

УДК 548.73;547.7

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ КАРТИРОВАНИЕ В ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОМ ДИЗАЙНЕ. 17. КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРЫ “МОЛЕКУЛЫ МЕСЯЦА” И ЕЕ ГИДРИРОВАННОЙ ФОРМЫ

© 2011 г. В. Б. Рыбаков, Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

E-mail: Rybakov@struct.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 14.05.2010 г.

Методом монокристалльной дифракции исследованы структуры тригидробромида 2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,4*a*,5,9*b*-гексагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (I) ($a = 12.865(4)$, $b = 14.281(3)$, $c = 13.553(3)$ Å, $Z = 4$, пр. гр. $Pna2_1$) и дигидробромида 2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (II) ($a = 13.9704(14)$, $b = 14.4447(15)$, $c = 10.7819(12)$ Å, $\beta = 107.58(1)^\circ$, $Z = 4$, пр. гр. $P2_1/c$). Структуры решены прямыми методами и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении соответственно до 0.0603 и 0.0446. Установлено, что все анионы Вг образуют водородные связи с протонированными атомами азота. Приводятся методы синтеза и физико-химические параметры исследованных соединений.

ВВЕДЕНИЕ

Ряд соединений, принадлежащих к классу γ -карболинов (пиридо[4,3-*b*]индолов), проявляют широкий спектр биологической активности. Известно, что производные 1,2,3,4-тетрагидро- и 1,2,3,4,4*a*,9*b*-гексагидро- γ -карболинов обладают антигистаминными свойствами (“Диазолин”, “Димебон”), являются нейролептиками и оказывают угнетающее влияние на ЦНС (“Карбидин”, “Стобадин”) и др.

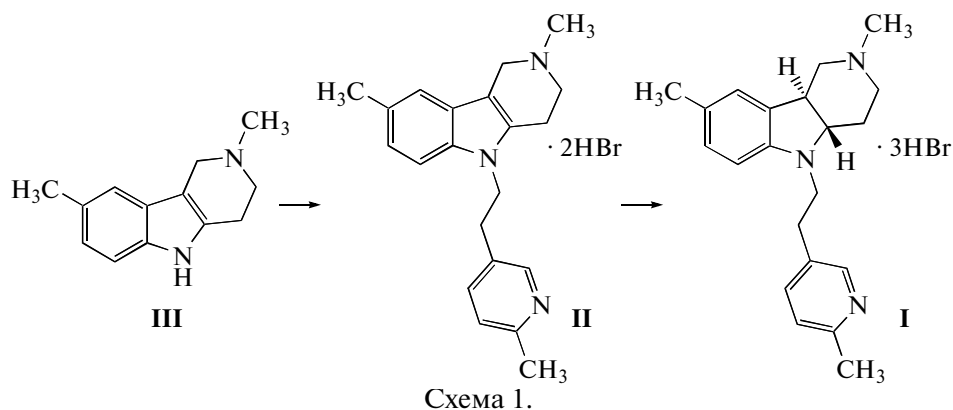
“Димебон” (2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индол) — оригинальный отечественный препарат, который используется в медицинской практике в качестве противоаллергического средства свыше 20 лет [1, 2]. Кроме того, “Димебон” является кардиопротектором (оказывает умеренное действие на коронарное кровообращение и незначительно влияет на сократимость миокарда) [3], обладает антиаритмическим [4] и антиэметическим (противорвотным) эффектами, а также оказывает защитное действие при экспериментальном лучевом поражении кожи [5], влияет на процесс передачи нервного импульса за счет ингибирования моноаминоксидазы-*B* и участвует в метаболизме катехоламинов в ЦНС [6]. Позднее было обнаружено, что “Димебон” слабо ингибирует бутирилхолин-эстеразу ($IC_{50} = 7.9$ мкМ) и ацетилхолин-эстеразу ($IC_{50} = 42$ мкМ), слабо блокирует *NMDA*-подтип глутаматных рецепторов ($ED_{50} = 42$ мг/кг), активируя при низких концентрациях *AMPA*-подтип [7–10]. Совсем недав-

но было обнаружено, что “Димебон” проявляет нейропротекторный эффект при лечении болезни Альцгеймера [7, 11] и болезни Хантингтона, способствуя смягчению проявляющихся симптомов и предотвращая дальнейшее прогрессирующее развитие заболевания, улучшая при этом память и когнитивную функцию. В связи этим он был назван “Молекулой месяца” за август 2007 г. по версии издательства Prous Science [12], однако кристаллическая структура препарата до сих пор не была известна.

В настоящее время “Димебон” прошел клинические испытания двойным слепым методом с использованием плацебо, длившиеся в течение 52 недель, и зарекомендовал себя как безопасный препарат, улучшающий по многим параметрам состояние больных, страдающих болезнью Альцгеймера средней тяжести [13].

Широко известно, что производные *транс*-гексагидро- γ -карболинов обладают выраженным ноотропным и седативным действием на ЦНС [14], поэтому можно ожидать, что *транс*-гидрированное производное “Димебона” проявит физиологическое действие, сходное с действием самого “Димебона”.

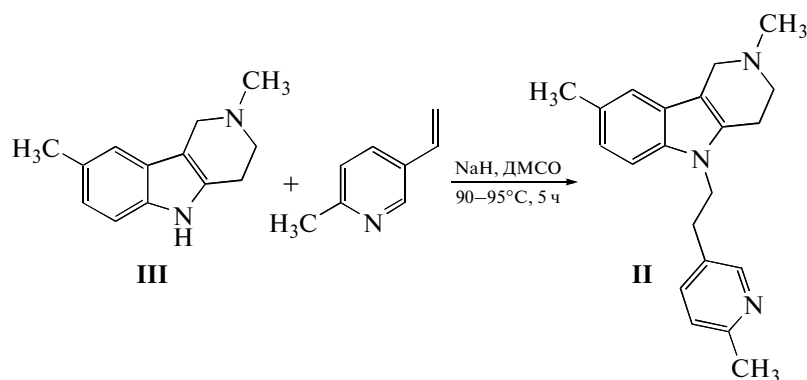
Настоящая работа посвящена исследованию кристаллической структуры лекарственного препарата “Димебон” (II), относящегося к классу 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов, и его *транс*-гидрированного производного I (схема 1).



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез оригинального отечественного лекарственного препарата “Димебон” (II) был осуществлен по схеме 2 пиридилэтированием (III) 5-винил-2-метилпиридином в диметилсульфоксиде (ДМСО) в присутствии щелочного агента

(суперосновная среда), что способствует значительно увеличению выхода целевого соединения II [15]. Активация процесса с участием ДМСО основана на том, что образующийся в этом случае анион менее сольватирован, что приводит к увеличению его реакционной способности [16] (схема 2).



Стереоселективное восстановление “Димебона” в виде дигидрохлорида боргидридом натрия с последующей обработкой кислотой приводит к *транс*-гексагидро-γ-карболиновому производному в качестве единственного продукта (схема 3).

Наблюдаемая стереоспецифичность восстановления согласуется с механизмом, включающим внутримолекулярный перенос гидрид-иона, который протекает через шестичленное переходное состояние [17].

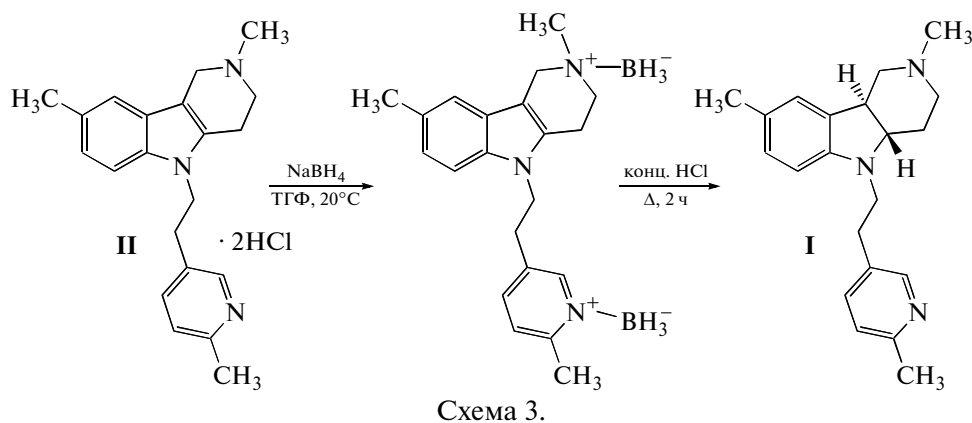


Таблица 1. Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	$t_{пл}, ^\circ\text{C}$	ЯМР $^1\text{H}^*$
I	234	8.38 (д, 2.0 Hz, 1H, 21-CH); 7.46 (д.д, 7.9 Hz и 2.0 Hz, 1H, 17-CH); 7.09 (д, 7.8 Hz, 1H, 11-CH); 6.96 (д, 7.9 Hz, 1H, 18-CH); 6.89 (с, 1H, 9-CH); 6.54 (д, 7.8 Hz, 1H, 12-CH); 3.44 (д.д, 10.4 Hz и 2.5 Hz, 1H, 6-CH ₂); 3.35 и 3.24 (2кв, 7.4 Hz, 2H, 14-CH ₂); 3.02 (д, 11.9 Hz, 1H, 4-CH ₂); 2.86 (м, 1H, 7-CH); 2.82 (т, 7.4 Hz, 2H, 15-CH ₂); 2.65 (т.д, 12.6 Hz и 3.3 Hz, 1H, 2-CH); 2.55 (с, 3H, 33-CH ₃); 2.43 (с, 3H, 31-CH ₃); 2.30 (с, 3H, 32-CH ₃); 2.18 (т, 10.4 Hz, 1H, 6-CH ₂); 2.10 (т.д, 11.9 Hz и 2.9 Hz, 1H, 4-CH ₂); 1.94 (д.д, 11.9 Hz и 2.9 Hz, 1H, 3-CH ₂) 1.71 (д.д.д, 12.6 Hz и 11.9 Hz и 4.0 Hz, 1H, 3-CH ₂)
II	271	8.25 (д, 2.2 Hz, 1H, 21-CH); 7.23 (с, 1H, 9-CH); 7.16 (д, 8.3 Hz, 1H, 11-CH); 7.09 (д.д, 7.9 Hz и 2.2 Hz, 1H, 17-CH); 7.00 (м, 2H, 18-CH и 12-CH); 4.20 (т, 7.1 Hz, 2H, 14-CH ₂); 3.67 (с, 2H, 6-CH ₂); 2.98 (т, 7.1 Hz, 2H, 15-CH ₂); 2.73 (т, 5.7 Hz, 2H, 3-CH ₂); 2.55-2.53 (2с + м, 8H, 32-CH ₃ и 33-CH ₃ и 4-CH ₂); 2.47 (с, 3H, 31-CH ₃)

* Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы для соединений **I** и **II** в виде оснований в CDCl_3 .

Таблица 2. Кристаллографические характеристики исследованных соединений и отдельные параметры уточнения структур **I** и **II**

Химическая формула	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Br}_3\text{N}_3$	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{N}_3$
<i>M</i>	564.21	481.26
Сингония, пр. гр., <i>Z</i>	Ромбическая, <i>Pna2</i> ₁ , 4	Моноклинная, <i>P2</i> ₁ / <i>c</i> , 4
<i>a</i> , Å	12.865(4)	13.9704(14)
<i>b</i> , Å	14.281(3)	14.4447(15)
<i>c</i> , Å	13.553(3)	10.7819(12)
β , град	90.000	107.580(10)
<i>V</i> , Å ³	2490.1(11)	2074.2(4)
<i>D_x</i> , г/см ³	1.505	1.541
θ , град	4.50–69.90	3.32–74.91
Пределы, <i>h, k, l</i>	$0 \leq h \leq 15, -16 \leq k \leq 17, -16 \leq l \leq 16$	$0 \leq h \leq 17, 0 \leq k \leq 18, -13 \leq l \leq 12$
Собрано рефлексов	4672	4443
Рефлексов в МНК	4672	4269
Уточняемых параметров	247	247
<i>S</i>	0.921	1.035
R_1/wR_2 для $I > 2\sigma(I)$	0.0603/0.1188	0.0446/0.1092
R_1/wR_2 для всех рефлексов	0.1139/0.1432	0.0534/0.1149
Параметр Флэка, <i>X</i>	–0.03(4)	
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$, э.Å ^{–3}	0.623/–0.556	1.121/–0.537

Тригидробромид 2,8-диметил-5-[2-(6-метилпиридин-3-ил)этил]-2,3,4,4a,5,9b-гексагидро-1*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (**I**): к суспензии 0.39 г (1.0 ммоль) “Димебона” дигидрохлорида в 4 мл ТГФ при интенсивном перемешивании добавляют небольшими порциями 0.14 г (4.1 ммоль) боргидрида натрия и выдерживают 90 мин при 25°C. Затем реакционную смесь выливают в 40 мл воды и оставляют до полного прекращения выделения пузырьков водорода. Остаток декантируют, растворяют в 7 мл диоксана, осторожно прибавляют к полученному раствору 7 мл концентрированной HCl и кипятят полученную смесь 2 ч. По охлаждении реакционную смесь подщелачивают до

pH 10–11 и экстрагируют дихлорметаном (4 × 10 мл); экстракт сушат Na₂SO₄ и после упаривания получают 0.32 г (95%) прозрачного вязкого вещества желтоватого цвета. Его растворяют в метаноле, прибавляют по каплям конц. HBr до сильнокислой реакции среды и полученную смесь упаривают с толуолом до постоянной массы. После перекристаллизации полученного остатка из абсолютного этанола получают 0.56 г тригидробромид **I**.

Физико-химические характеристики полученных соединений **I** и **II** приведены в табл. 1.

Для монокристаллов соединений **I** и **II** экспериментальные интенсивности дифракционных

Таблица 3. Отдельные межатомные расстояния d (Å) в структуре I

Связь	d	Связь	d
N1–C13	1.478(10)	N1–C2	1.505(9)
N1–C14	1.507(9)	C2–C7	1.494(10)
C2–C3	1.496(11)	C3–C4	1.531(11)
C4–N5	1.520(10)	N5–C6	1.490(12)
N5–C31	1.533(10)	C6–C7	1.483(11)
C7–C8	1.500(12)	C8–C9	1.365(12)
C8–C13	1.377(12)	C9–C10	1.469(15)
C10–C11	1.349(14)	C10–C32	1.553(12)
C11–C12	1.399(12)	C12–C13	1.363(11)
C14–C15	1.494(12)	C15–C16	1.470(11)
C16–C17	1.344(12)	C16–C21	1.403(12)
C17–C18	1.322(12)	C18–C19	1.330(14)
C19–N20	1.368(14)	C19–C33	1.550(14)
N20–C21	1.345(12)		

Таблица 5. Отдельные межатомные расстояния d (Å) в структуре II

Связь	d	Связь	d
N1–C13	1.388(4)	N1–C2	1.390(4)
N1–C14	1.456(4)	C2–C7	1.357(4)
C2–C3	1.481(4)	C3–C4	1.524(5)
C4–N5	1.494(5)	N5–C6	1.497(4)
N5–C31	1.502(4)	N5–H5	0.92(5)
C6–C7	1.493(4)	C7–C8	1.432(4)
C8–C9	1.398(4)	C8–C13	1.414(4)
C9–C10	1.388(5)	C10–C11	1.396(5)
C10–C32	1.507(5)	C11–C12	1.385(5)
C12–C13	1.385(5)	C14–C15	1.511(5)
C15–C16	1.506(4)	C16–C21	1.374(5)
C16–C17	1.383(5)	C17–C18	1.376(5)
C18–C19	1.384(5)	C19–N20	1.341(5)
C19–C33	1.488(5)	N20–C21	1.344(4)
N20–H20	0.84(6)		

Таблица 4. Отдельные валентные углы ω (град) в структуре I

Угол	ω	Угол	ω
C13–N1–C2	102.8(6)	C13–N1–C14	118.2(6)
C2–N1–C14	117.2(6)	C7–C2–C3	113.5(7)
C7–C2–N1	104.0(6)	C3–C2–N1	118.5(6)
C2–C3–C4	105.6(7)	N5–C4–C3	114.9(6)
C6–N5–C4	113.1(7)	C6–N5–C31	112.7(8)
C4–N5–C31	109.7(7)	C7–C6–N5	107.9(7)
C6–C7–C2	112.2(7)	C6–C7–C8	121.7(8)
C2–C7–C8	101.1(7)	C9–C8–C13	119.9(10)
C9–C8–C7	130.2(9)	C13–C8–C7	109.2(8)
C8–C9–C10	116.8(9)	C11–C10–C9	121.2(9)
C11–C10–C32	121.1(11)	C9–C10–C32	117.6(10)
C10–C11–C12	120.2(10)	C13–C12–C11	117.9(9)
C12–C13–C8	123.8(9)	C12–C13–N1	126.8(8)
C8–C13–N1	109.4(8)	C15–C14–N1	115.8(6)
C16–C15–C14	109.4(7)	C17–C16–C21	115.3(9)
C17–C16–C15	123.1(10)	C21–C16–C15	121.5(9)
C18–C17–C16	123.3(10)	C17–C18–C19	121.8(10)
C18–C19–N20	117.9(10)	C18–C19–C33	125.3(13)
N20–C19–C33	116.8(12)	C21–N20–C19	120.6(11)
N20–C21–C16	120.9(10)		

Таблица 6. Отдельные валентные углы ω (град) в структуре II

Угол	ω	Угол	ω
C13–N1–C2	108.1(2)	C13–N1–C14	126.3(3)
C2–N1–C14	125.6(3)	C7–C2–N1	109.7(3)
C7–C2–C3	125.2(3)	N1–C2–C3	125.1(3)
C2–C3–C4	108.8(3)	N5–C4–C3	110.8(3)
C4–N5–C6	112.2(3)	C4–N5–C31	110.7(3)
C6–N5–C31	109.7(3)	C4–N5–H5	105(3)
C6–N5–H5	108(3)	C31–N5–H5	111(3)
C7–C6–N5	109.3(3)	C2–C7–C8	107.8(3)
C2–C7–C6	122.7(3)	C8–C7–C6	129.5(3)
C9–C8–C13	119.3(3)	C9–C8–C7	134.2(3)
C13–C8–C7	106.5(3)	C10–C9–C8	119.3(3)
C9–C10–C11	119.4(3)	C9–C10–C32	120.6(3)
C11–C10–C32	120.0(3)	C12–C11–C10	123.1(3)
C13–C12–C11	116.7(3)	C12–C13–N1	130.1(3)
C12–C13–C8	122.0(3)	N1–C13–C8	107.9(3)
N1–C14–C15	113.1(3)	C16–C15–C14	112.5(3)
C21–C16–C17	116.8(3)	C21–C16–C15	120.9(3)
C17–C16–C15	122.3(3)	C18–C17–C16	121.7(3)
C17–C18–C19	119.7(3)	N20–C19–C18	117.4(3)
N20–C19–C33	118.3(4)	C18–C19–C33	124.3(4)
C19–N20–C21	123.7(3)	C19–N20–H20	119(4)
C21–N20–H20	118(4)	N20–C21–C16	120.6(3)

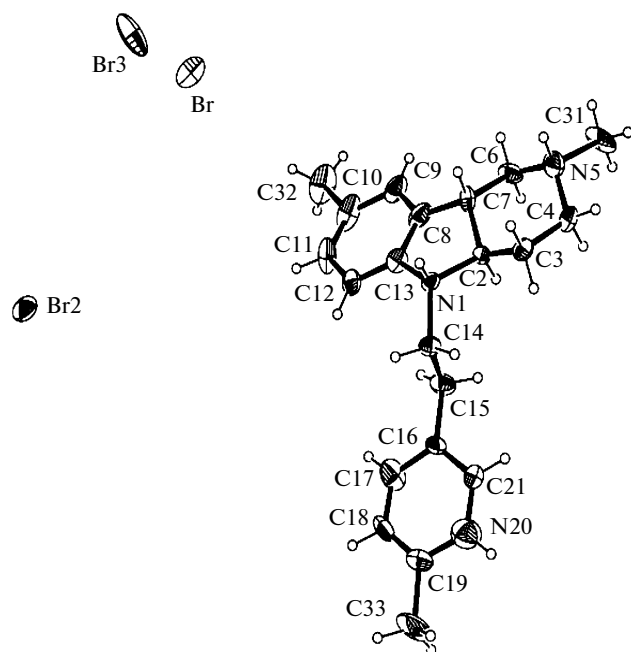


Рис. 1. Геометрическое расположение атомов и их нумерация в молекуле соединения **I**. Эллипсоиды смещений атомов представлены с уровнем вероятности 50%. Атомы водорода представлены кругами произвольного радиуса.

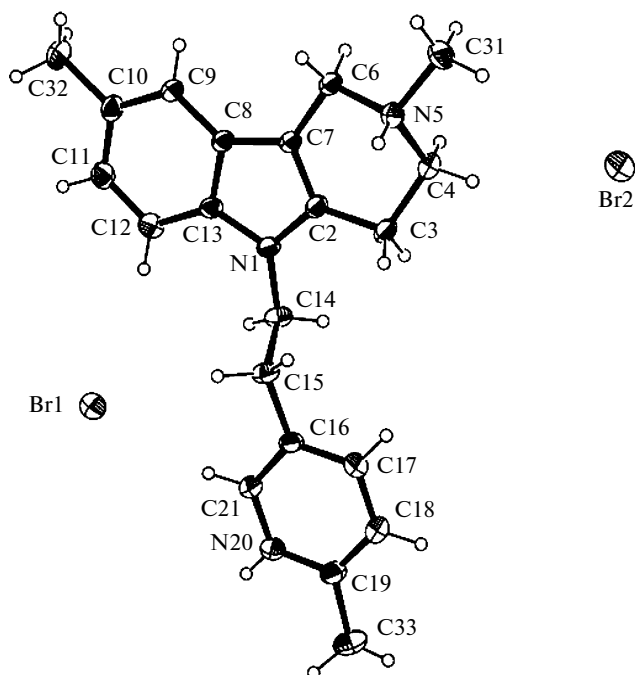


Рис. 2. Геометрическое расположение атомов и их нумерация в молекуле соединения **II**. Эллипсоиды смещений атомов представлены с уровнем вероятности 50%. Атомы водорода представлены кругами произвольного радиуса.

отражений получены при комнатной температуре на дифрактометре CAD-4 [18] ($\lambda\text{CuK}\alpha$, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Параметры элементарных ячеек определяли и уточняли по 25 рефлексам в интервале углов θ 30.07° – 32.84° для **I** и 35.17° – 37.90° для **II**. Первичная обработка проводилась по комплексу программ WinGX [19]. Из-за высоких линейных коэффициентов поглощения в экспериментальный набор дифракционных данных вводилась поправка по Норту–Филипсу–Метьюзу [20]. Все последующие расчеты выполнялись в рамках комплекса программ SHELX97 [21]. Основные кристаллографические характеристики исследованных соединений и отдельные параметры уточнения структур приведены в табл. 2. Отдельные межатомные расстояния и валентные углы система-

тизированы в табл. 3–6. Для удобства сравнения геометрических параметров молекул **I** и **II** одноименные атомы имеют единую нумерацию. Пространственное расположение атомов в молекулах и их нумерация показаны на рис. 1 и 2, полученных с использованием графического пакета программ ORTEP-3 [22].

Кристаллографическая информация по исследованным соединениям депонирована в Кембриджской базе структурных данных (депоненты № 721100, 736428).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованных соединениях протоны от HBr локализируются: в **I** – на атомах азота N1, N5 и N20, в то время как во **II** – только на атомах азота

Таблица 7. Параметры водородных связей в структуре **I**

<i>D</i>	H	<i>A</i>	<i>D</i> –H, Å	H... <i>A</i> , Å	<i>D</i> ... <i>A</i> , Å	Угол <i>D</i> –H... <i>A</i> , град	Симметрическая операция для <i>A</i>
N1	H1	Br2	0.91	2.22	3.121(6)	169.7	$x - 1/2; -y + 1/2; z - 1$
N5	H5	Br1	0.91	2.70	3.378(9)	132.4	$-x + 1; -y + 1; z - 1/2$
N5	H5	Br3	0.91	3.12	3.770(7)	130.0	$x - 1/2; -y + 3/2; z - 1$
N20	H20	Br3	0.86	2.48	3.339(11)	174.9	$x - 1; y - 1; z - 1$

Примечание. *D* – атом-донор, H – атом водорода, *A* – атом-акцептор.

Таблица 8. Параметры водородных связей в структуре II

<i>D</i>	<i>H</i>	<i>A</i>	<i>D</i> – <i>H</i> , Å	<i>H</i> … <i>A</i> , Å	<i>D</i> … <i>A</i> , Å	Угол <i>D</i> – <i>H</i> … <i>A</i> , град	Симметрическая операция для <i>A</i>
N5	H5	Br1	0.92(5)	2.38(5)	3.293(3)	175(4)	$-x + 1; -y; -z + 1$
N20	H20	Br2	0.84(6)	2.35(6)	3.178(3)	170(5)	$x + 1; y; z$

Примечание. *D* – атом-донор, *H* – атом водорода, *A* – атом-акцептор.

N5 и N20. При этом в соединении II сохраняется двойная связь C2–C7 (табл. 3–6). При сопоставлении структур I и II отмечен интересный факт – метилпиридиновые циклы C16–C21 развернуты практически на 180° – рис. 1 и рис. 2, что, впрочем, не отражается на химических свойствах молекул. В обеих кристаллических структурах все NH-группы образуют системы водородных связей с анионами Br. Данные по геометрическим параметрам водородных связей приведены в табл. 7, 8 для соединений I и II соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матвеева И.А. // Фармакология и токсикология. 1983. Т. 46. С. 27.
2. Шадурский К.С., Данусевич И.К., Кост А.Н., Виноградова Е.В. // Патент СССР. SU1138164. 1985.
3. Галенко-Ярошевский П.А., Чеканова О.А., Скибитский В.В. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1996. Т. 121. С. 506.
4. Галенко-Ярошевский П.А., Шейх-Заде Ю.Р., Чеканова О.А. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1995. Т. 119. С. 375.
5. Кост А.Н., Юровская М.А., Трофимов Ф.А. // Химия гетероцикл. соединений. 1973. С. 291.
6. Шадурская С.К., Хоменко А.И., Переверзев В.А., Балаклеевский А.И. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1986. Т. 101. С. 700.
7. Bachurin S., Bukatina E., Lermontova N. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2001. V. 939. P. 425.
8. Лермонтова Н.Н., Редкозубов А.Е., Шевцова Е.Ф. и др. // Бюл. эксп. биологии и медицины. 2001. Т. 5. С. 1079.
9. Григорьев В.В., Драный О.А., Бачурин С.О. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2003. Т. 36. С. 474.
10. Bachurin S.O., Shevtsova E.P., Kireeva E.G. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003. V. 993. P. 334.
11. Zefirov N.S., Afanasiev A.Z., Afanasieva S.V. et al. // Pat. USA 6187785, 2001.
12. <http://www.prous.com/molecules/default.asp?ID=162>
13. Doody R.S., Gavrilova S.I., Sano M. et al. // Lancet. 2008. V. 372. P. 207.
14. Salimov R.M., Kovalev G.I., Preobrazhenskaya M.N. et al. // Pat. USA 2008./0262019. 2008.
15. Кост А.Н., Юровская М.А., Мельникова Т.В., Потанина О.И. // Химия гетероцикл. соединений. 1973. С. 207.
16. Parker A.J. // Quart. Rev. 1962. V. 16. P. 163.
17. Berger J.G., Teller S.R., Adams C.D., Guggenberger L.J. // Tetrahedron Lett. 1975. P. 1807.
18. Enraf-Nonius CAD-4 Software. Version 5.0. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
19. Farrugia L.J. // J. Appl. Cryst. 1999. V. 32. P. 837.
20. North A.C.T., Philips D.C., Mathews F.S. // Acta Cryst. 1968. V. 24. P. 351.
21. Sheldrick G.M. // Acta Cryst. A. 2008. V. 64. P. 112.
22. Farrugia L.J. // J. Appl. Cryst. 1997. V. 30. P. 565.