

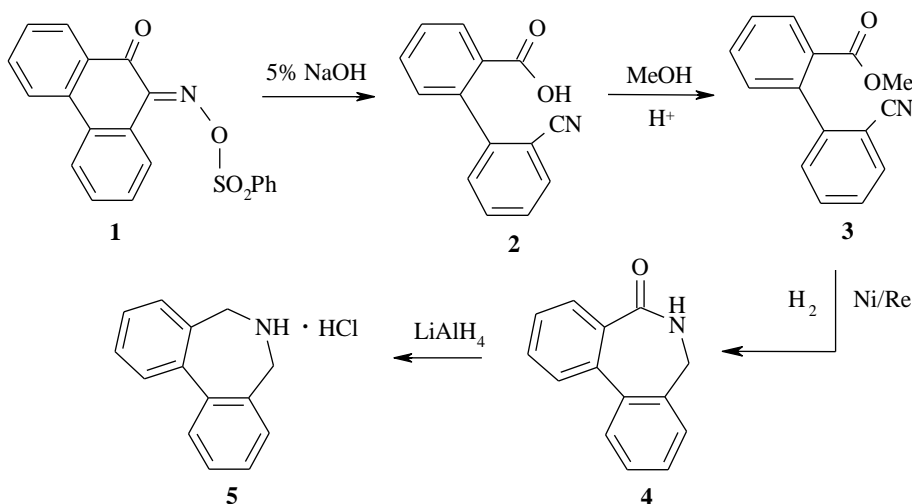
СИНТЕЗ 6,7-ДИГИДРО-5Н-ДИБЕНЗ(*c,e*)АЗЕПИНА

Ключевые слова: 6,7-дигидро-5Н-дибенз(*c,e*)азепин, 2-(2-цианофенил)бензойная кислота и ее производные, восстановительная циклизация.

Продолжая наши исследования в ряду гетеро- и бензазепинов [1–3], мы столкнулись с неусовершенствованным синтезом 6,7-дигидро-5Н-дибенз(*c,e*)-азепина (**5**). Впервые он был получен с малым выходом из *o,o'*-ди-(бромэтил)дифенила с аммиаком [4] или фитохимическим путем [5] из *N*-бензил-*N*-(2-иодбензил)амин, но выход не превысил 20%. Однако, благодаря этим разработкам фармакологическое исследование азепина **5** и его производных показало, что производные с заместителями в положении 6 и, особенно, 6-аллильное производное (азапетин) проявляют симпатолитическое действие [4]. Позднее выявлено селективное α -адрено-блокирующее действие азапетина и его производных [6, 7].

Это послужило толчком для поиска доступных путей синтеза азепина **5** и его производных. По аналогии с ранее нами разработанными способами синтеза азепиновых структур [1–3], используя восстановительную циклизацию метилового эфира 2-(2-цианофенил)бензойной кислоты (**3**) водородом над никелем Ренея мы с 60% выходом получили 6,7-дигидро-5Н-дибенз(*c,e*)азепин-7-он (**4**). Его восстановление обычным способом алюмогидридом лития легко растворимого в эфире лактама **4** позволило с хорошим выходом выделить основание **5**.

Как показано на схеме, в начальных стадиях нам удалось впервые выделить *O*-бензолсульфонат монооксима 9,10-фенантренина (**1**) и провести его расщепление до 2-(2-цианофенил)бензойной кислоты (**2**) и получить ее метиловый эфир **3**.



Спектр ЯМР ¹H снят на спектрометре Perkin–Elmer (90 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ГМДС. УФ спектры записаны на спектрофотометре Specord UV-vis в 95% этаноле. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Alufol, пятна обнаружены в парах иода.

***O*-Бензолсульфонат монооксима 9,10-фенантренина (**1**)** получен по ранее нами описанной методике [8]. Т. пл. 140–141 °С.

2-(2-Цианофенил)бензойная кислота (2**)** получена по методике [9], т. пл. 171 °С.

Метиловый эфир 2-(2-цианофенил)бензойной кислоты (3**)** получен по методике [10], т. пл. 78 °С.

6,7-Дигидро-5Н-дибенз(*c,e*)азепин-7-он (4**)**. В круглодонную колбу емкостью 1 л, приспособленную для восстановления водородом над катализаторами, помещают катализатор – скелетный никель, приготовленный из 10 г никель-алюминиевого сплава, и быстро добавляют раствор 11.85 г (50 ммоль) соединения **3** в 100 мл метанола. Реакционную колбу закрывают трубкой для подачи газов и несколько раз продувают водородом. После встряхивания в течение 3.5–4 ч поглощается примерно 2.3 л водорода. Раствор сливают, катализатор промывают метанолом (2 × 20 мл). Объединенный спиртовой раствор фильтруют, отгоняют метанол и остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 6.5 г (60%), т. пл. 190–191 °С, *R*_f 0.76 (бензол–этанол, 6:1). Найдено, %: С 80.16; Н 5.03; N 6.45. С₁₄Н₁₁NO. Вычислено, %: С 80.38; Н 5.26; N 6.69. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 246 (4.17), 287 (3.49).

Гидрохлорид 6,7-дигидро-5Н-добенз(с,е)азепина (5). К раствору 1.3 г алюмогидрида лития в 300 мл сухого Et₂O добавляют раствор 6.27 г (30 ммоль) соединения **4** в сухом 1,4-диоксане и кипятят 5 ч. Затем осторожно разлагают этилацетатом и водой, сильно подщелачивают концентрированным водным раствором NaOH, эфирный слой отделяют, а водный слой несколько раз экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки объединяют и сушат сульфатом натрия. Пропускают через эфирный раствор безводного хлористого водорода и выделяют 3.5–3.7 г (50–54%) гидрохлорида соединения **5** с т. пл. 283–285 °С (т. пл. 285–286 °С [4]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.7–7.4 (8H, м, аром.), 3.75 (4H, с, 2CH₂), 3.25 (1H, с, NH). Найдено, %: C 72.29; H 5.32; Cl 15.11; N 5.81. C₁₄H₁₃N·HCl. Вычислено, %: C 72.57; H 5.61; Cl 15.33; N 6.04.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. П. Станкявичюс, А. Н. Кост, ХГС, 1288 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 1208 (1971)].
2. Л. Н. Жукаускайте, А. П. Станкявичюс, А. Н. Кост, ХГС, 63 (1978). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **14**, 49 (1978)].
3. A. Stankevičius, L. Janušienė, L. Stankevičienė, in *Abstracts of 3rd National Lithuanian Conference "Chemija 97"*, Vilnius, 1997, p. 91.
4. W. Wenner, *J. Org. Chem.*, **16**, 1475 (1951).
5. P. N. Jeffs, J. F. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2798 (1967).
6. L. S. Goodman, A. Gilman, *The Pharmacological Bases of Therapeutics*, 3rd ed., Collier-Macmillan Canada Limited, Toronto, 1965.
7. Y. Ishida, Y. Sasaki, Y. Kimura, K. Watanabe, *J. Pharmacobiodyn.*, **8**, 917 (1985).
8. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичюс, ХГС, 1518 (1988). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **24**, 1258 (1988)].
9. A. Werner, A. Piquet, *Ber.*, **37**, 4295 (1904).
10. А. П. Станкявичюс, Л. Н. Янушене, П. Б. Терентьев, М. С. Сапрагонене, *Журн. прикл. химии*, **79**, 1397 (2006).

А. П. Станкявичюс, Л. Н. Янушене

*Институт кардиологии,
Каунасский медицинский университет,
Каунас 50009, Литва
e-mail: carsynt@med.kmu.lt*

Поступило 11.07.2006

ХГС. – 2006. – № 11. – С. 1730
