

Р. С. Алексеев, А. С. Иванов, А. В. Куркин, М. А. Юровская*

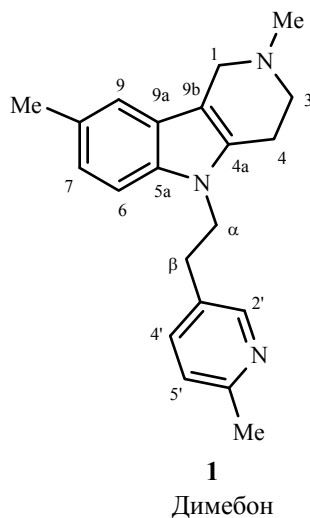
**СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ
СУБСТАНЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИМЕБОН
ДО СООТВЕТСТВУЮЩИХ *цис*- И *транс*-1,2,3,4,4а,9b-
ГЕКСАГИДРОПРОИЗВОДНЫХ**

Разработаны удобные препаративные методы восстановления субстанции лекарственного препарата Димебон (2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)-этил]-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболин) до соответствующих рацемических *цис*- и *транс*-1,2,3,4,4а,9b-гексагидропроизводных, отличающиеся высокой степенью стереоселективности. Структуры полученных диастереомерных гексагидро- γ -карболинов подтверждена различными физико-химическими методами, в том числе РСА.

Ключевые слова: Димебон, 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболины, 1,2,3,4,4а,9b-гекса- гидро- γ -карболины, стереоселективное восстановление.

Химическая модификация соединений-лидеров служит одним из методов создания и поиска новых биологически активных соединений, на основе которых могут быть созданы лекарственные средства, обладающие большим эффектом по сравнению с предшественниками [1]. Очень часто соединениями-лидерами становятся известные лекарства, уже выпущенные на рынок [2]. Одним из таких соединений-лидеров, безусловно, является оригинальный отечественный препарат Димебон (2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*]индол, **1**), обладающий широким фармакологическим профилем [3]. Так, в настоящее время он применяется в медицинской практике как антигистаминное средство [4]. Кроме того Димебон проявляет кардиопротекторные [5] и антиаритмические свойства [6], оказывает влияние на передачу нервного импульса и метаболизм катехоламинов в структурах головного мозга [7], предохраняет нейроны от нейротоксического действия β -амилоида ($EC_{50} = 25$ мкМ), проявляет свойства блокатора кальциевых каналов ($IC_{50} = 57$ мкМ) и ингибирующую активность по отношению к холин- эстеразам ($IC_{50} = 7.9$ мкМ и 42 мкМ для бутирил- и ацетилхолинэстеразы соответственно) [8], демонстрируя улучшение памяти и познавательной способности. Он также является блокатором NMDA-подтипа глутаматных рецепторов ($ED_{50} = 42$ мг/кг), активируя при низких концентрациях АМРА-подтип [9]. В настоящий момент Димебон запатентован как лекарственное средство, предназначенное для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера [10] и хореи Хантингтона [11]. С целью выявления новых физиологически активных производных в ряду γ -карболинов мы разработали методы восстановления Димебона до 1,2,3,4,4а,9b-гексагидро- γ -карболиновых производных, отличающиеся

высокой стереоселективностью.



Поводом для выбора именно этого направления химической модификации соединения-лидера послужил целый ряд предпосылок. Во-первых, гексагидро- γ -карболины обладают весьма широким спектром биологической активности: главным образом, они оказывают воздействие на ЦНС, выступая в качестве психотропных средств [3]. Во-вторых, соединения этого ряда с *цис*- и *транс*-сочленением пиперидинового и пирролинового фрагментов обладают, подчас, разным физиологическим действием [3 и цитированная литература]. Наконец, наличие в боковой цепи молекулы **1** пиридинового фрагмента, способного к комплексообразованию с комплексными гидридами металлов, в значительной степени может влиять на стереохимический результат восстановления по сравнению с методами, известными в литературе для 5-незамещенных 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов. В частности, при восстановлении тетрагидро- γ -карболинов, содержащих аминоалкильный заместитель $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ при атоме N(5), наблюдается конкуренция двух вариантов внутримолекулярного восстановления, что приводит к образованию смеси с различным соотношением *цис*- и *транс*-изомеров в зависимости от длины алкильной цепи (подробнее о механизмах восстановления см. [12]). Поэтому разработка отличающихся высокой стереоселективностью методов восстановления таких соединений, как Димебон, представляет не только прикладной, но и теоретический интерес.

К образованию изомеров гексагидро- γ -карболинов с *цис*-сочленением пирролинового и пиперидинового колец приводит восстановление водородом над PtO_2 [13], комплексами борана с ТГФ [14], пиридином [15] или триметиламином [16] в сильнокислой среде, NaBH_4 в карбоновых кислотах (как правило, в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) [17], а также металлическим Na в жидком аммиаке [18] или триэтилсиланом в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ [19]. Кроме того, восстановление Zn или Sn в кислой среде в основном сопровождается образованием соответствующего *цис*-изомера [20].

Восстановление тетрагидро- γ -карболинов до соответствующих *транс*-

гексагидропроизводных, как правило, проводят с использованием борана или его комплексов с последующей обработкой сильной кислотой [21]. Ключевой стадией в этом процессе является образование комплекса боран – тетрагидро- γ -карболин по атому N(2).

С целью поиска эффективного метода восстановления Димебона до соответствующего *цис*-производного **2** нами был опробован ряд известных из литературы методов: раствор комплекса $\text{BH}_3\text{-ТГФ}$ в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ [14] и 15% растворе HCl , NaBH_4 в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ [17], металлический Na в жидком аммиаке [18] и амальгамированный Zn в соляной кислоте [20]. Результаты восстановления приведены в табл. 1.

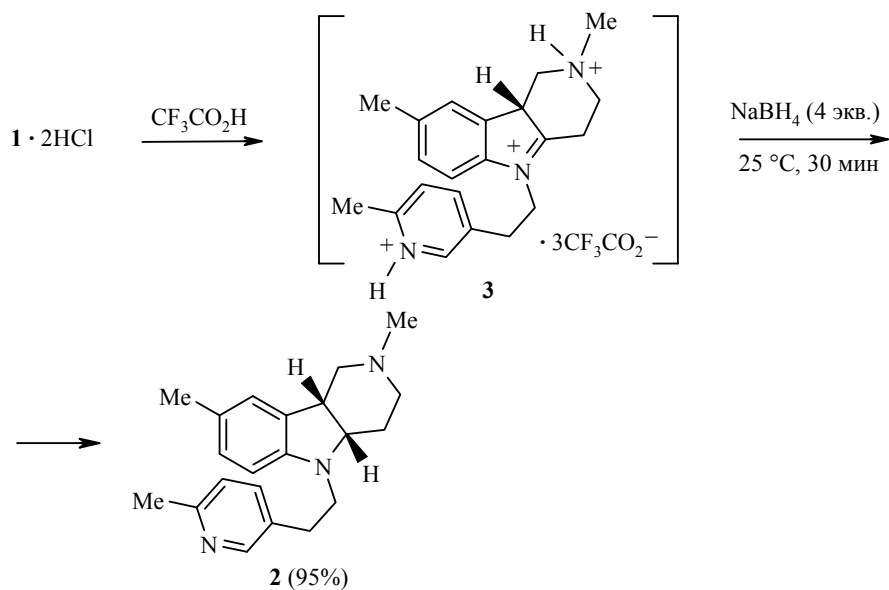
Стоит отметить, что наилучшие результаты были получены с использованием 4 экв. NaBH_4 в трифторуксусной кислоте (полная конверсия), тогда как использование 2 экв. NaBH_4 [17] сопровождалось неполным восстановлением исходного соединения **1** (конверсия 85–90%). Ещё одним достоинством предлагаемого метода является возможность восстановления исходного соединения как в виде основания, так и в виде дигидрохлорида. Использование коммерческого раствора комплекса $\text{BH}_3\text{-ТГФ}$ (1 моль/л) оказалось неэффективным, как и восстановление с использованием металлов. Важно отметить, что при использовании гидридов бора образование *цис*-производного осуществляется за счёт межмолекулярного гидридного переноса к индолениновому катиону **3**, образуемому при протонировании тетрагидро- γ -карболина в сильно-кислой среде.

Т а б л и ц а 1

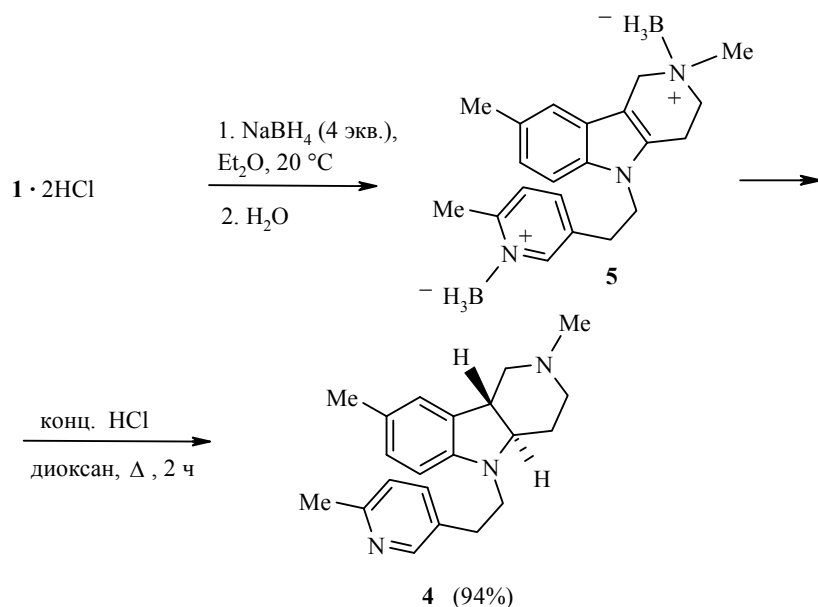
Результаты *цис*-восстановления Димебона

Метод	Восстановительная система	Условия реакции	Конверсия, %*
A	Zn (10 экв.)– HgCl_2 (0.1 экв.)–конц. HCl	Кипячение, 10 ч	~30–35
B	Na-NH_3 (жидк.)–ТГФ (абс.)	–35–(–40) °С, 15 мин	~60
C	1 моль/л $\text{BH}_3\text{-ТГФ}$ (4.0 экв.)–15% HCl –диоксан	Кипячение, 1 ч	~20
D	1 моль/л $\text{BH}_3\text{-ТГФ}$ (2.5 экв.)– $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	Кипячение, 1 ч	~10
E	NaBH_4 (1–2 экв.)– $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	20 °С, 0.5–3 ч	~85–90
F	NaBH_4 (4 экв.)– $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	20 °С, 0.5 ч	~100

* Конверсия рассчитана по данным спектров ЯМР ^1H .

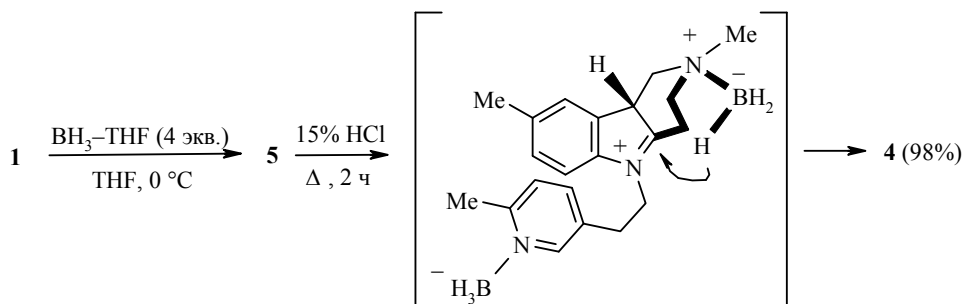


Восстановление Димебона ($1 \cdot 2\text{HCl}$) до соответствующего *транс*-производного **4** было осуществлено по известной из литературы методике [15], подразумевающей первоначальное образование комплекса боран–тетрагидро- γ -карболин **5** при взаимодействии гидрохлорида карболина с NaBH_4 и последующую его обработку сильной кислотой.



Изменение порядка прибавления комплекса BH_3 -ТГФ и кислоты может приводить к изменению стереохимии процесса восстановления. Если в случае *цис*-восстановления по методу С (табл. 1) комплекс BH_3 -ТГФ добавляют к раствору Димебона в 15% HCl , то обработка соединения **1** в виде основания комплексом BH_3 -ТГФ, а затем 15% HCl приводит к продукту *транс*-восстановления **4**. Причина наблюдаемого явления может

заключаться в том, что при обработке основания **1** раствором BH_3 в ТГФ происходит необратимое связывание борана с третичным атомом N(2) и атомом азота пиридинового цикла, сопровождающееся образованием комплекса **5**, который в кислой среде претерпевает восстановление в *транс*-производное **4** за счёт внутримолекулярного гидридного переноса, происходящего через шестичленное переходное состояние.



транс-Производные **4**, полученные по двум приведённым выше методам, обладают идентичными спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а тригидробромиды не дают депрессии температуры плавления (т. пл. 234–235 °С), тогда как смесь соединений **2** и **4** плавится при 220–221 °С.

Стереохимические результаты восстановления для *цис*- и *транс*-изомеров **2** и **4** подтверждены совокупностью физико-химических методов.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C (табл. 3 и 4) соединений **2** и **4** наблюдаются различия, характерные для диастереомеров. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **2** и **4** значительно различаются значения химических сдвигов и мультиплетность практически всех алифатических протонов пиперидинового цикла. Особенно сильно различаются значения химических сдвигов протонов Н-4а и Н-9b, которые составляют 3.48 и 3.17 м. д. для *цис*-изомера **2** и 2.65 и 2.86 м. д. для *транс*-изомера **4** соответственно. Ещё

Т а б л и ц а 2

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			m/z [M] ⁺	Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N			
1	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3$				319	120–121	39
	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3 \cdot 2\text{HBr}$	<u>52.53</u> 52.41	<u>5.51</u> 5.65	<u>8.72</u> 8.73		270–271	
2	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3$				321	–	95
	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot 3\text{HBr}$	<u>44.79</u> 44.71	<u>5.39</u> 5.36	<u>7.30</u> 7.45		213–215	
4	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3$				321	–	92 (98)
	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot 3\text{HBr}$	<u>44.65</u> 44.71	<u>5.29</u> 5.36	<u>7.39</u> 7.45		234–235	

Спектры ЯМР ^1H соединений **2** и **4***

Группа атомов	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)	
	<i>цис</i> -изомер 2	<i>транс</i> -изомер 4
Ha-4		1.71 (1H, д. д. д, $J_1 = 12.6, J_2 = 11.9, J_3 = 4.3$)
He-4		1.94 (1H, м)
Ha-3	1.89–2.02 (4H, м)	2.10 (1H, д. д. д, $J_1 = 11.9, J_2 = 11.7, J_3 = 2.7$)
Ha-1		2.18 (1H, д. д, $J_1 = 10.8, J_2 = 10.6$)
8-CH ₃	2.27 (3H, с)	2.30 (3H, с)
2-CH₃	2.24 (3H, с)	2.43 (3H, с)
6'-CH ₃	2.51 (3H, с)	2.55 (3H, с)
H-4a	3.48 (1H, м)	2.65 (1H, д. д. д, $J_1 = 12.6, J_2 = 11.9, J_3 = 3.1$)
β -H	2.82 (2H, т, $J = 7.4$)	2.82 (2H, т, $J = 7.4$)
H-9b	3.17 (1H, д. д. д, $J_1 = 10.1, J_2 = 6.6, J_3 = 6.1$)	2.86 (1H, м)
He-3	2.45 (1H, м)	3.02 (1H, м)
α -H	3.24–3.33 (2H, м)	3.24–3.35 (2H, м)
He-1	2.70 (1H, д. д, $J_1 = 11.4, J_2 = 6.1$)	3.44 (1H, д. д, $J_1 = 10.6, J_2 = 2.7$)
H-6	6.45 (1H, д, $J = 8.2$)	6.54 (1H, д, $J = 8.0$)
H-9	6.92–6.94 (2H, м)	6.89 (1H, с)
H-7		6.96 (1H, д, $J = 8.0$)
H-5'	7.10 (1H, д, $J = 7.9$)	7.09 (1H, д, $J = 7.8$)
H-4'	7.45 (1H, д. д, $J_1 = 7.9, J_2 = 2.1$)	7.46 (1H, д. д, $J_1 = 7.8, J_2 = 2.0$)
H-2'	8.38 (1H, д, $J = 2.1$)	8.38 (1H, д, $J = 2.0$)

* В табл. 3 и 4 жирным шрифтом выделены характеристические сигналы.

одно существенное различие – сигналы протонов группы CH₃ при атоме N(2) в спектре ЯМР ^1H для соединений **2** и **4** находятся при 2.24 и 2.43 м. д. Аналогичные изменения наблюдаются и в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2** и **4**, где для асимметрических атомов C(4a) и C(9b) химические сдвиги

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **2** и **4**

Атом углерода	Химические сдвиги, δ , м. д.		Атом углерода	Химические сдвиги, δ , м. д.	
	<i>цис</i> -изомер 2	<i>транс</i> -изомер 4		<i>цис</i> -изомер 2	<i>транс</i> -изомер 4
1-CH ₂	58.00	56.94	C(9a)	132.31	131.04
2-CH ₃ N	46.46	45.89	C(9b)	40.67	46.76
3-CH ₂	54.69	54.38	2'-CH	149.37	149.29
4-CH ₂	25.30	29.51	C(3')	132.33	132.35
C(4a)	61.13	72.06	4'-CH	136.80	136.89
C(5a)	156.15	156.13	5'-CH	122.96	122.84
6-CH	107.63	107.77	C(6')	149.29	150.48
7-CH	128.01	127.60	6'-CH ₃ C	23.98	24.01
C(8)	127.42	127.77	α -CH ₂	48.05	49.24
8-CH ₃	20.77	20.84	β -CH ₂	30.22	30.38
9-CH	124.29	122.73			

составляют 61.13 и 40.67 м. д. для *цис*- и 72.06 и 46.76 м. д. для *транс*-изомеров соответственно. Близкие значения химических сдвигов для атомов С(4а) и С(9b) приводятся в работе [22], которые составляют 58.8 и 40.7 м. д. для N(5)-ацил-*цис*-гексагидро- γ -карболина, 69.3 и 47.4 м. д. для изомерного *транс*-производного. Для точного отнесения сигналов протонов и атомов углерода алифатической области были выполнены дополнительные эксперименты гомо- (COSY ^1H - ^1H) и гетероядерной (^1H - ^{13}C) двумерной спектроскопии ЯМР (табл. 5).

Проведённые для *цис*-производного **2** эксперименты ЯМР-двойного резонанса показали, что при облучении протонов Н-4 мультиплетность сигнала протона Н-4а вырождается в дублет с $J = 6.6$ Гц, соответствующей взаимодействию с вицинальным протоном Н-9b. Значение этой константы свидетельствует о *цис*-расположении атомов Н-4а и Н-9b и согласуется со значением аналогичной константы ($J = 6.6$ Гц) для *цис*-гексагидро- γ -карболинового производного, представленной в литературе [22]. Этот факт свидетельствует о *цис*-конфигурации соединения **2**.

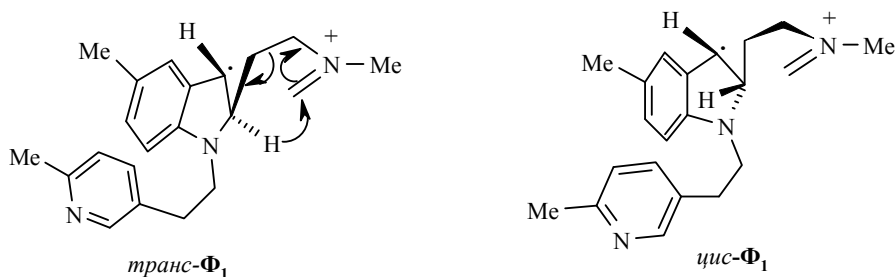
Таблица 5

Результаты экспериментов COSY ^1H - ^1H и ^1H - ^{13}C

Группа атомов	δ , м. д.		
	Спектр ЯМР ^1H	Химические сдвиги протонов, с которыми есть корреляции	Кросс-пики в измерении ^{13}C
Соединение 2			
Ha-1, Ha-3, Ha-4, He-4	1.89–2.02	2.45, 2.70, 3.17	25.30, 54.69, 58.00
2-CH ₃	2.24	–	46.46
8-CH ₃	2.27	–	20.77
He-3	2.45	1.89–2.02	54.69
6'-CH ₃	2.51	–	23.98
He-1	2.70	1.89–2.02, 3.17	58.00
β -H	2.82	3.24–3.33	30.22
H-9b	3.17	1.89–2.02, 2.70, 3.48	40.67
α -H	3.24–3.33	2.82	48.05
H-4a	3.48	1.89–2.02, 3.17	61.13
Соединение 4			
Ha-4	1.71	1.94, 2.10, 2.65, 3.02	29.51
He-4	1.94	1.72, 2.10, 2.65, 3.02	29.51
Ha-3	2.10	1.71, 1.94, 3.02	54.38
Ha-1	2.18	2.86, 3.44	56.94
8-CH ₃	2.30	–	20.84
2-CH ₃	2.43	–	45.89
6'-CH ₃	2.55	–	24.01
H-4a	2.65	1.71, 1.94, 2.86	72.06
β -H	2.82	3.24–3.35	30.38
H-9b	2.86	2.18, 2.65	46.76
He-3	3.02	1.71, 1.94, 2.10	54.38
α -H	3.24–3.35	2.82	49.24
He-1	3.44	2.18, 2.86	56.94

Исследование масс-спектров соединений **2** и **4** (см. экспериментальную часть), являющихся диастереомерами показало, что диссоциативная ионизация N(5)-замещённых изомеров с *цис*- и *транс*-строения под действием электронного удара в общем случае протекает сходным образом (основные фрагментарные ионы Φ_2 – Φ_6 аналогичны образующимся при распаде молекулы N-метилпиперидина [23]), однако имеются и весьма существенные различия. Так, для *транс*-изомера **4** преимущественно реализуется путь **B**, в ходе которого в результате перегруппировки Мак-Лафферти образуется ион Φ_6 с m/z 58 (100%), тогда как для *цис*-изомера **2** доминирует путь **A** с образованием иона Φ_3 с m/z 70 (100%).

По-видимому, для соединения **4** перегруппировка Мак-Лафферти протекает значительно легче вследствие особенностей пространственного строения фрагментарного иона *транс*- Φ_1 , поскольку в этом случае протон Н-4а оказывается пространственно сближенным с фрагментом $H_2C=N^+$, что способствует формированию шестичленного переходного состояния, необходимого для протекания данной перегруппировки. В случае иона *цис*- Φ_1 протон Н-4а оказывается с противоположной стороны от группы $H_2C=N^+$, что снижает вероятность протекания диссоциативной ионизации по пути **B**, поэтому для соединения **2** гораздо легче реализуется β -элиминирование катион-радикала Φ_2 , трансформирующегося в фрагментарные ионы Φ_3 и Φ_4 .



Кроме того, для *транс*-изомера **4** в масс-спектре наблюдается пик иона Φ_{10} , который отсутствует в случае *цис*-производного **2**.

Структура тригидробромида *транс*-изомера **4** была подтверждена с помощью РСА (рис. 1).

Неоднократные попытки вырастить монокристалл тригидробромида *цис*-изомера **2** оказались безуспешными: на воздухе из маточного раствора с течением времени выпадали кристаллы, оказавшиеся, по данным РСА, дигидробромидом Димебона (**1**) (рис. 2), который, по-видимому, образуется при окислении соединения **2** кислородом воздуха в спиртовом растворе.

Полная кристаллографическая информация о структурах **1** и **4** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 736428 и CCDC 721100 соответственно) и будет опубликована в журнале *Кристаллография*.

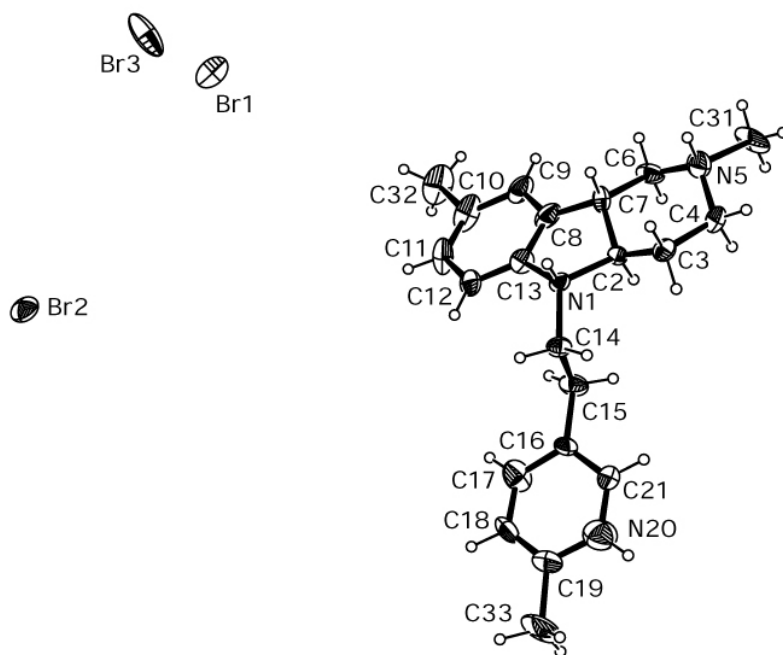


Рис. 1. Молекулярная структура *транс*-изомера 4

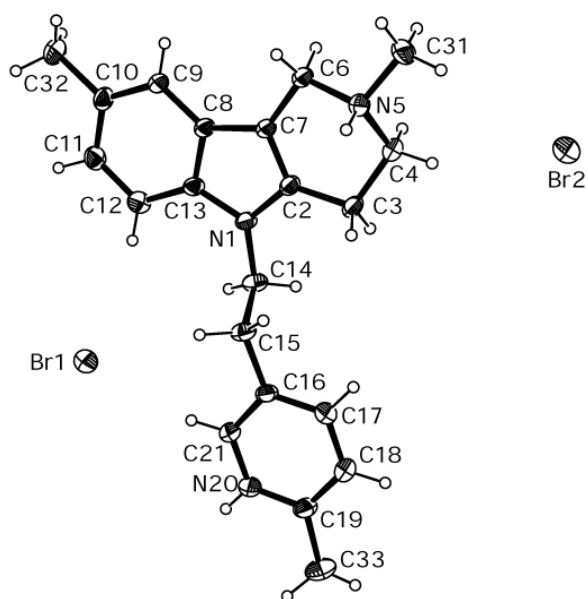


Рис. 2. Молекулярная структура Димебона 1, образовавшегося при выращивании кристаллов *цис*-изомера 2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , с использованием двойного резонанса $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$, АРТ, двумерной спектроскопии COSY $^1\text{H}-^1\text{H}$ и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$, зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-400. Химический сдвиг измерен относительно сигнала остаточных протонов растворителя CDCl_3 (δ 7.25 м. д.). Масс-спектры получены на приборе ITD-700 (Finnigan MAT), ЭУ, 70 эВ, диапазон масс m/z 45–400. Контроль за ходом реакции и чистотой выделяемых соединений осуществлялся ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ – метанол, 10:1.

Исходный Димебон (**1**) получен по известной методике [24]. Для восстановления были использованы коммерческие NaBH_4 (Fisher Scientific) и трифторуксусная кислота (Lancaster).

(4aR',9bS')-2,8-Диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,4a,9b-гексагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол (цис-изомер) (2). А. К раствору 0.145 г (0.45 ммоль) Димебона в 0.5 мл этанола в присутствии 2 мг сулемы добавляют порциями 0.60 г (9.2 ммоль) цинковой пыли и одновременно по каплям 2.5 мл конц. HCl и кипятят 10 ч. По охлаждению реакцию смесь при перемешивании сильно подщелачивают 40% раствором гидроксида натрия. Масло, собравшееся на поверхности, экстрагируют эфиром (3×10 мл), экстракт сушат сульфатом натрия и упаривают досуха. Получают 0.118 г смеси соединения **2** и исходного Димебона **1** в соотношении 1:3 (по данным спектра ЯМР ^1H) в виде светло-жёлтого масла, закристалли- зовывающегося при длительном стоянии.

В. К раствору 0.166 г (0.52 ммоль) Димебона в 1 мл абсолютного ТГФ при -40 °С добавляют 2 мл жидкого аммиака, после чего порциями прибавляют 0.12 г (5.2 ммоль) металлического натрия (3×0.04 г). При этом наблюдается появление интенсивной синей окраски, которая постепенно меняется на жёлтую. После добавления всего натрия реакция смесь приобретает устойчивый синий цвет. По истечении 15 мин реакцию смесь разлагают добавлением хлорида аммония, разбавляют водой, подщелачивают 10% раствором гидроксида натрия и экстрагируют хлористым метиленом (5×20 мл); экстракт сушат сульфатом натрия и упаривают до постоянной массы. Получают 0.153 г жёлтого масла, при хроматографической очистке которого на силикагеле смесью хлороформ–метанол, 20:1, получают 0.09 г (54%) конечного соединения **2** в виде светло-жёлтого масла, приобретающего тёмно-коричневый цвет при стоянии на воздухе.

С. К суспензии 0.10 г (0.255 ммоль) дигидрохлорида Димебона в 0.5 мл диоксана добавляют при перемешивании по каплям 1 мл 15% HCl и 1.05 мл (1.05 ммоль) коммерческого раствора комплекса VH_3 –ТГФ (1 моль/л). Реакционную смесь кипятят 1 ч, по охлаждению добавляют 10 мл воды и отгоняют диоксан; остаток подщелачивают 10% раствором гидроксида натрия до рН 10–10.5 и экстрагируют хлористым метиленом (5×10 мл). Экстракт сушат сульфатом натрия и упаривают досуха. Получают 0.079 г смеси соединения **2** и исходного **1** в соотношении 1:4 (по данным спектра ЯМР ^1H) в виде светло-жёлтого масла.

Д. К раствору 0.10 г (0.255 ммоль) дигидрохлорида Димебона в 1.0 мл трифторуксусной кислоты медленно добавляют по каплям 0.64 мл (0.64 ммоль) коммерческого раствора комплекса VH_3 –ТГФ (1 моль/л). Реакционную смесь кипятят 1 ч, разбавляют ~10 мл воды и отгоняют ТГФ. Дальнейшую обработку реакционной смеси проводят аналогично методу С. Получают 0.080 г смеси соединения **2** и исходного Димебона **1** в соотношении 1:9 (по данным спектра ЯМР ^1H) в виде светло-жёлтого масла.

Е. К раствору 0.1 г (0.3 ммоль) Димебона (в виде основания) в 3.0 мл трифторуксусной кислоты при 20 °С добавляют порциями 0.029 г (0.75 ммоль) NaBH_4 и перемешивают 3 ч. Дальнейшую обработку реакционной смеси проводят аналогично методу С. Получают 0.092 г смеси соединения **2** и исходного Димебона **1** в соотношении 9:1 (по данным спектра ЯМР ^1H) в виде светло-жёлтого масла. На ТСХ присутствует исходное соединение **1**.

Е. К раствору 0.1 г (0.255 ммоль) дигидрохлорида Димебона в 2.5 мл трифторуксусной кислоты при 20 °С добавляют порциями 0.040 г (1.02 ммоль) NaBH_4 и перемешивают 30 мин. Дальнейшую обработку реакционной смеси проводят аналогично методу С. Получают 0.078 г (95%) светло-жёлтого масла. Соединение однородно по ТСХ. Полученное масло растворяют в 3 мл этанола, к раствору добавляют 0.2 мл конц. HBr и оставляют на 30 мин. Раствор упаривают досуха, 3 раза упаривают с 5 мл толуола. После перекристаллизации из этанола получают 0.105 г (73%) гигроскопичного мелкокристаллического вещества светло-жёлтого цвета. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 321 $[\text{M}]^+$ (12.2), 277 (0.8), 215 (10.4), 170 (3.4), 158 (5.8), 157 (4.0), 144 (8.7), 120 (3.2), 82 (19.4), 80 (19.1), 71 (14.9), 70 (100), 58 (16.5), 44 (7.7), 43 (20.8), 42 (12.1).

(4aR',9bR')-2,8-Диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,4a,9b-гексагидро-1H-пиридо[4,3-b]индол (транс-изомер) (4). А. К суспензии 0.31 г (0.79 ммоль) дигидрохлорида Димебона в 8 мл эфира добавляют порциями при интенсивном перемешивании 0.12 г (3.2 ммоль) NaBH_4 и выдерживают 2 ч при 20 °С, затем добавляют 15 мл воды и перемешивают до полного прекращения выделения водорода (при этом выпадает белый осадок). Раствор декантируют, остаток растворяют в 10 мл диоксана, добавляют 7 мл конц. HCl и кипятят 2 ч. По охлаждении реакционную смесь подщелачивают 10% раствором гидроксида натрия до pH 10–10.5 и экстрагируют хлористым метиленом (4×20 мл). Экстракт сушат сульфатом натрия и упаривают досуха. Получают 0.234 г (92%) светло-жёлтого масла. Соединение однородно по ТСХ. Полученное масло растворяют в 5 мл этанола, к раствору добавляют 0.5 мл конц. HBr и оставляют на 30 мин. Раствор упаривают досуха, 3 раза упаривают с 10 мл толуола. После перекристаллизации из этанола получают 0.385 г (86%) мелкокристаллического бесцветного вещества. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 321 $[\text{M}]^+$ (8.4), 277 (2.9), 215 (26.8), 172 (21.2), 170 (5.6), 158 (9.0), 157 (7.6), 144 (9.9), 120 (9.8), 82 (25.1), 80 (26.1), 71 (2.8), 70 (27.9), 58 (100), 44 (13.7), 43 (6.8), 42 (9.2).

В. К раствору 0.205 г (0.64 ммоль) Димебона (в виде основания) в 5 мл абсолютного ТГФ при 20 °С добавляют по каплям 2.60 мл (2.60 ммоль) коммерческого раствора комплекса VH_3 -ТГФ (1 моль/л), после чего осторожно прибавляют 10 мл 15% HCl и кипятят 2 ч. По охлаждении реакционную смесь подщелачивают 10% раствором гидроксида натрия до pH 10–10.5 и экстрагируют хлористым метиленом (5×20 мл); экстракт сушат сульфатом натрия и упаривают до постоянной массы. Получают 0.202 г (98%) светло-жёлтого масла, из которого был получен тригидробромид с выходом 82% (0.290 г) по описанной выше методике. Спектр ЯМР ^1H данного соединения аналогичен спектру соединения **4**, полученному по методу А. Тригидробромид не даёт депрессии температуры при совместном сплавлении с образцом тригидробромида **4**, синтезированного по методу А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Кубиньи, *Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева)*, **50**, 5 (2006).
2. О. Н. Зефирова, Н. С. Зефилов, *Вестн. Моск. ун-та, Сер. 2. Химия*, **41**, 103 (2000).
3. Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1447 (2010).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 12-е изд., Медицина, Москва, 1993, т. 1, с. 383.
5. П. А. Галенко-Ярошевский, О. А. Чеканова, В. В. Скибицкий, С. К. Барташевич, А. И. Ханкоева, Т. И. Поляшова, *Бюлл. экп. биол. и мед.*, **121**, 506 (1996).
6. П. А. Галенко-Ярошевский, Ю. Р. Шейх-Заде, О. А. Чеканова, Е. Р. Мелкумова, С. К. Барташевич, А. И. Ханкоева, Т. И. Поляшова, *Бюлл. экп.*

- биол. и мед., **119**, 375 (1995).
7. С. К. Шадурская, А. И. Хоменко, В. А. Переверзев, А. И. Балаклеевский, *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **101**, 700 (1986).
 8. S. Bachurin, E. Bukatina, N. Lermontova, S. Tkachenko, A. Afanasiev, V. Grigoriev, I. Grigorieva, Yu. Ivanov, S. Sablin, N. Zefirov, *Ann. NY Acad. Sci.*, **939**, 425 (2001).
 9. В. В. Григорьев, О. А. Дранный, С. О. Бачурин, *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **136**, 535 (2003).
 10. Н. С. Зефилов, А. З. Афанасьев, С. В. Афанасьева, С. О. Бачурин, С. Е. Ткаченко, В. В. Григорьев, М. А. Юровская, В. П. Четвериков, Е. Е. Букатина, И. В. Григорьева, Пат. РФ, 2106864; www.espacenet.com
 11. D. Hung, US Pat., 2007/0117834; www.espacenet.com
 12. Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *ХТС*, 963 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 777 (2010)].
 13. Y. Nagai, A. Irie, Y. Masuda, M. Oka, H. Uno, *J. Med. Chem.*, **22**, 677 (1979).
 14. В. Е. Марганов, D. F. McComsey, *J. Org. Chem.*, **43**, 2733 (1978).
 15. В. А. Загоревский, С. Г. Розенберг, Н. М. Сипилина, Л. У. Быкова, А. П. Родионов, *ЖВХО*, **27**, 102 (1982).
 16. J. G. Berger, *Synthesis*, 508 (1974).
 17. Н. Ф. Кучерова, Н. М. Сипилина, Н. Н. Новикова, И. Д. Силенко, С. Г. Розенберг, В. А. Загоревский, *ХТС*, 1383 (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 1051 (1980)].
 18. В. Heath-Brown, *Chem. Ind.*, 1595 (1969).
 19. T. Lee, A. J. Robichaud, K. E. Boyle, Y. Lu, D. W. Robertson, K. J. Miller, L. W. Fitzgerald, J. F. McElroy, B. L. Largent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 767 (2003).
 20. Н. К. Кочетков, Н. Ф. Кучерова, И. Г. Жукова, *ЖОХ*, **31**, 924 (1961).
 21. J. G. Berger, S. R. Teller, C. D. Adams, L. J. Guggenberger, *Tetrahedron Lett.*, 1807 (1975).
 22. J. G. Berger, F. Davidson, G. E. Langford, *J. Med. Chem.*, **20**, 600 (1977).
 23. А. М. Duffield, H. Budzikiewicz, D. H. Williams, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 810 (1965).
 24. А. Н. Кост, М. А. Юровская, Т. В. Мельникова, О. И. Потанина, *ХТС*, 207 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 191 (1973)].

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 199992, Россия
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Поступило 27.05.2010