

ВИКОРИСТАННЯ КОНДЕНСАЦІЇ ДЕБНЕРА ДЛЯ КОНСТРУЮВАННЯ ПОЛІЦИКЛІЧНИХ ПІРАЗОЛІВ

Панасенко Н.В.

Буковинський державний медичний університет

Згідно літературних даних, серед похідних хінолінкарбонових кислот знайдені сполуки, які проявляють різну біологічну активність. В даній роботі конденсацією 4-формілпіразолів із β-нафтиламином та піровиноградною кислотою синтезовані 4-піразолілбензо[*f*]хінолін-1-карбонові кислоти. При взаємодії з хлористим тіонілом у присутності каталітичної кількості диметилформаміду перетворені, з практично кількісними виходами, у відповідні хлорангідриди. Конденсацією хлорангідридів зі спиртами, амінами та гідразинном синтезовані функціональні похідні 4-піразолілбензо[*f*]хінолін-1-карбонових кислот: естери, аміди та гідразиди. Склад та будова всіх синтезованих сполук надійно підтверджені сучасними фізико-хімічними методами.

Ключові слова: 4-формілпіразоли, β-нафтиламін, піровиноградна кислота, 4-піразолілбензо[*f*]хінолін-1-карбонові кислоти, естери, аміди, гідразиди.

Постановка проблеми. Базовою проблемою функціонально орієнтованого молекулярного дизайну нових фармакологічно активних сполук є вибір доступних субстратів із вираженим синтетичним потенціалом. Одним із типів сполук, які в значній мірі відповідають таким вимогам, є хінолін-4-карбонові (цинхонінові) кислоти, які поряд зі своїми похідними характеризуються широким спектром біологічної дії.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Як показав літературний огляд органічні сполуки, які містять хіноліновий фрагмент виявляють різні види фармакологічної активності: антимікробну, бактерицидну, протизапальну, антивірусну, гіпертонічну, антигельмінтну та болезаспокійливу дію. Тому речовини цього класу останніми роками досліджують досить інтенсивно.

Наприклад, 2-фенілхінолін-4-карбонова кислота є діючою речовиною препарату «Цинхофен», який використовують для лікування подагри, артритів та ревматичних захворювань [1]. Не менш важливими є низка 2-амінозаміщених похідних цинхонінової кислоти, а також їх амідів, які виявляють високу протизапальну та анальгетичну активність [2-6].

Нещодавно [7] з'явилося повідомлення, що стосується протівірусної дії гідразидів 4-хінолін карбонових кислот.

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. На відміну від цинхонінової кислоти її бензоанельовані аналоги – бензо[*f*]хінолін-1-карбонові кислоти досліджені в значно меншій мірі, хоча вперше були синтезовані Дебнером та Кунтце ще у 1888 р. [8]. В подальшому їх ряд був розширений низкою 2-арилзаміщених представників. В той же час їх 2-гетарилвмісні похідні обмежені прикладами сполук із фурановим [9], тіофеновим [10] та пірольним [11] фрагментами.

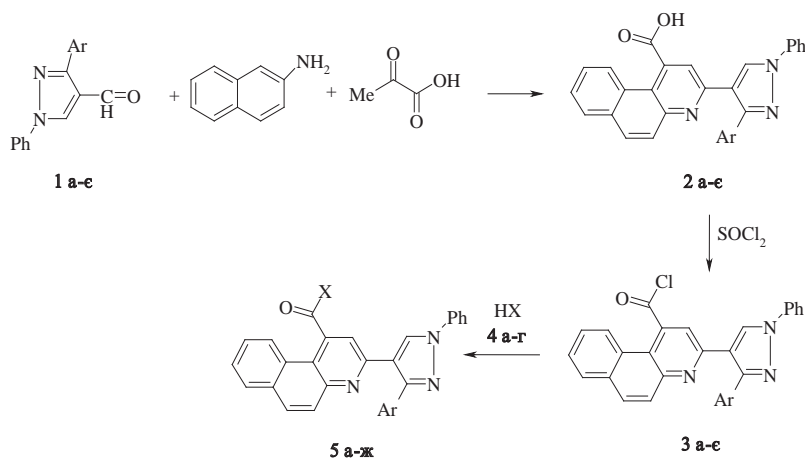
Мета статті. Головною метою нашого дослідження став синтез раніше невідомих бензо[*f*]хінолін-1-карбонових кислот та їх похідних із фармакофорними 4-піразольними ядрами.

Виклад основного матеріалу. Показано, що 1-феніл-3-арил-4-форміл піразоли (1 а-е) в умовах реакції Дебнера [8] (3 год кип'ятіння в метанолі) реагують із β-нафтиламином та піровиноградною кислотою із утворенням 4-піразолілбензо[*f*]хінолін-1-карбонових кислот (2 а-е).

Варто відзначити, що наявність у положенні 3 формілпіразолів (1 а-е) об'ємних ароматичних замісників практично не понижує селективність перебігу реакції і цільові продукти утворюються із виходами 71-91 %.

З урахуванням того факту, що для амідів [5, 6] та гідразидів [7] цинхонінових кислот наявні певні види біоактивності, доцільним видавалось отримати із кислот типу (2) деякі похідні, які в подальшому можуть стати об'єктами для біоскринінгу. З цієї метою кислоти (2 в, г) взаємодією із надлишком тіонілхлориду були перетворені у хлорангідриди (3 а, б), які без додаткової очистки вводили у реакцію із метанолом (4 а), первинними амінами (4 б, в) та гідразин-гідратом (4 г). В результаті із високими виходами були отримані відповідні естери (5 а, б), аміди (5 в-е) та гідразиди (5 е-ж) (Рис. 1).

Склад і будова синтезованих кислот (2 а-е) та їх похідних (5 а-ж) (табл. 1, 2) підтверджені ре-



1-3, Ar = 4-MeC₆H₄ (а), 4-EtC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в), 4-F₂HCOC₆H₄ (г), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (д), 2,3-дигідро-1,3-бензодіоксан-6-іл (е), 1-бензофуран-2-іл (е);
4, X = MeO (а), Me₂N (CH₂)₃NH (б), 4-MeC₆H₄ (в), H₂NNH (г);
5, X = MeO, Ar = 4-MeOC₆H₄ (а), 4-F₂HCOC₆H₄ (б); Ar = 4-MeOC₆H₄, X = Me₂N (CH₂)₃NH (в); 4-MeC₆H₄NH (г), Ar = 4-F₂HCOC₆H₄, X = Me₂N (CH₂)₃NH (д), 4-MeC₆H₄NH (е); X = H₂NNH, Ar = 4-MeOC₆H₄ (е), 4-F₂HCOC₆H₄ (ж)

Рис. 1

зультатами елементного аналізу, а також вимірів хромато-мас, ІЧ- та ЯМР ^1H спектрів.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr записані на прикладі UR-20. Спектри ЯМР ^1H в DMCO-d_6 виміряні на прикладі Bruker Avance DRX-500 (500.13 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-мас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

3-[(3-Арил)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл]бензо[f]хінолін-1-карбонові кислоти (2 а-є)

Суміш 0.0011 моль альдегіду, 0.163 г (0.0011 моль) β -нафтиламіну та 0.1 г (0.0011 моль) пірвіноградної кислоти в 5 мл метанолу кип'ятили впродовж 3 год. Утворений осад відфільтрували, промивали 5 мл метанолу та сушили на повітрі.

Метил[3-арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл]бензо[f]хінолін-1-карбоксилат (5 а,б)

До суміші (0.001 моль) кислоти (2 в,г) та 0.24 г (0.002 моль) хлористого тіонілу додали одну краплю ДМФА і кип'ятили впродовж 5 год. Розчинник випарили у вакуумі, до залишку додали 10 мл метанолу і кип'ятили впродовж 1 год. Утворений осад відфільтрували, промивали 5 мл метанолу та сушили на повітрі.

3-[(3-Арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)бензо[f]хінолін-1-N-(3-диметил-амінопропіл)карбоксамід (5 в- е)

До суміші (0.001 моль) кислоти (2 в,г) та 0.24 г (0.002 моль) хлористого тіонілу додали одну краплю ДМФА і кип'ятили впродовж 5 год. Розчинник випарили у вакуумі, залишок розчинили в 10 мл ацетонітрилу, додали (0.001 моль) аміну та 0.1 г (0.001 моль) триетиламіну і кип'ятили впродовж 2 год. Осад, який утворився при охолодженні, відфільтрували та кристалізували із ацетонітрилу.

3-[(3-Арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)бензо[f]хінолін-1-карбоксідразид (5 є, ж)

До суміші (0.001 моль) кислоти (2 в,г) та 0.24 г (0.002 моль) хлористого тіонілу додали одну краплю ДМФА і кип'ятили впродовж 5 год. Розчинник випарили у вакуумі, залишок розчинили в 10 мл ацетонітрилу, додали 0.2 г (0.004 моль) гідразин-гідрату, нагрівали до кипіння і залишали при кімнатній температурі на 12 год. Утворений осад відфільтрували та кристалізували із ацетонітрилу.

Висновки. Розроблено метод синтезу 4-піразолілбензо [f]хінолін-1-карбонових кислот, який ґрунтується на конденсації 4-формілпіразолів із

β -нафтиламіном та пірвіноградною кислотою. Деякі із одержаних кислот перетворені у відповідні естери, аміди та гідразиди.

Таблиця 1

Характеристики сполук 2 а-є та 5 а-ж

Сполука	Формула	[M+1] ⁺	Знайдено, % Вирахувано			T _{топл.} , °С	Вихід, %
			С	Н	N		
2 а	C ₃₀ H ₂₁ N ₃ O ₂	456	78.82	4.74	9.03	297-299	82
			79.10	4.65	9.22		
2 б	C ₃₁ H ₂₃ N ₃ O ₂	470	79.06	5.06	8.78	292-294	68
			79.30	4.94	8.95		
2 в	C ₃₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	472	76.16	4.60	9.14	263-265	73
			76.42	4.49	8.91		
2 г	C ₃₀ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃	508	70.74	3.84	8.09	284-286	71
			71.00	3.77	8.28		
2 д	C ₃₁ H ₂₃ N ₃ O ₄	502	74.52	4.53	8.21	241-243	91
			74.24	4.62	8.38		
2 е	C ₃₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	500	74.25	4.13	8.64	287-289	87
			74.54	4.24	8.41		
2 є	C ₃₁ H ₁₉ N ₃ O ₃	482	77.62	3.87	8.94	303-305	86
			77.33	3.98	8.73		
5 а	C ₃₁ H ₂₃ N ₃ O ₃	486	76.41	4.68	8.89	172-174	96
			76.69	4.77	8.65		
5 б	C ₃₁ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₃	522	71.11	4.17	7.83	181-183	76
			71.40	4.06	8.06		
5 в	C ₃₅ H ₃₃ N ₅ O ₂	556	75.37	5.91	12.85	168-170	92
			75.65	5.99	12.60		
5 г	C ₃₇ H ₂₈ N ₄ O ₂	561	79.57	5.13	9.76	147-149	71
			79.27	5.03	9.99		
5 д	C ₃₅ H ₃₁ F ₂ N ₅ O ₂	592	71.32	5.17	11.66	144-146	89
			71.05	5.28	11.84		
5 е	C ₃₇ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₂	597	74.77	4.50	9.18	276-278	87
			74.49	4.39	9.39		
5 є	C ₃₀ H ₂₃ N ₅ O ₂	486	74.51	4.96	14.63	231-233	83
			74.21	4.77	14.42		
5 ж	C ₃₀ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₂	522	68.82	3.16	13.18	263-265	79
			69.09	4.06	13.43		

Спектри ГЧ та ЯМР¹Н сполук 2 а-є та 5 а-ж

Сполука	ГЧ-спектр, КВг, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ¹ Н, δ , м.ч. (J , Гц)
	C=O	C (O)OH	N-H	
2 а	1700	2520-2830		2.38 с (3H, CH ₃), 7.26 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.40 т (1H _{аром.} , J 7.4 Гц), 7.58-7.83 м (8H _{аром.}), 8.04 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.12-8.20 м (3H _{аром.}), 8.49 м.с. (1H _{аром.}), 9.30 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 13.83 ш.с. (1H, COOH).
2 б	1705	2510-2820		1.25 т (3H, CH ₃ , J 6.8 Гц), 2.68 к (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 7.29 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.40 т (1H _{аром.} , J 7.2 Гц), 7.57 т (2H _{аром.} , J 7.2 Гц), 7.68-7.84 м (6H _{аром.}), 8.04 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.08-8.19 м (2H _{аром.}), 8.46-8.50 ш.с. (1H _{аром.}), 9.31 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 14.07 ш.с. (1H, COOH).
2 в	1700	2500-2830		3.74 с (3H, CH ₃ O), 7.02 д (1H, J 7.6 Гц), 7.34-7.83 м (1H _{аром.}), 8.06 д (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.12-8.18 м (2H _{аром.}), 8.50 ш.с. (1H _{аром.}), 9.31 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 14.34 ш.с. (1H, COOH).
2 г	1700	2515-2840		7.16-7.94 м (12H, 11H _{аром.} + OCHF ₂), 8.05 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.09-8.17 м (2H _{аром.}), 8.57 ш.с. (1H _{аром.}), 9.39 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 14.32 ш.с. (1H, COOH).
2 д	1705	2520-2840		3.67 с (3H, CH ₃ O), 3.83 с (3H, CH ₃ O), 7.05 д (1H, CH), 7.36-7.80 м (9H _{аром.}), 7.87 д (1H _{аром.} , J 8.2 Гц), 8.05 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.11-8.13 м (1H _{аром.}), 8.17 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 8.49 ш.с. (1H _{аром.}), 9.27 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 14.02 ш.с. (1H, COOH).
2 е	1700	2510-2810		4.30 с [4H, (OCH ₂) ₂ O], 6.91 д (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.23 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.37-7.75 м (6H _{аром.}), 7.82 с (1H _{аром.}), 7.86 д (1H _{аром.} , J 7.8 Гц), 8.03 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.12 ш.с. (1H _{аром.}), 8.19 д (1H _{аром.} , J 7.8 Гц), 8.50 ш.с. (1H _{аром.}), 9.23 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 14.31 ш.с. (1H, COOH).
2 є	1705	2520-2815		7.32-8.15 м (15H _{аром.}), 8.25 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 8.53 ш.с. (1H _{аром.}), 9.51 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 14.24 ш.с. (1H, COOH).
5 а	1725			3.73 с (3H, CH ₃ O), 4.02 с (3H, CH ₃ O), 7.01-8.23 м (16H _{аром.}), 9.38 с (1H, H ⁵ _{піразол}).
5 б	1725			4.07 с (3H, CH ₃ O), 7.16-8.19 м (17H, 16H _{аром.} + 1F ₂ CHO), 9.39 с (1H, H ⁵ _{піразол}).
5 в	1670		3275	1.70 т (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 2.13 с (6H, 2CH ₃), 2.27 т (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 3.38-3.43 м (2H, CH ₂), 3.74 с (3H, CH ₃ O), 6.99-8.16 м (15H _{аром.}), 8.53 д (1H _{аром.} , J 7.9 Гц), 8.83 т (1H, NH, J 6.4 Гц), 9.28 с (1H, NH).
5 г	1670		3295	2.32 с (3H, CH ₃), 3.74 с (3H, CH ₃ O), 6.99-8.20 м (19H _{аром.}), 8.52 д (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 9.35 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 10.89 с (1H, NH).
5 д	1665		3280	1.68-1.72 м (2H, CH ₂), 2.13 с (6H, 2CH ₃), 2.26-2.30 м (2H, CH ₂), 3.34-3.40 м (2H, CH ₂), 7.15-8.16 м (16H, 15H _{аром.} + 1F ₂ CHO), 8.53 д (1H _{аром.} , J 7.9 Гц), 8.89-8.93 м (1H, NH), 9.34 с (1H, H ⁵ _{піразол}).
5 е	1670		3295	2.32 с (3H, CH ₃), 7.13-8.18 м (20H, 19H _{аром.} + 1F ₂ CHO), 7.51 д (1H _{аром.} , J 7.8 Гц), 9.43 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 10.91 с (1H, NH).
5 є	1680		3320-3350	3.74 с (3H, CH ₃ O), 4.80 с (2H, NH ₂), 7.00-8.17 м (15H _{аром.}), 8.49 д (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 9.27 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.99 с (1H, NH).
5 ж	1680		3305-3340	7.10-8.21 м (18H, 15H _{аром.} + 2NH+1F ₂ CHO), 9.07 д (1H _{аром.} , J 7.9 Гц), 9.36 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 11.41 с (1H, NH).

Список літератури:

1. Takayama K. Neuronal expression of Fos protein in the paraventricular nucleus of the hypothalamus after i.p. injection of ulcerogenic cinchophen / K. Takayama, Y. Xiong, M. Miura // *Neurosci. Lett.* – 1994. – Vol. 19. – № 1-2. – P. 55-58.
2. Yanborisova O. A. Sintez i protivovospalitel'naya aktivnost' 2-arilaminotsinkhoninovykh kislot i amidov 1,2-dihidro-2-oksotsinkhoninovykh kisloti / O. A. Yanborisova, T. M. Kon'shina, Yu. M. Rabotnikov i dr. // *Khim. farm. zhurn.* – 1995. – T. 29. – № 6. – S. 32-33.
3. Pat. Rossii № 2130018 Izopropilamid 2-(4-khloranilino)tsinkhoninovykh kisloti, proyavlyayushchiy protivovospalitel'nuyu i anal'heticheskuyu aktivnost' / A. Y. Mikhalev, M. E. Kon'shin, A. S. Zaks, M. V. Zueva, M. Y. Vakhrin (05.07.1996 h).
4. Sukhova N. M., Lukevits Ye. Noviy antibakteryal'niy preparat khinifuril / N. M. Sukhova, Ye. Lukevits // *Khim. farm. zhurn.* – 1991. – T. 25. – № 12. – S. 75-77.
5. Pavlova M. V. Sintez, protivovospalitel'naya i anal'heticheskaya aktivnost' 2-zameshchennykh amidov tsinkhoninovykh kisloty / M. V. Pavlova, A. Y. Mikhalev, M. E. Kon'shin i dr. // *Khim. farm. zhurn.* – 1999. – T. 33. – № 8. – S. 18-19.
6. Mikhalev A. Y. Sintez, protivovospalitel'naya i anal'heticheskaya aktivnost' izopropilamydov 2-zameshchennykh tsinkhoninovykh kislot / A. Y. Mikhalev, M. E. Kon'shin, A. S. Zaks i dr. // *Khim. farm. zhurn.* – 1998. – T. 32. – № 2. – S. 19-20.
7. Zemtsova M. N. Sintez i protivovirusnaya aktivnost' hidrazidov 4-khinolinkarbonovykh kislot / M. N. Zemtsova, A. V. Zimichev, P. L. Trakhtenberh i dr. // *Khim. farm. zhurn.* – 2008. – T. 42. – № 10. – S. 21-23.
8. Döbner O. Ueber α -Phenyl-Naphtocinchoninsäuren / O. Döbner, P. Kuntze // *Just. Lieb. Chem. Ann.* – 1888. – Bd. 249. – № 1. – P.109-136.
9. Buu-Hoï N. P. Methyl β -naphthyl sulphide / N. P. Buu-Hoï, N. Hoan, D. Lavit // *J. Chem. Soc.* – 1953. – P. 485-489.
10. Buu-Hoï N. P. Etudes dans la serie du thiophene. II). Sur quelques acides et cetonnes de la serie du thiophene, et leurs derives / N. P. Buu-Hoï, N. Hoan // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas.* – 1949. – Vol. 68. – № 1. – P. 5-33.
11. Sheinkman A. K. Effect of annelation on the reactivities of benzoquinolines in hetarylation / A. K. Sheinkman, M. M. Mestechkin, A. P. Kucherenko [et al.] // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1974. – Vol. 10. – № 8. – P. 953-960.

Панасенко Н.В.

Буковинский государственный медицинский университет

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНДЕНСАЦИИ ДЕБНЕРА ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ ПИРАЗОЛОВ

Аннотация

Согласно литературных данных, среди производных хинолинкарбоновых кислот найдены соединения, которые проявляют разную биологическую активность. В данной работе конденсацией 4-формилпиразолов с β -нафтиламином и пировиноградной кислотой синтезированы 4-пиразолилбензо[f]хинолин-1-карбоновые кислоты. При их взаимодействии с хлористым тионилем в присутствии каталитического количества диметилформамида преобразованы с практически количественным выходом в соответствующие хлорангидриды. Конденсацией хлорангидридов со спиртами, аминами и гидразином синтезированы функциональные производные 4-пиразолилбензо[f]хинолин-1-карбоновых кислот: сложные эфиры, амиды и гидразиды. Состав и строение всех синтезированных соединений надежно подтверждены современными физико-химическими методами.

Ключевые слова: 4-формилпиразолы, β -нафтиламин, пировиноградная кислота, 4-пиразолил-бензо[f]хинолин-1-карбоновые кислоты, эфиры, амиды, гидразиды.

Panasenko N.V.

Bukovinian State Medical University

USAGE OF DEBNER'S CONDENSATION FOR CONSTRUCTION OF POLYCYCLIC PYRAZOLES

Summary

According to the literature data, compounds that show different kinds of biological activity were found among the derivatives of quinolinecarboxylic acids. In this study, 4-pyrazolylbenzo[f]quinoline-1-carboxylic acids were synthesized by condensation of 4-formylpyrazoles with β -naphthylamine and pyruvic acid. After interaction with thionyl chloride in the presence of catalytic amount of dimethylformamide they were turned into corresponding acid chlorides with almost quantitative yields. By condensation of acid chlorides with alcohols, amines, and hydrazine, functional derivatives of 4-pyrazolylbenzo[f]quinoline-1-carboxylic acids – esters, amides, and hydrazides, – were synthesized. Composition and structure of all synthesized compounds were reliably confirmed using modern physico-chemical methods.

Keywords: 4-formylpyrazoles, β -naphthylamine, pyruvic acid, 4-pyrazolylbenzo[f]quinoline-1-carboxylic acids, esters, amides, hydrazides.