

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 749–753 (1978)

Michaela Pitea, Mariana Bojița, Aurelia Mărie und Valer Arieșan

2-Phenylchinolinderivate mit antiinflammatorischer Wirkung

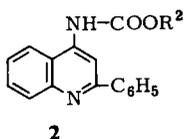
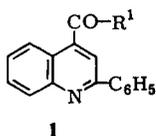
Aus der Pharmazeutischen Fakultät Cluj (Rumänien), Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie (Eingegangen am 15. September 1977).

Es wurden 4-N-Carbamate des 2-Phenylchinolins und Hydrazide der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure synthetisiert. Zwecks Untersuchung der Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung wurden Serien von Derivaten dargestellt. Die Prüfungen der biologischen Wirkung zeigten bei manchen Derivaten antiinflammatorische Eigenschaften.

2-Phenylquinoline Derivatives with Antiinflammatory Activity

N-(2-Phenylquinolin-4-yl)carbamates as well as 2-phenylquinoline-4-carbohydrazides were synthesized. Some of them showed antiinflammatory activity.

Gestützt auf einige Literaturhinweise^{1,2)} und auf unsere Untersuchungen³⁾, die die antiinflammatorischen Eigenschaften einiger Chinolinderivate betreffen, haben wir uns vorgenommen, einige Derivate des 4-substituierten 2-Phenylchinolins mit den Strukturen 1 und 2 herzustellen.



Zwecks Auffindung von Struktur-Wirkungsbeziehungen haben wir Serien von Derivaten synthetisiert, in denen R¹ und R² unterschiedlich sind, wie aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlich ist.

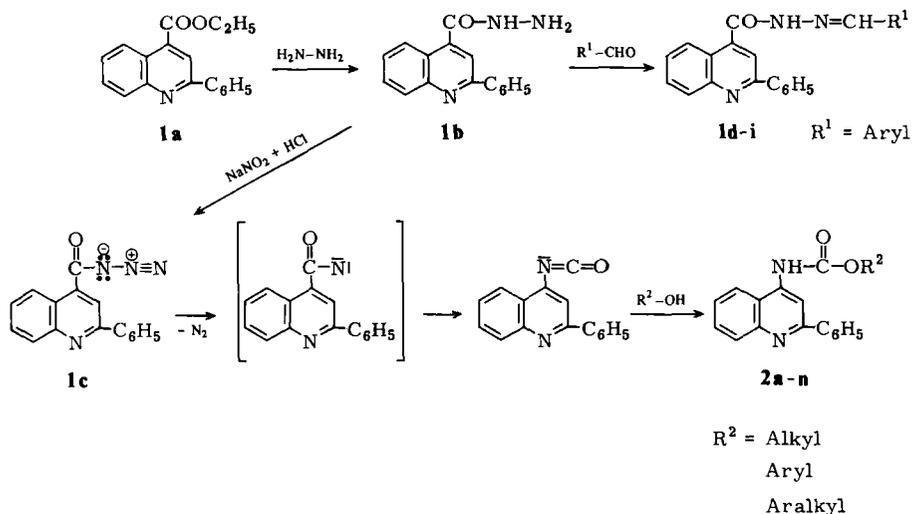
Im besonderen wurde die Einführung von Substituenten, deren analgetisches und antiinflammatorisches Potential bekannt war (2m, n, 1e), wie auch die Herstellung einiger Isomere verfolgt (2b–2i).

Bei der Synthese dieser Substanzen (Schema 1) gingen wir von der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure aus. Diese wurde in den Äthylester, dann in das entsprechende

1 M. W. Whittehouse, *Acta Rheumatol. Scand. Suppl* 8, 5 (1964).

2 I. Helmut, *Index Pharmacorum* S. 210, 211, 212, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

3 V. Ariesan, M. Pitea, A. Mărie und M. Bornuz, *Rez. Congres. Nat. Farm. București 1968*, 7.



Hydrazid umgewandelt. Nach Gewinnung des entsprechenden Azids wurde dasselbe einem Curtius-Abbau unterworfen, der zur Isocyanatbildung führte. Durch Addition von verschiedenen Alkoholen bzw. Phenolen wurden Carbaminsäureester hergestellt. Zur Struktursicherung dieser Derivate wurden ihre IR-Spektren mit denen der Hydrazide der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure verglichen (Tab. 3).

Als sehr charakteristisch für diese Spektren erscheinen die CO-Valenzschwingungen der Hydrazid- oder der Carbaminsäureestergruppe bei $1640\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$. Die Valenzschwingungen der CO-Gruppe der Carbaminsäureester sind viel intensiver als die der Hydrazide. Beim Hydrazid-Hydrazone des o-Chlor-benzaldehyds (**2f**) ist eine gesplittete Bande zu beobachten, was einer leichten Asymmetrie des Moleküls zuzuschreiben ist. Die Deformationsschwingungen der NH (Amid Bande II) sind weniger intensiv als die der NH-Amid-Banden I und erscheinen bei allen Derivaten zwischen $1600\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$.

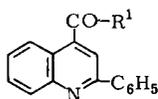
Die Valenzschwingungen der C=N Gruppen werden zwischen $1540\text{--}1580\text{ cm}^{-1}$ hervorgehoben durch intensive und gut sichtbare Absorptionen. Diese Schwingung stimmt mit der des Pyridinrings überein, wie aus den vergleichenden Spektren und den Literaturangaben hervorgeht.

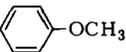
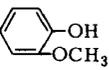
Experimenteller Teil

2-Phenylchinolin-4-carbonsäure-Äthylester (**1a**)

25 g 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure wurden mit 170 ml absol. Äthanol und 16 g konz. H_2SO_4 22 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das Äthanol wird abdestilliert und die orangefarbene Flüssigkeit unter Rühren auf Eiswasser geschüttet. Es werden 20 g Na_2CO_3 in 50 ml Wasser dazugegeben

Tab. 1:



I	R ¹	Schmp.°	Formel Mol.-Gew.	N %	
				Ber.:	Gef.:
a	-OC ₂ H ₅	56–58	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂ 277,31	5,05	5,50
b	-NH-NH ₂	230–232	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O 263,28	15,95	16,01
c	-N ₃	95–98	C ₁₆ H ₁₀ N ₄ O 274,28	20,42	20,52
d	-NH-N=CH- 	239–241	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O 351,39	11,96	12,03
e	-NH-N=CH- 	294–295	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ 367,39	11,43	11,52
f	-NH-N=CH- 	215–216	C ₂₃ H ₁₆ N ₃ OCl 385,84	10,87	11,20
g	-NH-N=CH- 	244–246	C ₂₃ H ₁₆ N ₃ OCl 385,84	10,87	11,05
h	-NH-N=CH- 	236	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ 381,43	11,01	11,47
i	-NH-N=CH- 	238	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ 397,41	10,57	10,95

bis zu einem schwach alkalischen pH. Der Ester, ein zitronengelber Leim, wird abgesondert. Aus wäßrigem Äthanol 2-Phenylchinolon 4-carbonsäure-hydrazid (**1b**).

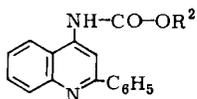
2-Phenylchinolin 4-carbonsäure-hydrazid (**1b**).

18 g **1a** werden mit 100 ml Äthanol und 19 ml Hydrazin-hydrat 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach 24 Std. wird das ausgefallene Hydrazid abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.

Hydrazid-hydrazon-Derivate (**1d–1i**)

0,01 mol **1b**, gelöst in 25 ml Äthanol, wird mit 0,01 mol der betreffenden Carbonylverbindung 2 Std. unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Es wird aus wäßrigem Aceton umkristallisiert. Schmp. vgl. Tab. 1.

Tab. 2:



2	R ²	Schmp.°	Formel Mol.-Gew.	N %	
				Ber.:	Gef.:
a	-CH ₂ -CH ₃	75-78	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ 292,32	9,58	10,02
b	(-CH ₂) ₂ -CH ₃	107-108	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ 306,35	9,13	9,50
c	-CH-(CH ₃) ₂	120-122	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ 306,35	9,13	9,47
d	(-CH ₂) ₃ -CH ₃	154-155	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ 320,37	8,73	8,78
e	-CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	113-114	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ 320,37	8,73	8,69
f	-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	122-123	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ 320,37	8,73	8,71
g	-C-(CH ₃) ₃	88-89	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ 320,37	8,73	8,77
h	(-CH ₂) ₄ -CH ₃	115-116	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ 334,41	8,37	8,53
i	(-CH ₂) ₂ -CH-(CH ₃) ₂	106-107	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ 334,41	8,37	8,57
j	-CH ₂ - 	147-148	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ 354,41	7,84	8,02
l		87-88	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ 341,39	8,22	8,45
m		184-185	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₄ 384,39	7,29	8,09
n		167-168	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ 383,40	7,30	7,27

Tab. 3: Die charakteristischen IR-Frequenzen (cm^{-1}).

Nr.	Amid Bande I (ν CO)	Amid Bande II (ν NH)	Schwingungen				
			ν C=N + Py Gerüst	ν NH	ν C-Cl	ν OH	ν OCH ₃
1b	1640	1600	1540	3180 sym. 3280 asym.	—	—	—
1e	1670	1620	1560	3030 3230	—	3400 breit (OH assoz.)	—
1f	1650 1670 (gespalten)	1600	1580	3000 3100	750	—	—
1g	1670	1600	1540	3070 3240	740	—	—
1h	1680	1620 1630	1580	3070 3150	—	—	2980
2b	1710	1620	1540 1560	3320	—	—	—
2c	1720	1610	1550 1560	3320	—	—	—
2j	1700	1620	1550 1570	3290	—	—	—

2-Phenylchinolin-4-carbonsäure-azid (1c)

0,1 mol **1b** wird in 20 ml 2 N HCl suspendiert auf 0° abgekühlt. Man fügt in kleinen Mengen 0,11 mol NaNO₂ hinzu. Der Niederschlag wird mit eisgekühltem Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen.

Herstellung der Urethan-Derivate (2a–n)

0,01 mol getrocknetes Azid wird in wasserfreiem Benzol suspendiert. Man fügt 0,02 mol des entsprechenden Alkohols oder Phenols zu und erhitzt auf dem Wasserbad 20 Std.. Die gebildeten Kristalle werden umkristallisiert. Schmp. vgl. Tab. 2.

Antiinflammatorische Wirkung

Die Prüfungen auf antiinflammatorische Wirkung nach dem Test der provozierten Arthritis mit Freund's Adjuvans und dem Test des Wattergranuloms bezeugen offenbare antiinflammatorische Eigenschaften bei manchen Derivaten (**1e, i, 2d, e, f, g, m, n**). Diese Aspekte werden den Gegenstand weiterer Mitt. bilden.