

УДК 547.831.738

## СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ ЗАМЕЩЕННЫХ В БЕНЗОЛЬНОМ КОЛЬЦЕ 4-(2-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛХИНОЛИН-3-ИЛ)БУТАН-2-ОНОВ

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

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

Поступила в редакцию 8 мая 2018 г.

После доработки 14 мая 2018 г.

Принята к публикации 28 декабря 2018 г.

Синтезированы хинолин замещенные тиазолидины и тиазлидиноны – взаимодействием тиосемикарбазонов замещенных 3-(3-оксобутил)хинолинов с бромацетофеноном и с этиловым эфиром бромуксусной кислоты в условиях реакции модифицированной гетероциклизации.

**Ключевые слова:** хиноли, тиазолидин, тиазлиднон, тиосемикарбазон, 3-(3-оксобутил)хинолин, бромацетофенон, этиловый эфир бромуксусной кислоты.

**DOI:** 10.1134/S0514749219030248

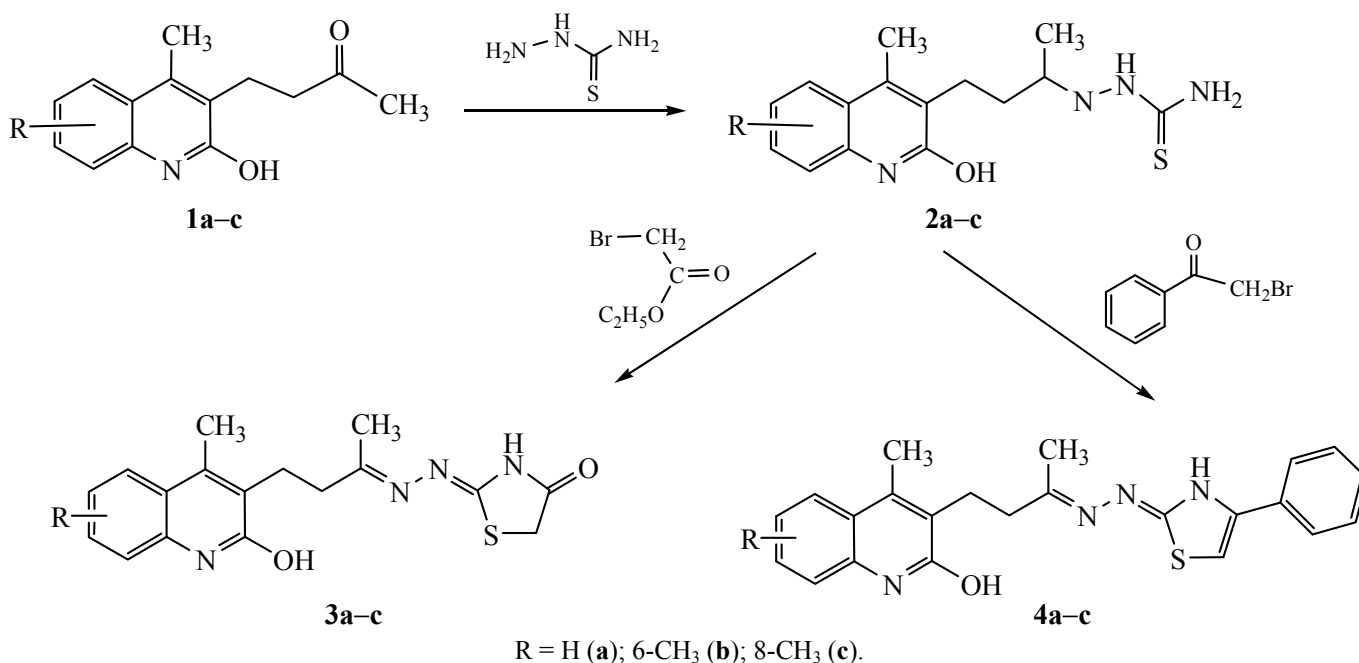
Производные хинолина как синтетического, так и природного происхождения представляют значительный интерес как биологически активные и фармакологически ценные соединения [1]. Химия хинолинов и его производных предмет интенсивного изучения в связи различных интересных биоактивностей, таких как антибактериальные, противогрибковые, противовоспалительные, противомаларийные и противоопухолевые действия [2–8]. Противоопухолевая активность производных хинолина довольно широко, последние были исследованы против многих видов рака, таких как молочной железы, предстательной железы, желудочно-кишечного тракта, толстой кишки и печени [9–12]. Важно отметить, что ряд хинолиновых противораковых препаратов также использовались клинически, включая камптотecin и его аналоги [13, 14] и босутиниб [15, 16].

Известно, что тиосемикарбазоны составляют один из самых универсальных классов соединений, обладающие широким спектром биологических активностей. Соответственно, настоящая работа направлена на разработку и синтез новых тиазолиновых хинолиновых соединений, полученные циклизацией хинолин тиосемикарбазонов на базе ранее полученных нами замещенных в бензольном

кольце 2-гидрокси-4-метил-3-(3-оксобутил)хинолинов (**1a–c**) [17]. Для синтеза целевых гетарилхинолинов проведена реакция **1a–c** с тиосемикарбазидом при кипячении в среде абсолютного этанола в соотношении 1:1. Установлено, что в результате реакции образуются тиосемикарбазоны (**2a–c**) в виде *син*- и *анти*-изомеров в соотношении 1:3. Соединения **2a–c** конденсируются с этиловым эфиром монобромуксусной кислоты и бромацетофеноном в присутствии ацетата натрия с замыканием 4-тиазолидинового и 4-фенилтиазолидинового цикла и образованием хинолил замещенных тиазолидинонов (**3a–c**) и тиазолидинонов (**4a–c**) (см. схему).

Спектры ЯМР<sup>1</sup>H регистрировали на приборе Varian Mercury-300 в ДМСО-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub> (1:3). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (проявитель – пары йода).

**Тиосемикарбазоны замещенных в бензольном кольце 2-гидрокси-3-(3-оксобутил)-4-метилхинолинов (2a–c).** получили аналогично [18]. Смесь 5 ммоль соединения **1a–c** [17]. 20 мл этанола и 0.455 г (5 ммоль) тиосемикарбазида кипятили 3 ч при перемешивании. После охлаждения



полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом.

**Тиосемикарбазон 4-(2-гидрокси-4-метилхинолин-3-ил)бутан-2-она (2a).** Выход 0.98 г (98%), т.пл. 235°C,  $R_f$  0.57 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: (Смесь двух изомеров – 1:3, *син*- и *анти*-), 2.01 и 2.06 с (2.25H и 0.75H, CH<sub>3</sub>), 2.38–2.45 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.45 и 2.51 с (2.25H и 0.75H, CH<sub>3</sub>), 2.76–2.84 и 2.88–2.95 м (0.5H и 1.5H, CH<sub>2</sub>), 7.05–7.16 м (1H<sub>аром</sub>), 7.24–7.40 м (3H<sub>аром</sub> и NH<sub>2</sub>), 7.59–7.69 м (1H<sub>аром</sub>), 7.81 м (1H, NH<sub>2</sub>), 9.64 и 10.54 с (0.75H и 0.25H, NH), 11.58 и 12.10 9.30 с (0.75H и 0.25H, NH). Найдено, %: С 59.79; Н 5.77; N 18.36; S 10.72. С<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 59.60; Н 5.96; N 18.54; S 10.60.

**Тиосемикарбазон 4-(2-гидрокси-4,6-диметилхинолин-3-ил)бутан-2-она (2б).** Выход 1.47 г (93%), т.пл. 230°C,  $R_f$  0.55 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: С 60.61; Н 6.50; N 17.89; S 10.01. С<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 60.76; Н 6.33; N 17.72; S 10.13.

**Тиосемикарбазон 4-(2-гидрокси-4,8-диметилхинолин-3-ил)бутан-2-она (2с).** Выход 1.52 г (96%), т.пл. 231–232°C,  $R_f$  0.56 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: С 60.88; Н 6.20; N 17.61; S 10.24. С<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 60.76; Н 6.33; N 17.72; S 10.13.

**Замещенные в бензольном кольце 2-гидрокси-3-{3-[тиазол-4-он-2(3H)-илиденгидразоно]бутил}-4-метилхинолины (3a–c).** Смесь 1 ммоль соедине-

ния **2a–c**, 10 мл абс. этанола, 0.246 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.22 г, 0.15 мл (1.3 моль) этилового эфира бромуксусной кислоты кипятили 4–5 ч при перемешивании. После охлаждения полученные осадки отфильтровывали, промывали этанолом и сушили.

**2-Гидрокси-3-{3-[тиазол-4-он-2(3H)-илиденгидразоно]бутил}-4-метилхинолин (3a).** Выход 0.32 г (93%), т.пл. 249–250°C,  $R_f$  0.56 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.04 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.40–2.47 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.88–2.95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.63 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 7.05–7.11 м (1H<sub>аром</sub>), 7.25–7.36 м (2H<sub>аром</sub>), 7.60–7.64 м (1H<sub>аром</sub>), 11.53 уш.с (2H, NH, OH): ЯМР <sup>13</sup>C (75.465 МГц, ДМСО–CCl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м.д.: 14.36, 17.18, 23.52, 32.26, 36.80, 38.94, 39.21, 39.49, 39.77, 40.05, 95.49, 115.09, 119.85, 120.64, 12.69, 123.57, 123.77, 128.21, 130.35, 137.19, 141.20, 161.22, 164.50: Найдено, %: С 59.76; Н 5.51; N 16.29; S 9.48. С<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 59.63; Н 5.30; N 16.36; S 9.36.

**2-Гидрокси-3-{3-[тиазол-4-он-2(3H)-илиденгидразоно]бутил}-4,6-диметилхинолин (3б).** Выход 0.34 г (96%), т.пл. 262°C,  $R_f$  0.60 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: С 60.46; Н 5.51; N 15.88; S 8.81. С<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 60.65; Н 5.66; N 15.72; S 9.00.

**2-Гидрокси-3-{3-[тиазол-4-он-2(3H)-илиденгидразоно]бутил}-4,8-диметилхинолин (3с).** Выход 0.32 г (91%), т.пл. 259°C,  $R_f$  0.57 (этанол–

толуол, 1:4). Найдено, %: С 60.49; Н 5.54; N 15.85; S 8.86. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 60.65; Н 5.66; N 15.72; S 9.00.

**Замещенные в бензольном кольце 2-гидрокси-3-{3-[4-фенилтиазол-2(3H)-илиденгидразоно]бутил}-4-метилхинолины (4a-c).** Смесь 1 ммоль соединения **2a-c**, 10 мл абс. этанола, 0.246 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.199 г (1 ммоль) бром-ацетофенона кипятили 4–5 ч при перемешивании. После охлаждения полученные осадки отфильтровывали, промывали этанолом и сушили.

**2-Гидрокси-3-{3-[4-фенилтиазол-2(3H)-илиденгидразоно]бутил}-4-метилхинолин (4a).** Выход 0.39 г (96%), т.пл. 240–241°C, R<sub>f</sub> 0.65 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: С 68.80; Н 5.68; N 14.04; S 8.10. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 68.63; Н 5.51; N 13.92; S 7.97.

**2-Гидрокси-3-{3-[4-фенилтиазол-2(3H)-илиденгидразоно]бутил}-4,6-диметилхинолин (4b).** Выход 0.38 г (92%), т.пл. 248–249°C, R<sub>f</sub> 0.61 (этанол–толуол, 1:3). (Смесь двух изомеров – 1:3, *син*- и *анти*-). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.02 и 2.09 с (2.25H и 0.75H, CH<sub>3</sub>), 2.38–2.45 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.40 и 2.41 с (2.25H и 0.75H, CH<sub>3</sub>), 2.47 и 2.53 с (2.25H и 0.75H, CH<sub>3</sub>), 2.83–2.96 м (2H, CH<sub>2</sub>), 6.87 и 6.88 с (0.25H и 0.75 H, =CH), 7.15–7.24 м (3H<sub>аром</sub>), 7.29–7.36 м (2H<sub>аром</sub>), 7.40 и 7.47 уш.с (0.75H и 0.25H, аром), 7.76–7.82 м (2H<sub>аром</sub>), 10.46 и 11.29 уш.с (0.75H и 0.25H, OH), 11.46 и 12.05 уш.с (0.75H и 0.25H, NH). Найдено, %: С 69.10; Н 5.96; N 13.38; S 7.63. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 69.20; Н 5.81; N 13.45; S 7.70.

**2-Гидрокси-3-{3-[4-фенилтиазол-2(3H)-илиденгидразоно]бутил}-4,8-диметилхинолин (4c).** Выход 0.37 г (90%), т.пл. 205–206°C, R<sub>f</sub> 0.62 (этанол–толуол, 1:4). Найдено, %: С 69.36; Н 5.69; N 13.29; S 7.82. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 69.20; Н 5.81; N 13.45; S 7.70.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eicher T., Hauptmann, S. The Chemistry of Heterocycles. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2nd ed, **2003**, 316–336. doi 10.1002/352760183X

2. Chen Y.L., Huang, C.J., Huang Z.Y., Tseng C.H., Chang F.S., Yang S.H., Lin S.R., Tzeng C.C., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3098. doi 10.1016/j.bmc.2005.12.019
3. Chen Y.L., Zhao Y.L., Lu C.M., Tzeng C.C., Wang J.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4373. doi 10.1016/j.bmc.2006.02.039
4. Feng Y., Lau E., Scortegagna M., Ruller C., De S.K., Barile E., Krajewski S., Aza-Blanc P., Williams R., Pinkerton A.B., et al. *Pigm. Cell Melanoma Res.* **2013**, *26*, 136. doi 10.1111/pcmr.12033
5. Gholap A.R., Toti K.S., Shirazi F., Kumari R., Bhat M.K., Deshpande M.V. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6705. doi 10.1016/j.bmc.2007.08.009
6. Krafts K., Hempelmann E., Skorska-Stania A. *Parasitol. Res.* **2012**, *111*, 1. doi 10.1007/s00436-012-2886-x
7. Faydy M. El., Djassinra T., Haida S., Rbaa M., Ounine K., Kribii A., Lakhriss B. *JMES*, **2017**, *8*, 3855.
8. Bingul M., Tan O., Gardner Ch.R., Sutton S.K., Arndt G.M., Marshall G.M., Cheung B.B., Kumar N., Black St.C.D., *Molecules.* **2016**, *21*, 916. doi 10.3390/molecules21070916
9. 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/jm0607121
10. Nakamura T., Oka M., Aizawa K., Soda H., Fukuda M., Terashi K., Ikeda K., Mizuta Y., Noguchi Y., Kimura Y., et al. *Biochem. Bioph. Res. Co.* **1999**, *255*, 618. doi 10.1006/bbrc.1999.0245
11. Reddy B.S., Rivenson A. *Cancer Res.* **1993**, *53*, 3914.
12. 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
13. Wall M.E., Wani M.C., Cook C.E., Palmer K.H., McPhail A.T., Sim G.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888. doi 10.1021/ja00968a057
14. Sawada S., Okajima S., Aiyama R., Nokata K.I., Furuta T., Yokokura T., Sugino E., Yamaguchi K., Miyasaka T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1446. doi 10.1248/cpb.39.1446
15. 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
16. Cortes J.E., Kim D.-W., Kantarjian H.M., Brümendorf T.H., Dyagil I., Griskevicius L., Malhotra. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 3486. doi 10.1200/JCO.2011.38.7522
17. Гюльбудагян Л.В., Алексанян И.Л. и Аветисян А.А. *Арм. Хим. Жур.* **1994**, *47*, 46.
18. Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1062. [Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1046.] doi 10.1134/S1070428015070301

# Synthesis on Base of Thiosemicarbazons of 4-(2-Hydroxy-4-methylhinolin-3-yl)butan-2-ones Substituted in Benzene Ring

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

*Yerevan State University, 375025, Armenia, Yerevan, ul. Aleka Manukyana 1*

*\*e-mail: ialeksanyan@ysu.am*

Received June 15, 2018

Revised June 18, 2018

Accepted August 4, 2018

The quinoline substituted thiazolidines and thiazlidinones are synthesized by the interaction of the thiosemicarbazones of the substituted 3-(3-oxobutyl)quinolines with bromoacetophenone and ethyl bromoacetate under the conditions of the modified heterocyclization reaction.

**Keywords:** quinoline, thiazolidine, thiazlidinone thiosemicarbazone, 3-(3-oxobutyl)quinoline, bromoacetophenone, ethyl bromoacetate