УДК 547.77 + 547.832.1

© Панасенко Н.В., 2015
Буковинський державний медичний університет, Чернівці

СИНТЕЗ 4-ПІРАЗОЛІЛБЕНЗО[*F*]ХІНОЛІН-1-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

Конденсацією 4-формілпіразолів із β-нафтиламіном 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. У результаті реакції конденсації хлорангідридів зі спиртами, амінами та гідразином синтезовані функціональні похідні 4-піразолілбензо[f]хінолін-1-карбонових кислот - естери, аміди та гідразиди. Склад і будова всіх синтезованих сполук надійно підтверджені сучасними фізико-хімічними методами.

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

Базовою проблемою функціонально зорієнтованого молекулярного дизайну нових фармакологічно активних сполук є вибір доступних субстратів із вираженим синтетичним потенціалом. Одним із типів сполук, які значно відповідають таким вимогам, є хінолін-4-карбонові (цинхонінові) кислоти, які поряд зі своїми похідними характеризуються широким спектром біологічної дії. Наприклад, 2-фенілхінолін-4-карбонова кислота є діючою речовиною препарату «Цинхофен», який використовують для лікування подагри, артритів і ревматичних захворювань [1]. Не менш важлива низка 2-амінозаміщених похідних цинхонінової кислоти, а також їх амідів, які виявляють високу протизапальну й анальгетичну активність [2-6]. Нещодавно [7] з'явилося повідомлення, що стосується противірусної дії гідразидів 4-хінолінкарбонових кислот.

На відміну від цинхонінової кислоти, її бензоанельовані аналоги – бензо[*f*]хінолін-1-карбонові кислоти досліджені значно менше, хоча вперше синтезовані Дебнером і Кунтце [8]. У подальшому їх ряд був розширений низкою 2-арилзаміщених представників. Їх 2-гетарилвмісні похідні обмежені прикладами сполук із фурановим [9], тіофеновим [10] та пірольним [11] фрагментами. Саме тому предметом нашого дослідження став синтез раніше невідомих бензо[*f*]хінолін-1-карбонових кислот та їх похідних із фармакофорними 4-піразольними ядрами.

Показано, що 1-феніл-3-арил-4-форміл піразоли (1 а-є) в умовах реакції Дебнера [8] реагують із β-нафтиламіном і піровиноградною кислотою з утворенням 4-піразолілбензо[*f*]хінолін-1-карбонових кислот (2 а-є). (Схема 1)

Відзначимо, що наявність у положенні 3 формілпіразолів (1 а-є) об'ємних ароматичних замісників практично не знижує селективність перебігу реакції, а цільові продукти утворюються із виходами 71-91 %.

З урахуванням того факту, що для амідів [5, 6] і 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 цією 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). У результаті із високими виходами були отримані відповідні естери (5 а, б), аміди (5 в-е) та гідразиди (5 є-ж).

Склад і будова синтезованих кислот (2 а-є) та їх похідних (5 а-ж) (табл. 1, 2) підтверджені результатами елементного аналізу, а також вимірів хромато-мас, ІЧ- та ЯМР ^{1}Н спектрів.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr записані на прикладі UR-20. Спектри ЯМР ^{1}Н в ДМСО-d_6 виміряні на прикладі Bruker Avance DRX-500 (500.13 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-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, 0.16 г (0.0011 моль) β-нафтиламіну та 0.1 г (0.0011 моль) піровиноградної 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 випарували 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-диметиламінопропіл) 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 випарували 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- карбоксгідразид. (5 є, ж)

До суміші (0.001 моль) кислоти (2 в,г) та 0.24 г (0.002 моль) хлористого тіонілу додали 1 краплю ДМФА і кип'ятили впродовж 5 год. Розчинник випарували у вакуумі, залишок розчинили в 10 мл ацетонітрилу, добавили 0.2 г (0.004 моль) гідразин-гідрату, нагрівали до кипіння і залишали при кімнатній температурі на 12 год. Утворений осад відфільтрували та кристалізували з ацетонітрилу.

Висновки

Розроблено метод синтезу 4-піразолілбензо[f]хінолін-1-карбонових кислот, який ґрунтується на конденсації 4-формілпіразолів із β-нафтиламіном та піровиноградною кислотою. Деякі з одержаних кислот перетворені у відповідні естери, аміди та гідразиди.

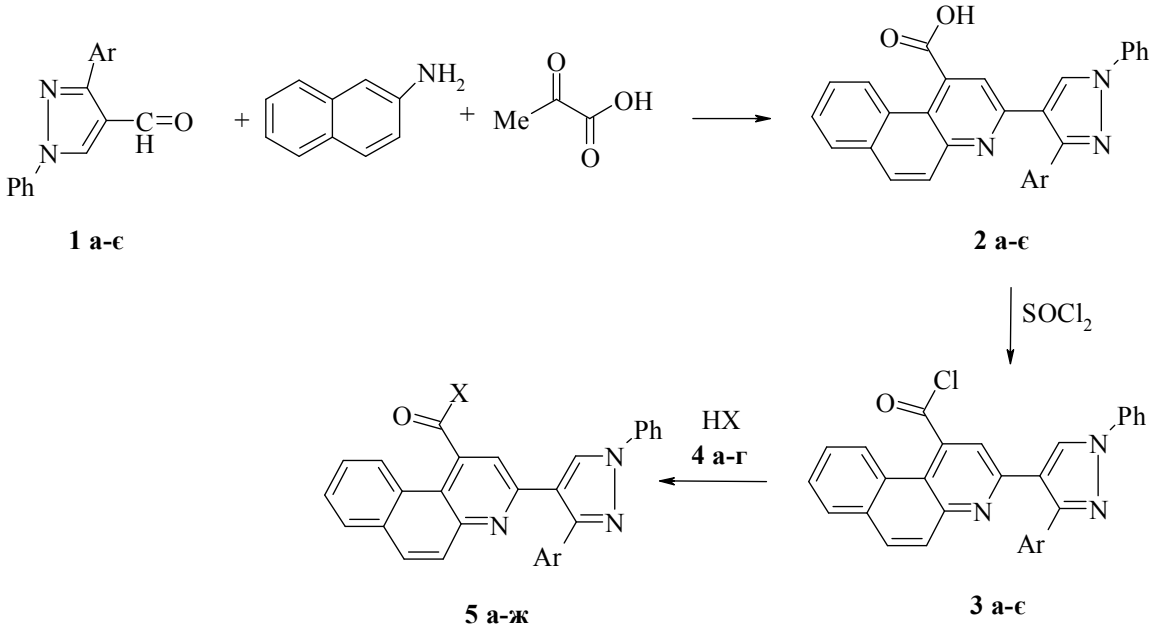

Схема 1. 1-3, Ar = 4-MeC_6H_4 (а), 4-EtC_6H_4 (б), 4-$MeOC_6H_4$ (в), 4-$F_2HCOC_6H_4$ (г), 3,4-$(MeO)_2C_6H_3$ (д), 2,3-дигідро-1,3-бензодіоксан-6-іл (е), 1-бензофуран-2-іл (є);
4, X = MeO (а), $Me_2N(CH_2)_3NH$ (б), 4-MeC_6H_4 (в), H_2NNH (г) ;
5, X = MeO, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (а), 4-$F_2HCOC_6H_4$ (б); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, X = $Me_2N(CH_2)_3NH$ (в); 4-MeC_6H_4NH (г), Ar = 4-$F_2HCOC_6H_4$, X = $Me_2N(CH_2)_3NH$ (д), 4-MeC_6H_4NH (е); X = H_2NNH, Ar = 4-$MeOC_6H_4$ (є), 4-$F_2HCOC_6H_4$ (ж)

Список літератури

1. Takayama K. Neuronal expression of Fos protein in the paraventricular nucleus of the hypothalamus after i.p. injection of ulcergenic 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-oksotsinkhoninovoy 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)tsinkhoninovoy 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 tsinkhoninovoy 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-Hoї N. P. Methyl β-naphthyl sulphide / N. P. Buu-Hoї, N. Hoan, D. Lavit // J. Chem. Soc. – 1953. - P.485-489.
10. Buu-Hoї N. P. Etudes dans la serie du thiophene. II). Sur quelques acides et cetones de la serie du thiophene, et leurs derives / N. P. Buu-Hoї, 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.

Таблиця 1

Характеристики сполук 2 а-є та 5 а-ж

Сполука	Формула	$[M+1]^+$	Знайдено, % / Вирахувано			$T_{топл.}$, ºC	Вихід, %
			C	H	N		
2 а	$C_{30}H_{21}N_3O_2$	456	78.82 / 79.10	4.74 / 4.65	9.03 / 9.22	297-299	82
2 б	$C_{31}H_{23}N_3O_2$	470	79.06 / 79.30	5.06 / 4.94	8.78 / 8.95	292-294	68
2 в	$C_{30}H_{21}N_3O_3$	472	76.16 / 76.42	4.60 / 4.49	9.14 / 8.91	263-265	73
2 г	$C_{30}H_{19}F_2N_3O_3$	508	70.74 / 71.00	3.84 / 3.77	8.09 / 8.28	284-286	71
2 д	$C_{31}H_{23}N_3O_4$	502	74.52 / 74.24	4.53 / 4.62	8.21 / 8.38	241-243	91
2 е	$C_{31}H_{21}N_3O_4$	500	74.25 / 74.54	4.13 / 4.24	8.64 / 8.41	287-289	87
2 є	$C_{31}H_{19}N_3O_3$	482	77.62 / 77.33	3.87 / 3.98	8.94 / 8.73	303-305	86
5 а	$C_{31}H_{23}N_3O_3$	486	76.41 / 76.69	4.68 / 4.77	8.89 / 8.65	172-174	96
5 б	$C_{31}H_{21}F_2N_3O_3$	522	71.11 / 71.40	4.17 / 4.06	7.83 / 8.06	181-183	76
5 в	$C_{35}H_{33}N_5O_2$	556	75.37 / 75.65	5.91 / 5.99	12.85 / 12.60	168-170	92
5 г	$C_{37}H_{28}N_4O_2$	561	79.57 / 79.27	5.13 / 5.03	9.76 / 9.99	147-149	71
5 д	$C_{35}H_{31}F_2N_5O_2$	592	71.32 / 71.05	5.17 / 5.28	11.66 / 11.84	144-146	89
5 е	$C_{37}H_{26}F_2N_4O_2$	597	74.77 / 74.49	4.50 / 4.39	9.18 / 9.39	276-278	87
5 є	$C_{30}H_{23}N_5O_2$	486	74.51 / 74.21	4.96 / 4.77	14.63 / 14.42	231-233	83
5 ж	$C_{30}H_{21}F_2N_5O_2$	522	68.82 / 69.09	3.16 / 4.06	13.18 / 13.43	263-265	79

Таблиця 2

Спектри ІЧ та ЯМР ^{1}Н сполук 2 а-є та 5 а-ж

Сполука	ІЧ-спектр, KBr,ν, см$^{-1}$			Спектри ЯМР^{1}Н, δ. м.ч.(*J*, Гц)
	C=O	C(O)OH	N-H	
2 а	1700	2520-2830		2.38 с (3Н, CH_3), 7.26 д (2Н$_{аром.}$, *J* 7.6 Гц), 7.40 т (1Н$_{аром}$, *J* 7.4 Гц), 7.58-7.83 м (8Н$_{аром.}$), 8.04 д (2Н$_{аром.}$, *J* 8.0 Гц), 8.12-8.20 м (3Н$_{аром.}$), 8.49 м.с. (1Н$_{аром.}$), 9.30 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 13.83 ш.с. (1Н, COOH).
2 б	1705	2510-2820		1.25 т (3Н, CH_3, *J* 6.8 Гц), 2.68 к (2Н, CH_2, *J* 6.8 Гц), 7.29 д (2Н$_{аром.}$, *J* 8.0 Гц), 7.40 т (1Н$_{аром.}$, *J* 7.2 Гц), 7.57 т (2Н$_{аром}$, *J* 7.2 Гц), 7.68-7.84 м (6Н$_{аром}$), 8.04 д (2Н$_{аром.}$, *J* 8.0 Гц), 8.08-8.19 м (2Н$_{аром.}$), 8.46-8.50 ш.с. (1Н$_{аром}$), 9.31 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 14.07 ш.с. (1Н, COOH).
2 в	1700	2500-2830		3.74 с (3Н, CH_3O), 7.02 д (1Н, *J* 7.6 Гц), 7.34-7.83 м (1Н$_{аром}$), 8.06 д (1Н$_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 8.12-8.18 м (2Н$_{аром}$), 8.50 ш.с. (1Н$_{аром}$), 9.31 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 14.34 ш.с. (1Н, COOH).
2 г	1700	2515-2840		7.16-7.94 м (12Н, 11Н$_{аром}$ +$OCHF_2$), 8.05 д (2Н$_{аром}$, *J* 7.6 Гц), 8.09-8.17 м (2Н$_{аром}$), 8.57 ш.с. (1Н$_{аром}$), 9.39 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 14.32 ш.с. (1Н, COOH).
2 д	1705	2520-2840		3.67 с (3Н, CH_3O), 3.83 с (3Н, CH_3O), 7.05 д (1Н, CH), 7.36-7.80 м (9Н$_{аром}$), 7.87 д (1Н$_{аром}$, *J* 8.2 Гц), 8.05 д (2Н$_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 8.11-8.13 м (1Н$_{аром}$), 8.17 д (1Н$_{аром}$, *J* 8.4 Гц), 8.49 ш.с. (1Н$_{аром}$), 9.27 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 14.02 ш.с. (1Н, COOH).
2 е	1700	2510-2810		4.30 с [4Н, $(OCH_2)_2O$], 6.91 д (1Н$_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 7.23 д (1Н$_{аром}$, *J* 8.4 Гц), 7.37-7.75 м (6Н$_{аром}$), 7.82 с (1Н$_{аром}$), 7.86 д (1Н$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 8.03 д (2Н$_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 8.12 ш.с. (1Н$_{аром}$), 8.19 д (1Н$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 8.50 ш.с. (1Н$_{аром}$), 9.23 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 14.31 ш.с. (1Н, COOH).
2 є	1705	2520-2815		7.32-8.15 м (15Н$_{аром}$), 8.25 д (1Н$_{аром}$, *J* 8.4 Гц), 8.53 ш.с. (1Н$_{аром}$), 9.51 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 14.24 ш.с. (1Н, COOH).
5 а	1725			3.73 с (3Н, CH_3O), 4.02 с (3Н, CH_3O), 7.01-8.23 м (16Н$_{аром.}$), 9.38 с (1Н, Н$^5_{піразол}$).
5 б	1725			4.07 с (3Н, CH_3O), 7.16-8.19 м (17Н, 16Н$_{аром.}$+1F_2CHO), 9.39 с (1Н, Н$^5_{піразол}$).
5 в	1670		3275	1.70 т (2Н, CH_2, *J* 6.8 Гц), 2.13 с (6Н, 2CH_3), 2.27 т (2Н, CH_2, *J* 6.8 Гц), 3.38-3.43 м (2Н, CH_2), 3.74 с (3Н, CH_3O), 6.99-8.16 м (15Н$_{аром}$), 8.53 д (1Н$_{аром}$, *J* 7.9 Гц), 8.83 т (1Н, NH, *J* 6.4 Гц), 9.28 с (1Н, NH).
5 г	1670		3295	2.32 с (3Н, CH_3), 3.74 с (3Н, CH_3O), 6.99-8.20 м (19Н$_{аром}$), 8.52 д (1Н$_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 9.35 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 10.89 с (1Н, NH).
5 д	1665		3280	1.68-1.72 м (2Н, CH_2), 2.13 с (6Н, 2CH_3), 2.26-2.30 м (2Н, CH_2), 3.34-3.40 м (2Н, CH_2), 7.15-8.16 м (16Н, 15Н$_{аром.}$+1F_2CHO), 8.53 д (1Н$_{аром}$, *J* 7.9 Гц), 8.89-8.93 м (1Н, NH), 9.34 с (1Н, Н$^5_{піразол}$).
5 е	1670		3295	2.32 с (3Н, CH_3), 7.13-8.18 м (20Н, 19Н$_{аром.}$+1F_2CHO), 7.51 д (1Н$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 9.43 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 10.91 с (1Н, NH).
5 є	1680		3320 - 3350	3.74 с (3Н, CH_3O), 4.80 с (2Н, NH_2), 7.00-8.17 м (15Н$_{аром}$), 8.49 д (1Н$_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 9.27 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 9.99 с (1Н, NH).
5 ж	1680		3305 - 3340	7.10-8.21 м (18Н, 15Н$_{аром.}$+2NH+1F_2CHO), 9.07 д (1Н$_{аром}$, *J* 7.9 Гц), 9.36 с (1Н, Н$^5_{піразол}$), 11.41 с (1Н, NH).

Summary

Panasenko N.V.

Bukovinian state medical university, Chernivtsi

SYNTHESIS OF 4-PYRAZOLYLBENZO[*F*]QUINOLINE-1-CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES

Condensation of 4-formylpyrazoles with β-naphthylamine and pyruvic acid produces 4-pyrazolylbenzo[f]quinoline-1-carboxylic acids. 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.

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