

На правах рукописи

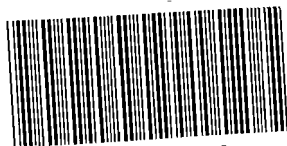


Алексеев Роман Сергеевич

**НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МОДИФИКАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИМЕБОН:
СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ И
РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ АЗА-АНАЛОГОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук



005048943

31 ЯНВ 2013

Москва – 2013

Работа выполнена в лаборатории биологически активных органических соединений кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор
Юровская Марина Абрамовна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Махова Инна Николаевна
Институт органической химии
им. П.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

доктор химических наук, профессор
Воскресенский Леонид Геннадьевич
ФГОУ ВПО Российский университет дружбы народов (РУДН)

Ведущая организация:

Центр высоких технологий «ХИМРАР»

Защита диссертации состоится 22 февраля 2013 года в 11 ч 00 мин на заседании Диссертационного совета Д 501.001.97 по химическим наукам при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, ауд. 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан 18 января 2013 года.

Учёный секретарь
Диссертационного совета
к.х.н.



Кардашева Ю.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Поиск и разработка новых высокоэффективных лекарственных препаратов, обладающих более выраженным терапевтическим эффектом или меньшим побочным действием или токсичностью по сравнению с предшественниками, является важной и перспективной задачей современной фармакологии, а также органической и медицинской химии.

Очень часто соединениями-лидерами становятся известные, хорошо зарекомендовавшие себя лекарственные средства. В частности, оригинальный отечественный антигистаминный препарат Димебон обладает широким спектром биологического действия: оказывает антигистаминный, антиаритмический, кардио- и нейропротекторный эффекты, является модулятором дофамин-, серотонин-, холин- и глутаматэргической систем нейропередачи – и в последнее время стал объектом пристального изучения как перспективное лекарственное средство для лечения не только аллергических состояний, но и ряда нейродегенеративных заболеваний и расстройств ЦНС, например, болезни Альцгеймера и хореи Хантингтона. С этой точки зрения выбор Димебона в качестве соединения-лидера не вызывает сомнений и модификация его структуры как способ создания новых биологически активных субстанций, которые могут обладать большим терапевтическим потенциалом по сравнению с самим Димебоном и послужить основой для создания новых лекарственных средств, является актуальным направлением научно-исследовательской работы.

Цель работы. Диссертационная работа посвящена реализации новых направлений модификации лекарственного препарата Димебон, а именно стереоселективному восстановлению тетрагидро- γ -карболинового фрагмента Димебона до соответствующих *цис*- и *транс*-гексагидро- γ -карболиновых производных, разработке универсальных методов синтеза изомерных аза- γ -карболинов, а также изучению возможности применения схемы промышленного получения данного препарата для синтеза его аза-аналогов на основе изомерных аза- γ -карболинов.

Научная новизна и практическая значимость. Разработан препаративный метод стереоселективного восстановления Димебона до соответствующих *цис*- и *транс*-гексагидро- γ -карболиновых аналогов, структура и строение которых установлена и подтверждена комплексом данных физико-химического анализа, в том числе РСА.

Изучено влияние *цис*- и *транс*-гексагидро- γ -карболиновых производных Димебона на глутамат-индуцированный захват ионов кальция в синапсомы коры головного мозга новородждённых крысят и показана перспективность дальнейшего изучения фармакологического профиля гексагидро- γ -карболиновых аналогов Димебона.

Показана возможность использования реакции Фишера для получения ряда изомерных тетрагидроаза- γ -карболинов и их превращения в соответствующие ароматические производные.

С помощью реакции Гребе-Ульмана получены все изомерные ароматические аза- γ -карболины (некоторые из которых вообще ранее не были известны), на основе которых были получены 2-метил-1,2,3,4-тетрагидропроизводные – основа для синтеза аза-аналогов Димебона.

Предложен оригинальный метод получения 8-аза- γ -карболина с использованием на одной из стадий реакции Пилоти-Робинсона.

Продемонстрирована неприменимость схемы промышленного получения Димебона для синтеза аза- γ -карболиновых аналогов и рассмотрен ряд альтернативных синтетических стратегий.

Публикации и апробация работы. Основное содержание работы изложено в виде 8 статей в международных и российских журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ, и 6 тезисов докладов.

Структура диссертации. Диссертационная работа состоит из 7 разделов: введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения.

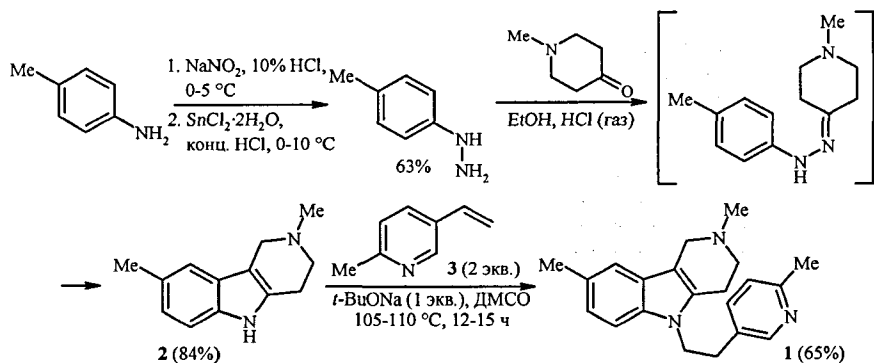
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДИМЕБОНА

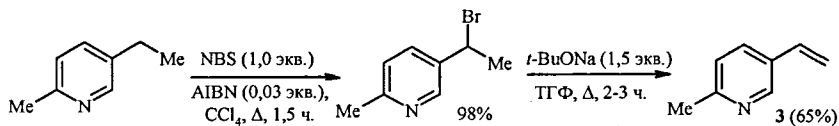
Основываясь на литературных данных о разнообразной биологической активности гексагидро- γ -карболинов и о различиях биологических свойств их *цис*- и *транс*-производных, мы предположили, что замена тетрагидро- γ -карболинового фрагмента на гексагидро- γ -карболиновый в молекуле Димебона позволит надеяться на появление новых биологических свойств, прежде всего направленных на регуляцию деятельности ЦНС, при этом фармакологический профиль *цис*- и *транс*-изомеров может обладать довольно значительными различиями.

С этой целью мы разработали методы стереоселективного восстановления молекулы Димебона и исследовали биологическую активность изомерных гексагидропроизводных с *цис*- и *транс*-сочленением индолинового и пиперидинового фрагментов.

Исходный Димебон (2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиперидин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол, **1**) был получен нами присоединением 2,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболина (**2**), синтезированного по реакции Фишера из 4-метилфенилгидразина и *N*-метилпиперид-4-она к 5-винил-2-метилпиперидину (**3**) в суперосновной среде по методике, используемой для промышленного производства препарата **1**, в оптимизированных нами условиях с использованием и качестве основания 1 экв. коммерчески доступного *трет*-бутилата натрия.



Для синтеза дорогостоящего и труднодоступного исходного винилпиперидина **3** нами был разработан препаративный метод получения, основанный на дешёвом и доступном 2-метил-5-этилпиперидине по схеме:

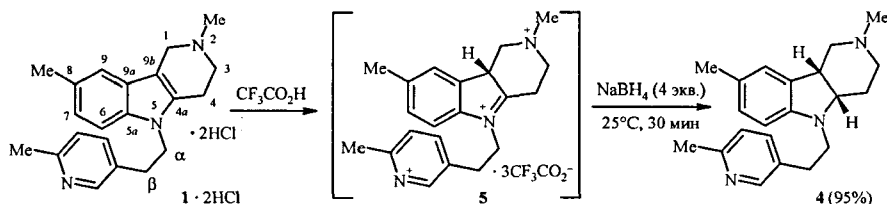


С целью поиска эффективного метода восстановления Димебона (**1**) до соответствующего *цис*-производного **4** мы опробовали ряд известных из литературы методов. Результаты оптимизации условий восстановления приведены в табл. 1. Наилучшие результаты были получены с использованием 4 экв. NaBH_4 в трифторуксусной кислоте (полная конверсия по данным спектров ЯМР ^1H), тогда как использование 2 экв. NaBH_4 сопровождалось неполным восстановлением исходного соединения **1** (конверсия 85-90%).

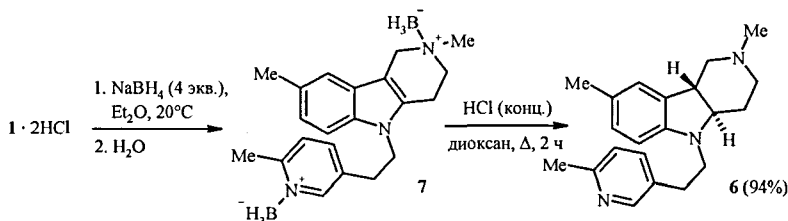
Результаты *цис*-восстановления Димебона (1)

Восстановительная система	Условия реакции	Конверсия* (%)
Zn (10 экв.) – HgCl ₂ (0,1 экв.) – конц. HCl	кипячение, 10 ч	~30-35
Na – NH ₃ (жидк.) – ТГФ (абс.)	-35-(-40)°С, 15 мин	~60
1 моль/л ВН ₃ -ТГФ (4,0 экв.) – 15% HCl – диоксан	кипячение, 1 ч	~20
1 моль/л ВН ₃ -ТГФ (2,5 экв.) – CF ₃ CO ₂ H	кипячение, 1 ч	~10
NaBH ₄ (1-2 экв.) – CF ₃ CO ₂ H	20°С, 0,5-3 ч	~85-90
NaBH ₄ (4 экв.) – CF ₃ CO ₂ H	20°С, 30 мин	~100

Высокую стереоселективность восстановления Димебона до *цис*-изомера **4** можно объяснить на основе стереохимии образующегося индолиенинового катиона **5**, получающегося в результате протонирования тетрагидро- γ -карболина в сильноокислой среде. В дальнейшем ион **5** подвергается атаке восстановителя с наиболее стерически доступной стороны, приводящей к образованию более термодинамически выгодного *цис*-гексагидро- γ -карболинового производного **4** за счёт межмолекулярного гидридного переноса.



Восстановление дигидрохлорида Димебона (**1**·2HCl) до соответствующего *транс*-производного **6** проводилось по модифицированной нами методике, предполагающей первоначальное образование комплекса боран – тетрагидро- γ -карболин **7** при взаимодействии дигидрохлорида карболина **1** с NaBH₄ и его последующую обработку сильной кислотой.



Стереохимические результаты восстановления для *цис*- и *транс*-изомеров **4** и **6** подтверждены совокупностью физико-химических методов.

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **4** и **6** в алифатической области наблюдаются отличия, характерные для диастереомеров. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **4** и **6** характеристичными являются значения химических сдвигов протонов Н-4а и Н-9b, которые составляют 3,48 и 3,17 м.д. для *цис*-изомера **4** и 2,65 и 2,86 м.д. для *транс*-изомера **6** соответственно; сигналы протонов группы CH₃ при атоме N(2) в спектре ЯМР ¹H для *цис*- и *транс*-изомеров **4** и **6** находятся при 2,24 и 2,43 м.д. Аналогичные изменения наблюдаются и в спектрах ЯМР ¹³C соединений **4** и **6**, где для асимметрических атомов C(4а) и C(9b) химические сдвиги 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 ато-

мов C(4a) и C(9b) приводятся в литературе, которые составляют 58,8 и 40,7 м.д. для N(5)-ацил-*цис*-гексагидро- γ -карболина и 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 (HSQC ^1H - ^{13}C) двумерной спектроскопии ЯМР.

Проведённые для *цис*-производного 4 эксперименты ЯМР-двойного резонанса показали, что при облучении протонов Н-4 мультиплетность сигнала протона Н-4а вырождается в дублет с КССВ $J = 6,6$ Гц, соответствующей взаимодействием с вицинальным протоном Н-9b. Значение этой константы свидетельствует о *цис*-расположении атомов Н-4а и Н-9b и согласуется с величиной аналогичной константы ($J = 6,6$ Гц) для *цис*-гексагидро- γ -карболинового производного, представленной в литературе.

Обнаружены также некоторые различия в фрагментации молекулярных ионов *цис*- и *транс*-изомеров под действием электронного удара.

Структура тригидробрида *транс*-изомера 6 была подтверждена с помощью РСА (рис. 1а).

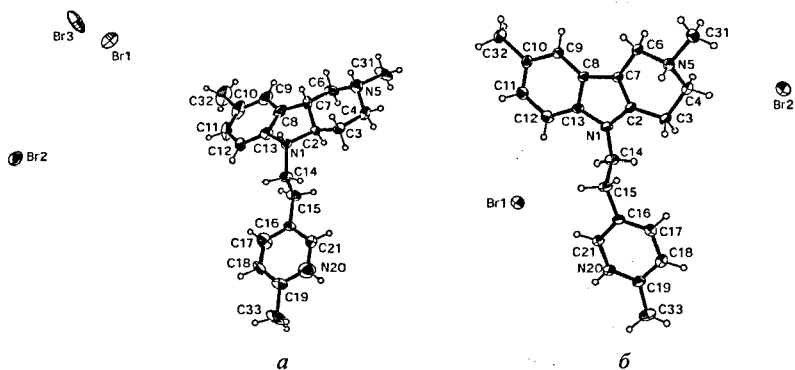


Рис. 1. Геометрическое расположение атомов в молекуле *транс*-изомера 6 (а) и Димебона (1) (б)

Неоднократные попытки вырастить монокристалл тригидробрида *цис*-изомера 4 были безуспешны: на воздухе из маточного раствора со временем выпадали кристаллы, оказавшиеся по данным РСА дигидробридом Димебона (1) (рис. 1б), который, по-видимому, образуется при окислении соединения 4 кислородом воздуха в спиртовом растворе, чего мы не наблюдали в случае *транс*-изомера 6. Большая инертность по отношению к окислителям в случае *транс*-производных находит своё отражение и в биологическом действии данных стереоизомерных структур, например, препарат Стобадин, обладающий *цис*-конфигурацией, проявляет антиоксидантное действие, тогда как для *транс*-гексагидро- γ -карболинов данный вид биологической активности неизвестен.

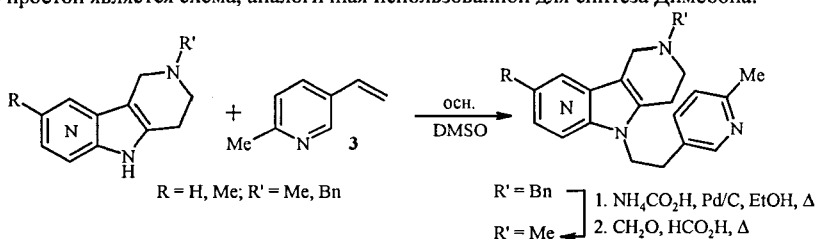
Поскольку целевая мишень воздействия Димебона и, соответственно, синтезированных нами рацемических соединений 4 и 6 – глутаматэргическая система ЦНС, то испытание их физиологической активности *in vitro* осуществлялось на культуре P₂-фракции синапсом коры мозга новорождённых крысят (9-10 дней), в которой присутствуют NMDA, каинатные и метаботропные рецепторы I типа, методом определения захвата $^{45}\text{Ca}^{2+}$ при стимуляции глутаматом. Обнаруженные при этих испытаниях соединениями 4 и 6 свойства (активация захвата при малых концентрациях и ингибирование – при более высоких) позволяют говорить об их большей эффективности по сравнению с Димебоном, т.к. активирующий эффект при малых концентрациях (активация ~ 20% при 0,1 мкмоль/л для Димебона и 0,001 мкмоль/л – *цис*-изомера 4) будет оказывать компенсаторную функцию на глутаматэргическую систему рецепторов, а при более высоких концентрациях – нейропротекторные свойства, ингибируя захват ионов Ca^{2+} . Столь значительный эффект

при наномолярной концентрации позволяет надеяться, что соединение **4** сможет в будущем после дополнительных экспериментов стать потенциальным лекарственным средством, регулирующим деятельность ЦНС, воздействуя на глутаматэргические рецепторы (и, прежде всего, на NMDA-подтип).

2. АЗА- γ -КАРБОЛИНОВЫЕ АНАЛОГИ ДИМЕБОНА

Другим направлением нашего исследования является разработка методов получения аза- γ -карболиновых аналогов Димебона, которое предполагает проведение изостерных изoeлектронных замен в фениленовом кольце 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинового фрагмента групп =CH- на атомы азота с целью получения ряда изомерных пиридо-5-азиндольных производных, содержащих 2-(6-метилпиридин-3-ил)этильный заместитель при пиррольном атоме азота.

Очевидно, что аза-аналоги не могут быть получены на основе Димебона, как *цис*- и *транс*-гексагидропроизводные **4** и **6**, поэтому для их получения, на первый взгляд, наиболее простой является схема, аналогичная использованной для синтеза Димебона:



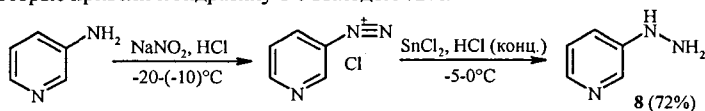
На данный момент не существует универсальных методов получения изомерных трициклических аза- γ -карболинов, а среди тетрагидропроизводных описан единственный пример получения 6-аза- γ -карболинового производного. Поэтому для реализации такого подхода ключевой задачей является поиск и разработка универсальных методов синтеза трициклических аза- γ -карболинов в целом и их тетрагидропроизводных в частности.

2.1. ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОМЕРНЫХ ТЕТРАГИДРОАЗА- γ -КАРБОЛИНОВ ПО ФИШЕРУ

Реакция Фишера является одним из немногих классических методов синтеза азиндолов, пригодных для получения тетрагидроаза- γ -карболинового скелета (в литературе описаны лишь редкие примеры успешного применения данной реакции) замыканием пиррольного цикла за счёт образования связи C(9a)-C(9b) (C(4a)-C(4b) в случае 6-аза- γ -карболинов).

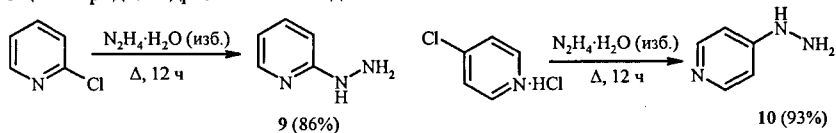
С целью изучения возможности получения тетрагидропроизводных изомерных аза- γ -карболинов нами были синтезированы соответствующие пиридилгидразоны *N*-алкил- и ацилзамещённых пиперидин-4-онов, которые мы вводили в термическую реакцию Фишера и в реакцию в присутствии ПФК.

Синтез трёх изомерных пиридилгидразинов мы осуществляли по описанным в литературе схемам: для 3-пиридилгидразина (**8**) основным методом синтеза является диазотирование 3-аминопиридина при -20(-10)°С и последующее восстановление SnCl₂ при -5-0°С, которые привели к гидразину **8** с выходом 72%.

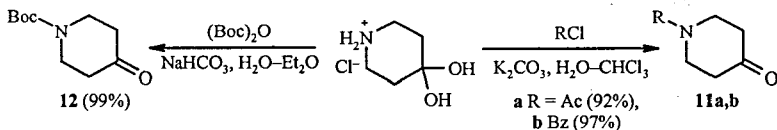


В случае 2-пиридилгидразина (**9**) и 4-пиридилгидразина (**10**) данный подход оказался неприменим, ввиду нестабильности соответствующих диазосоелей, превращающихся в условиях диазотирования в соответствующие гидроксид- или хлорпиридины из-за конкурентно протекающих процессов мономолекулярного ароматического нуклеофиль-

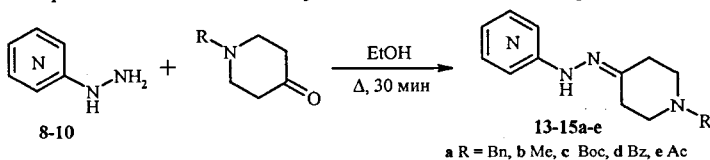
ного замещения. Поэтому основной метод получения гидразинов **9** и **10** – это взаимодействие соответствующих галогенидов с избытком гидразина, которое приводит к соответствующим пиридилгидразинам с выходами **86** и **93%**.



Синтезированные пиридилгидразины **8-10** мы использовали для получения гидразонов с различными *N*-замещёнными пиперидин-4-онами с целью их дальнейшей циклизации в изомерные тетрагидроаза- γ -карболины. *N*-Ацил- и *N*-карбамоилпиперидин-4-оны **11a,b** и **12** были синтезированы нами по схеме:



Ряд необходимых гидразонов был получен кипячением смеси эквимольных количеств гидразинов **8-10** и соответствующих *N*-замещённых пиперидонов в этаноле.



a R = Bn, b Me, c Boc, d Bz, e Ac

Таблица 2

Выходы гидразонов изомерных пиридилгидразинов **8-10**

Гидразон	Гидразин	R	Выход, %
13a	8	Bn	83
13b	8	Me	70
14a	9	Bn	95*
14b	9	Me	91*
14c	9	Boc	82
14d	9	Bz	79
15a	10	Bn	81
15b	10	Me	95*
15c	10	Boc	78
15d	10	Bz	73
15e	10	Ac	87*

* Приведён выход после хроматографической очистки.

Для получения изомерных тетрагидроаза- γ -карболинов по реакции Фишера мы использовали пиридилгидразоны пиперидин-4-онов с алкильными, ацильными и карбамоильными заместителями, что может сказаться на протекании циклизации.

Индолизацию гидразинов **13-15** мы проводили как в термических (нагревание в диэтиленгликоле (ДЭГ) или дифениловом эфире в инертной атмосфере), так и в кислотных (ПФК) условиях. На примере гидразона **15a** использование $ZnCl_2$, а также кипячение в этаноле, насыщенном хлороводородом оказалось безрезультатным. Результаты применения реакции Фишера для синтеза тетрагидроаза- γ -карболинов приведены в табл. 3.

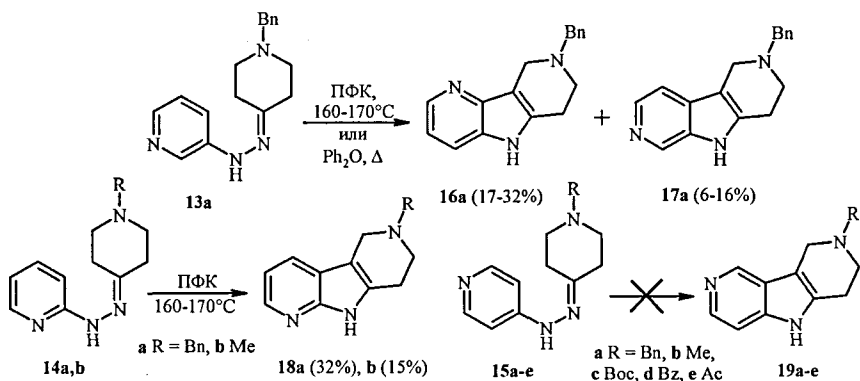


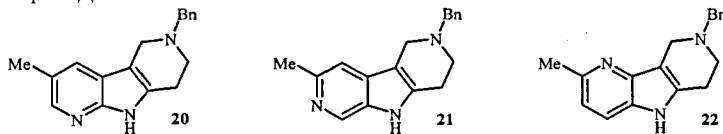
Таблица 3

Условия и выходы продуктов реакции Фишера для пиридилгидразонов 13-15

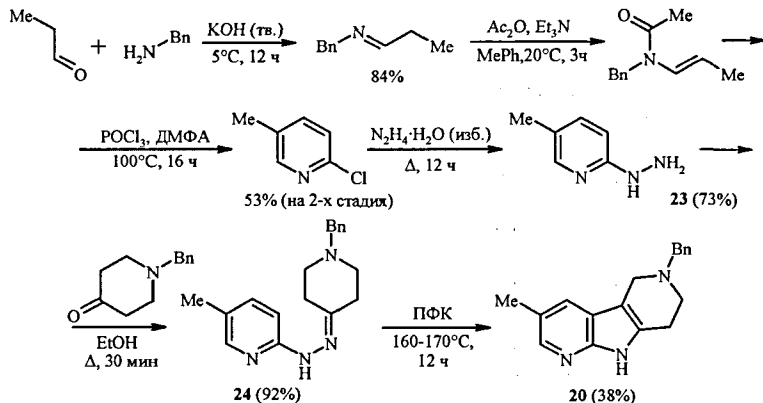
Гидразон	Термические условия			
	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
13a	Ph ₂ O	220-230	16	16a (25), 17a (16)
	Ph ₂ O	160-170	9	16a (30), 17a (6)
	ДЭГ	220-230	14	16a (17), 17a (7)
13b	Ph ₂ O	220-230	16	13b (90)
14a	Ph ₂ O	220-230	16	14a (87)
14b	Ph ₂ O	220-230	16	14b (92)
	Ph ₂ O	160-170	5	14c (85%)
14c	Ph ₂ O	220-230	10	осмоление
	Ph ₂ O	220-230	14	14d (42)
14d	ДЭГ	220-230	9	14d (89)
	Ph ₂ O	220-230	12	15a (95)
15a	Ph ₂ O	220-230	12	15b (87)
15b	Ph ₂ O	220-230	10	осмоление
15d	Ph ₂ O	220-230	10	15d (82)
15e	Ph ₂ O	220-230	10	15e (76)
Гидразон	Кислотный катализ			
	Реагент	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
13a	ПФК	160-190	0,5	16a (17), 17a (9)
13b	ПФК	160-190	0,5	13b (89)
		200-210	0,5	14a (96)
14a	ПФК	160-170	12	18a (32)
		160-170	24	18a (18)
		160-170	0,5	14b (91)
14b	ПФК	160-170	12	18b (12)
		ПФК	160-170	12
15a	HCl (раз)/EtOH	150-160	24	15a (84)
		75-80	12	15a (100)
		235-240	0,12	осмоление
15b	ПФК	160-170	5	15b (93)
15d	ПФК	160-170	12	осмоление
15e	ПФК	160-170	12	15e (42)

В подавляющем большинстве экспериментов, проводимых как в термических условиях, так и в присутствии кислотного агента, был выделен исходный гидразон или смолообразные продукты его термической деструкции. Среди 4-пиридилгидразонов **15a-e** нам вообще не удалось получить аза- γ -карболиновые производные **19a-e** с помощью реакции Фишера, тогда как для некоторых 2- и 3-пиридилгидразонов *N*-алкилпиперидин-4-онов были выделены соответствующие продукты индолизации с невысокими выходами. Таким образом, для получения аза- γ -карболинов по методу Фишера необходимо использовать пиридилгидразоны *N*-алкилпиперидин-4-онов, 2-пиридилгидразоны следует циклизовать в ПФК, 3-пиридилгидразоны – нагреванием в дифениловом эфире, а 4-пиридилгидразоны *N*-алкилпиперидин-4-онов вообще не склонны вступать в реакцию Фишера с образованием 8-аза- γ -карболиновых производных.

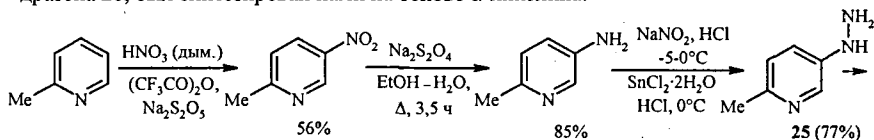
Мы распространили подход с использованием реакции Фишера на получение изомерных аза- γ -карболинов **20-22**, содержащих метильную группу в положении 8 аза- γ -карболиновой системы, с целью их дальнейшего превращения в аза-аналоги лекарственного препарата Димебон.

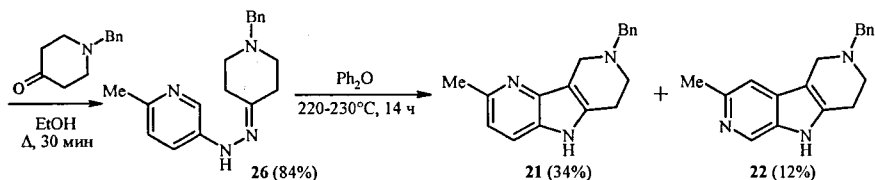


Для синтеза соединения **20** мы получили (5-метилпиридин-2-ил)гидразин (**23**) нагреванием избытка гидразин-гидрата и 5-метил-2-хлорпиридина, синтезированного нами по предложенной в патенте схеме. Аза- γ -карболин **20** был получен циклизацией гидразона **24**, синтезированного из гидразина **23** и *N*-бензилпиперидин-4-она, в ПФК при 160-170°C (в таких условиях выход полученного по Фишеру соединения **18a** был максимальным).



Аза- γ -карболины **21** и **22** были синтезированы с умеренными выходами (34% и 12% соответственно) по реакции Фишера в термических условиях, подобно индолизации гидразона **13a**. Исходный (6-метилпиридин-3-ил)гидразин (**25**), необходимый для получения гидразона **26**, был синтезирован нами на основе α -пиколина.





Таким образом, с помощью реакции Фишера нам впервые удалось синтезировать ряд изомерных гидрированных 6-, 7- и 9-аза- γ -карболинов, однако для получения 8-аза- γ -карболинов реакция Фишера в использованных нами условиях циклизации оказалась непригодной.

2.2. ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОМЕРНЫХ АЗА- γ -КАРБОЛИНОВ ПО ФИШЕРУ

Среди ароматических аза- γ -карболинов на данный момент известны только 8-аза- и 6-аза- γ -карболины, тогда как 7- и 9-аза- γ -карболины до сих пор не описаны. Изучение возможности превращения *N*-бензилтетрагидроаза- γ -карболинов **16a**, **17a** и **18a** в соответствующие изомерные ароматические аза- γ -карболины (диазакарбазолы) с помощью дебензилирования и окисления представляет как теоретический, так и практический интерес, поскольку открывает возможность синтеза ранее неизвестных соединений.

Ароматизацию тетрагидропроизводных **16a**, **17a** и **18a**, полученных нами ранее по реакции Фишера, мы проводили Pd/C в одну стадию, используя для этой цели кипячение в дифениловом эфире (~250-255°C) в инертной атмосфере и в мезитиле (~150-160°C). Условия получения и выходы целевых диазакарбазолов **27-29** приведены в табл. 4.

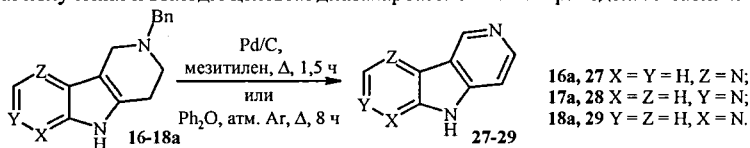
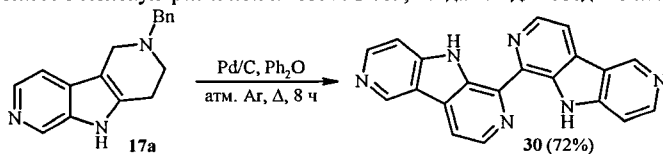


Таблица 4

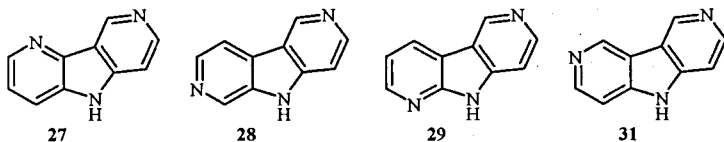
Условия и выходы продуктов ароматизации

Бензилкарболин	Условия реакции	Выход
16a	Ph ₂ O, атм. Аг, 8 ч, кипячение	27 (54%)
	Мезитилен, 1,5 ч, кипячение	27 (79%)
17a	Ph ₂ O, атм. Аг, 8 ч, кипячение	30 (72%)
	Мезитилен, 1,5 ч, кипячение	28 (45%)
18a	Ph ₂ O, атм. Аг, 8 ч, кипячение	29 (38%)
	Мезитилен, 1,5 ч, кипячение	18a (90%)

Для бензилпроизводного **17a** наблюдался очень интересный результат: в мезитиле был получен нормальный продукт ароматизации **28** с выходом 45%, тогда как в дифениловом эфире было синтезировано с выходом 72% соединение **30**, представляющее собой димер 7-аза- γ -карболина (**28**), которому, на основании совокупности спектральных данных была приписана структура, представленная на схеме ниже. Димерное строение следует из сопоставления спектров ЯМР ¹H, а также масс-спектров соединений **28** и **30**: для соединения **28** молекулярный ион имеет *m/z* 169, тогда как для соединения **30** – 336.



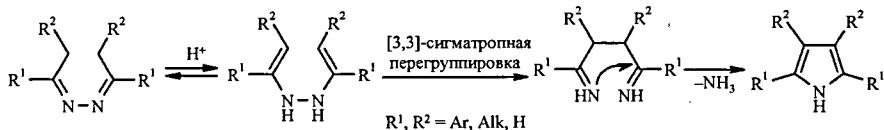
Таким образом, на основе бензилпроизводных 16-18а, синтезированных по реакции Фишера, нам удалось получить соответствующие ароматические аза- γ -карболины 27-29, то есть, предложить новый метод получения пиридо-5-азаиндолов 27-29 из соответствующего пиридилгидразина и *N*-бензилпиперидин-4-она. Стоит подчеркнуть, что 7-аза- и 9-аза- γ -карболины 28 и 27 были получены и описаны нами впервые.



По-видимому, 8-аза- γ -карболин (3,6-дизакарбазол, 31) также может быть получен из соответствующего *N*-бензилтетрагидропроизводного, однако ввиду невозможности получения последнего по методу Фишера в использованных нами выше условиях, синтез соединения 31 необходимо проводить иначе.

2.3. СИНТЕЗ 8-АЗА- γ -КАРБОЛИНА С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ ПИЛОТИ-РОБИНСОНА

Метод получения пирролов нагреванием азинов соответствующих карбонильных соединений в присутствии кислотного агента носит название реакции Пилоти-Робинсона. Полагают, что механизм реакции Пилоти-Робинсона схож с механизмом реакции получения индолов по Фишеру: кислота приводит к таутомерному превращению азина в бис-снгидразин, который претерпевает [3,3]-сигматропную перегруппировку, сопровождающуюся образованием новой связи C-C и разрывом связи N-N, а замыкание пиррольного цикла протекает с отщеплением молекулы аммиака:



Мы предположили, что реакцию Пилоти-Робинсона можно использовать для получения 8-аза- γ -карболина. На начальном этапе исследования мы решили разработать препаративную методику получения октагидрокарбазола 33 из азина 32 с использованием таких широко доступных кислотных катализаторов, как TsOH и ПФК (табл. 5).

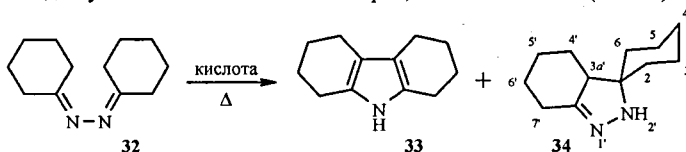
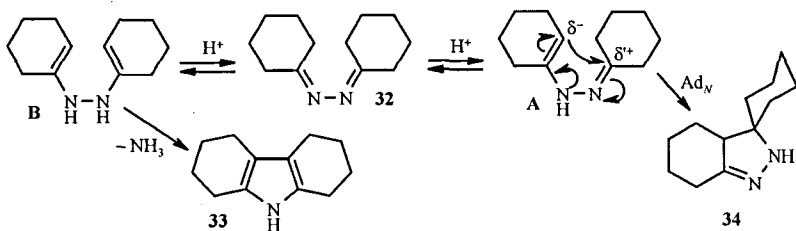


Таблица 5

Условия циклизации азина 32 и выходы конечных соединений

Условия	Выход, %	
	33	34
ПФК, 180 °С, 5 мин	85	—
TsOH (2 экв.), толуол, кипячение, 4 ч, атм. Аг	95	—
TsOH (1.5 экв.), толуол, кипячение, 4 ч, атм. Аг	85	5
Гидрохлорид <i>n</i> -толуидина (1.5 экв.), диоксан, кипячение, 4 ч	60	35

Из полученных данных видно, что использование 2 экв. TsOH приводит к целевому октагидрокарбазолу **33** с наиболее высоким выходом. Следует отметить, что реакция Пилоти-Робинсона может сопровождаться образованием побочного соединения – спиропиразолина **34**, структура которого была предложена в работах А.Н. Коста и И.И. Грандберга. По нашим данным в случае использования гидрохлорида *n*-толуидина тоже в значительном количестве образуется спиропиразолин **34**. Характеристичным для спектра ЯМР ^1H соединения **34**, по сравнению со спектром соединения **33**, является появление мультиплетного сигнала протона Н-3а при 2,61 м.д. и уширенного синглета протона NH при 4,79 м.д., тогда как сигнал протона группы NH в спектре соединения **33** проявляется при 7,35 м.д.

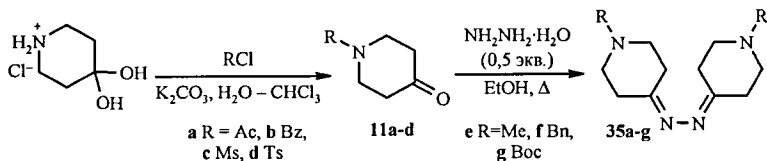


Из данных табл. 5 следует, что уменьшение кислотности среды ведет к увеличению содержания спиросоединения **34** в реакционной смеси. Это может быть вызвано тем, что в условиях недостаточной кислотности происходит увеличение равновесной концентрации енамино-иминной формы А, циклизующейся в спиропиразолин **34**, в то время как для образования карбазола **33** интермедиатом служит бис-енаминная форма В.

При использовании азидов *N*-замещённых пиперидин-4-онов в реакции Пилоти-Робинсона можно ожидать образования октагидро-3,6-диазакарбазольных производных замыканием пиррольного цикла посредством образования связи C(9a)–C(9b), на основе которых далее может быть синтезирован 8-аза-γ-карболин (**31**).

До настоящего времени сведений о возможности использования в реакции Пилоти-Робинсона азидов гетероциклических кетонов в литературе не было, поэтому мы изучили превращения азидов 1-замещённых пиперидин-4-онов в условиях кислотного катализа с целью получения соответствующих 1,2,3,4,6,7,8,9-октагидро-5*H*-пирроло[3,2-с:4,5-с']дипиридинов **36**, для которых на настоящий момент описан единственный метод синтеза, основанный на аннелировании двух тетрагидропиперидиновых колец к пиррольному ядру.

Исходные азиды **35** были получены из соответствующих пиперидин-4-онов **34**, различающихся природой заместителей (алкильный, ацильный, сульфанильный), по следующей последовательности превращений:



Циклизацию азидов **35** мы проводили в условиях, отработанных на примере циклогексилденазина (**32**), при этом для азидов **35a-d** было использовано 2 экв. TsOH, тогда как в случае азидов **35e,f** необходимо использовать 4 экв. TsOH для того, чтобы оба третичных атома азота находились в протонированной форме. С целью изучения влияния катализатора кислотной природы на протекание циклизации азидов **35a-d** также была проведена реакция с 1,5 экв. гидрохлорида *n*-толуидина (табл. 6).

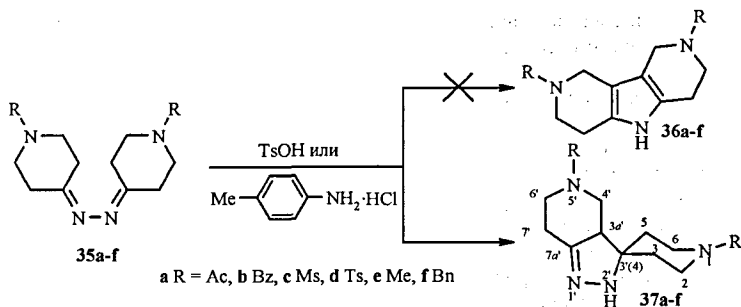


Таблица 6

Условия циклизации азинов 35a-f и выходы пиразоло[4,3-с]пиридинов 37

Кетазин	Метод	Соединение 62, (выход, %)
35a	A (гидрохлорид <i>n</i> -толуидина)	37a (66)
	B (2 экв. TsOH)	37a (43)
35b	A (гидрохлорид <i>n</i> -толуидина)	37b (62)
	B (2 экв. TsOH)	осмоление
35c	A (гидрохлорид <i>n</i> -толуидина)	37c (0)*
	B (2 экв. TsOH)	37c (0)**
35d	A (гидрохлорид <i>n</i> -толуидина)	37d (0)*
	B (2 экв. TsOH)	37d (0)**
35e	C (4 экв. TsOH)	37e (79)
35f	C (4 экв. TsOH)	37f (77)

* Выделены с количественным выходом исходные азины.

** Выделенные продукты реакции не удалось идентифицировать.

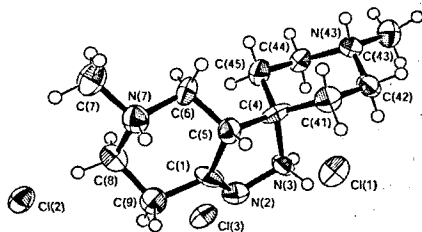
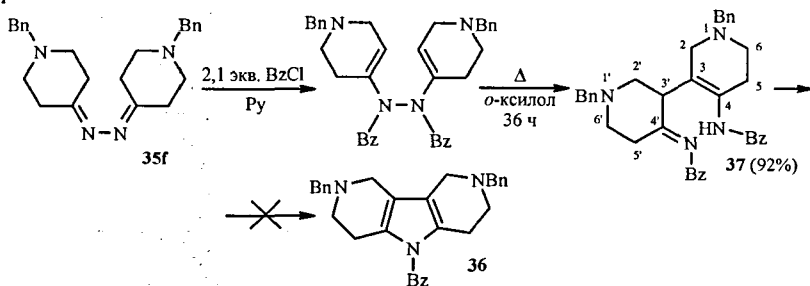


Рис. 3. Геометрическое расположение атомов в структуре 37е.

В отличие от циклогексилиденазина (32), в условиях кислотного катализа циклизация азинов 35a,b,e,f с ацильными и алкильными заместителями при атоме азота приводит к образованию исключительно пиразолопиридинов 37. В случае азинов 35c,d с сульфанильным заместителем при использовании 2 экв. TsOH были получены соединения, структуру которых нам не удалось установить. Спектры ЯМР ^1H соединений 37a и 37b, являющихся смесями амидных ротамеров, характеризуются наличием нескольких наборов сигналов в различном соотношении. Спектры ЯМР ^{13}C для данных соединений по этой же причине неинформативны. В случае производного 37f спектр ЯМР ^1H представляет сложную совокупность мультиплетных сигналов алифатических протонов. Для проведения точного отнесения сигналов протонов и атомов углерода алифатической области были выполнены дополнительные эксперименты гомо- (COSY ^1H - ^1H) и гетероядерной (HSQC

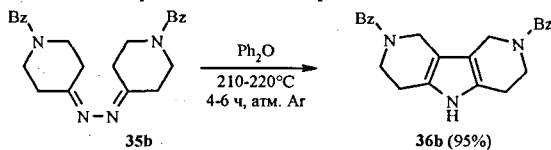
^1H - ^{13}C) двумерной спектроскопии ЯМР, на основании которых были сделаны отнесения сигналов аналогичного соединения **37e**, структура которого была подтверждена данными РСА (рис. 3).

Из приведённого выше механизма реакции Пилоти-Робинсона следует, что необходимым условием осуществления ключевой стадии – [3,3]-сигматропной перегруппировки – является наличие достаточной равновесной концентрации бис-енгидразинной формы. По-видимому, недостаточная концентрация такой формы в условиях кислотного катализа и послужила причиной отсутствия диазакарбазолов **36** среди продуктов реакции. Известно, что при бисацилировании азиноов алифатических кетонов реализуется образование необходимой бис-енгидразинной формы, циклизующейся при кипячении в ксилоле в соответствующий *N*-ацилпиррол с элиминированием амида. Основываясь на этих данных, мы исследовали возможность циклизации дибензильного производного азина **35f** при нагревании.



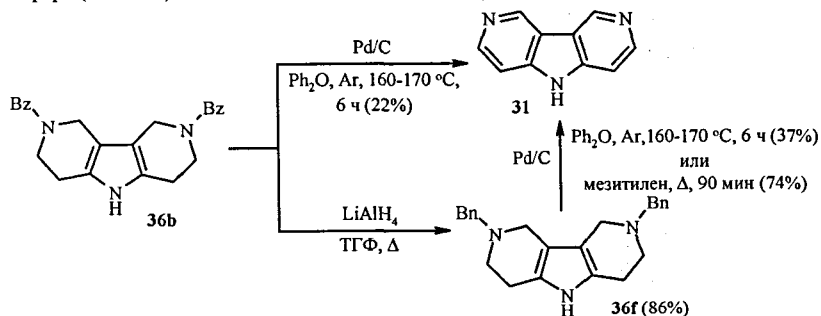
Оказалось, что обработка азина **35f** 2,1 экв. хлористого бензоила в присутствии пиридина как основания и последующее кипячение в ксилоле не привели к ожидаемому диазакарбазолу **36**, а единственным результатом реакции стал продукт сигматропной перегруппировки **37** с выходом 92%. Этот результат представляет значительный интерес с точки зрения подтверждения маршрута реакции Пилоти-Робинсона как [3,3]-сигматропной перегруппировки. Попытки циклизации соединения **37** при нагревании в дифенил-оксиде ($180\text{--}200^\circ\text{C}$) не привели к образованию карбазола **36** с элиминированием бензамида, а происходила его термическая деструкция. Однако при исследовании масс-спектра соединения **37** оказалось, что оно не даёт молекулярного иона, а происходит его циклизация под действием ЭУ в соединение **36** (m/z 461).

Поскольку реакция Пилоти-Робинсона протекает по механизму [3,3]-сигматропной перегруппировки, то она может быть осуществлена при высокой температуре без катализатора, что ранее не было описано в литературе. Действительно, положительного результата – получения целевого октагидро-3,6-диазакарбазола **36b** – удалось достичь в термических условиях в отсутствие кислотного катализатора в единственном случае – на примере дибензоилазина **35b** при $210\text{--}220^\circ\text{C}$ в дифенил-оксиде с выходом 95%.



Поскольку конечной целью нашей работы было получение ароматического 3,6-диазакарбазола (**31**), мы исследовали возможность ароматизации октагидропроизводного **36b**. Для ароматизации соединения **36b** мы использовали два различных подхода: 1. одновременное дебензоилирование и окисление под действием Pd/C в дифенил-оксиде при $160\text{--}170^\circ\text{C}$ в атмосфере аргона (метод А), 2. первоначальное восстановление LiAlH_4 до соответствующего дибензильного производного **36f** с его последующим дебензилирова-

нием и ароматизацией в присутствии Pd/C нагреванием в дифенилоксиде в инертной атмосфере (метод В) или кипячением в мезитиле (метод С).

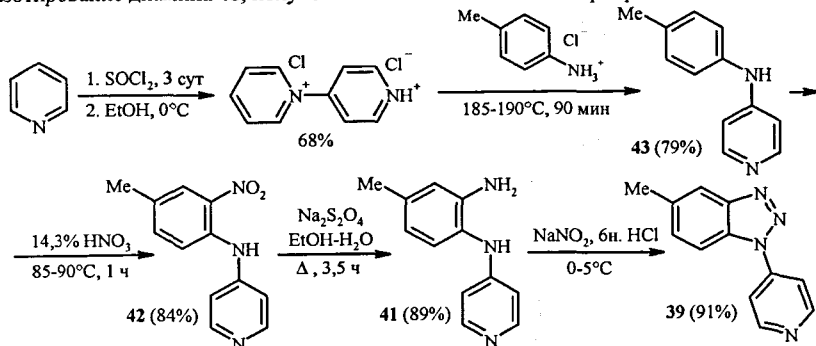


На этом этапе работы нам удалось предложить новый оригинальный пятистадийный метод синтеза 3,6-дизакарбозола (31) за счёт формирования аза-γ-карболинового фрагмента замыканием пиррольного цикла по реакции Пилоти-Робинсона путём образования связи C(9a)-C(9b) с общим выходом 55% в расчёте на исходный моногидрат гидрохлорида пиперидин-4-она.

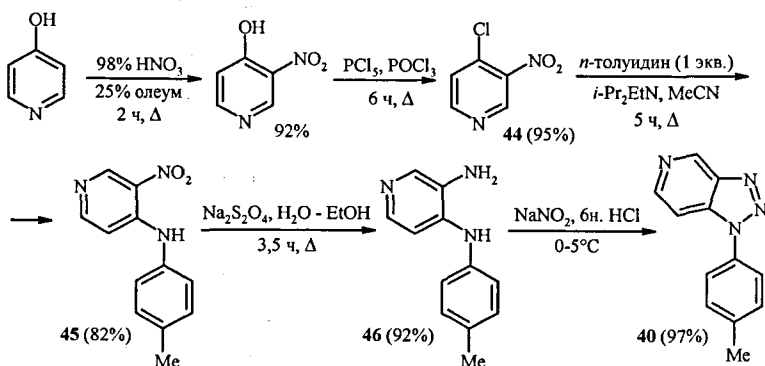
2.4. ПОЛУЧЕНИЕ АЗА-γ-КАРБОЛИНОВ ПО ГРЕБЕ-УЛЬМАНУ

Реакция Гребе-Ульмана, впервые предложенная в 1896 г. для синтеза карбазолов, заключается в термическом расщеплении соответствующих 1-арилзамещённых бензотриазолов. В рамках настоящей работы на первом этапе мы синтезировали по реакции Гребе-Ульмана 8-метил-γ-карболин (38), который до сих пор этим методом получен не был. Выбор данного производного γ-карболина обусловлен тем, что оно может служить исходным соединением для получения ароматических аналогов лекарственного препарата Димебон, а также модельным соединением при оптимизации условий пиридилэтилирования, поскольку его NH-кислотность (pK_a 15,25) сопоставима с NH-кислотностью изомерных тетрагидроаза-γ-карболинов (pK_a 14,71-16,03).

Для синтеза карболина 38 по реакции Гребе-Ульмана в качестве исходного соединения может выступать либо 5-метил-1-(4-пиридил)-1H-1,2,3-бензотриазол (39), либо изомерный 1-(4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридин (40). Соединение 39 было получено нами по следующей оригинальной синтетической схеме, предусматривающей диазотирование диамина 41, полученного восстановлением нитропроизводного 42.



Для получения 1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридина 40 нами была реализована следующая последовательность превращений с участием 3-нитро-4-хлорпиридина (44) в качестве гетарилирующего агента:



Разложение бензотриазола **39** и триазолопиридина **40** с целью получения 8-метилпиридо[4,3-*b*]индола (**38**) и поиска оптимальных условий проведения реакции Гребе-Ульмана было осуществлено как в термических условиях в протонной (ПФК) и апротонной (парафин) средах, так и в ПФК при микроволновом облучении, которое успешно применяется в синтезе карбазолов и γ -карболинов по методу Гребе-Ульмана. Условия проведения реакции и выходы 8-метил- γ -карболина (**38**) представлены в табл. 7.

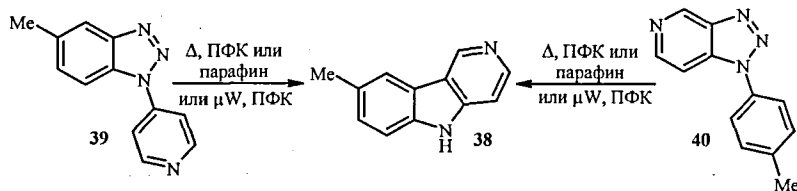


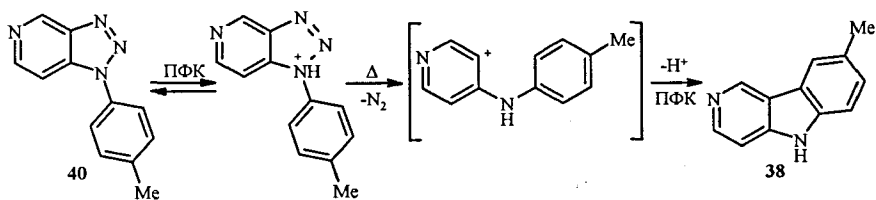
Таблица 7

Условия получения и выходы 8-метил- γ -карболина (**38**) по методу Гребе-Ульмана

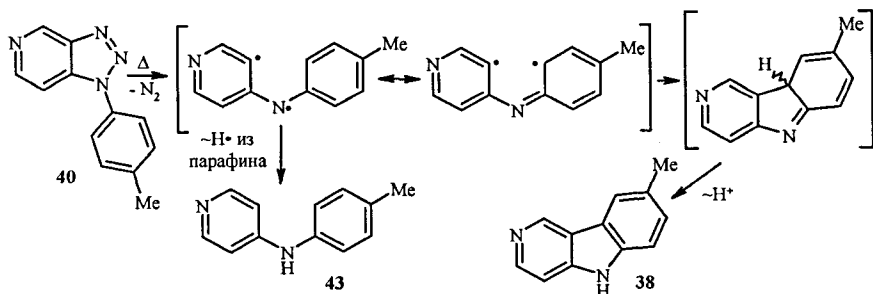
Метод	Исходное соединение	Условия	Выход, %
А	39	ПФК, 220°C, 5-10 мин	58
Б	39	парафин, 350°C, 10 мин, атм. Аг	44 (38); 28 (43)*
В	39	ПФК, μ W 170Вт, 5 мин	67
Г	40	ПФК, 250°C, 5-10 мин	66
Д	40	парафин, 370°C, 10 мин, атм. Аг	48 (38); 32 (43)*
Е	40	ПФК, μ W 170Вт, 5 мин	72

* Приведён расчётный выход по данным спектроскопии ЯМР ^1H .

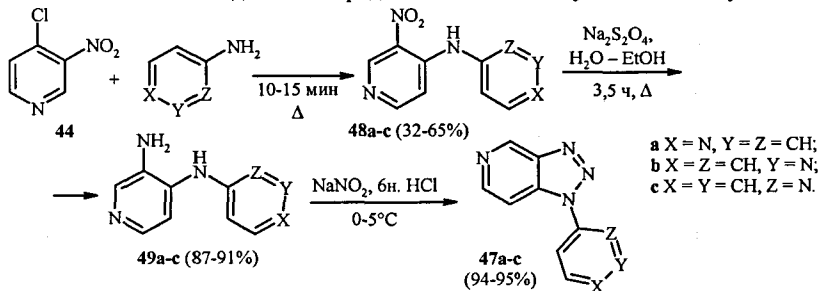
Проведение реакции в ПФК сопровождается более высокими выходами γ -карболина **38**, причём при микроволновом облучении (методы В и Е) выход соединения **38** оказывается несколько выше, чем в термических условиях (методы А и Г). Попытки проведения реакции Гребе-Ульмана в парафине (методы Б и Д) сопровождались образованием побочного продукта – 4-(4-метилфенил)аминопиридина (**43**). Подобное различие выходов 8-метил- γ -карболина (**38**) в ПФК и парафине можно объяснить различием механизмов, по которым протекает реакция Гребе-Ульмана в разных средах. Полагают, что в ПФК реакция происходит как внутримолекулярное электрофильное замещение в ароматическом ядре под действием (гет)арил-катиона.



Однако в парафине подобное протонирование невозможно, поэтому более вероятен бирадикальный механизм:



Для получения изомерных незамещённых аза- γ -карболинов **27-29** и **31** мы распространили данную реакцию на *1H*-1,2,3-триазоло[4,5-*c*]пиридины **47a-c**, содержащие изомерные пиридильные заместители. Для синтеза соединений **47a-c** мы избрали схему, использованную ранее для триазолопиридина **40**, на основе 3-нитро-4-хлораминопиридина (**44**) и изомерных аминопиридинов, которая предполагает получение нитропроизводных **48a-c** и их восстановление до аминопиридинов **49a-c** с последующим диазотированием.



Триазоло[4,5-*c*]пиридины **47a-c**, полученные диазотированием аминопроизводных **49a-c**, были подвергнуты разложению в ПФК в термических условиях и при микроволновом облучении с целью получения аза- γ -карболинов **27-29** и **31**. Результаты и условия проведения реакции Гребе-Ульмана в ПФК для соединений **47a-c** приведены в табл. 8.

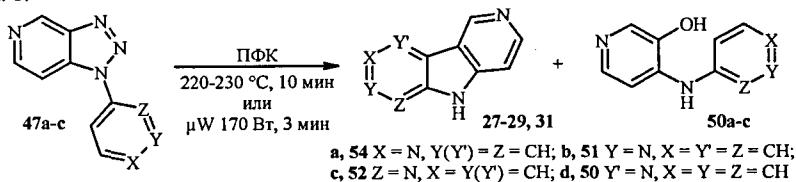


Таблица 8

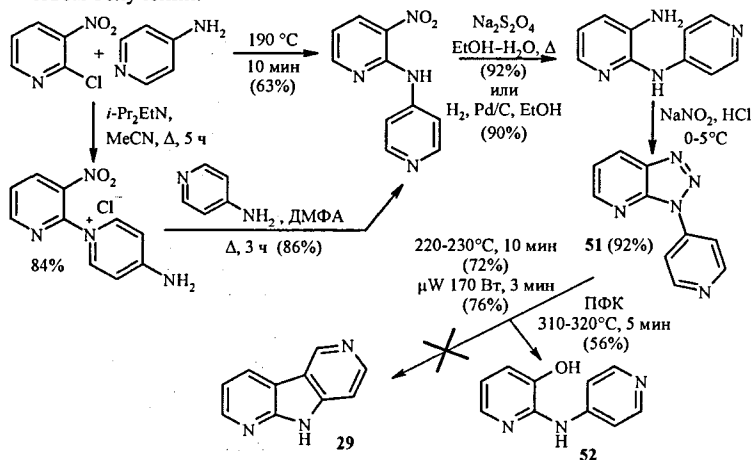
Условия и результаты получения аза- γ -карболинов 27-29 и 31 по методу Гребе-Ульмана

Исходное соединение	Термические условия		Микроволновое облучение μ W 170 Вт, 3 мин (метод В)
	310-320 °С, 5 мин (метод А)	220-230 °С, 10 мин (метод Б)	
47a	31 (58%)	31 (69%)	31 (30%), 50a (44%)
47b	28 (11%)*, 27 (13%)*, 50b (52%)	28 (27%)*, 27 (34%)*, 50b (35%)	28 (11%)*, 27 (10%)*, 50b (52%)
47c	29 (24%)**	29 (44%), 50c (47%)	29 (33%)**

* Выход приведён с учётом соотношения соединений 28 и 27 по данным ЯМР ^1H .** Среди продуктов реакции также присутствуют 2-аминопиридин и 1*H*-пиридин-2-он.

Вопреки утверждению о том, что термоллиз 2-пиридилзамещённых триазолопиридинов в ПФК не приводит к формированию диазакрбазолов, а его результатом является гидроксипроизводные (типа 50с) или дипиридиламин, в случае триазоло[4,5-с]пиридина 47с нам удалось получить 6-аза- γ -карболин (29) как в термических условиях, так и при микроволновом облучении. Более сложная картина, наблюдалась для триазолопиридина 47b, поскольку в данном случае возможно образование смеси 7-аза- и 9-аза- γ -карболинов (28 и 27). Действительно, разложение соединения 47b приводит к образованию обоих карболинов 28 и 27, а также 3-гидроксипиридина 50b с различными выходами (табл. 8). Соединения 28 и 27 обладают очень близкой хроматографической подвижностью, поэтому они были выделены в виде смеси. Однако нам всё-таки удалось выделить аналитические образцы этих соединений в индивидуальном виде с помощью препаративной ТСХ. Этот факт свидетельствует о низком препаративном значении реакции Гребе-Ульмана для получения 5*H*-пиридо[3',4':4,5]пирроло[2,3-с] и [3,2-*b*]пиридинов (28 и 27) и необходимости использования иных подходов для их синтеза.

С целью получения 6-аза- γ -карболина (29) мы испробовали альтернативный подход, основанный на разложении 3-(4-пиридил)-3*H*-1,2,3-триазоло[5,4-*b*]пиридина (51), полученного по следующей схеме, в использованных ранее термических условиях и при микроволновом облучении.



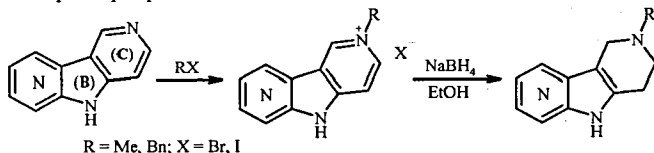
Однако и в случае термоллиза, и при микроволновом облучении в ПФК триазолопиридина 51, изомерного соединению 47с, результатом реакции является образование

исключительно гидроксипроизводного **52**, вместо ожидаемого 9*H*-пиридо[3',4':4,5]пироло[2,3-*b*]пиридина (**29**).

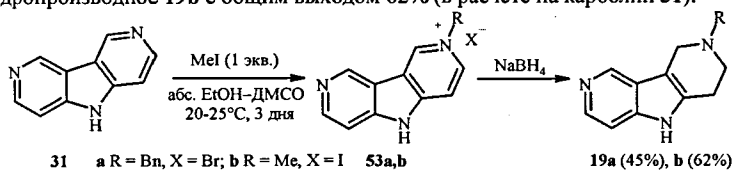
Таким образом, нам удалось впервые получить изомерные 6-, 7- и 9-аза- γ -карболины по реакции Гребе-Ульмана, проводимой как в термических условиях, так и при микроволновом облучении, а также установить, что направление данного процесса существенно зависит как от условий его проведения, так и от строения исходных триазолопиридинов.

2.5. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗА- γ -КАРБОЛИНОВ ДО ТЕТРАГИДРОПРОИЗВОДНЫХ

Ароматические аза- γ -карболины представляют собой ещё более сильные основания по сравнению с γ -карболинами и могут образовывать четвертичные соли с алкилгалогенидами, которые потом могут быть восстановлены борогидридом натрия в спирте до соответствующих тетрагидропроизводных.

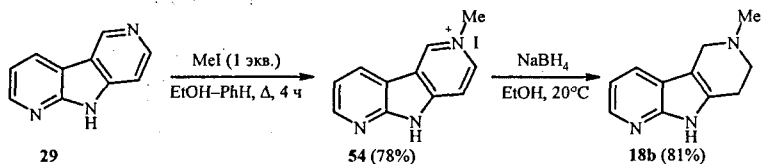


Существенным моментом для реализации предлагаемого нами синтеза тетрагидроаза- γ -карболинов является получение моноалкилированных производных по атому N кольца С для изомерных ароматических аза- γ -карболинов. Теоретически (на основании величин pK_a) для всех аза- γ -карболинов **27-29**, **31** при алкилировании должен образоваться продукт моноалкилирования по атому N(2) (N(6) для 6-аза- γ -карболина (**29**)), так как именно он является наиболее основным центром в молекуле аза- γ -карболинов. Алкилирование симметричного 8-аза- γ -карболина (**31**) 1 экв. йодметана в абсолютном этаноле с добавлением ДМСО для полного растворения субстрата при 25°C приводило к монойодметилату **53b**, содержащему 12% примесь исходного карболина **31**, с выходом 87%. Поскольку в свободном виде выделить и очистить йодметилат **53** нам не удалось, то мы провели алкилирование и восстановление борогидридом натрия *in one pot*, выделив тетрагидропроизводное **19b** с общим выходом 62% (в расчёте на карболин **31**).

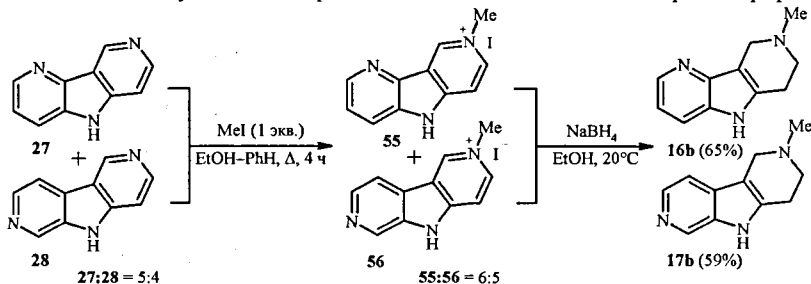


При использовании бромистого бензила в качестве алкилирующего агента картина несколько изменяется, так как образующееся монобензилпроизводное **53a** хорошо растворяется в спирте и способно подвергаться дальнейшему алкилированию до дибромбензилата, поэтому в указанных выше условиях мы получили смесь бензилтетрагидро-8-аза- γ -карболина **19a** и 2,8-дибензилоттагидро-8-аза- γ -карболин (**36f**), являющийся продуктом восстановления дибензилпроизводного, с выходами 45% и 16% соответственно.

В случае несимметричного 6-аза- γ -карболина (**29**) можно было ожидать конкуренции алкилирования по двум разным пиридиновым атомам азота, однако при кипячении с 1 экв. йодметана в смеси этанол-бензол нами был получен с выходом 78% исключительно йодметилат **54** – продукт алкилирования по более основному атому азота цикла С. Восстановление борогидридом натрия приводит к *N*-метилтетрагидроаза- γ -карболину **18b** с выходом 81% (общий выход 63% в расчёте на 6-аза- γ -карболин).



Алкилирование 9-аза- и 7-аза- γ -карболинов **27** и **28** 1 экв. йодметана мы проводили не на индивидуальных соединениях, а использовали образец, полученный нами ранее по реакции Гребе-Ульмана и представляющий собой смесь этих двух изомерных соединений в соотношении 4:5. При кипячении в течение 4 ч в смеси этанол-бензол образовался осадок, состоящий из йодметилатов **55** и **56** в соотношении ~6:5 и содержащий незначительную примесь исходных аза- γ -карболинов **27** и **28**, из которых при восстановлении боргидридом натрия были получены и хроматографически разделены тетрагидропроизводные **17b** и **16b** с выходами 59% и 65% в расчёте на исходные аза- γ -карболины. Стоит подчеркнуть, что в отличие от исходных ароматических аза- γ -карболинов **27** и **28**, обладающих близкой хроматографической подвижностью их метильные тетрагидропроизводные **16b** и **17b** могут быть легко разделены с помощью колоночной хроматографии.

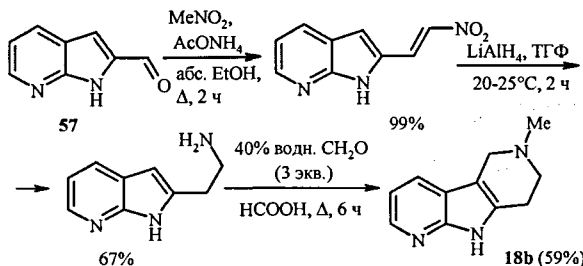


Таким образом, при определённых условиях все изомерные аза- γ -карболины **27-29** и **31** могут быть проалкилированы по наиболее основному атому азота N(2) (N(6) в случае 6-аза- γ -карболина и N(8) – 9-азаизомера), а полученные четвертичные соли могут быть легко восстановлены до соответствующих тетрагидропроизводных. В нашем случае так были синтезированы метилированные тетрагидрокарболины **16-19b**, а также 2-бензил-1,2,3,4-тетрагидро-8-аза- γ -карболин (**19a**), которые нам не удалось получить ранее по методу Фишера, то есть алкилирование ароматических аза- γ -карболинов и последующее восстановление – хороший альтернативный метод получения тетрагидроаза- γ -карболинов.

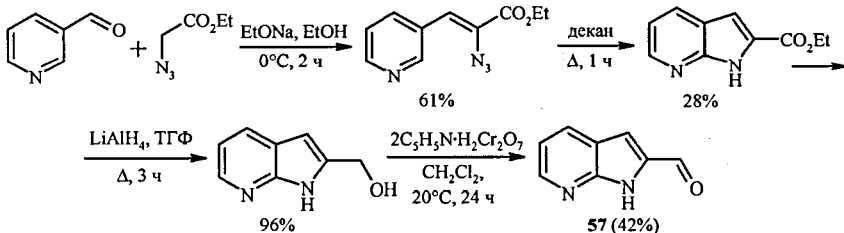
2.6. СИНТЕЗЫ 6-АЗА- γ -КАРБОЛИНОВ НА ОСНОВЕ 7-АЗАИНДОЛА

Все приведённые ранее методы синтеза аза- γ -карболинов были основаны на замыкании пиррольного цикла. Однако существует альтернативный вариант образования аза- γ -карболиновых структур путём анелирования пиридинового или тетрагидропиридинового цикла (цикла С) к молекуле соответствующего азаиндола.

Среди изомерных азаиндолов наиболее доступным и самым изученным соединением является 7-азаиндол (1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин), на основе которого мы решили синтезировать 6-аза- γ -карболин (**29**) или его тетрагидропроизводное **18b**. В результате исследованных нами многочисленных синтетических стратегий использования различных производных 7-азаиндола мы добились успеха только в случае 2-формил-7-азаиндола с применением тандемной циклизации Пикте-Шпенглера и метилирования по Эшвайлеру-Кларку, что привело к образованию аза- γ -карболина **18b** с выходом 59%.



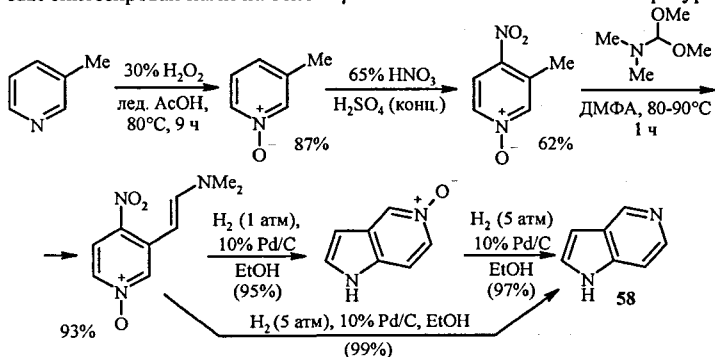
Исходный формилазаиндол **57** был получен по следующей схеме:



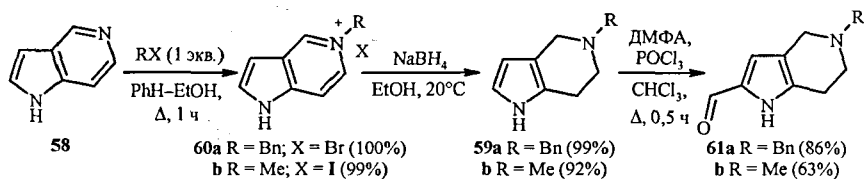
2.7. СИНТЕЗЫ 7-АЗА- γ -КАРБОЛИНОВ НА ОСНОВЕ 5-АЗАИНДОЛА

Мы предложили оригинальный подход к тетрагидро-7-аза- γ -карболинам на основе 5-алкилтетрагидро-5-азаиндолов, предполагающий замыкание пиридинового цикла А за счёт формирования связи C(9)–C(9a).

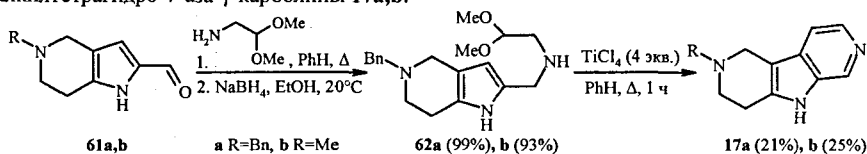
Для реализации данной синтетической стратегии необходим 5-азаиндол (**58**), который был синтезирован нами на основе β -пиколина по известной в литературе схеме.



Разработанная нами оригинальная синтетическая последовательность, включающая последовательное алкилирование 5-азаиндола (**58**) по пиридиновому атому азота и восстановление получившихся кватернизованных солей **60a,b** борогидридом натрия в спирте приводит к тетрагидро-5-азаиндолам **59a,b** с хорошими выходами. Данные превращения можно осуществлять *in one pot* без выделения соединений **60a,b**, если алкилирование 5-азаиндола проводить в этаноле, что не сказывается на выходе конечных азаиндолов **59a,b**, но существенно упрощает эксперимент. Дальнейшее формилирование соединений **59a,b** по Вильсмайеру-Хааку приводит с высокими выходами к соответствующим 2-формил-производным **61a,b**, на основе которых с помощью реакции Померанца-Фрича мы аннелировали пиридиновый цикл.



Альдегиды **61a,b** были превращены в аминацетали **62a,b**, которые мы ввели во внутримолекулярную циклизацию с 4 экв. TiCl_4 , в результате чего были получены *N*-алкилтетрагидро-7-аза- γ -карболины **17a,b**.



Приведённые результаты свидетельствуют о принципиальной возможности получения тетрагидро-7-аза- γ -карболиновых систем **17a,b** по реакции Померанца-Фрича, однако для увеличения выходов целевых соединений необходим более тщательный подбор циклизующего агента и оптимальных условий проведения реакции.

2.8. ПИРИДИЛЭТИЛИРОВАНИЕ АЗА- γ -КАРБОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Для получения аза-аналогов лекарственного препарата Димебон, согласно избранной нами стратегии синтеза, необходимо присоединить синтезированные тетрагидро-производные к 5-винил-2-метилпирдину (**3**), как это предполагает и промышленный метод получения самого Димебона.

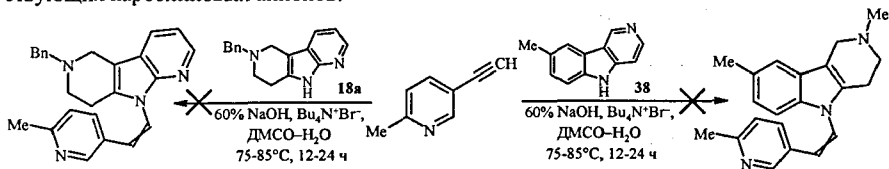
В качестве модельного эксперимента мы присоединяли бензилтетрагидро-6-аза- γ -карболиновое производное **18a** к винилпирдину **3**, взятому в избытке (2 экв.), в ДМСО в присутствии 1 экв. *трет*-бутилата натрия при 105-110 $^\circ\text{C}$, как это мы делали ранее при получении Димебона (**1**). Однако никаких продуктов взаимодействия, кроме смеси исходных соединений, мы не обнаружили. Такой отрицательный результат может быть связан с тем, что тетрагидроаза- γ -карболины, содержащие в своей структуре пиридиновый атом азота, являются более сильными NH -кислотами, чем тетрагидро- γ -карболины, и они легче образуют анион, который должен присоединяться к винилпирдину. Однако нуклеофильность данных анионов в случае аза- γ -карболинов из-за влияния пиридинового атома азота будет существенно ниже, что делает невозможным присоединение к слабо активированной двойной связи 5-винил-2-метилпиридина. Таким образом, стратегия синтеза аза-аналогов Димебона присоединением тетрагидроаза- γ -карболинов к 5-винил-2-метилпирдину оказалась туловой, что вызвало необходимость искать другие синтетические решения данной задачи.

Для поиска новых синтетических подходов к получению аза-аналогов Димебона были рассмотрены различные известные из литературы методы синтеза лекарственного препарата Димебон (**1**).

Один из подходов к синтезу Димебона предусматривает присоединение тетрагидро- γ -карболина к 2-метил-5-этилпирдину в условиях межфазного катализа и последующее восстановление 5-винильного фрагмента до этильного. По сравнению с 5-винил-2-метилпиридином, в случае 2-метил-5-этилпиридина можно ожидать большей реакционной способности в процессах нуклеофильного присоединения по кратной связи с образованием винильных производных, так как *sp*²-гибридизованный атом углерода обладает более высокой электроотрицательностью, чем *sp*²-гибридный углерод в алкенах.

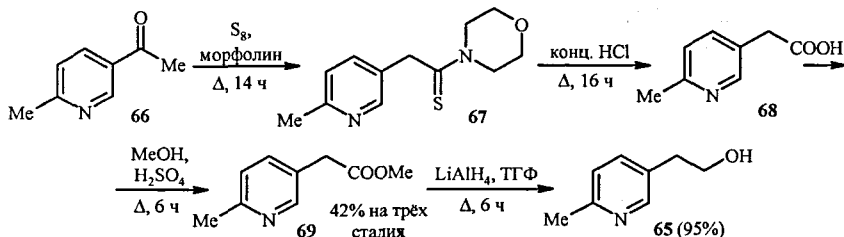
Попытки присоединения 8-метил- γ -карболина (**38**), а также тетрагидро-6-аза- γ -карболина **18a** к этилпирдину в условиях межфазового катализа не привели к ожидаемому результату: в обоих случаях после проведения реакции были выделены смеси

исходных соединений, что, по-видимому, связано с низкой нуклеофильностью соответствующих карболиновых анионов.



Таким образом, направление синтеза, связанное с присоединением карболинов к 2-метил-5-этинилпиридину также оказалось неосуществимым, поэтому последней надеждой осталось алкилирование соответствующих карболиновых производных.

С этой целью мы предложили синтетическую схему для получения пиридилэтанола **65** на основе 5-ацетил-2-метилпиридина (**66**), предусматривающую проведение реакции Вильгерда и последующий кислотный гидролиз тиоамида **67** до (6-метилпиридин-3-ил)-уксусной кислоты (**68**), которая затем может быть переведена в эфир **69**, выделенный с выходом 42% в расчёте на ацетилпиридин **66** и восстановленный до спирта **65**.

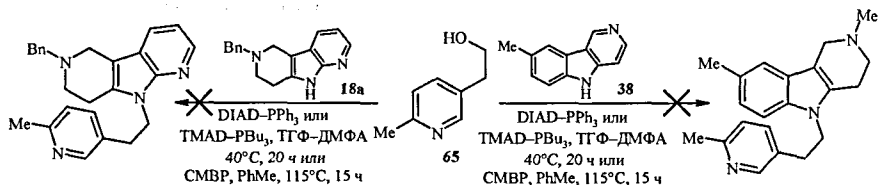


На основе спирта **65** могут быть получены галогениды, которые являются очень нестабильными соединениями и не поддаются хранению из-за кватернизации, поэтому мы отказались от их использования. При взаимодействии пиридилэтанола **65** с метансульфонилхлоридом в присутствии основания был получен с очень высоким выходом метансульфонат **70**, который мы в дальнейшем использовали в экспериментах по алкилированию γ -карболиновых производных.

Введение мезилата **70** в реакцию нуклеофильного замещения с анионом 6-аза- γ -карболина **18a** в ДМФА при 0°C вместо ожидаемых продуктов нуклеофильного замещения приводит к смеси исходного карболина и винилпиридина **3**, являющегося результатом *E2*-элиминирования MsOH .

Поскольку прямое *N*-алкилирование γ -карболинов с использованием мезилата **70** не увенчалось успехом, то мы опробовали метод с использованием спирта **65** в качестве алкилирующего агента в условиях реакции Мицунобу. Существенным ограничением реакции Мицунобу служит требование к используемой кислотной компоненте: pK_a (в нашем случае NH -кислот – карболинов) должен быть меньше 11.

Однако в литературе появились сведения о примерах успешного применения реакции Мицунобу для алкилирования карбазолов. Причём хорошие результаты в случае карбазолов были продемонстрированы при использовании «классического» реагента ($\text{DEAD-Ph}_3\text{P}$). Эти сведения вызвали у нас закономерные сомнения, поскольку значения pK_a 3-нитро- и 3,6-дибромкарбазола (15,2-15,5) существенно превышают 11. Так как значения pK_a 8-метил- γ -карболина (**38**) и 6-аза- γ -карболина (**18a**) находятся в интервале 15,1-15,3, то для алкилирования этих соединений спиртом **65** по реакции Мицунобу мы всё-таки решили использовать реагенты и условия проведения реакции, приведённые для карбазолов. Однако во всех случаях вместо продуктов алкилирования были выделены исходные γ -карболиновые производные **38** и **18a**.



Проведённое исследование показывает, что избранная нами синтетическая стратегия получения ароматического и аза-аналогов Димебона введением пиридин-3-илэтильного заместителя в (аза)- γ -карболиновый скелет неприменима, а для решения данной задачи необходимо использовать иную синтетическую парадигму.

ВЫВОДЫ

1. Разработан препаративный метод стереоселективного восстановления Димебона до соответствующих *цис*- и *транс*-гексагидро- γ -карболиновых аналогов, структура и строение которых установлены и подтверждены комплексом данных физико-химического анализа, в том числе РСА.

2. Изучено влияние *цис*- и *транс*-гексагидро- γ -карболиновых производных Димебона на глутамат-индуцированный захват ионов кальция в синапсомы коры головного мозга новорождённых крысят, продемонстрирована их способность модулировать работу ионотропных глутаматных рецепторов и показана перспективность дальнейшего изучения фармакологического профиля гексагидро- γ -карболиновых аналогов Димебона.

3. Показана возможность использования реакции Фишера для получения 6-, 7- и 9-аза- γ -карболиновых тетрагидропроизводных и их превращения в соответствующие ароматические аза- γ -карболины; для синтеза соединений 8-аза- γ -карболинового ряда реакция Фишера оказалась неприменима.

4. С помощью реакции Гребе-Ульмана синтезированы все 4 изомерных ароматических аза- γ -карболина (некоторые из которых ранее не были известны вовсе), на основе которых были получены 2-метил-1,2,3,4-тетрагидропроизводные – основа для синтеза аза-аналогов Димебона.

5. Предложен оригинальный метод получения 8-аза- γ -карболина, предполагающий применение реакции Пилоти-Робинсона с использованием азина гетероциклического кетона на стадии формирования аза- γ -карболинового скелета.

6. Продемонстрирована неприменимость схемы промышленного синтеза Димебона для получения его аза-аналогов присоединением соответствующих аза- γ -карболиновых производных к 5-винил-2-метилпиридину в суперосновной среде.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Алексеев Р.С., Куркин А.В., Юровская М.А. γ -Карболины и их гидрированные производные. 1. Ароматические γ -карболины: методы синтеза, химические и биологические свойства (обзор) // *Химия Гетероцикл. Соед.* – 2009. – №8. – С. 1123-1166.
2. Алексеев Р.С., Куркин А.В., Юровская М.А. γ -Карболины и их гидрированные производные. 2. Гидрированные производные γ -карболинов: методы синтеза (обзор) // *Химия Гетероцикл. Соед.* – 2010. – №7. – С. 963-1018.
3. Алексеев Р.С., Куркин А.В., Юровская М.А. γ -Карболины и их гидрированные производные. 3. Гидрированные производные γ -карболинов: химические и биологические свойства (обзор) // *Химия Гетероцикл. Соед.* – 2010. – №10. – С. 1447-1484.

4. Алексеев Р.С., Иванов А.С., Куркин А.В., Юровская М.А. Стереоселективное восстановление субстанции лекарственного препарата Димебон до соответствующих *цис*- и *транс*-1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидропроизводных // *Химия Гетероцикл. Соед.* – 2010. – №10. – С. 1533-1545.
5. Рыбаков В.Б., Алексеев Р.С., Куркин А.В., Юровская М.А. Рентгеноструктурное картирование в гетероциклическом дизайне. 17. Кристаллическая и молекулярная структуры «молекулы месяца» и её гидрированной формы // *Кристаллография.* – 2011. – Т. 56. – №1. – С. 128-133.
6. Алексеев Р.С., Куркин А.В., Юровская М.А. Азины *N*-замещённых пиперидин-4-онов в реакции Пилоти-Робинсона. Новый подход к синтезу 3,6-диазакарбазола // *Химия Гетероцикл. Соед.* – 2011. – №5. – С. 706-720.
7. Алексеев Р.С., Куркин А.В., Юровская М.А. Аза- γ -карболины и их бензаннелированные производные: методы синтеза, химические и биологические свойства (обзор) // *Химия Гетероцикл. Соед.* – 2011. – №12. – С. 1765-1801.
8. Алексеев Р.С., Куркин А.В., Юровская М.А. Применение реакции Гребе-Ульмана в синтезе 8-метил- γ -карболина и изомерных ароматических аза- γ -карболинов // *Химия Гетероцикл. Соед.* – 2012. – №8. – С. 1326-1343.
9. Алексеев Р.С. Синтез 8-метил- γ -карболина по методу Гребе-Ульмана / XIV Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (тезисы докладов). Москва, 8-11 апреля 2008. – С. 434.
10. Алексеев Р.С. Стереоспецифическое восстановление молекулы «Димебона» до соответствующих *цис*- и *транс*-1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидропроизводных / Материалы Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (тезисы докладов). Кисловодск, 3-8 мая 2009. – С. 193-194.
11. Алексеев Р.С. Использование реакции Гребе-Ульмана для получения аза- γ -карболинов / Сборник тезисов III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста. Москва, 18-21 октября 2010. – У2.
12. Алексеев Р.С. Применение реакции Пилоти-Робинсона в синтезе 3,6-диазакарбазола и его октагидропроизводных / Тезисы докладов всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи химии и комплексобразования». Москва, 23-27 апреля 2011. – С. 23.
13. Алексеев Р.С., Куркин А.В., Юровская М.А. Методы синтеза изомерных аза- γ -карболинов / Материалы Второй международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Тезисы докладов). Железноводск, 25-30 апреля 2011. – С. 29 (П-19).
14. Алексеев Р.С., Куркин А.В., Юровская М.А. Стратегия синтеза изомерных аза- γ -карболинов / Материалы Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (тезисы докладов). Екатеринбург, 4-8 июня 2012. – П 25.

Заказ № 439-и/01/2013 Подписано в печать 14.01.2013 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,2



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; [e-mail: zak@cfr.ru](mailto:zak@cfr.ru)