

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 гідразиним синтезовані функціональні похідні 4-піразолілбензо[*f*]хінолін-1-карбонових кислот: естери, амідів 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, амідів, 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-хінолінкарбонових 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.

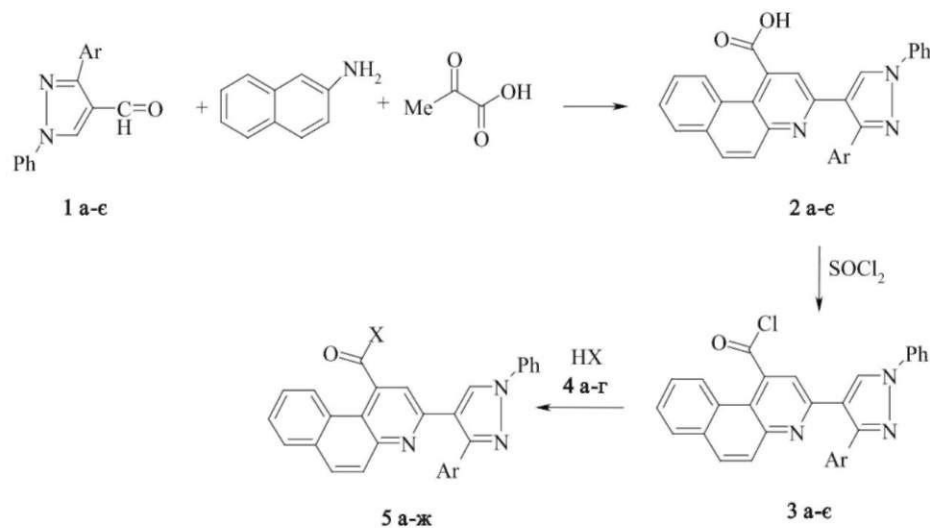
Мета статті. Головною метою нашого дослідження став синтез раніше невідомих бензо[*f*]хінолін-1-карбонових кислот та їх похідних із фармакофорними 4-піразольними ядрами.

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 біоскрінінгу. 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). В результаті із високими виходами були отримані відповідні естери (5 а, б), амідів (5 в-е) та гідразиди (5 е-ж) (Рис. 1).

Склад і будова синтезованих кислот (2 а-е) та їх похідних



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 (є);

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 (є), 4-F₂HCOC₆H₄ (ж)

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 ДМСО-d₆ 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-1H-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-1H-піразол-4-іл]бензо[f]хінолін-1-карбокси-лат (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-1H-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-1H-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 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, аміді та гідразиди.

Таблиця 1

Характеристики сполук 2 а-є та 5 а-ж

Сполука	Формула	[M+1] ⁺	Знайдено, % Вирахувано			T _{топл.} , °C	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		

