

СИНТЕЗ ОСНОВАНИЙ ШИФФА И ИЗОИНДОЛИЛ-, А ТАКЖЕ ФЕНИЛТИАЗОЛИЛ- И ТИАЗОЛИНИНИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ ХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ 2-МЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ-6-АМИНОХИНОЛИНА

© 2022 г. И. Л. Алексанян*, Л. П. Амбарцумян

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

Поступила в редакцию 20.01.2022 г.
После доработки 20.04.2022 г.
Принята к публикации 26.04.2022 г.

Осуществлено взаимодействие 2-метил-4-гидрокси-6-аминохинолина с *o*-гидроксибензальдегидом, фталевым ангидридом, а также фенилизотиоцианатом и роданидом аммония. В результате получены 6-[(2-гидроксибензилиден)амино]-2-метилхинолин-4-ол, 2-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)изоиндолин-1,3-дион, 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-3-фенилтиомочевина и 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевина. Гетероциклизация последней с этиловым эфиром бромуксусной кислоты и с бромацетофеноном привела к 2-[(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)имино]тиазолидин-4-онам и 2-метил-6-[(4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)амино]хинолин-4-олам соответственно.

Ключевые слова: хинолин, тиомочевина, фенилтиомочевина, аминохинолин, фенилизотиоцианат, ангидрид фталевой кислоты, бромацетофенон, этиловый эфир бромуксусной кислоты, изоиндолин, тиазолидин

DOI: 10.31857/S0514749222100081, **EDN:** JWAPMI

ВВЕДЕНИЕ

Хинолин и его производные составляют важный класс гетероциклических соединений для поиска новых лекарственных средств. Хинолин является привлекательным каркасом, который выступает в качестве конструктивного звена для разработки новых лекарственных препаратов, в том числе и для лечения COVID-19 [1–6]. Хинолиновое ядро обуславливает широкий спектр биологической активности [7–9]: антибактериальной, противогрибковой, противомикробной, противовирусной, антипротозойной, противомалярийной, противоопухолевой, сердечнососудистой, психотропной, антиоксидантной, противосудорожной, обезболивающей, противовоспалительной, противоглистной и др. [8]. Разработаны многочисленные способы синтеза хинолина и его производных. Целью настоящей работы являлся

синтез новых пятичленных конденсированных соединений хинолина, полученных циклизацией производных хинолина, синтезированных на основе 2-метил-4-гидрокси-6-аминохинолина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение синтеза биологически активных веществ в настоящей работе нами синтезированы новые производные изоиндолин-1,3-диона, тиазолидинона и тиазолидина с хинолиновым кольцом и основания Шиффа на базе 6-аминохинолина. Реакция исходного аминохинолина (1) с *o*-гидроксибензальдегидом в этаноле при кипячении приводит к получению 6-[(2-гидроксибензилиден)амино]-2-метилхинолин-4-ола (2). Взаимодействие соединения 1 с фталевым ангидридом в среде смеси диоксан–уксусная кислота в соотношении 5:1 при кипячении приводит к получению

2-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)изоиндолин-1,3-диона (**3**). В продолжение синтеза биологически активных веществ и для синтеза новых пятичленных гетарилхинолинов проведена реакция 6-амино-2-метилхинолин-4-ола (**1**) с фенилизотиоцианатом в соотношении 1:1 при кипячении в этаноле. Реакция привела к получению 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-3-фенилтиомочевины (**4**) с хорошим выходом.

Кроме того, взаимодействие соединения **1** с роданидом аммония в водной среде в присутствии конц. HCl при нагревании в течение 5–6 ч при 150°C приводит к получению 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевины (**5**) (схема 1).

С учетом функциональных свойств полученной тиомочевины **5** и с целью получения тиазолидинона **6** и тиазолидина **7** проведена реакция 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевины (**5**) с этиловым эфиром монобромуксусной кислоты и бром-ацетофеноном в присутствии ацетата натрия в среде абсолютного этанола. Установлено, что в результате реакции образуются 2-[(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)имино]тиазолидин-4-он (**6**) и 2-метил-6-[(4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)амино]хинолин-4-он (**7**) (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на приборе Varian Mercury-300 (Германия) в ДМСО- d_6 – CCl_4 (1:3). Ход реакции и чистоту полученных твердых соединений контролировали методом ТСХ на пластинках ALUGRAM® XtraSIL G UV254 (Германия) (проявитель – пары йода). Все реакции были проведены в свежеперегнанных растворителях, а реактивы приобретены через Merck KGaA (Дармштадт, Германия) и/или филиалы.

6-[(2-Гидроксибензилиден)амино]-2-метилхинолин-4-ол (2). Смесь 0.174 г (1 ммоль) соединения **1** [10], 10 мл метанола, 0.122 г (1 ммоль) *o*-гидроксибензальдегида и 1 капли концентрированной соляной кислоты кипятили 7 ч при перемешивании. Затем отгоняли метанол, осадок растворяли в разбавленной щелочи. Полученный раствор отфильтровали, фильтрат подкисляли до pH 5.0–5.5. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.20 г (72%), т.пл. 326–327°C, R_f 0.52 (этанол–ксилол, 1:1). Спектр

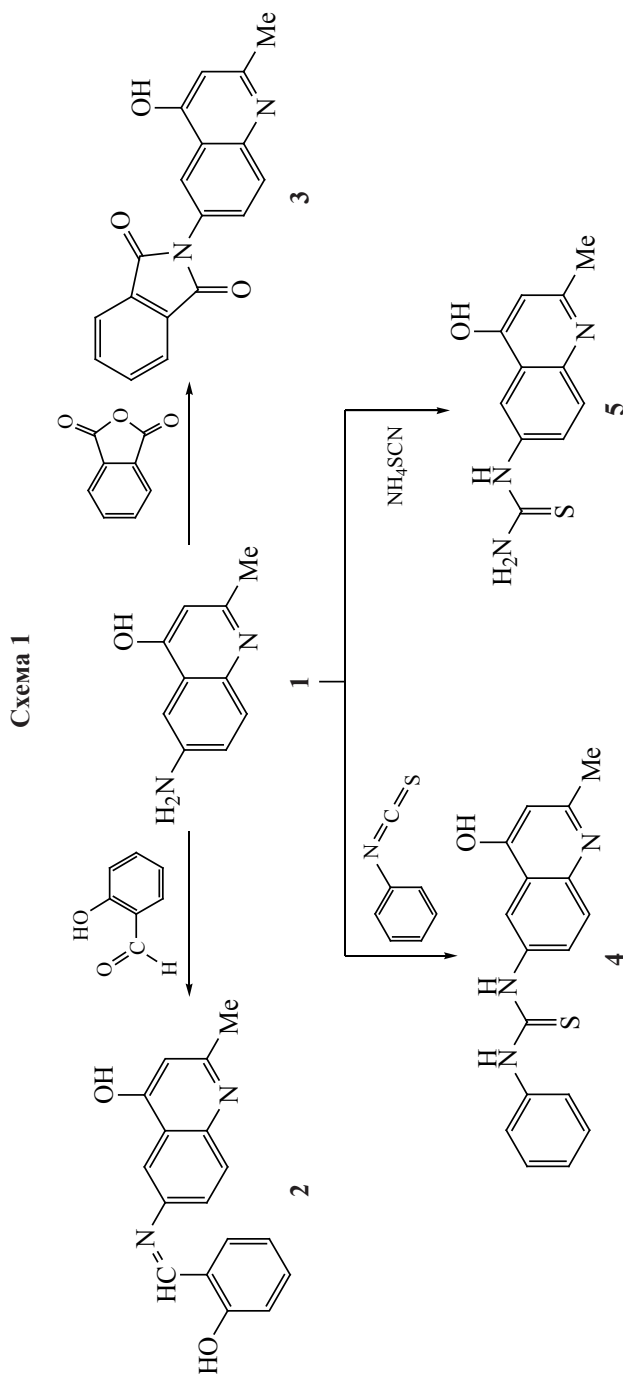
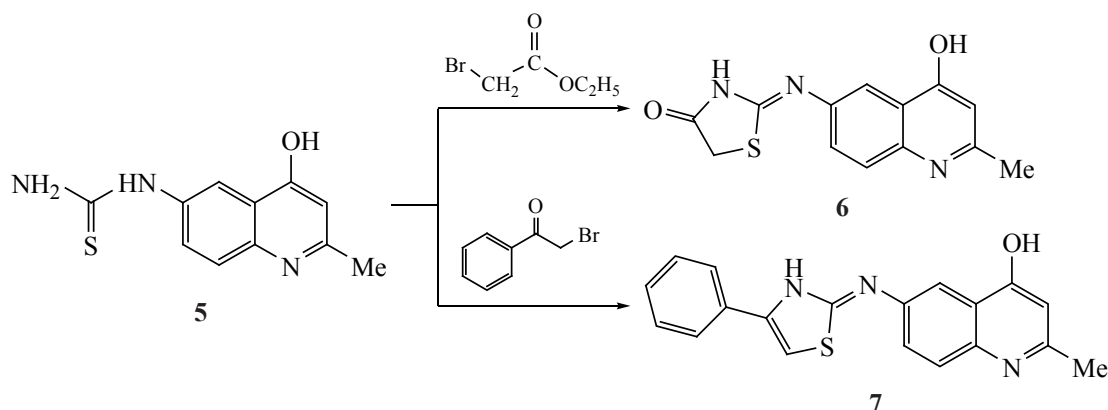


Схема 2



ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.63 с (3H, CH_3), 6.73 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.11–7.16 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.34 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.4 Гц), 7.43 д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.0, J_2 2.5 Гц), 7.51–7.59 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.88 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 9.0 Гц), 8.01 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 9.82 с (1H , NH), 10.83 уш.с (1H , OH). Найдено, %: С 73.20; Н 5.14; N 10.23. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.38; Н 5.04; N 10.07.

2-(4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)изоиндолин-1,3-дион (3). Получали аналогично [11]. Смесь 0.174 г (1 ммоль) соединения **1** [10], 10 мл диоксана и 2 мл уксусной кислоты, 0.18 г (1.2 ммоль) фталевого ангидрида кипятили 3 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали диоксаном. Выход 0.27 г (89%), т.пл. 350°C (разл.), R_f 0.57 (этанол–ксилол, 1:1.5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.29 с (3H, CH_3), 5.92 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.36 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.43 д.д. ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 11.1, J_2 3.9 Гц), 7.74–7.87 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.97 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.3 Гц), 11.89 уш.с (1H , OH). Найдено, %: С 71.18; Н 3.79; N 9.37. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.05; Н 3.95; N 9.21.

1-(4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-3-фенилтиомочевина (4). Смесь 0.87 г (5 ммоль) соединения **1** [10], 10 мл этанола и 0.675 г (0.6 мл, 5 ммоль) фенилизотиоцианата кипятили 6 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 1.30 г (85%), т.пл. 325°C (разл.), R_f 0.60 (этанол–ксилол, 1:2.5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.35 д (3H, CH_3 , J 0.7 Гц), 5.81 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.06–7.12 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26–7.34 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.43 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.52–7.57 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.88 д.д. ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 8.8, J_2 2.2 Гц), 7.97 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.5 Гц), 9.87 уш.с

(2H, NH), 11.39 уш.с (1H , OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.23, 39.49, 107.67, 117.16, 118.42, 123.13, 123.69, 124.50, 127.81, 128.26, 134.39, 137.07, 139.30, 148.25, 176.09, 179.43. Найдено, %: С 66.18; Н 4.71; N 13.43; S 10.20. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 66.02; Н 4.85; N 13.59; S 10.36.

1-(4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевина (5). Смесь 1.74 г (10 ммоль) соединения **1** [10], 30 мл воды, 2.5 мл концентрированной соляной кислоты (pH ~ 2.0) и 2.28 г (30 ммоль) роданида аммония в течение 5–6 ч (~ 150°C) нагревали при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 1.51 г (65%), т.пл. 242–243°C, R_f 0.52 (этанол–ксилол, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.74 с (3H, CH_3), 6.95 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.62 уш.с (2H, NH_2), 7.99 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 9.1 Гц), 8.16 д.д. ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J_1 9.1, 2.5 Гц), 8.52 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 2.5 Гц), 10.50 с (1H , NH), 14.72 уш.с (1H , OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.59, 39.39, 39.78, 40.06, 40.33, 95.45, 105.54, 113.44, 118.95, 119.72, 129.42, 135.85, 138.25. Найдено, %: С 56.78; Н 4.69; N 18.12; S 13.87. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$: Вычислено, %: С 56.65; Н 4.72; N 18.03; S 13.73.

2-[(4-Гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)имино]тиазолидин-4-он (6). Смесь 0.233 г (1 ммоль) соединения **6**, 10 мл абсолютного этанола, 0.246 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.22 г (0.15 мл, 1.3 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты кипятили 5–6 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 0.23 г (85%), т.пл. 375°C (разл.), R_f 0.50 (этанол–ксилол, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.31 с (3H,

CH₃), 3.96 т (2H, CH₂, *J* 19.1 Гц), 5.89 с (1H_{аром}), 7.20–7.70 м (2H_{аром}), 7.93 д (1H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 11.26 уш.с (1H, NH), 11.60 уш.с (1H, OH). Найдено, %: С 57.26; Н 4.89; N 15.23; S 11.59. C₁₃H₁₁N₃O₂S. Вычислено, %: С 57.14; Н 4.72; N 15.38; S 11.72.

2-Метил-6-[(4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)-амино]хинолин-4-он (7). Смесь 0.233 г (1 ммоль) соединения **6**, 10 мл абсолютного этанола, 0.246 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.199 г (1 ммоль) бромацетофенона кипятили 6–7 ч при перемешивании. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 0.31 г (93%), т.пл. 305–306°C, *R*_f 0.67 (этанол–толуол, 1:1): Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.30 с (3H, CH₃), 5.82 с (1H_{аром}), 7.25–7.34 м (2H_{аром}), 7.40 д.д (2H_{аром}, *J*₁ 10.3, 4.7 Гц), 7.49 д (1H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.89 д.д (1H_{аром}, *J*₁ 8.9, 2.7 Гц), 7.92–7.97 м (2H_{аром}), 8.46 д (1H_{аром}, *J* 2.6 Гц), 10.41 с (1H, NH), 11.58 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.26, 39.23, 40.06, 40.33, 102.85, 107.45, 110.46, 118.54, 122.29, 125.23, 125.66, 127.50, 128.53, 134.50, 135.07, 136.72, 148.52, 149.99, 162.94, 176.21. Найдено, %: С 68.32; Н 4.68; N 12.49; S 9.72. C₁₉H₁₅N₃OS. Вычислено, %: С 68.48; Н 4.50; N 12.61; S 9.61.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что взаимодействие 2-метил-4-гидрокси-6-аминохинолина с *o*-гидроксibenзальдегидом, фталевым ангидридом, а также фенилизотиоцианатом и роданидом аммония приводит к получению 6-[(2-гидроксибензилиден)-амино]-2-метилхинолин-4-ола, 2-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)изоиндолин-1,3-диона, 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-3-фенилтиомочевина и 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевина.

Разработаны способы получения 2-[(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)имино]тиазолидин-4-она и 2-метил-6-[(4-фенилтиазол-2(3*H*)-илиден)-амино]хинолин-4-ола соответственно на основе гетероциклизации 1-(4-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)тиомочевина с бромацетофеноном и этиловым эфиром бромуксусной кислоты.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александия Искуи Левоновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4039-2323>

Амбарцумян Лилит Папиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1210-0052>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Man R.-J., Jeelani N., Zhou Ch., Yang Y.-Sh. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2021**, *7*, 825–838. doi 10.2174/1871520620666200516150345
2. Zhou W., Wang H., Yang Y., Chen Z.S., Zou C., Zhang J. *Drug Discov. Today.* **2020**, *11*, 2012–2022. doi 10.1016/j.drudis.2020.09.010
3. De Barros C.M., Almeida C.A.F., Pereira B., Costa K.C.M., Pinheiro F.A., Maia L.D.B., Trindade C.M., Garcia R.C.T., Torres L.H., Diwan S. *Pain Physician.* **2020**, *4*, S351–S366.
4. Shah S., Das S., Jain A., Misra D.P., Negi V.S. *Int. J. Rheum Dis.* **2020**, *5*, 613–619. doi 10.1111/1756-185X.13842
5. Adeel A.A. *Sudan J. Paediatr.* **2020**, *1*, 4–9. doi 10.24911/SJP.106-1587122398
6. Halcrow P.W., Geiger J.D., Chen X. *Front Cell Dev. Biol.* **2021**, *9*, 627639. doi 10.3389/fcell.2021.627639
7. Matada B.S., Pattanashettar R., Yernale N.G. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *32*, 115973. doi 10.1016/j.bmc.2020.115973
8. Radini I.A.M., Khidre R.E. and El-Telbani E.M. *Lett. Drug Des. Disc.* **2016**, *9*, 921–931. doi 10.2174/1570180813666160712234454
9. Suresh N., Nagesh H.N., Sekhar K.V., Kumar A., Shirazi A.N., Parang K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6292–6295. doi 10.1016/j.bmcl.2013.09.077
10. Рубцов М.Б. Бунина В.И. *ЖОХ.* **1944**, *14*, 1129–1132.
11. Александия И.Л., Амбарцумян Л.П. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1897–1901. [Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 2114–2118.] doi 10.1134/S1070428020120118

Synthesis of Schiff Bases and Isoindolyl-, and also Phenylthiazolyl- and Thiazolinil-Substituted Quinolines Based on 2-Methyl-4-hydroxy-6-aminoquinoline

I. L. Aleqsanyan* and L. P. Hambardzumyan

Yerevan State University, ul. Aleka Manoogiana, 1, Yerevan, 375025 Armenia

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

Received January 20, 2022; revised April 20, 2022; accepted April 26, 2022

The interaction of 2-methyl-4-hydroxy-6-aminoquinoline with *o*-hydroxybenzaldehyde, phthalic anhydride, as well as phenylisothiocyanate and ammonium rhodanate was carried out. As a result was obtained 6-[(2-hydroxybenzylidene)amino]-2-methylquinolin-4-ol, 2-(4-hydroxy-2-methylquinolin-6-yl)isoindoline-1,3-dione, 1-(4-hydroxy-2-methylquinolin-6-yl)-3-phenylthiourea and 1-(4-hydroxy-2-methylquinolin-6-yl)thiourea. Hetrocyclization of the latter with ethyl ester of bromoacetic acid and with bromoacetophenone gave 2-[(4-hydroxy-2-methylquinolin-6-yl)imino]thiazolidin-4-one and 2-methyl-6-[(4-phenylthiazol-2(3*H*)-ylidene)amino]quinolin-4-ol, respectively.

Keywords: quinoline, thiourea, phenylthiomachvin, aminoquinoline, phenylisithiocyanate, phthalic acid anhydride, bromoacetophenone, ethyl ester of bromoacetic acid, isoindoline, thiazolidine