

СИНТЕЗ НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА БАЗЕ ЗАМЕЩЕННЫХ В БЕНЗОЛЬНОМ КОЛЬЦЕ 2-[(2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ИЛ)СУЛЬФАНИЛ]-АЦЕТОГИДРАЗИДОВ

© 2020 г. И. Л. Алексанян*, Л. П. Амбарцумян

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

Поступила в редакцию 28 августа 2019 г.
После доработки 17 декабря 2019 г.
Принята к публикации 17 декабря 2019 г.

Рассмотрены новые разработки в области химии производных хинолина, на базе замещенных в бензольном кольце 2-[(2-метилхинолин-4-ил)сульфанил]ацетогидразидов синтезированы комбинированные гетероциклические системы оксадиазолов, диоксоизоиндолинов с хинолиновым каркасом и основания Шиффа.

Ключевые слова: хинолин, ацетогидразид, гидразингидрат, карбогидразид, основания Шиффа, диоксоизоиндолин, сероуглерод, оксадиазол, фталевый ангидрид, замещенные бензальдегиды.

DOI: 10.31857/S0514749220020147

Хинолин и его комбинированные гетероциклические производные представляют собой важный класс соединений для разработки новых лекарственных средств на основании различных тестов фармакологической активности [1]. С этой точки зрения уделяют повышенное внимание синтезу производных хинолина в качестве целевых структур. Известны производные хинолинов, которые обладают широким спектром биологической активности: противоопухолевой, антибактериальной, антимикробной, противосудорожной, противовоспалительной, сердечно-сосудистой и др. [2–8]. С другой стороны, в настоящее время появился

широкий интерес к соединениям, содержащим оксадиазольный каркас, благодаря их уникальной химической структуре и широкому спектру биологических свойств [9]. Гибриды обеих групп могут представлять новые интересные гетероциклические системы с широким спектром фармакологической активности [10, 11].

В настоящей работе нами синтезированы новые производные 1,3,4-оксадиазолов, 1,3-диоксоизоиндолинов и производные оснований Шиффа на базе замещенных в бензольном кольце 2-[(2-метилхинолин-4-ил)сульфанил]ацетогидразидов **1a–c**.

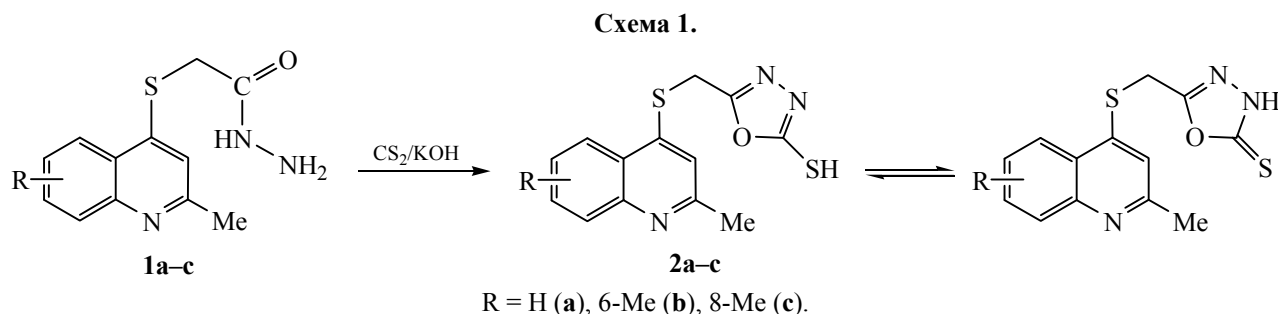
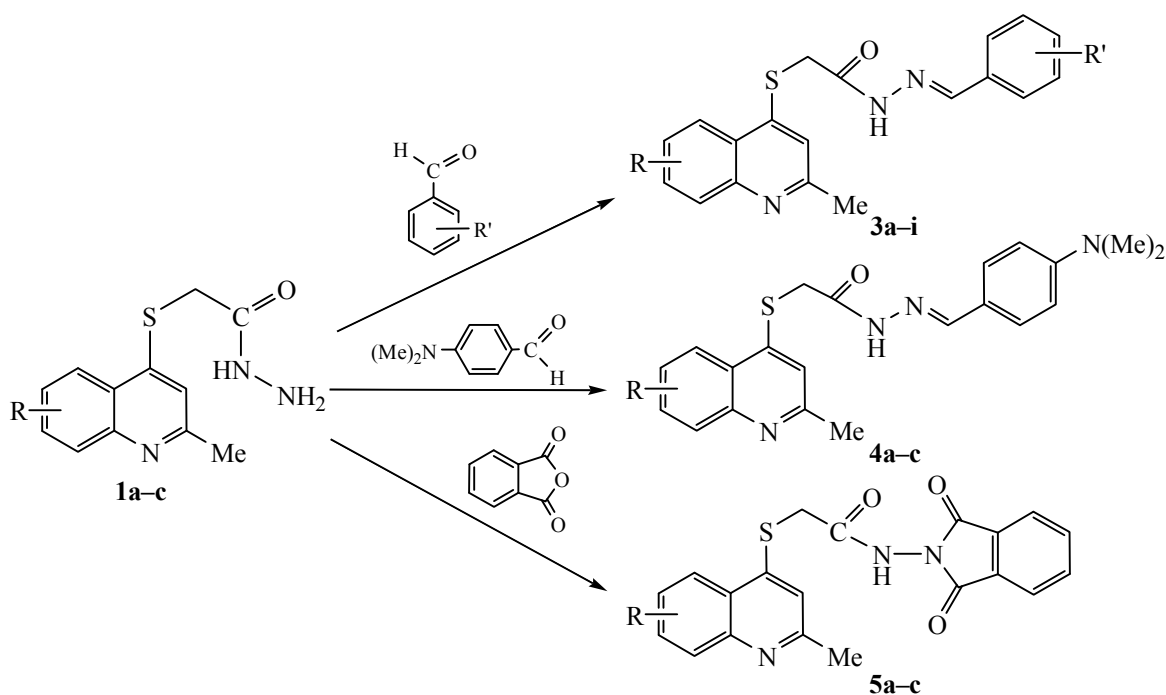


Схема 2.



В продолжение синтеза биологически активных веществ [12] и для синтеза целевых гетарилхинолинов [13] проведена реакция замещенных в бензольном кольце карбогидразидов **1a–c** с сероуглеродом в присутствии KOH в этаноле с замыканием оксадиазолинового цикла с образованием соответствующих 5-[(2-метилхинолин-4-илтио)метил]-1,3,4-оксадиазоло-2(3H)-тионов **2a–c** (схема 1).

Реакция исходных гидразидов **1a–c** с замещенными бензальдегидами в этаноле при кипячении приводит к получению замещенных в бензольном кольце N'-(гидроксидбензилиден)-2-(2-метилхинолин-4-илтио)ацетогидразидов **3a–c** и N'-(4-диметиламинобензилиден)-2-(2-метилхинолин-4-илтио)ацетогидразидов **4a–c**. Кроме того, взаимодействием **1a–c** с фталевым ангидридом в диоксане при кипячении получены соответствующие N'-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(2-метилхинолин-4-илтио)ацетамиды **5a–c** (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Varian Mercury-300 (Германия) в ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3. ИК спектры исследуемых систем регистрированы с помощью ИК спектрометра с Фурье

преобразования на приборе Nicolet/FT-IR NEXUS (США). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах ALUGRAM[®] XtraSIL G UV₂₅₄ (Германия) (проявитель – пары йода). Все реакции были проведены в свежеперегранных растворителях, а реактивы приобретаны через Merck KGaA, Дармштадт, Германия и/или ее филиалы.

Соединения 2a–c (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения **1a–c** [13], 20 мл этанола, 0.8 мл CS₂ перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем добавили 0.014 г (2.5 ммоль) KOH и перемешивали при комнатной температуре еще 30 мин, затем кипятили 10 ч. После охлаждения прибавляли 20 мл воды, отфильтровывали, фильтрат подкисляли до pH 4.5–5.0. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода.

5-[(2-Метилхинолин-4-илтио)метил]-1,3,4-оксадиазоло-2(3H)-тион (2a). Выход 0.24 г (83%), т.пл. 260–261°C, R_f 0.56 (этанол–толуол, 1:4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1175 (C=S). Найдено, %: C 53.74; H 3.98; N 14.31; S 22.20. C₁₃H₁₁N₃OS₂. Вычислено, %: C 53.98; H 3.80; N 14.53; S 22.14.

5-[(2,6-Диметилхинолин-4-илтио)метил]-1,3,4-оксадиазоло-2(3H)-тион (2b). Выход 0.26 г

(86%), т.пл. 230–231°C, R_f 0.55 (этанол–толуол, 1:4). Найдено, %: С 55.60; Н 4.18; N 13.78; S 21.20. $C_{14}H_{13}N_3OS_2$. Вычислено, %: С 55.44; Н 4.29; N 13.86; S 21.12.

5-[(2,8-Диметилхинолин-4-илтио)метил]-1,3,4-оксадиазоло-2(3H)-тион (2с). Выход 0.27 г (89%), т.пл. 201–202°C, R_f 0.69 (этанол–толуол, 1:4). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.69 с (3H, CH_3), 2.72 уш.с (3H, CH_3), 4.49 с (2H, SCH_2), 7.35 д.д (1H_{аром}, J 8.3, 7.1 Гц), 7.43 уш.с (1H_{аром}), 7.49 д (1H_{аром}, J 7.1 Гц), 7.86 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 14.00 уш.с (1H, SH). Найдено, %: С 55.50; Н 4.38; N 13.98; S 21.00. $C_{14}H_{13}N_3OS_2$. Вычислено, %: С 55.44; Н 4.29; N 13.86; S 21.12.

Соединения 3а–i (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения **1а–с** [13], 6 мл этанола и 0.122 г (1 ммоль) гидроксибензальдегида (*орто*-, *мета*-, *пара*-) кипятили 5–6 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Затем осадок растворяли в разбавленной щелочи. Полученный раствор отфильтровывали, фильтрат подкисляли до pH 5.5–6. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой.

N'-(2-Гидроксибензилиден)-2-(2-метилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (3а). Выход 0.33 г (95%), т.пл. 201–202°C. R_f 0.55 (этанол–толуол, 1:6). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: (смесь двух *син*- и *анти*-изомеров, 1:1) 2.63 и 2.67 с (1.5H и 1.5H, CH_3), 3.95 и 4.26 с (1H и 1H, SCH_2), 6.80–6.91 м (2H_{аром}), 7.16–7.25 м (1H_{аром}), 7.34–7.38 м (0.5H_{аром}), 7.41 с (1H_{аром}), 7.42–7.51 м (1H_{аром}), 7.55–7.68 м (1.5H_{аром}), 7.83–7.90 м (1H_{аром}), 8.03–8.08 м (1H_{аром}), 8.29 и 8.37 с (0.5H и 0.5H, N=CH), 9.86 и 11.05 уш.с (0.5H и 0.5H, OH), 11.59 и 11.83 уш.с (0.5H и 0.5H, NH). Найдено, %: С 65.10; Н 4.78; N 11.78; S 9.01. $C_{19}H_{17}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 64.96; Н 4.84; N 11.97; S 9.12.

N'-(2-Гидроксибензилиден)-2-(2,6-диметилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (3б). Выход 0.34 г (94%), т.пл. 207–208°C, R_f 0.52 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: С 65.82; Н 5.51; N 11.76; S 8.59. $C_{20}H_{21}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 65.75; Н 5.75; N 11.51; S 8.77.

N'-(2-Гидроксибензилиден)-2-(2,8-диметилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (3с). Выход 0.33 г (92%), т.пл. 198–199°C, R_f 0.55 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: С 65.62; Н 5.91; N 11.39; S 8.89. $C_{20}H_{21}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 65.75; Н 5.75; N 11.51; S 8.77.

N'-(3-Гидроксибензилиден)-2-(2-метилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (3д). Выход 0.34 г (96%), т.пл. 250–251°C, R_f 0.52 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: С 65.12; Н 4.76; N 12.11; S 9.21. $C_{19}H_{17}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 64.96; Н 4.84; N 11.97; S 9.12.

N'-(3-Гидроксибензилиден)-2-(2,6-диметилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (3е). Выход 0.33 г (90%), т.пл. 274–275°C, R_f 0.43 (этанол–толуол, 1:4). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: (смесь двух *син*- и *анти*-изомеров, 2:3), 2.43–2.56 м (5H, CH_3), 2.56–2.62 м (1H, CH_3), 4.05 и 4.43 с (0.80H и 1.20H, SCH_2), 6.78–6.88 м (1H_{аром}), 7.04–7.18 м (2H_{аром}), 7.19–7.28 м (1H_{аром}), 7.31–7.42 м (1H_{аром}), 7.52–7.59 м (1H_{аром}), 7.74–7.83 м (2H_{аром}), 7.98 и 8.13 с (0.6H и 0.4H, N=CH), 9.55–9.62 м (1H, OH), 11.61 и 11.74 с (0.6H и 0.4H, NH). Найдено, %: С 65.62; Н 5.53; N 11.74; S 8.60. $C_{20}H_{21}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 65.75; Н 5.75; N 11.51; S 8.77.

N'-(3-Гидроксибензилиден)-2-(2,8-диметилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (3ф). Выход 0.32 г (88%), т.пл. 207–208°C, R_f 0.52 (этанол–толуол, 1:4). Найдено, %: С 65.72; Н 5.91; N 11.40; S 8.63. $C_{20}H_{21}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 65.75; Н 5.75; N 11.51; S 8.77.

N'-(4-Гидроксибензилиден)-2-(2-метилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (3г). Выход 0.33 г (93%), т.пл. 251–252°C. R_f 0.67 (этанол–толуол, 1:2). Найдено, %: С 65.11; Н 4.77; N 11.78; S 9.22. $C_{19}H_{17}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 64.96; Н 4.84; N 11.97; S 9.12.

N'-(4-Гидроксибензилиден)-2-(2,6-диметилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (3h). Выход 0.36 г (99%), т.пл. 274–275°C, R_f 0.56 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: (смесь двух *син*- и *анти*-изомеров, 1:4): 2.54 и 2.55 уш.с (0.6H и 2.4H, CH_3), 2.57 и 2.63 с (0.6H и 2.4H, CH_3), 3.88 и 4.25 с (0.4H и 1.6H, SCH_2), 6.74–6.81 м (2H_{аром}), 7.33 и 7.38 с (0.8H и 3.2H, 4H_{аром}), 7.41–7.53 м (3H_{аром}), 7.75 и 7.79 д (0.2H и 0.8H, 1H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.79 уш.с (1H_{аром}), 7.92 и 8.10 с (0.2H и 0.8H, 1H, N=CH), 9.50 и 9.51 уш.с (0.2H и 0.8H, 1H, OH), 11.32 и 11.37 уш.с (0.2H и 0.8H, 1H, NH). Найдено, %: С 65.62; Н 5.88; N 11.54; S 8.89. $C_{20}H_{21}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 65.75; Н 5.75; N 11.51; S 8.77.

N'-(4-Гидроксибензилиден)-2-(2,8-диметилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (3i). Выход 0.31 г (85%), т.пл. 248–249°C, R_f 0.65 (этанол–толуол, 1:1.5). Найдено, %: С 65.83; Н 5.61; N 11.69; S 8.63.

$C_{20}H_{21}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 65.75; Н 5.75; N 11.51; S 8.77.

Соединения 4a–c (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения **1a–c** [13], 6 мл этанола и 0.149 г (1 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида кипятили 6 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Затем осадок растворяли в разбавленной кислоте, полученный раствор отфильтровывали и фильтрат подщелачивали до pH 8–8.5. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой.

N'-(4-Диметиламинобензилиден)-2-(2-метилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (4a). Выход 0.34 г (90%), т.пл. 203–204°C, R_f 0.62 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: С 66.83; Н 5.63; N 14.69; S 8.63. $C_{21}H_{22}N_4OS$. Вычислено, %: С 66.67; Н 5.82; N 14.8; S 8.46.

N'-(4-Диметиламинобензилиден)-2-(2,6-диметилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (4b). Выход 0.35 г (93%), т.пл. 206–207°C, R_f 0.61 (этанол–толуол, 1:3). Найдено, %: С 67.51; Н 6.00; N 14.49; S 8.33. $C_{22}H_{24}N_4OS$. Вычислено, %: С 67.35; Н 6.12; N 14.28; S 8.16.

N'-(4-Диметиламинобензилиден)-2-(2,8-диметилхинолин-4-илтио)ацетогидразид (4c). Выход 0.36 г (95%), т.пл. 216–217°C, R_f 0.67 (этанол–толуол, 1:3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: (смесь двух *син*- и *анти*-изомеров, 2:3) 2.56 с (2H, CH_3), 2.63 с (1H, CH_3), 2.65–2.70 м (3H, $N=C-CH_3$), 2.93–3.00 м (6H, NCH_3), 4.01 и 4.40 с (0.80H и 1.20 H, SCH_2), 6.74 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.38–7.63 м (5H_{аром}), 7.85–7.92 м (1H_{аром}), 7.93 и 8.07 с (0.6H и 0.4H, $CH=N$), 11.38 и 11.48 с (0.4H и 0.6H, NH). Найдено, %: С 67.28; Н 6.41; N 14.13; S 8.02. $C_{22}H_{24}N_4OS$. Вычислено, %: С 67.35; Н 6.12; N 14.28; S 8.16.

Соединения 5a–c (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения **1a–c** [13], 15 мл диоксана и 0.18 г (1.2 ммоль) фталевого ангидрида кипятили 7 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали диоксаном и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода.

N'-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(2-метилхинолин-4-илтио)ацетамид (5a). Выход 0.34 г (90%), т.пл. 220–221°C, R_f 0.54 (этанол–толуол, 1:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.72 с (3H, CH_3), 4.11 с (2H, SCH_2), 6.49 с (1H_{аром}), 7.39 м (8H_{аром}), 10.5 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 63.83; Н 3.73; N

11.31; S 8.63. $C_{20}H_{15}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 63.66; Н 3.98; N 11.14; S 8.49.

N'-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(2,6-диметилхинолин-4-илтио)ацетамид (5b). Выход 0.34 г (87%), т.пл. 228–229°C, R_f 0.52 (этанол–толуол, 1:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.49 с (3H, CH_3), 2.53 с (3H, $N=C-CH_3$), 4.16 с (2H, SCH_2), 7.42 с (1H_{аром}), 7.46–7.64 м (3H_{аром}), 7.75–7.98 м (4H_{аром}), 12.99 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 64.23; Н 4.51; N 13.53; S 8.02. $C_{21}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 64.45; Н 4.35; N 13.30; S 8.18.

N'-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-2-(2,8-диметилхинолин-4-илтио)ацетамид (5c). Выход 0.36 г (92%), т.пл. 210–211°C, R_f 0.58 (этанол–толуол, 1:1). Найдено, %: С 64.63; Н 4.51; N 13.19; S 8.41. $C_{21}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 64.45; Н 4.35; N 13.30; S 8.18.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar S., Bawa S. and Gupta H. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2009**, *14*, 1648–1654. doi 10.2174/138955709791012247
2. Arancibia R., Dubar F., Pradines B., Forfar I., Dive D., Hugo A., Klahn A., Biot Ch. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8085–8091. doi 10.1016/j.bmc.2010.09.005
3. Mostafa M.G., Mansour S.A., Mohammed S.A., Yassin M.N., and Abdullh A.A. *Chem. Central J.* **2016**, *10*, 18. doi 10.1186/s13065-016-0164-1
4. Mostafa S., Hussein A., Abdel-Hamid N., Kafafy Samia G., Abdel-Moty O.M., Abou-Ghadir F. *Acta Pharm.* **2009**, *59*, 365–382. doi 10.2478/v10007-009-0033-8
5. Denny W.A., Wilson W.R., Ware D.C., Atwell G.J., Milbank J.B., Stevenson R.J. Пат. US 2004/O1381.95 A1 (**2004**). США. *C.A.* **2006** US 7064117 B2.
6. Solomon V.R., Lee C.H.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1563–1572. doi 10.1016/j.bmc.2010.01.001
7. Mahamoud A., Chevalier J., Davin-Regli A., Barbe J., Pages J.M. *Curr. Drug Targ.* **2006**, *7*, 843–847. doi 10.2174/138945006777709557
8. Kumar A., Srivastava K., Kumar R., Puri S.K., Chauhan P.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7059–7063. doi 10.1016/j.bmcl.2010.09.107
9. Vaidya A, Jain Sh., Jain P, Jain P., Tiwari N., Jain R., Jain R., Jain A.K., Agrawal R.K. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2016**, *16*, 825–845. doi 10.2174/1389557516666160211120835

10. Fershtat L.L., Kulikov A.S., Ananyev I.V., Struchkova M.I., Makhova N.N. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 102–108. doi 10.1002/jhet.1940
11. Mhaske P.C., Shelke S.H., Gadge K., Shinde A. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 129–134. doi 10.1002/jhet.2393
12. Малакян М.Г., Баджинян С.А., Вартапетян Л.А., Григорян Д.С., Егиазарян Д.Э., Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П., Саргсян К.С. *Хим.-фарм. ж.* **2009**, *43*, 8–11. [Malakyan M.G., Vajinyan S.A., Vardevanyan L.A., Grigoryan D.S., Yeghiazaryan D.E., Avetisyan A.A., Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P., Sargsyan K.S. *Parm. Chem. J.* **2009**, *43*, 7–10.] doi 10.1007/s11094-009-0220-4
13. Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 233–236. [Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 226–230.] doi 10.1134/S1070428017020142

Synthesis of New Combined Heterocyclic Systems on The Base of Substituted in The Benzene Ring 2-[(2-Methylquinolin-4-yl)sulfanyl]acetohydrazides

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

Yerevan State University, 375025, Republic of Armenia, Yerevan, ul. Aleka Manukyan 1

*e-mail: ialeksanyan@ysu.am

Received June 26, 2019; revised November 27, 2019; accepted November 27, 2019

New developments in the field of chemistry of quinoline derivatives are considered, and on the basis of substituted in the benzene ring 2-[(2-methylquinolin-4-yl)sulfanyl]acetohydrazides, combined heterocyclic systems of oxadiazoles, dioxoisindolines with a quinoline moiety and Schiff base are synthesized.

Keywords: quinoline, acetohydrazide, hydrazine hydrate, carbohydrazide, Schiff bases, dioxoisindoline, carbon disulfide, oxadiazole, phthalic anhydride, substituted benzaldehydes