

## 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 пірвіноградною 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, пірвіноградна 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.

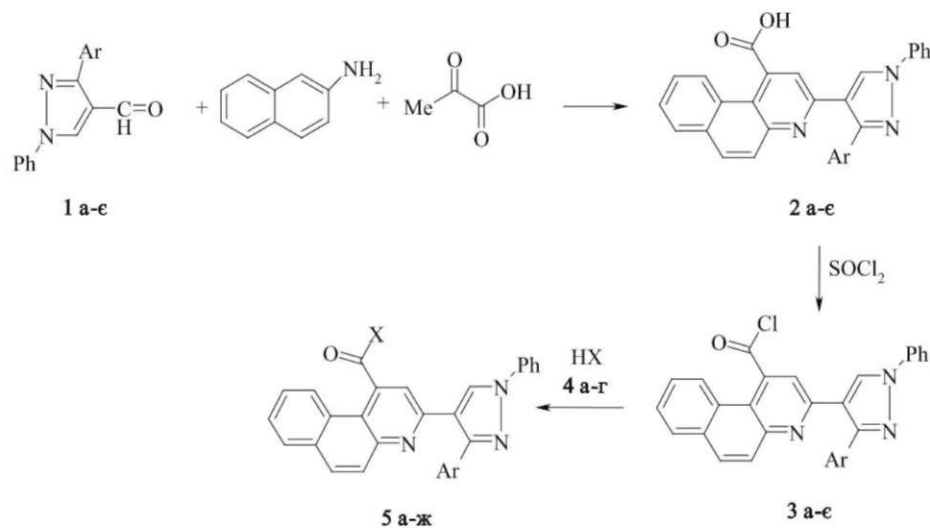
**Мета статті.** Головною метою нашого дослідження став синтез раніше невідомих бензо[*f*]хінолін-1-карбонових кислот та їх похідних із фармакофорними 4-піразольними ядрами.

**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 пірвіноградною 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-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-F<sub>2</sub>HCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (д), 2,3-дигідро-1,3-бензодіоксан-6-іл (е), 1-бензофуран-2-іл (є);

4, X = MeO (а), Me<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH (б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), H<sub>2</sub>NNH (г);

5, X = MeO, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-F<sub>2</sub>HCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X = Me<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH (в); 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH (г), Ar = 4-F<sub>2</sub>HCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

X = Me<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH (д), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH (е); X = H<sub>2</sub>NNH,

Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (є), 4-F<sub>2</sub>HCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж)

зультатами елементного аналізу, а також вимірів хромато-мас, ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>H спектрів.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr записані на прикладі UR-20. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H в ДМСO-d<sub>6</sub> 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] <sup>+</sup>	Знайдено, % Вираховано			T <sub>топл.</sub> , °C	Вихід, %
			С	Н	N		
2 а	C <sub>30</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	456	78.82 79.10	4.74 4.65	9.03 9.22	297-299	82
2 б	C <sub>31</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	470	79.06 79.30	5.06 4.94	8.78 8.95	292-294	68
2 в	C <sub>30</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	472	76.16 76.42	4.60 4.49	9.14 8.91	263-265	73
2 г	C <sub>30</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	508	70.74 71.00	3.84 3.77	8.09 8.28	284-286	71
2 д	C <sub>31</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	502	74.52 74.24	4.53 4.62	8.21 8.38	241-243	91
2 е	C <sub>31</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	500	74.25 74.54	4.13 4.24	8.64 8.41	287-289	87
2 є	C <sub>31</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	482	77.62 77.33	3.87 3.98	8.94 8.73	303-305	86
5 а	C <sub>31</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	486	76.41 76.69	4.68 4.77	8.89 8.65	172-174	96
5 б	C <sub>31</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	522	71.11 71.40	4.17 4.06	7.83 8.06	181-183	76
5 в	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	556	75.37 75.65	5.91 5.99	12.85 12.60	168-170	92
5 г	C <sub>37</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	561	79.57 79.27	5.13 5.03	9.76 9.99	147-149	71
5 д	C <sub>35</sub> H <sub>31</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	592	71.32 71.05	5.17 5.28	11.66 11.84	144-146	89
5 е	C <sub>37</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	597	74.77 74.49	4.50 4.39	9.18 9.39	276-278	87
5 є	C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	486	74.51 74.21	4.96 4.77	14.63 14.42	231-233	83
5 ж	C <sub>30</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	522	68.82 69.09	3.16 4.06	13.18 13.43	263-265	79

Спектри ІЧ та ЯМР<sup>1</sup>Н сполук 2 а-є та 5 а-ж

Сполука	ІЧ-спектр, КВг, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			Спектри ЯМР <sup>1</sup> Н, $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц)
	C=O	C (O)OH	N-H	
2 а	1700	2520-2830		2.38 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.26 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.6 Гц), 7.40 т (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.4 Гц), 7.58-7.83 м (8H <sub>аром.</sub> ), 8.04 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц), 8.12-8.20 м (3H <sub>аром.</sub> ), 8.49 м.с. (1H <sub>аром.</sub> ), 9.30 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 13.83 ш.с. (1H, COOH).
2 б	1705	2510-2820		1.25 т (3H, CH <sub>3</sub> , $J$ 6.8 Гц), 2.68 к (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 6.8 Гц), 7.29 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц), 7.40 т (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.2 Гц), 7.57 т (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.2 Гц), 7.68-7.84 м (6H <sub>аром.</sub> ), 8.04 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц), 8.08-8.19 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.46-8.50 ш.с. (1H <sub>аром.</sub> ), 9.31 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 14.07 ш.с. (1H, COOH).
2 в	1700	2500-2830		3.74 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.02 д (1H, $J$ 7.6 Гц), 7.34-7.83 м (1H <sub>аром.</sub> ), 8.06 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц), 8.12-8.18 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.50 ш.с. (1H <sub>аром.</sub> ), 9.31 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 14.34 ш.с. (1H, COOH).
2 г	1700	2515-2840		7.16-7.94 м (12H, 11H <sub>аром.</sub> + OCHF <sub>2</sub> ), 8.05 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.6 Гц), 8.09-8.17 м (2H <sub>аром.</sub> ), 8.57 ш.с. (1H <sub>аром.</sub> ), 9.39 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 14.32 ш.с. (1H, COOH).
2 д	1705	2520-2840		3.67 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 3.83 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.05 д (1H, CH), 7.36-7.80 м (9H <sub>аром.</sub> ), 7.87 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.2 Гц), 8.05 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц), 8.11-8.13 м (1H <sub>аром.</sub> ), 8.17 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.4 Гц), 8.49 ш.с. (1H <sub>аром.</sub> ), 9.27 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 14.02 ш.с. (1H, COOH).
2 е	1700	2510-2810		4.30 с [4H, (OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O], 6.91 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц), 7.23 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.4 Гц), 7.37-7.75 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7.82 с (1H <sub>аром.</sub> ), 7.86 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.8 Гц), 8.03 д (2H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц), 8.12 ш.с. (1H <sub>аром.</sub> ), 8.19 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.8 Гц), 8.50 ш.с. (1H <sub>аром.</sub> ), 9.23 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 14.31 ш.с. (1H, COOH).
2 є	1705	2520-2815		7.32-8.15 м (15H <sub>аром.</sub> ), 8.25 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.4 Гц), 8.53 ш.с. (1H <sub>аром.</sub> ), 9.51 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 14.24 ш.с. (1H, COOH).
5 а	1725			3.73 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.02 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.01-8.23 м (16H <sub>аром.</sub> ), 9.38 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ).
5 б	1725			4.07 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.16-8.19 м (17H, 16H <sub>аром.</sub> + 1F <sub>2</sub> CHO), 9.39 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ).
5 в	1670		3275	1.70 т (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 6.8 Гц), 2.13 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2.27 т (2H, CH <sub>2</sub> , $J$ 6.8 Гц), 3.38-3.43 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.74 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.99-8.16 м (15H <sub>аром.</sub> ), 8.53 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 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 <sub>3</sub> ), 3.74 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 6.99-8.20 м (19H <sub>аром.</sub> ), 8.52 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц), 9.35 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 10.89 с (1H, NH).
5 д	1665		3280	1.68-1.72 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.13 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2.26-2.30 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.34-3.40 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.15-8.16 м (16H, 15H <sub>аром.</sub> + 1F <sub>2</sub> CHO), 8.53 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.9 Гц), 8.89-8.93 м (1H, NH), 9.34 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ).
5 е	1670		3295	2.32 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.13-8.18 м (20H, 19H <sub>аром.</sub> + 1F <sub>2</sub> CHO), 7.51 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.8 Гц), 9.43 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 10.91 с (1H, NH).
5 є	1680		3320-3350	3.74 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4.80 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.00-8.17 м (15H <sub>аром.</sub> ), 8.49 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 8.0 Гц), 9.27 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 9.99 с (1H, NH).
5 ж	1680		3305-3340	7.10-8.21 м (18H, 15H <sub>аром.</sub> + 2NH+1F <sub>2</sub> CHO), 9.07 д (1H <sub>аром.</sub> , $J$ 7.9 Гц), 9.36 с (1H, H <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 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-arilaminotsinkhonorinovykh kislot i amidov 1,2-dihidro-2-oksotsinkhonorinovykh 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)tsinkhonorinovykh kisloti, proyavlyayushchiy protivovospalitel'nyuyu 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 tsinkhonorinovykh 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 tsinkhonorinovykh 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  $\alpha$ -Phenyl-Naphtocinchoninsäuren / O. Döbner, P. Kuntze // Just. Lieb. Chem. Ann. – 1888. – Bd. 249. – № 1. – P.109-136.
9. Buu-Hoï N. P. Methyl  $\beta$ -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 cetones 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.