорошо растворимо в разбавленной соляной кислоте, метаноле.

Нахождение в природе. Гарман (1-метил-β-карболин) выделен еще в 1861 году из бразильского растения семейства мареновых *Arariba rubra*, позже из индийского растения *Symplocos racemosa*. Также гарман обнаружен в продуктах питания, в частности в кофе и приправах.

Применение. Гарман является нейротоксином, а также ингибитором фермента моноаминоксидазы и основным эндогенным лигандом для бензодиазепиновых рецепторов.

Гармин



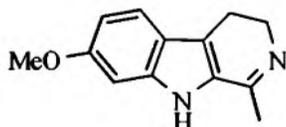
CAS Number. 442-51-3

Внешний вид. Кристаллизуется из спирта в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 257–258 °С (с разложением). Нерастворим в воде и трудно растворим в обычных органических растворителях. Оптически неактивен. дает хорошо кристаллизующиеся соли. Гармин флюоресцирует при облучении ультрафиолетом.

Нахождение в природе. Гармин (7-метокси-1-метил-β-карболин) в большом количестве (~3% от сухого веса) обнаружен в семенах и в других частях растения семейства парнолистниковых гармалы обыкновенной или могильника, произрастающего на юге России и в бывших Среднеазиатских республиках СССР. Впервые выделен в 1847 году Фритче.

Применение. Гармин является галлюциногеном, а также ингибитором фермента моноаминоксидазы, показал себя как цитостатический препарат. Расслабляет мускулатуру кишечника. Использовался для лечения последствий эпидемического энцефалита, дрожательного паралича и болезни Паркинсона. В настоящее время гармин исключен из номенклатуры лекарственных средств.

Гармалин



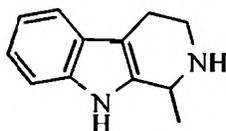
CAS Number. 304-21-2

Внешний вид. Кристаллизуется из спирта в виде крупных бесцветных кристаллов, т. пл. 250–251 °С. Нерастворим в воде и трудно растворим в обычных органических растворителях. Оптически неактивен, соли флюоресцируют желто-зеленым цветом.

Нахождение в природе. Гармалин обнаружен в семенах и в других частях растения семейства парнолистниковых гармалы обыкновенной или могильника, произрастающего на юге России и в бывших Среднеазиатских республиках СССР. Также содержится еще в некоторых растениях и табаке. Впервые выделен в 1841 году Гебелем.

Применение. Гармалин является стимулятором центральной нервной системы и обратимым ингибитором моноаминоксидазы. Это означает, что при приеме гармалина риск развития гипертонического криза, вероятно, ниже. Было показано, что гармалин действует как ингибитор ацетилхолинэстеразы, стимулирует высвобождение дофамина при высоких дозах. Гармалин запускает анаболический метаболизм серотонина в мелатонин, основной гормон, регулирующий цикл сна и мощный антиоксидант.

Элеагнин

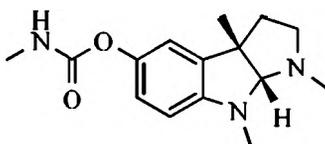


CAS Number. 525-40-6

Внешний вид. Кристаллическое оптически неактивное основание, т. пл. 180–181 °С. Образует кристаллические соли с сильными кислотами.

Нахождение в природе. Элеагнин (тетрагидрогарман) выделен в 1946 году П.С. Маскаговым из коры лоха узколистного. Строение установлено позже Г.П. Меньшиковым.

Физостигмин (ззерин)



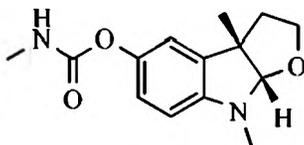
CAS Number. 57-47-6

Внешний вид. Кристаллизуется в двух формах (т. пл. 105–106 °С, 86–87 °С; $[\alpha]_D = -75.8$ (CHCl₃)). Трудно растворим в воде, легко в спирте, эфире и хлороформе. Физостигмин очень неустойчив, особенно в растворе, под действием света и воздуха. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей, в медицине применяется салицилат, т. пл. 186–187 °С.

Нахождение в природе. Впервые выделен в 1864 году из плодов ядовитого западноафриканского растения калабарских бобов (основной алкалоид, содержание ~0.1%).

Применение. Физостигмин является сильно ядовитым соединением, действующим главным образом на центральную нервную систему, гладкую и поперечно-полосатую мускулатуру (сначала возбуждает, а потом парализует). Оказывает сужающее действие на зрачок, причем внутриглазное давление уменьшается. Применяется при атонии кишечника и в глазной практике, особенно при глаукоме.

Физовенин



CAS Number. 6091-05-0

Внешний вид. Кристаллическое вещество, т. пл. 123 °С.

Нахождение в природе. Физовенин – минорный алкалоид, выделенный впервые в 1911 году из плодов калабарских бобов фракционной кристаллизацией основного экстракта.

Применение. Подобно физостигмину оказывает сильный миотический эффект на зрачок глаза.

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

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

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

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

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

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

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

Robinson B. // J. Chem. Soc. – 1964. – P. 1503-1506.

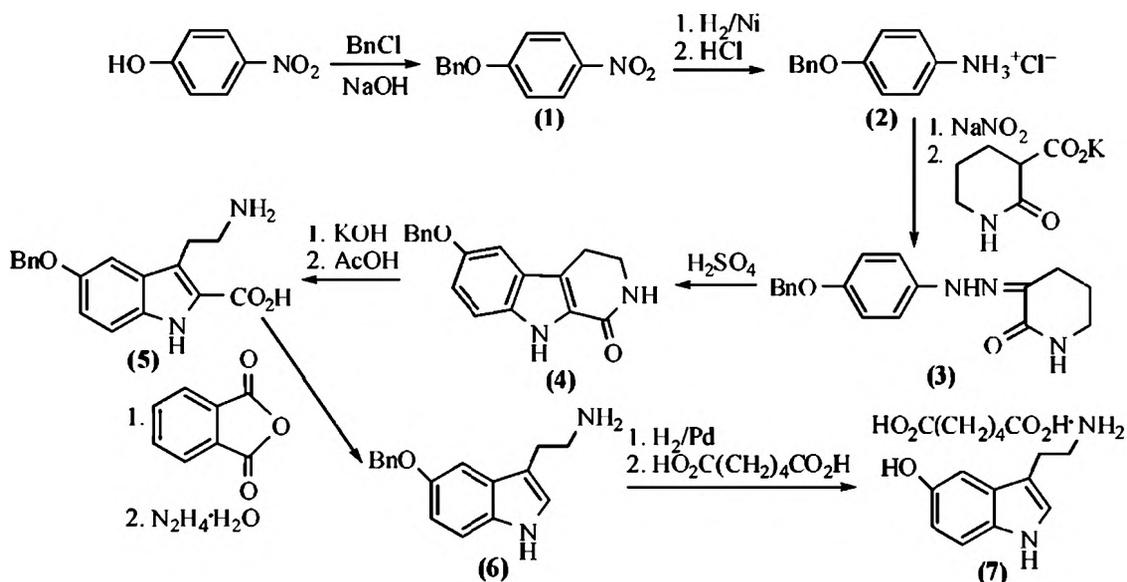
7.1. Получение неизопреноидных производных индола

Выделение серотонина

Измельченную воздушно-сухую кору облепихи крушиновой (10 кг) подвергали исчерпывающему экстрагированию 0.5%-ным раствором соляной кислоты. Экстракт нейтрализовали до pH 7 и отфильтровывали от выпавшего смолистого осадка. Фильтрат подкисляли соляной кислотой до pH 5 и пропускали через колонку, наполненную катионитом марки КБ-4п-2, предварительно обработанным 5%-ным раствором NaOH и тщательно отмытым от последнего. Контролем насыщения колонки служила реакция проходящего раствора с кремневольфрамовой кислотой. По насыщении катионит промывали дистиллированной водой и адсорбированные продукты смывали 5%-ным раствором соляной кислоты. Элюат обрабатывали карбонатом натрия до pH 4 и упаривали в вакууме (15 мм рт. ст.) в токе азота до половины объема. Затем элюат отделяли от выпавшей смолы и упаривали досуха в тех же условиях. Твердый сухой остаток несколько раз обрабатывали горячим абсолютным этанолом в атмосфере азота, и от объединенных спиртовых вытяжек отгоняли растворитель. Оставшуюся твердую аморфную массу коричневого цвета, состоящую по данным бумажной хроматографии из трех гидрохлоридов, растворяли при нагревании в небольшом количестве абсолютного этанола, подкисленного соляной кислотой. При стоянии этого раствора при 0 °С выделяли крупные кристаллы (в виде пластинок) гидрохлорида серотонина. После двух перекристаллизаций из абсолютного этанола получали чистый гидрохлорид серотонина (выход 0.3–0.4% от веса коры; т. пл. 163–165 °С; $R_f = 0.4$ (*n*-BuOH–AcOH–H₂O 4:1:5)). Из этого гидрохлорида прибавлением к его раствору рассчитанного количества гидрата окиси серебра готовили водный раствор серотонина, из которого получали другие соли и двойную соль – креатинин сульфат (коммерческий препарат).

Петрова М.Ф., Меньшиков Г.П. // Ж. общ. хим. – 1961. – Т. 31, Вып. 7. – С. 2413-2415.

Синтез серотонина адипinata



Смесь 252 г *para*-нитрофенола, 1.92 л изопропанола, 134 мл 42%-ного водного раствора NaOH и 250 мл бензилхлорида кипятили 6 ч, охлаждали до 15 °С и оставляли при этой температуре на 2ч. Осадок соединения (1) отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом (2x120 мл) и водой (3x500 мл). Получали 387.7 г (выход 93%, СОВ 99%) продукта (1), т. пл. 106–107 °С.

Раствор 840 г соединения (1) в 4.2 л этанола гидрировали в присутствии никелевого катализатора при комнатной температуре и давлении водорода 20 атм. Катализатор отфильтровывали и промывали 500 мл этанола. К объединенным спиртовым растворам при температуре не выше 16 °С приливали постепенно при перемешивании ~400 мл концентрированной соляной кислоты до pH 3.5. Для полноты кристаллизации соединения (2) смесь выдерживали 1.5 ч при 5 °С, периодически проверяя pH, затем осадок отфильтровывали. Спиртовой маточный раствор упаривали до ~350 мл, охлаждали до 10 °С и отфильтровывали дополнительно выделившееся количество продукта. Всего получали 796 г (выход 91%, СОВ ≥99%) продукта (2), т. пл. 214–216 °С.

В смеси 900 мл воды и 195 мл концентрированной соляной кислоты растворяли 141.4 г соединения (2). Раствор охлаждали до 10 °С и к нему постепенно приливали раствор 46.3 г нитрита натрия в 110 мл воды, поддерживая температуру реакционной массы в интервале 10–15 °С. Смесь выдерживали 30 мин и контролировали окончание реакции по наличию свободной азотистой кислоты. Азотистую кислоту разлагали прибавлением 5 г мочевины. К раствору диазосоединения приливали раствор 140 г ацетата натрия в 140 мл воды до pH ~5. Массу охлаждали до 0 °С, фильтровали и при перемешивании прибавляли к охлажденному до 0 °С и подкисленному уксусной кислотой до pH ~5 раствору калиевой соли 3-карбоксихиперидона-2, приготовленному из 105.8 г 3-карбэтоксихиперидона-2. Охлаждение убирали и реакционную смесь перемешивали 30 ч при комнатной температуре. Осадок соединения (3) отфильтровывали, промывали водой (5x100 мл), этанолом (2x50 мл) и сушили в вакууме при 40 °С. Получали 177.8 г (выход 87%) гидразона (3).

Смесь 540 мл этанола, 27.6 мл серной кислоты и 177.8 г соединения (3) кипятили при перемешивании 2 ч. При нагревании гидразон растворяется и примерно через 1 ч появляется осадок продукта. Массу охлаждали до 8 °С и выдерживали при этой температуре 2 ч. Осадок продукта отфильтровывали, промывали 60 мл этанола и водой (3x100 мл, до отсутствия кислой реакции на конго). Получали 190 г сырого (127 г в пересчете на сухой, выход 80.7%) 1-оксо-6-бензилокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина (4), который без высушивания направляли на следующую стадию.

К раствору 216 г гидроксида калия в 1.3 л воды прибавляли 115 г карболина (4) (в пересчете на сухой) и 1.3 л этанола. Смесь кипятили при перемешивании 6 ч, подкисляли уксусной кислотой (~216 мл) до pH 6, охлаждали до комнатной температуры и выдерживали при этой температуре 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 200 мл 50%-ного водного этанола и горячей водой (5x200 мл), сушили при 100 °С. Получали 122 г (выход 86.5%, СОВ >86%) кислоты (5), т. пл. 212–214 °С.

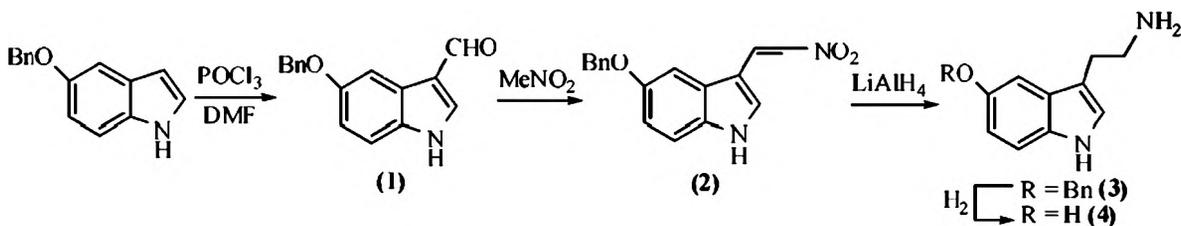
Смешивали 100 г мелко растертого соединения (5) с 50.2 г фталевого ангидрида и нагревали без перемешивания до 180 °С, при этом происходило образование промежуточного продукта и отгонка воды. Далее температуру поднимали в течение 1 ч до 240 °С, при этом начинался процесс декарбокислирования и масса разжижалась.

Включали мешалку, смесь перемешивали 2 ч при 240 °С, конец декарбоксилирования контролировали по прекращению выделения углекислого газа. Массу охлаждали до 100 °С и постепенно приливали 700 мл этанола и 45 мл гидразин-гидрата. Смесь кипятили при перемешивании 3 ч, затем охлаждали до 20 °С, осадок отфильтровывали и промывали этанолом (3x50 мл). Объединенные спиртовые растворы охлаждали до 5 °С, подкисляли по конго ~65 мл соляной кислоты и перемешивали при 0–5 °С 3 ч. Выделившийся осадок гидрохлорида 5-бензилокситриптамина отфильтровывали, промывали этанолом (2x25 мл) и растворяли в 1.2 л кипящей воды с добавкой 8 г активированного угля. К отфильтрованному водному раствору при 70–80 °С и перемешивании постепенно приливали 10%-ный раствор гидроксида натрия до устойчивой сильнощелочной реакции по фенолфталеину. Массу охлаждали до 10 °С, выделившийся осадок основания (6) отфильтровывали, промывали водой (3x20 мл) до отсутствия щелочной реакции, сушили при 60 °С, после чего перекристаллизовывали из 200 мл бензола с добавкой 2 г активированного угля. Выпавшие при охлаждении до 10 °С кристаллы отфильтровывали и промывали холодным бензолом (2x20 мл). Бензольные фильтраты упаривали до 1/5 первоначального объема, охлаждали до 10 °С и отфильтровывали дополнительное количество продукта. Всего получали 27.5 г (общий выход 37.7%, СОВ ≥98%) 5-бензилокситриптамина (6), т. пл. 90–92 °С.

Смесь 150 г соединения (6), 3 л этанола и 30 г катализатора, содержащего 5% окиси палладия на карбонате калия, гидрировали при комнатной температуре и давлении водорода 3 атм. По окончании реакции катализатор отфильтровывали и промывали 150 мл этанола. К объединенному спиртовому фильтрату приливали горячий раствор 82.5 г адипиновой кислоты в 450 мл этанола. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и оставляли на 1 ч, при этом выделялся осадок серотонина адипината (7) (выделение кристаллов ускоряли затравкой). Продукт отфильтровывали и промывали 150 мл этанола. Спиртовые маточные растворы упаривали в вакууме до ~400 мл и выделяли дополнительное количество соединения (7). Весь полученный продукт перекристаллизовывали из 85%-ного этанола с добавлением активированного угля. Спиртовой раствор охлаждали до 0 °С, продукт отфильтровывали, промывали холодным этанолом и сушили при 60 °С. Получали 143 г (выход 82.4%) серотонина адипината (7).

Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. // *Синтетические лекарственные средства*. – Москва: “Медицина”. – 1983. – 272 с.

Синтез серотонин-креатинин сульфата



К 35 мл ДМФА прибавляли по каплям при 10 °С 10 мл трихлороксида фосфора, а затем добавляли при комнатной температуре раствор 22.3 г 5-бензилоксииндола в 25 мл

ДМФА. Реакционную смесь выдерживали при 37 °С 45 мин и выливали при перемешивании в смесь 100 г льда и 100 мл охлажденной воды. Добавляли при температуре 20–30 °С в течение 0.5 ч раствор 19 г гидроксида натрия в 100 мл воды, затем 200 мл воды, реакционную смесь кипятили 3 мин, после чего охлаждали. Выпавший альдегид (1) промывали холодной водой (5x60 мл) и сушили при 80 °С. Получали 21.6 г продукта, после кристаллизации из этанола альдегид (1) выделяли в виде бледно-желтых игл, т. пл. 237–238 °С.

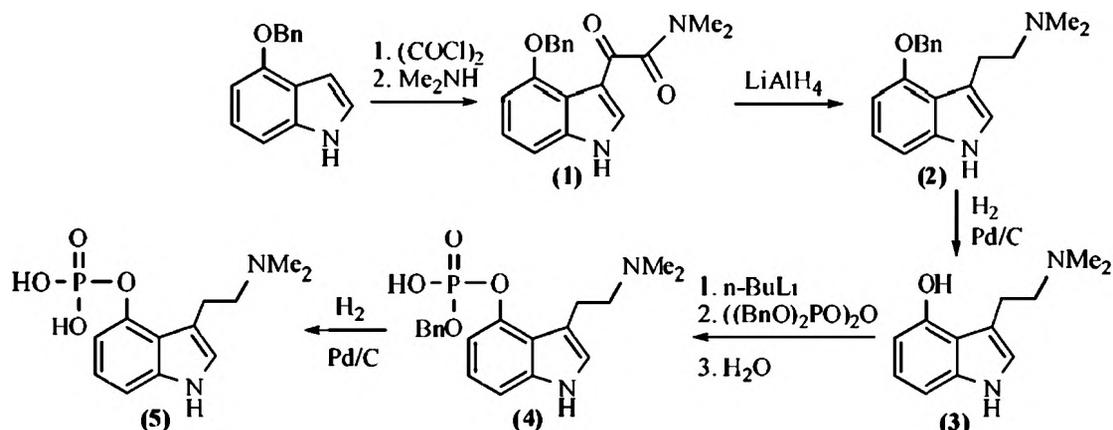
Смесь 4.4 г соединения (1), 25 мл нитрометана и 1 г ацетата аммония осторожно кипятили 0.5 ч. После охлаждения отделяли 3.4 г продукта (2) в виде призм темно-красного цвета, его кристаллизовали из метанола или бензола.

К 5.0 г алюмогидрида лития в 250 мл абсолютного эфира добавляли 3.0 г соединения (2) и реакционную смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали, затем после прибавления по каплям 30 мл воды фильтровали. Осадок промывали эфиром (2x25 мл), промывки объединяли с фильтратом и сушили КОН. После удаления осушителя раствор насыщали сухим хлороводородом. Выпавший гидрохлорид отфильтровывали и промывали эфиром. Получали 2.7 г гидрохлорида 5-бензилокситриптамина (3), т. пл. 251–252 °С (с разложением).

Суспензию 10 г гидрохлорида 5-бензилокситриптамина (3) в 150 мл метанола в присутствии 2 г 10% Pd/C перемешивали в атмосфере водорода до прекращения поглощения водорода. Реакционную смесь фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в горячей разбавленной серной кислоте, приготовленной из 2 мл концентрированной кислоты и 20 мл воды, затем добавляли 4 г креатинина и горячую массу фильтровали. Остаток промывали 5 мл воды и к объединенным водным фильтратам добавляли 150 мл ацетона. Через 1 ч выпавший осадок отфильтровывали и промывали 20 мл ацетона, содержащего небольшое количество воды. Получали 6.6 г серотонин-креатинин сульфата (т. пл. 216–218 °С) – коммерческого зарубежного препарата серотонина (4).

Young E.H.P. // J. Chem. Soc. – 1958. – P. 3493-3496.

Синтез псилоцибина



К раствору 17.5 г (0.078 моль) 4-бензилоксииндола в 500 мл абсолютного эфира добавляли по каплям при перемешивании и температуре 0 °С 20.3 г (0.16 моль) оксалилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 5 °С в течение 3 ч, затем при охлаждении и интенсивном перемешивании пропускали ток сухого диметиламина до pH ~10, после чего добавляли 20 мл хлористого метилена и перемешивали еще 6 ч. Образовавшуюся суспензию серого цвета разбавляли 150 мл эфира и охлаждали до 10 °С. Осадок белого цвета отсасывали через бумажный фильтр на воронке Бюхнера, суспендировали в 250 мл дистиллированной воды и перемешивали 1 ч для удаления гидрохлорида диметиламина. Полученную вязкую массу фильтровали, осадок промывали дистиллированной водой (3x75 мл) и 75 мл гексана, сушили в вакууме в течение ночи. Получали 18.3 г продукта. Органические фильтраты и промывки объединяли и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 100 мл хлористого метилена, органический раствор промывали дистиллированной водой (2x50 мл) и насыщенным раствором NaCl (2x50 мл), сушили MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле, сначала элюируя CH₂Cl₂ для выделения 1.3 г (выход 7.4%) непрореагировавшего исходного соединения, затем элюируя смесью 10% MeOH в CH₂Cl₂ для выделения 3.3 г соединения (1). Таким образом всего выделяли 21.6 г (85.9%) продукта. После перекристаллизации из смеси метанола и этилацетата получали 19.5 г (77%) соединения (1) с т. пл. 152–155 °С.

К суспензии 8.90 г (0.234 моль) алюмогидрида лития в 100 мл абсолютного ТГФ добавляли 200 мл абсолютного диоксана. Смесь нагревали до 60 °С на масляной бане, затем при перемешивании прибавляли по каплям в течение 1 ч раствор 14.5 г (0.045 моль) соединения (1) в 250 мл диоксана и 150 мл ТГФ. Реакционную смесь нагревали 4 ч (температура масляной бани 70 °С), затем кипятили 20 ч (температура бани 95 °С). По окончании реакции (контроль по ТСХ) смесь охлаждали и прибавляли по каплям 27 мл воды в 100 мл ТГФ, затем 250 мл эфира. Суспензию перемешивали 1 ч, затем фильтровали, осадок промывали теплым эфиром (2x250 мл), затем тщательно разминали и промывали еще 500 мл кипящего эфира и гексаном (2x150 мл). Все органические фильтраты объединяли, сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали при 40 °С в вакууме, а затем остаток сушили в высоком вакууме (0.01 мм рт. ст.). Выделенный твердый остаток белого цвета перекристаллизовывали из этилацетата, получали 12.57 г (выход 94.8%) соединения (2), т. пл. 124–126 °С.

Раствор 4.0 г (0.0135 моль) соединения (2) в 250 мл этанола добавляли к 1.5 г 10% Pd/C и смесь перемешивали 2 ч в атмосфере водорода (давление 4.1 атм). Смесь фильтровали через слой цеолита, который затем промывали этанолом (3x50 мл). Фильтрат упаривали в вакууме, остаток в виде прозрачного масла выдерживали в высоком вакууме. Получали 2.68 г (выход 97%) псилоцина (3) в виде кристаллического порошка белого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

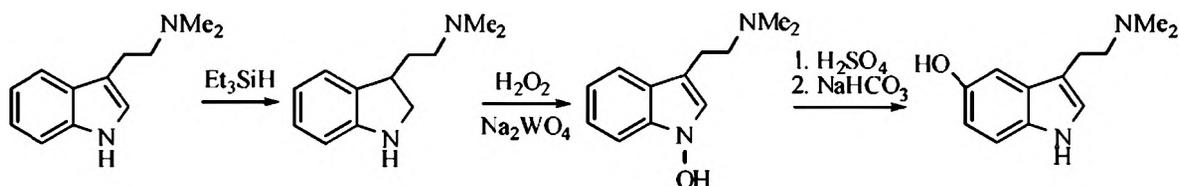
К раствору 0.45 г (2.2 ммоль) псилоцина (3) и 0.073 г (0.73 ммоль) диизопропиламина в 50 мл абсолютного ТГФ при перемешивании и температуре –78 °С прибавляли по каплям 1.14 мл 2.5 М раствора бутиллития (2.85 ммоль) в гексане. После прибавления реакцию перемешивали 3 мин, затем добавляли за один прием 1.50 г (2.8 ммоль) тетрабензилпирофосфата. Температуру реакционной смеси поднимали до ~0 °С и перемешивание продолжали 1.5 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ)

добавляли 30 мл насыщенного раствора хлорида аммония, водный слой отделяли и промывали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали 25 мл насыщенного раствора NaCl, сушили $MgSO_4$ и упаривали в вакууме. Получали 1.12 г остатка, представляющего смесь соединения (4) и *O,O*-дибензилпсилоцибина.

К 1.0 г 10% Pd/C и 50 мл абсолютного метанола добавляли 1.12 г смеси, полученной выше. Реакционную смесь перемешивали 3 ч в атмосфере водорода (давление 4.1 атм) до прекращения поглощения водорода, затем фильтровали через слой цеолита. К прозрачному раствору (pH 3.7) при интенсивном перемешивании добавляли 0.75 г анионообменной смолы Amberlite IRA-400 (OH^- форма), при этом pH раствора повысился до 5.3. Смолу отфильтровывали, прозрачный фильтрат упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в минимальном объеме горячего метанола, затем добавляли горячий изопропиловый спирт до легкого помутнения раствора и смесь оставляли в холодильнике при $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Закристаллизовавшийся продукт в виде игл белого цвета (0.294 г, выход 46.9% на псилоцин) сушили в высоком вакууме. Получали чистый псилоцибин (5) с т. пл. $212\text{--}213\text{ }^\circ\text{C}$.

Nichols D.E., Frescas S. // *Synthesis*. – 1999. – No. 6. – P. 935-938.

Синтез буфотенна



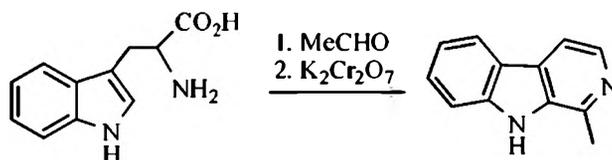
К раствору 201.4 мг (1.07 ммоль) *N,N*-диметилтриптамина в 20 мл уксусной кислоты добавляли 0.51 мл (3.19 ммоль) триэтилсилана и смесь перемешивали при $55\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. После упаривания растворителя при пониженном давлении масляный остаток подщелачивали до pH 11 добавлением 8%-ного раствора NaOH и экстрагировали смесью CH_2Cl_2 и MeOH в соотношении 19:1. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Выделяли масло, которое подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $CHCl_3$ –MeOH–28%-ный водный NH_3 92:10:1). Получали 189.4 мг (выход 93%) 2,3-дигидро-*N,N*-диметилтриптамина в виде бесцветного вязкого масла.

Раствор 132.5 мг (0.40 ммоль) $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ в 4 мл воды добавляли к раствору 378.9 мг (1.98 ммоль) 2,3-дигидро-*N,N*-диметилтриптамина в 40 мл MeOH. К полученному раствору при перемешивании и температуре $0\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли 2.0 мл 30%-ного раствора перекиси водорода (19.6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин к реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали смесью CH_2Cl_2 и MeOH в соотношении 19:1. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Выделяли масло, которое подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $CHCl_3$ –MeOH–28%-ный водный NH_3 92:10:1). Получали сначала 19.1 мг (выход 5%) исходного соединения, затем 223.5 мг (выход 55%) 1-гидрокси-*N,N*-диметилтриптамина (бесцветные иглы, т. пл. $179.5\text{--}180.0\text{ }^\circ\text{C}$ (из MeOH– H_2O)).

К раствору 31.2 мг (0.15 ммоль) 1-гидрокси-*N,N*-диметилтриптамина в 19 мл воды добавляли 1.0 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 6 ч, затем охлаждали, нейтрализовали добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали смесью CH_2Cl_2 и MeOH в соотношении 19:1. Экстракт сушили Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Выделяли масло, которое подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 – MeOH –28%-ный водный NH_3 92:10:1). Получали сначала 4.5 мг (выход 16%) *N,N*-диметилтриптамина, затем 14.7 мг (выход 47%) буфотенина (бесцветные призмы, т. пл. 146–147 °С (из этилацетата)).

Somei M., Yamada F., Kurauchi T., Nagahama Y., Hasegawa M., Yamada K., Teranishi S., Sato H., Kaneko C. // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49. – P. 87-96.

Синтез гармана

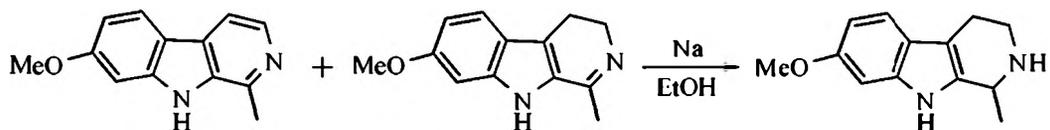


К раствору 1 г триптофана в 250 мл воды добавляли 1 мл серной кислоты, затем 10 мл 20%-ного водного раствора ацетальдегида. Смесь кипятили в течение 10 мин, затем убирали нагрев и добавляли медленно 50 мл 10%-ного раствора дихромата калия к еще горячей массе. После добавления реагента смесь кипятили 5 мин, затем охлаждали. Избыток окислителя восстанавливали сернистой кислотой, затем при кипячении добавляли карбонат натрия. Полученный слабощелочной раствор отфильтровывали от осадка, осадок промывали кипящей водой. Объединенные фильтрат и промывки подкисляли соляной кислотой, кипятили с активированным углем, фильтровали и упаривали до небольшого объема. Основание осаждали добавлением концентрированного водного раствора гидроксида натрия, промывали водой и сушили в вакууме. Получали 0.2 г гармана. После двух кристаллизаций из бензола получали продукт в виде бесцветных призм, т. пл. 237–238 °С.

В улучшенном варианте 25 г *DL*-триптофана и 50 мл свежеперегнанного ацетальдегида добавляли к 1 л воды. Реакционную смесь нагревали в закрытой емкости при 50–60 °С в течение 3 ч, затем оставляли при комнатной температуре на ночь. На следующий день смесь нагревали на кипящей водяной бане, чтобы удалить ацетальдегид, затем разбавляли до 6 л водой, нагревали до кипения и добавляли 1.2 л 10%-ного горячего раствора дихромата калия и 240 мл уксусной кислоты. Коричневую суспензию нагревали 3 мин, затем охлаждали и добавляли охлажденный раствор сульфита натрия для удаления избытка окислителя. Полученную смесь подщелачивали твердым карбонатом натрия и исчерпывающе экстрагировали эфиром (~5 л). Экстракт сушили сульфатом магния и упаривали. Получали 15.1 г (выход 67%) кристаллического гармана, т. пл. 228–230 °С.

Kermack W.O., Perkin W. H., Robinson R. // J. Chem. Soc. – 1921. – Vol. 119. – P. 1602-1642.
Snyder H.R., Parmeter S.M., Katz L. // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70. – P. 222-225.

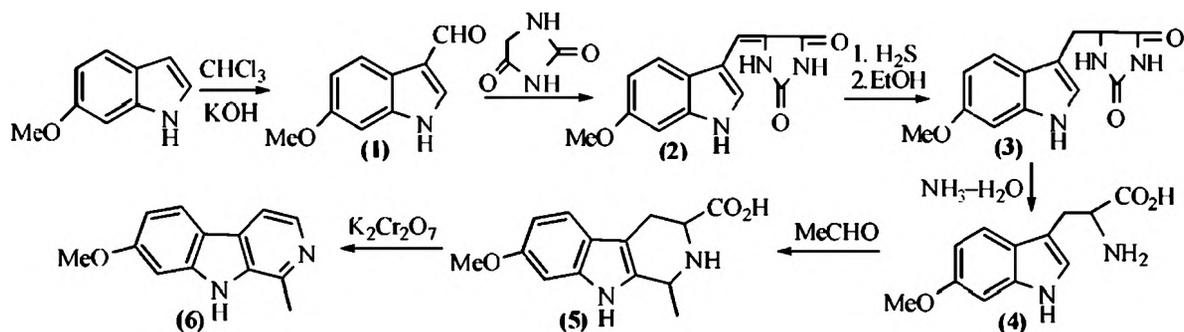
Выделение гармина, гармалина и получение тетрагидрогармина



Выделение суммы алкалоидов производили замачиванием измельченных семян гармалы обыкновенной в 3%-ной уксусной кислоте. Гидрохлориды осаждались из уксуснокислых растворов хлоридом натрия. Свободные основания были получены при действии концентрированного раствора аммиака на профильтрованный в горячем состоянии солянокислый раствор. Полученный продукт содержал ~95% суммы алкалоидов, в основном гармина и гармалина. Этот продукт (30 г) и 1300 мл абсолютного спирта нагревали до кипения и мелкими кусками вносили 135 г натрия. Нагревание и перемешивание продолжали до полного растворения натрия. На следующий день в колбу добавляли 500 мл воды и практически полностью отгоняли спирт в вакууме водоструйного насоса. Реакционную колбу охлаждали, выпавшие кристаллы тетрагидрогармина отфильтровывали и промывали несколько раз водой. Сырой продукт растворяли в 500 мл этанола, ранее отогнанного из реакционной смеси, добавляли 10 г активированного угля, кипятили 10 ч и уголь отфильтровывали. От фильтрата в вакууме водоструйного насоса отгоняли 400 мл спирта, при этом при охлаждении выпадал продукт. Получали 18.6 г тетрагидрогармина, т. пл. 199 °С.

Азбалаян С.Г., Дарбинян В.В. // Армянский химический журнал. – 1972. – Т. 25, № 8. – С. 693-696.

Синтез гармина



Кипящий раствор 15 г 6-метоксииндола в 300 мл этанола и 115 мл хлороформа обрабатывали раствором 150 г гидроксида калия в 180 мл воды с такой скоростью, чтобы не было бурного вскипания реакционной массы. Раствор кипятили еще 4 ч и оставляли на ночь при комнатной температуре. Осадок хлорида калия отфильтровывали, промывали этанолом, затем промывки и фильтрат подвергали перегонке с паром. После того, как спирт и хлороформ были отогнаны, приемник поменяли и перегонку продолжали еще 20 ч. К этому времени исходное соединение и 3-хлор-7-метоксихинолин полностью перегоняются с паром. Горячую жидкость в колбе отфильтровывали от смолы и остав-

ляли охлаждаться. Смолу растворяли в спирте, раствор выливали в воду, спирт удаляли с помощью перегонки с паром, и полученную смесь фильтровали. Из фильтрата выпадало дополнительное количество альдегида, с оставшейся смолой проделывали еще раз описанные выше действия. Желтые иглы 6-метоксииндол-3-альдегида (**1**), который отфильтровывали от всех растворов, объединяли и перекристаллизовывали из горячей воды. Получали 4.5 г (выход 25%) практически бесцветного продукта, т. пл. 186 °С.

Смесь 3.5 г соединения (**1**), 2.3 г (1.2 экв.) гидантоина и 10 мл свежеперегнанного пиперидина (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 35 мин, при этом ярко-желтое кристаллическое вещество начинало отделяться через 15 мин. Полученную полутвердую массу выливали в воду, слегка подкисляли уксусной кислотой и фильтровали. Твердое вещество собирали, промывали метанолом, горячей водой и перекристаллизовывали из водного пиридина, затем из ледяной уксусной кислоты. Получали 3.7 г соединения (**2**) в виде призм или игл желтого цвета, т. пл. 311–315 °С.

Раствор 1.0 г соединения (**2**) в 20 мл пиридина насыщали сероводородом при 0 °С и нагревали в закрытом сосуде при 100 °С в течение 21 ч, затем добавляли еще 20 мл пиридина, и процессы насыщения сероводородом и нагревание повторяли. Пиридин удаляли в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл абсолютного этанола. Спиртовой раствор фильтровали, разбавляли до 200 мл водой, кипятили с небольшим количеством активированного угля и снова фильтровали. Из фильтрата при стоянии осаждали 0.45 г (выход ~50%) практически бесцветного соединения (**3**), после перекристаллизации из 50%-ного спирта выделяли продукт в виде пластинок, т. пл. 220 °С.

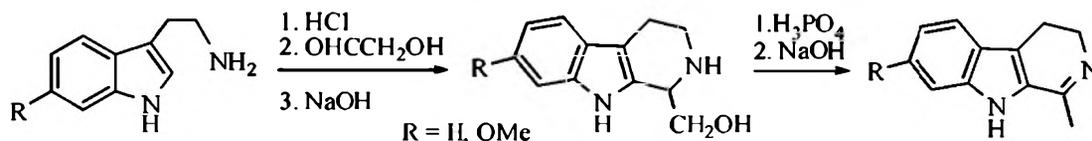
Смесь 3.2 г соединения (**3**) и 6 мл концентрированного водного аммиака и 150 мл воды нагревали в закрытом сосуде в течение 72 ч при 100–110 °С. Раствор упаривали досуха в вакууме, остаток сначала экстрагировали этанолом для удаления исходного соединения, а затем горячей водой для извлечения аминокислоты. Водный экстракт концентрировали до 20 мл и добавляли 60 мл абсолютного этанола. Слой 6-метокситриптофана (**4**), образовавшийся на поверхности, отделяли, фильтрат концентрировали до 10 мл и добавляли к нему еще 60 мл абсолютного этанола. Отделяли вторую порцию аминокислоты, общий выход 1.9 г (~60%). После перекристаллизации из воды получали 6-метокситриптофан (**4**) в виде гексагональных пластинок, т. пл. 263–268 °С.

К раствору 0.5 г 6-метокситриптофана (**4**) в 50 мл воды добавляли 1 мл ацетальдегида и смесь осторожно нагревали в течение 10 мин. Выпавшие бесцветные гексагональные кристаллы (0.42 г) отфильтровывали, фильтрат концентрировали до небольшого объема, к нему добавляли большой избыток спирта и отфильтровывали дополнительную порцию продукта. Получали с почти количественным выходом 7-метокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин-3-карбоновую кислоту (**5**), т. пл. 244–246 °С.

К кипящему раствору 0.1 г кислоты (**5**) в 30 мл воды добавляли 5.0 мл 10%-ного раствора дихромата калия и 1.0 мл уксусной кислоты. Раствор кипятили 1 мин, охлаждали, обрабатывали сульфитом натрия для удаления окислителя, сильно подщелачивали карбонатом натрия и экстрагировали эфиром. Экстракт упаривали досуха, остаток перекристаллизовывали из водного метанола. Получали с выходом 40% гармин (**6**) в виде бесцветных игл, т. пл. 260–261 °С.

Harvey D.G., Robson W. // J. Chem. Soc. – 1938. – No. 1. – P. 97-101.

Синтез гармалана и гармалина



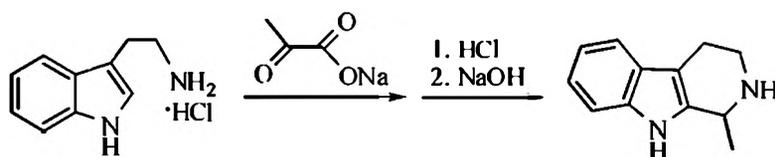
К отфильтрованному и охлажденному раствору 5,9 г (0.03 моль) гидрохлорида триптамина в 250 мл теплой воды и 15 мл 2 М раствора соляной кислоты (0.03 моль) добавляли водный раствор 1.90 г (0.032 моль) гликолевого альдегида и реакционную смесь кипятили (~2 ч) до момента прекращения образования осадка с 2,4-динитрофенилгидразином. Охлажденный раствор обрабатывали углем, фильтровали, промывали эфиром для удаления неосновных примесей, концентрировали и обрабатывали избытком 20%-ного раствора NaOH, осаждая продукт в виде масла, кристаллизующегося при стоянии. Продукт растворяли в эфире, раствор сушили KOH, концентрировали и получали масло, кристаллизующееся в теплой воде в виде тригидрата 1-гидроксиметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина (6.25 г, выход 81%), т. пл. 138–139 °С.

К смеси 3.37 г (0.013 моль) тригидрата и 10 мл воды добавляли 100 мл 90%-ной фосфорной кислоты и суспензию кипятили до полного превращения (~2 ч). Темно-коричневый раствор разбавляли водой, промывали эфиром, обрабатывали с активированным углем и подщелачивали 20%-ным раствором NaOH. Осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и экстрагировали в экстракторе Сокслета тяжелым петролейным эфиром (т. кип. 70–100 °С), из которого выделяли 1.80 г (R = H, выход 75%) гармалана в виде пушистых игл, т. пл. 178–179 °С.

К раствору 33 мг (0.17 ммоль) 6-метокситриптамина в 3.5 мл 0.1 М раствора соляной кислоты (0.35 ммоль) добавляли 11 мг (0.19 ммоль) гликолевого альдегида и реакционную смесь кипятили до полного превращения (~1.5 ч). Раствор фильтровали, концентрировали, смешивали в аппарате для непрерывной экстракции с эфиром и подщелачивали 10 мл 0.5 М раствора NaOH. Непрерывно экстрагировали эфиром в течение 18 ч, сушили KOH и упаривали растворитель. Получали 50 мг гидрата 1-гидроксиметил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина в виде кристаллического вещества белого цвета, т. пл. 170–175 °С. Без дальнейшей очистки это основание обрабатывали 2.5 мл 90%-ной фосфорной кислоты, смесь кипятили 2 ч, разбавляли водой, помещали в аппарат для непрерывной экстракции и подщелачивали 20%-ным раствором NaOH. Экстрагировали эфиром, эфирный экстракт сушили и упаривали. Продукт перегоняли в вакууме (0.001 мм рт. ст.) при 120–140 °С, получали 27 мг (R = OMe, выход 72%) гармалина, т. пл. 235–237 °С.

Spenser I.D. // *Can. J. Chem.* – 1959. – Vol. 37. – P. 1851-1858.

Синтез элеаггина



Раствор 5.0 г (25.4 ммоль) гидрохлорида триптамина и 17.4 г (158.5 ммоль) натриевой соли пировиноградной кислоты в 400 мл 2М ацетатного буфера (pH 5.2) перемешивали при 37 °С в течение 4 дней. Кристаллический осадок образовавшейся 1-метил-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболин-1-карбоновой кислоты отфильтровывали и промывали 40 мл холодной воды. Его кипятили при интенсивном перемешивании в 150 мл 6 М раствора соляной кислоты в течение 45 мин. После охлаждения кислый раствор подщелачивали до pH 12 добавлением 1 М раствора NaOH и экстрагировали этилацетатом (3x150 мл). Объединенный экстракт сушили $MgSO_4$ и упаривали в вакууме. После кристаллизации из этилацетата получали 3.0 г (16.1 ммоль, выход 63%) элеагнина в виде кристаллов бежевого цвета, т. пл. 180 °С.

Bringmann G., Feineis D., Bruckner R., Blank M., Peters K., Peters E.-M., Reichmann H., Janetzky B., Grote C., Clement H.-W., Wesemann W. // Bioorg. Med. Chem. – 2000. – Vol. 8. – P. 1467-1478.

Выделение физостигмина и физовенина

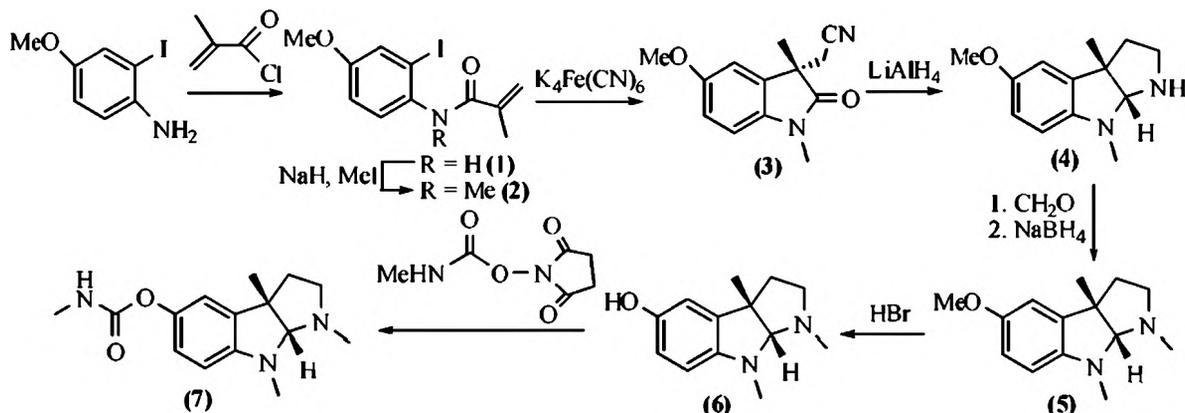
Тонкоизмельченные плоды калабарских бобов (122.7 кг) непрерывно экстрагировали горячим этанолом. После удаления большей части спирта остаток в виде 10.5 кг красновато-коричневого экстракта смешивали с водой и смесь перегоняли с паром. После перегонки масса представляла собой масло, плавающее на поверхности красновато-коричневого водного слоя, в который суспендирован коричневый смолистый порошок. Масло отделяли и промывали водой, коричневое смолистое вещество отфильтровывали и промывали водой. Промывки и основную часть водного слоя объединяли, подщелачивали избытком карбоната натрия и многократно экстрагировали эфиром до полного выделения алкалоидов из водного раствора. Объединенный эфирный экстракт концентрировали, затем осторожно встряхивали с небольшими порциями 5%-ного раствора серной кислоты до кислой реакции объединенного водного раствора. Практически нейтральный водный раствор сульфата обрабатывали избытком насыщенного раствора салицилата натрия, при этом образовался почти бесцветный кристаллический осадок. Его собирали, тщательно промывали водой и сушили в вакууме над серной кислотой. Дополнительное количество салицилата получали подщелачиванием фильтрата карбонатом натрия, экстракцией водного раствора эфиром, извлечением серной кислотой из эфирного раствора и обработкой водного раствора салицилатом натрия. Получали 330 г салицилата физостигмина, содержащего 219.7 г (выход 0.179%) физостигмина. Свободный физостигмин получали взбалтыванием соли с водным раствором карбоната натрия в присутствии эфира. Эфирный раствор алкалоида отделяли, сушили и упаривали. Бледно-коричневый вязкий остаток растворяли в бензоле и раствор медленно упаривали в вакууме при комнатной температуре над серной кислотой. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывали несколько раз из смеси петролейного эфира и бензола, получали физостигмин в виде призм, т. пл. 86–87 °С.

Эфирный раствор, который встряхивали с разбавленной серной кислотой для извлечения физостигмина промывали водой, сушили и упаривали. Выделяли ~2 г вязкого коричневого остатка, постепенно закристаллизовавшегося. К нему добавляли небольшое количество эфира, нерастворившийся остаток отделяли и перекристаллизовывали из

этанол. Получали 0.1 г минорного алкалоида эзерамина в виде бесцветных игл, т. пл. 245 °С (с разложением). Эфирный раствор после удаления эзерамина упаривали, выделяли коричневый масляный остаток, постепенно закристаллизовавшегося. Кристаллы отделяли от небольшого количества липкой массы и кристаллизовали сначала из водного этанола, затем из смеси бензола и петролейного эфира. Получали 0.6 г физовенина в виде бесцветных призм, т. пл. 123 °С.

Salway A.H. // J. Chem. Soc. – 1911. – Vol. 99. – P. 2148-2159.

Синтез (±)-физостигмина



К перемешиваемому раствору 4.28 г (17.2 ммоль) 2-иод-4-метоксианилина в 15 мл хлористого метилена при комнатной температуре добавляли 3.16мл (22.3 ммоль) триэтиламина, а затем при 0 °С прибавляли по каплям 2.16 мл (22.3 ммоль) хлорангидрида метакриловой кислоты. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду и экстрагировали хлористым метиленом. Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (элюент – C_7H_{16} –AcOEt 9:1). Получали 4.12 г (выход 76%) соединения (1) в виде бесцветного кристаллического вещества, т. пл. 74–75 °С.

К перемешиваемой суспензии 774 мг (COB 60%, 19.3 ммоль) гидроксида натрия в 14 мл абсолютного ТГФ при 0 °С прибавляли по каплям раствор 4.09 г (12.9 ммоль) соединения (1) в 20 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 40 мин при 0 °С, затем добавляли 2 мл (32.25 ммоль) иодметана и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. По окончании реакции добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (элюент – C_7H_{16} –AcOEt 4:1). Получали 3.97 г (выход 93%) соединения (2) в виде бесцветного кристаллического вещества, т. пл. 82–84 °С.

К дегазированному 0.2 М раствору соединения (2) в ДМФА добавляли 0.22 экв. гексацианоферрата (II) калия, 1.0 экв. Na_2CO_3 и ацетат палладия (1.5 мольных %). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 3 ч в атмосфере аргона, затем добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали

насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток подвергали флэш-хроматографии. Получали с выходом 80% соединение (3) в виде бесцветного масла.

К раствору 187 мг (0.81 ммоль) соединения (3) в 16 мл абсолютного ТГФ добавляли 142 мг (3.74 ммоль) алюмогидрида лития. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона 1 ч при комнатной температуре, затем кипятили 10 мин, после чего охлаждали до 0 °С, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (элюент – CH₂Cl₂–MeOH 9:1). Получали 150 мг (выход 85%) соединения (4) в виде масла желтого цвета.

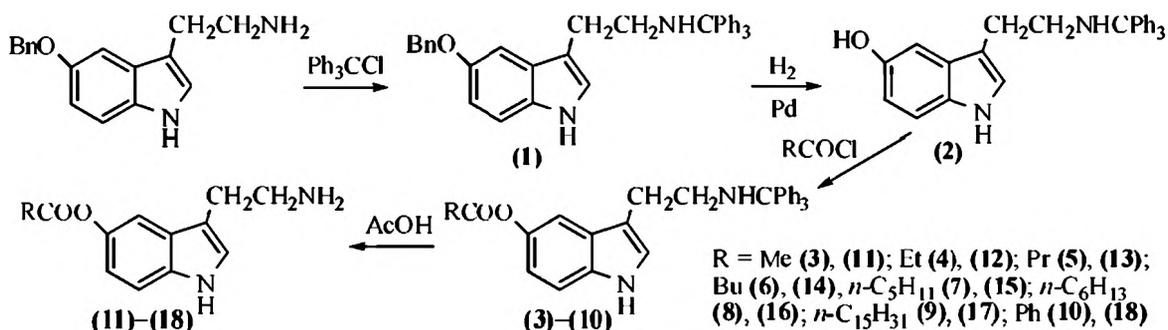
К раствору 81 мг соединения (4) в 2 мл метанола и 0.14 мл триэтиламина добавляли 0.37 мл 37%-ного водного раствора формальдегида. Перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °С и медленно добавляли 56 мг (1.48 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °С, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (элюент – CH₂Cl₂–MeOH 9:1). Получали 60 мг (выход 70%) (±)-эзерметола (5) в виде масла желтого цвета.

Раствор 92 мг (0.40 ммоль) соединения (5) в 1мл 48%-ной бромистоводородной кислоты кипятили в течение 19 ч, затем охлаждали и выливали в холодную воду. Водный раствор подщелачивали 10%-ным раствором NaOH и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили Na₂SO₄, затем упаривали досуха. К сырому продукту (6) (53.0 мг, 0.24 ммоль) добавляли 22 мг (СОВ 60%, 0.54 ммоль) гидрида натрия и 2мл абсолютного ТГФ. Перемешивали 5 мин при 0 °С, затем добавляли *N*-сукцинимидил-*N*-метилкарбамат (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (элюент – C₇H₁₆–AcOEt 9:1). Получали 48 мг (выход 44%) (±)-физостигмина (7) в виде бесцветного масла.

Pinto A., Jia Y., Neville L., Zhu J. // Chem. Eur. J. – 2007. – Vol. 13. – P. 961-967.

7.2. Превращения производных триптамина

5-Бензилокси-*N*-триэтилтриптамин, 5-окси-*N*-триэтилтриптамин,
 5-ацетокси-*N*-триэтилтриптамин, 5-пропионилокси-*N*-триэтилтриптамин,
 5-бутаноилокси-*N*-триэтилтриптамин, 5-пентаноилокси-*N*-триэтилтриптамин,
 5-гексаноилокси-*N*-триэтилтриптамин, 5-гептаноилокси-*N*-триэтилтриптамин,
 5-гексадеканоиокси-*N*-триэтилтриптамин, 5-бензоилокси-*N*-триэтилтриптамин,
O-ацетилсеротонин, *O*-пропионилсеротонин, *O*-бутаноилсеротонин,
O-пентаноилсеротонин, *O*-гексаноилсеротонин, *O*-гептаноилсеротонин,
O-гексадеканойлсеротонин, *O*-бензоилсеротонин



Соединения (1), (2). К горячему раствору 96 г 5-бензилокситриптамина в 400 мл сухого бензола при размешивании раствор 50 г трифенилхлорметана в 100 мл сухого бензола и смесь кипятили 2 ч. По охлаждении отфильтровывали 56.6 г гидрохлорида 5-бензилокситриптамина, бензольный раствор упаривали в вакууме досуха. Остаток кипятили с 200 мл этанола, охлаждали и отфильтровывали. Получали 75.1 г (выход 81.5%) соединения (1), т. пл. 145–145.5 °С.

Раствор 50 г соединения (1) в смеси 350 мл этилацетата и 350 мл метанола гидрировали при комнатной температуре и атмосферном давлении в присутствии 10 г 5% Pd/CaCO₃ до прекращения поглощения водорода (~5 ч). По окончании реакции (контроль по ТСХ) катализатор отфильтровывали и растворитель отгоняли в вакууме досуха. Остаток кристаллизовали из бензола. Получали 38.9 г (выход 97%) 5-окси-*N*-триэтилтриптамина (2), т. пл. 107–110 °С.

Соединения (3)–(10). Смесь эквимольных количеств соединения (2), соответствующего ацилхлорида и триэтиламина в бензоле (1400 мл на 1 моль соединения (2)) кипятили при размешивании 2 ч. По мере нагревания смеси соединение (2) растворяется, а затем из раствора выпадает гидрохлорид триэтиламина. По охлаждении осадок отфильтровывали, промывали бензолом и бензольный раствор упаривали в вакууме досуха. Остаток перекристаллизовывали из метанола или этанола. Получали соединения (3) (выход 69.5%, т. пл. 143.5–144.5 °С), (4) (выход 66.6%, т. пл. 110.5–112 °С), (5) (выход 54.3%, т. пл. 130–131 °С), (6) (выход 61.5%, т. пл. 150.4–151.2 °С), (7) (выход 90.0%, т. пл. 126–127.2 °С), (8) (выход 48.0%, т. пл. 104.6–105.2 °С), (9) (выход 57.4%) и (10) (выход 73.5%, т. пл. 195–196 °С).

Соединения (11)–(18). Смесь соединения (3)–(10) и 50%-ного раствора уксусной кислоты (соотношение массы раствора и массы субстрата 10÷23:1) кипятили при раз-

мешивании 15 мин. При нагревании *N*-тритилтриптамин растворяется, а затем из раствора выпадает трифенилкарбинол. Смесь охлаждали, трифенилкарбинол отфильтровывали и уксуснокислый раствор упаривали досуха. Получали 5-ацилокситриптамины в виде ацетатов, дальнейшую обработку остатка проводили в зависимости от получаемой соли.

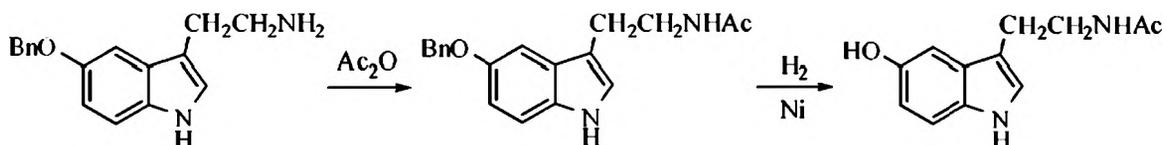
1. При получении ацетата остаток перекристаллизовывали из абсолютного этанола. Получали ацетаты соединения (13) (выход 58.0%, т. пл. 124–125 °С), (14) (выход 32.6%, т. пл. 121–122 °С), (15) (выход 28.6%, т. пл. 112.4–113.6 °С), (16) (выход 46.5%, т. пл. 103–104.5 °С), (17) (выход 70.6%, т. пл. 106–107 °С) и (18) (выход 69.5%, т. пл. 157–157.5 °С).

2. При получении гидрохлорида остаток растворяли в абсолютном этаноле, к раствору добавляли спиртовой раствор хлороводорода, выпавший гидрохлорид очищали кристаллизацией из абсолютного этанола. Получали гидрохлориды соединения (11) (выход 37.3%, т. пл. 213–214 °С) и (12) (выход 29.4%, т. пл. 237–238.5 °С).

3. Для получения основания остаток растворяли в воде, раствор охлаждали до 0 °С и к нему присыпали небольшими порциями поташ до щелочной реакции. Выделившееся основание экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили поташом и упаривали.

Морозовская Л.М., Ильина Г.Н., Каминка М.Э., Машковский М.Д., Суворов Н.Н. // Хим.-фарм. журн. – 1968. – Т. 2, № 3. – С. 11-16.

N-Ацетил-5-бензилокситриптамин, *N*-ацетилсеротонин

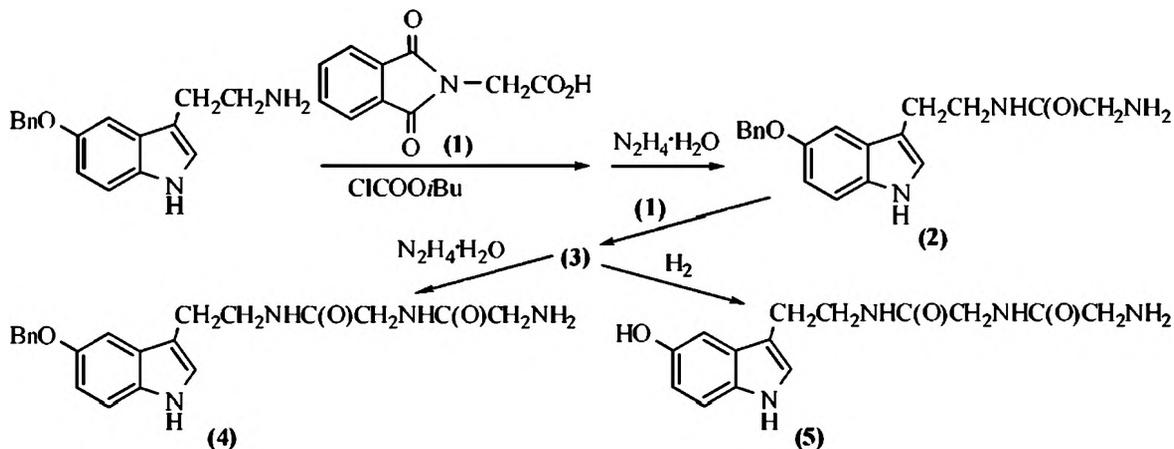


Суспензию 1.9 г (7.13 ммоль) 5-бензилокситриптамина в 30 мл 10%-ного раствора соляной кислоты обрабатывали 20 г ацетата натрия и добавлением воды объем раствора довели до ~80 мл. Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем охлаждали и добавляли 20 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, осадок отфильтровывали, промывали водой (2x20 мл) и перекристаллизовывали из смеси хлористого метилена и гексана. Получали 1.6 г (выход 74%) *N*-ацетил-5-бензилокситриптамина (вещество белого цвета, т. пл. 133–134 °С).

К раствору 2.2 г (7.13 ммоль) полученного ацетильного производного в 50 мл абсолютного этанола добавляли 4.4 г никеля Ренея и гидрировали водородом (давление 2.7 атм) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой цеолита, после чего фильтрат упаривали в вакууме. Остаток в виде масла очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2 – MeOH 9:1). Получали 1.5 г (выход 95%) *N*-ацетилсеротонина в виде масла.

Glennon R.A., Hong S.-S., Bondarev M., Law Ho, Dukat M., Rakhit S., Power P., Fan E., Kinneau D., Kamboj R., Teitler M., Herrick-Davis K., Smith C. // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39. – P. 314-322.

Фталилглицил-5-бензилокситриптамин, глицил-5-бензилокситриптамин, фталилглицил-глицил-5-бензилокситриптамин, глицил-глицил-5-бензилокситриптамин, глицил-глицил-5-окситриптамин



К охлажденному до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешиваемому раствору 0.1 моль фталилглицина (1) (получали сплавлением эквимольного количества фталевого ангидрида и глицина в фарфоровой чашке до образования однородной массы, затем кристаллизовали из смеси спирта с водой) в 300 мл безводного хлороформа добавляли 16 мл безводного триэтиламина и через 5 мин 15.5 мл изобутилового эфира хлоругольной кислоты. Раствор перемешивали еще 10 мин при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем добавляли 0.1 моль 5-бензилокситриптамина в 300 мл безводного хлороформа. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем 3 ч при комнатной температуре. Выпавший желтый осадок отфильтровывали, тщательно промывали его на фильтре хлороформом, затем 60 мл метанола и сушили на воздухе. После перекристаллизации из этилацетата получали 35 г фталилглицил-5-бензилокситриптамина.

В течение 1 ч кипятили 0.1 моль фталилглицил-5-бензилокситриптамина с 12 мл гидразин-гидрата в 300 мл метанола. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 300 мл 2 М раствора гидроксида натрия, продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола. Получали 27 г глицил-5-бензилокситриптамина (2).

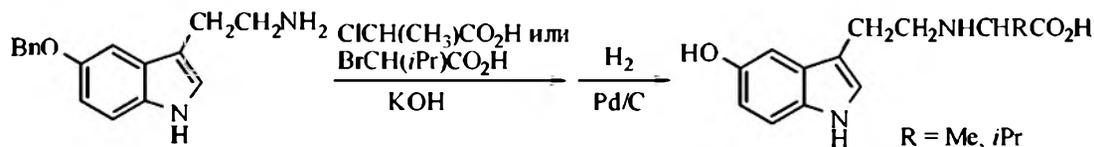
Синтез соединения (3) проводили аналогично описанному выше, исходя из 0.05 моль соединения (1) в 150 мл безводного хлороформа и 0.05 моль соединения (2) в 50 мл абсолютного ДМФА. К полученной реакционной смеси добавляли 300 мл дистиллированной воды, декантировали водный слой, и к оставшейся массе еще раз добавляли 300 мл воды. Закристаллизовавшийся остаток отфильтровывали, промывали на фильтре водой и метанолом, а затем кипятили 15 мин с 300 мл метанола, после чего охлаждали и отфильтровывали соединение (3).

В течение 1 ч кипятили 0.1 моль соединения (3) с 10 мл гидразин-гидрата в 250 мл метанола. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 300 мл 2 М раствора гидроксида натрия, продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола. Получали 20.5 г глицил-глицил-5-бензилокситриптамина (4). Возможно дальнейшее удлинение боковой цепи серотонина за счет остатков глицина.

Соединение (3) (0.01 моль) гидрировали в 150 мл метанола над 10% Pd/C 8 ч до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме, к остатку добавляли абсолютный этанол и осадок отфильтровывали. Получали 2.3 г глицил-глицил-5-окситриптамина (5).

Суворов Н.Н., Неклюдов А.Д., Ильина Г.Н., Попова Г.В., Розынов Б.В., Машковский М.Д., Арутюнян Г.С. // Ж. общ. хим. – 1976. – Т. 46, Вып. 5. – С. 1165-1175.

**2-(2-(5-Гидрокси-1*H*-индол-3-ил)этиламино)пропановая кислота,
2-(2-(5-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)этиламино)-3-метилбутановая кислота**

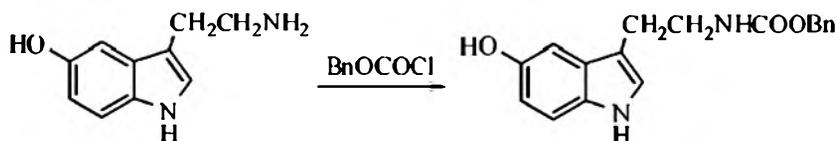


Раствор 17.0 г (0.064 ммоль) 5-бензилокситриптамина в 50 мл свежеперегнанного ДМФА смешивали с 10.85 г (0.10 ммоль) 2-хлорпропионовой кислоты, 20 мл ДМФА и 1 М раствором KOH, необходимым для нейтрализации кислоты. Медленно добавляли воду до образования гомогенной массы, затем 0.01 моль KOH, после чего образовавшийся раствор кипятили 12 ч. По окончании реакции его разбавляли вдвое 1М водным раствором KOH и промывали эфиром для удаления непрореагировавшего амина. Водный раствор подкисляли до pH 4.0 ледяной уксусной кислотой и помещали в холодильник. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим изопропиловым спиртом и суспендировали в 150 мл 50%-ного водного этанола, содержащего 2.0 г 10% Pd/C. Суспензию гидрировали водородом (давление 3.4 атм) 1 ч при комнатной температуре. Затем катализатор отфильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток кристаллизовали из водного изопропанола и сушили, получали 6.0 г (выход 35%) моногидрата 2-(2-(5-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)этиламино)пропановой кислоты, т. пл. 238–243 °С (с разложением).

Аналогично получали второй продукт из 17.0 г (0.064 ммоль) 5-бензилокситриптамина и 18.1 г (0.10 моль) 2-бром-3-метилбутановой кислоты. После гидрирования и перекристаллизации из водного изопропанола получали 7.0 г (выход 39%) 2-(2-(5-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)этиламино)-3-метилбутановой кислоты, т. пл. 240–245 °С (с разложением).

Forlano A.J., Amai R.L.S. // J. Pharm. Sci. – 1966. – Vol. 55. – P. 169-172.

N-Карбобензоокси-5-окситриптамин

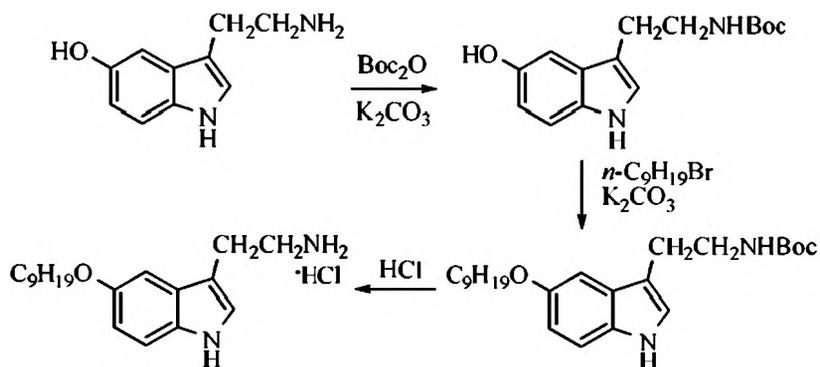


К смеси 1.5 г серотонина и 1.6 г карбоната натрия в 10 мл этилацетата, 5 мл ТГФ и 35 мл воды добавляли при перемешивании и температуре 0 °С в течение 15 мин 1.9 г

карбобензоксихлорида в 10 мл этилацетата. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0 °С, затем 2 ч при комнатной температуре. Слой этилацетата отделяли, промывали 0.5 М раствором соляной кислоты, сушили сульфатом магния. После упаривания растворителя в вакууме при 40 °С остаток растворяли в 5–7 мл ТГФ и наносили на колонку с кислой окисью алюминия (высота 35 см, диаметр 2 см) и вели градиентное элюирование смесью эфира и этилацетата (от 0 до 50%). Первые 20–25 мл раствора отбрасывали, поскольку они содержали побочный продукт, остальные фракции собирали и объединяли. Растворитель отгоняли в вакууме при 35 °С, получали с выходом 50% продукт в виде масла.

Ильина Г.Н., Попова Г.В., Панфилова В.Б., Морозовская Л.М., Тульчинский В.М., Турчин К.Ф., Неклюдов А.Д., Суворов Н.Н. // Ж. общ. хим. – 1974. – Т. 44. Вып. 4. – С. 921-929.

N-Вос-серотонин, *N*-Вос-5-нонилокситриптамин, гидрохлорид 5-нонилокситриптамина



К суспензии 6.0 г (15 ммоль) моногидрата серотонин-креатинин сульфата в 75 мл воды добавляли в один прием 4.1 г (30 ммоль) карбоната калия и, как только твердое вещество растворилось, через воронку добавляли 3.2 г (15 ммоль) Boc_2O . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем экстрагировали этилацетатом (3x75 мл). Объединенный экстракт промывали 50 мл воды, 50 мл 5%-ной соляной кислоты и 50 мл насыщенного раствора NaCl . сушили MgSO_4 и упаривали досуха. Получали 3.8 г (выход 93%) *N*-Вос-серотонина в виде желто-коричневой пены, т. пл. 52–54 °С.

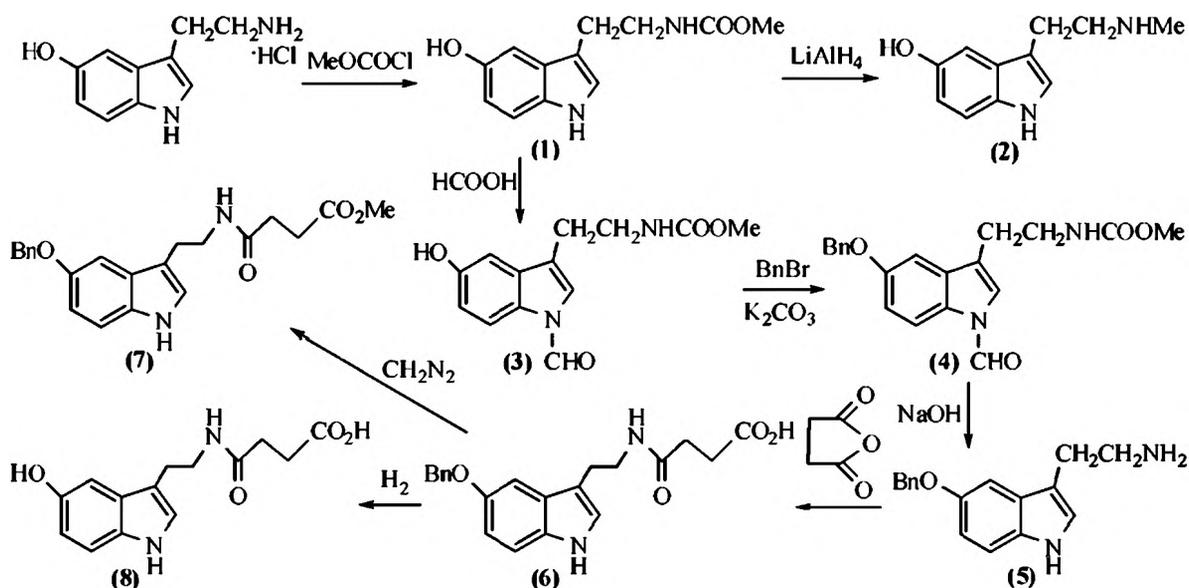
К раствору 3.95 г (14 ммоль) *N*-Вос-серотонина в 50 мл ацетонитрила добавляли в один прием 3.50 г (25 ммоль) K_2CO_3 , затем 2.96 г (14 ммоль) *n*-нонилбромид. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 24 ч, охлаждали, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (элюент – $\text{AcOEt}-\text{C}_6\text{H}_{14}$ 1:3). Выделяли 4.10 г (выход 73%) *N*-Вос-5-нонилокситриптамина в виде масла желто-коричневого цвета, закристаллизовавшегося при стоянии, т. пл. 64–65 °С.

К раствору 4.00 г (10 ммоль) *N*-Вос-5-нонилокситриптамина в 10 мл этилацетата добавляли при интенсивном перемешивании 50 мл 3 М раствор хлороводорода в

этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток растирали с безводным эфиром, твердый продукт отфильтровывали, промывали безводным эфиром и этилацетатом. Получали 2.37 г (выход 70%) гидрохлорида 5-нонилокситриптамина, т. пл. 196–198 °С.

Glennon R.A., Hong S.-S., Bondarev M., Law Ho, Dukat M., Rakhit S., Power P., Fan E., Kinneau D., Kamboj R., Teitler M., Herrick-Davis K., Smith C. // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39. – P. 314-322.

**5-Гидрокси-*N*-метоксикарбонилтриптамин, *N*-метилсеротонин,
1-формил-5-гидрокси-*N*-метоксикарбонилтриптамин,
1-формил-5-бензилокси-*N*-метоксикарбонилтриптамин, 5-бензилокситриптамин,
N-[2-(5-бензилоксииндол-3-ил)этил]сукцинаминовая кислота,
метиловый эфир *N*-[2-(5-бензилоксииндол-3-ил)этил]сукцинаминовой кислоты,
буфобутановая кислота**



К раствору 300.7 мг (1.41 ммоль) гидрохлорида серотонина в 15 мл ДМФА и 1.5 мл пиридина добавляли при перемешивании и температуре 0 °С 0.13 мл (1.70 ммоль) метилового эфира хлоруравьиной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl₃–MeOH 97:3). Получали 310 мг (выход 94%) соединения (1).

К раствору 31.2 мг (0.13 ммоль) соединения (1) в 2 мл абсолютного эфира и 2 мл абсолютного ТГФ добавляли 59.9 мг (1.58 ммоль) алюмогидрида лития и реакционную смесь кипятили при перемешивании 26 ч. После охлаждения добавляли метанол, фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl₃–MeOH–28%-ный водный NH₃ 5:1:1). Получали 16.4 мг (выход 65%) соединения (2) в виде бесцветного вязкого масла.

Раствор 71.8 мг (0.37 ммоль) соединения (1) в 7.0 мл 85%-ной муравьиной кислоты перемешивали при комнатной температуре 48 ч. После упаривания растворителя в вакууме к остатку добавляли насыщенный раствор NaCl и экстрагировали смесью хлороформа и метанола в соотношении 19:1. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 –MeOH–28%-ный водный NH_3 , 200:10:1). Получали 55.5 мг (выход 69%) соединения (3) и 7.2 мг (выход 10%) соединения (1) в порядке элюирования.

Раствор 217.7 мг (1.27 ммоль) бензилбромид в 1.0 мл безводного ДМФА добавляли к смеси 165.3 мг (1.20 ммоль) карбоната калия и 104.3 мг (0.39 ммоль) соединения (3) в 2 мл безводного ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2.5 ч, затем добавляли воду и экстрагировали смесью хлороформа и метанола в соотношении 19:1. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – AcOEt– C_6H_{14} 1:4). Получали 132.1 мг (выход 94%) соединения (4) в виде бледно-желтого масла.

К раствору 174.9 мг (0.50 ммоль) соединения (4) в 6.0 мл метанола добавляли 2.0 мл 40%-ного водного раствора NaOH и реакционную смесь кипятили при перемешивании 4 ч. После охлаждения добавляли воду и экстрагировали смесью хлороформа и метанола в соотношении 19:1. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 –MeOH–28%-ный водный NH_3 , 230:10:1). Получали 126.5 мг (выход 96%) 5-бензилокситриптамина (5) в виде бесцветного порошка, т. пл. 97.5–99.5 °C (из смеси хлороформа и гексана).

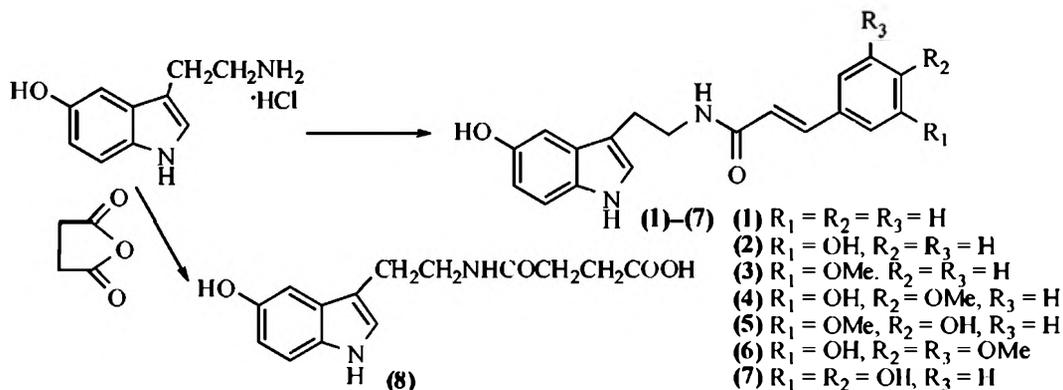
К раствору 49.0 мг (0.18 ммоль) соединения (5) в 4 мл абсолютного ТГФ добавляли 22.6 мг (0.22 ммоль) янтарного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали 20 мин при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 –MeOH–AcOH 92:10:1). Получали 64.6 мг (выход 96%) соединения (6) в виде бесцветных пластин, т. пл. 145–147 °C (из смеси хлороформа и метанола).

К раствору 99.6 мг (0.27 ммоль) соединения (6) в 3 мл метанола добавляли при 0 °C избыток диазометана в эфире. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при этой температуре, затем упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 –MeOH 99:1). Получали 101.0 мг (выход 97%) соединения (7).

Раствор 54.2 мг (0.15 ммоль) соединения (6) в 3 мл метанола гидрировали водородом в присутствии 53.4 мг 10% Pd/C при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 –MeOH–AcOH 92:10:1). Получали 40.4 мг (выход 99%) соединения (8) в виде бледно-коричневого масла.

Somei M., Yamada F., Kurauchi T., Nagahama Y., Hasegawa M., Yamada K., Teranishi S., Sato H., Kaneko C. // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49. – P. 87-96.

N-Циннамоилсеротонин, *N*-(*para*-кумароил)серотонин, *N*-(*para*-метоксициннамоил)серотонин, *N*-ферулоилсеротонин, *N*-изоферулоилсеротонин, *N*-синапоилсеротонин, *N*-каффеоилсеротонин, буфобутановая кислота



Соединения (1)–(6). К раствору 350 мг (1.65 ммоль) гидрохлорида серотонина и 1.50 ммоль производного коричной кислоты в 1.5 мл ДМФА и 10 мл хлористого метилена добавляли 0.23 мл (1.65 ммоль) триэтиламина, 223 мг (1.65 ммоль) 1-гидроксибензотриазола и 0.29 мл (1.65 ммоль) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли 15 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенный органический экстракт промывали последовательно 5%-ным раствором лимонной кислоты (3x20 мл), насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3x30 мл) и 50 мл насыщенного раствора NaCl. Экстракт сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получали соединения (1) (выход 95.0%; вещество фиолетового цвета, т. пл. 92–95 °С), (2) (выход 75.0%; вещество фиолетового цвета, т. пл. 192–195 °С), (3) (выход 79.2%; вещество бледно-желтого цвета, т. пл. 178–185 °С), (4) (выход 96.1%; вещество бледно-фиолетового цвета, т. пл. 110–114 °С), (5) (выход 77.0%; вещество бледно-фиолетового цвета, т. пл. 99–105 °С) и (6) (выход 76.0%; вещество бледно-желтого цвета, т. пл. 169–172 °С).

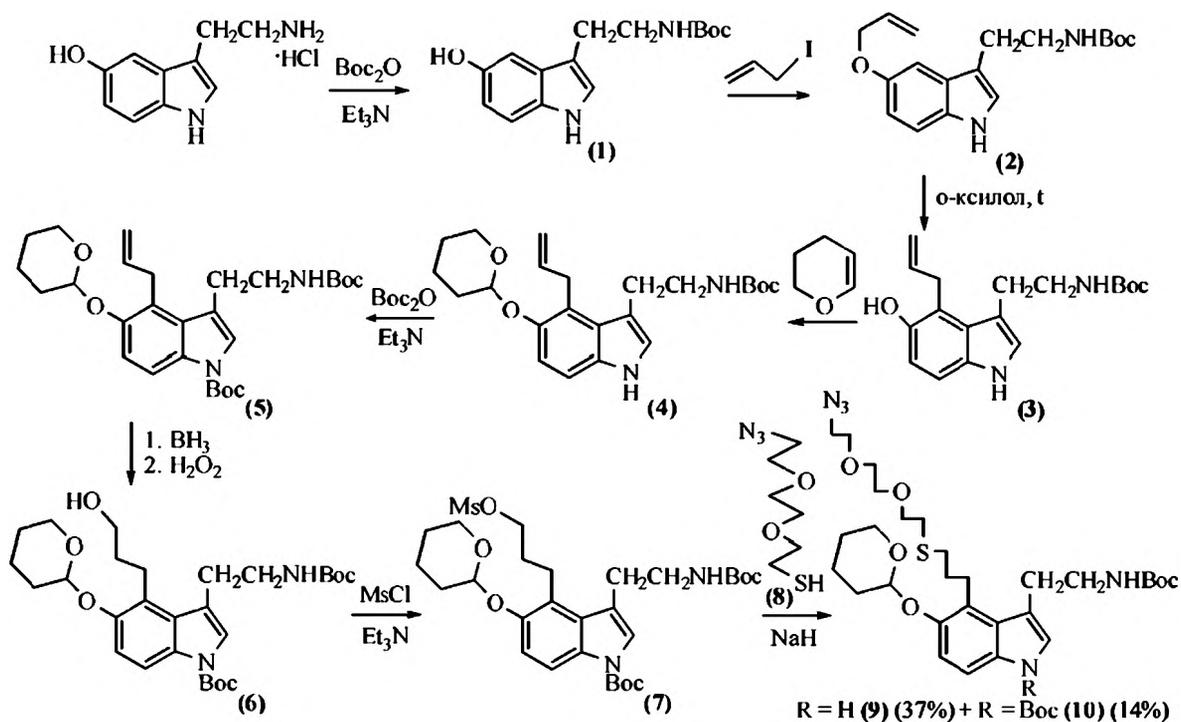
***N*-Каффеоилсеротонин (7).** К раствору 297 мг (2.15 ммоль) 3,4-дигидроксibenзальдегида в 3.0 мл безводного ДМФА добавляли 5.16 ммоль аллилбромид, 2.58 ммоль K_2CO_3 и 90 мг (0.60 ммоль) иодида натрия. Реакционную смесь нагревали 2 ч при 60 °С, затем обрабатывали 5%-ным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (3x10 мл) и 50 мл насыщенного раствора NaCl. Экстракт сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получали 459.3 мг (выход 98.0%) 3,4-диаллил-оксibenзальдегида. Его и необходимое количество малоновой кислоты растворяли в 4.2 мл безводного пиридина, содержащего 3% пиперидина. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч, затем охлаждали и выливали в смесь льда и холодного 2 М раствора соляной кислоты. Осадок отфильтровывали и растворяли в этилацетате, раствор этилацетата промывали 2 М раствором соляной кислоты, сушили и упаривали. Получали 453.7 мг (выход 82.6%) 3,4-ди-*O*-аллилкофейной кислоты. К раствору 350 мг (1.65 ммоль) гидрохлорида серотонина и 1.50 ммоль полученной кислоты в 1.5 мл ДМФА и 10 мл хлористого метилена добав-

ляли 0.23 мл (1.65 ммоль) триэтиламина, 223 мг (1.65 ммоль) 1-гидроксибензотриазола и 0.29 мл (1.65 ммоль) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли 15 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенный органический экстракт промывали последовательно 5%-ным раствором лимонной кислоты (3x20 мл), насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3x30 мл) и 50 мл насыщенного раствора NaCl. Экстракт сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получали с выходом 96.3% производное соединения (7), содержащее аллильные группы. Его растворяли в 72 мл абсолютного дегазированного ТГФ и 30 ммоль морфолина и добавляли 1 мольный процент $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Реакционную смесь зеленого цвета перемешивали при комнатной температуре, а затем по окончании реакции (контроль по ТСХ) упаривали в вакууме. К остатку добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Экстракт сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получали 422.0 мг (выход 83.3%, суммарный выход 64.9%) соединения (7) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т. пл. 98–102 °С.

Буфобутановая кислота (8). К раствору 353.1 мг (1.66 ммоль) гидрохлорида серотонина в 15 мл ДМФА и 1.5 мл пиридина добавляли 150 мг (1.51 ммоль) янтарного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток в виде масла подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2 –MeOH–AcOH 100:10: 1). Получали 258.4 мг (выход 62.0%) соединения (8).

Takahashi T., Miyazawa M. // Pharmazie. – 2011. – Vol. 66. – P. 301-305.

Трет-бутил(2-(5-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)этил)карбамат, *трет*-бутил(2-(5-(аллилокси)-1*H*-индол-3-ил)этил)карбамат, *трет*-бутил(2-(4-аллил-5-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)этил)карбамат, *трет*-бутил(2-(4-аллил-5-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-1*H*-индол-3-ил)этил)карбамат, *трет*-бутил-4-аллил-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-карбоксилат, *трет*-бутил-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-4-(3-гидроксипропил)-5-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-карбоксилат, *трет*-бутил-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-4-(3-((метилсульфонил)окси)пропил)-5-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-карбоксилат, *трет*-бутил(2-(4-(3-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этил)тио)пропил)-5-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-1*H*-индол-3-ил)этил)карбамат, *трет*-бутил-4-(3-((2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этил)тио)пропил)-3-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-1*H*-индол-1-карбоксилат



К раствору 1.0 г (4.7 ммоль) гидрохлорида серотонина в метаноле в атмосфере аргона добавляли 1.51 мл (10.3 ммоль) триэтиламина, а затем при 0 °С прибавляли по каплям раствор 1.54 г (7.05 ммоль) Boc_2O в метаноле. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, затем добавляли воду, переносили в делительную воронку и экстрагировали трижды хлористым метиленом. Объединенный органический экстракт сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{AcOEt}-\text{C}_5\text{H}_{12}$ 1:1). Выделяли 1.21 г (4.38 ммоль, выход 93%) соединения (1) (вещество желтого цвета, т. пл. 114.1–115.0 °С).

К раствору 3.33 г (12.1 ммоль) соединения (1) в ацетоне в атмосфере аргона добавляли 9.82 г (30.1 ммоль) карбоната цезия, а через 10 мин перемешивания 2.75 мл (30.1

ммоль) аллилиодида. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{AcOEt}-\text{C}_5\text{H}_{12}$ 3:7). Выделяли 2.82 г (8.91 ммоль, выход 74%) соединения (2) (вещество желтого цвета, т. пл. 88.0–88.7 °С).

Раствор 3.33 г (10.5 ммоль) соединения (2) в 100 мл *o*-ксилола кипятили в течение ночи в атмосфере аргона. Затем растворитель упаривали в вакууме, сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{AcOEt}-\text{C}_5\text{H}_{12}$ 4:6). Выделяли 2.12 г (6.72 ммоль, выход 64%) соединения (3) (вещество желтого цвета, т. пл. 120.9–121.4 °С).

К раствору 0.412 г (1.30 ммоль) соединения (3) в 65 мл хлористого метилена добавляли 49.2 мг (0.196 ммоль) *para*-толуолсульфоната пиридиния и 0.13 мл (1.4 ммоль) дигидропирана. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, затем добавляли воду и экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенный экстракт сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{AcOEt}-\text{C}_5\text{H}_{12}$ от 1:4 до 3:7). Выделяли 0.320 г (0.800 ммоль, выход 61%) соединения (4) в виде светочувствительного масла.

В сухую колбу помещали 0.104 г (0.478 ммоль) Vos_2O , 83 мг (0.68 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.19 мл (1.3 ммоль) триэтиламина, после чего приливали 8 мл абсолютного ТГФ. Раствор охлаждали до 0 °С, затем прибавляли по каплям суспензию 0.182 г (0.455 ммоль) соединения (4) в 8 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, затем добавляли воду и экстрагировали трижды хлористым метиленом. Объединенный экстракт сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{AcOEt}-\text{C}_5\text{H}_{12}$ 1:9). Выделяли 0.133 г (0.266 ммоль, выход 58%) соединения (5) в виде масла.

К раствору 0.133 г (0.266 ммоль) соединения (5) в абсолютном ТГФ добавляли при 0 °С 0.56 мл 1 М раствора VNH_3 (0.56 ммоль) в ТГФ. Через 3 ч добавляли 0.53 мл 1 М раствора гидроксида натрия (0.53 ммоль) и 0.12 мл 35%-ного раствора перекиси водорода (1.2 ммоль). Реакционную смесь оставляли на 3 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду и экстрагировали 4 раза эфиром и трижды хлористым метиленом. Объединенный органический экстракт сушили, затем упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{AcOEt}-\text{C}_5\text{H}_{12}$ 4:6). Выделяли 0.097 г (0.19 ммоль, выход 70%) соединения (6) в виде масла желтого цвета.

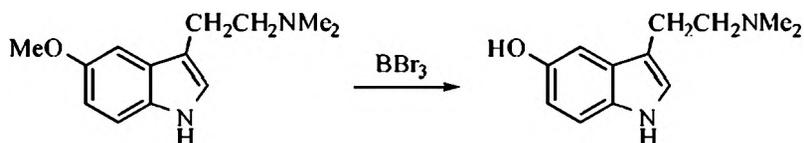
К раствору 0.144 г (0.278 ммоль) соединения (6) в 30 мл абсолютного эфира добавляли при 0 °С 77 мкл (0.56 ммоль) триэтиламина и 32 мкл (0.42 ммоль) мезилхлорида, а через 2 ч добавляли дополнительные 77 мкл (0.56 ммоль) триэтиламина и 32 мкл (0.42 ммоль) мезилхлорида. Реакционную смесь оставляли на ночь, затем разбавляли водой и экстрагировали 4 раза этилацетатом. Объединенный органический экстракт сушили, затем упаривали в вакууме досуха. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{AcOEt}-\text{C}_5\text{H}_{12}$ 3:7). Выделяли 152 мг (0.254 ммоль, выход 92%) соединения (7) в виде масла.

К раствору 98.4 мг (0.514 ммоль) соединения (8) в 0.3 мл сухого ДМФА в атмосфере аргона при 0 °С добавляли 13.2 мг (0.329 ммоль) гидроксида натрия в виде 60%-ной

суспензии в масле, а через 40 мин раствор 61.4 мг (0.103 ммоль) соединения (7) в минимальном количестве сухого ДМФА. Реакционную смесь оставляли на ночь, затем добавляли воду и экстрагировали 4 раза этилацетатом. Объединенный органический экстракт сушили, затем упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – AcOEt–C₅H₁₂ от 3:7 до 4:6). Выделяли 22.8 мг (0.0385 ммоль, выход 37%) соединения (9) и 10.2 мг (0.0147 ммоль, выход 14%) соединения (10) в виде масел.

Funder E.D., Jensen A.B., Topping T., Kodak A.L.B., Azcargorta A.R., Gothelf K.V. // *J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 77. – P. 3134-3142.

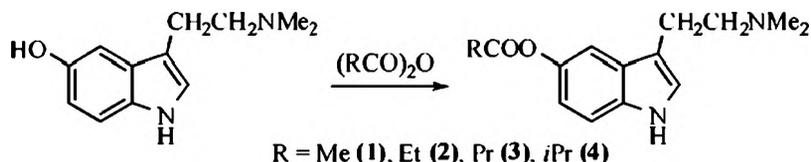
Буфотенин



К раствору 245.4 мг (1.13 ммоль) 5-метокси-*N,N*-диметилтриптамина в хлористом метиле добавляли при –15 °С 5.7 мл 1 М раствора трибромид бора (5.7 ммоль) в толуоле и смесь перемешивали при этой температуре в течение 4 ч. По окончании реакции к смеси добавляли воду со льдом, подщелачивали 30%-ным раствором NaOH до pH ~9 и экстрагировали смесью хлороформа и метанола (9:1). Экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl₃–MeOH–28%-ный водный NH₃ 92:10:1). Получали 58.5 мг (выход 24%) исходного соединения и 145.4 мг (выход 63%) буфотенина в порядке элюирования.

Somei M., Yamada F., Kurauchi T., Nagahama Y., Hasegawa M., Yamada K., Teranishi S., Sato H., Kaneko C. // *Chem. Pharm. Bull.* – 2001. – Vol. 49. – P. 87-96.

O-Ацетилбуфотенин, *O*-пропионилбуфотенин, *O*-бутаноилбуфотенин, *O*-изобутаноилбуфотенин

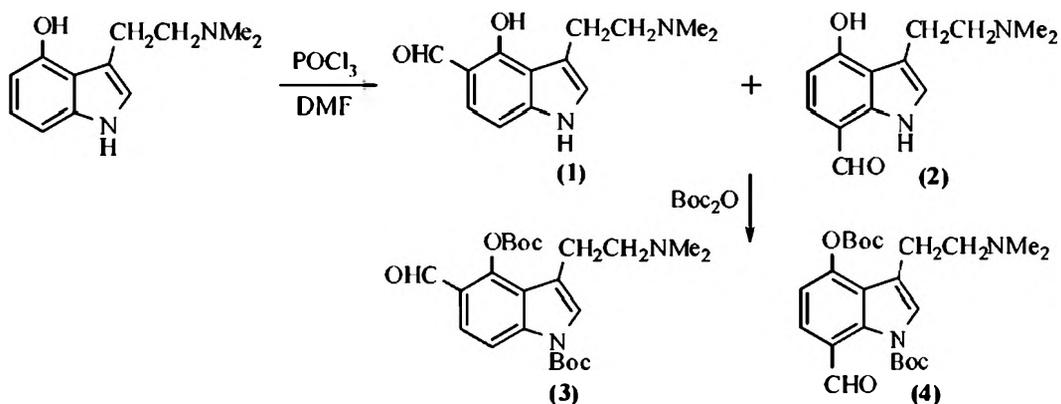


К 20 ммоль буфотенина в 11.5 мл 10%-ного раствора NaOH добавляли по каплям при перемешивании и температуре 5 °С 20 ммоль ангидрида соответствующей кислоты, а затем еще 10 мл 10%-ного раствора NaOH и перемешивание продолжали в течение 10 мин. Продукт экстрагировали хлороформом (6x15 мл), объединенный экстракт промывали водой (2x15 мл), сушили Na₂SO₄ и упаривали. Полученные с количественным выходом неочищенные основания (1)–(4) переводили в оксалаты, для чего к перемешиваемому раствору сложного эфира в серном эфире прибавляли по каплям раствор

эквимолярного количества щавелевой кислоты в том же растворителе. Получали оксалаты соединений (1) (т. пл. 158–161 °С), (2) (т. пл. 163–164 °С), (3) (т. пл. 166–167 °С) и (4) (т. пл. 186–188 °С).

Glennon R.A., Gessner P.K., Godse D.D., Kline B.J. // *J. Med. Chem.* – 1979. – Vol. 22. – P. 1414-1416.

5-Формил-4-гидрокси-*N,N*-диметилтриптамин, 7-формил-4-гидрокси-*N,N*-диметилтриптамин, 1-*трет*-бутоксикарбонил-4-*трет*-бутоксикарбонилокси-5-формил-*N,N*-диметилтриптамин, 1-*трет*-бутоксикарбонил-4-*трет*-бутоксикарбонилокси-7-формил-*N,N*-диметилтриптамин



К 96.4 мг (0.62 ммоль) POCl_3 добавляли при охлаждении 1 мл безводного ДМФА и смесь перемешивали 10 мин при комнатной температуре. К полученному вязкому раствору добавляли раствор 21.6 мг (0.11 ммоль) псилоцина в 2 мл безводного ДМФА и реакционную смесь перемешивали 23 ч при 58 °С. Реакционную смесь подщелачивали добавлением 2 М раствора NaOH при 0 °С, перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем подкисляли 1 М раствором соляной кислоты до pH ~8 и экстрагировали смесью хлороформа и метанола (19:1). Экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 –MeOH–28%-ный водный NH_3 92:10:1). Получали 6.4 мг (выход 26%) соединения (2), 6.2 мг (выход 29%) исходного соединения и 6.8 мг (выход 28%) соединения (1) в порядке элюирования.

Раствор 10.4 мг (0.045 ммоль) соединения (1), 5.6 мг (0.046 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.04 мл (0.17 ммоль) Boc_2O в 1 мл хлористого метилена перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 –MeOH 19:1). После перекристаллизации выделенного продукта из гексана получали 15.1 мг (выход 78%) соединения (3) в виде бесцветных призм, т. пл. 109–111 °С.

Раствор 6.0 мг (0.026 ммоль) соединения (2), 3.0 мг (0.025 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 0.05 мл (0.22 ммоль) Boc_2O в 1 мл хлористого метилена перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаточное масло подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элю-

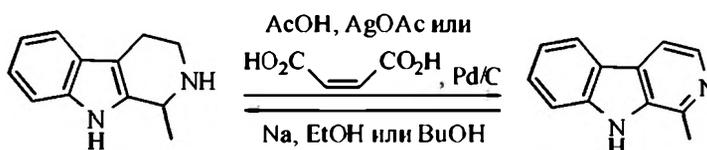
ент – CHCl_3 – MeOH 19:1). После перекристаллизации выделенного продукта из гексана получали 7.4 мг (выход 66%) соединения (4) в виде бесцветного масла.

Yamada F., Tamura M., Hasegawa A., Somei M. // Chem. Pharm. Bull. – 2002. – Vol. 50. – P. 92-99.

7.3. Превращения производных β -карболина

7.3.1. Превращения гармана и его производных

Гарман, элеагнин



Смесь 2 г элеагнина, 1.5 г ледяной уксусной кислоты, 10 мл воды и 12 г ацетата серебра нагревали в ампуле при 180 °С в течение 8 ч. После вскрытия ампулы ее содержимое отфильтровывали от металлического серебра, обрабатывали аммиаком и экстрагировали эфиром. Эфирный раствор сушили поташом, затем упаривали. К остатку добавляли небольшое количество бензола, образовавшиеся кристаллы отсасывали и несколько раз перекристаллизовывали из бензола. Получали ~1 г гармана в виде крупных, слегка окрашенных кристаллов, т. пл. 233–234 °С.

В другом варианте к перемешиваемому раствору 0.53 г (4.57 ммоль) малеиновой кислоты в 120 мл воды при комнатной температуре добавляли 0.85 г (4.57 ммоль) элеагнина, смесь перемешивали до растворения твердого вещества, затем добавляли 0.85 г Pd/C. Реакционную смесь кипятили 8 ч, затем охлаждали, фильтровали и осадок тщательно промывали водой. Фильтрат и промывки подщелачивали водным NaOH до pH 9 и экстрагировали хлористым метиленом (3x50 мл). Объединенный экстракт промывали 100 мл насыщенного раствора NaCl, сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Получали 0.50 г (выход 60%) гармана в виде вещества белого цвета, т. пл. 244–245 °С.

К кипящему раствору 1 г гармана в 70 мл абсолютного этанола прибавляли 6 г металлического натрия. После растворения всего натрия раствор подкисляли 15%-ным раствором соляной кислоты. Спирт отгоняли в вакууме, остаток подщелачивали 30%-ным раствором гидроксида натрия и экстрагировали эфиром. Экстракт сушили поташом, затем растворитель упаривали. Кристаллический остаток перекристаллизовывали из смеси спирта с водой. Получали 0.35 г элеагнина в виде кристаллов желтоватого цвета, т. пл. 179–180 °С.

В другом варианте к горячему (только что кипевшему) раствору 15.0 г (0.0825 моль) гармана в 750 мл абсолютного *n*-бутилового спирта быстро добавляли при интенсивном перемешивании 60 г металлического натрия. После полного растворения натрия

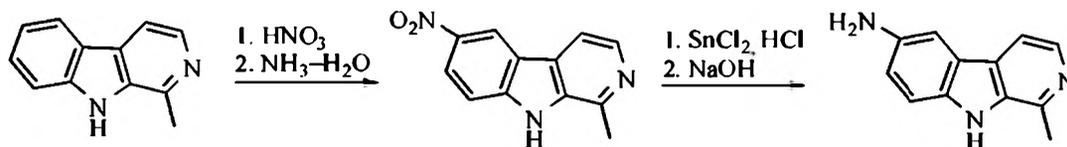
горячий бесцветный раствор сразу выливали в стакан, содержащий 2 кг льда и 300 мл охлажденной концентрированной соляной кислоты. Бутанол отгоняли с паром, оставшийся водный раствор подщелачивали и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт тщательно сушили поташом, фильтровали, а затем к нему добавляли раствор хлороводорода в эфире. Выпавшую соль растворяли в воде, раствор нагревали с активированным углем, фильтровали и добавляли водный аммиак. Получали 11.8 г (выход 77%) элеагнина в виде кристаллов белого цвета. т. пл. 179–181 °С.

Меньшиков Г.П., Гуревич Е.Л., Самсонова Г.А. // *Ж. общ. хим.* – 1950. – Т. 20, Вып. 10. – С. 1927-1928.

Gray A.P., Spinner E.E., Cavallito C.J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – Vol. 76. – P. 2792-2797.

Song H., Liu Y., Liu Y., Wang L., Wang Q. // *J. Agric. Food Chem.* – 2014. – Vol. 62. – P. 1010-1018.

6-Нитрогарман, 6-аминогарман



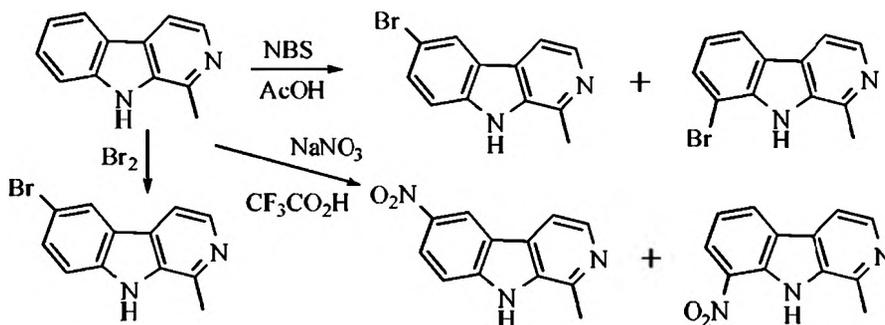
Сырой гарман медленно добавляли при перемешивании к концентрированной азотной кислоте (10 мл кислоты на 1 г гармана), поддерживая температуру реакционной массы ниже 40 °С. По мере реакции гарман растворяется и выпадает светло-желтый осадок. После добавления гармана реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем фильтровали. Осадок суспендировали в разбавленный водный раствор аммиака, сырой продукт отфильтровывали и растворяли в минимальном количестве горячего пиридина. При охлаждении раствора наблюдали выпадение игл желтого цвета. Кристаллы отделяли, маточник упаривали вдвое, получали дополнительную порцию кристаллов в виде игл. Общий выход 6-нитрогармана примерно 57%. После перекристаллизации из этанола получали продукт с т. пл. 299–300 °С.

Оставшуюся после отделения соли азотную кислоту разбавляли водой, при этом выпадал осадок желтого цвета. Его отделяли и обрабатывали водным аммиаком. Выделяли 8-нитрогарман, после его перекристаллизации из этанола т. пл. 209–210 °С. Он также был выделен из пиридинового маточника при разбавлении его водой, общий выход 19.5%.

К раствору 2.2 г дигидрата хлорида олова в 2.5 мл концентрированной соляной кислоты и 10 мл воды добавляли 0.5 г 6-нитрогармана. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем охлаждали баней со льдом. Осадок желтовато-зеленого цвета отфильтровывали и суспендировали в избыток 10%-ного раствора гидроксида натрия. Сырой продукт отфильтровывали и промывали водой. Получали 0.35 г (выход 80%) 6-аминогармана. После перекристаллизации получали продукт в виде кристаллов светло-коричневого цвета, т. пл. 269–271 °С.

Snyder H.R., Parmeter S.M., Katz L. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1948. – Vol. 70. – P. 222-225.

6-Бромгарман, 8-бромгарман, 6-нитрогарман, 8-нитрогарман



К раствору 0.4 г гармана в 25 мл хлороформа приливали раствор 0.3 г брома в 5 мл хлороформа. Выпавший осадок отфильтровывали, выделяли 0.64 г 6-бромгармана. Строение соединения было доказано сравнением с продуктом, полученным из 6-аминогармана.

К раствору 0.20 г (1.10 ммоль) гармана 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.20 г (1.10 ммоль) *N*-бромсукцинимид при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем упаривали в вакууме, добавляли водный раствор бикарбоната натрия до pH 10 и экстрагировали хлористым метиленом (4x20 мл). Объединенный экстракт сушили Na₂SO₄, затем упаривали в вакууме. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂–MeOH от 40:1 до 20:1). Выделяли 0.24 г (выход 83%) 6-бромгармана (вещество белого цвета, т. пл. 256–257 °С) и 0.05 г (выход 17%) 8-бромгармана (вещество желтого цвета, т. пл. 201–204 °С).

К смеси 0.40 г (2.20 ммоль) гармана и 0.93 г (10.99 ммоль) нитрата натрия прибавляли по каплям при 0 °С 20 ммоль трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли водный раствор бикарбоната натрия до pH ~10 и экстрагировали хлористым метиленом (3x20 мл). Объединенный экстракт сушили Na₂SO₄, затем упаривали в вакууме. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂–MeOH 20:1). Выделяли 0.30 г (выход 60%) 6-нитрогармана (вещество бледно-желтого цвета, т. пл. >300 °С) и 0.06 г (выход 12%) 8-нитрогармана (вещество желтого цвета, т. пл. 207–210 °С).

Ломакин А.Н. // Ж. общ. хим. – 1968. – Т. 38, Вып. 3. – С. 675-676.

Song H., Liu Y., Liu Y., Wang L., Wang Q. // J. Agric. Food Chem. – 2014. – Vol. 62. – P. 1010-1018.

6-Хлоргарман, 8-хлоргарман, 6-хлорногарман, 8-хлорногарман



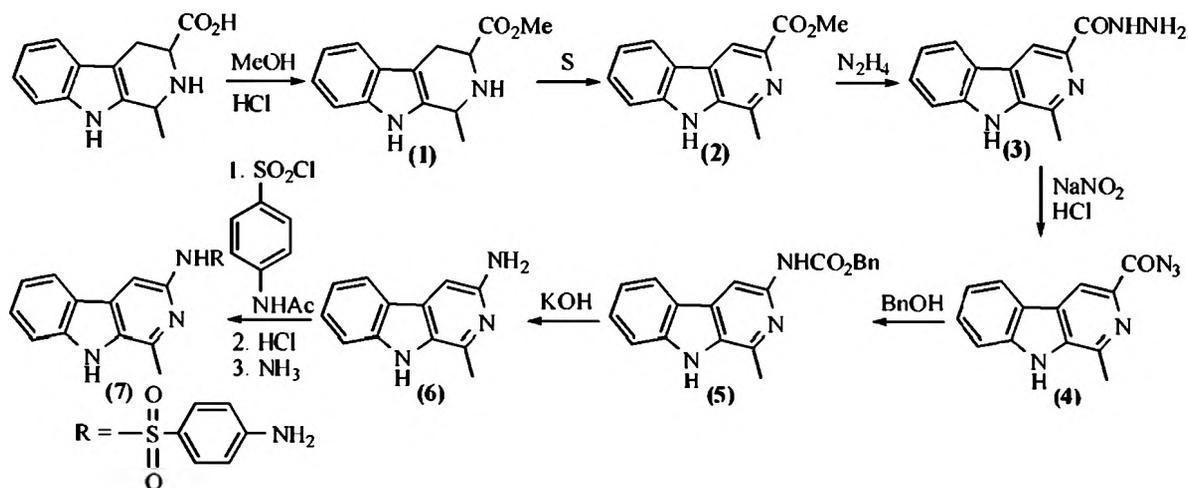
Раствор 18 мл гипохлорита натрия (содержание хлора >2.5%) добавляли при охлаждении по каплям к перемешиваемому раствору 910 мг (5 ммоль) гармана в 30 мл этано-

ла. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 7 ч, затем растворитель упаривали и к остатку добавляли 200 мл хлористого метилена. Нерастворившийся остаток отфильтровывали, фильтрат промывали насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Смесь изомеров разделяли методом ВЭЖХ на силикагеле (элюент – AcOEt–C₆H₄ 1:2 и 70%-ный водный метанол). Получали 650 мг (выход 60%; т. пл. 246–248 °С) 6-хлоргармана и 215 мг (выход 20%; т. пл. 216–217 °С) 8-хлоргармана.

Аналогично проводили хлорирование 840 мг (5 ммоль) норгармана (β-карболина) в 18 мл уксусной кислоты и 50 мл этанола. Получали 352 мг (выход 35%; т. пл. 235 °С (с разложением)) 6-хлорноргармана и 150 мг (выход 15%; т. пл. 198–199 °С) 8-хлорноргармана.

Nakano K., Suyama K., Fukazawa H., Uchida M.00, Wakabayashi K., Shiozawa T., Terao Y. // Mutat. Res. – 2000. – Vol. 470. – P. 141-146.

Метилловый эфир 1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин-3-карбоновой кислоты, метилловый эфир 1-метил-β-карболин-3-карбоновой кислоты, гидразид 1-метил-β-карболин-3-карбоновой кислоты, азид 1-метил-β-карболин-3-карбоновой кислоты, 3-(бензилоксикарбонил)амино-1-метил-β-карболин, 3-аминогарман, 3-сульфаниламидогарман



Суспензию 10 г 1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин-3-карбоновой кислоты (продукт взаимодействия триптофана и ацетальдегида) в 75 мл абсолютного метанола насыщали сухим хлороводородом. Реакционную смесь кипятили 1 ч, затем упаривали и охлаждали. Осадок гидрохлорида метилового эфира отфильтровывали, суспендировали в воде и обрабатывали избытком насыщенного раствора бикарбоната натрия. Продукт экстрагировали эфиром, экстракт сушили сульфатом магния, затем упаривали. Остаток перекристаллизовывали из метанола, получали с выходом 81% эфир (1), т. пл. 129–130 °С.

В колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником, помещали 15.28 г соединения (1), 4.16 г серы и 100 мл сухого ксилола. Реакционную смесь кипятили 4.5 ч, затем постепенно охлаждали до 5 °С. Осадок розового цвета отсасывали, промывали

40 мл холодного ксилола и тщательно легким петролейным эфиром. Получали 12.69 г (выход 85%) эфира (2), т. пл. 246–248 °С (с разложением).

Смесь 10 г соединения (2), 50 мл гидразин-гидрата (СОВ 85%), 100 мл *n*-амилового спирта и 28 мл абсолютного этанола кипятили 4 ч. Реакционную смесь помещали на ночь в холодильник (температура 5 °С). Иглы желтовато-коричневого цвета отфильтровывали, промывали холодной водой и эфиром. Получали 9.0 г (выход 90%) соединения (3), т. пл. 295 °С (с разложением).

К раствору 4.16 г соединения (3) в 200 мл воды и 2.5 мл концентрированной соляной кислоты добавляли при ~0 °С охлажденный раствор 1.38 г нитрита натрия в 5 мл воды. Смесь оставляли при этой температуре на 15 мин, время от времени перемешивая, затем нейтрализовали избытком насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученную таким образом пастообразную суспензию фильтровали (несмотря на технические сложности этот метод оказался лучшим для выделения твердого азида), осадок промывали холодной водой и эфиром и сушили до постоянного веса в вакууме. Получали азид (4) с почти количественным выходом и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

В колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальцевой трубкой, помещали 4.27 г азид (4), 40 мл сухого ксилола и 4.0 мл свежеперегнанного бензилового спирта. Реакционную смесь нагревали при 120 °С (масляная баня) в течение 0.5 ч, затем охлаждали и помещали на ночь в холодильник. Затем продукт отфильтровывали, промывали холодным ксилолом и легким петролейным эфиром и сушили. Получали 4.48 г (выход 81%) соединения (5), т. пл 188–190 °С.

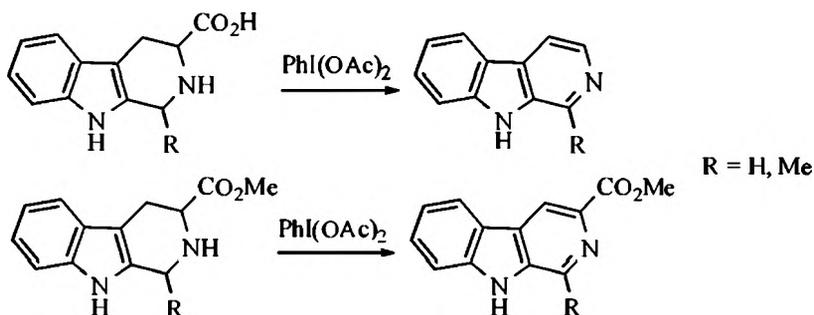
Смесь 9.75 г соединения (5), 50 мл диэтиленгликоля, 8.35 мл воды и 8.35 г гидроксида калия помещали в колбу емкостью 200 мл с воздушным холодильником и нагревали (температура масляной бани 160 °С) при перемешивании в течение 0.5 ч. После охлаждения содержимое колбы выливали в 325 мл воды со льдом, полученную смесь оставляли на 1.5 ч в бане со льдом, а затем фильтровали. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из водного этанола и сушили. Получали 4.80 г (выход 83%) 3-аминогармана (6), т. пл. 226–227 °С.

Смесь 3.72 г соединения (6), 48 мл безводного пиридина и 4.55 г *N*-ацетилсульфанилхлорида кипятили 3 ч, затем выливали в 700 мл холодной воды. Полученную смесь оставляли на 1 ч в бане со льдом, а затем фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали холодной водой и влажным (7.24 г) суспендировали в 207 мл 12%-ного раствора соляной кислоты. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 35 мин, затем фильтровали. Остаток, оставшийся на фильтре, кипятили 15 мин с 30 мл разбавленной соляной кислоты. После фильтрования этой смеси кислые фильтраты объединяли, охлаждали и подщелачивали концентрированным раствором аммиака. Полученный щелочной раствор помещали на 1 ч в баню со льдом, затем фильтровали. Кристаллы желтого цвета отфильтровывали и перекристаллизовывали из водного пиридина. Получали 3.70 г (выход 57%) соединения (7), т. пл. 301–302 °С (с разложением).

Snyder H.R., Hansch C.H., Katz L., Parmeter S.M., Spaeth E.C. // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70. – P. 219-221.

Snyder H.R., Parmeter S.M., Walker H.G. // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70. – P. 237-239.

Норгарман, гарман, метиловый эфир β -карболин-3-карбоновой кислоты, метиловый эфир 1-метил- β -карболин-3-карбоновой кислоты

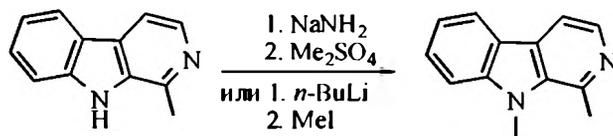


К перемешиваемому раствору 1 ммоль 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболин-3-карбоновой кислоты в ДМФА добавляли 2 ммоль диацетата иодбензола и полученную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ) добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl , сушили сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь этилацетата и гексана). Получали норгарман (выход 77%; т. пл. 193–196 °C; $R_f = 0.43$ (AcOEt)) или гарман (выход 76%; т. пл. 229–231 °C; $R_f = 0.51$ (AcOEt)).

Аналогично из метилового эфира 1,2,3,4-тетрагидро- β -карболин-3-карбоновой кислоты получали метиловый эфир β -карболин-3-карбоновой кислоты (выход 82%; т. пл. 247–249 °C; $R_f = 0.41$ (AcOEt)) или метиловый эфир 1-метил- β -карболин-3-карбоновой кислоты (выход 80%; т. пл. 243–244 °C; $R_f = 0.42$ (AcOEt)).

Kamal A., Tangella Y., Manasa K.L., Sathish M., Srinivasulu V., Chetnac J., Alarifi A. // Org. Biomol. Chem. – 2015. – Vol. 13. – P. 8652-8662.

1,9-Диметил- β -карболин (9-метилгарман)

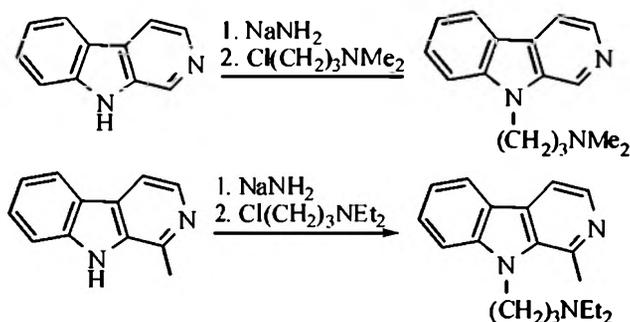


К суспензии 14.56 г (0.08 моль) гармана в 400 мл сухого толуола добавляли 3.2 г (0.082 моль) амида натрия. Смесь кипятили при перемешивании 14 ч до прекращения выделения аммиака, прибавляли по каплям раствор 10.08 г (0.08 моль) диметилсульфата в 25 мл сухого бензола и реакционную смесь кипятили при перемешивании еще 4 ч. После охлаждения добавляли воду, органический слой отделяли, промывали водой и экстрагировали 3%-ным раствором серной кислоты. Кислый экстракт нагревали с активированным углем, затем фильтровали и подщелачивали карбонатом натрия до pH 8. Продукт извлекали эфиром, экстракт сушили, затем упаривали. Остаток перекристаллизовывали дважды из смеси бензола и гексана. Получали 3.7 г (выход 23%) продукта, т. пл. 100–102 °C.

В другом варианте к раствору 100 мг (0.55 ммоль) гармана в 5 мл абсолютного ТГФ добавляли медленно при перемешивании и температуре $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0.34 мл 1.6 М раствора *n*-бутиллития (0.55 ммоль), а затем раствор 0.034 мл (0.55 ммоль) иодметана в 1 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду и экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток (136 мг) очищали колоночной хроматографией на 10 г силикагеля (элюент – этилацетат), выделяли 90 мг (выход 83.5%) 9-метилгармана. После перекристаллизации из смеси пентана и эфира получали продукт в виде бесцветных игл с т. пл. $104\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Gray A.P., Spinner E.E., Cavallito C.J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – Vol. 76. – P. 2792-2797.
Seki H., Hashimoto A., Hino T. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1993. – Vol. 41. – P. 1169-1172.

**9-(3-Диметиламинопропил)- β -карболин,
9-(3-диэтиламинопропил)-1-метил- β -карболин**

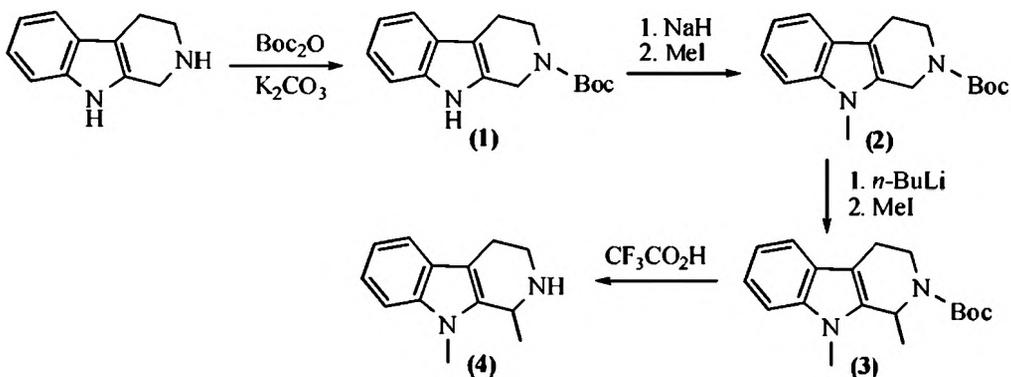


К суспензии 8.4 г (0.050 моль) норгармана в 100 мл сухого толуола добавляли 2.0 г (0.051 моль) амида натрия. Смесь перемешивали при $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч, затем прибавляли по каплям раствор 6.0 г (0.049 моль) 3-диметиламино-1-пропилхлорида в 20 мл сухого толуола и реакционную смесь кипятили при перемешивании 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду, органический слой отделяли, промывали водой и экстрагировали разбавленной серной кислотой. Кислый экстракт отделяли, подщелачивали карбонатом калия и продукт извлекали эфиром. Эфирный экстракт сушили, затем упаривали. Масляный остаток перегоняли в вакууме (0.5 мм рт. ст.) при $169\text{--}172\text{ }^{\circ}\text{C}$. Получали 5.6 г (выход 45%) 9-(3-диметиламинопропил)- β -карболина.

Суспензию 7.3 г (0.04 ммоль) гармана и 1.6 г (0.041 ммоль) амида натрия в 200 мл сухого ксилола кипятили при перемешивании в течение 13 ч. затем прибавляли по каплям раствор 6.0 г (0.04 моль) 3-диэтиламино-1-пропилхлорида в 10 мл сухого ксилола и реакционную смесь кипятили при перемешивании 3 ч. После охлаждения добавляли воду, органический слой отделяли, промывали водой и экстрагировали разбавленной серной кислотой. Кислый экстракт подщелачивали карбонатом калия до pH 8 и продукт извлекали эфиром. Эфирный экстракт промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали. Масляный остаток перегоняли в вакууме (0.1 мм рт. ст.) при $167\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$. Получали 7.0 г (выход 60%) 9-(3-диэтиламинопропил)-1-метил- β -карболина.

Gray A.P., Spinner E.E., Schlieper D.C., Cavallito C.J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – Vol. 77. – P. 3533-3536.

**2-Трет-бутоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин,
2-трет-бутоксикарбонил-9-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин,
2-трет-бутоксикарбонил-1,9-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин,
9-метилэлеагнин**



Смесь 2.5 г (15 ммоль) 1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина (норэлеагнина), 4.0 мл (17 ммоль) Boc_2O и 2.4 г (17 ммоль) карбоната калия в 25 мл изопропанола и 31 мл воды перемешивали при комнатной температуре 17 ч. Реакционную смесь выливали в смесь этилацетата и воды. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетата и гексана (1:1). Получали 3.9 г (выход 98%) соединения (1) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 151 °С.

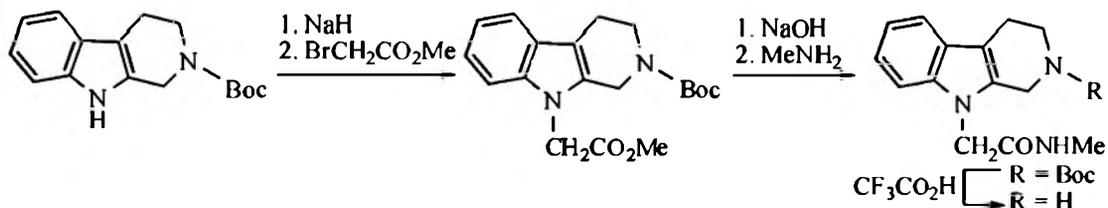
К 60 мг (СОВ 60%, 1.5 ммоль) гидрида натрия в абсолютном ТГФ добавляли при 0 °С раствор 272 мг (1 ммоль) соединения (1) в абсолютном ТГФ, а затем при комнатной температуре 0.1 мл (1.5 ммоль) иодметана. Через 30 мин добавляли воду и экстрагировали эфиром. Объединенный органический экстракт промывали насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – петролейный эфир– AcOEt 9:1). Выделяли 258 мг (выход 90%) соединения (2) (аморфное вещество, т. пл. 100–102 °С; $R_f = 0.30$).

К раствору 200 мг (0.70 ммоль) соединения (2) в 3 мл ТГФ при –50 °С добавляли 0.34 мл 2.5 М раствора *n*-бутиллития (0.84 ммоль) в гексане, а через 2 мин 0.07 мл (1.05 ммоль) иодметана. Реакционную смесь выдерживали 16 ч при комнатной температуре, затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали эфиром. Объединенный органический экстракт промывали насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – петролейный эфир– AcOEt 9:1). Выделяли 189 мг (выход 90%) соединения (3) в виде масла ($R_f = 0.40$).

К 100 мг (0.33 ммоль) соединения (3) в 1.4 мл хлористого метилена добавляли 0.25 мл (3.3 ммоль) трифторуксусной кислоты и реакционную смесь кипятили 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли воду, подщелачивали 2 М раствором NaOH до pH ~10 и экстрагировали хлористым метиленом. Объединенный органический экстракт сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2 – MeOH 9:1). Выделяли 65 мг (выход 98%) 9-метилэлеагнина (4) в виде масла ($R_f = 0.55$).

Cochrane E.J., Hassall L.A., Coldham I. // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – P. 5964-5969.
 Kikuchi C., Ando T., Watanabe T., Nagaso H., Okuno M., Hiranuma T., Koyama M. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 2197-2206.

2-Трет-бутоксикарбонил-9-метоксикарбонилметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, 2-трет-бутоксикарбонил-9-метилкарбамоилметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, трифторацетат 9-метилкарбамоилметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина



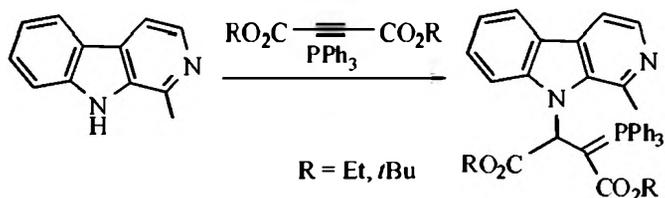
Смесь 0.99 г (3.6 ммоль) 2-трет-бутоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина и 0.22 г (СОВ 55%, 5.0 ммоль) гидрида натрия в 12 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре 30 мин. затем прибавляли по каплям 0.52 мл (5.5 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 17 ч, затем добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – C₆H₁₄-AcOEt 1:3), получали 0.96 г (выход 77%) 2-трет-бутоксикарбонил-9-метоксикарбонилметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина в виде твердого вещества.

Смесь 0.62 г (1.8 ммоль) 2-трет-бутоксикарбонил-9-метоксикарбонилметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина, 5 мл 2.7 М раствора NaOH и 10 мл ТГФ перемешивали при комнатной температуре 17 ч. К реакционной смеси прибавляли по каплям 10 мл 1 М раствора соляной кислоты и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. К остатку добавляли 560 мг (2.7 ммоль) 1,3-дициклогексилкарбодиимида и 370 мг (2.7 ммоль) 1-гидроксibenзотриазола в 12 мл ацетонитрила. Смесь перемешивали при комнатной температуре 2ч, затем добавляли при 0 °С 2.0 мл 40%-ного водного раствора метиламина (23 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре еще 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и упаривали, Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl₃-MeOH 30:1). Получали 0.54 г (выход 88%) 2-трет-бутоксикарбонил-9-метилкарбамоилметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина в виде твердого вещества.

Смесь 0.54 г (1.6 ммоль) 2-трет-бутоксикарбонил-9-метилкарбамоилметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина, 1 мл анизол и 1 мл трифторуксусной кислоты в 10 мл хлороформа перемешивали при комнатной температуре 17 ч. По окончании реакции смесь упаривали, остаток промывали ацетоном и диизопропиловым эфиром. Получали 0.47 г (выход 89%) трифторацетата 9-метилкарбамоилметил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина в виде твердого вещества.

Kikuchi C., Ando T., Watanabe T., Nagaso H., Okuno M., Hiranuma T., Koyama M. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 2197-2206.

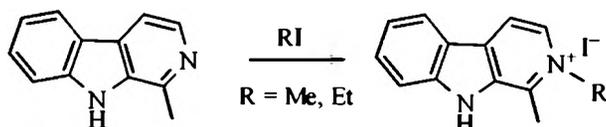
Диэтиловый эфир 2-(гарман-9-ил)-3-(трифенилфосфоранилиден)бутандиовой кислоты, ди-*tert*-бутиловый эфир 2-(гарман-9-ил)-3-(трифенилфосфоранилиден)бутандиовой кислоты



К перемешиваемому раствору 0.26 г (1 ммоль) трифенилфосфина и 0.18 г (1 ммоль) гармана в 10 мл сухого этилацетата прибавляли по каплям (~10 мин) при $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствор 1 ммоль диэтилового или ди-*tert*-бутилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты в 4 мл сухого этилацетата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, затем фильтровали и сырой продукт перекристаллизовывали из этилацетата. Получали диэтиловый эфир (выход 93%; бесцветные кристаллы, т. пл. $126\text{--}127\text{ }^{\circ}\text{C}$) или ди-*tert*-бутиловый эфир (выход 95%; бесцветные кристаллы, т. пл. $150\text{--}152\text{ }^{\circ}\text{C}$) 2-(гарман-9-ил)-3-(трифенилфосфоранилиден)бутандиовой кислоты.

Khorassani S.M.H., Maghsoodlou M.T., Hazeri N., Nassiri M., Marandi G., Shahzadeh A.G. // Phosphorus Sulfur Silicon Related Elements. – 2006. – Vol. 181. – P. 567-572.

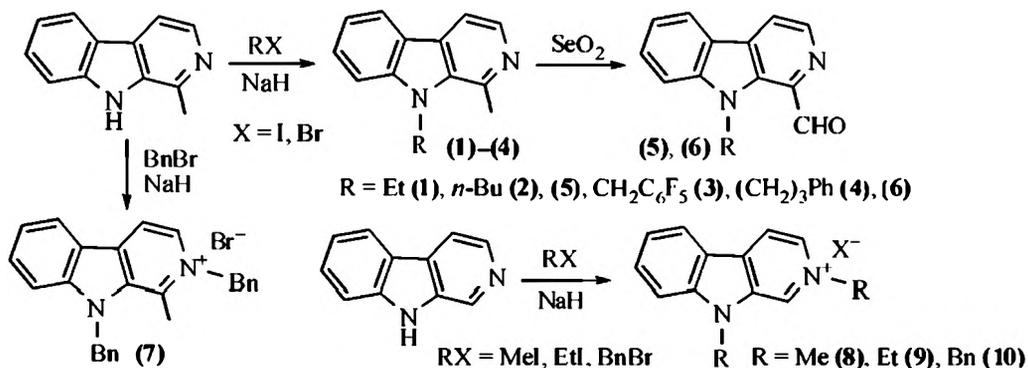
1,2-Диметил- β -карболин-2-иум иодид,
2-этил-1-метил- β -карболин-2-иум иодид



К раствору 0.27 ммоль гармана в 2 мл ацетонитрила добавляли при комнатной температуре 0.54 ммоль (2 экв.) иодметана или иодэтана. Полученную суспензию нагревали при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 4 ч, затем упаривали. Твердый остаток промывали холодным эфиром, отфильтровывали и сушили в вакууме. Получали 1,2-диметил- β -карболин-2-иум иодид (выход 85%; вещество бледно-желтого цвета, т. пл. $272\text{--}273\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением)) и 2-этил-1-метил- β -карболин-2-иум иодид (выход 75%; вещество бледно-желтого цвета, т. пл. $308\text{--}310\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением)).

Torres J.M., Lira A.F., Silva D.R., Guizzo L.M., Santanna C.M.R., Kummerle A.E., Rumjanek V.M. // Phytochem. – 2012. – Vol. 81. – P. 24-30.

9-Этил-1-метил-β-карболин, 9-*n*-бутил-1-метил-β-карболин, 9-(2',3',4',5',6'-пентафтор)бензил-1-метил-β-карболин, 9-(3-фенилпропил)-1-метил-β-карболин, 9-*n*-бутил-β-карболин-1-карбоксальдегид, 9-(3-фенилпропил)-β-карболин-1-карбоксальдегид, 2,9-дибензил-1-метил-β-карболин-2-иум бромид, 2,9-диметил-β-карболин-2-иум иодид, 2,9-диэтил-β-карболин-2-иум иодид, 2,9-дибензил-β-карболин-2-иум бромид



Соединения (1)–(4). Смесь 1.82 г (10 ммоль) гармана и 60 мл безводного ДМФА перемешивали при комнатной температуре до образования прозрачного раствора, затем добавляли 0.6 г (СОВ 60%, 15 ммоль) гидрида натрия и 2.5 мл (30 ммоль) иодэтана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем выливали в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Масляный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Получали 1.7 г (выход 81%) соединения (1) в виде масла желтого цвета.

Смесь 1.82 г (10 ммоль) гармана и 60 мл безводного ДМФА перемешивали при комнатной температуре до образования прозрачного раствора, затем добавляли 0.6 г (СОВ 60%, 15 ммоль) гидрида натрия и 6 мл (50 ммоль) *n*-бутилиодида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем обрабатывали как описано выше для (1). Получали 1.8 г (выход 76%) соединения (2) в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 124–126 °С (из эфира).

Аналогично из 1.82 г (10 ммоль) гармана и 3 мл (20 ммоль) α-бром-2,3,4,5,6-пентафтортолуола получали 2.8 г (выход 77%) соединения (3) в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 195–196 °С (из эфира). Из 1.82 г (10 ммоль) гармана и 6 мл (40 ммоль) 1-бром-3-фенилпропана после кипячения в течении 2 ч и описанной выше обработки получали 2.4 г (выход 80%) соединения (4) в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 119–120 °С (из эфира).

Соединения (5), (6). К раствору 5 ммоль соединения (2) или (4) в 100 мл диоксана добавляли 10 ммоль диоксида селена. Суспензию кипятили 2 ч, по окончании реакции (контроль по ТСХ) смесь охлаждали и фильтровали через слой цеолита. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из ацетона или смеси ацетона и петролейного эфира. Получали соединения (5) (выход 65%) и (6) (выход 68%) в виде твердых веществ белого цвета.

Соединения (7)–(10). Смесь 1.82 г (10 ммоль) гармана и 50 мл безводного ДМФА перемешивали при комнатной температуре до образования прозрачного раствора, затем добавляли 0.6 г (COB 60%, 15 ммоль) гидрида натрия и 5 мл (40 ммоль) бензилбромид. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 60 °С, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Твердый остаток желтого цвета перекристаллизовывали из этанола. получали 3.6 г (выход 72%) соединения (7) в виде кристаллов золотистого цвета, т. пл. >270 °С.

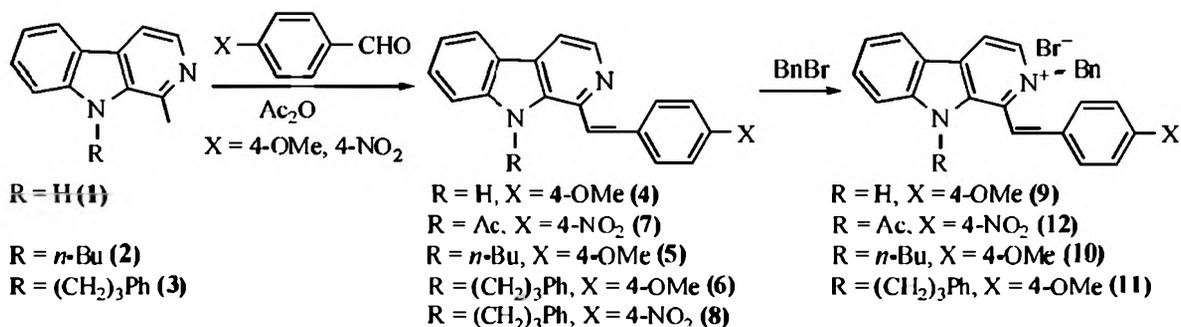
Смесь 0.84 г (5 ммоль) норгармана и 30 мл безводного ДМФА перемешивали при комнатной температуре до образования прозрачного раствора, затем добавляли 0.6 г (COB 60%, 15 ммоль) гидрида натрия и 2 мл (30 ммоль) иодметана. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 60 °С, затем обрабатывали как описано выше для соединения (7). Получали 1.2 г (выход 73%) соединения (8) в виде кристаллов желтого цвета, т. пл. >270 °С.

Аналогично из 0.84 г (5 ммоль) норгармана и 2.5 мл (30 ммоль) иодэтана после нагревания при 60 °С в течение 2 ч и обработки получали 1.1 г (выход 63%) соединения (9) в виде кристаллов желтого цвета, т. пл. 214–215 °С. Из 1.68 г (10 ммоль) норгармана и 5 мл (40 ммоль) бензилбромид после нагревания при 60 °С в течение 2 ч и обработки получали 3.6 г (выход 76%) соединения (10) в виде кристаллов золотистого цвета, т. пл. >270 °С.

Cao R, Chen H., Peng W., Ma Y., Hou X., Guan H., Liu X., Xu A. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40. – P. 991-1001.

Chen Z., Cao R, Shi B., Guo L., Sun J., Ma Y., Fan W., Song H. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 5127-5137.

1-(4-Метоксистирил)-β-карболин, 1-(4-метоксистирил)-9-бутил-β-карболин, 1-(4-метоксистирил)-9-(3-фенилпропил)-β-карболин, 1-(4-нитростирил)-9-ацетил-β-карболин, 1-(4-нитростирил)-9-(3-фенилпропил)-β-карболин, 1-(4-метоксистирил)-2-бензил-β-карболин-2-иум бромид, 1-(4-метоксистирил)-2-бензил-9-бутил-β-карболин-2-иум бромид, 1-(4-метоксистирил)-2-бензил-9-(3-фенилпропил)-β-карболин-2-иум бромид, 1-(4-нитростирил)-2-бензил-9-ацетил-β-карболин-2-иум бромид



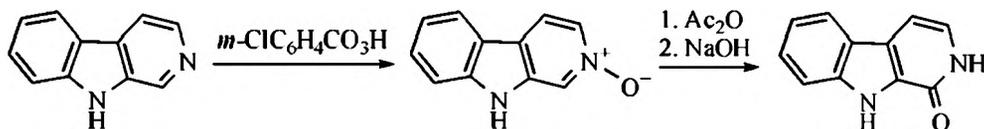
Соединения (4)–(8). Смесь 10 ммоль соединения (1)–(3), 50 мл уксусного ангидрида и 50 ммоль альдегида кипятили в течение 24–48 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь выливали в 200 мл ледяной воды, подщелачивали бикарбо-

натом натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в этаноле, подкисляли концентрированной соляной кислотой и растворители упаривали в вакууме. Остаток в виде масла кристаллизовали из ацетона, полученный твердый остаток растворяли в воде. Раствор подщелачивали бикарбонатом натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Масляный остаток кристаллизовался при стоянии. Получали соединения (4) (выход 12%; вещество желтого цвета, т. пл. 215–217 °С), (5) (выход 45%; вещество желтого цвета, т. пл. 250–252 °С), (6) (выход 53%; вещество желтого цвета, т. пл. 136–137 °С), (7) (выход 56%; вещество желтого цвета, т. пл. 200–201 °С) и (8) (выход 65%; вещество желтого цвета, т. пл. 179–180 °С). При взаимодействии соединения (1) с 4-нитробензальдегидом получался именно 1-(4-нитростирил)-9-ацетил- β -карболин (7).

Соединения (9)–(12). Смесь 2 ммоль соединения (4)–(7) и 10 ммоль бензилбромида в 50 мл этилацетата кипятили 8–20 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок желтого цвета отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Получали соединения (9) (выход 48%; т. пл. 147.6–148.9 °С), (10) (выход 46%; т. пл. 197–198 °С), (11) (выход 60%; т. пл. 207–209 °С) и (12) (выход 76%; т. пл. >250 °С) в виде твердых веществ желтого цвета.

Zhang X.-F., Sun R.-Q., Jia Y.-F., Chen Q., Tu R.-F., Li K.-K., Zhang X.-D., Du R.-L., Cao R.-H. // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 33204.

β -Карболин-*N*-оксид, 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1(2*H*)-он

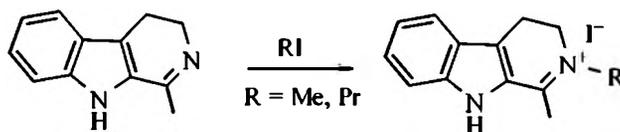


Смесь 1 ммоль норгармана, 670 мг (3 ммоль) *мета*-хлорнадбензойной кислоты, 5 мл хлороформа и 5 мл этанола кипятили до полного превращения исходного соединения (контроль по ТСХ), затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли 3 мл 1 М раствора NaOH и реакционную смесь перемешивали еще 30 мин. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлороформом (2x25 мл). Объединенные органические фазы сушили MgSO_4 и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$). Получали 175 мг (выход 95%) β -карболин-*N*-оксида в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Раствор 1 ммоль β -карболин-*N*-оксида в 10 мл уксусного ангидрида кипятили ~6 ч до полного превращения исходного соединения (контроль по ТСХ). Реакционную смесь охлаждали, затем упаривали в вакууме. Промежуточный ацетокси- β -карболин растворяли в смеси этанола и 2 М водного раствора NaOH (1:1), раствор перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$). Получали 120 мг (выход 65%) 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1(2*H*)-она в виде вещества белого цвета, т. пл. 253–255 °С.

Lin G, Wang Y., Zhou Q., Tang W., Wang J., Lu T. // *Molecules.* – 2010. – Vol. 15. – P. 5680-5691.

Иодметилат гармалана, иодпропилат гармалана



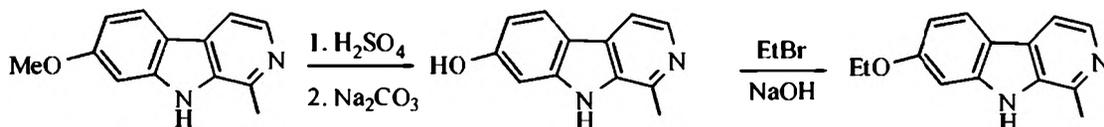
К суспензии 0.5 г гармалана в 5 мл нитробензола добавляли через некоторое время 100 мл бензола, а затем 2 мл иодметана. Реакционную смесь выдерживали при 37 °С в течение 48 ч, затем охлаждали. Желтый осадок отфильтровывали, обрабатывали с активированным углем и кристаллизовали из метанола. Получали 0.8 г (выход 80%) иодметилата гармалана в виде светло-желтых игл, т. пл. 288–290 °С.

К раствору 0.5 г гармалана в 10 мл нитробензола и 100 мл бензола добавляли 3 мл 1-иодпропана. Реакционную смесь выдерживали при 37 °С в течение 72 ч, затем охлаждали. Оранжевый осадок отфильтровывали, обрабатывали с активированным углем и кристаллизовали из метанола. Получали 0.73 г (выход 70%) иодпропилата гармалана, т. пл. 269–270 °С.

Gupta R.N., Spenser I.D. // Can. J. Chem. – 1962. – Vol. 40. – P. 2041-2048.

7.3.2. Превращения гармина и его производных, не затрагивающие атомы азота

Гармол, *O*-этил гармол

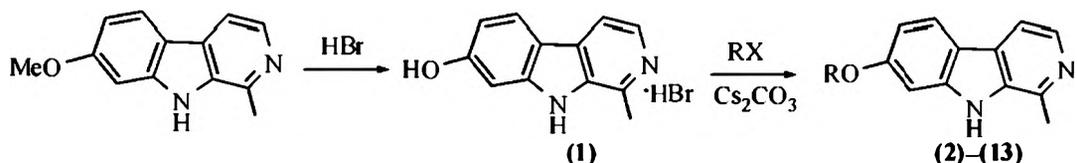


Гармин (120 г) кипятили в смеси 1200 мл концентрированной серной кислоты и 800 мл воды в течение 2 ч. После охлаждения выпавший осадок сульфата гармола отфильтровывали, суспендировали в горячей воде и обрабатывали карбонатом натрия. Получали 109 г (выход ~100%) гармола, т. пл. 320 °С (с разложением).

Смесь 8 г гармола, 4.5 г бромэтана, 8.1 мл 5 М водного раствора NaOH и 200 мл 99%-ного этанола кипятили 2 ч. После упаривания спирта остаток промывали разбавленным раствором NaOH, затем из этого раствора выделяли 2.6 г смолянистого осадка, содержащего преимущественно гармол. Остаток, нерастворившийся в водном NaOH, (6.1 г) растворяли в 18 мл горячего этанола и добавляли 9 мл концентрированной соляной кислоты. После охлаждения и фильтрования выделяли 6.6 г сырого гидрохлорида продукта. После перекристаллизации из очень разбавленной соляной кислоты с использованием активированного угля получали чистый гидрохлорид в виде бесцветных игл, т. пл. 313 °С. При добавлении аммиака к горячему разбавленному раствору гидрохлорида в водном спирте получали свободный *O*-этилгармол в виде длинных игл, т. пл. 193 °С.

Coulthard C.E., Levene H.H.L., Pyman F.L. // Biochem. J. – 1933. – Vol. 27. – P. 727-739.

Гидробромид гармола, 7-(аллилокси)-1-метил-β-карболин, 7-(изобутилокси)-1-метил-β-карболин, 7-(2-метоксиэтоксис)-1-метил-β-карболин, 7-(2-гидроксиэтоксис)-1-метил-β-карболин, 7-(циклогексилметоксис)-1-метил-β-карболин, 7-(бензилоксис)-1-метил-β-карболин, 7-(фенэтоксис)-1-метил-β-карболин, 7-(пиридин-2-илметоксис)-1-метил-β-карболин, 7-(пиридин-3-илметоксис)-1-метил-β-карболин, 7-(2-*N,N*-диметиламиноэтоксис)-1-метил-β-карболин, 7-(3-*N,N*-диметиламинопропоксис)-1-метил-β-карболин



RX/продукт: BrCH₂CH=CH₂/(2), BrCH₂CH(CH₃)₂/(3), ClCH₂CH₂OMe/(4), ClCH₂CH₂OH/(5), BrCH₂-цикло-C₆H₁₁/(6), BrBn/(7), ClCH₂CH₂Ph/(8), BrCH₂-2'-пиридил/(9), BrCH₂-3'-пиридил/(10), BrCH₂-4'-пиридил/(11), Cl(CH₂)₂NMe₂/(12), Cl(CH₂)₃NMe₂/(13)

К раствору 1 г (4.667 ммоль) гармина в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 20 мл 47%-ного раствора бромистоводородной кислоты. Реакционную смесь кипятили 15 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 200 мл воды и упаривали досуха в вакууме. Получали с количественным выходом дигидрат гидробромид гармола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/EtOH 4:1).

Общая методика получения 7-алкокси-1-метил-β-карболинов. К раствору гидрохлорида гармола в безводном ДМФА добавляли соответствующий алкилгалогенид и карбонат цезия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или нагревали в течение нескольких часов. По окончании реакции смесь охлаждали и разбавляли хлористым метиленом, промывали 1 раз водой и 3 раза насыщенным раствором NaCl. Органический слой сушили MgSO₄, затем упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Соединение (2) получали с выходом 75% из 0.250 г (0.796 ммоль) гидрохлорида гармола, 0.804 г (2.468 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.119 г (0.982 ммоль) 3-бром-1-пропена в 5 мл ДМФА при комнатной температуре за 24 ч; элюент для хроматографии – CH₂Cl₂/EtOH 19:1.

Соединение (3) получали с выходом 87% из 0.307 г (0.978 ммоль) гидрохлорида гармола, 1.764 г (5.414 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.283 г (2.065 ммоль) 1-бром-2-метилпропана в 6 мл ДМФА при 60 °С за 24 ч; элюент – CH₂Cl₂/EtOH 19:1.

Соединение (4) получали с выходом 70% из 0.258 г (0.822 ммоль) гидрохлорида гармола, 1.135 г (3.484 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.140 г (1.481 ммоль) 1-хлор-2-метоксиэтана в 5 мл ДМФА при 60 °С за 24 ч; элюент – CH₂Cl₂/EtOH 19:1.

Соединение (5) получали с выходом 58% из 0.845 г (2.691 ммоль) гидрохлорида гармола, 3.070 г (9.422 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.600 г (7.459 ммоль) 2-хлорэтанола в 8 мл ДМФА при кипячении за 15 ч; элюент – C₇H₈/EtOH 4:1.

Соединение (6) получали с выходом 85% из 0.200 г (0.637 ммоль) гидрохлорида гармола, 0.911 г (2.796 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.286 г (1.615 ммоль) (бромметил)циклогексана в 5 мл ДМФА при комнатной температуре за 30 ч; элюент – CH₂Cl₂/EtOH 19:1.

Соединение (7) получали с выходом 70% из 0.500 г (1.592 ммоль) гидрохлорида гармола, 1.410 г (4.328 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.432 г (2.526 ммоль) бензилбромида в 10 мл ДМФА при комнатной температуре за 5 ч; элюент – CH₂Cl₂/EtOH 19:1.

Соединение (8) получали с выходом 72% из 0.280 г (0.892 ммоль) гидрохлорида гармола, 3.010 г (9.238 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.363 г (2.582 ммоль) (2-хлорэтил)бензола в 5 мл ДМФА при кипячении за 30 ч; элюент – CH₂Cl₂/EtOH 19:1.

Соединение (9) получали с выходом 90% из 0.362 г (1.153 ммоль) гидрохлорида гармола, 1.771 г (5.436 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.363 г (1.435 ммоль) гидробромида 2-(бромметил) пиридина в 7 мл ДМФА при комнатной температуре за 24 ч; элюент – CH₂Cl₂/EtOH 9:1.

Соединение (10) получали с выходом 91% из 0.355 г (1.131 ммоль) гидрохлорида гармола, 1.550 г (4.757 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.342 г (1.352 ммоль) гидробромида 3-(бромметил) пиридина в 7 мл ДМФА при комнатной температуре за 24 ч; элюент – CH₂Cl₂/EtOH 9:1.

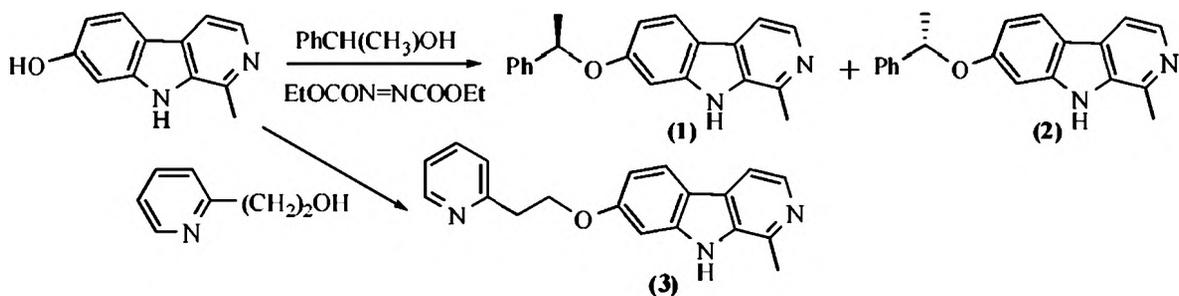
Соединение (11) получали с выходом 62% из 0.355 г (1.131 ммоль) гидрохлорида гармола, 1.695 г (5.202 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.378 г (1.494 ммоль) гидробромида 4-(бромметил) пиридина в 7 мл ДМФА при комнатной температуре за 24 ч; элюент – CH₂Cl₂/EtOH 9:1.

Соединение (12) получали с выходом 44% из 0.440 г (1.401 ммоль) гидрохлорида гармола, 2.060 г (6.322 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.330 г (2.291 ммоль) гидрохлорида 2-хлор-*N,N*-диметилэтиламина в 10 мл ДМФА при 110 °С за 7 ч; элюент – CH₂Cl₂/EtOH/NEt₃ 40:10:1.

Соединение (13) получали с выходом 52% из 0.400 г (1.274 ммоль) гидрохлорида гармола, 1.450 г (4.450 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.440 г (2.784 ммоль) гидрохлорида 3-хлор-*N,N*-диметилпропиламина в 10 мл ДМФА при 110 °С за 7 ч; элюент – CH₂Cl₂/EtOH/NEt₃ 40:10:1.

Reniers J., Robert S., Frederick R., Masereel B., Vincent S., Wouters J. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – P. 134-144.

7-(1-Фенилэтоксн)-1-метил-β-карболин, 7-(2-(2-пиридил)этоксн)-1-метил-β-карболин



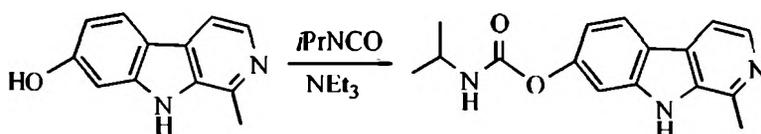
К раствору 99 мг (0.5 ммоль) гармола и 244 мг (2 ммоль) рацемического 1-фенилэтанола в 2 мл абсолютного ТГФ добавляли 1.5 ммоль цианометилтрибутилфосфорана, а через 10 мин 0.653 мл ~40%-ного раствора диэтилазодикарбоксилата (1.5

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота до полного превращения гармола, затем фильтровали, промывали осадок ТГФ и объединенную органическую фазу упаривали в вакууме. Остаток (91 мг, выход 60%) разделяли с помощью хиральной хроматографии (элюент – C₇H₁₆–EtOH 19:1). Из 50 мг рацемата получали 24 мг соединения (1) (время удерживания 76 мин) и 23 мг соединения (2) (время удерживания 112 мин).

Аналогично из 99 мг (0.5 ммоль) гармола и 244 мг 2-(2-гидроксиэтил)пиридина после очистки флэш-хроматографией получали 121 мг (выход 79%) соединения (3).

Domonkos C., Zsila F., Fitos I., Visy J., Kassai R., Balint B., Kotschy A. // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 53809-53818.

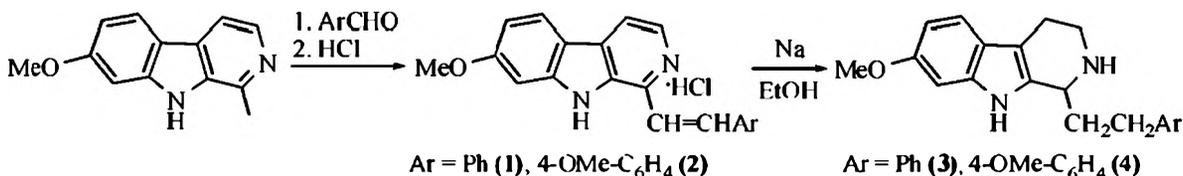
1-Метил-9H-пиридо[3,4-b]индол-7-ил-изопропилкарбамат



К раствору 0.50 г (2.53 ммоль) гармола в 50 мл ДМФА прибавляли по каплям (~5 мин) 2.8 ммоль изопронилоцианата, смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем добавляли 0.08 г (0.79 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли 100 мл насыщенного раствора NaCl и водный слой экстрагировали этилацетатом (4x20 мл). Объединенный экстракт сушили Na₂SO₄, затем упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/MeOH 20:1). Получали 0.50 г (выход 70%) продукта в виде твердого вещества белого цвета, т. пл. >300 °С.

Song H., Liu Y., Liu Y., Wang L., Wang Q. // J. Agric. Food Chem. – 2014. – Vol. 62. – P. 1010-1018.

Гидрохлорид бензальгармина, гидрохлорид *para*-метоксибензальгармина, 7-метокси-1-(2'-фенилэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, 7-метокси-1-(2'-(4''-метоксифенил)этил)-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин

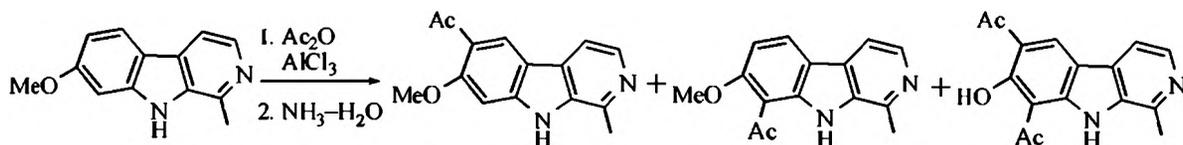


Смесь 10 г гармина и 50 мл свежеперегнанного бензальдегида кипятили 1 ч, при этом наблюдали изменение цвета реакционной массы на желто-коричневый и выделение воды. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли 70 мл этанола и добавляли 35 мл концентрированной соляной кислоты. Выпавшие иглы желтого цвета отфильтровывали и промывали этанолом. Получали 6.8 г (выход 48.0%) соединения (1), т. пл. 295 °С. Аналогично с выходом 38.8% получали соединение (2), т. пл. 248–250 °С.

Раствор 4.5 г соединения (1) в 550 мл абсолютного этанола нагревали до кипения и прибавляли мелкими кусочками 45 г натрия. После растворения всего натрия реакционную смесь охлаждали до 50 °С, прибавляли 300 мл воды и отгоняли спирт в вакууме водоструйного насоса практически полностью. Образовавшийся смолистый продукт, закристаллизовавшийся при стоянии, отфильтровывали, промывали водой и сушили. После перекристаллизации из диоксана получали 2.35 г (выход 51.6%) соединения (3) в виде игольчатых кристаллов кремового цвета, т. пл. 115 °С. Аналогично с выходом 51.6% получали соединение (4), т. пл. 144–145 °С (из диоксана).

Азбалян С.Г., Дарбинян В.В. // Армянский химический журнал. – 1972. – Т. 25, № 8. – С. 689-692.

6-Ацетил-7-метокси-1-метил-β-карболин, 8-ацетил-7-метокси-1-метил-β-карболин, 6,8-диацетил-7-гидрокси-1-метил-β-карболин

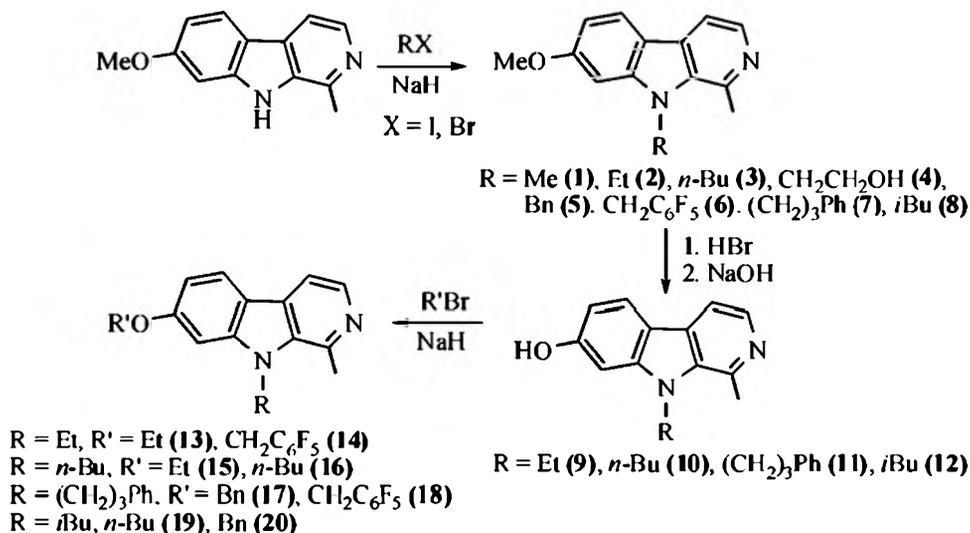


Смесь 100 мг гармина, 3.5 мл уксусного ангидрида и 400 мг безводного хлористого алюминия тщательно измельчали пестиком в течение 50 мин в вытяжном шкафу. Реакционную смесь после измельчения выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем выливали на лед, подщелачивали 30%-ным раствором водного аммиака и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Твердый остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl₃-MeOH от 199:1 до 19:1). Получали 17.3 мг (выход 14.4%) 6-ацетил-7-метокси-1-метил-β-карболина (т. пл. 265–266 °С), 15.0 мг (выход 12.5%) 8-ацетил-7-метокси-1-метил-β-карболина (т. пл. 283–284 °С) и 17.0 мг (выход 12.7%) 6,8-диацетил-7-гидрокси-1-метил-β-карболина (т. пл. 328–329 °С).

Begum S., Ali S.N., Farhat, Hassan S.I., Siddiqui B.S. // Molecules. – 2008. – Vol 13. – P. 1584-1598.

7.3.3. N-9-Производные гармина

7-Метокси-1,9-диметил-β-карболин, 7-метокси-9-этил-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-*n*-бутил-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-гидроксиэтил-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-бензил-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-(2',3',4',5',6'-пентафтор)бензил-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-(3-фенилпропил)-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-изобутил-1-метил-β-карболин, 7-гидрокси-9-этил-1-метил-β-карболин, 7-гидрокси-9-*n*-бутил-1-метил-β-карболин, 7-гидрокси-9-(3-фенилпропил)-1-метил-β-карболин, 7-гидрокси-9-изобутил-1-метил-β-карболин, 7-этоксид-9-этил-1-метил-β-карболин, 7-(2',3',4',5',6'-пентафтор)бензилоксид-9-этил-1-метил-β-карболин, 7-этоксид-9-*n*-бутил-1-метил-β-карболин, 7-*n*-бутоксид-9-*n*-бутил-1-метил-β-карболин, 7-бензилоксид-9-(3-фенилпропил)-1-метил-β-карболин, 7-(2',3',4',5',6'-пентафтор)бензилоксид-9-(3-фенилпропил)-1-метил-β-карболин, 7-*n*-бутоксид-9-изобутил-1-метил-β-карболин, 7-бензилоксид-9-изобутил-1-метил-β-карболин



Соединения (1)–(8). Смесь 2.12 г (10 ммоль) гармина, 50 мл безводного ДМФА и 50 мл безводного ТГФ перемешивали при комнатной температуре до образования прозрачного раствора, затем добавляли 0.6 г (СОВ 60%, 15 ммоль) гидрида натрия и 2 мл (30 ммоль) иодметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем упаривали в вакууме. Полученный раствор выливали в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3x150 мл). Объединенный экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Масляный остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – этилацетат). После перекристаллизации из эфира получали 1.8 г (выход 80%) соединения (1) в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 121–123 °С.

Аналогично из 2.12 г (10 ммоль) гармина и 2.5 мл (30 ммоль) иодэтана получали 2.0 г (выход 83%) соединения (2), т. пл. 99–101 °С (из эфира).

Из 2.12 г (10 ммоль) гармина и 2.5 мл (30 ммоль) *n*-бутилиодида после кипячения в течение 1 ч и обработки получали 2.1 г (выход 78%) соединения (3), т. пл. 104–105 °С

(из эфира). Из 1.05 г (5.0 ммоль) гармина в 25 мл ДМФА и 25 мл ТГФ, 0.3 г гидрида натрия и 3.0 мл (40 ммоль) 2-иодэтанола после кипячения в течение 5 ч и обработки получали 0.7 г (выход 54%) соединения (4), т. пл. 204–206 °С (из эфира).

Аналогично из 2.12 г (10 ммоль) гармина и 5.0 мл (40 ммоль) бензилбромида получали 2.2 г (выход 67%) соединения (5), т. пл. 131–133 °С (из эфира). Аналогично из 0.53 г (2.5 ммоль) гармина в 15 мл ДМФА и 15 мл ТГФ, 0.15 г гидрида натрия и 0.7 мл (4.5 ммоль) α -бром-2,3,4,5,6-пентафтортолуола получали 0.64 г (выход 65%) соединения (6), т. пл. 173–174 °С (из эфира).

Из 1.05 г (5.0 ммоль) гармина в 25 мл ДМФА и 25 мл ТГФ, 0.3 г гидрида натрия и 3.0 мл (20 ммоль) 1-бром-3-фенилпропана после кипячения в течение 3 ч и обработки получали 0.84 г (выход 51%) соединения (7), т. пл. 117–118 °С (из эфира).

Аналогично из 2.12 г (10 ммоль) гармина и 6 мл (50 ммоль) изобутилбромида получали 2.2 г (выход 82%) соединения (8) в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 112–113 °С (из эфира).

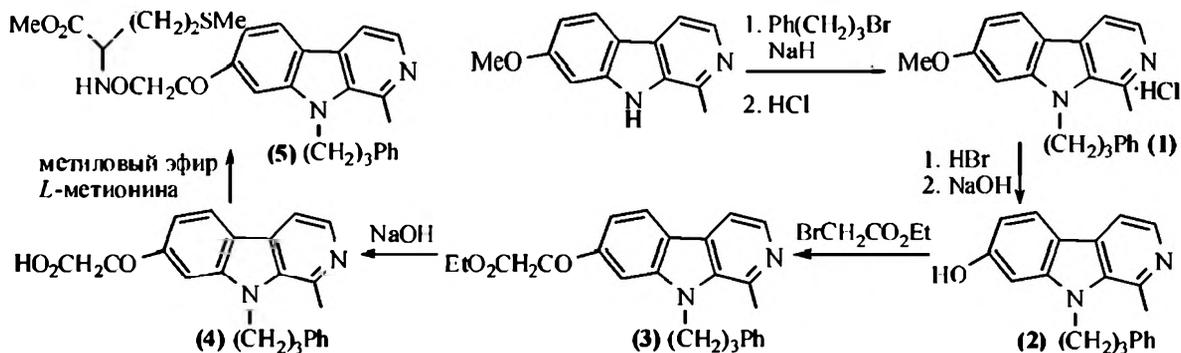
Соединения (9)–(12). Смесь 10 ммоль соединения (2), (3), (7) или (8), 100 мл уксусной кислоты и 50 мл 40%-ного раствора бромистоводородной кислоты кипятили ~12 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь охлаждали и выливали на лед. Полученный водный раствор подщелачивали гидроксидом натрия, осадок отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из водного этанола. Получали соединения (9) (выход 80%, т. пл. 258–260 °С), (10) (выход 87%, т. пл. 205–206 °С), (11) (выход 80%, т. пл. 258–259 °С) и (12) (выход 79%, т. пл. 247–248 °С) в виде кристаллов белого цвета.

Соединения (13)–(20). Смесь 2 ммоль соединения (9)–(12) и 50 мл безводного ДМФА перемешивали при комнатной температуре до образования прозрачного раствора, затем добавляли 3 ммоль гидрида натрия (СОВ 60%) и 4 ммоль алкилбромида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, по окончании реакции (контроль по ТСХ) выливали в 150 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Экстракт подкисляли концентрированной соляной кислотой. После упаривания растворителя остаток кристаллизовали из ацетона. Полученное твердое вещество желтого цвета растворяли в воде, подщелачивали бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученное масло кристаллизовали из серного эфира или смеси серного эфира и петролейного эфира. Получали соединения (13) (выход 76%; кристаллы белого цвета, т. пл. 117–118 °С), (14) (выход 78%; кристаллы белого цвета, т. пл. 205–206 °С), (15) (выход 75%; кристаллы белого цвета, т. пл. 93–94 °С), (16) (выход 84%; кристаллы белого цвета, т. пл. 67–68 °С), (17) (выход 84%; кристаллы белого цвета, т. пл. 139–140 °С), (18) (выход 73%; кристаллы белого цвета, т. пл. 149–150 °С), (19) (выход 78%; масло желтого цвета) и (20) (выход 86%; кристаллы белого цвета, т. пл. 110–112 °С).

Cao R., Chen Q., Hou X., Chen H., Guan H., Ma Y., Peng W., Xu A. // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – P. 4613-4623.

Cao R., Guan X., Shi B., Chen Z., Ren Z., Peng W., Song H. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 2503-2515.

**Гидрохлорид 7-метокси-9-(3-фенилпропил)-1-метил-β-карболина,
7-гидрокси-9-(3-фенилпропил)-1-метил-β-карболин,
этиловый эфир 2-(1-метил-9-(3-фенилпропил)-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-7-илокси)
уксусной кислоты,
2-(1-метил-9-(3-фенилпропил)-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-7-илокси)уксусная кислота,
метиловый эфир 2-(2-(1-метил-9-(3-фенилпропил)-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-7-илокси)ацетамидо)-4-(метилтио)бутановой кислоты**



Смесь 0.530 г (2.5 ммоль) гармина, 15 мл безводного ДМФА и 0.090 г (3.75 ммоль) гидроксида натрия перемешивали 5 мин при комнатной температуре до образования прозрачного раствора. затем добавляли 0.995 г (5 ммоль) 1-бром-3-фенилпропана. Реакционную смесь интенсивно перемешивали 4 ч при комнатной температуре, по окончании реакции (контроль по ТСХ) выливали в 30 мл холодной воды и перемешивали еще 20 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и тщательно промывали водой. Затем осадок растворяли в этаноле и пропускали хлороводород до pH 3, затем этанол упаривали на ротормном испарителе. Твердый остаток белого цвета перекристаллизовывали из ацетона, получали с количественным выходом гидрохлорид (1), $R_f = 0.55$ (петролейный эфир/ацетон 1:1).

К раствору 0.825 г (2.5 ммоль) гидрохлорида (1) в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 20 мл 40%-ного раствора бромистоводородной кислоты. Раствор кипятили 12ч, по окончании реакции (контроль по ТСХ) охлаждали и выливали на лед. Водный слой подщелачивали гидроксидом натрия, осадок отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из абсолютного этанола. Получали с выходом 95% соединение (2) в виде кристаллов белого цвета, $R_f = 0.58$ (петролейный эфир/ацетон 1:1).

К раствору 0.749 г (2.37 ммоль) соединения (2) в 20 мл безводного ДМФА добавляли 0.594 г (3.56 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты и 1.158 г (3.56 ммоль) карбоната цезия. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, по окончании реакции (контроль по ТСХ) охлаждали и разбавляли хлористым метиленом. Органический слой промывали водой и трижды насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 30:1). Выделяли с выходом 75% соединение (3), $R_f = 0.5$ (петролейный эфир/ацетон 1:1).

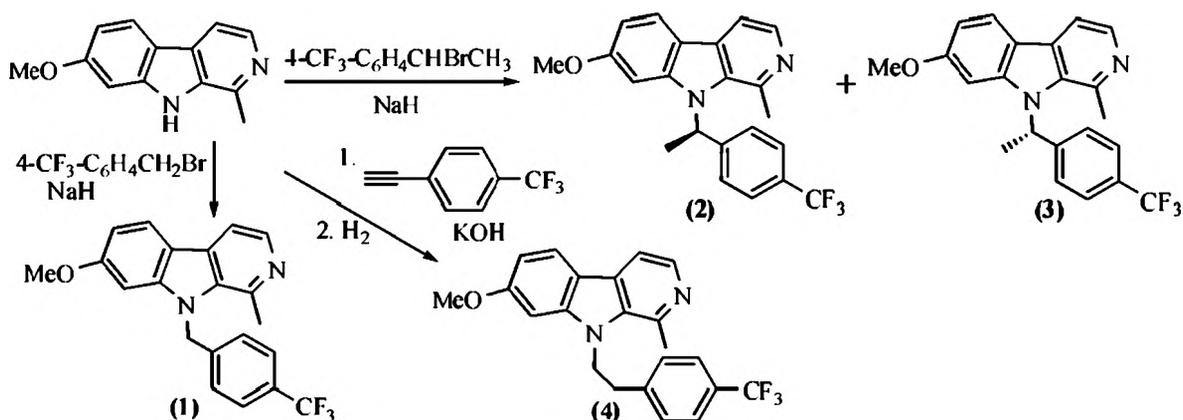
Смесь 0.716 г (1.78 ммоль) соединения (3), 0.2 г (5 ммоль) NaOH , 10 мл этанола и 20 мл воды кипятили 2 ч, затем этанол упаривали на ротормном испарителе. Оставшийся

водный слой подкисляли 5 М соляной кислотой до pH 5, затем охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. Получали с выходом 99% кислоту (4) в виде твердого вещества желтого цвета.

К 0.329 г (0.88 ммоль) соединения (4) в 15 мл ДМФА добавляли 0.272 г (1.32 ммоль) 1,3-дициклогексилкарбодиимида и 0.152 г (1.32 ммоль) *N*-гидроксисукцинимид. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли 0.289 г (1.45 ммоль) гидрохлорида метилового эфира *L*-метионина и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 10 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ), растворитель упаривали на роторном испарителе. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/EtOH 25:1). Выделяли с выходом 75% соединение (5), R_f = 0.6 (CH₂Cl₂/EtOH 15:1).

Li S., Wang A., Gu F., Wang Z., Tian C., Qian Z., Tang L., Gu Y. // *Oncotarget*. – 2014. – Vol. 6. – P. 8988-9001.

**7-Метокси-9-[(4-(трифторметил)фенил)метил]-1-метил-β-карболин,
7-метокси-9-[1-(4-(трифторметил)фенил)этил]-1-метил-β-карболин,
7-метокси-9-[2-(4-(трифторметил)фенил)этил]-1-метил-β-карболин**

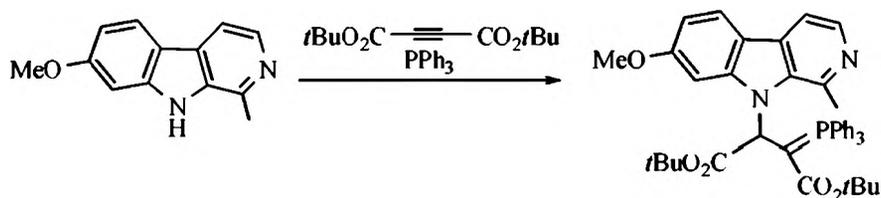


Соединения (1)–(3). К раствору 106 мг (0.5 ммоль) гармина в 2 мл ДМФА добавляли при 0 °С 13.2 мг (0.55 ммоль) гидрида натрия. Смесь перемешивали при этой температуре до образования прозрачного раствора, затем добавляли 0.55 ммоль 4-(трифторметил)бензилбромида или рацемического 1-(1-бромэтил)-4-(трифторметил)бензола и реакционную смесь перемешивали при 0 °С до полного превращения гармина. По окончании реакции смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии. После препаративной ВЭЖХ (элюент – вода с небольшой добавкой бикарбоната аммония и ацетонитрил) получали 153 мг (выход 83%) соединения (1). Остаток после взаимодействия гармина и рацемата (180 мг) разделяли с помощью хиральной хроматографии (элюент – C₇H₁₆–EtOH 7:3). Получали 85 мг (выход 44%) соединения (2) (время удерживания 32 мин) и 87 мг (выход 45%) соединения (3) (время удерживания 42 мин).

7-Метокси-9-[2-(4-(трифторметил)фенил)этил]-1-метил-β-карболин (4). Раствор 106 мг (0.50 ммоль) гармина, 85 мг (0.50 ммоль) 4-(трифторметил)фенилацетилена и 3 мг (0.05 ммоль) КОН в 1 мл сухого ДМСО нагревали при 130 °С до полного превращения гармина. По окончании реакции остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюент – вода с небольшой добавкой бикарбоната аммония и ацетонитрил). Полученное промежуточное соединение (117 мг) растворяли в этаноле и добавляли 10% Pd/C. Реакционную смесь гидрировали в атмосфере водорода (давление 5 атм) при комнатной температуре. По окончании реакции смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Получали 77 мг (выход 40%) достаточно чистого соединения (4).

Domonkos C., Zsila F., Fitos I., Visy J., Kassai R., Balint B., Kotschy A. // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 53809-53818.

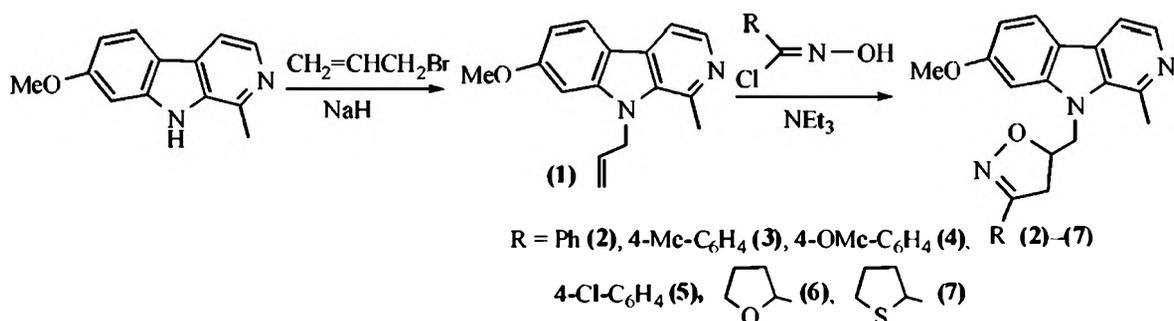
Ди-*tert*-бутиловый эфир 2-(гармин-9-ил)-3-(трифенилфосфоранилиден)бутандиовой кислоты



К перемешиваемому раствору 0.26 г (1 ммоль) трифенилфосфина и 0.21 г (1 ммоль) гармина в 10 мл сухого этилацетата прибавляли по каплям (~10 мин) при –5 °С раствор 0.23 г (1 ммоль) ди-*tert*-бутилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты в 4 мл сухого этилацетата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, затем фильтровали и сырой продукт перекристаллизовывали из этилацетата. Получали 0.67 г (выход 96%) продукта в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 129–131 °С).

Khorassani S.M.H., Maghsoodlou M.T., Hazeri N., Nassiri M., Marandi G., Shahzadeh A.G. // Phosphorus Sulfur Silicon Related Elements. – 2006. – Vol. 181. – P. 567-572.

9-Аллил-7-метокси-1-метил-β-карболин, 9-((4,5-дигидро-3-фенилизоксазол-5-ил)метил)-7-метокси-1-метил-β-карболин, 9-((4,5-дигидро-3-(4-метилфенил)изоксазол-5-ил)метил)-7-метокси-1-метил-β-карболин, 9-((4,5-дигидро-3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)метил)-7-метокси-1-метил-β-карболин, 9-((4,5-дигидро-3-(4-хлорфенил)изоксазол-5-ил)метил)-7-метокси-1-метил-β-карболин, 9-((4,5-дигидро-3-(фуран-2-ил)изоксазол-5-ил)метил)-7-метокси-1-метил-β-карболин, 9-((4,5-дигидро-3-(тиофен-2-ил)изоксазол-5-ил)метил)-7-метокси-1-метил-β-карболин

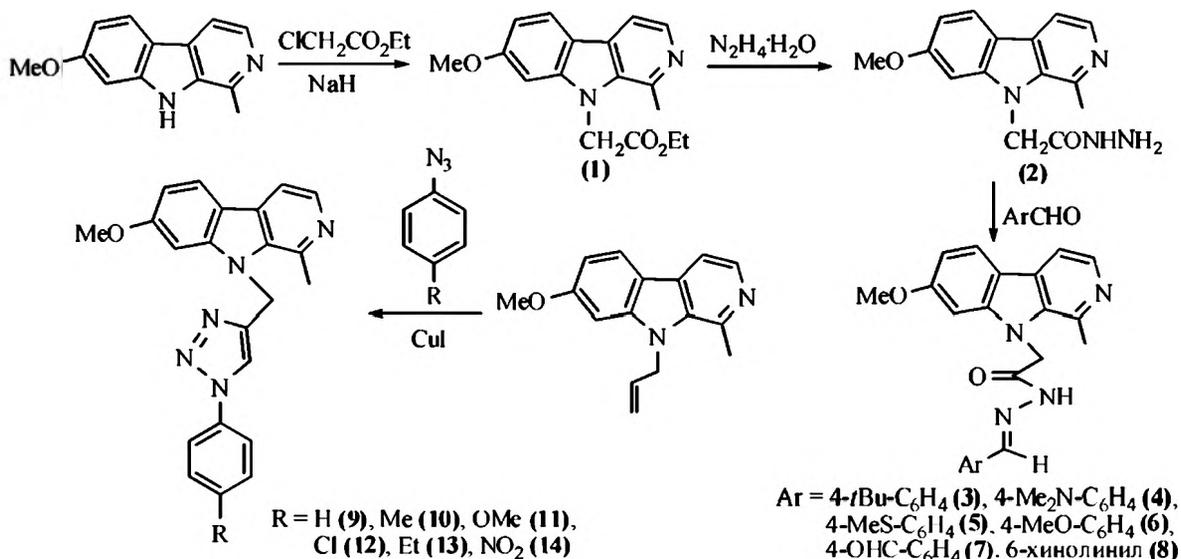


К раствору 0.35 г (1.64 ммоль) гармина в 20 мл безводного ДМФА добавляли в атмосфере аргона 3.28 ммоль гидроксида натрия, а затем 8.2 ммоль аллилбромид. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили Na₂SO₄, затем упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Получали 229 мг (выход 55.4%) соединения (1).

Нитрилоксины получали из альдоксимов хлорированием с последующим *in situ* дехлорированием с использованием основания. Так, к кипящему раствору 0.05 г (0.2 ммоль) соединения (1) в хлористом метиле добавляли 0.4 ммоль триэтиламина и 0.4 ммоль соответствующего хлороксида. Реакционную смесь кипятили 48 ч, затем промывали водой и водный слой экстрагировали хлористым метиленом. Органические слои объединяли, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (элюент – AcOEt/MeOH). Получали соединения (2) (выход 75%, т. пл. 98 °С), (3) (выход 70%, т. пл. 158 °С), (4) (выход 65%, т. пл. 145 °С), (5) (выход 60%, т. пл. 200 °С), (6) (выход 45%, т. пл. 170 °С) и (7) (выход 50%, т. пл. 180 °С).

Filali I., Bouajila J., Znati M., Bousejra-El Garah F., Ben Jannet H. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 30. – P. 371-376.

Этил-2-(7-метокси-1-метил-β-карболин-1-ил)ацетат, 2-(7-метокси-1-метил-β-карболин-1-ил)ацетогидразид, N'-(4-(*трет*-бутил)бензилиден)-2-(7-метокси-1-метил-β-карболин-1-ил)ацетогидразид, N'-(4-(диметиламино)бензилиден)-2-(7-метокси-1-метил-β-карболин-1-ил)ацетогидразид, N'-(4-(метилтио)бензилиден)-2-(7-метокси-1-метил-β-карболин-1-ил)ацетогидразид, N'-(4-метоксибензилиден)-2-(7-метокси-1-метил-β-карболин-1-ил)ацетогидразид, N'-(4-формилбензилиден)-2-(7-метокси-1-метил-β-карболин-1-ил)ацетогидразид, N'-(хинолин-6-илметилеи)-2-(7-метокси-1-метил-β-карболин-1-ил)ацетогидразид, 7-метокси-9-((1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-((1-(4-метилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-((1-(4-метоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-((1-(4-хлорфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-((1-(4-этилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-((1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-метил-β-карболин



Соединения (1), (2). К раствору 1.0 г (4.7 ммоль) гармина в 40 мл безводного ДМФА добавляли в атмосфере аргона 9.4 ммоль гидроксида натрия и 7.0 ммоль этилового эфира хлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре, затем выливали в ледяную воду и экстрагировали хлористым метиленом. После упаривания растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат). Получали 850 мг (выход 60%) соединения (1) в виде твердого вещества желтого цвета, т. пл 130 °С.

Раствор соединения (1) и эквимолярного количества гидразин-гидрата в этаноле перемешивали 24 ч. По окончании реакции осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Получали с выходом 75% гидразид (2) в виде твердого вещества белого цвета, т. пл. 210 °С.

Соединения (3)–(8). Смесь 1 ммоль соединения (2) и 1 ммоль соответствующего ароматического альдегида в 20 мл 1,4-диоксана кипятили 24 ч. По окончании реакции

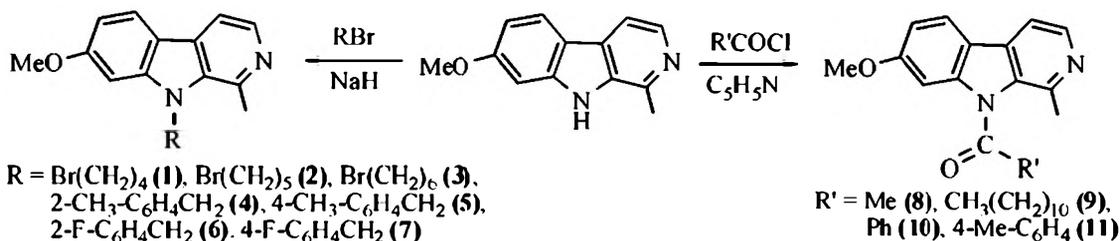
растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – AcOH/петролейный эфир 4:1). Получали соединения (3) (выход 65%, вещество белого цвета, т. пл. 205 °С), (4) (выход 78%, вещество желтого цвета, т. пл. 166 °С), (5) (выход 90%, вещество желтого цвета, т. пл. 246 °С), (6) (выход 60%, вещество белого цвета, т. пл. 264 °С), (7) (выход 50%, вещество белого цвета, т. пл. 294 °С) и (8) (выход 40%, вещество белого цвета, т. пл. 259 °С).

Соединения (9)–(14). а. К 0.05 г (0.2 ммоль) 9-аллил-7-метокси-1-метил-β-карболина в кипящем толуоле добавляли эквимольные количества соответствующего азида и триэтиламина и каталитические количества иодида меди (I). Реакционную смесь кипятили 48 ч, затем растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – AcOH/MeOH). Получали соединения (9)–(14).

б. К 0.05 г (0.2 ммоль) 9-аллил-7-метокси-1-метил-β-карболина добавляли эквимольные количества соответствующего азида и триэтиламина, каталитические количества иодида меди (I) и 1 мл ДМФА. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению (200 Вт, 100 °С) в течение 7 мин. Затем смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали трижды хлороформом. Растворитель упаривали в вакууме, Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Получали соединения (9) (выход 78%, вещество бежевого цвета, т. пл. 192 °С), (10) (выход 65%, вещество желтого цвета, т. пл. 198 °С), (11) (выход 80%, вещество коричневого цвета, т. пл. 230 °С), (12) (выход 70%, вещество коричневого цвета, т. пл. 197 °С), (13) (выход 90%, вещество желтого цвета, т. пл. 238 °С) и (14) (выход 60%, вещество желтого цвета, т. пл. 259 °С).

Filali I., Belkacem M.A., Ben Nejma A., Souchard J.P., Ben Jannet H., Bouajila J. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2016. – Vol. 31(S1). – P. 23-33.

9-(4-Бромбутил)гармин, 9-(5-бромпентил)гармин, 9-(6-бромгексил)гармин, 9-(2-метилбензил)гармин, 9-(4-метилбензил)гармин, 9-(2-фторбензил)гармин, 9-(4-фторбензил)гармин, 9-ацетил гармин, 9-додеcanoилгармин, 9-бензоилгармин, 9-(4-метилбензоил)гармин



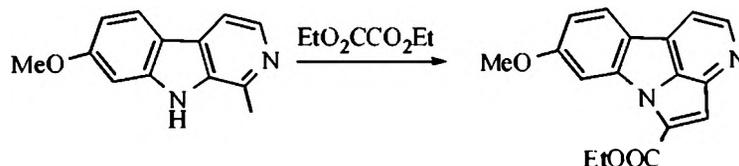
Соединения (1)–(7). К 2 ммоль гармина и 3 ммоль гидроксида натрия в 10 мл безводного ДМФА добавляли 3 ммоль алкилгалогенида и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного превращения (контроль по ТСХ). По окончании реакции добавляли 20 мл холодной воды и экстрагировали этилацетатом (3x30 мл). Объединенный экстракт промывали 30 мл воды и 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира 60–90 °С и ацетона 1:1). Получали соединения (1) (вы-

ход 73%, порошок белого цвета, т. пл. 143–145 °С), (2) (выход 68%, порошок белого цвета, т. пл. 182–184 °С), (3) (выход 62%, порошок белого цвета, т. пл. 163–165 °С), (4) (выход 76%, порошок светло-желтого цвета, т. пл. 135–137 °С), (5) (выход 72%, порошок светло-желтого цвета, т. пл. 108–110 °С), (6) (выход 76%, порошок светло-желтого цвета, т. пл. 117–119 °С) и (7) (выход 81%, порошок светло-желтого цвета, т. пл. 159–161 °С).

Соединения (8)–(11). Смесь 2 ммоль гармина. 3 ммоль ацилхлорида и 0.5 мл пиридина в 10 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре 1 ч. По окончании реакции добавляли 20 мл холодной воды и экстрагировали этилацетатом (3x30 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (2x30 мл), сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – смесь петролейного эфира 60–90 °С и ацетона 1:1). Получали соединения (8) (выход 73%, порошок светло-желтого цвета, т. пл. 145–147 °С), (9) (выход 72%, порошок светло-желтого цвета, т. пл. 139–141 °С), (10) (выход 72%, порошок белого цвета, т. пл. 106–108 °С) и (11) (выход 64%, порошок белого цвета, т. пл. 103–105 °С).

Du H., Tian S., Chen J., Gu H., Li N., Wang J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – Vol. 26. – P. 4015–4019.

5-Этоксикарбонил-8-метоксибензо[*b*]пиридо[2,3,4-*gh*]пирролизин

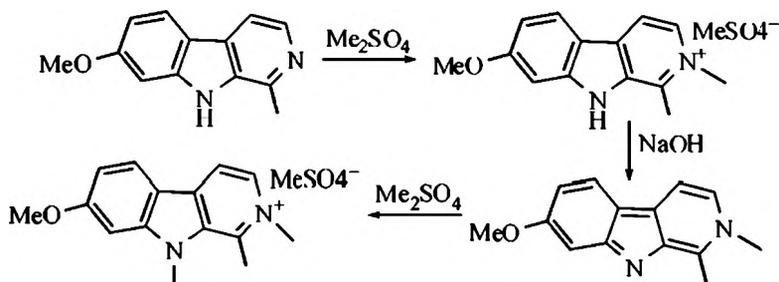


Раствор 9.0 г (42 ммоль) гармина в 30 мл диэтилового эфира щавелевой кислоты кипятили 6 ч, затем охлаждали и сырой продукт оранжевого цвета кристаллизовали из раствора. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Получали 9.98 г (выход 80%) продукта, т. пл. 280 °С.

Atta-ur-Rahman, Ghazala M. // Synthesis. – 1980. – P. 372–374.

7.3.4. N-2-Производные гармина

Метосульфат гармина, 2-метилгармин, 7-метокси-1,2,9-триметил-β-карболин-2-иум метосульфат

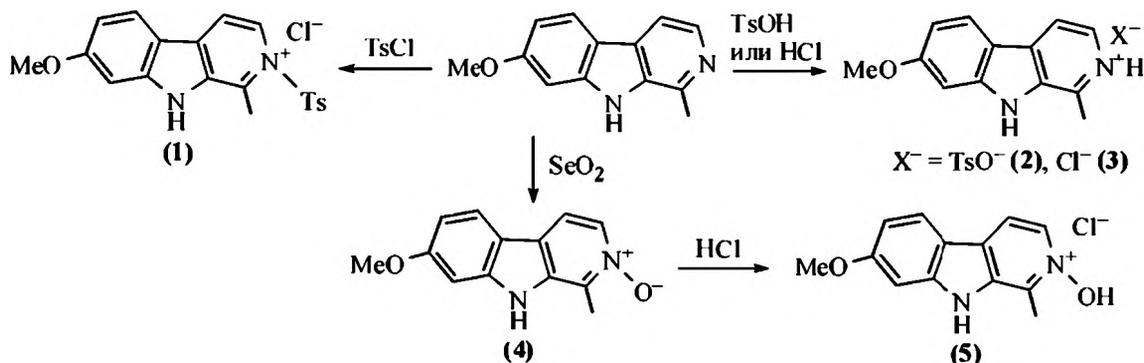


Смесь 20 г измельченного гармина, 400 мл сухого бензола и 20 мл диметилсульфата кипятили на водяной бане 1 ч. После охлаждения смеси выпавший осадок (32 г) отфильтровывали и кристаллизовали из 650 мл метанола. Получали 27 г метосульфата гармина, т. пл. 219–220 °С. Метосульфат (15.4 г) обрабатывали водным раствором гидроксида натрия. осадок отфильтровывали и получали 9.3 г 2-метилгармина. т. пл. 209–210 °С.

Смесь 5 г 2-метилгармина, 50 мл сухого бензола и 5 мл диметилсульфата кипятили на водяной бане 1 ч. После охлаждения смеси выделяли 7.8 г сырого кристаллического продукта, т. пл. 255–260 °С. Сырой продукт из двух опытов кристаллизовали из 900 мл метанола, получали 13.6 г чистого 7-метокси-1,2,9-триметил-β-карболин-2-иум метосульфата, т. пл. 268–270 °С.

Iyer V.V.S., Robinson R. // J. Chem. Soc. – 1934. – P. 1635-1637.

7-Метокси-2-тозил-1-метил-β-карболин-2-иум хлорид, тозилат гармина, гидрохлорид гармина, N-оксид гармина, гидрохлорид N-оксида гармина



К раствору 0.03 г (0.14 ммоль) гармина в 7 мл метанола добавляли 0.026 г (0.14 ммоль) тозилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре, затем упаривали на ротационном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из метанола. Получали с выходом 57% соединение (1) (СОВ 98.9%) в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 164–166 °С; $R_f = 0.43$ (MeOH/CHCl₃, 6:1)).

К раствору 0.03 г (0.14 ммоль) гармина в 7 мл метанола добавляли 0.024 г (0.14 ммоль) *para*-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь перемешивали 11 ч при комнатной температуре, затем упаривали на ротационном испарителе при 35–40 °С. Остаток кристаллизовали из метанола. Получали с выходом 66% соль (2) (СОВ 97.5%) в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 172–176 °С; $R_f = 0.54$ (MeOH/CHCl₃ 6:1)).

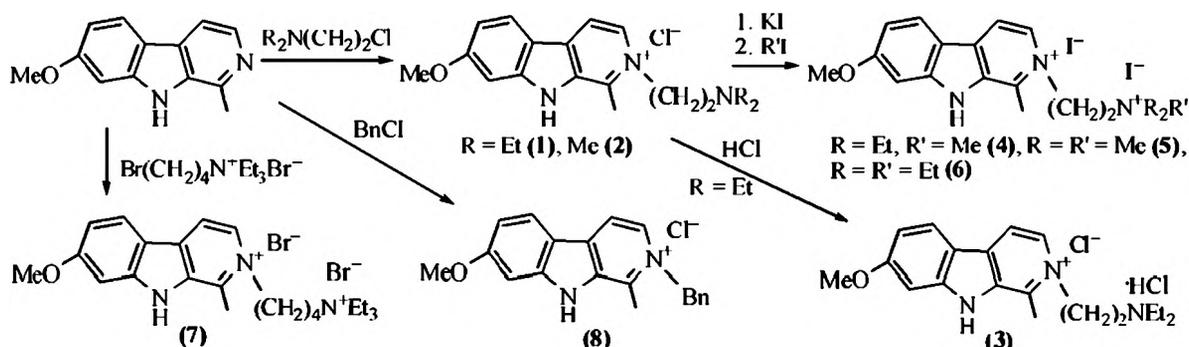
К раствору 15.0 г (70.75 ммоль) гармина в метаноле добавляли 9.37 мл концентрированной соляной кислоты. Выпавший белый осадок отфильтровывали и сушили. Получали с выходом 99% гидрохлорид гармина (3) (СОВ 99.4%), т. пл. 272–275 °С (с разложением).

К раствору 0.05 г (0.22 ммоль) гармина в 12 мл метанола добавляли 0.0783 г (0.705 ммоль) диоксида селена. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 дня, затем фильтровали и растворитель упаривали. В остатке с почти количественным выходом получали кристаллы *N*-оксида гармина (4) (СОВ 99.0%), т. пл. 90–93 °С.

К раствору 0.11 г (0.48 ммоль) соединения (4) в 7 мл метанола добавляли ~0.05 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 22 ч при комнатной температуре, затем упаривали на ротационном испарителе. Остаток промывали хлороформом и водой, затем сушили. Получали с выходом 72% хлорид (5) (СОВ 97.5%) в виде кристаллов светло-желтого цвета (т. пл. 108–111 °С; $R_f = 0.53$ (MeOH/CHCl₃ 6:1)).

Ismagulova N.M., Nurmaganbetov Z.S., Turmukhambetov A.Z., Seitembetov T.S., Adekenov S.M. // Eurasian Chem. Tech. J. – 2009. – Vol. 11. – P. 199-205.

7-Метокси-2-(2-диэтиламиноэтил)-1-метил-β-карболин-2-иум хлорид, 7-метокси-2-(2-диметиламиноэтил)-1-метил-β-карболин-2-иум хлорид, гидрохлорид 7-метокси-2-(2-диэтиламиноэтил)-1-метил-β-карболин-2-иум хлорида, 7-метокси-2-(2-диэтилметиламмонийэтил)-1-метил-β-карболин-2-иум дииодид, 7-метокси-2-(2-триметиламмонийэтил)-1-метил-β-карболин-2-иум дииодид, 7-метокси-2-(2-триэтиламмонийэтил)-1-метил-β-карболин-2-иум дииодид, 7-метокси-2-(4-триэтиламмонийбутил)-1-метил-β-карболин-2-иум дибромид, 7-метокси-2-бензил-1-метил-β-карболин-2-иум хлорид



Соединения (1)–(3). Смесь 1 г гармина, 0.66 г 2-диэтиламиноэтилхлорида, 4 мл безводного толуола и 4 мл свежеперегнанного нитробензола кипятили 20 мин, затем охлаждали. Выпавшие кристаллы отделяли, промывали несколько раз небольшими

порциями ацетона и перекристаллизовывали из 80%-ного водного диоксана. Получали 1.0 г (выход 62%) соединения (1) с т. пл. 204–206 °С.

Аналогично проводили взаимодействие 1.0 г гармина и 0.5 г 2-диметил-аминоэтилхлорида. Получали 0.9 г (выход 60%) сырого соединения (2).

К раствору 1.0 г соединения (1) в абсолютном этаноле прибавляли раствор хлороводорода в метаноле до сильно кислой реакции. Выпавшую кристаллическую массу отделяли, промывали безводным спиртом и перекристаллизовывали из абсолютного этанола. Получали 0.85 г (выход 77.2%) гидрохлорида (3), т. пл. 257–259 °С.

Соединения (4)–(6). Смесь 1.0 г хлорида (1) и 0.96 г иодида калия в 60 мл этанола кипятили 1.5 ч, фильтровали, к фильтрату прибавляли 0.8 г иодметана и смесь кипятили еще 1.5 ч. После охлаждения выпавшую кристаллическую массу отделяли, промывали небольшим количеством этанола и перекристаллизовывали из метанола. Получали 1.0 г (выход 62%) соединения (4), т. пл. 228–230 °С.

К 0.9 г соединения (2) прибавляли 1.04 г иодида калия и 30 мл метанола и смесь кипятили на водяной бане в течение 40 мин. Выпавшую кристаллическую массу отделяли, к фильтрату прибавляли 0.62 г иодметана и реакционную смесь кипятили на водяной бане 1 ч. После охлаждения кристаллы отделяли и перекристаллизовывали из 85%-ного этанола. Получали 1.4 г (выход 90%) соединения (5) с т. пл. 236–238 °С.

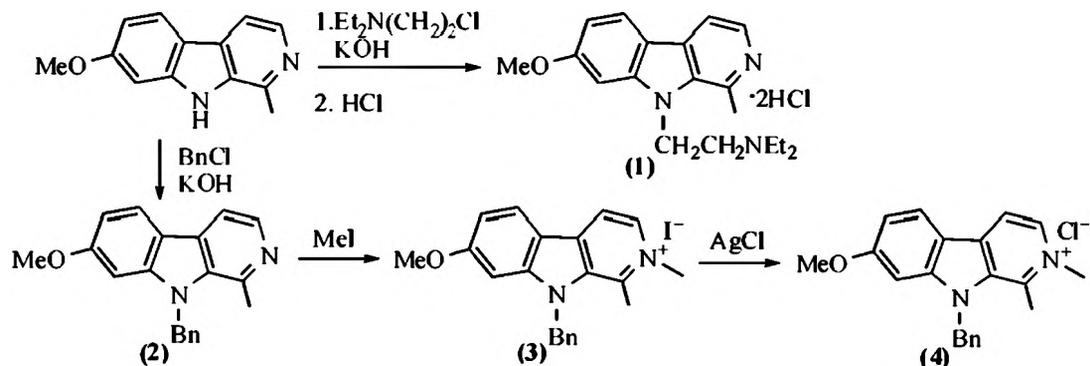
Аналогично соединению (4) из 1.0 г хлорида (1), 0.96 г иодида калия и 1.5 г иодэтана получали 1.0 г (выход 60%) соединения (6), т. пл. 234–236 °С (из воды).

Соединения (7), (8). Смесь 1 г гармина, 2.98 г бромида 4-бромбутилтриэтиламмония, 6 мл свежеперегнанного нитробензола и 6 мл безводного толуола кипятили 30 мин. Выделившуюся кристаллическую массу отделяли и промывали несколько раз ацетоном. После перекристаллизации из 80%-ного водного ацетона получали 1.9 г (выход 77.6%) соединения (7) с т. пл. 252–254 °С.

Смесь 1.0 г гармина, 1,2 г бензилхлорида, 4 мл безводного толуола и 4 мл свежеперегнанного нитробензола кипятили 3 ч. Выпавшие кристаллы отделяли, промывали ацетоном, перекристаллизовывали из 80%-ного водного диоксана и сушили при 120 °С. Получали 1.3 г (выход 81.2%) соединения (8), т. пл. 246–248 °С (с разложением).

Кучерова Н.Ф., Евдаков В.П., Кочетков Н.К. // Ж. общ. хим. – 1958. – Т. 28, Вып. 7. – С. 1962-1967.

Дигидрохлорид 7-метокси-9-(2-диэтиламиноэтил)-1-метил-β-карболина, 7-метокси-9-бензил-1-метил-β-карболин, 7-метокси-9-бензил-1,2-диметил-β-карболин-2-иум иодид, 7-метокси-9-бензил-1,2-диметил-β-карболин-2-иум хлорид



Смесь 5.0 г гармина и 1.4 г KOH, растертого в порошок, в 75 мл ксилола кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 3 ч. В реакционную колбу добавляли 3.25 г 2-диэтиламиноэтилхлорида, 25 мл ксилола и кипятили при перемешивании еще 3 ч. Непрореагировавший гармин отфильтровывали, маточный раствор упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 25 мл эфира, добавляли раствор хлороводорода в этаноле и осадок отфильтровывали. Получали 6.8 г (выход 75.1%) дигидрохлорида (1), т. пл. 270–271 °С (с разложением).

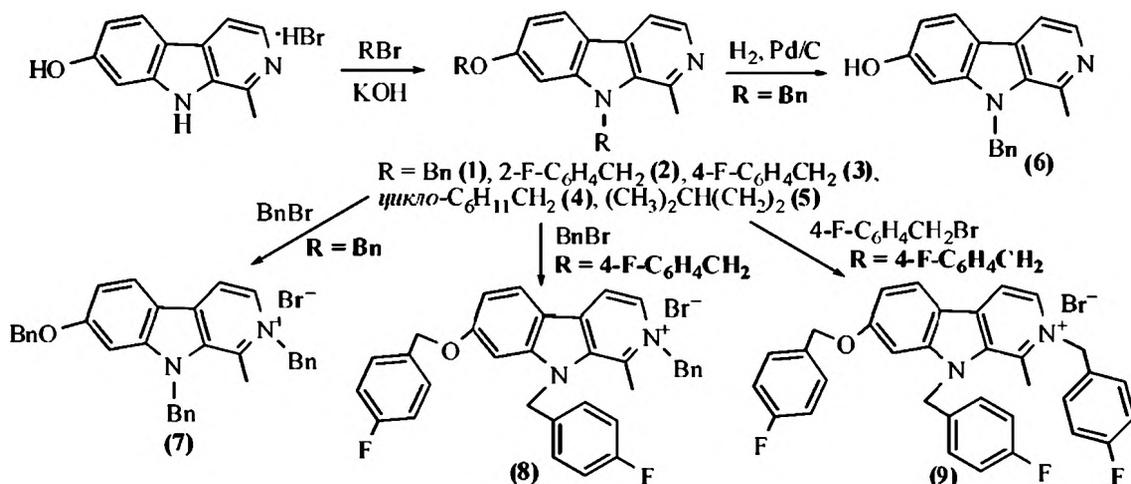
Смесь 5.0 г гармина и 2.0 г KOH, растертого в порошок, в 80 мл ксилола кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 3 ч. После добавления 3г свежеперегнанного бензилхлорида кипячение продолжали еще 3 ч. Нерастворившийся осадок (смесь гармина и KOH) отделяли, фильтрат упаривали в вакууме. К остатку прибавляли концентрированную соляную кислоту. Растиранием с ацетоном выделяли с выходом ~55% гидрохлорид (2) с т. пл. 244–244.5 °С (из смеси ацетона и метанола 1:1). Из гидрохлорида добавлением 10%-ного раствора водного аммиака выделяли соединение (2) в присутствии эфира, после кристаллизации из 75%-ного метанола т. пл. 133–134 °С.

Смесь 0.75 г соединения (2) и 1.0 г иодметана в 10 мл метанола кипятили с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения отделяли 0.99 г (выход 90%) осадка соли (3), т. пл. 265–267 °С (из метанола).

Смесь 4.8 г соли (3) и свежееосажденный хлорид серебра, полученный из 4 г нитрата серебра) в 300 мл этанола встряхивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем смесь нагревали на водяной бане до 80 °С, отфильтровывали осадок и промывали его спиртом. Фильтрат и промывку упаривали в вакууме, из остатка после прибавления 10 мл воды выделяли 3.57 г (выход 93.7%) соли (4), т. пл. 243–244 °С (из воды).

Корецкая Н.И., Данилова А.В., Уткин Л.М. // Ж. общ. хим. – 1957. – Т. 27, Вып. 2. – С. 542-545.

7-Бензилокси-9-бензил-1-метил-β-карболин,
 7-(3-фторбензилокси)-9-(3-фторбензил)-1-метил-β-карболин,
 7-(4-фторбензилокси)-9-(4-фторбензил)-1-метил-β-карболин,
 7-циклогексилметилокси-9-циклогексилметил-1-метил-β-карболин,
 7-(3-метилбутилокси)-9-(3-метилбутил)-1-метил-β-карболин,
 7-гидрокси-9-бензил-1-метил-β-карболин,
 7-бензилокси-2,9-дibenзил-1-метил-β-карболин-2-нум бромид,
 7-(4-фторбензилокси)-9-(4-фторбензил)-2-бензил-1-метил-β-карболин-2-нум бромид,
 7-(4-фторбензилокси)-9-(4-фторбензил)-2-(4-фторбензил)-
 1-метил-β-карболин-2-нум бромид



Соединения (1)–(5). К раствору 500 мг (1.587 ммоль) дигидрата гидробромида гармола в 20 мл ДМФА добавляли 7.9 ммоль KOH. Смесь перемешивали в атмосфере аргона 30 мин, затем добавляли 3.173 ммоль алкилбромид и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона 24 ч при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ) к смеси добавляли 30 мл хлористого метилена, органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (2x30 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на колонке BiotageSP1 (скорость 25 мл/мин, элюент – циклогексан/АсОEt от 80:20 до 50:50). Получали соединения (1) (выход 66%; порошок белого цвета, т. пл. 156 °С; R_f = 0.88 (CH₂Cl₂/EtOH 17:3)), (2) (выход 85%; порошок желтого цвета, т. пл. 148 °С; R_f = 0.78 (CH₂Cl₂/EtOH 17:3)), (3) (выход 62%; порошок коричневого цвета, т. пл. 175 °С; R_f = 0.67 (CH₂Cl₂/EtOH 17:3)), (4) (выход 75%; порошок белого цвета, т. пл. 152 °С; R_f = 0.71 (CH₂Cl₂/EtOH 17:3)) и (5) (выход 69%; порошок белого цвета, т. пл. 106.4 °С; R_f = 0.82 (CH₂Cl₂/EtOH 17:3)).

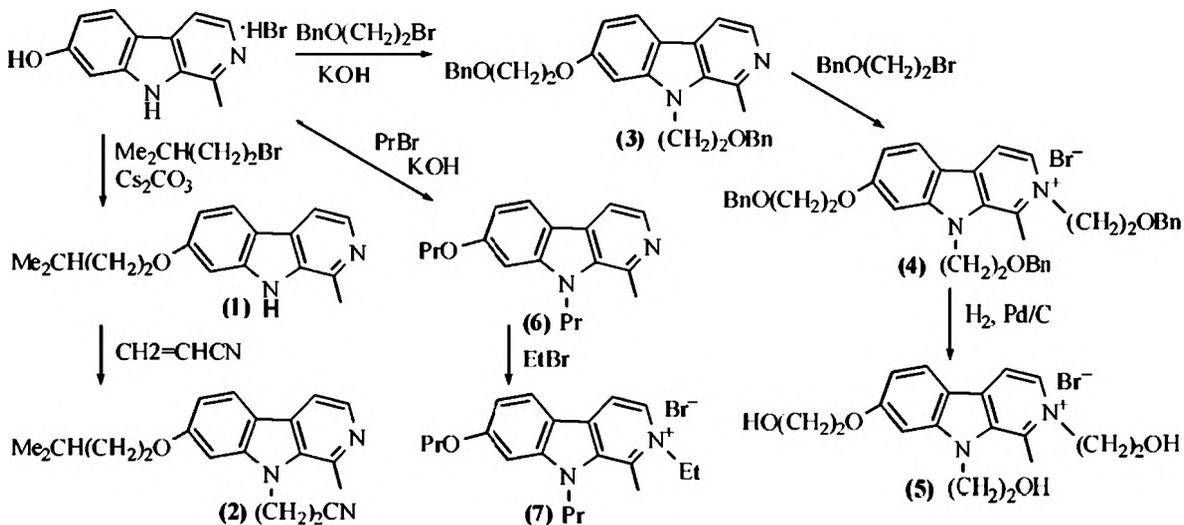
7-Гидрокси-9-бензил-1-метил-β-карболин (6). К перемешиваемому раствору 0.150 г (0.40 ммоль) соединения (1) в 10 мл метанола добавляли 20 мг 10% Pd/C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 48 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) смесь фильтровали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – CH₂Cl₂/

EtOH 19:1). Получали с выходом 89% соединение (6) в виде порошка желтого цвета (т. пл. 234 °C; $R_f = 0.43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3)).

Соединения (7)–(9). К раствору 100 мг соединения (1) или (3) в 15 мл ТГФ добавляли 10 экв. алкилбромид и смесь кипятили 48 ч в атмосфере аргона. По окончании реакции (контроль по ТСХ) растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3). Получали соединения (7) (выход 36%; порошок желтого цвета, т. пл. 262 °C; $R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3)), (8) (выход 72%; порошок желтого цвета, т. пл. >200 °C; $R_f = 0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3)) и (9) (выход 63%; порошок желтого цвета, т. пл. >200 °C; $R_f = 0.24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3)).

Frederick R., Bruyere C., Vancraeynest C., Reniers J., Meinguet C., Pochet L., Backlund A., Masereel B., Kiss R., Wouters J. // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55. – P. 6489-6501.

**7-(Изопентилокси)-1-метил-β-карболин,
7-(изопентилокси)-9-пропионитрил-1-метил-β-карболин,
7-(2-бензилоксиэтокси)-9-(2-бензилоксиэтил)-1-метил-β-карболин,
7-(2-бензилоксиэтокси)-2,9-бис(2-бензилоксиэтил)-1-метил-β-карболин-2-иум бромид,
7-(2-гидроксиэтокси)-2,9-бис(2-гидроксиэтил)-1-метил-β-карболин-2-иум бромид,
7-пропокси-9-пропил-1-метил-β-карболин,
7-пропокси-9-пропил-2-этил-1-метил-β-карболин-2-иум бромид**



К раствору 1.98 г (6.3 ммоль) дигидрата гидробромида гармола в 50 мл ДМФА добавляли 7.21 г (22.2 ммоль) карбоната цезия и 1.4 мл (11.1 ммоль) 1-бром-3-метилбутана. Смесь перемешивали в атмосфере аргона 24 ч при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ) к смеси добавляли хлористый метилен. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3). Получали с выходом 65% соединение (1) в виде вещества желтого цвета (т. пл. 235–237 °C; $R_f = 0.4$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3)).

Смешивали 1.289 г (4.5 ммоль) соединения (1) и 3.0 мл (45 ммоль) акрилонитрила, а затем по каплям прибавляли 0.28 мл (1.54 ммоль) гидроксида бензилтриметиламмония и смесь перемешивали до полного превращения (контроль по ТСХ). По окончании реакции добавляли 100 мл дихлорметана, органический слой промывали водой и насыщенным раствором NaCl, затем упаривали в вакууме. Получали с количественным выходом соединение (2) в виде вещества оранжевого цвета (т. пл. 166–167 °С; $R_f = 0.8$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3)).

К раствору 1.98 г (6.3 ммоль) дигидрата гидробромида гармола в 40 мл ДМФА добавляли 2.10 г (37 ммоль) КОН. Смесь перемешивали в атмосфере аргона 30 мин, затем добавляли 2.4 мл (14.8 ммоль) бензил-2-бромэтилового эфира и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение ночи. По окончании реакции (контроль по ТСХ) к смеси добавляли хлористый метилен, органический слой промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3) и кристаллизовали из этанола. Получали с выходом 52% соединение (3) в виде вещества белого цвета (т. пл. 82–83 °С; $R_f = 0.9$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3)).

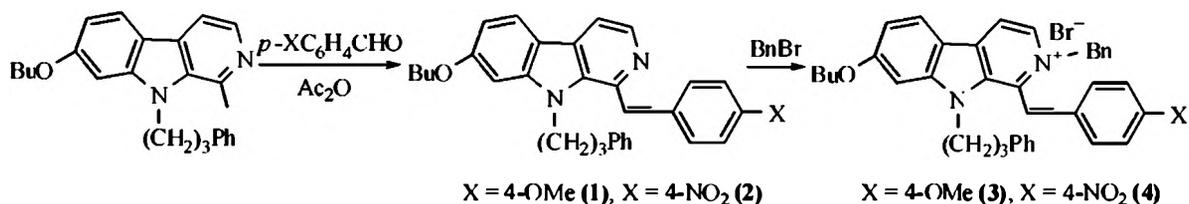
К раствору 0.394 г (0.84 ммоль) соединения (3) в 15 мл ТГФ добавляли 2.0 мл (12.7 ммоль) бензил-2-бромэтилового эфира. Реакционную смесь помещали в микроволновой реактор и выдерживали 4 ч при 140 °С. По окончании реакции (контроль по ТСХ) осадок отфильтровывали и к фильтрату добавляли хлористый метилен. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3). Получали с выходом 54% соединение (4) в виде вещества зеленого цвета (т. пл. 82–83 °С; $R_f = 0.3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3)).

Раствор 0.242 г (0.37 ммоль) соединения (4) в 20 мл этанола в присутствии 0.020 г 10% Pd/C перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре до полного превращения (контроль по ТСХ). По окончании реакции смесь фильтровали через слой цеолита и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из горячего этанола. Получали с выходом 82% соединение (5) в виде вещества желтого цвета (т. пл. 192–194 °С; $R_f = 0.1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3)).

Аналогично получению соединения (3) из 1.50 г (4.78 ммоль) гармола в 30 мл ДМФА при добавлении 0.80 мл (9.55 ммоль) бромпропана получали с выходом 52% соединение (6) в виде вещества желтого цвета (т. пл. 73.1–75 °С; $R_f = 0.4$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 19:1)). Аналогично получению соединения (4) из 0.309 г (1.15 ммоль) соединения (6) и 0.80 мл (10.5 ммоль) бромэтана в 10 мл ТГФ после кристаллизации из этанола получали с выходом 75% соединение (7) в виде вещества белого цвета (т. пл. 218 °С; $R_f = 0.3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 17:3)).

Meinguet C., Bruyere C., Frederick R., Mathieu V., Vancraeynest C., Pochet L., Laloy J., Mortier J., Wolber G., Kiss R., Masereel B., Wouters J. // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 94. – P. 45-55.

1-(4-Метоксистирил)-7-бутоксид-9-(3-фенилпропил)-β-карболин, 1-(4-нитростирил)-7-бутоксид-9-(3-фенилпропил)-β-карболин, 1-(4-метоксистирил)-2-бензил-7-бутоксид-9-(3-фенилпропил)-β-карболин-2-иум бромид, 1-(4-нитростирил)-2-бензил-7-бутоксид-9-(3-фенилпропил)-β-карболин-2-иум бромид

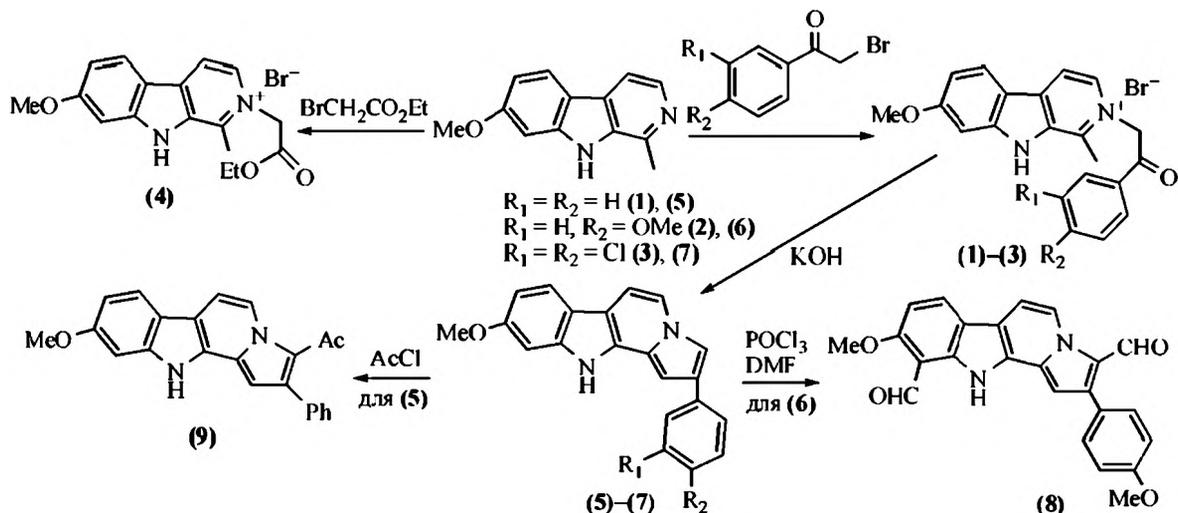


Смесь 10 ммоль 7-н-бутоксид-9-(3-фенилпропил)-1-метил-β-карболина, 50 мл уксусного ангидрида и 50 ммоль альдегида кипятили в течение ~24 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь выливали в 200 мл ледяной воды, подщелачивали бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в этаноле, подкисляли концентрированной соляной кислотой и растворители упаривали в вакууме. Остаток в виде масла кристаллизовали из ацетона, полученный твердый остаток растворяли в воде. Раствор подщелачивали бикарбонатом натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Масляный остаток закристаллизовался при стоянии, получали 2.7 г (выход 55%) соединения (1) (вещество желтого цвета, т. пл. 110–111 °С) или 3.2 г (выход 63%) соединения (2) (вещество желтого цвета, т. пл. 170–171 °С).

Смесь 2 ммоль соединения (1) или (2) и 10 ммоль бензилбромид в 50 мл этилацетата кипятили ~8 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок желтого цвета отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Получали 0.93 г (выход 70%) соединения (3) (вещество желтого цвета, т. пл. 214–215 °С) или 0.89 г (выход 66%) соединения (4) (вещество желтого цвета, т. пл. 228–229 °С).

Zhang X.-F., Sun R.-Q., Jia Y.-F., Chen Q., Tu R.-F., Li K.-K., Zhang X.-D., Du R.-L., Cao R.-H. // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 33204.

2-Фенацилгарминийбромид, 2-(4-метоксифенацил)гарминийбромид, 2-(3,4-дихлорфенацил)гарминийбромид, 2-(этоксикарбонилметил)гарминийбромид, 9-метокси-2-фенил-11*H*-индолизино[8,7-*b*]индол, 9-метокси-2-(4-метоксифенил)-11*H*-индолизино[8,7-*b*]индол, 9-метокси-2-(3,4-дихлорфенил)-11*H*-индолизино[8,7-*b*]индол, 9-метокси-2-(4-метоксифенил)-11*H*-индолизино[8,7-*b*]индол-3,10-дикарбальдегид, 3-ацетил-9-метокси-2-фенил-11*H*-индолизино[8,7-*b*]индол



Соединения (1)–(4). Смесь 0.6 г (2.8 ммоль) гармина и 3.0 ммоль соответствующего ароилметилбромид в 15 мл этанола кипятили 30 мин до полного растворения. Реакционную смесь упаривали наполовину, к остатку добавляли 5 мл этилацетата и охлаждали. Образовавшийся осадок отфильтровывали, получали соли (1) (выход 86%, т. пл. 280 °С (с разложением)), (2) (выход 91%, т. пл. 316–318 °С (с разложением)) и (3) (выход 84%, т. пл. 310–312 °С (с разложением)) в виде кристаллов желтого цвета.

По описанной методике реакцией гармина с этиловым эфиром бромуксусной кислоты получали с выходом 80% соединение (4), т. пл. 298–300 °С (с разложением).

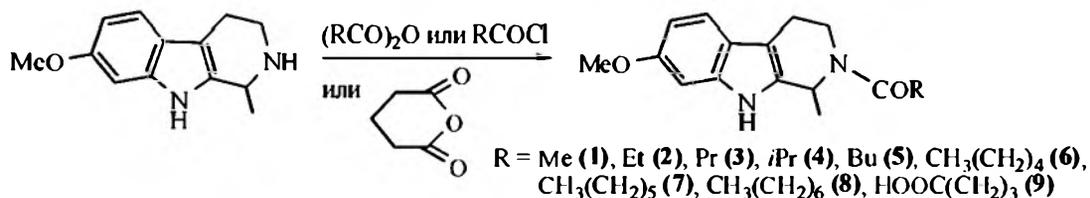
Соединения (5)–(7). К горячему насыщенному раствору четвертичной соли (1)–(3) в этаноле добавляли 50%-ный раствор KOH (3 экв.). Реакционную смесь выдерживали в течение ~10 мин при 70 °С (до прекращения выпадения осадка). После охлаждения кристаллы отфильтровывали, промывали водным метанолом и эфиром. Получали соединения (5) (выход 85%, т. пл. 223–225 °С), (6) (выход 80%, т. пл. 245–248 °С) и (7) (выход 77%, т. пл. 231–233 °С).

Соединения (8), (9). К 5 мл ДМФА при 0 °С добавляли 0.3 мл трихлороксида фосфора. Раствор оставляли на 30 мин, затем добавляли 0.30 г (0.88 ммоль) соединения (6). Реакционную смесь выдерживали 18 ч при комнатной температуре при периодическом перемешивании, добавляли 15 мл 10%-ного раствора ацетата натрия и перемешивали еще 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали хлороформом, экстракт промывали водой и упаривали. Остаток хроматографировали на окиси алюминия (элюент – хлористый метилен). Фракцию, содержащую продукт, перекристаллизовывали из этилацетата. Получали 0.21 г (выход 61%) соединения (8), т. пл. 242–244 °С.

К суспензии 0.2 г соединения (5) в смеси 5 мл хлороформа и 0.5 мл пиридина добавляли при перемешивании 0.2 мл хлористого ацетила, при этом твердое вещество растворялось с образованием желто-зеленого раствора. Через 30 мин реакцию смесь разбавляли 10 мл хлороформа, раствор промывали водой (3x3 мл) и упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси этилацетата и метанола (1:1). По охлаждении отфильтровывали 0.15 г (выход 67%) соединения (9) в виде кристаллов желтого цвета, т. пл. 233 °С.

Нурмаганбетов Ж.С., Шульц Э.Э., Чернов С.В., Турмухамбетов А.Ж., Сейдсхметова Р.Б., Шакиров М.М., Толстиков Г.А., Адекенов С.М. // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2010. – № 12. – С. 1849-1856.

7-Метокси-2-ацетил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин,
7-метокси-2-пропионил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин,
7-метокси-2-бутирил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин,
7-метокси-2-изобутирил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, 7-метокси-2-валерил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, 7-метокси-2-гексаноил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, 7-метокси-2-гептаноил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, 7-метокси-2-октаноил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин,
7-метокси-2-глутарил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин



Смесь 2.0 г (9.2 ммоль) тетрагидрогармина и 2.0 мл (21 ммоль) уксусного ангидрида выдерживали при комнатной температуре. Продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси бензола и метанола (1:1). Получали 2.34 г продукта в виде бесцветных игл, т. пл. 198–200 °С.

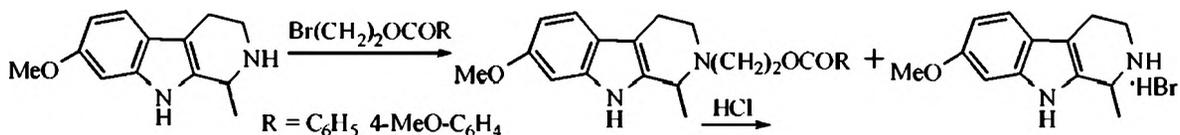
К суспензии 100 мг тетрагидрогармина в 20 мл 10%-ного водного раствора NaOH добавляли при охлаждении 0.5 мл пропионилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 30 мин, затем кристаллический осадок отфильтровывали, промывали последовательно водой, 1%-ным раствором соляной кислоты и снова водой до нейтральной среды. Сырой продукт сушили и очищали с помощью препаративной ТСХ на силикагеле (элюент – CHCl₃/MeOH 19:1). Получали 86.0 мг (выход 69%) соединения (2) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 141–142 °С. Аналогично получали соединения (5) (выход 71%, т. пл. 151–152 °С), (6) (выход 62%, т. пл. 169–170 °С), (7) (выход 61%, т. пл. 155–156 °С) и (8) (выход 61%, т. пл. 147–148 °С) в виде бесцветных кристаллов.

К 100 мг тетрагидрогармина в 1 мл пиридина добавляли 0.5 мл масляного ангидрида. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь, затем выливали на лед и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили и упаривали, получали 90.2 мг (выход 68%) соединения (3) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 131–132 °С. Аналогично, используя изомасляный и глутаровый ангидриды, получали соединения (4) (выход 68%, бесцветные кристаллы, т. пл. 181–182 °С) и (9) (выход 58%, кристаллы коричневого цвета, т. пл. 149–150 °С).

Faizi S., Naz A. // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58. – P. 6185-6197.

Begun S., Hassan S.I, Siddiqui B.S., Ifzal R., Perwaiz S., Kiran T., Shaheen F., Ghayur M.N., Gilani A.H. // *Nat. Prod. Res.* – 2006. – Vol. 20. – P. 213-227.

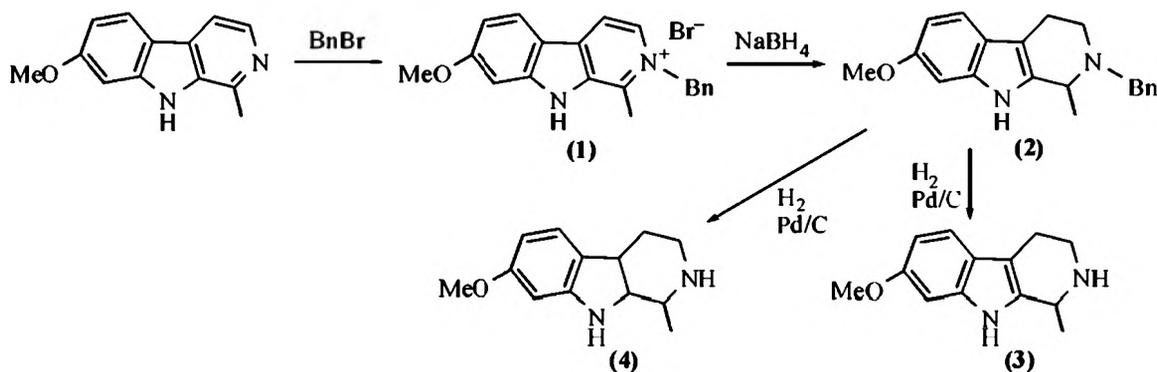
Гидробромид тетрагидрогармина, гидрохлорид бензоата тетрагидрогармилэтанола, гидрохлорид 4-метоксибензоата тетрагидрогармилэтанола



Смесь 4.32 г (0.02 моль) тетрагидрогармина и 0.01 моль β-бромэтилового эфира кислоты кипятили 18 ч в 350 мл сухого ксилола. Выпавший в осадок гидробромид тетрагидрогармина отфильтровывали, к фильтрату прибавляли по каплям эфирный раствор хлороводорода до полного осаждения гидрохлорида. Гидрохлорид отфильтровывали, промывали эфиром, затем дважды перекристаллизовывали из сухого ацетона. Получали гидрохлориды бензоата (выход 71.4%, т. пл. 198–200 °С) и 4-метоксибензоата (выход 75.2%, т. пл. 189 °С) тетрагидрогармилэтанола.

Азбалиян С.Г., Дарбинян В.В. // *Армянский химический журнал*. – 1972. – Т. 25, № 8. – С. 693-696.

7-Метокси-2-бензил-1-метил-β-карболин-2-иум бромид, 7-метокси-2-бензил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, тетрагидрогармин, 7-метокси-1-метил-2,3,4,4а,9,9а-гексагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол



К раствору 0.50 г (2.36 ммоль) гармина в 120 мл этилацетата добавляли 0.48 г (2.83 ммоль) бензилбромид. Реакционную смесь кипятили 12 ч, затем охлаждали и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом и сушили. Получали 0.67 г (выход 74%) соли (1) в виде твердого вещества белого цвета, т. пл. 276- 277 °С.

К раствору 0.67 г (1.75 ммоль) соли (1) в 150 мл метанола прибавляли по каплям 0.53 г (14.00 ммоль) боргидрида натрия в 30 мл метанола. Реакционную смесь кипятили 15 ч, затем растворитель упаривали, к остатку добавляли 50 мл воды и экстрагирова-

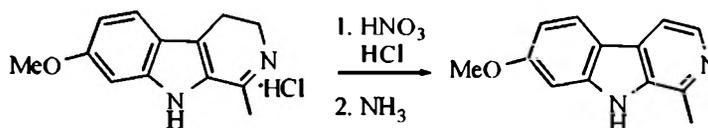
ли хлористым метиленом (2x50 мл). Объединенный экстракт промывали 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1). Получали 0.47 г (выход 88%) соединения (2) в виде масла коричневого цвета.

К раствору 0.70 г (2.29 ммоль) соединения (2) в 120 мл 2,2,2-трифторэтанола добавляли 0.70 г Pd/C, затем систему откачивали и продували трижды водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре 3 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). Получали 0.56 г (выход 80%) тетрагидрогармина (3) в виде твердого вещества белого цвета, т. пл. 195–197 °С. Аналогично после перемешивания при комнатной температуре в течение ночи (~12 ч) получали 0.37 г (выход 53%) соединения (4) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, т. пл. 158–160 °С.

Song H., Liu Y., Liu Y., Wang L., Wang Q. // *J. Agric. Food Chem.* – 2014. – Vol. 62. – P. 1010-1018.

7.3.5. Превращения гармалина и его производных

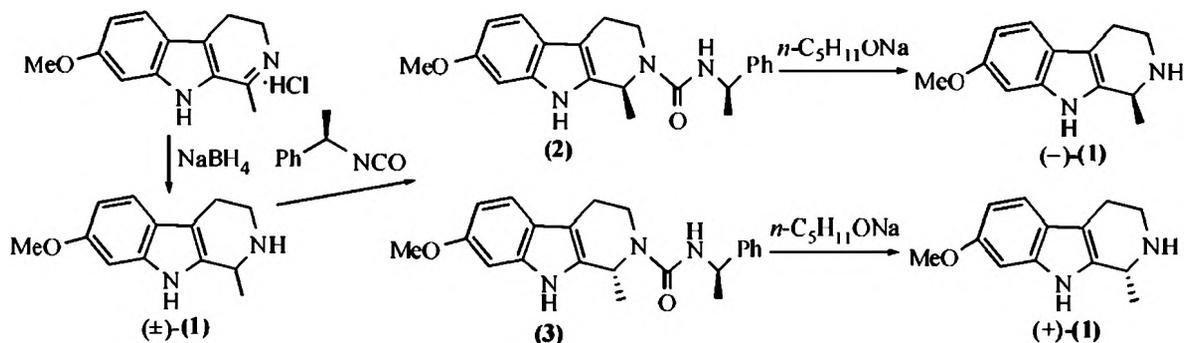
Гармин



К раствору 10 г смеси гидрохлоридов алкалоидов гармалы обыкновенной (фактически гармина и гармалина) в 80 мл этанола и 80 мл концентрированной соляной кислоты добавляли раствор 2.5 мл азотной кислоты (плотность 1.42 г/см³) в 70 мл этанола и смесь нагревали на кипящей водяной бане. Когда температура реакционной массы достигла 80 °С, наблюдалось сильное вспенивание и быстрое повышение температуры до 90 °С, нагрев прекращали и через 20 мин наблюдали кристаллизацию гидрохлорида гармина. Отфильтрованную соль растворяли в 80 мл воды и добавляли раствор аммиака. Получали 6.1 г гармина, т. пл. 257–259 °С. В другом опыте из 75 г смеси гидрохлоридов получали 48.5 г гармина.

Iyer V.V.S., Robinson R. // *J. Chem. Soc.* – 1934. – P. 1635-1637.

(±)-1,2,3,4-Тетрагидрогармин, (1*S*)-2-[[*(2R)*-1-фенилэтил]карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрогармин, (1*R*)-2-[[*(2R)*-1-фенилэтил]карбамоил]-1,2,3,4-тетрагидрогармин, (-)-1,2,3,4-тетрагидрогармин, (+)-1,2,3,4-тетрагидрогармин



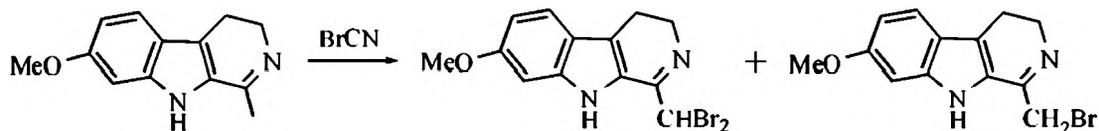
К холодной (~0 °С) перемешиваемой суспензии 4.05 г (14.12 ммоль) дигидрата гидрохлорида гармалина в 40 мл смеси изопропанола, метанола и воды (1:1:1) прибавляли по каплям раствор 600 мг (15 ммоль) боргидрида натрия в 20 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем осторожно подкисляли 2М раствором соляной кислоты до образования прозрачного раствора, затем подщелачивали 10%-ным раствором NaOH и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенный экстракт упаривали, остаток кристаллизовали из этанола. Получали 2.93 г (выход 96%) (±)-1,2,3,4-тетрагидрогармина (1) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 198–200 °С.

К суспензии 2.93 г (13.54 ммоль) (±)-(1) в 20 мл хлороформа прибавляли по каплям 2.19 г (14.90 ммоль) (*R*)-(+)-1-фенилэтилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем добавляли 100 мл 0.1 М раствора серной кислоты и водный слой экстрагировали хлороформом (4x50 мл). Полученный после упаривания с количественным выходом твердый остаток подвергали препаративной ВЭЖХ на силикагеле (элюент – AcOEt/C₆H₁₄ 1:3). Выделяли 1.26 г (выход 26%) менее полярного соединения (3) с оптической чистотой 75%. Повторной очисткой этого образца с помощью полупрепаративной ВЭЖХ получали чистое кристаллическое соединение (3) (т. пл. 111–114 °С (из смеси дихлорэтана и эфира); [α]_D²⁵ = –158.5 (с 0.6, CHCl₃)). Также выделяли 0.83 г (17%) смеси диастереомеров и более полярное соединение (2) в виде твердого вещества, которое перекристаллизовывали из смеси дихлорэтана и эфира. Получали 1.53 г (выход 31%) соединения (2) с оптической чистотой 75%.

Раствор 0.79 г (2.17 ммоль) соединения (2) (оптическая чистота 75%) в 10 мл 1 М раствора амилата натрия в *n*-амиловом спирте кипятили 30 мин, затем подкисляли 2 М раствором соляной кислоты, промывали 10 мл серного эфира, подщелачивали 10%-ным раствором NaOH и экстрагировали хлороформом (3x10 мл). Объединенный экстракт упаривали, твердый остаток перекристаллизовывали из этанола. Получали 0.21 г (выход 45%) соединения (-)-(1) с оптической чистотой 74%. Повторной очисткой этого образца с 10-камфорсульфоновой кислотой получали оптически чистый (-)-1,2,3,4-тетрагидрогармин (-)-(1) (т. пл. 199–200 °С; [α]_D²⁵ = –58.6 (с 0.8, CHCl₃)). Аналогично из соединения (3) получали (+)-(1) (т. пл. 199–201 °С; [α]_D²⁵ = +60.7 (с 1.2, CHCl₃)).

Schonenberger B., Brossi A. // *Helv. Chim. Acta.* – 1986. – Vol. 69. – P. 1486-1497.

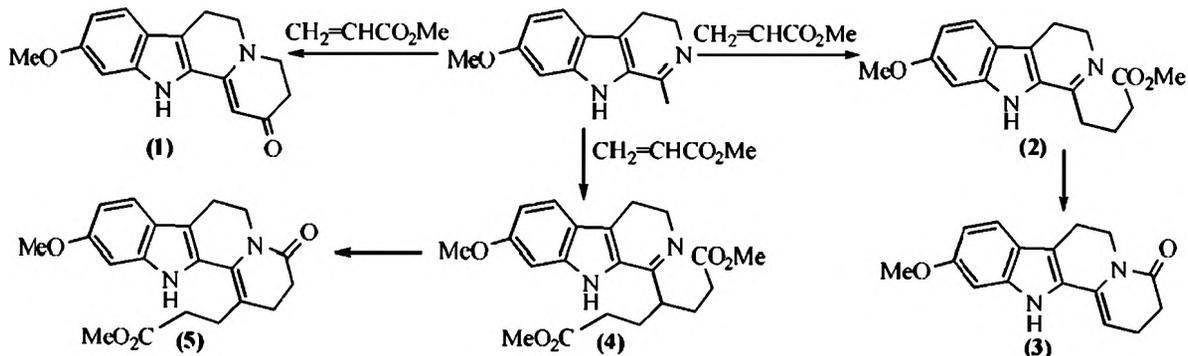
1-Дибромметил-7-метокси-3,4-дигидро-β-карболин, пикрат 1-бромметил-7-метокси-3,4-дигидро-β-карболина



К раствору 1 г гармалина в смеси метанола и бензола (3:7) добавляли при постоянном перемешивании и хорошем охлаждении в течение ~1 ч эфирный раствор 2г свежеприготовленного бромциана. Затем к реакционной смеси добавляли 100 мл эфира и отфильтровывали небольшое количество темного нерастворимого материала. Фильтрат встряхивали с водой, сушили и упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси этилацетата и петролейного эфира (2:1). Получали с выходом 43.4% 1-дибромметил-7-метокси-3,4-дигидро-β-карболин в виде блестящих пластинок желтого цвета, т. пл. 120 °С. Водную фазу, полученную после вышеуказанной обработки, обрабатывали пикриновой кислотой, при этом выделяли пикрат 1-бромметил-7-метокси-3,4-дигидро-β-карболина в виде желтых тонких игл, которые перекристаллизовывали из влажного ацетона. Получали с выходом 16.5% продукт с т. пл. 190–194 °С (с разложением).

Siddiqui S., Siddiqui B.S., Begum S. // Z. Naturforsch. – 1985. – Vol. 40b. – P. 1747-1748.

10-Метокси-3,4,6,7-тетрагидроиндоло[2,3-а]хинолизин-2(12H)-он, метиловый эфир 4-(7-метокси-3,4-дигидро-β-карболин-1-ил)бутановой кислоты, 10-метокси-3,4,6,7-тетрагидроиндоло[2,3-а]хинолизин-4(12H)-он, диметиловый эфир 4-(7-метокси-3,4-дигидро-β-карболин-1-ил)гептандиовой кислоты, метиловый эфир 3-(10-метокси-4-оксо-2,3,4,6,7,12-гексагидроиндоло[2,3-а]хинолизин-1-ил)пропановой кислоты



К раствору 100 мг (0.47 ммоль) гармалина в 10 мл безводного метанола и 10 мл безводного бензола, полученному аккуратным нагреванием смеси, добавляли в атмосфере сухого азота 0.054 мл (0.59 ммоль) метилакрилата. Реакционную смесь кипятили в темноте 24 ч, затем анализировали методом ТСХ, добавляли еще 0.054 мл (0.59 ммоль) метилакрилата и продолжали кипячение смеси еще 48 ч. Смесь упаривали, остаток кристаллизовали из метанола. Получали 92 мг (выход 72%) соединения (1) в виде бледножелтых кристаллов, т. пл. 264–265 °С.

К раствору 250 мг (1.17 ммоль) гармалина в 10 мл смеси метанола и бензола (1:1) добавляли в атмосфере азота 0.125 мл (1.4 ммоль) метилакрилата. Реакционную смесь оставляли в темноте при комнатной температуре на 72 ч, затем анализировали методом ТСХ, добавляли еще 0.060 мл (0.66 ммоль) метилакрилата и смесь оставляли при комнатной температуре еще на 72 ч. Растворители упаривали, смолистый остаток коричневого цвета подвергали колоночной хроматографии на окиси алюминия (элюент – вначале смесь бензола и этилацетата, затем смесь этилацетата и метанола). Получали 310 мг (выход 90%) эфира (2) в виде смолистого вещества бледно-желтого цвета.

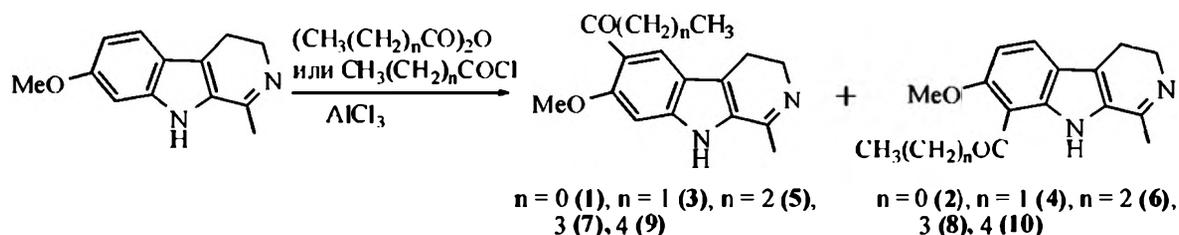
Раствор 20 мг (0.075 ммоль) соединения (2) в метаноле кипятили 12 ч, по окончании реакции (контроль по ТСХ) растворитель упаривали в вакууме. Кристаллический остаток перекристаллизовывали из метанола, получали 19 мг (выход количественный) соединения (3), т. пл 216 °С.

К раствору 500 мг (2.33 ммоль) гармалина в 25 мл смеси метанола и бензола (1:1) добавляли в атмосфере азота 2.0 г (24 ммоль) метилакрилата. Реакционную смесь перемешивали в темноте при комнатной температуре 48 ч. При частичном упаривании растворителя отделяли в виде игольчатых кристаллов 80 мг побочного продукта, образующегося при разрыве связи С-N. Маточный раствор концентрировали и подвергали колоночной хроматографии на окиси алюминия. Получали 750 мг (выход 85%) соединения (4) в виде гомогенного продукта бледно-желтого цвета.

Диэфир (4) (250 мг, 0.66 ммоль) подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – C₆H₆/AcOEt 19:1). Собранные более поздние фракции, содержащие новое соединение (R_f = 0.8), объединяли и упаривали. Получали 230 мг (выход 98%) соединения (5), т. пл. 161–162 °С (из этилацетата).

Atta-ur-Rahman // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1972. – P. 731-735.

6-Ацетил-7-метокси-1-метил-3,4-дигидро-β-карболин, 8-ацетил-7-метокси-1-метил-3,4-дигидро-β-карболин, 6-пропионил-7-метокси-1-метил-3,4-дигидро-β-карболин, 8-пропионил-7-метокси-1-метил-3,4-дигидро-β-карболин, 6-бутирил-7-метокси-1-метил-3,4-дигидро-β-карболин, 8-бутирил-7-метокси-1-метил-3,4-дигидро-β-карболин, 6-валерил-7-метокси-1-метил-3,4-дигидро-β-карболин, 8-валерил-7-метокси-1-метил-3,4-дигидро-β-карболин, 6-гексаноил-7-метокси-1-метил-3,4-дигидро-β-карболин, 8-гексаноил-7-метокси-1-метил-3,4-дигидро-β-карболин

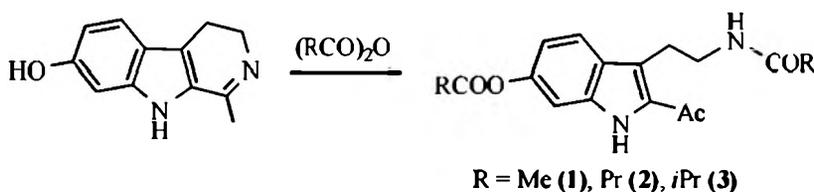


Смесь 100 мг (0.47 ммоль) гармалина, 2.5 мл ангидрида или хлорангидрида карбоновой кислоты и 400 мг (3.0 ммоль) безводного хлорида алюминия тщательно измельчали в пестиком в течение 45 минут в вытяжном шкафу, а затем выдерживали при комнатной

температуре в течение 1 ч. По окончании реакции реакцию смесь выливали на лед, подщелачивали 30%-ным водным раствором аммиака и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Твердый остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ от 199:1 до 6.6:1) и последующей препаративной ТСХ (Kieselgel 60 F254; элюент – $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ от 99:1 до 19:1). Выделяли соединения (1) (т. пл. 261–262 °C), (2) (т. пл. 255–256 °C), (3) (т. пл. 263–264 °C), (4) (т. пл. 257–258 °C), (5) (т. пл. 266–267 °C), (6) (т. пл. 260–261 °C), (7) (т. пл. 268–269 °C), (8) (т. пл. 263–264 °C), (9) (т. пл. 271–272 °C) и (10) (т. пл. 265–266 °C) в виде веществ серого цвета. Помимо этих соединений также выделяли небольшое количество триптаминов, образовавшихся за счет расщепления связи C-N (до 5%).

Begum S., Farhat, Ali S.N., Siddiqui B.S. // Molecules. – 2010. – Vol. 15. – P. 68-82.

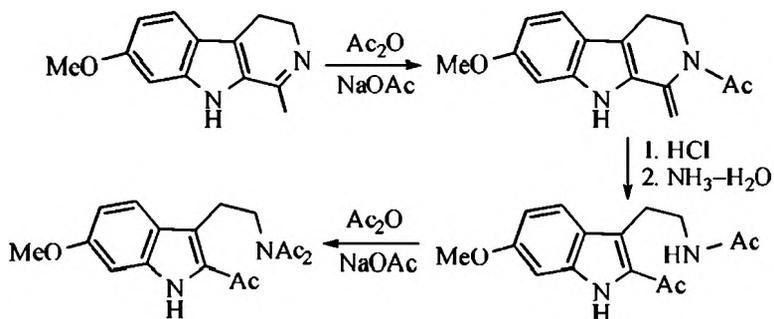
**2-Ацетил-3-(2-ацетидаминоэтил)-6-ацетоксииндол,
2-ацетил-3-(2-бутириламиноэтил)-6-бутирилоксииндол,
2-ацетил-3-(2-изобутириламиноэтил)-6-изобутирилоксииндол**



К 100 мг гармалола в 1 мл пиридина добавляли 0.5 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь, затем выливали на лед и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили и упаривали. Сырой продукт сушили и очищали с помощью препаративной ТСХ на силикагеле (элюент – $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 97:3). Получали 55.1 мг (выход 37%) соединения (1) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 165–166 °C. Аналогично получали соединения (2) (выход 28%, кристаллы бледно-желтого цвета, т. пл. 154–155 °C) и (3) (выход 28%, кристаллы бледно-желтого цвета, т. пл. 161–162 °C).

Begum S., Hassan S.I., Siddiqui B.S., Ifzal R., Perwaiz S., Kiran T., Shaheen F., Ghayur M.N., Gilani A.H. // Nat. Prod. Res. – 2006. – Vol. 20. – P. 213-227.

Ацетилгармалин (7-метокси-2-ацетил-1-метилен-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин), 2-ацетил-3-(2-ацетиамидоэтил)-6-метоксииндол, 2-ацетил-3-(2-диацетиламиноэтил)-6-метоксииндол



Смесь 2 г порошкообразного гармалина, 12 г свежеперегнанного уксусного ангидрида и 2 г плавящего ацетата натрия перемешивали до образования раствора, затем нагревали в течение нескольких минут при 60 °С, при этом к концу нагрева наблюдали образование осадка. Реакционную смесь оставляли на несколько часов, а затем выливали в холодную воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из горячего этанола. Получали ацетилгармалин в виде бесцветных игл, т. пл. 204–205 °С.

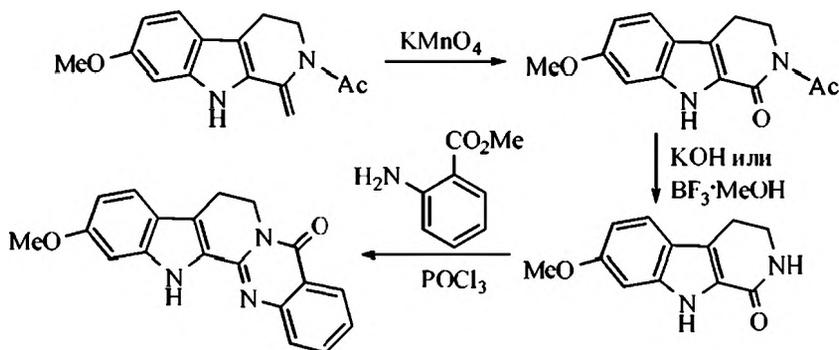
Ацетилгармин (500 мг, 1.96 ммоль) растворяли в 10 мл 5%-ного раствора хлороводорода в этаноле, при этом образовался раствор синего цвета. Добавляли 5 мл концентрированного раствора аммиака, наблюдая образование осадка белого цвета. Добавляли 10 мл воды и 10 мл этанола и реакционную смесь упаривали досуха. К остатку (красноватая смолистая масса и кристаллы хлорида аммония) добавляли 16 мл воды и 25 мл этилацетата. Органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединенный экстракт сушили, затем упаривали, водный слой дополнительно экстрагировали 25 мл дихлорметана. Этот экстракт сушили, добавляли к остатку, полученному после упаривания этилацетата, а затем упаривали. Получали смолистый остаток красноватого цвета. Добавляли 2 мл этилацетата и растиранием инициировали кристаллизацию. Получали 300 мг (выход 56%) 2-ацетил-3-(2-ацетиамидоэтил)-6-метоксииндола в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 165–166 °С.

К раствору 100 мг (0.36 ммоль) 2-ацетил-3-(2-ацетиамидоэтил)-6-метоксииндола в 2 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида добавляли 100 мг плавящего ацетата натрия. Реакционную смесь кипятили в атмосфере азота 7 ч, охлаждали, добавляли этанол (для полного удаления уксусного ангидрида) и упаривали. К остатку добавляли 2 мл воды и 5 мл этилацетата. Органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный экстракт сушили, затем упаривали. Остаток коричневого цвета вновь растворяли в этилацетате и раствор пропускали через колонку, наполненную окисью алюминия (~15 см). Колонку тщательно промывали этилацетатом (по данным ТСХ элюат содержал единственный продукт). После упаривания растворителя и кристаллизации остатка из этилацетата получали с выходом 71% кристаллический 2-ацетил-3-(2-диацетиламиноэтил)-6-метоксииндол, т. пл. 158–160 °С.

Fischer O. // Ber. – 1897. – Vol. 30. – P. 2481-2489.

Atta-ur-Rahman // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1972. – P. 736-738.

**7-Метокси-2-ацетил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин,
7-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, 11-метоксирутакарпин**



К перемешиваемому раствору 500 мг (1.95 ммоль) ацетилгармалина в 50 мл сухого ацетона добавляли в течение ~1 ч суспензию 250 мг (1.58 ммоль) измельченного перманганата калия в 50 мл сухого ацетона, затем смесь перемешивали 6 ч при 28 °С. По окончании реакции смесь фильтровали, остаток на фильтре тщательно промывали 100 мл ацетона. Фильтрат и промывки объединяли и упаривали, остаток перекристаллизовывали из метанола. Получали 100 мг (выход 20%) 7-метокси-2-ацетил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина, т. пл. 207–209 °С.

а. К раствору 300 мг (1.16 ммоль) полученного имида в 50 мл этанола добавляли 1 мл 30%-ного водного раствора KOH. Реакционную смесь нагревали 30 мин при 60 °С, затем этанол упаривали и к остатку добавляли 25 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме при 40 °С. Получали 257 мг (выход 97%) 7-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина, т. пл. 194–196 °С (из метанола).

б. В другом варианте к перемешиваемому раствору 100 мг (0.38 ммоль) 7-метокси-2-ацетил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина в 20 мл безводного метанола добавляли 0.5 мл 14%-ного комплекса трехфтористого бора с метанолом. Реакционную смесь кипятили 6 ч, затем упаривали в вакууме. К смолистому осадку добавляли 20 мл воды и 20 мл этилацетата. Органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме при 40 °С. Получали 84.1 мг (выход 95%) 7-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина.

К перемешиваемому раствору 100 мг (0.45 ммоль) полученного лактама в 5 мл сухого хлороформа добавляли 1.2 г (7.9 ммоль) метилового эфира 2-аминобензойной кислоты и 0.5 мл трихлороксида фосфора. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем подщелачивали 10%-ным водным раствором NaOH и экстрагировали 50 мл этилацетата. Органический слой сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 80 мг (выход 55%) 11-метоксирутакарпина в виде желтых кристаллов, т. пл. 268–270 °С.

Atta-ur-Rahman, Ghazala M. // Synthesis. – 1980. – P. 372-374.

7.4. Превращения производных физостигмина

7.4.1. Превращения производных физостигмина, не затрагивающие атом азота в цикле



а. Раствор 20 г физостигмина в минимальном количестве этанола помещали в колбу и в атмосфере водорода (аналог инертной атмосферы) добавляли из капельной воронки 100 мл 10%-ного водного раствора гидроксида натрия, который предварительно кипятили для удаления из него воздуха. Реакционную смесь выдерживали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли эфир, смесь многократно встряхивали и эфирный слой отделяли, избегая контакта с воздухом. Извлечение эфиром повторяли 6–9 раз до полного извлечения продукта. Объединенный экстракт промывали водой, сушили и тщательно концентрировали, остатки растворителя удаляли в вакуумном эксикаторе над КОН. Полученный маслянистый остаток оставляли на некоторое время, при этом продукт закристаллизовался. Кристаллы собирали, промывали небольшим количеством эфира и перекристаллизовывали из смеси бензола и петролейного эфира. Выделяли с выходом 70% эзеролин в виде бесцветных призм. т. пл. 128 °С.

б. К раствору 2.6 г синтетического *L*-эзеретола в 20 мл петролейного эфира (т. кип. 70–80 °С) добавляли 4.0 г безводного хлорида алюминия. Смесь кипятили в течение ночи. Образовавшаяся на дне колбы смолистая масса через некоторое время закристаллизовалась. Петролейный эфир выливали на лед, кристаллическую массу извлекали из колбы и разлагали льдом. Массу подщелачивали бикарбонатом натрия, при этом свободное основание переходило в петролейный эфир. При низкой температуре (~0 °С) раствор не краснел даже после нескольких энергичных встряхиваний при добавлении бикарбоната. Органический слой отделяли, петролейный эфир упаривали, сырой продукт перегоняли в вакууме (температура бани 160 °С). Получали 2.1 г *L*-эзеролина, после перекристаллизации из смеси эфира и петролейного эфира т. пл. 128 °С. Аналогично из *D*-эзеретола и *DL*-эзеретола получали *D*-эзеролин и *DL*-эзеролин, т. пл. 128 °С и 139 °С, соответственно.

в. Раствор 5.0 г (20.3 ммоль) эзеретола в 25 мл 87.5%-ной серной кислоты перемешивали при 90 °С до полного превращения (~75 мин). Смесь охлаждали, выливали на лед, затем медленно добавляли в атмосфере азота 55 мл 30%-ного водного аммиака до pH 8. Водную фазу насыщали NaCl и экстрагировали эфиром (100, 75, 75 мл). Объединенный экстракт промывали 20%-ным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Получали желтое масло, закристаллизовавшееся при стоянии. После

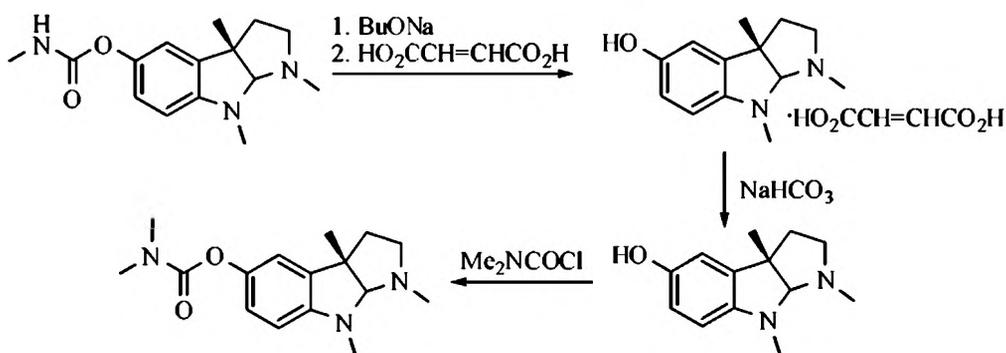
высушивания в вакууме при комнатной температуре получали 3.04 г (выход 70.6%) эзеролина (СОВ 97%).

Salway A.H. // *J. Chem. Soc.* – 1912. – Vol. 101. – P. 978-989.

Julian P.L., Pikel J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1935. – Vol. 57. – P. 755-757.

Способ получения аминокарбонильных производных генезеролина, обладающих селективной в отношении головного мозга антихолинэстеразной активностью [Электронный ресурс]: Евразийский патент 11-3192 / Паоло К., Паоло В., Витторино С., Роберто П., Фаусто П., Блуэтта С., Маурицио Д., Габриеле А., Клаудио П., Джино В. – URL: <http://easpatents.com/11-3192-sposob-polucheniya-aminokarbonilnyh-proizvodnyh-genezerolina-ohladayushhih-selektivnoj-v-otnoshenii-golovnogo-mozga-antiholinesteraznoj-aktivnostyu.html> – (Issued on Feb. 27, 2003).

Фумарат эзеролина, эзеролин, *N*-метилфизостигмин



К раствору 2.0 г (7.3 ммоль) физостигмина в 20 мл *n*-бутанола добавляли небольшое количество (<0.1 г) металлического натрия. Смесь кипятили 25 мин в атмосфере азота, затем добавляли раствор 1.0 г (8.7 ммоль) фумаровой кислоты в 16 мл *n*-бутанола. Реакционную смесь помещали в холодильник и оставляли на ночь для кристаллизации. Кристаллический осадок фумарата эзеролина (2.2 г) отфильтровывали, из маточника получали вторую порцию соли, которую перекристаллизовывали из этанола. Всего получали 2.4 г (выход 98%) фумарата эзеролина (т. пл. 198–200 °С; $R_f = 0.3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); $[\alpha]_D = -109.0$ (c 1.0, MeOH)).

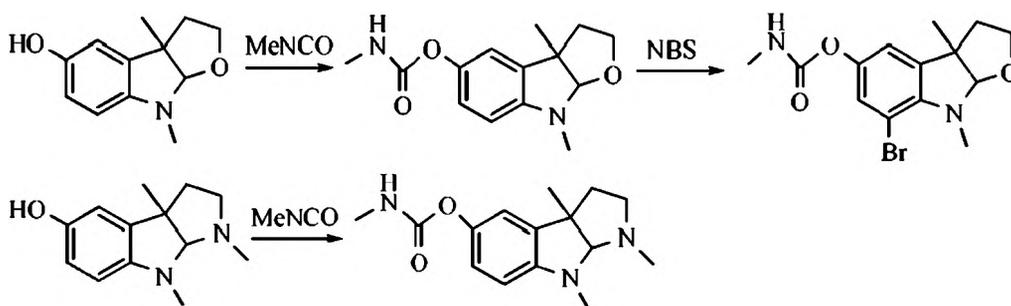
К раствору 100 мг фумарата эзеролина в 1 мл дистиллированной воды добавляли 10%-ный раствор бикарбоната натрия до pH ~8. Водный раствор экстрагировали эфиром (3x4 мл). После упаривания растворителя выделяли смолистую массу, кристаллизующуюся при добавлении эфира. Получали 50.2 мг (выход 77%) эзеролина (т. пл. 125–126 °С; $[\alpha]_D = -109.7$ (c 1.0, MeOH)).

К раствору 356 мг (1.6 ммоль) эзеролина в 5 мл пиридина, высушенного над NaOH, добавляли 876 мг (8.1 ммоль) диметилкарбамоилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи, после добавления 0.2 мл триэтиламина перемешивали при 50 °С еще 3 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). После упаривания растворителей выделяли загустевший остаток, который растворяли в этилацетате. Органи-

ческий раствор промывали раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором NaCl, затем сушили и упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси гексана и эфира. Получали 380 мг (выход 80.5%) кристаллического *N*-метилфизостигмина (т. пл. 73.5–74 °C; $R_f = 0.7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); $[\alpha]_D^{25} = -74.2$ (c 1.0, CHCl_3)).

Yu Q.-S., Schonenberger B., Brossi A. // *Heterocycles*. – 1987. – Vol. 26. – P. 1271-1275.

(±)-Физовенин, (±)-физостигмин, (±)-7-бромфизовенин



К раствору 49 мг (0.24 ммоль) (±)-физовенола в 4.9 мл абсолютного эфира в атмосфере азота добавляли ~1 мг (~0.04 ммоль) натрия, а через 5 мин прибавляли по каплям 0.05 мл (0.81 ммоль) метилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем растворитель упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1). Получали 55.5 г (выход 86.6%) (±)-физовенина в виде кристаллов белого цвета, т. пл. 143–144 °C.

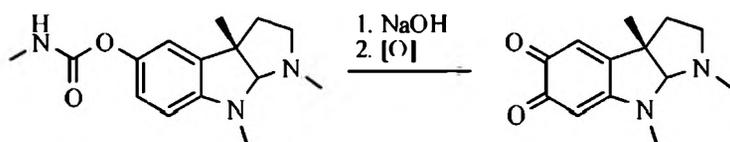
К перемешиваемому раствору 44 мг (0.20 ммоль) (±)-эзеролина в 5.0 мл абсолютного эфира в атмосфере азота добавляли ~1 мг (~0.04 ммоль) натрия, а через 5 мин прибавляли по каплям 0.012 мл (0.20 ммоль) метилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем непрореагировавший натрий удаляли, а растворитель упаривали. Получали 50 мг (выход 90%) смолистого (±)-физостигмина. Его растворяли в эфире и прибавляли раствор эквимолярного количества салициловой кислоты в этаноле. Выделяли 71 мг (выход 95%) салицилата физостигмина, т. пл. 161–162 °C.

К раствору 100 мг (0.38 ммоль) (±)-физовенина в 2.5 мл безводного метанола добавляли каплю 48%-ного раствора HBr и 70 мг (0.39 ммоль) *N*-бромсукцинимид. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси метанола и диизопропилового эфира. Получали 65 мг (выход 50%) (±)-7-бромфизовенина, т. пл. 151–152 °C.

Luo Y.-L., Yu Q.-S., Chrisey L., Brossi A. // *Heterocycles*. – 1990. – Vol. 31. – P. 283-287.

Yu Q.-S., Lu B.-Y. // *Heterocycles*. – 1994. – Vol. 39. – P. 519-525.

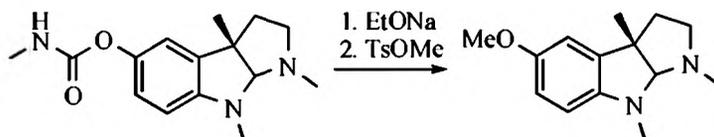
Рубресерин



Физостигмин (1.00 г) добавляли к 70 мл 5%-ного водного раствора гидроксида натрия в делительной воронке на 250 мл. После осторожного встряхивания в течение 10 мин физостигмин частично растворился, и щелочной раствор приобрел темно-красный цвет. Затем добавляли 70 мл хлороформа, при этом наблюдали полное растворение оставшегося физостигмина. После встряхивания в течение 5 мин темно-красный слой хлороформа отделяли, водный слой встряхивали с дополнительными порциями хлороформа (2x70 мл). Объединенный темно-красный экстракт упаривали в вакууме при комнатной температуре до объема примерно 5 мл и аккуратно прибавляли при перемешивании по каплям 15–20 мл легкого петролейного эфира (т. кип. 40–60 °С), при этом продукт кристаллизовался в виде ярко-красных игл. Получали 164.7 мг (выход 20%) продукта, который после выдерживания в вакууме над фосфорным ангидридом в течение 24 ч имел т. пл. 142–145 °С. После перекристаллизации из смеси хлороформа и легкого петролейного эфира с последующим высушиванием получали рубресерин в виде ярко-красных игл с т. пл. 145–146 °С.

Robinson B. // J. Pharm. Pharmacol. – 1965. – Vol. 17. – P. 89-91.

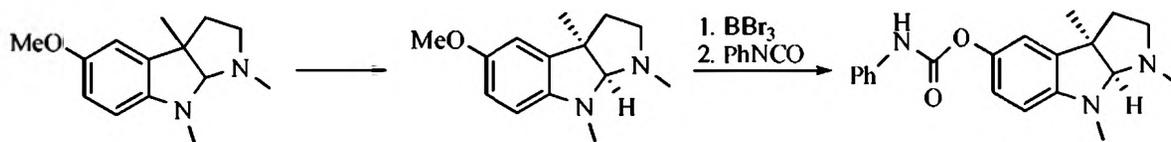
Эзерметол



Раствор, полученный после растворения 0.9 г натрия в 50 мл абсолютного этанола, кипятили в колбе, снабженной обратным холодильником, в атмосфере сухого азота для удаления воздуха. В колбу добавляли раствор 10 г физостигмина в 50 мл абсолютного этанола, который предварительно кипятили для удаления воздуха, а затем раствор 7.5 г метилового эфира *para*-толуолсульфокислоты в 30 мл этанола, при этом почти бесцветный раствор вскоре становился мутным из-за образования мелкокристаллического *para*-толуолсульфоната натрия. Через 24 ч реакцию завершали кипячением раствора на кипящей водяной бане в токе азота. Реакционную смесь разбавляли 75 мл воды, подкисляли соляной кислотой, затем спирт упаривали. После двух промывок эфиром раствор подщелачивали водным KOH, при этом реакционная масса приобретала интенсивный красный цвет. Сырой эзерметол выделяли экстракцией эфиром. Эфирный раствор сушили безводным сульфатом натрия и упаривали, красноватый масляный остаток перегоняли в вакууме (12 мм рт. ст.) при 164–167 °С. Получали 2.3 г эзерметола.

King F.E., Robinson R. // J. Chem. Soc. – 1932. – P. 326-336.

(+)-Эзерметол, (+)-фенсерин, (±)-фенсерин



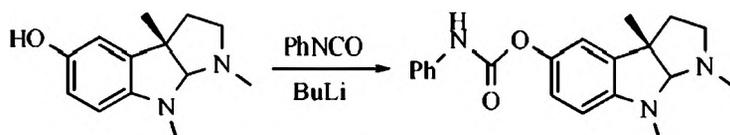
К раствору 312 мг (1.35 ммоль) (±)-эзерметола в 1.3 мл ТГФ добавляли 623 мг (1.62 ммоль) (–)-ди-4-толуил-*L*-винной кислоты в 1.3 мл ТГФ. Смесь выдерживали 1 ч, затем нагревали до 80 °С и перемешивали 40 мин до образования гомогенной смеси. Раствор охлаждали до комнатной температуры и энергично перемешивали в течение 15 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали ТГФ (3x2 мл). Получали соль (+)-эзерметола. Полученную соль суспендировали в 30 мл этилацетата и добавляли 30 мл насыщенного водного раствора K_2CO_3 . Получали 131 мг (выход 42%) (+)-эзерметола (94% ee).

К раствору 74.2 мг (0.32 ммоль) (+)-эзерметола в 4 мл дихлорметана прибавляли раствор 0.15 мл (1.60 ммоль) триборида бора в 1.60 мл дихлорметана в течение ~3 мин. Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч в атмосфере азота, затем упаривали. Остаток растворяли в 5 мл метанола, полученный раствор перемешивали 5 мин, затем упаривали. К остатку добавляли 5 мл воды и 15 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенный экстракт промывали 20 мл насыщенного раствора NaCl, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Полученный сырой продукт растворяли в 1.4 мл ТГФ, добавляли в атмосфере азота 1.1 мг (0.03 ммоль) гидроксида натрия, а затем через 1 мин прибавляли по каплям 38 мкл (0.35 ммоль) фенилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали 14 ч, затем добавляли 15 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Объединенный экстракт промывали 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюент – $C_6H_{14}/AcOEt/Et_3N$ 49:49:1), получали 79 мг (выход 81%) (+)-фенсерина в виде вещества розового цвета (т. пл. 138–140 °С; $R_f = 0.3$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); $[\alpha]_D^{24} = +70.0$ (c 0.005, $CHCl_3$)). Аналогично из (±)-эзерметола получали с выходом 74% (±)-фенсерин.

Schammel A.W, Chiou G., Garg N.K. // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 77. – P. 725-728.

Фенсерин

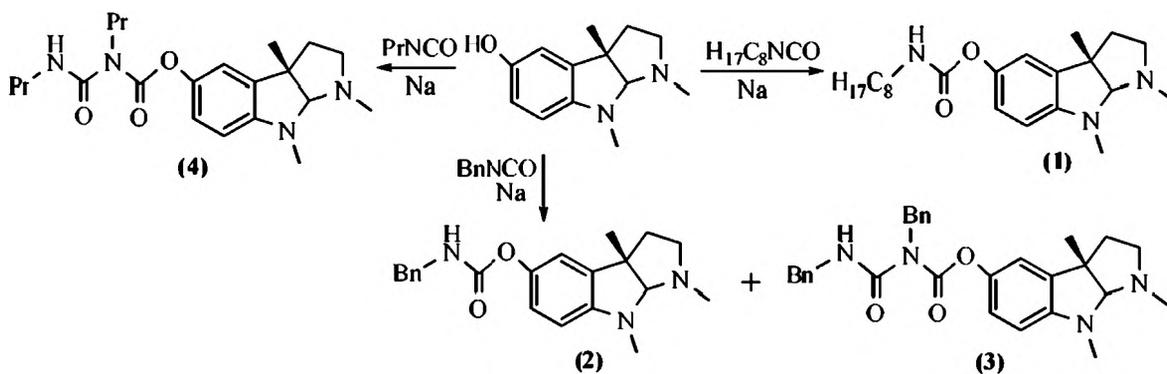


К раствору 50 г (0.229 моль) эзеролина в 400 мл безводного диметоксиэтана в атмосфере аргона добавляли за 1 мин 6.4 мл 2.5 М раствора *n*-бутиллития (16 ммоль) в гексане. Смесь перемешивали 10 мин, затем в течение ~30 мин прибавляли 27.27 г (0.229 моль) фенилизоцианата, сохраняя температуру реакционной смеси в интервале

20–23 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч 20 мин, затем переносили в воронку и прибавляли в течение ~50 мин при интенсивном перемешивании к смеси 630 мл дистиллированной воды и 42 мл диметоксиэтана. Полученную суспензию перемешивали еще 30 мин, затем фильтровали на воронке Бюхнера через фильтр. Осадок промывали дистиллированной водой (4x100 мл) и 100 мл гептана, затем сушили в вакууме при 45 °С в течение 9 ч. Получали 74.4 г (выход 96.2%, СОВ 95.1%) фенсерина в виде твердого вещества красноватого цвета.

Bruening J. Process for producing phenserine and its analog [Электронный ресурс]: nameum 6495700 USA. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6495700B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20021217&DB=&locale=en_EP – (Issued on Dec. 17, 2002).

5-О-(Октилкарбамоил)эзеролин ((3aS,8aR)-1,3a,8-триметил-1,2,3,3a,8,8a-гексагидропирроло[2,3-b]индол-5-ил N-октилкарбамат), 5-О-(бензилкарбамоил)эзеролин, (3aS,8aR)-1,3a,8-триметил-1,2,3,3a,8,8a-гексагидропирроло[2,3-b]индол-5-ил N-бензил(бензиламинокарбонил)карбамат, (3aS,8aR)-1,3a,8-триметил-1,2,3,3a,8,8a-гексагидропирроло[2,3-b]индол-5-ил N-пропил(пропиламинокарбонил)карбамат



К раствору 150 мг (0.68 ммоль) (–)-эзеролина в 15 мл абсолютного эфира добавляли при перемешивании в атмосфере азота небольшое количество (~5 мг) металлического натрия, а через 2 минуты 130 мг (0.83 ммоль) октилизотиоцианата. Непрореагировавший натрий удаляли пинцетом, растворитель упаривали в вакууме. Остаток подвергали флэш-хроматографии на 15 г силикагеля (элюент – 500 мл CH₂Cl₂/MeOH 100:1, затем 500 мл CH₂Cl₂/MeOH 25:1). После упаривания растворителя выделяли 180 мг (выход 71%) соединения (1) в виде масла, [α]_D = –58.4 (с 0.6, CHCl₃).

К раствору 300 мг (1.37 ммоль) (–)-эзеролина в 15 мл абсолютного эфира добавляли при перемешивании в атмосфере азота небольшое количество (~5 мг) металлического натрия, а через 2 минуты 272 мг (2.02 ммоль) бензилизотиоцианата. Непрореагировавший натрий удаляли пинцетом, после перемешивания смеси в течение 20 мин в атмосфере азота растворитель упаривали в вакууме. Остаток подвергали флэш-хроматографии на 15 г силикагеля (элюент – 500 мл CH₂Cl₂/MeOH 100:1, затем 500 мл CH₂Cl₂/MeOH 50:1). Выделяли вначале 291 мг (выход 43.8%) менее полярного соединения (3) ([α]_D = –51.6

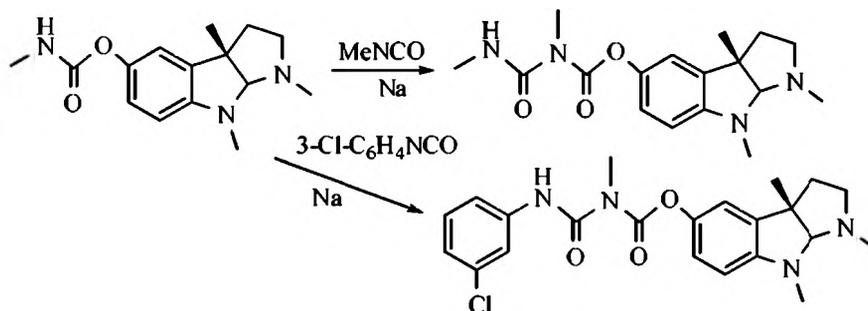
(с 1.5, CHCl_3), затем 239 мг (выход 49.6%) более полярного соединения (2) ($[\alpha]_D^{20} = -66.4$ (с 0.7, CHCl_3)) в виде смолистых веществ.

К раствору 1.7 г эзеролина и 1.5 г (2.2 экв.) *n*-пропилизоцианата в 50 мл дегазированного абсолютного ТГФ добавляли кусочек металлического натрия (~0.2 г) и реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре, затем кипятили 4 ч. Растворитель упаривали, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Получали 2.1 г соединения (4) в виде масла.

Yu Q.-S., Atack J.R., Rapoport S.I., Bossi A. // *FEBS Lett.* – 1988. – Vol. 234. – P. 127-130.

Glankowski E.J., Chiang Y., Hamer R.R.L. *Memory enhancing and analgesic aminocarbonylcarbamates related to physostigmine* [Электронный ресурс]: nameum 5177101 USA. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5177101A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19930105&D=B=&locale=en_EP – (Issued on Jan. 05, 1993).

(3a*S*,8a*R*)-1,3a,8-триметил-1,2,3,3a,8,8a-гексагидропирроло[2,3-*b*]индол-5-ил *N*-метил(метиламинокарбонил)карбамат, (3a*S*,8a*R*)-1,3a,8-триметил-1,2,3,3a,8,8a-гексагидропирроло[2,3-*b*]индол-5-ил *N*-метил((3-хлорфенил)аминокарбонил)карбамат

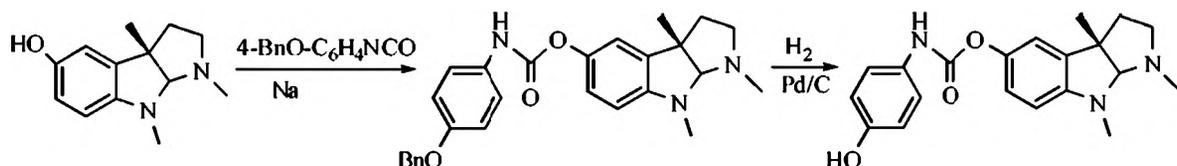


К дегазированному раствору 3.0 г физостигмина в 13 мл абсолютного ТГФ добавляли в атмосфере азота при комнатной температуре 1.3 мл метилизоцианата и небольшое количество металлического натрия. Реакционную смесь перемешивали 18 ч при комнатной температуре, затем 3.5 ч при 45 °С. По окончании реакции раствор упаривали, пенистый масляный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле. Выделенный сырой твердый продукт (1.3 г) перекристаллизовывали из 4 мл дихлорметана и 40 мл диизопропилового эфира, получали 1.03 г кристаллического продукта, т. пл. 157–158 °С.

К дегазированному раствору 2.75 г физостигмина в 30 мл абсолютного ТГФ добавляли в атмосфере азота при комнатной температуре 1.65 г (1.1 экв.) 3-хлорфенилизоцианата и небольшое количество металлического натрия. Смесь перемешивали 1 ч, затем упаривали. Пенистый остаток растирали с эфиром, полученное твердое вещество отфильтровывали и перекристаллизовывали из 20 мл смеси дихлорметана и диизопропилового эфира (1:1). Получали 3.4 г продукта с т. пл. 144–146 °С.

Glamkowski E.J., Chiang Y., Hamer R.R.L. Memory enhancing and analgesic aminocarbonylcarbamates related to physostigmine [Электронный ресурс]: патент 5177101 USA. – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5177101A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19930105&D B=&locale=en_EP – (Issued on Jan. 05, 1993).

**4-(Бензилокси)фенилкарбамат эзеролина,
4-гидроксифенилкарбамат эзеролина**

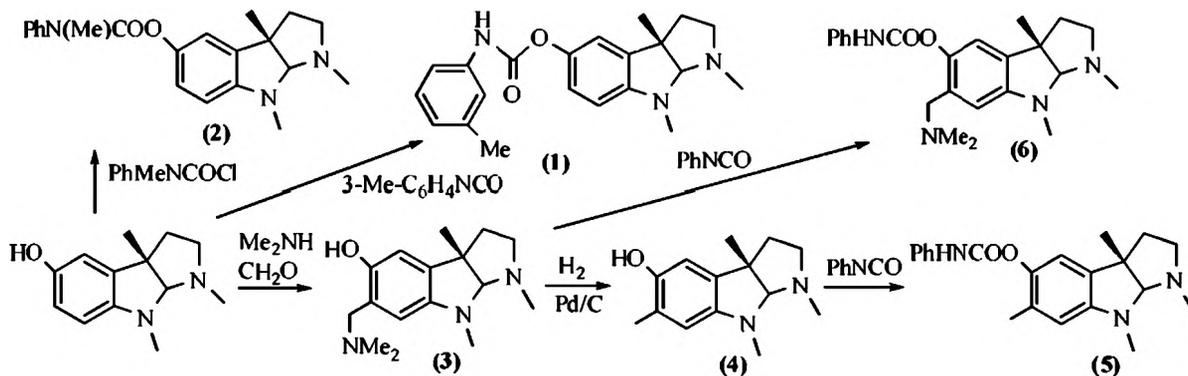


К раствору 218 мг (1.0 ммоль) эзеролина в 20 мл абсолютного эфира при перемешивании добавляли кусочек (~1 мг) металлического натрия, а через 1 мин добавляли 225 мг (1.0 ммоль) 4-(бензилокси)фенилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 мин, затем промывали 2%-ным раствором NaOH (2x20 мл), насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт кристаллизовали из эфира, получали 310 мг (выход 70.0%) 4-(бензилокси)фенилкарбамата эзеролина в виде кристаллов (т. пл. 160 °С; $[\alpha]_D^{20} = -61.7$ (с 0.3, EtOH)).

К раствору 50 мг (0.11 ммоль) полученного соединения в 1 мл метанола добавляли 5 мг 20% Pd/C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода 30 мин при комнатной температуре, затем фильтровали через слой цеолита. После упаривания растворителя получали 39.5 мг (выход 99.0%) 4-гидроксифенилкарбамата эзеролина в виде кристаллов (т. пл. 168–170 °С; $[\alpha]_D^{20} = -73.9$ (с 0.2, EtOH)).

Yu Q.-S., Greig N.H., Holloway H.W., Brossi A. // *Heterocycles*. – 1999. – Vol. 50. – P. 95-102.

3'-Метилфенсерин, N-(метил)-фенилкарбамат эзеролина, 6-(диметиламино)метилэзеролин, 6-метилэзеролин, N-фенилкарбамат 6-метилэзеролина, N-фенилкарбамат 6-(диметиламино)метилэзеролина



К раствору 108 мг (0.5 ммоль) эзеролина в 5 мл абсолютного эфира добавляли при перемешивании при комнатной температуре маленький кусочек (~1 мг) металлического натрия, а через 1 мин добавляли 66 мг (0.5 ммоль) 3-метилфенилизотиоцианата. Реакционную смесь продолжительно перемешивали при комнатной температуре (контроль по ТСХ), по окончании реакции к смеси добавляли 1 мл воды, затем 20 мл эфира. Эфирный раствор промывали 5%-ным водным раствором NaOH, затем насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали. Получали 158 мг (выход 90%) соединения (1) в виде пены, $[\alpha]_D^{20} = -66.9$ (с 0.2, CHCl₃).

К раствору 218 мг (1 ммоль) эзеролина в 5 мл пиридина добавляли 678 мг (4 ммоль) *N*-метил-*N*-фенилкарбамоилхлорида. Реакционную смесь нагревали на масляной бане до 90 °С и выдерживали при этой температуре 56 ч. По окончании реакции пиридин упаривали в вакууме, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/MeOH 20:1). Получали 90 мг (выход 25.6%) смолистого соединения (2), $[\alpha]_D^{20} = -32.5$ (с 0.3, CHCl₃).

Смесь 218 мг (1 ммоль) эзеролина, 405 мг (6 ммоль) гидрохлорида диметиламина, 1 мл 38%-ного водного раствора формальдегида (~10 ммоль) и 10 мл этанола нагревали на масляной бане в запаянной ампуле 5 ч при 80 °С. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Получали 245 мг (выход 89.0%) смолистого соединения (3), $[\alpha]_D^{20} = -3.4$ (с 0.1, CHCl₃).

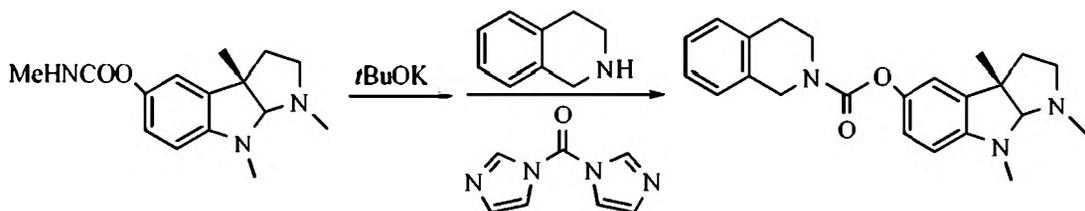
К раствору 215 мг (0.78 ммоль) соединения (3) в 5 мл метанола добавляли 10 мг Pd/C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 1 атм) при комнатной температуре в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Получали 163 мг (выход 90.0%) смолистого соединения (4), $[\alpha]_D^{20} = -82.8$ (с 0.3, CHCl₃).

К раствору 46 мг (0.20 ммоль) соединения (4) в 2 мл абсолютного эфира добавляли при перемешивании при комнатной температуре в атмосфере азота маленький кусочек (~1 мг) металлического натрия, а через 5 мин добавляли 23.6 мг (0.2 ммоль) фенилизотиоцианата. Реакционную смесь продолжительно перемешивали при комнатной температуре (контроль по ТСХ), по окончании реакции к смеси добавляли 0.5 мл воды, затем 10 мл эфира. Эфирный раствор промывали 5%-ным водным раствором NaOH, затем насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали. Получали 54 мг (выход 77.6%) соединения (5) в виде пены, $[\alpha]_D^{20} = -80.0$ (с 0.2, CHCl₃).

Аналогично из соединения (3) и фенилизотиоцианата получали с выходом 90.0% соединение (6) в виде пены, $[\alpha]_D^{20} = -48.7$ (с 0.2, CHCl₃).

Yu Q.-S., Holloway H.W., Flippen-Anderson J.L., Hoffman B., Brossi A., Greig N.H. // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 44. – P. 4062-4071.

(3*a*S,8*a*R)-1,3*a*,8-триметил-1,2,3,3*a*,8,8*a*-гексагидропирроло[2,3-*b*]индол-5-ил 3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат

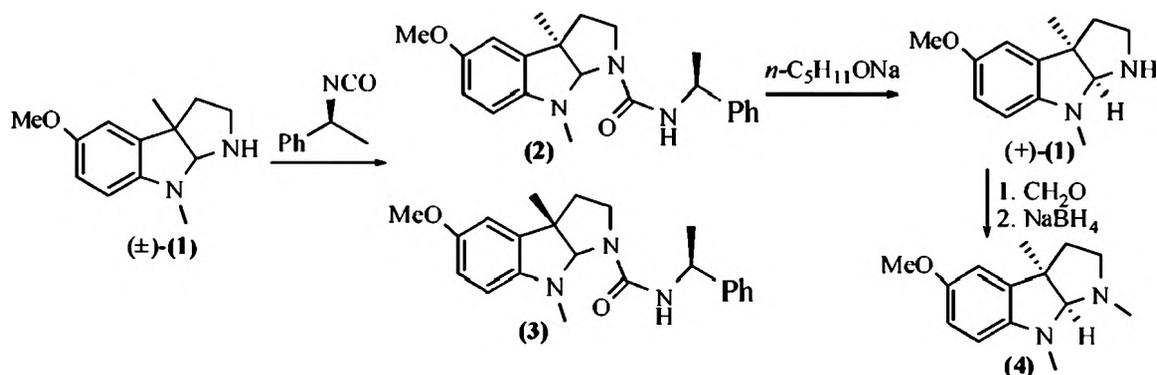


К раствору 290 г физостигмина в 2.3 л абсолютного ТГФ добавляли (~3 мин) в атмосфере азота при 15 °С 126.4 г *трет*-бутилата калия. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 0.5 ч, затем обрабатывали 64.1 мл уксусной кислоты, получая эзеролин, после чего при –30 °С добавляли порциями в течение ~2 ч 195.8 г (1.15 экв.) 1,1'-карбонилдиимдазола. После образования промежуточного соединения (контроль по ТСХ) добавляли при –10 °С 482 мл уксусной кислоты и в течение ~1.5 ч добавляли 175 г (1.25 экв.) 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Реакционную смесь перемешивали 15 ч при комнатной температуре, по окончании реакции (~1% эзеролина в реакционной смеси) добавляли 500 мл воды и подщелачивали при –10 °С 50%-ным раствором NaOH до pH 8 (~471 г раствора). ТГФ упаривали в вакууме при 30 °С, водный раствор экстрагировали толуолом (1, 0.5 и 0.5 л). Экстракт промывали 500 мл воды, 500 мл 5%-ного раствора NaCl, затем упаривали в вакууме при 50 °С. Сырой продукт (370 г) очищали хроматографией на силикагеле (элюент – смесь этилацетата и метанола), выделяли 346 г (выход 89%, СОВ 99%) продукта. После перекристаллизации из водного метанола получали 321 г кристаллического продукта.

Lee G.E., Lee T.B.K., Borek D.M. *Method of preparation of physostigmine carbamate derivatives from physostigmine [Электронный ресурс]: nameum 2100908 Canada.* – URL: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=CA&NR=2100908A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19940122&DB=&locale=en_EP – (Issued on Jan. 22, 1994).

7.4.2. Превращения производных физостигмина по атому азота в цикле

(10*R*)-5-*O*-Метил-1-[(*S*)-1-фенилэтил]карбамоил]-1-норэзеролин, (10*S*)-5-*O*-метил-1-[(*S*)-1-фенилэтил]карбамоил]-1-норэзеролин, (+)-5-*O*-метил-1-норэзеролин, (+)-эзерметол



К перемешиваемому раствору 1.20 г (5.49 ммоль) (±)-5-*O*-метил-1-норэзеролина (±)-**(1)** в 12 мл хлороформа прибавляли по каплям при охлаждении (0 °С) 889 мг (6.04 ммоль) (*S*)-(-)-1-фенилэтилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, затем упаривали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/MeOH от 100:1 до 80:1). Выделяли 736 мг (выход 37%, оптическая чистота >95%) менее полярного соединения **(2)** и 803 мг (выход 40%, оптическая чистота >95%) более полярного соединения **(3)** и 441 мг (выход 22%) их смеси. Соединение **(2)** медленно закристаллизовалось при стоянии, его перекристаллизовывали из смеси дихлорметана и диизопропилового эфира (т. пл. 124–125 °С; [α]_D²⁵ = +215.1 (с 1.2, CHCl₃)). Изомер **(3)** выделили в виде пены ([α]_D = –40 (с 1.7, CHCl₃)).

Раствор 4.53 г (12.39 ммоль) соединения **(2)** в 45 мл 1 М раствора амилата натрия в *n*-амиловом спирте кипятили 1 ч, затем охлаждали, подкисляли прибавлением по каплям 6 мл концентрированной соляной кислоты и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 50 мл 0.5 М соляной кислоты, кислый раствор промывали 50 мл эфира, подщелачивали насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенный экстракт упаривали, остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/MeOH 15:1). Получали 2.51 г (выход 93%) (+)-5-*O*-метил-1-норэзеролина (+)-**(1)** в виде масла, [α]_D²⁵ = +35.2 (с 1.8, CHCl₃). Аналогично из соединения **(3)** получали соединения (-)-**(1)** в виде масла, [α]_D²⁵ = +38.0 (с 3.0, CHCl₃).

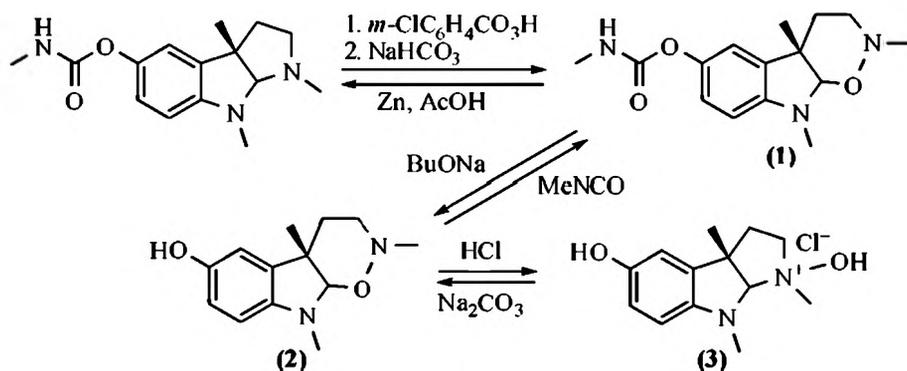
Раствор 421 мг (1.93 ммоль) соединения (+)-**(1)** в 10 мл хлороформа, 0.7 мл триэтиламина и 1 мл 37%-ного водного формальдегида перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем смесь охлаждали до 0 °С и добавляли порциями 300 мг боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали 30 мин, затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 6 мл 2 М раствора соляной кислоты, кислый раствор промывали 10 мл эфира, подщелачивали насыщенным водным раствором карбоната

натрия и экстрагировали эфиром (5x10 мл). Остаток после упаривания растворителя перегоняли в вакууме (0.8 мм рт. ст.) при 150 °С. Получали 399 мг (выход 89%) (+)-эзерметола (4) в виде бесцветного масла, $[\alpha]_D^{20} = +85.3$ (с 1.2, CHCl₃).

Schonenberger B., Brossi A. // *Helv. Chim. Acta.* – 1986. – Vol. 69. – P. 1486-1497.

Schonenberger B., Jacobson A.E., Brossi A., Streaty R., Klee W.A., Flippen-Anderson J.L., Gilardi R. // *J. Med. Chem.*, 1986. – Vol. 29. – P. 2268-2273.

Генезерин, физостигмин, генезеролин, гидрохлорид *N*-оксида эзеролина



К раствору 2 г (7.26 ммоль) физостигмина в 200 мл хлороформа добавляли медленно при температуре ~0 °С раствор 1.8 г (8.87 ммоль, СОВ 85%) *мета*-хлорнадбензойной кислоты в 20 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до щелочной реакции среды, затем промывали насыщенным раствором NaCl и сушили сульфатом магния. После упаривания хлороформа остаток растворяли в серном эфире. Эфирный раствор промывали раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом магния и упаривали. Получали 1.7 г (выход 80.4%) смолистого генезерина (1), $[\alpha]_D^{22} = -170$ (с 0.5, EtOH).

Смесь 500 мг (1.72 ммоль) соединения (1), 2 мл уксусной кислоты и 100 мг порошка цинка перемешивали при комнатной температуре 0.5 ч, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли 5 мл воды, подщелачивали Na₂CO₃ и водный слой экстрагировали серным эфиром. После упаривания эфира получали с количественным выходом физостигмин, т. пл. 106–107 °С.

К раствору 500 мг (1.72 ммоль) генезерина (1) в 25 мл *n*-бутанола добавляли ~1 мг металлического натрия, реакцию смесь кипятили в атмосфере азота в течение 0.5 ч, затем подкисляли насыщенным раствором хлороводорода в этаноле. После упаривания растворителя в вакууме остаток растворяли в воде, водный слой промывали эфиром, подщелачивали бикарбонатом натрия и экстрагировали эфиром. После упаривания эфира получали 230 мг (выход 57.1%) кристаллического генезеролина (2) (т. пл. 151 °С; $[\alpha]_D^{22} = -170$ (с 0.5, EtOH)).

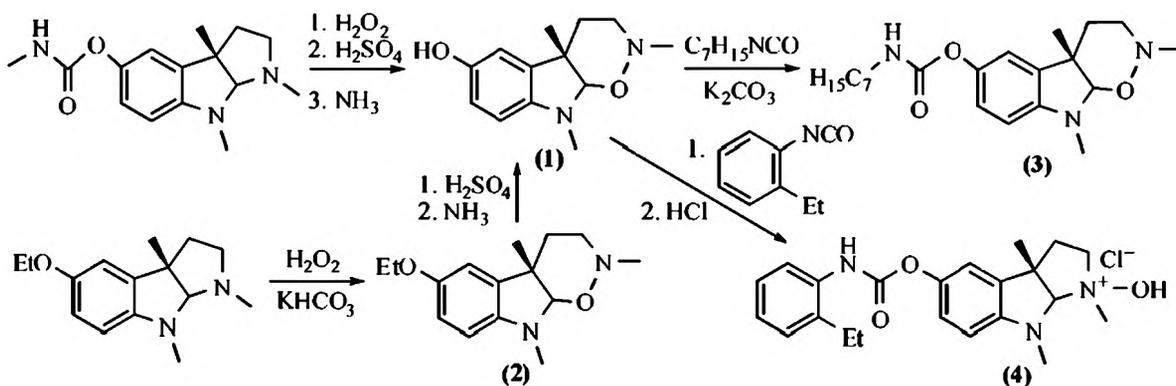
Соединение (2) растворяли в этаноле, подкисляли раствором хлороводорода в этаноле и реакцию смесь оставляли на ночь в холодильнике. Осадок отфильтровывали, получали гидрохлорид *N*-оксида эзеролина (3), который перекристаллизовывали из

этанола. Получали продукт с т. пл. 153–155 °С, $[\alpha]_D^{22} = -229$ (с 0.1, EtOH). Гидрохлорид (3) может быть превращен в генезеролин (2) растворением в воде и добавлением карбоната натрия.

К раствору 50 мг (0.21 ммоль) генезеролина (2) в 20 мл эфира добавляли при перемешивании ~1 мг металлического натрия, а через 2 мин прибавляли по каплям 14.6 мг (0.26 ммоль) метилизоцианата. Растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в серном эфире, эфирный раствор промывали насыщенными растворами бикарбоната натрия и NaCl, сушили $MgSO_4$ и упаривали. Получали 50 мг (выход 82%) смолистого генезерина (1).

Yu Q.-S., Yeh H.J.C., Brossi A., Flippen-Anderson J.L. // *J. Nat. Prod.* – 1989. – Vol. 52. – P. 332-336.

Генезеролин, генезеретол, *n*-гептиламинокарбонилгенезеролин, гидрохлорид *N*-оксида (2-этилфенил)карбамоилзгеролина



К раствору 40 г (0.1455 моль) физостигмина в 80 мл метанола при охлаждении (10 °С) и энергичном перемешивании добавляли 14.5 г (0.1455 моль) бикарбоната калия, затем в течение 10 мин по каплям прибавляли 21.2 мл (0.246 моль) 35%-ного раствора пероксида водорода. Охлаждающую баню убирали и перемешивание продолжали в течение 2.5 ч (контроль по ВЭЖХ). Раствор вновь охлаждали и добавляли 150 мл 25%-ного раствора NaCl. Метанол упаривали при пониженном давлении (температура бани не выше 35 °С). Водную фазу экстрагировали хлороформом (3x150 мл). Объединенный экстракт упаривали при пониженном давлении, получали неочищенный генезерин в виде пенящегося маслянистого остатка. Неочищенный остаток растворяли в 100 мл 62%-ной серной кислоты и данный раствор быстро нагрели до 85 °С в слабом потоке азота. Нагревание продолжали в течение 2 ч (контроль по ВЭЖХ). Данную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 100 г льда. Затем при перемешивании и охлаждении водяной баней (поддерживая температура смеси не выше 25 °С) прибавляли по каплям 120 мл 30%-ного водного аммиака. Когда pH раствора стал 4 также добавляли 250 мл этилацетата, а когда водная фаза была почти нейтральной, начал отделяться смолистый остаток. После подщелачивания органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x200 мл). Органические фазы объединяли, промывали 200 мл 20%-ного раствора хлорида натрия, сушили сульфа-

том натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растирали в 200 мл гексана, затем примерно 100 мл растворителя упаривали при пониженном давлении, полученную суспензию охлаждали при 5 °С и фильтровали. Отфильтрованный продукт сушили при 50 °С в вакууме, получали 26.53 г (выход 78%) генезеролина (1) (СОВ >98%), т. пл. 142.5–146 °С.

К раствору 92.5 г (0.377 моль) эзеретола в 185 мл метанола добавляли 37.7 г (0.377 моль) бикарбоната калия и данную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем в течение ~10 мин добавляли 48 мл (0.56 моль) 35%-ного раствора пероксида водорода и 5 мл воды. Смесь перемешивали в течение 3 ч (контроль по ВЭЖХ), в течение которых температуру повышали с 20 до 26 °С. Затем смесь выливали при перемешивании в 750 мл 25%-ного водного раствора хлорида натрия и экстрагировали петролейным эфиром (1000, 500, 500 мл). Объединенную органическую фазу желтого цвета промывали 200 мл 20%-ного раствора хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до объема примерно 150 мл. Полученную таким образом суспензию перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение 30 мин, затем фильтровали. Продукт сушили при 30 °С в вакууме, получали 72.04 г (выход 73.2%) генезеретола (2) (СОВ >98%; т. пл. 78–80 °С; $[\alpha]_D^{20} = -177$ (с 0.5, EtOH)).

Перемешиваемый красноватый раствор 71.9 г (0.274 моль) генезеретола (2) в 250 мл 87.5%-ной серной кислоты нагревали при 90 °С в течение 3 ч (контроль по ВЭЖХ). Смесь охлаждали ледяной баней и выливали на 800 г льда при перемешивании. Затем прибавляли по каплям 500 мл 30%-ного водного аммиака до рН ~8, поддерживая температуру массы ниже 30 °С. Когда рН раствора стал ~5 также добавляли 1000 мл этилацетата. Органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x500 мл). Органические фазы объединяли, промывали 500 мл 20%-ного раствора хлорида натрия, сушили сульфатом натрия и фильтровали. Раствор концентрировали при пониженном давлении, когда начал осаждаться твердый продукт, добавляли 600 мл *n*-гептана и упаривание продолжали до объема растворителя ~200 мл. Полученную таким образом суспензию перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение 30 мин, затем фильтровали. Осадок промывали петролейным эфиром и сушили при 50 °С в вакууме. Получали 54.5 г (выход 84.7%) генезеролина (1) (СОВ >98%; т. пл. 143.5–145.5 °С; $[\alpha]_D^{20} = -180$ (с 0.5, EtOH)).

Растворяли 73.0 г (0.31 моль) соединения (1) в 1100 мл этилацетата при 37 °С, затем к прозрачному раствору добавляли 11 г карбоната калия и суспензию перемешивали в течение 10 мин. Затем в течение ~5 мин прибавляли по каплям 48 г гептилизоцианата, при этом температура реакционной смеси повысилась до 47 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем добавляли для полного превращения 1 г бромида тетрабутиламмония и 4.3 г гептилизоцианата. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой цеолита и прозрачный раствор упаривали при пониженном давлении. К полученному коричневому маслу дважды добавляли толуол (400 мл) и полученный раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 600 мл теплого гексана и полученный раствор охлаждали при 10 °С при перемешивании. Осажденное соединение (3) отфильтровывали, промывали гексаном и сушили при 50 °С в вакууме. Вес неочищенного продукта 102.7 г. Неочищенный продукт суспендировали в 820 мл воды при комнатной температуре в течение 30 мин при энергичном перемешивании, за-

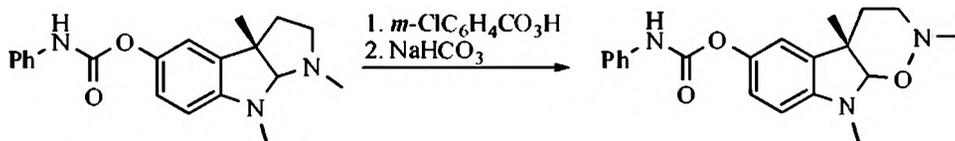
тем фильтровали, промывали гексаном и сушили при 60°C при пониженном давлении. Получали 98.6 г (выход 84.5%) очищенного соединения (3).

а. К обработанному ультразвуком раствору 2.34 г (10 ммоль) генезеролина (1) и 1.61 г (11 ммоль) 2-этилфенилизоцианата добавляли 112 мг (1 ммоль) *трет*-бутилата калия. После 3 мин обработки ультразвуком к реакционной смеси добавляли при перемешивании раствор 11 ммоль хлороводорода в этилацетате, в смесь добавили в качестве затравки небольшое количество продукта и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Полученный таким образом кристаллический продукт отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме при 40°C. Получали 3.4 г (выход 81.3%) гидрохлорида (4) в виде белого порошка (т. пл. 179–181 °C; $[\alpha]_D^{20} = -135$ (с 1.0, H₂O)).

б. К раствору 75 г (0.3 моль) соединения (1) в 750 мл ацетона добавляли 2 г безводного карбоната калия, смесь перемешивали в течение 10 мин, затем прибавляли по каплям в течение примерно 60 мин раствор 47.8 г (0.324 моль) 2-этилфенилизоцианата в 100 мл ацетона, поддерживая температуру реакционной смеси 20 °C. После 30 мин перемешивания суспензию фильтровали через слой цеолита и осадок промывали небольшим количеством ацетона. Прозрачный раствор концентрировали до объема ~500 мл и к нему добавляли раствор 73 мл 4.75M соляной кислоты в этилацетате, поддерживая температуру ниже 25 °C. После добавления температуру реакционной смеси понижали до 5 °C и через 120 мин суспензию фильтровали и осадок промывали 100 мл ацетона. Полученное таким образом твердое вещество сушили при 50 °C в вакууме до постоянного веса. Сырой продукт (106.04 г) кристаллизовали из абсолютного этанола. Получили 86.94 г (выход 70.2%) сухого гидрохлорида (4) в виде кристаллического вещества белого цвета, т. пл. 179–181 °C.

Способ получения аминокарбонильных производных генезеролина, обладающих селективной в отношении головного мозга антихолинэстеразной активностью [Электронный ресурс]: Евразийский патент 11-3192 / Паоло К., Паоло В., Витторино С., Роберто П., Фаусто П., Блуэтта С., Маурицио Д., Габриеле А., Клаудио П., Джулио В. – URL: <http://easpatents.com/11-3192-sposob-polucheniya-aminokarbonilnyh-proizvodnyh-genezzerolina-obladayushhih-selektivnojj-v-otnoshenii-golovnogo-mozga-antiholinesteraznoj-aktivnostyu.html> – (Issued on Feb. 27, 2003).

Фенилгенезерин

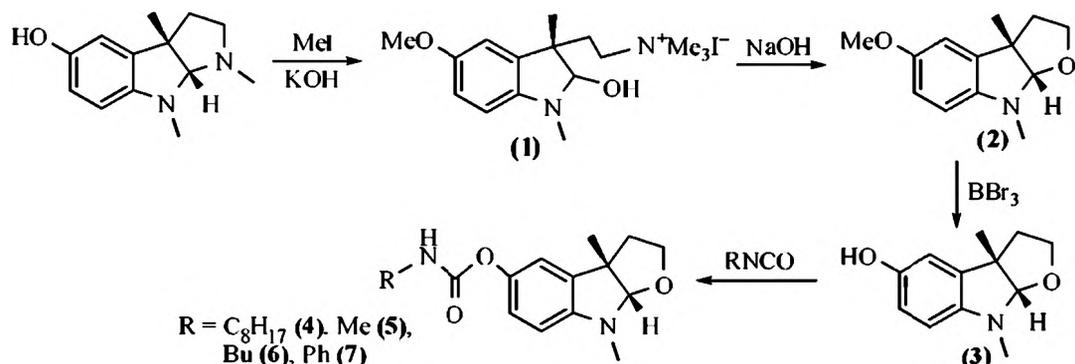


К раствору 107 мг (0.317 ммоль) фенсерина в 10 мл хлороформа добавляли медленно при температуре ~0 °C раствор 78.5 мг (0.39 ммоль, СОВ 85%) *мета*-хлорнадбензойной кислоты в 1 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до щелочной реакции среды, затем промывали насыщенным раствором NaCl и сушили сульфатом магния. После упаривания хлороформа остаток растворяли в сер-

ном эфире. Эфирный раствор промывали раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором NaCl, сушили сульфатом магния и упаривали. Получали 89.6 мг (выход 80%) продукта в виде аморфного вещества (т. пл. 131–132 °C, $[\alpha]_D^{20} = -150.0$ (с 0.2, EtOH)).

Yu Q.-S., Zhu X., Holloway H.W., Whittaker N.F., Brossi A., Greig N.H. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 3684-3691.

Метилловый эфир (–)-физовенола, (–)-физовенон, (–)-5-О-(октилкарбамоил) физовенон, (–)-физовенин, (–)-5-О-(бутилкарбамоил)физовенон, (–)-5-О-(фенилкарбамоил)физовенон



К 620 мг (2.83 ммоль) (–)-эзеролина в 5 мл ДМСО в атмосфере азота при перемешивании добавляли 634 мг (11.3 ммоль) порошкообразного KOH, а через 5 мин добавляли 803 мг (5.66 ммоль) иодметана. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем добавляли 1606 мг (11.32 ммоль) иодметана и перемешивали еще 1 ч. Затем образовавшуюся суспензию промывали эфиром (2x50 мл) для удаления иодметана и ДМСО и выдерживали в вакууме. К полученной таким образом соли (1) добавляли 18 мл NaOH и смесь кипятили 6 ч. После охлаждения водный раствор экстрагировали эфиром (3x20 мл). Объединенный экстракт промывали 10 мл насыщенного раствора NaCl, сушили MgSO₄ и упаривали. Получали 485 мг (выход 78.3%) метилового эфира физовенола (2) в виде масла, $[\alpha]_D^{25} = -80.3$ (с 0.6, EtOH).

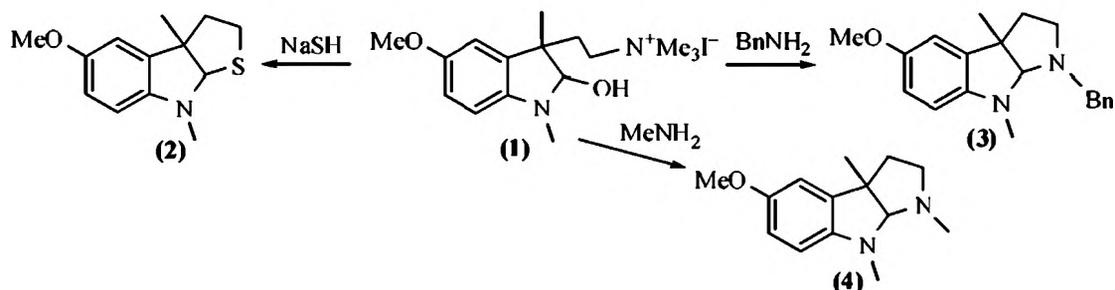
К 760 мг (3.23 ммоль) соединения (2) в 30 мл дихлорметана прибавляли по каплям в атмосфере азота при перемешивании и при комнатной температуре раствор 2.5 мл трибромида бора в 10 мл дихлорметана. Реакционную смесь выдерживали 2 ч, затем при охлаждении прибавляли по каплям 5 мл метанола (происходит выделение газа). Растворители упаривали, остаток растворяли в 20 мл воды, водный раствор подщелачивали добавлением водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали эфиром (3x30 мл). Объединенный экстракт промывали 20 мл насыщенного раствора NaCl, сушили MgSO₄ и упаривали. Получали 643 мг (выход 91%) физовенола (3) в виде кристаллов желтого цвета (т. пл. 144–146 °C (из бензола), $[\alpha]_D^{25} = -93.8$ (с 0.6, CHCl₃)).

К раствору 100 мг (0.48 ммоль) соединения (3) в 10 мл абсолютного эфира добавляли небольшое количество (~1 мг) металлического натрия. Смесь перемешивали 5 мин при комнатной температуре в атмосфере азота, затем прибавляли по каплям 90 мг (0.58 ммоль) октилизоцианата и реакционную смесь перемешивали при комнатной темпера-

туре 1 ч. Растворитель упаривали, остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). Получали 125 мг (выход 71.4%) соединения (4) в виде масла. $[\alpha]_D^{25} = -71.2$ (с 0.5, EtOH). Аналогично получали физовенин (5) (выход 79%; т. пл. 125–126 °С (из этилацетата); $[\alpha]_D^{25} = -92$ (с 0.1, EtOH)), соединения (6) (выход 91%; масло; $[\alpha]_D^{25} = -71.4$ (с 0.5, EtOH)) и (7) (выход 81%; т. пл. 126–127 °С (из этилацетата); $[\alpha]_D^{25} = -60.7$ (с 0.6, CHCl₃)).

Yu Q.-S., Liu C., Brzostowska M., Chrisey L., Brossi A., Greig N.H., Atack J.R., Soncrant T.T., Rapoport S.I., Radunz H.-E. // *Helv. Chim. Acta.* – 1991. – Vol. 74. – P. 761-766.

(±)-5-O-Метил-1-тиафизовенол, (±)-5-O-метил-1-бензил-1-норэзеролин, (±)-эзерметол



К раствору 406 мг (1.0 ммоль) иодметилата 3-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-1,3-диметилиндолин-2-ола (1) в 8 мл воды добавляли 3 мл 7 М раствора гидросульфида натрия. Реакционную смесь кипятили в атмосфере азота 24 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали эфиром (3x10 мл). Объединенный экстракт промывали 10%-ным раствором лимонной кислоты (3x8 мл) и 10 мл насыщенного раствора NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток (180 мг) очищали с помощью хроматографии на короткой колонке с силикагелем (элюент – C₆H₁₄/Et₂O 3:1). Получали 154 мг (выход 65%) соединения (2) в виде сиропообразной массы светло-желтого цвета.

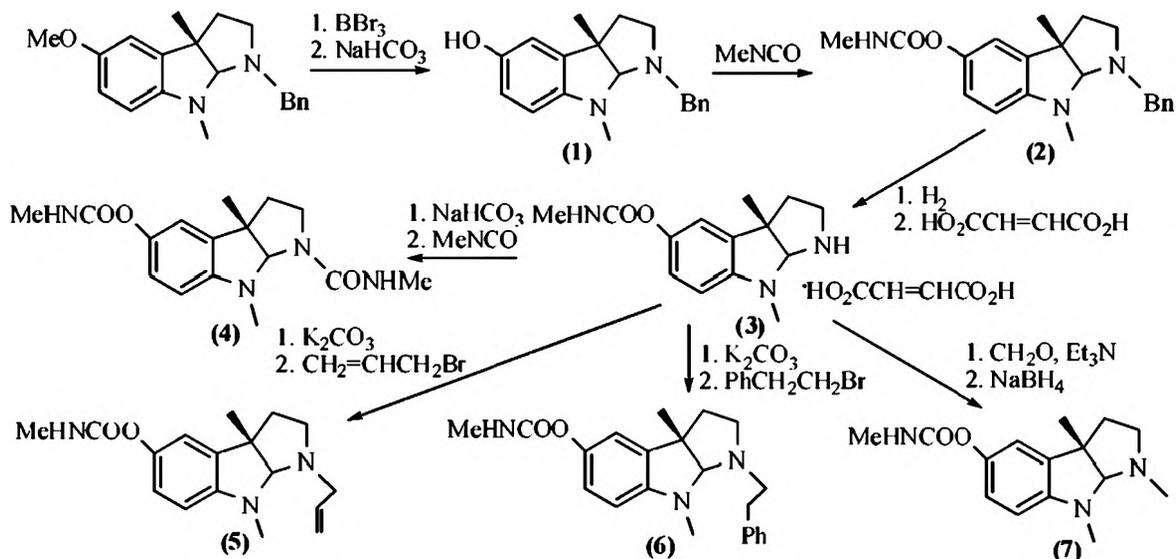
К раствору 1.77 г (4.35 ммоль) соединения (1) в 12 мл ацетонитрила добавляли 0.95 мл (932 мг, 8.7 ммоль) бензиламина. Реакционную смесь кипятили в атмосфере азота 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в 25 мл воды и экстрагировали эфиром (2x40 мл). Объединенный экстракт промывали 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на короткой колонке с силикагелем (элюент – C₆H₁₄/Et₂O 6:1). Получали 733 мг (выход 55%) соединения (3) в виде бесцветной сиропообразной массы.

Раствор 131 мг (0.32 ммоль) соединения (1) в 2 мл ацетонитрила и 2 мл 40%-ного водного раствора метиламина нагревали на масляной бане (100 °С) в запаянной ампуле в атмосфере аргона 24 ч. После охлаждения ампулу вскрывали, к реакционной смеси добавляли 5 мл воды и экстрагировали эфиром (3x5 мл). Объединенный экстракт промывали 10 мл насыщенного раствора NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Получали 60 мг (выход 81%) (±)-эзерметола (4) в виде сиропообразной массы светло-желтого цвета.

Аналогично получали индивидуальные изомеры из оптически активного соединения (1).

Pei H.-F., Greig N.H., Flippen-Anderson J.L., Bi S., Brossi A. // *Helv. Chim. Acta.* – 1994. – Vol. 77. – P. 1412-1422.

(-)-*N*¹-Бензил-*N*¹-норэзеролин, (-)-*N*¹-бензил-*N*¹-норфизостигмин, фумарат (-)-*N*¹-норфизостигмина, (-)-эзерамин, (-)-*N*¹-аллил-*N*¹-норфизостигмин, (-)-*N*¹-(2-фенилэтил)-*N*¹-норфизостигмин, (-)-физостигмин



К раствору 1.3 г (4.22 ммоль) (-)-5-*O*-метил-*N*¹-бензил-*N*¹-норэзеролина в 20 мл дихлорметана прибавляли при перемешивании по каплям 20 мл 1.0 М раствора трибромид бора в том же растворителе и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота 1 ч при комнатной температуре. После упаривания растворителя остаток растворяли в 20 мл метанола, смесь перемешивали 5 мин и растворитель упаривали снова. Остаток растворяли в 20 мл воды, подщелачивали бикарбонатом натрия и экстрагировали эфиром (2x100, 2x50 мл). Объединенный экстракт промывали 50 мл насыщенного раствора NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали 1.2 г (выход 96.7%) соединения (1) в виде пены, $[\alpha]_D = -60.2$ (*c* 1.0, CHCl₃).

К перемешиваемому раствору 2.47 г (8.39 ммоль) соединения (1) в 200 мл абсолютного эфира при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли 5 кусочков (каждый ~5 мг) металлического натрия, а через 2 мин прибавляли по каплям в течение ~5 мин 0.57 г (10.07 ммоль) метилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре 30 мин, затем растворитель упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/MeOH 100:1). Получали 2.1 г (выход 71.4%) смолистого соединения (2), $[\alpha]_D = -35.6$ (*c* 1.5, CHCl₃).

К раствору 2.1 г (5.97 ммоль) соединения (2) в 200 мл метанола добавляли 40 мг Pd/C и смесь гидрировали водородом 1 ч при атмосферном давлении. По окончании реакции реакционную смесь фильтровали через слой цеолита, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 20 мл эфира и 0.5 мл этанола, к полученному прозрачному раствору добавляли насыщенный раствор 830 мг фумаровой кислоты в этаноле. Смесь

выдерживали при 4 °С в течение ночи, затем осадок отфильтровывали. Сырой фумарат (3) перекристаллизовывали из этанола, получали 1.68 г (выход 74.2%) продукта в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 178–180 °С; $[\alpha]_D = -65.8$ (с 1.0, MeOH)).

Фумарат (3) (29 мг, 0.076 ммоль) встряхивали со смесью 2 мл 2 М раствора бикарбоната натрия и 10 мл эфира. Эфирный слой отделяли, промывали 1 мл насыщенного раствора NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали. Полученное основание растворяли в 5 мл эфира, затем добавляли 0.1 мл метилизоцианата и реакционную смесь встряхивали до образования осадка. После упаривания растворителя в вакууме остаток кристаллизовали из спирта. Получали 24 мг (выход 98%) (-)-эзерамина (4) в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 227–229 °С; $[\alpha]_D = -274.1$ (с 0.25, EtOH)).

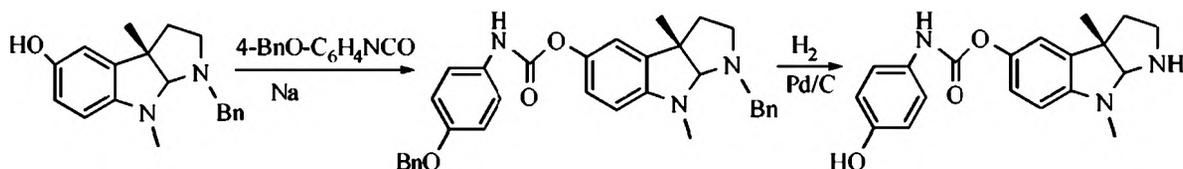
К 10 мл ацетонитрила добавляли 200 мг (0.53 ммоль) фумарата (3) и 100 мг карбоната калия, а затем 1 мл аллилбромид. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота 4 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/MeOH 100:1). Получали 99 мг (выход 62.0%) смолистого соединения (5), $[\alpha]_D = -95.3$ (с 0.5, CHCl₃).

К 10 мл ацетонитрила добавляли 200 мг (0.53 ммоль) фумарата (3) и 100 мг карбоната калия, а затем избыток (2-бромэтил)бензола и 2 мг иодида калия. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота 60 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали. Остаток коричневого цвета очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/MeOH 100:1). Получали 50 мг (выход 26%) соединения (6) в виде пены, $[\alpha]_D = -152.5$ (с 1.0, CHCl₃).

К раствору 50 мг (0.13 ммоль) фумарата (3) в 1 мл метанола добавляли 0.05 мл триэтиламина и 0.08 мл 40%-ного раствора формальдегида. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота 2 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до 0 °С, медленно добавляли 23 мг боргидрида натрия, и перемешивание продолжали при комнатной температуре еще 0.5 ч. Остаток после упаривания растворителя растворяли в 4 мл 2 М соляной кислоты, раствор промывали 5 мл эфира, подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали эфиром (4x10 мл). Объединенный экстракт промывали 5 мл насыщенного раствора NaCl, сушили сульфатом натрия и упаривали. Получали 40 мг (выход 97.2%) сырого смолистого физостигмина (7).

Yu Q.-S., Atack J.R., Rapoport S.I., Brossi A. // J. Med. Chem. – 1988. – Vol. 31. – P. 2297-2300.

**4-(Бензилокси)фенилкарбамат (-)-N¹-бензил-N¹-норэзеролина,
4-гидроксифенилкарбамат (-)-N¹-норэзеролина**



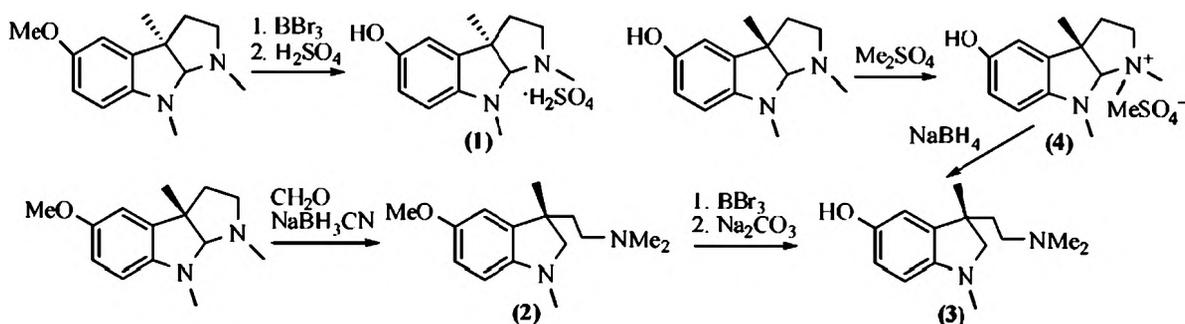
К раствору 186.6 мг (0.64 ммоль) (-)-N¹-бензил-N¹-норэзеролина в 10 мл абсолютного эфира при перемешивании добавляли кусочек (~1 мг) металлического натрия, а через 1 мин добавляли 143 мг (0.64 ммоль) 4-(бензилокси)фенилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 мин, затем растворитель

упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) и кристаллизовали из эфира. Получали 267 мг (выход 80.1%) кристаллического 4-(бензилокси)фенилкарбамата (–)-*N*¹-бензил-*N*¹-норэзеролина (т. пл. 158 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.0$ (с 0.3, EtOH)).

К раствору 45 мг (0.087 ммоль) полученного соединения в 1 мл метанола добавляли 4 мг 20% Pd/C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода 1 ч при комнатной температуре, затем фильтровали через слой цеолита. После упаривания растворителя в вакууме остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) и кристаллизовали из петролейного эфира. Получали 27.9 мг (выход 95.0%) 4-гидроксифенилкарбамата (–)-*N*¹-норэзеролина в виде кристаллов (т. пл. 132–135 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -150.0$ (с 0.2, EtOH)).

Yu Q.-S., Greig N.H., Holloway H.W., Bossi A. // *Heterocycles*. – 1999. – Vol. 50. – P. 95-102.

Сульфат (+)-эзеролина, (3*S*)-1,3-диметил-3-[2'-(диметиламино)этил]-5-метоксииндолин, (3*S*)-1,3-диметил-3-[2'-(диметиламино)этил]-5-гидроксииндолин, метосульфат (–)-эзеролина



К раствору 388 мг (1.67 ммоль) (+)-эзерметола в 10 мл хлороформа при 0 °C и перемешивании прибавляли по каплям раствор 1 мл (10.5 ммоль) триборида бора в 10 мл хлороформа. Полученную суспензию, содержащую смолистый осадок перемешивали 68 ч при комнатной температуре, затем добавляли 1 мл воды и интенсивно перемешивали еще 0.5 ч. Смесь выливали в 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и подщелачивали насыщенным водным раствором карбоната натрия. Полученную двухфазную систему экстрагировали смесью хлороформа и изопропанола в соотношении 4:1 (4x10 мл). Объединенный органический слой упаривали, остаток коричневого цвета растворяли в 5 мл ацетона и прибавляли по каплям разбавленный раствор серной кислоты в ацетоне, встряхивая до образования кислого бесцветного раствора. Смолистый осадок после декантации и промывки ацетоном сушили в вакууме. Получали 412 мг (выход 78%) практически чистого продукта (1) в виде бледно-коричневого порошка. После перекристаллизации из смеси этанола и этилацетата получали кристаллический сульфат (+)-эзеролина (1) (т. пл. 206–210 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +116.0$ (с 1.1, MeOH)).

К перемешиваемому раствору 1.19 г (5.11 ммоль) (–)-эзерметола в 20 мл ацетонитрила добавляли 2 мл 37%-ного водного раствора формальдегида и 900 мг цианоборгидрида натрия, затем прибавляли по каплям раствор хлороводорода в метаноле до слабокислой реакции. Реакционную смесь перемешивали 45 мин, в течение которых

сохраняли кислую реакцию среды последовательным добавлением раствора хлороформора в метаноле, затем концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали эфиром (4x30 мл). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂/MeOH/концентрированный водный NH₃ 90:10:1). После упаривания растворителей и высушивания в вакууме получали 600 мг (выход 47%) соединения (2) в виде масла желтого цвета, $[\alpha]_D = +1.3$ (с 3.9, CHCl₃).

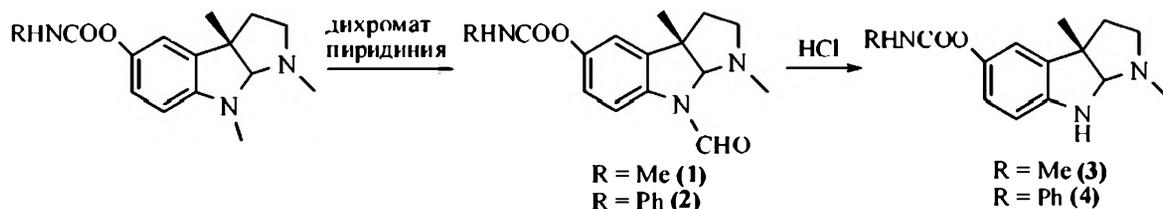
К перемешиваемому раствору 315 мг (1.27 ммоль) соединения (2) в 9 мл хлороформа при комнатной температуре медленно прибавляли раствор 480 мкл (5.1 ммоль) трибромид бора в 12 мл хлороформа (образовавшийся липкий осадок затвердел через 2 ч). К реакционной смеси добавляли лед, затем при интенсивном перемешивании достаточное количество насыщенного водного раствора карбоната натрия для образования щелочной суспензии и образовавшуюся суспензию экстрагировали смесью хлороформа и изопропанола в соотношении 3:1 (6x7 мл). После упаривания растворителей получали с выходом около 40% соединение (3) в виде масла коричневого цвета.

К перемешиваемому раствору 580 мг (2.66 ммоль) (-)-эзеролина в 15 мл ацетона при комнатной температуре прибавляли по каплям 251 мкл (2.66 ммоль) диметилсульфата. Реакционную смесь перемешивали 12 ч, образовавшуюся суспензию фильтровали. Осадок сушили в вакууме, получали 535 мг (выход 58%) метосульфата (-)-эзеролина (4) в виде порошка коричневого цвета. После перекристаллизации из смеси этанола и ацетона получали продукт в виде пластинок (т. пл. 175–176 °С (с разложением); $[\alpha]_D = -151.1$ (с 0.9, MeOH)).

К перемешиваемому раствору 535 мг (1.55 ммоль) соли (4) в 10 мл метанола добавляли при 0 °С порциями избыток NaBH₄. Через 0.5 ч добавляли осторожно 10 мл 2 М раствора соляной кислоты, реакционную смесь перемешивали еще 0.5 ч, а затем концентрировали в вакууме, чтобы удалить большее количество метанола. Остаток подщелачивали достаточным количеством насыщенного водного раствора карбоната натрия и экстрагировали смесью хлороформа и изопропанола в соотношении 3:1 (6x10 мл). После упаривания получали с количественным выходом соединение (3) в виде масла коричневого цвета.

Schonenberger B., Jacobson A.E., Brossi A., Streaty R., Klee W.A., Flippen-Anderson J.L., Gilardi R. // J. Med. Chem., 1986. – Vol. 29. – P. 2268-2273.

(-)-N^R-Формил-N^R-норфизостигмин, (-)-N^R-формил-N^R-норфенсерин, (-)-N^R-норфизостигмин, (-)-N^R-норфенсерин



Раствор 350 мг (1.27 ммоль) физостигмина и 700 мг (1.86 ммоль) дихромата пиридиния в 60 мл дихлорметана перемешивали 12 ч при комнатной температуре, затем

добавляли еще 700 мг дихромата пиридиния и реакционную смесь перемешивали еще 12 ч. Темный осадок, образовавшийся в ходе реакции, отфильтровывали, растворяли в воде, подщелачивали Na_2CO_3 и экстрагировали хлористым метиленом. Объединенные фильтрат и экстракт упаривали в вакууме, к остатку добавляли воду и эфир. Эфирный слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – AcOEt /петролейный эфир 1:2). Получали 100 мг (выход 28%) соединения (1) в виде пены, $[\alpha]_D^{20} = -21.7$ (с 0.2, EtOH).

Раствор 138 мг (0.41 ммоль) фенсерина и 376 мг (1.0 ммоль) дихромата пиридиния в 30 мл дихлорметана перемешивали 12 ч при комнатной температуре, затем добавляли еще 376 мг дихромата пиридиния и реакционную смесь перемешивали еще 12 ч. После описанного выше выделения получали 50.4 мг (выход 35.0%) соединения (2) в виде пены, $[\alpha]_D^{20} = -25.7$ (с 0.5, EtOH).

Раствор 80 мг (0.27 ммоль) соединения (1) в 2 мл 10%-ной соляной кислоты перемешивали 4 ч при комнатной температуре, затем подщелачивали Na_2CO_3 и экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт сушили Na_2SO_4 , затем упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1), выделяли смолистый остаток бледно-желтого цвета, который кристаллизовали из петролейного эфира. Получали с выходом 70% (–)- N^8 -норфизостигмин (3) в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 154–155 °C; $[\alpha]_D^{20} = -108.4$ (с 0.3, EtOH)).

Аналогично из 28 мг (0.079 ммоль) соединения (2) получали с выходом 70% (–)- N^8 -норфенсерин (4) в виде кристаллов белого цвета (т. пл. 75–76 °C; $[\alpha]_D^{20} = -54.1$ (с 0.3, EtOH)).

Yu Q.-S., Pei X.-F., Holloway H.W., Greig N.H. // J. Med. Chem. – 1987. – Vol. 40. – P. 2895-2901.

SUMMARY

This monograph is the first world collection of preparative methods, based on the transformation of widespread in nature alkaloids – derivatives of pyrrolidine, tropane, pyrrolizidine, piperidine, pyridine, indolizidine derivatives and non-isoprene indole 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 about 800 compounds; a number of products have several alternative procedures.

This monograph is the first 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.