ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, Том 55, № 2, с. 299–302

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.831.738

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-ГИДРОКСИ-2-МЕТИЛХИНОЛИН-6-КАРБОГИДРАЗИДА

© 2019 г. И. Л. Алексанян*, Л. П. Амбарцумян

Ереванский государственный университет, 375025, Армения, г. Ереван, ул. А. Манукяна 1
**e-mail: ialeksanyan@ysu.am*

Поступила в редакцию 8 мая 2018 г.
После доработки 25 мая 2018 г.
Принята к публикации 11 декабря 2018 г.

Синтезирован хинолин замещенный 6-карбогидразид взаимодействием этил-4-гидрокси-2-метил-хинолин-6-карбоксилата с гидразингидратом. Реакцией карбогидразида с фенилизотиоцианатом получен фенилгидразинокарботиоамид. При внутримолекулярной циклизации фенилгидразинокарботиоамида в щелочной и кислой среде образуются хинолил-замещенные триазол и тиодиазол. Взаимодействием 6-карбогидразида с сероуглеродом в щелочной среде получен хинолилзамещенный 1,3,4-оксадиазол, а с замещенными бензальдегидами получены *N*'-(замещенные бензилиденхинолин)-6-карбогидразиды.

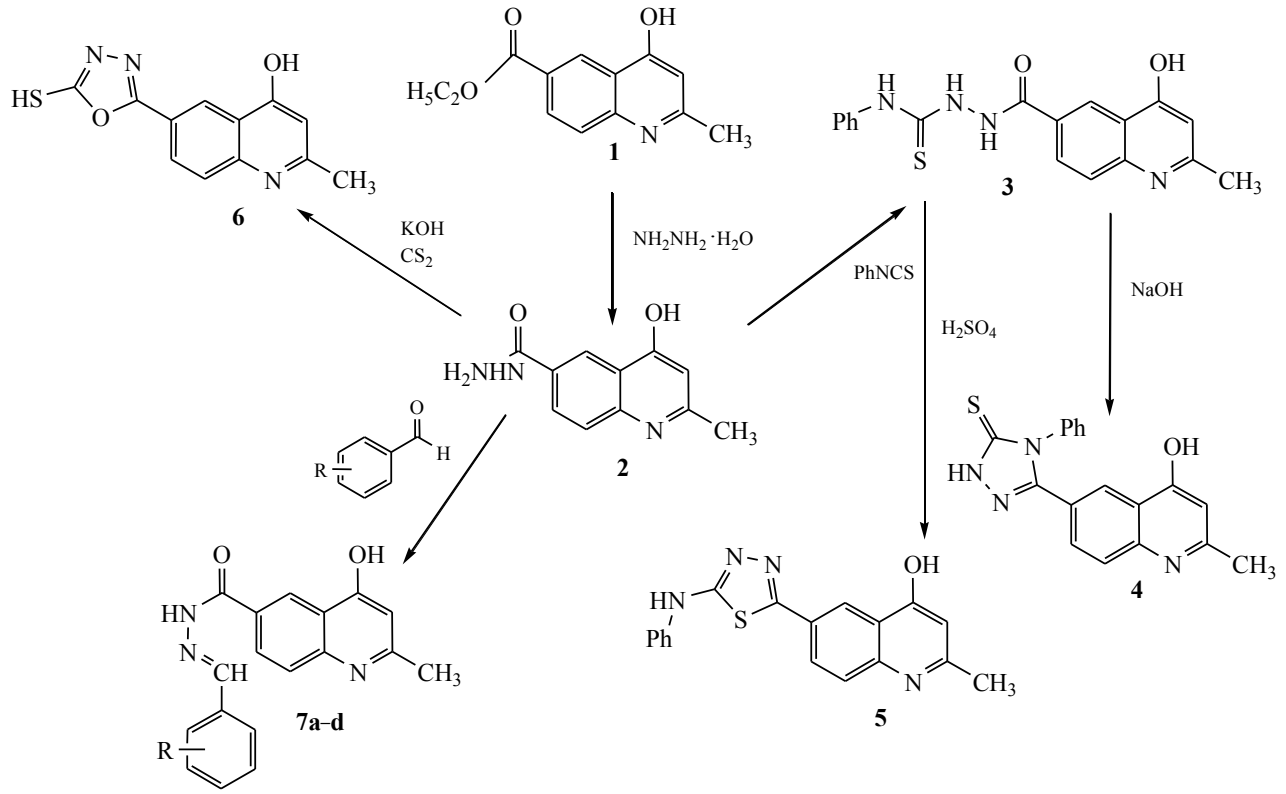
Ключевые слова: хиноли, карбогидразид, гидразингидрат, фенилизотиоцианат, фенилгидразинотиоамид, триазол, тиодиазол, сероуглерод, оксадиазол, основания Шиффа.
DOI: 10.1134/S0514749219020174

Хинолиновый фрагмент присутствует во многих классах биологически активных гетероциклов, некоторые из которых были клинически использованы в качестве противоопухолевых, противогрибковых, антибактериальных и антипротозойных лекарств, а также антинеопластов [1–3]. Разработка лекарств – достаточно сложная задача, к которой до сих пор не хватает подходов и, с точки зрения фармацевтической химии, исследования в сфере синтеза новых активных соединений все еще актуальны. Хинолин и его производные всегда привлекали внимание как синтетиков, так и биохимиков, из-за разнообразия химических и фармакологических свойств. Производные хинолина, распряженные с различными гетероциклами, проявляют сильные антимикобактериальные, противомикробные, противогрибковые, противовоспалительные, противомалярийные свойства [4–10], а так же противоопухолевые действия, нацеленные на различные виды опухолей, такие как топоизомераза I, теломераза, фарназилтрансфераза [11–14].

Принимая во внимание вышесказанное, в настоящей работе мы синтезировали новые производные триазола, тиодиазола, оксадиазола и производные основания Шиффа на базе 4-гидрокси-2-метилхинолин-6-карбогидразида.

В продолжении синтеза биологически активных веществ [15] и для синтеза целевых гетарилхинолинов [16] проведена реакция этил 4-гидрокси-2-метилхинолин-6-карбоксилат **1** с гидразин гидратом. Получены 4-гидрокси-2-метилхинолин-6-карбогидразид **2**, которые были использованы как основные исходные вещества для синтеза перечисленных гетарилхинолинов. Реакция исходного гидразид **2** с фенилизотио-цианатом при кипячении в этаноле в соотношении 1:1 приводит к получению 2-(4-гидрокси-2-метил-хинолин-6-карбонил)-*N*-фенилгидразинкарбо-тиоамиду **3**.

Учитывая функциональные возможности полученных фенилгидразинокарботиоамида **3**, и с целью получения новых типов триазола и тиодиазола, изучена внутримолекулярная циклизация фенилгидразинокарботиоамида **3** под действием 5%-ного NaOH и конц. H_2SO_4. В результате получены 5-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,4-триазоло-3(2*H*)-тион **4** и 2-метил-6-[(5-фениламино)-1,3,4-тиодиазол-2-ил]хинолин-4-ол **5** соответственно.



R = *o*-OH (**a**), *м*-OH (**b**), *n*-OH (**c**), *n*-N(CH$_3$)$_2$ (**d**)

Нами была изучена гетероциклизация карбогидразида **2** с сероуглеродом в присутствии KOH в этаноле с замыканием оксадиазолинового цикла с образованием 2-метил-6-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин-4-ола **6**. Кроме того, взаимодействием **2** с замещенными бензальдегидами в этаноле, получены *N'*-(замещенные бензилиден)-4-гидрокси-2-метилхинолин-6-карбогидразиды **7a–d** (см. схему).

Спектры ЯМР^{1}H регистрировали на приборе Varian Mercury-300 в ДМСО-d_6–CCl_4 (1:3). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (проявитель – пары йода).

4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-карбогидразид (2). Смесь 2.31 г (10 ммоль) соединения **1**, 30 мл этанола и 6 мл 85%-ного гидразин гидрата перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Затем нагревали 0.5 ч 40°C и оставили на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этанолом и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.89 г (87%), т. пл. 320°C. R_f 0.47 (этанол–толуол, 1:1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.45 с (3H, CH$_3$), 4.11 уш.с (2H, NH$_2$), 5.95 уш.с. (1H$_{аром}$), 7.50 д (1H$_{аром}$, *J* 8.7 Гц), 8.05 д.д (1H$_{аром}$, J_1 8.7, J_2 1.9 Гц), 8.75 уш.д (1H$_{аром}$, *J* 2.0 Гц), 11.52 уш.с (1H) и 12.10 с (1H, NH и OH). Найдено, %: C 60.75; H 5.18; N 19.20. $C_{11}H_{11}N_3O_2$. Вычеслено, %: C 60.83; H 5.07; N 19.35.

2-(4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-карбонил)-*N*-фенилгидразинкарботиоамид (3). Смесь 0.42 г (2 ммоль) соединения **2**, 12 мл этанола и 0.27 г (0.25 мл, 2 ммоль) фенилизотиоцианата перемешивали 5–6 ч при кипении. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.67 г (95%), т. пл. > 400°C. R_f 0.67 (этанол–толуол, 1:1.5). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.38 уш.с (3H, CH$_3$), 5.91 уш.с (1H$_{аром}$), 7.07–7.13 м (1H$_{аром}$), 7.25–7.32 м (2H$_{аром}$), 7.50 д (1H$_{аром}$, *J* 8.7 Гц), 7.52–7.57 м (2H$_{аром}$), 8.10 д.д (1H$_{аром}$, J_1 8.7, J_2 1.9 Гц), 8.74 д (1H$_{аром}$, *J* 1.9 Гц), 9.48 ш. (1H), 9.70 уш.с (1H), 10.59 уш.с (1H), 11.52 ш.с (1H 3NH и OH). Найдено, %: C 61.53; H 4.39; N 16.11; S 9.16. $C_{18}H_{16}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 61.36; H 4.54; N 15.91; S 9.09.

5-(4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,4-триазоло-3(2*H*)-тион (4). К 0.352 г (1 ммоль) соединения **3** прибавляли 15 мл 5%-ного раствора NaOH и кипятили 3.5 ч при перемешивании. Затем прибавляли 50 мл воды,

отфильтровали, фильтрат подкисляли до pH ~ 4. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.32 г (95.8 %), т. пл. 351–352°C. R_f 0.65 (этанол–толуол, 1:2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.36 д (3H, CH_3, *J* 0.5 Гц), 5.94 кв (1H$_{аром}$, *J* 0.5 Гц), 7.29–7.35 м (1H$_{аром}$), 7.42–7.44 м (4H$_{аром}$), 7.47–7.52 м (3H$_{аром}$), 8.03 уш.с (1H$_{аром}$), 11.89 ш. (1H) и 14.00 с (1H, NH и OH). Найдено, %: C 64.48; H 4.31; N 16.60; S 9.44. $C_{18}H_{14}N_4OS$. Вычислено, %: C 64.67; H 4.19; N 16.77; S 9.58.

2-Метил-6-[(5-фениламино)-1,3,4-тиодиазол-2-ил]хинолин-4-ол (5). К 0.352 г (1 ммоль) соединения **3** прибавляли 4 мл конц. H_2SO_4 и при комнатной температуре оставляли 3 ч. Затем прибавляли 40 г толченого льда, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.31 г (93 %), т. пл. > 380°C. R_f 0.68 (этанол–толуол, 1:2). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.64 с (3H, CH_3), 6.74 с (1H$_{аром}$), 7.04 т.т (1H$_{аром}$, *J* 7.3, 1.0 Гц), 7.34–7.41 м (2H$_{аром}$), 7.64–7.68 м (2H$_{аром}$), 7.94 д (1H$_{аром}$, *J* 8.8 Гц), 8.40 д.д (1H$_{аром}$, *J* 8.8, 2.0 Гц), 8.45 д (1H$_{аром}$, *J* 2.0 Гц), 10.60 ш.с (1H) и 13.75 ш.с (1H, NH и OH). Найдено, %: C 64.80; H 4.36; N 16.65; S 9.40. $C_{18}H_{14}N_4OS$. Вычислено, %: C 64.67; H 4.19; N 16.77; S 9.58.

2-Метил-6-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-хинолин-4-ол (6). Смесь 0.217 г (1 ммоль) соединения **2**, 20 мл этанола, 0.8 мл CS_2 перемешивали при комнатной температуре 30 мин., затем прибавили 0.014 г (2.5 ммоль) KOH и перемешивали при комнатной температуре 30 мин., затем кипятили 10 ч. После охлаждения прибавляли 20 мл воды, отфильтровали, фильтрат подкисляли до pH ~ 4.0. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.23 г (88.8%), т. пл. 230–231°C. R_f 0.43 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 6.01 с (1H$_{аром}$), 7.66 д (1H$_{аром}$, *J* 8.4 Гц), 8.04 д.д (1H$_{аром}$, *J* 8.4, 2.1 Гц), 8.46 д (1H$_{аром}$, *J* 2.1 Гц), 11.91 ш.с (1H) и 13.68 ш.с (1H, OH и SH). Найдено, %: C 55.45; H 3.58; N 16.38; S 12.19. $C_{12}H_9N_3O_2S$. Вычислено, %: C 55.60; H 3.47; N 16.22; S 12.35.

Соединения (7a–d). Смесь 0.217 г (1 ммоль) соединения **2**, 15 мл этанола и 1 ммоль замещенные бензальдегиды (*орто*-, *мета*-, *пара*-гидроксибензальдегид и *пара*-диметиламинобензальдегид) кипятили 6–7 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

***N'*-[(2-гидроксибензилиден)-4-гидрокси-2-метилхинолин-6-карбогидразид (7a).** Выход 0.29 г (90%), т. пл. 365°C. R_f 0.68 (этанол–толуол, 1:2.5). Найдено, %: C 67.10; H 4.79; N 13.23. $C_{18}H_{15}N_3O_3$. Вычислено, %: C 67.29; H 4.67; N 13.08.

***N'*-[(3-гидроксибензилиден)-4-гидрокси-2-метилхинолин-6-карбогидразид (7b).** Выход 0.31 г (97%), т. пл. 358°C. R_f 0.63 (этанол–толуол, 1:2.5). Найдено, %: C 67.12; H 4.76; N 13.11. $C_{18}H_{15}N_3O_3$. Вычислено, %: C 67.29; H 4.67; N 13.08.

***N'*-[(4-гидроксибензилиден)-4-гидрокси-2-метилхинолин]6-карбогидразид (7c).** Выход 0.28 г (87%), т. пл. 375°C. R_f 0.57 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. 2.38 д (3H, *J* 0.5 Гц, CH_3), 5.91 кв (1H, *J* 0.5 Гц), 6.76–6.81 м (2H$_{аром}$), 7.50–7.57 м (3H$_{аром}$), 8.09 уш.д (1H$_{аром}$, *J* 8.7 Гц), 8.39 с (1H, =CH), 8.67 уш.с (1H$_{аром}$), 9.56 с (1H), 11.55 уш.с (1H), и 11.69 с (1H, NH и 2OH). Найдено, %: C 67.11; H 4.77; N 13.15. $C_{18}H_{15}N_3O_3$. Вычислено, %: C 67.29; H 4.67; N 13.08.

***N'*-[(4-диметиламинобензилиден)-4-гидрокси-2-метилхинолин]6-карбогидразид (7c).** Выход 0.34 г (98%), т. пл. 370°C. R_f 0.49 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. 2.45 уш.с (3H, CH_3), 3.03 с (6H, NCH_3), 6.10 уш.с (1H$_{аром}$), 6.67–6.73 м (2H$_{аром}$), 7.52–7.58 м (2H$_{аром}$), 7.63 уш.д (1H$_{аром}$, *J* 8.7 Гц), 8.15 д.д (1H$_{аром}$, J_1 8.7, J_2 2.1 Гц), 8.36 уш.с (1H$_{аром}$), 8.70 уш.д (1H$_{аром}$, *J* 2.1 Гц), 11.64 уш.с (1H), и 12.10 ш. (1H, NH и OH). Найдено, %: C 68.71; H 5.87; N 16.15. $C_{20}H_{20}N_4O_2$. Вычислено, %: C 68.96; H 5.75; N 16.09.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cortes J.E., Kantarjian H.M., Brummendorf T.H., Kim D.W., Turkina A.G., Shen Z.X., Pasquini R., Khoury H.J., Arkin S., Volkert A., Besson N., Abbas R., Wang J., Leip E., Gambacorti-Passerini C. *Blood*. **2011**, *118*, 4567. doi 10.1182/blood-2011-05-355594
2. Cortes J.E. Kim D.W., Kantarjian H.M., Brümmendorf T.H., Dyagil I., Griskevicius L., Malhotra H., Powell C., Gogat K., Countouriotis A.M., Gambacorti-Passerini C. *J. Clin. Oncol*. **2012**, *30*, 3486. doi 10.1200/JCO.2011.38.7522
3. Musiol R., Jampilek J., Kralova K., Richardson R., Kalinowski D., Podeszwa B., Finster J., Niedbala H.,

Palkaa A. and Polanski J. *Bioorg. Med. Chem*. **2007**, *15*, 1280. doi 10.1016/j.bmc.2006.11.020

4. Eswaran S., Adhikari V.A., Shetty S.N. *Europ. J. Med. Chem*. **2009**, *11*, 4637. doi 1016/j.ejmech.2009.06.031
5. Eswaran S., Adhikari V.A., Pal N.K., Chowdhury I.H. *Europ. J. Med. Chem. Lett*. **2010**, *3*, 1040. doi 10.1016/j.bmcl.2009.12.045
6. Eswaran S., Adhikari V.A., Kumar R.A. *Europ. J. Med. Chem*. **2010**, *3*, 957. doi 10.1016/j.ejmech.2009.11.036
7. Krafts K., Hempelmann K., Skorska-Stania A. *Parasitol Res*. **2012**, *1*, 1. doi 10.1007/s 00436-012-2886-x
8. Feng Y., Lau E., Scortegagna M., Ruller C., De S.K., Barile E., Krajewski S., Aza-Blanc P., Williams R., Pinkerton A.B., Jackson M., Chin L., Pellecchia M., Bosenberg M., Ronai Z.A. *Pigm. Cell Melanoma Res*. **2013**, *26*, 136. doi 10.1111/pcmr.12033
9. Gholap A.R., Toti K.S., Shirazi, F., Kumari R., Bhat M.K., Deshpande M.V., Srinivasan K.V. *Bioorg. Med. Chem*. **2007**, *15*, 6705. doi 10.1016/j.bmc.2007.08.009
10. Bingul M., Tan O., Gardner C.R., Sutton S.K., Arndt G.M., Marshall G.M., Cheung B.B., Kumar N., Black D. S., *Molecules*. **2016**, *21*, 916. doi 10.3390/molecules21070916
11. Kumar S., Bawa S., Gupta H. *Mini-Rev. Med. Chem*. **2009**, 9, 1648. doi 10.2174/138955709791012247
12. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. *CA Cancer J. Clin.* **2014**, *64*, 9. doi 10.3322/caac.21208
13. Adsule S., Barve V., Chen D., Ahmed F., Dou Q.P., Padhye S., Sarkar F.H. *J. Med. Chem*. **2006**, *49*, 7242. doi 10.1021/jm 0607121
14. Shi A., Nguyen T.A., Battina S.K., Rana S., Takemoto D.J., Chiang P.K., Hua D.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2008**, *18*, 3364. doi 10.1016/j.bmcl 2008.04.024
15. Малакян М., Баджинян С., Вартапетян Л., Григорян Д., Егиазарян Д., Аветисян А., Алексанян И., Амбарцумян Л., Саргсян К. *Хим.-фарм ж*. **2009**, *43*, 8. [Malakyan M., Bajinyan S., Vardevanyan L., Grigoryan D., Yeghiazaryan D., Avetisyan A., Aleksanyan I., Hambardzumyan L., Sargsyan K. *Parm. Chem. J*. **2009**, *43*, 7.] doi 10.1007/s11094-009-0220-4
16. Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 233. [Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 226.] doi 10.1134/s 1070428017020142

Synthesis and Some Transformations of 4-Hydroxy-2-methylquinoline-6-carbohydrazide

I. L. Aleksanyan* and L. P. Hambardzumyan

Yerevan State University, 375025, Armenia, Yerevan, ul A. Manukvan 1
**e-mail: ialeksanyan@ysu.am*

Received May 8, 2018
Revised May 25, 2018
Accepted December 11, 2018

The quinoline substituted 6-carbohydrazide was synthesized by the interaction of ethyl 4-hydroxy-2-methylquinoline-6-carboxylate with hydrazinehydrate. The reaction of the carbohydrazide with phenylisothio-cyanate yields phenylhydrazynocarbotioamide. Intramolecular cyclization of phenylhydrazino-carbotioamide in alkaline and acidic media afforded quinolyl-substituted triazole and thiadiazole. The interaction of 6-carbohydrazide with carbon disulfide in an alkaline media yielded a quinolyl substituted 1,3,4-oxadiazole and the interaction same 6-carbohydrazide with substituted benzaldehydes were obtained *N'*-(substituted benzylidenequinoline)-6-carbohydrazides.

Keywords: quinoline, carbotioamide hydrazinehydrate, phenylisothio-cyanate, phenylhydrazynocarbotioamide, triazole, thiadiazol, carbon disulfide, oxadiazole, Schiff base