

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СИНТЕЗ АЛКАЛОИДА ГУВАЦИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

© 2022 г. Д. А. Ломов*, М. Г. Абрамянц, О. О. Запорожец, Т. М. Пехтерева

ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко»,
Украина, 283114 Донецк, ул. Розы Люксембург, 70
*e-mail: lomov_dmitrii@mail.ru

Поступила в редакцию 06.11.2021 г.

После доработки 21.11.2021 г.

Принята к публикации 25.11.2021 г.

Взаимодействие этилового эфира никотиновой кислоты с фенацилбромидами, содержащими электронодонорные заместители в фенильном ядре, приводит к соответствующим четвертичным солям пиридиния. Восстановление солей боргидридом натрия дает этил-1-(2-окси-2-арилэтил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилаты, кислотный гидролиз которых протекает с расщеплением терминальной связи C–N и образованием гувацина, полученного с выходами 76–93%. Подобным образом синтезированы имидазо[4,5-с]пиридинильные и β-карболиновые производные, содержащие в своей структуре фрагмент алкалоида гувацина.

Ключевые слова: гувацин, имидазо[4,5-с]пиридин, β-карболин, кватернизация, алкалоид

DOI: 10.31857/S0514749222060052, **EDN:** CWJCYK

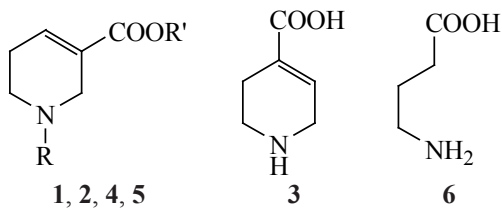
ВВЕДЕНИЕ

В плодах арековой пальмы (*Areca catechu*) содержится группа алкалоидов – производных тетрагидропиридина, к числу которых принадлежат ареколин (1), арекаидин (2), изогувацин (3), гуваколин (4), являющиеся производными гувацина (1,2,5,6-тетрагидроникотиновой кислоты, 5), который также обнаружен в арековой пальме [1, 2].

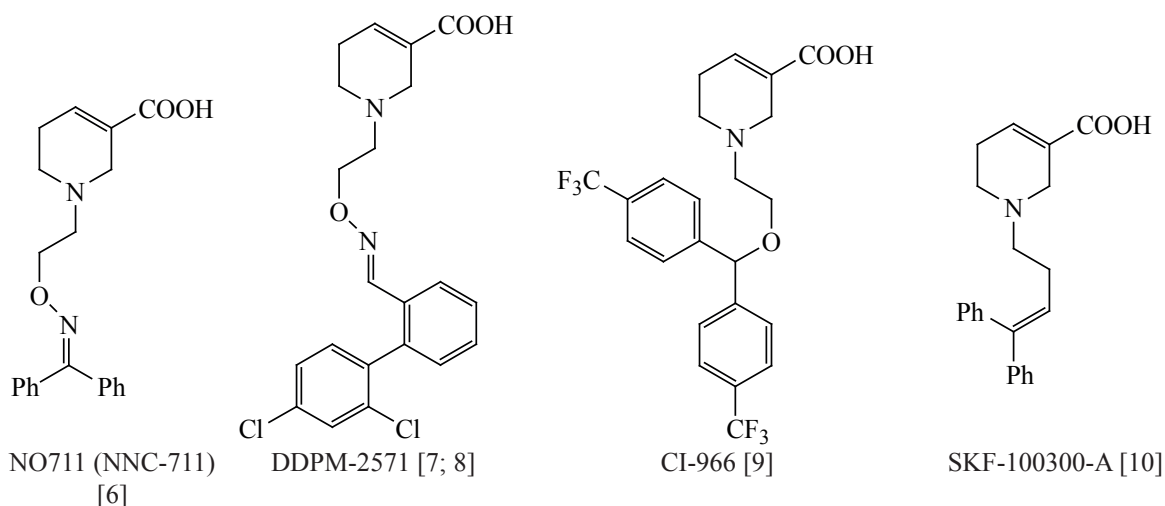
По химическому строению все вышеперечисленные алкалоиды подобны γ-аминомасляной кислоте (ГАМК, 6) и являются агонистами ГАМК-рецепторов [3]. Гувацин, являясь ингибитором нейронального захвата ГАМК в концентрациях 10^{-6} – 10^{-3} моль/л, уменьшает ее поглощение срезом

ми коры головного мозга и используется в экспериментальной медицине в качестве инструмента для исследования функций ЦНС [4].

Гувацин 5 был предложен для терапии болезни Альцгеймера, эпилепсии и шизофрении [5], однако более эффективными оказались его производные, среди которых в клиническую практику введены 4 препарата: Xanomeline[®], Tazomeline[®], Milameline[®], Alvameline[®]. Тем не менее ведущими мировыми фармацевтическими компаниями ведется интенсивный поиск новых ингибиторов нейронального захвата ГАМК с целью создания более эффективных лекарственных препаратов в отношении нейродегенеративных расстройств.



R = R' = Me (1), R = Me, R' = H (2), R = H, R' = Me (4), R = R' = H (5).



Среди уже найденных веществ, проявляющих вышеуказанные свойства, известен ряд соединений-лидеров – производных гувацина, из которых 4 в настоящее время уже проходят клинические испытания [6–10].

Впервые гувацин синтезирован в 1946 г. из три(β-карбэтоксиэтиламина) [11], позже [12] был разработан альтернативный многостадийный способ, основанный на циклизации по Дикману. Обнаруженные у гувацина ценные фармакологические свойства стимулировали поиск путей синтеза различных производных этого соединения [13–15]. С применением металлокомплексного катализа синтезирован ряд сложных по структуре производных гувацина [10], его эфиры [16] и алленовые замещенные [7], которые также могут ингибировать нейрональный захват ГАМК.

Нами предложен альтернативный способ получения гувацина **5** и ряда его аналогов из доступных реагентов, не требующий металлокомплекс-

ного катализа и экстремальных условий проведения реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений в синтезе гувацина выбраны этиловый эфир никотиновой кислоты **7** и замещенные электронодонорными заместителями в ароматическом ядре фенацилбромиды **8a–d**. Взаимодействие эквимольных количеств этих соединений в среде ацетона при комнатной температуре приводит к четвертичным солям **9a–d** с выходами 66–92% (схема 1).

Полученные производные представляют собой твердые бесцветные растворимые в воде вещества с высокими температурами плавления. В их спектрах ЯМР ¹H, помимо сигналов протонов, соответствующих пиридиниевому фрагменту, присутствуют сигналы протонов метиленовых групп (синглет при 6.55–6.60 м.д.), а также сигналы ароматических протонов арильных остатков. В спектрах

Схема 1

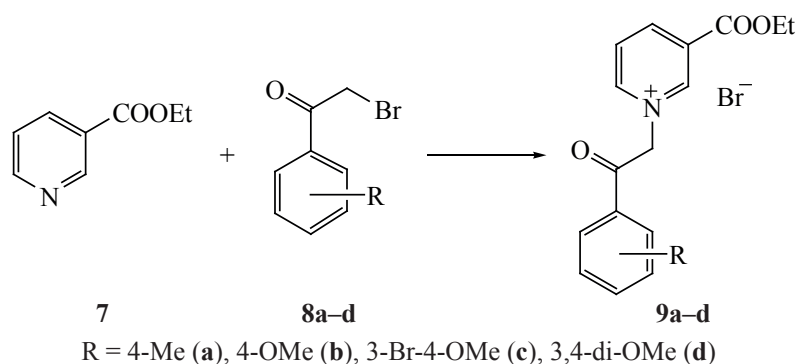
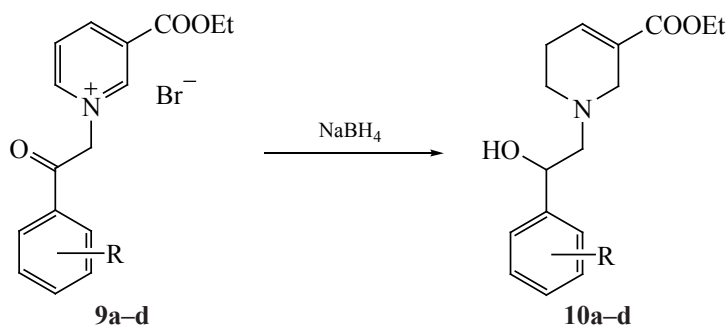


Схема 2



R = 4-Me (a), 4-OMe (b), 3-Br-4-OMe (c), 3,4-di-OMe (d)

ЯМР ^{13}C четвертичных солей **9a-d** присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной группы при 188.7–190.4 м.д., а также сигналы соседней с ней метиленовой группы при 66.7–66.9 м.д.

Взаимодействие полученных четвертичных солей **9a-d** с избытком боргидрида натрия в водно-метанольном растворе при комнатной температуре приводит к получению тетрагидропроизводных **10a-d** (схема 2), причем двойная связь сохраняется в положении 3–4 тетрагидропиридинового фрагмента.

Синтезированные *N*-2-арил-2-оксиэтилпроизводные гувацина **10a-d** представляют собой бесцветные или слабоокрашенные вещества с температурами плавления намного ниже, чем у соответствующих им четвертичных солей **9a-d**.

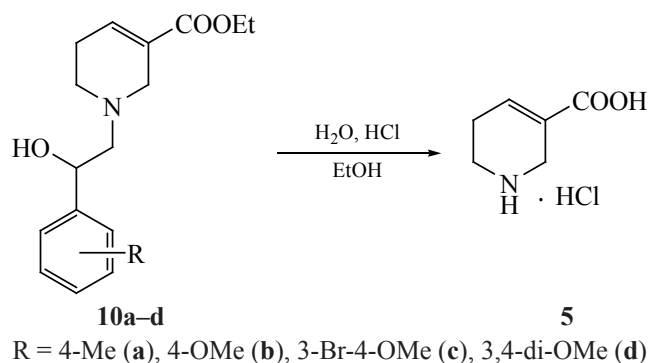
В спектрах ЯМР ^1H соединений **10a-d** наблюдается исчезновение сигналов протонов пиридиниевого фрагмента и появление сигналов протонов тетрагидропиридинового фрагмента (уширенные синглеты интенсивностью в 2 протона при 2.14–2.41, 2.60–2.68 и 3.11–3.21 м.д.), а также уширенный синглет этиленового протона при 6.85–7.04 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C dept-135 продуктов восстановления соединений **10a-d** наблюдаются обратные сильнополюсные сигналы 3 метиленовых групп: 2- CH_2 при 49.0–50.5 м.д., 5- CH_2 при 26.4–27.8 м.д. и 6- CH_2 при 51.2–52.7 м.д. Параллельно с восстановлением пиридиниевого цикла протекает восстановление карбонильной группы до спиртовой. Это подтверждается данными ЯМР ^1H спектров – появлением расщепления сигналов вицинальных протонов терминальной метиленовой группы в соединениях **10b** и **c** (два симметричных дублета при 3.22–3.49 м.д. с кон-

стантой спин-спиновой взаимодействия (КССВ) 15.2–16.8 Гц). Также наблюдается появление сигнала метинового протона в виде квадруплета или дублета при 2.79–2.97 м.д. с КССВ 16.8–18.0 Гц и гидроксильной группы (дублет при 4.69–4.79 м.д. с КССВ 4.8–5.8 Гц). В спектрах ЯМР ^{13}C dept-135 наблюдается наличие положительного сигнала метиновое атома углерода при 68.8–71.0 м.д.

Кипячение соединений **10a-d** в водно-спиртовом растворе соляной кислоты в течение 5 ч приводит не только к гидролизу сложноэфирной группы, но и к расщеплению терминальной связи C–N с образованием гидрохлорида гувацина **5**, который был получен с выходами 76–93% (схема 3).

Гидрохлорид гувацина **5** выделяли из упаренной досуха реакционной смеси с последующим отмыванием от смолистых продуктов сухим ацетоном и перекристаллизацией из этанола. Спектр ЯМР ^1H соединения **5** содержит сигнал протона карбоксильной группы при 12.89 м.д., группы N^+H_2 (уш.с при 9.82 м.д.), сигнал этиленового протона при 6.98 м.д. и группу сигналов метиленовых протонов при 2.54 (5- CH_2), 3.11 (6- CH_2) и 3.66 (2- CH_2) м.д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигнал карбоксильной группы при 165.5 м.д., сигнал связанного с ней атома углерода при 124.6 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C dept-135 гидрохлорида гувацина наблюдается наличие положительного пика этиленового атома углерода при 136.9 м.д. и 3 отрицательных пиков метиленовых групп при 21.5 (5- CH_2), 38.3 (2- CH_2) и 39.7 (6- CH_2) м.д. В спектре COSY соединения **5** наблюдается спин-спиновое взаимодействие между протоном C^4H (6.98 м.д.) и группой 5- CH_2 (2.54 м.д.), а также между двумя метиленовыми группами 5- CH_2 (2.54 м.д.) и 6- CH_2

Схема 3



(3.11 м.д.), на что указывают кросс-пики соответствующих сигналов.

Следует отметить, что ранее [17] нами был разработан альтернативный способ получения алкалоида изогувацина и ряда его производных, основанный на тех же синтетических подходах, что описаны выше.

В качестве исходных соединений в синтезе имидазо[4,5-с]пиридинных и β-карболиновых аналогов, содержащих фрагмент гувацина, выбраны 4-(пиридин-3-ил)-3*H*-имидазо[4,5-с]пиридин (**11**), его 6-карбокситрипроизводное **12** [18], 1-(пиридин-3-ил)-9*H*-β-карболин (**13**), его 3-карбометокситрипроизводное **14** [19]. Взаимодействие произво-

дных **11–14** с эквимольным количеством 4-метоксифенацетилбромида **8b** в растворе спирта приводит к образованию четвертичных солей исключительно по моноциклическому пиридиновому фрагменту молекулы (схема 4).

В спектрах ЯМР ¹H полученных четвертичных солей **15–18**, помимо сигналов ароматических протонов, присутствует сигнал протонов метиленовой группы (синглет при 6.63–6.66 м.д.). В спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются сигналы атомов углерода метоксигруппы при 55.6–56.3 м.д. и карбонильной группы при 189.0–189.4 м.д.

Восстановление производных **15–18** проводили (схема 5) так же, как и для четвертичных солей

Схема 4

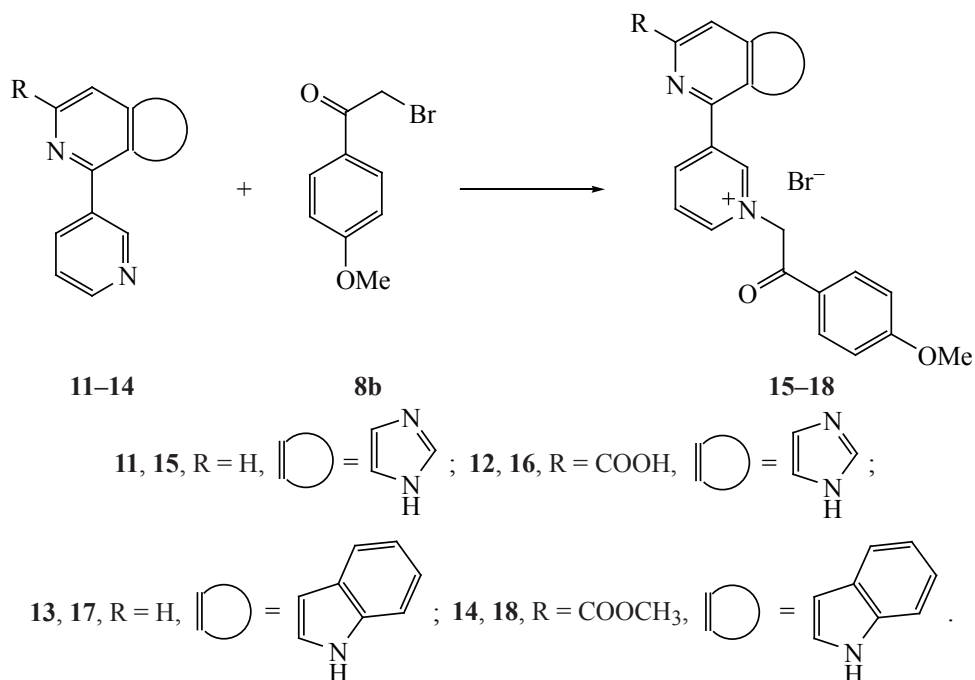
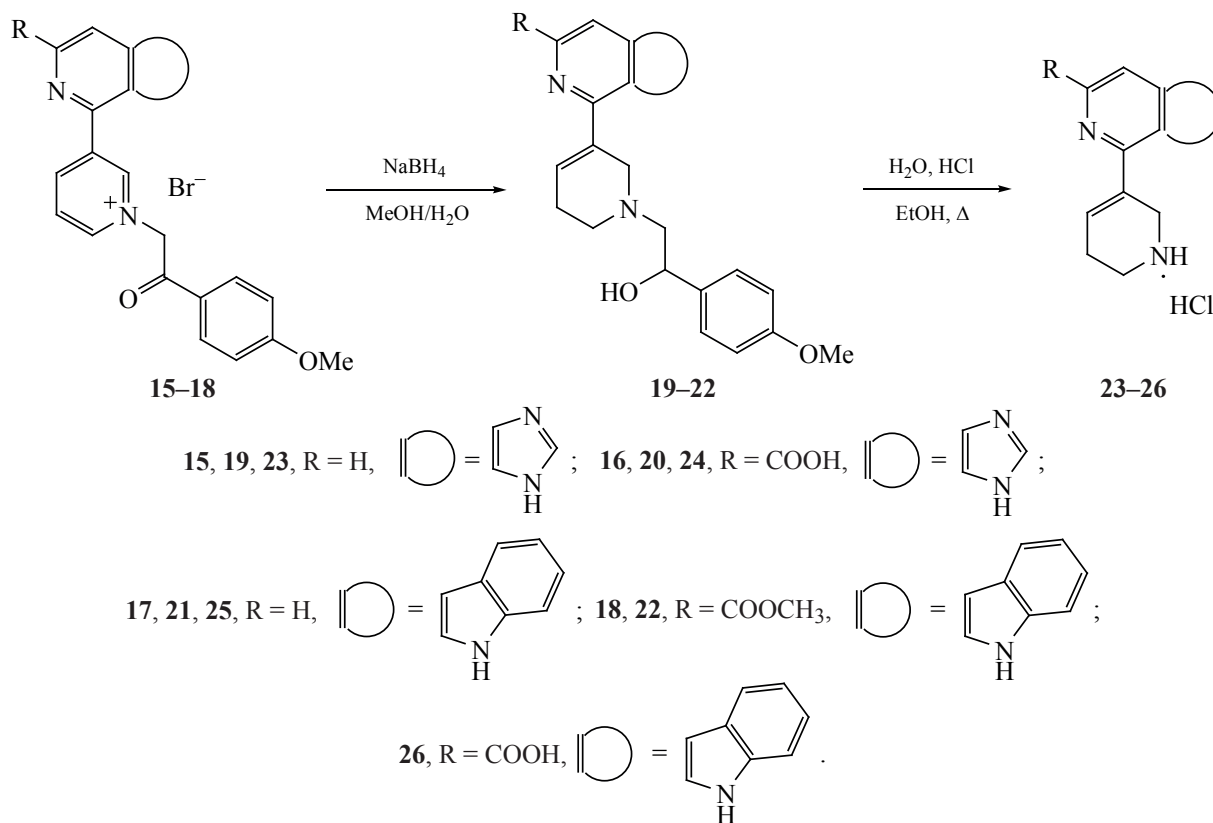


Схема 5



9a–d – избытком боргидрида натрия в водно-метанольном растворе при комнатной температуре, причем двойная связь сохраняется в положении 3'–4' моноциклического тетрагидропиридинового фрагмента. В спектрах ЯМР ¹H тетрагидропроизводных **19–22** наблюдается исчезновение сигналов ароматических протонов моноциклического пиридиниевого фрагмента и появление 3 сигналов протонов метиленовых групп тетрагидропиридинового фрагмента при 2.74–3.59 м.д. (2'-CH₂), 2.39–2.70 (5'-CH₂) и 2.42–2.67 (6'-CH₂) м.д., а также сигнала этиленового протона Н^{4'} при 6.57–7.38 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C dept-135 продуктов восстановления **19–22** наблюдаются обратные сильнополюсные сигналы 3 метиленовых групп: 2'-CH₂ при 49.8–50.2 м.д., 5'-CH₂ при 25.9–26.9 м.д. и 6'-CH₂ при 53.5–54.3 м.д., а также сигнал этиленового атома углерода при 106.7–112.0 м.д.

Одновременно с восстановлением моноциклического пиридиниевого фрагмента протекает восстановление карбонильной группы до спиртовой. Об этом свидетельствует появление сигнала про-

тона гидроксигруппы в спектрах ЯМР ¹H в соединениях **19–21** в виде дублета при 4.76–4.81 м.д. с КССВ 4.8–5.4 Гц и сдвиг протонов нециклической метиленовой группы в более сильное поле (3.64–3.78 м.д.) по сравнению с исходными четвертичными солями. В спектрах ЯМР ¹³C dept-135 продуктов восстановления **19–22** наблюдается появление положительного сигнала метинового атома углерода при 69.6–70.0 м.д.

Нагревание соединений **19–22** в водно-спиртовом растворе соляной кислоты в течение 5 ч приводит к расщеплению терминальной связи С–N с образованием имидазо[4,5-с]пиридильных и β-карболиновых производных с фрагментом гувацина, полученных с выходами 68–84%. В спектрах ЯМР ¹H производных **23–26** наблюдается отсутствие сигналов протонов, отнесенных к 4-метоксифенилэтанольному фрагменту, наличие сигналов протонов 3 метиленовых групп при 4.27–4.46 (2'-CH₂), 2.64–2.74 (5'-CH₂), 3.28–3.36 (6'-CH₂) м.д. и этиленового атома водорода при 6.92–8.00 м.д. фрагмента гувацина. В спектрах ЯМР ¹³C dept-135

продуктов гидролиза **23–26** также наблюдаются сигналы атомов углерода 3 метиленовых групп при 39.2–39.8 (2'-CH₂), 22.4–22.9 (5'-CH₂), 42.0–42.3 (6'-CH₂) м.д. и этиленового атома углерода при 109.7–113.4 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре Bruker Avance II 400 с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃ с внутренним стандартом ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции.

Четвертичные соли 9a–d (общая методика). К раствору 1.51 г (10 ммоль) этилового эфира никотиновой кислоты **7** в 10 мл ацетона прибавляли 11 ммоль замещенного фенацилбромидов **8a–d**, растворенного в 3 мл ацетона. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1 сут. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и перекристаллизовывали из этанола.

3-(Этоксикарбонил)-1-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]пиридиния бромид (9a). Выход 3.09 г (85%), т.пл. 177–180°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.37 т (3H, CH₂CH₃, *J* 14.1 Гц), 2.44 с (3H, CH₃), 4.45 к (2H, CH₂CH₃, *J* 21.2 Гц), 6.58 с (2H, CH₂CO), 7.48 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, *J* 8.2 Гц), 7.97 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, *J* 7.2 Гц), 8.42 т (1H, H⁵, *J* 16.0 Гц), 9.12 д (1H, H⁴, *J* 8.2 Гц), 9.25 д (1H, H⁶, *J* 5.4 Гц), 9.64 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.4 (CH₂CH₃), 21.8 (CH₃), 63.2 (CH₂CH₃), 66.9 (CH₂CO), 128.6, 128.9, 130.1, 131.5, 146.0, 146.4, 147.8, 150.0, 162.0 (OCO), 190.4 (CH₂CO). Найдено, %: С 56.03; Н 5.02; N 3.80. C₁₇H₁₈BrNO₃. Вычислено, %: С 56.06; Н 4.98; N 3.85.

3-(Этоксикарбонил)-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридиния бромид (9b). Выход 3.50 г (92%), т.пл. 205–207°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.38 т (3H, CH₂CH₃, *J* 13.6 Гц), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.46 к (2H, CH₂CH₃, *J* 18.4 Гц), 6.56 с (2H, CH₂CO), 7.21 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, *J* 8.0 Гц), 8.06 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, *J* 8.0 Гц), 8.43 т (1H, H⁵, *J* 13.2 Гц), 9.13 д (1H, H⁴, *J* 7.6 Гц), 9.25 д (1H, H⁶, *J* 5.2 Гц), 9.64 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.4 (CH₂CH₃), 56.3 (OCH₃), 63.2 (CH₂CH₃), 66.7 (CH₂CO), 114.9, 126.7, 128.5, 130.1, 131.2, 146.4,

147.8, 150.0, 162.0, 164.8 (OCO), 189.1 (CH₂CO). Найдено, %: С 53.61; Н 4.80; N 3.52. C₁₇H₁₈BrNO₄. Вычислено, %: С 53.70; Н 4.77; N 3.68.

1-[2-(3-Бром-4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-3-(этоксикарбонил)пиридиния бромид (9c). Выход 3.03 г (66%), т.пл. 193–195°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.36 т (3H, CH₂CH₃, *J* 14.0 Гц), 4.00 с (3H, OCH₃), 4.44 к (2H, CH₂CH₃, *J* 20.4 Гц), 6.55 с (2H, CH₂CO), 7.37 д (1H, H^{5'}, *J* 8.4 Гц), 8.09 д (1H, H^{6'}, *J* 7.6 Гц), 8.25 с (1H, H^{2'}), 8.42 т (1H, H⁵, *J* 14.0 Гц), 9.11 д (1H, H⁴, *J* 8.0 Гц), 9.21 д (1H, H⁶, *J* 5.6 Гц), 9.60 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.4 (CH₂CH₃), 57.4 (OCH₃), 63.1 (CH₂CH₃), 66.7 (CH₂CO), 111.5, 113.3, 127.9, 128.6, 130.2, 130.7, 133.5, 146.6, 147.8, 150.0, 160.7, 162.0 (OCO), 188.7 (CH₂CO). Найдено, %: С 44.37; Н 3.76; N 3.00. C₁₇H₁₇Br₂NO₄. Вычислено, %: С 44.47; Н 3.73; N 3.05.

1-[2-(3,4-Диметоксифенил)-2-оксоэтил]-3-(этоксикарбонил)пиридиния бромид (9d). Выход 2.79 г (68%), т.пл. 176–178°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.36 т (3H, CH₂CH₃, *J* 14.0 Гц), 3.84 с (3H, OCH₃), 3.90 с (3H, OCH₃), 4.43 к (2H, CH₂CH₃, *J* 20.8 Гц), 6.60 с (2H, CH₂CO), 7.22 д (1H, H^{5'}, *J* 8.4 Гц), 7.51 с (1H, H^{2'}), 7.75 д (1H, H^{6'}, *J* 8.0 Гц), 8.42 т (1H, H⁵, *J* 14.0 Гц), 9.11 д (1H, H⁴, *J* 8.0 Гц), 9.26 д (1H, H⁶, *J* 5.6 Гц), 9.63 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.5 (CH₂CH₃), 56.3 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 63.2 (CH₂CH₃), 66.8 (CH₂CO), 110.8, 111.8, 123.9, 126.6, 128.6, 130.1, 146.5, 147.8, 149.3, 150.0, 154.8, 162.0 (OCO), 189.3 (CH₂CO). Найдено, %: С 52.63; Н 4.93; N 3.37. C₁₈H₂₀BrNO₅. Вычислено, %: С 52.70; Н 4.91; N 3.41.

Восстановление четвертичных солей 9a–d (общая методика). Растворяли 10 ммоль четвертичной соли этилового эфира никотиновой кислоты **9a–d** в смеси 10 мл воды и 20 мл метанола. При перемешивании при комнатной температуре в течение 1 ч прибавляли 2.28 г (60 ммоль) боргидрида натрия. Затем реакционную смесь нагревали при 60–70°C в течение 2 ч. Отгоняли метанол, выделившееся масло экстрагировали хлороформом, экстракт сушили безводным сульфатом натрия. Хлороформ отгоняли досуха. Продукты восстановления экстрагировали горячим бензолом в аппарате Сокслета.

Этил-1-[2-гидрокси-2-(4-метилфенил)этил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10a). Выход 2.83 г (98%), т.пл. 68–70°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 14.8 Гц), 2.14 уш.с (2H, 5- CH_2), 2.25 с (3H, CH_3), 2.60 уш.с (2H, 6- CH_2), 2.79 д (1H, CHOH , J 17.6 Гц), 3.21 уш.с (2H, 2- CH_2), 3.48 с (2H, NCH_2), 4.17 к (2H, CH_2CH_3 , J 20.8 Гц), 4.79 д (1H, CHOH , J 5.6 Гц), 7.04 с (1H, H^4), 7.17 д (2H, H^3 , H^5 , J 7.8 Гц), 7.24 д (2H, H^2 , H^6 , J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.2 (CH_2CH_3), 21.1 (CH_3), 26.4 (5- CH_2), 49.0 (2- CH_2), 51.2 (6- CH_2), 60.1 (CH_2CH_3), 65.9 (NCH_2), 68.9 (CHOH), 125.8, 126.3, 129.0, 129.4, 137.6, 137.9 (CH^4), 166.1 (OCO). Найдено, %: С 70.51; Н 8.04; N 4.79. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 70.56; Н 8.01; N 4.84.

Этил-1-[2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10b). Выход 3.02 г (99%), т.пл. 98–100°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.30 т (3H, CH_2CH_3 , J 14.0 Гц), 2.38 уш.с (2H, 5- CH_2), 2.62 уш.с (2H, 6- CH_2), 2.83 к (1H, CHOH , J 16.8 Гц), 3.14 уш.с (2H, 2- CH_2), 3.22 д (1H, HCH , J 15.2 Гц), 3.48 д (1H, HCH , J 16.4 Гц), 3.88 с (3H, OCH_3), 4.19 к (2H, CH_2CH_3 , J 21.2 Гц), 4.77 д (1H, CHOH , J 5.8 Гц), 6.88 д (2H, H^3 , H^5 , J 8.0 Гц), 7.03 с (1H, H^4), 7.30 д (2H, H^2 , H^6 , J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.7 (CH_2CH_3), 27.8 (5- CH_2), 50.5 (2- CH_2), 52.7 (6- CH_2), 56.8 (OCH_3), 62.0 (CH_2CH_3), 67.4 (NCH_2), 70.2 (CHOH), 115.6, 128.6, 131.7, 139.2 (CH^4), 143.3, 166.3 (OCO). Найдено, % С 66.72; Н 7.61, N 4.64. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 66.86, Н 7.59; N 4.59.

Этил-1-[2-(3-бром-4-метоксифенил)-2-гидроксиэтил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10c). Выход 3.31 г (85%), т.пл. 58–60°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 14.4 Гц), 2.24 уш.с (2H, 5- CH_2), 2.68 уш.с (2H, 6- CH_2), 2.97 д (1H, CHOH , J 18.0 Гц), 3.17 уш.с (2H, 2- CH_2), 3.81 с (3H, OCH_3), 3.94 с (2H, NCH_2), 4.10 к (2H, CH_2CH_3 , J 21.0 Гц), 4.69 д (1H, CHOH , J 5.6 Гц), 6.90 с (1H, H^4), 7.30–7.36 м (2H, H^3 , H^5), 7.55 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.6 (CH_2CH_3), 26.4 (5- CH_2), 49.2 (2- CH_2), 51.8 (6- CH_2), 56.5 (OCH_3), 60.3 (CH_2CH_3), 65.9 (NCH_2), 71.0 (CHOH), 108.4, 110.5, 112.5, 127.1, 130.1, 138.4 (CH^4), 143.3, 154.6, 165.5 (OCO).

Найдено, %: С 53.08; Н 5.83; N 3.63. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$. Вычислено, %: С 53.14; Н 5.77; N 3.65.

Этил-1-[2-(3,4-диметоксифенил)-2-гидроксиэтил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10d). Выход 3.28 г (98%), т.пл. 58–60°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH_2CH_3 , J 14.4 Гц), 2.41 уш.с (2H, 5- CH_2), 2.64 уш.с (2H, 6- CH_2), 2.85 к (1H, CHOH , J 17.2 Гц), 3.11 уш.с (2H, 2- CH_2), 3.27 д (1H, NHCH , J 15.6 Гц), 3.49 д (1H, NHCH , J 16.8 Гц), 3.90 с (3H, OCH_3), 3.93 с (3H, OCH_3), 4.23 к (2H, CH_2CH_3 , J 21.2 Гц), 4.79 д (1H, CHOH , J 4.8 Гц), 6.85 с (1H, H^4), 6.88–6.93 м (3H, H^2 , H^5 , H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.3 (CH_2CH_3), 26.4 (5- CH_2), 49.0 (2- CH_2), 51.2 (6- CH_2), 55.8 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 60.5 (CH_2CH_3), 65.9 (NCH_2), 68.8 (CHOH), 109.0, 111.0, 118.2, 128.9, 133.6, 137.6 (CH^4), 141.8, 149.1, 165.7 (OCO). Найдено, %: С 64.34; Н 7.59; N 4.23. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 64.46; Н 7.51; N 4.18.

Гувацина гидрохлорид (5) (общая методика). Растворяли 1 ммоль соединения **10a–d** в 5 мл этанола, прибавляли 1 мл воды и 5 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Растворители отгоняли досуха, остаток обрабатывали ацетоном и перекристаллизовывали из спирта. Выход 76–93%, т.пл. 293–295°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 2.54 уш.с (2H, 5- CH_2), 3.11 уш.с (2H, 6- CH_2), 3.66 уш.с (2H, 2- CH_2), 6.98 уш.с (1H, H^4), 9.82 уш.с (2H, N^+H_2), 12.89 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 21.5 (5- CH_2), 38.3 (2- CH_2), 39.7 (6- CH_2), 124.6, 136.9 (CH^4), 165.5 (COOH). Найдено, %: С 43.87; Н 6.22; N 8.52. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 44.05; Н 6.16; N 8.56.

Четвертичные соли 15–18 (общая методика). Растворяли 1 ммоль соединения **15–18** в 20 мл этанола, прибавляли 0.24 г (1.05 ммоль) 4-метоксифенацилбромида **8b** и нагревали при кипении в течение 1 ч. Отгоняли 2/3 объёма растворителя, выпавшую в осадок четвертичную соль отфильтровывали, промывали эфиром и перекристаллизовывали из этанола.

3-{(3H-Имидазо)[4,5-с]пиридин-4-ил}-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридиния бромид (15). Выход 0.38 г (89%), т.пл. 253–255°C.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.89 с (3H, OCH₃), 6.64 с (2H, CH₂CO), 7.17 д (2H, H^{3''}, H^{5''}, J 8.8 Гц), 7.79 д (1H, H⁷, J 5.2 Гц), 8.06 д (2H, H^{2''}, H^{6''}, J 8.8 Гц), 8.43 т (1H, H^{5'}, J 14.4 Гц), 8.52 д (1H, H^{4'}, J 5.2 Гц), 8.67 с (1H, H²), 9.06 д (1H, H⁶, J 5.6 Гц), 10.03 д (1H, H^{6'}, J 8.0 Гц), 10.10 с (1H, H^{2'}), 13.40 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.7 (OCH₃), 66.3 (CH₂CO), 109.3, 114.2, 126.2, 127.5, 130.7, 137.0, 138.2, 139.7, 139.8, 141.3, 144.4, 144.8, 145.2, 145.4, 164.1, 188.9 (CH₂CO). Найдено, %: С 56.32; Н 4.07; N 13.11. C₂₀H₁₇BrN₄O₂. Вычислено, %: С 56.48; Н 4.03; N 13.17.

3-(6-Карбокси-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридиния бромид (16). Выход 0,35 г (75%), т.пл. 213–215°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.90 с (3H, OCH₃), 6.65 с (2H, CH₂CO), 7.19 д (2H, H^{3''}, H^{5''}, J 8.8 Гц), 8.08 д (2H, H^{2''}, H^{6''}, J 8.4 Гц), 8.43 с (1H, H²), 8.48 т (1H, H^{5'}, J 14.2 Гц), 9.10 д (1H, H^{4'}, J 5.6 Гц), 10.09 д (1H, H^{6'}, J 7.6 Гц), 10.18 с (1H, H^{2'}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.3 (OCH₃), 67.0 (CH₂CO), 111.6, 114.9, 126.8, 128.2, 131.3, 136.8, 139.6, 140.6, 145.4, 146.2, 146.4, 146.9, 147.3, 148.1, 164.8, 166.2 (COOH), 189.4 (CH₂CO). Найдено, %: С 53.70; Н 3.71; N 12.01. C₂₁H₁₇BrN₄O₄. Вычислено, %: С 53.75; Н 3.65; N 11.94.

3-(9H- β -Карболин-1-ил)-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридиния бромид (17). Выход 0.30 г (63%), т.пл. 240–242°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.89 с (3H, OCH₃), 6.63 с (2H, CH₂CO), 7.18 д (2H, H^{3''}, H^{5''}, J 8.0 Гц), 7.32 т (1H, H⁶, J 14.8 Гц), 7.62 т (1H, H⁷, J 15.6 Гц), 7.71 д (1H, H⁸, J 8.0 Гц), 8.06 д (2H, H^{2''}, H^{6''}, J 8.0 Гц), 8.34 д (1H, H⁵, J 7.2 Гц), 8.36 д (1H, H⁴, J 4.8 Гц), 8.47 т (1H, H^{5'}, J 14.0 Гц), 8.57 д (1H, H^{4'}, J 4.8 Гц), 9.09 д (1H, H³, J 6.0 Гц), 9.32 д (1H, H^{6'}, J 8.0 Гц), 9.73 с (1H, H²), 12.16 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.6 (OCH₃), 66.0 (CH₂CO), 112.8, 114.9, 116.8, 120.6, 121.0, 122.5, 126.9, 128.2, 129.6, 131.0, 131.2, 135.1, 137.8, 139.3, 141.7, 145.2, 145.7, 146.6, 164.7, 167.0, 189.3 (CH₂CO). Найдено, %: С 63.12; Н 4.29; N 8.81. C₂₅H₂₀BrN₃O₂. Вычислено, %: С 63.30; Н 4.25; N 8.86.

3-[3-(Метоксикарбонил)-9H- β -карболин-1-ил]-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пириди-

ния бромид (18). Выход 0,32 г (60%), т.пл. 227–229°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.90 с (3H, OCH₃), 3.95 с (3H, COOCH₃), 6.66 с (2H, CH₂CO), 7.19 д (2H, H^{3''}, H^{5''}, J 8.4 Гц), 7.38 т (1H, H⁶, J 14.4 Гц), 7.67 т (1H, H⁷, J 14.8 Гц), 7.76 д (1H, H⁸, J 8.0 Гц), 8.08 д (2H, H^{2''}, H^{6''}, J 8.0 Гц), 8.47–8.56 м (2H, H⁵, H^{5'}), 9.09 с (1H, H⁴), 9.16 д (1H, H^{4'}, J 4.8 Гц), 9.30 д (1H, H^{6'}, J 7.6 Гц), 9.70 с (1H, H^{2'}), 12.53 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 52.8 (COOCH₃), 56.2 (OCH₃), 66.7 (CH₂CO), 113.1, 114.9, 119.0, 121.3, 121.5, 123.0, 126.8, 128.3, 129.0, 130.8, 131.2, 135.4, 135.7, 137.2, 137.6, 142.0, 145.9, 146.4, 146.6, 164.7, 166.0 (COOCH₃), 189.2 (CH₂CO). Найдено, %: С 60.82; Н 4.21; N 7.76. C₂₇H₂₂BrN₃O₄. Вычислено, %: С 60.91; Н 4.17; N 7.89.

Восстановление четвертичных солей 15–18 (общая методика). Растворяли 0.5 ммоль соответствующей четвертичной соли 15–18 в смеси 15 мл воды и 30 мл метанола, при перемешивании при комнатной температуре в течение 1 ч прибавляли 0.91 г (2.4 ммоль) боргидрида натрия. Затем реакционную смесь нагревали при 60–70°C в течение 2 ч. Отгоняли метанол, выпавший при охлаждении в осадок продукт отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из толуола.

2-{5-(3H-Имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил}-1-(4-метоксифенил)этанол (19). Выход 0.14 г (81%), т.пл. 175–177°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.42 уш.с (2H, 6'-CH₂), 2.70 уш.с (3H, 5'-CH₂CHОН), 3.59 уш.с (2H, 2'-CH₂), 3.64 с (2H, CH₂CHОН), 3.73 с (3H, OCH₃), 4.76 д (1H, CHОН, J 4.8 Гц), 6.83 д (2H, H^{3''}, H^{5''}, J 7.6 Гц), 7.27 д (2H, H^{2''}, H^{6''}, J 7.6 Гц), 7.38 уш.с (1H, H^{4'}), 7.63 д (1H, H⁷, J 5.2 Гц), 8.19 д (1H, H⁶, J 5.0 Гц), 8.26 с (1H, H²). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 26.9 (5'-CH₂), 50.2 (2'-CH₂), 54.0 (6'-CH₂), 55.6 (OCH₃), 67.0 (CH₂CHОН), 69.6 (CH₂CHОН), 106.7 (C⁴H), 113.1, 122.5, 126.9, 130.2, 134.2, 136.3, 139.7, 142.6, 144.8, 158.1. Найдено, %: С 68.39; Н 6.40; N 15.83. C₂₀H₂₂N₄O₂. Вычислено, %: С 68.55; Н 6.33; N 15.99.

4-{1-[2-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил}-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота (20). Выход 0.15 г (76%), т.пл. 240–242°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.42 уш.с (2H, 5'-CH₂), 2.65 уш.с

(2H, 6'-CH₂), 2.74 уш.с (3H, 2'-CH₂, CH₂СНОН), 3.72 с (3H, ОСН₃), 3.78 с (2H, СН₂СНОН), 4.81 д (1H, СН₂СНОН, *J* 4.8 Гц), 6.86 д (2H, Н^{3''}, Н^{5''}, *J* 8.8 Гц), 6.88 с (1H, Н^{4'}), 7.30 д (2H, Н^{2''}, Н^{6''}, *J* 8.4 Гц), 8.13 с (1H, Н²), 8.51 с (1H, Н⁷). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 25.9 (5'-СН₂), 49.8 (2'-СН₂), 53.5 (6'-СН₂), 55.4 (ОСН₃), 66.3 (СН₂СНОН), 69.6 (СН₂СНОН), 109.5 (С⁴Н), 113.2, 127.1, 127.6, 131.3, 133.5, 136.3, 137.8, 145.3, 150.7, 158.0, 166.7 (СООН). Найдено, %: С 63.84; Н 5.67; N 14.16. С₂₁Н₂₂Н₄О₄. Вычислено, %: С 63.95; Н 5.62; N 14.20.

2-[5-(9H-β-Карболин-1-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил]-1-(4-метоксифенил)этанол (21). Выход 0.14 г (72%), т.пл. 128–130°C. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.46 уш.с (2H, 5'-СН₂), 2.67 уш.с (2H, 6'-СН₂), 2.76 уш.с (3H, 2'-СН₂, СНОН), 3.64 с (2H, СНОН), 3.71 с (3H, ОСН₃), 4.77 д (1H, СНОН, *J* 5.4 Гц), 6.61 с (1H, Н^{4'}), 6.86 д (2H, Н^{3''}, Н^{5''}, *J* 8.0 Гц), 7.22 т (1H, Н⁶, *J* 14.8 Гц), 7.29 д (2H, Н^{2''}, Н^{6''}, *J* 8.0 Гц), 7.52 т (1H, Н⁷, *J* 14.4 Гц), 7.62 д (1H, Н⁸, *J* 8.4 Гц), 7.98 д (1H, Н⁴, *J* 4.8 Гц), 8.19 д (1H, Н⁵, *J* 8.0 Гц), 8.28 д (1H, Н³, *J* 6.4 Гц), 11.33 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 26.5 (5'-СН₂), 50.2 (2'-СН₂), 54.3 (6'-СН₂), 55.4 (ОСН₃), 66.7 (СНОН), 70.0 (СНОН), 112.0 (С⁴Н), 113.2, 119.2, 120.7, 121.3, 127.1, 127.2, 127.8, 128.4, 132.3, 134.4, 136.6, 137.1, 140.5, 141.4, 142.3, 158.0. Найдено, %: С 75.09; Н 6.37; N 10.43. С₂₅Н₂₅Н₃О₂. Вычислено, %: С 75.16; Н 6.31; N 10.52.

Метил-1-{1-[2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил}-9H-β-карболин-3-карбоксилат (22). Выход 0.21 г (93%), т.пл. 258–260°C. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.39 уш.с (2H, 5'-СН₂), 2.62 уш.с (2H, 6'-СН₂), 2.77 уш.с (3H, 2'-СН₂, СНОН), 3.69 с (3H, ОСН₃), 3.72 с (2H, СНОН), 3.91 с (3H, СОСН₃), 4.77 уш.с (1H, СНОН), 6.57 с (1H, Н^{4'}), 6.85 д (2H, Н^{3''}, Н^{5''}, *J* 8.0 Гц), 7.24 д (2H, Н^{2''}, Н^{6''}, *J* 8.0 Гц), 7.31 д (1H, Н⁸, *J* 8.2 Гц), 7.54 т (1H, Н⁶, *J* 14.4 Гц), 7.69 т (1H, Н⁷, *J* 14.4 Гц), 8.26 д (1H, Н⁵, *J* 8.0 Гц), 8.72 с (1H, Н⁴), 11.73 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 26.3 (5'-СН₂), 49.9 (2'-СН₂), 52.5 (СОСН₃), 54.2 (6'-СН₂), 55.4 (ОСН₃), 66.5 (СНОН), 69.9 (СНОН), 113.1 (С⁴Н), 113.7, 115.6, 116.7, 117.8, 119.3, 120.8, 121.4,

122.3, 127.6, 128.9, 134.8, 137.1, 140.8, 141.9, 142.4, 143.3, 159.8 (СОСН₃). Найдено, %: С 70.69; Н 6.01; N 9.22. С₂₇Н₂₇Н₃О₄. Вычислено, %: С 70.88; Н 5.95; N 9.18.

Гидролиз производных 19–22 (общая методика). Растворяли 0.5 ммоль соединения 19–22 в 5 мл этанола, прибавляли 1 мл воды и 5 мл концентрированной соляной кислоты. Раствор нагревали с обратным холодильником 5 ч, растворители отгоняли в вакууме, твердый остаток обрабатывали ацетоном и перекристаллизовывали из этанола.

5-(3H-Имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридиния хлорид (23). Выход 0.12 г (84%), т.пл. 252–254°C. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.71 уш.с (2H, 5'-СН₂), 3.30 уш.с (2H, 6'-СН₂), 4.46 уш.с (2H, 2'-СН₂), 7.55 с (1H, Н^{4'}), 8.01 д (1H, Н⁷, *J* 6.4 Гц), 8.43 д (1H, Н⁶, *J* 6.4 Гц), 8.86 с (1H, Н²), 9.91 уш.с (2H, Н⁺Н₂). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.9 (5'-СН₂), 39.2 (2'-СН₂), 42.0 (6'-СН₂), 109.7 (С⁴Н), 134.6, 136.7, 136.9, 141.9, 143.7, 148.7. Найдено, %: С 55.73; Н 5.61; N 23.63. С₁₁Н₁₃Сл₄. Вычислено, %: С 55.82; Н 5.54; N 23.67.

5-(6-Карбокси-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридиния хлорид (24). Выход 0.11 г (68%), т.пл. 288–290°C (разл.). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.64 уш.с (2H, 5'-СН₂), 3.28 уш.с (2H, 6'-СН₂), 4.27 уш.с (2H, 2'-СН₂), 8.00 с (1H, Н^{4'}), 8.19 с (1H, Н²), 8.60 с (1H, Н⁷), 9.52 уш.с (2H, Н⁺Н₂). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.5 (5'-СН₂), 39.7 (2'-СН₂), 42.0 (6'-СН₂), 109.9 (С⁴Н), 131.7, 133.4, 137.2, 140.7, 142.3, 145.0, 146.3, 166.7 (СООН). Найдено, %: С 51.28; Н 4.73; N 19.90. С₁₂Н₁₃Сл₄О₂. Вычислено, %: С 51.34; Н 4.67; N 19.96.

5-(9H-β-Карболин-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридиния хлорид (25). Выход 0.11 г (76%), т.пл. 278–280°C. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.74 уш.с (2H, 5'-СН₂), 3.36 уш.с (2H, 6'-СН₂), 4.36 уш.с (2H, 2'-СН₂), 6.92 с (1H, Н^{4'}), 7.41 т (1H, Н⁶, *J* 14.4 Гц), 7.75 т (1H, Н⁷, *J* 15.2 Гц), 7.82 д (1H, Н⁸, *J* 8.4 Гц), 8.44–8.49 м (2H, Н⁴, Н⁵), 8.65 д (1H, Н³, *J* 5.6 Гц), 9.91 уш.с (2H, Н⁺Н₂), 13.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.6 (5'-СН₂), 39.6 (2'-СН₂), 42.2 (6'-СН₂), 113.4 (С⁴Н), 116.7, 120.2, 121.7, 123.7, 126.4, 130.2, 131.8, 133.2, 133.7,

135.5, 136.0, 144.0. Найдено, %: С 67.13; Н 5.73; N 14.62. C₁₆H₁₆ClN₃. Вычислено, %: С 67.25; Н 5.64; N 14.70.

5-(3-Карбокси-9H-β-карболин-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридиния хлорид (26). Выход 0.12 г (72%), т.пл. 364–366°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.69 уш.с (2H, 5'-CH₂), 3.32 уш.с (2H, 6'-CH₂), 4.27 уш.с (2H, 2'-CH₂), 6.92 с (1H, H⁴), 7.31 т (1H, H⁶, *J* 14.4 Гц), 7.59 т (1H, H⁷, *J* 15.0 Гц), 7.75 д (1H, H⁸, *J* 8.2 Гц), 8.37 д (1H, H⁵, *J* 8.0 Гц), 8.84 с (1H, H⁴), 9.65 уш.с (2H, N⁺H₂), 12.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.4 (5'-CH₂), 39.8 (2'-CH₂), 42.3 (6'-CH₂), 113.2 (C⁴H), 117.0, 121.0, 121.3, 122.4, 129.2, 129.3, 129.4, 129.9, 134.4, 136.2, 139.8, 141.9, 166.8 (COOH). Найдено, %: С 61.84; Н 4.96; N 12.68. C₁₇H₁₆ClN₃O₂. Вычислено, %: С 61.91; Н 4.89; N 12.74.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан простой метод синтеза алкалоида гувацина, его имидазо[4,5-*c*]пиридильных и β-карболиновых аналогов, основанный на кислотном расщеплении терминальной связи С–N в N-2-арил-2-оксиэтильных производных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ломов Дмитрий Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9955-6225>

Абрамянц Маргарита Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2115-0898>

Запорожец Ольга Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9867-5089>

Пехтерева Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-7859>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marion L. *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*. Ed. R.H.F. Manske, H.L. Holmes. New York: Academic Press. **1950**, 1, 165–269. doi 10.1016/S1876-0813(08)60188-8
2. Jain V., Garg A., Parascandola M., Chaturvedi P., Khariwala S.S., Stepanov I. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, 65, 1977–1983. doi 10.1021/acs.jafc.6b05140

3. Krogsgaard-Larsen P., Falch E., Hjeds H. *Prog. Med. Chem.* **1985**, 22, 67–120. doi 10.1016/S0079-6468(08)70229-7
4. Krogsgaard-Larsen P., Hjeds H., Falch E., Jørgensen F.S., Nielsen L. *Adv. Drug Res.* **1988**, 17, 381–432. doi 10.1016/B978-0-12-013317-8.50009-5
5. Coppola M., Mondola R. *Nord. J. Psychiatry.* **2012**, 66, 73–78. doi 10.3109/08039488.2011.605172
6. Sindelar M., Lutz T.A., Petrera M., Wanner K.T. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 1323–1340. doi 10.1021/jm301800j
7. Schaarshmidt M., Höfner G., Wanner K.T. *ChemMedChem.* **2019**, 14, 1135–1151. doi 10.1002/cmdc.201900170
8. Sałat K., Podkowa A., Malikowska N., Kern F., Pabel J., Wojcieszak E., Kulig K., Wanner K. T., Strach B., Wyska E. *Neuropharmacology.* **2017**, 113, 331–342. doi 10.1016/j.neuropharm.2016.10.019
9. Seth A., Sharma P.A., Tripathi A., Choubey P.K., Srivastava P., Tripathi P.N., Shrivastava S.K. *Med. Chem. Res.* **2018**, 27, 1206–1225. doi 10.1007/s00044-018-2141-9
10. Andersen K.E., Sørensen J.L., Lau J., Lundt B.F., Petersen H., Huusfeldt P.O., Sudzak P.D., Swedberg D.B. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2152–2163. doi 10.1021/jm990513k
11. McElvain S.M., Stork G. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1049–1053. doi 10.1021/ja01210a040
12. Krogsgaard-Larsen P., Thyssen K., Shaumburg K. *Acta Chem. Scand.* **1978**, 32B, 327–334. doi 10.3891/acta.chem.scand.32b-0327
13. Xiao H., Chai Z., Wang H.F., Wang H.W., Cao D. D., Liu W., Lu Y.P., Yang Y.Q., Zhao G. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10562–10565. doi 10.1002/chem.201100850
14. Ramaraju P., Mir N.A., Singh D., Kumar I. *RSC Adv.* **2016**, 6, 60422–60432. doi 10.1039/C6RA12965J
15. Xu Q., Dupper N.J., Smaligo A.J., Fan Y.C., Cai L., Wang Z., Langenbacher A.D., Chen J.-N., Kwon O. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6089–6093. doi 10.1021/acs.orglett.8b02489
16. Wurz R.P., Fu G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12234–12235. doi 10.1021/ja053277d
17. Абрамянц М.Г., Ломов Д.А., Ляшук С.Н., Запорожец О.О. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 591–598. [Abramyants M.G., Lomov D.A., Lyashchuk S.N., Zaporozhets O.O. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 593–600.] doi 10.1134/S1070428018040139
18. Ломов Д.А., Абрамянц М.Г., Асташкина Н.В., Коротких Н.И., Гресько С.В. *ЖОрХ.* **2014**, 50, 1055–1058. [Lomov D.A., Abramyants M.G., Astashkina N.V., Korotkikh N.I., Gres'ko S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1039–1042.] doi 10.1134/S1070428014070185

19. Абрамянц М.Г., Ломов Д.А., Завязкина Т.И. *ЖОрХ*. **2016**, 52, 1617–1621. [Abramyants M.G., Lomov D.A., Zavyazkina T.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1610–1615.] doi 10.1134/S1070428016110117

Alternative Synthesis of Alkaloid Guvacine and its Derivatives

D. A. Lomov*, M. G. Abramyants, O. O. Zaporozhets, and T. M. Pekhtereva

*State institution «L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry»,
ul. R. Luksemburg, 70, Donetsk, 283114 Ukraine
e-mail: lomov_dmitrii@mail.ru

Received November 6, 2021; revised November 21, 2021; accepted November 25, 2021

The interaction of nicotinic acid ethyl ether with phenacyl bromides containing electron-donating substituents in the phenyl nucleus leads to the corresponding quaternary pyridinium salts. The reduction of salts with sodium borohydride gives ethyl 1-(2-oxy-2-arylethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylates, the acid hydrolysis of which proceeds with the cleavage of the terminal C–N bond and the formation of guvacin, obtained with yields of 76–93%. Similarly, imidazo[4,5-*c*]pyridyl and β -carboline derivatives containing a fragment of the guvacin alkaloid in their structure were synthesized.

Keywords: guvacine, imidazo[4,5-*c*]pyridine, β -carboline, quaternization, alkaloid