

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ХИНОЛИЛЗАМЕЩЕННЫХ КАРБОТИАМИДОВ В ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ 2,4-ДИГИДРО-3*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛЫ И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛЫ

© 2024 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 21.11.2023 г.

После доработки 10.12.2023 г.

Принята к публикации 12.12.2023 г.

Предложен экономичный и простой подход для превращения хинолилзамещенного пропаноил-*N*-фенилгидразин-1-карботиоамида в производные хинолона, включающие 4-метил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1*H*)-оны и 4-метил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1*H*)-оны, реакцией гетероциклизации с использованием водного раствора гидроксида натрия и концентрированной серной кислоты. Доказано, что эти реакции экономически эффективны и в мягких условиях дают желаемые продукты с высокими выходами (85–98%) в отсутствие дорогих катализаторов и без использования колоночной хроматографии.

Ключевые слова: бензозамещенные хинолины, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,4-триазол, гидразинолиз, гетарилхинолины, эстерификация, карботиоамиды, фенилизотиоцианат, гетероциклизация, фениламинохинолины

DOI: 10.31857/S0514749224080058 EDN: RAKBJQ

ВВЕДЕНИЕ

Новые биологически активные соединения остаются интересными для исследований в области химии и медицины. В настоящее время в литературе все чаще встречаются сведения о серо- и азотсодержащих гетероциклах как фундаментальных структурах для синтеза разнообразных гетероциклических соединений. Эти соединения важны в качестве лекарственных средств, так как проявляют широкий спектр биологической активности, а также составляют значительную часть натуральных продуктов [1–4]. Триазоло- и тиadiaзолохинолины, как потенциальные структурные единицы, также обнаружены во множестве синтезированных биологически активных соединений, имеющих медицинское значение и проявляющих флуоресцентные свойства [5, 6]. Биологическая активность хинолина и его производных включает противомаларий-

ные, антибактериальные, противовоспалительные, антиаритмические, антиангинальные, антигипертензивные, противотуберкулезные, антидепрессивные и противосудорожные свойства [7–13]. Успешное применение хинина, мефлохина и хлорохина в качестве противомаларийных средств, а также офлоксацина и кларитромицина в качестве антибактериальных средств демонстрирует универсальность хинолинового каркаса. Эта структура служит основополагающим фрагментом и в других лекарственных препаратах, таких как моксифлоксацин, грейпафлоксацин, энроксацин, пемфлоксацин, картеолол, цинхокаин, ципрофлоксацин, амодиахин, тровафлоксацин и многих других [14–25]. Учитывая большое значение этих соединений, мы исследовали различные подходы к синтезу и модификации производных хинолонов, конденсированных с триазоло- и тиadiaзоловыми кольцами. В первую

очередь мы уделяли внимание использованию экономически эффективных исходных материалов и внедрению принципов зеленой химии [26–28]. Традиционные методы создания таких гетероциклических каркасов требуют дорогостоящих исходных веществ и повышенных температурных режимов. Следовательно, инновации в новых методах синтеза, использующих более эффективные энергетические ресурсы, менее опасные растворители и устойчивые экологически чистые катализаторы для получения хинолинового каркаса, могут принести существенные экологические и экономические выгоды [29–35]. В связи с вышесказанным целью данного исследования является синтез производных 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов, содержащих 1,2,4-триазольные и 1,3,4-тиадиазольные группы в положении 3. В частности, бензозамещенные 3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропановые кислоты играют решающую роль в качестве необходимых исходных материалов для синтеза целевых хинолонов, содержащих 1,2,4-триазолы и 1,3,4-тиадиазолы.

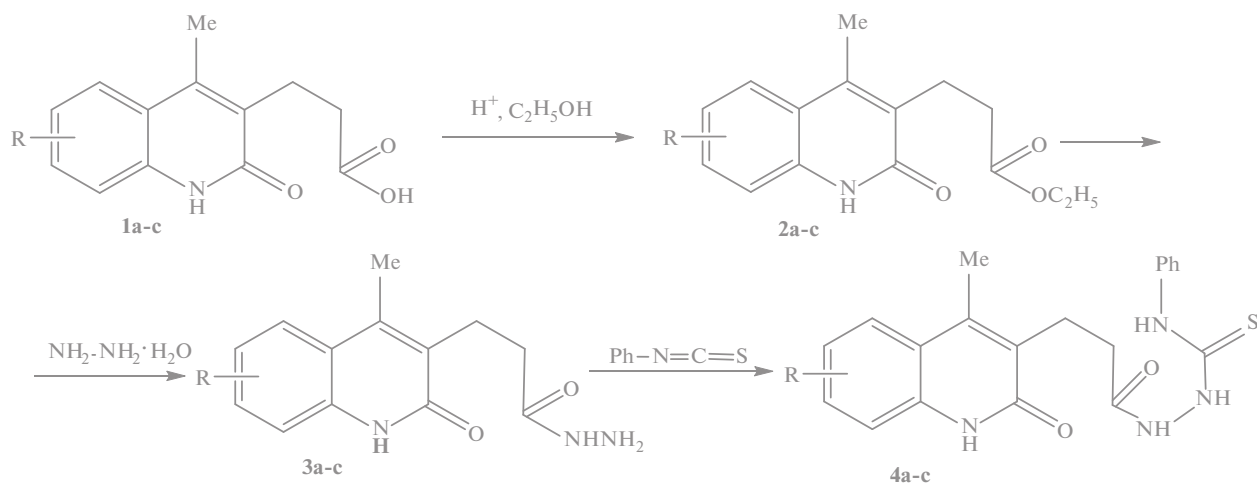
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом широкого спектра биологической активности, приписываемой триазолам, тиадиазолам и хинолинам, в данном исследовании казалось

целесообразным объединить эти биологически важные фрагменты для создания гетероциклов на основе бензозамещенных 3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропионовых кислот **1a–c**. Процесс начинался с реакции эстерификации бензозамещенных (хинолин-3-ил)пропановых кислот **1a–c** с этанолом в присутствии концентрированной серной кислоты в бензольной среде в условиях кипения. Воду из окружающей среды удаляли с помощью водоотделителя в виде азеотропной смеси воды и бензола. О завершении реакции свидетельствовала стабилизация объема воды внутри водоотделителя. Реакция приводила к образованию бензозамещенных этил-3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропионатов **2a–c** с высокими выходами. При взаимодействии соединения **2a–c** с гидразингидратом получены бензозамещенные 3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаногидазиды **3a–c**. В дальнейшем эти гидазиды подвергали взаимодействию с фенилзотиоцианатом с получением соответствующих 2-[3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноил]-*N*-фенилгидразин-1-карботиоамидов **4a–c** (схема 1).

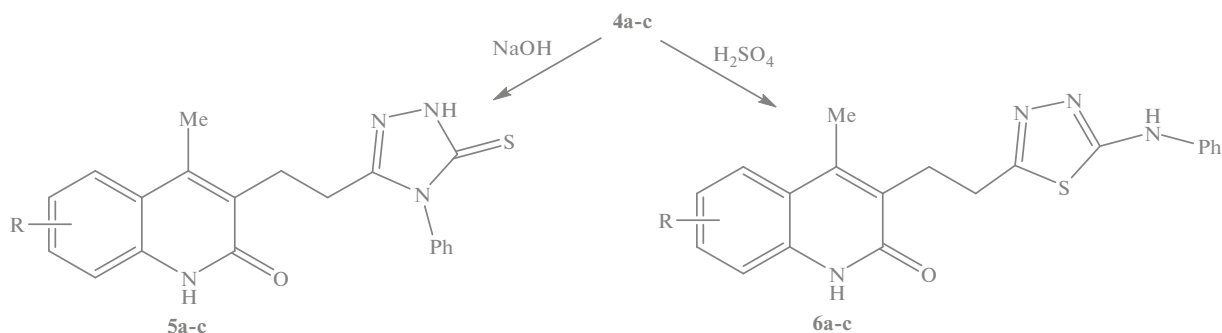
С учетом функционального потенциала полученных фенилгидразинкарботиоамидов **4a–c** и с

Схема 1



R = H(a), 6-Me(b), 8-Me(c)

Схема 2



R = H(a), 6-Me(b), 8-Me(c)

целью создания ряда новых триазолов и тиadiaзолов осуществлена внутримолекулярная циклизация *N*-фенилгидразин-1-карботиоамидов **4a–c** с использованием 5%-ного гидроксида натрия и концентрированной серной кислоты. Эта реакция с большими выходами приводила к образованию 4-метил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1*H*)-онов **5a–c** и 4-метил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1*H*)-онов **6a–c** соответственно (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Varian Mercury-300 (Германия) в $\text{DMSO}-d_6-\text{CCl}_4$ (1 : 3). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах $\text{AlUGRAM}^\circ\text{XtraSIL G UV254}$ (Германия), проявитель — пары йода и ультрафиолетовый анализатор Analyzer ZF-1. Все реакции были проведены в свежеперегнанных растворителях, а реактивы приобретены через MerckKGaA (Дармштадт, Германия) и/или филиалы.

Соединения 2a–d. Общая методика. В колбу, снабженную водоотделителем и обратным холодильником, помещали 40 ммоль соединения **1a–c**, 20 мл этанола, 40 мл бензола и 2 мл 96%-ной H_2SO_4 . Смесь кипятили до выделения до постоянного объема воды. Затем избыток этанола и бензола отгоняли при пониженном давлении, осадок перекристаллизовывали из смеси этанол–вода.

Этил-3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноат (2a). Получен из 9.24 г соединения **1a**. Выход 9.22 г (89%), т.пл. 148–149°C, R_f 0.62 (этанол–ксилол, 1 : 3). Найдено, %: C 69.66; H 6.43; N 5.58. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 69.50; H 6.56; N 5.41.

Этил-3-(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноат (2b). Получен из 9.8 г соединения **1b**. Выход 9.83 г (90%), т.пл. 201–202°C, R_f 0.57 (этанол–ксилол, 1 : 3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.24 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.40 уш.с (3H, CH_3), 2.44 с (3H, CH_3), 2.46 уш.т (2H, CH_2 , J 7.9 Гц), 2.91 т (2H, CH_2 , J 7.9 Гц), 4.07 кв (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 7.16 уш.с (2H_{аром}), 7.40 уш.с (1H_{аром}), 11.50 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.8 (CH_3), 14.3 (CH_3), 20.7 (CH_3), 22.3 (CH_2), 32.3 (CH_2), 59.2 (OCH_2), 115.1 (CH), 119.6, 123.5 (CH), 129.1, 129.57, 129.62 (CH), 135.2, 141.4, 161.0, 171.6. Найдено %: C 70.42; H 7.12; N 5.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 70.33; H 6.96; N 5.13.

Этил-3-(4,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноат (2c). Получен из 9.8 г соединения **1c**. Выход 9.5 г (87%), т.пл. 156–157°C, R_f 0.42 (этанол–ксилол, 1 : 3). Найдено, %: C 70.21; H 7.13; N 5.24. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 70.33; H 6.96; N 5.13.

Соединения 3a–c. Общая методика. Смесь 10 ммоль соединения **2a–c**, 30 мл этанола и 6 мл 85 %-ного гидразингидрата перемешивали при комнатной температуре 6 ч. Затем нагревали 5 ч при 50–60°C и оставляли на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этанола.

3-(4-Метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаногидазид (3a). Получен из 2.59 г соединения **2a**. Выход 2.18 г (89%), т.пл. 263–264 °С, R_f 0.53 (этанол–ксилол, 5 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.23 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 2.46 с (3H, CH_3), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 4.20 уш.с (2H, NH_2), 7.10 д.д.д (1H_{аром}, J 8.2, 6.9, 1.5 Гц), 7.25–7.37 м (2H_{аром}), 7.64 д.д.д (1H_{аром}, J 8.2, 1.2 Гц), 8.94 уш.с (1H, NH), 11.54 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.4 (CH_3), 22.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 115.0 (CH), 119.9, 120.8 (CH), 123.8 (CH), 128.3 (CH), 130, 137.2, 141.8, 161.2, 170.8. Найдено, %: С 63.55; Н 6.23; N 17.29. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.67; Н 6.12; N 17.14.

3-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаногидазид (3b). Получен из 2.73 г соединения **2b**. Выход 2.33 г (90%), т.пл. 267–268 °С, R_f 0.46 (этанол–ксилол, 3 : 1). Найдено, %: С 64.66; Н 6.76; N 16.10. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.86; Н 6.56; N 16.21.

3-(4,8-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаногидазид (3c). Получен из 2.73 г соединения **2c**. Выход 2.20 г (85%), т.пл. 381–382 °С, R_f 0.56 (этанол–ксилол, 5:1). Найдено, %: С 64.68; Н 6.71; N 16.11. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.86; Н 6.56; N 16.21.

Соединения 4a–с. Общая методика. Смесь 3 ммоль соединения **3a–с**, 20 мл этанола и 0.4 г (0.375 мл, 3 ммоль) фенилизотиоцианата перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Затем смесь нагревали в течение 7–8 ч при кипении. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этанола.

2-[3-(4-Метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамид (4a). Получен из 0.735 г соединения **3a**. Выход 1.0 г (88%), т.пл. 225–226 °С, R_f 0.44 (этанол–ксилол, 1 : 3). Найдено, %: С 63.30; Н 5.13; N 14.85; S 8.29. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.16; Н 5.26; N 14.74; S 8.42.

2-[3-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамид (4b). Получен из 0.777 г соединения **3b**. Выход 1.15 г (97%), т.пл. 231–232 °С. Найдено, %: С 63.82; Н 5.71; N 14.34; S 8.26. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.96; Н 5.58; N 14.21; S 8.12.

2-[3-(4,8-Диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноил]-N-фенилгидразин-1-карботиоамид (4c). Получен из 0.777 г соединения **3c**. Выход 1.16 г (98%), т.пл. 218–219 °С, R_f 0.67 (этанол–ксилол, 1 : 2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.43 уш.т (2H, CH_2 , J 7.7 Гц), 2.45 с (3H, CH_3), 2.51 с (3H, CH_3), 2.99 уш.т (2H, CH_2 , J 7.7 Гц), 7.02 д.д.д (1H_{аром}, J 8.0 7.4 Гц), 7.06–7.12 м (1H_{аром}), 7.21 д.д.д (1H_{аром}, J 7.4, 1.0 Гц), 7.24–7.30 м (2H_{аром}), 7.52 д.д.д (1H_{аром}, J 8.0, 1.0 Гц), 7.54–7.58 м (1H_{аром}), 9.34 уш.с (1H, NH), 9.43 уш.с (1H, NH), 9.82 уш.с (1H, NH), 10.57 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.8 (CH_3), 17.2 (CH_3), 22.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 120.0, 120.7 (CH), 122.0 (CH), 122.9, 124.0, 124.3 (уш.), 127.4 (2 CH), 129.5, 129.9 (CH), 135.5, 139.0, 142.6, 161.7, 180.5. Найдено, %: С 63.84; Н 5.70; N 14.31; S 8.23. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.96; Н 5.58; N 14.21; S 8.12.

Соединения 5a–с. Общая методика. К 1 ммоль соединения **4a–с** прибавляли 15 мл 5%-ного раствора NaOH и кипятили 3 ч при перемешивании. После охлаждения прибавляли 50 мл воды, отфильтровывали, фильтрат подкисляли до pH 6.0. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой.

4-Метил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (5a). Получен из 0.38 г соединения **4a**. Выход 0.34 г (94 %), т.пл. 291–292 °С (субл.), R_f 0.55 (этанол–ксилол, 1 : 2.3). Найдено, %: С 66.45; Н 4.86; N 15.58; S 8.75. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 66.30; Н 4.97; N 15.47; S 8.84.

4,6-Диметил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (5b). Получен из 0.394 г соединения **4b**. Выход 0.33 г (87 %), т.пл. 292–293 °С, R_f 0.47 (этанол–ксилол, 1 : 3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.22 с (3H, CH_3), 2.38 с (3H, CH_3), 2.64 т (2H, CH_2 , J 7.5 Гц), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.5 Гц), 7.11–7.18 м (2H_{аром}), 7.33–7.40 м (3H_{аром}), 7.44–7.53 м (3H_{аром}), 11.47 уш.с (1H, OH), 13.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.0 (CH_3), 20.6 (CH_3), 23.7 (CH_2), 24.1 (CH_2), 115.0 (CH), 119.5, 123.5 (CH), 128.0 (2- CH), 128.4, 128.7 (CH), 128.8 (2 CH), 129.6, 129.8 (CH), 133.6, 135.2, 141.6, 150.8, 160.9, 167.5. Найдено, %: С 67.18; Н 5.51; N 14.72; S 8.68. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 67.02; Н 5.32; N 14.89; S 8.51.

4,8-Диметил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (5с). Получен из 0.394 г соединения **4с**. Выход 0.35 г (94 %), т.пл. 339–340 °С, R_f 0.71 (этанол–ксилол, 1 : 2). Найдено, %: С 67.18; Н 5.50; N 14.75; S 8.67. $C_{21}H_{20}N_4OS$. Вычислено, %: С 67.02; Н 5.32; N 14.89; S 8.51.

Соединения 6а–с. Общая методика. К 1 ммоль соединения **4а–с** прибавляли 3 мл конц. H_2SO_4 и при комнатной температуре оставляли на 3 ч. Затем прибавляли 60 г толченого льда, образовавшуюся смесь подщелачивали до pH ~ 6.5, осадок отфильтровывали и промывали водой.

4-Метил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (6а). Получен из 0.38 г соединения **4а**. Выход 0.34 г (93%), т.пл. 192–193 °С, R_f 0.53 (этанол–ксилол, 1 : 2.3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.43 с (3H, CH_3), 3.04–3.16 м (4H, $2CH_2$), 6.88–6.94 м (1H, Ar–H), 7.10 д.д.д (1H, α -H, J 8.2, 6.8, 1.6 Гц), 7.21–7.28 м (2H, Ar–H), 7.29–7.39 м (2H, Ar–H), 7.51–7.56 м (2H, α -H), 7.64 д.д. (1H, α -H, J 8.2, 1.2 Гц), 10.03 уш.с (1H, NH), 11.66 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.5 (CH_3), 26.7 (CH_2), 28.2 (CH_2), 115.3 (CH), 116.3, 117.2 (2 CH), 119.7, 121.0 (CH), 121.1 (CH), 123.9 (CH), 126.5, 128.3 (2 CH), 128.6 (CH), 128.8, 137.3, 140.6, 142.4, 161.2. Найдено, %: С 66.45; Н 4.88; N 15.60; S 8.75. $C_{20}H_{18}N_4OS$. Вычислено, %: С 66.30; Н 4.97; N 15.47; S 8.84.

4,6-Диметил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (6б). Получен из 0.394 г соединения **4б**. Выход 0.365 г (97%), т.пл. 173–174 °С, R_f 0.44 (этанол–ксилол, 1 : 3). Найдено, %: С 66.94; Н 5.49; N 15.13; S 8.68. $C_{21}H_{20}N_4OS$. Вычислено, %: С 67.20; Н 5.33; N 14.93; S 8.53.

4,8-Диметил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1H)-он (6с). Получен из 0.394 г соединения **4с**. Выход 0.37 г (98 %), т.пл. 273–274 °С, R_f 0.58 (этанол–ксилол, 1 : 3). Найдено, %: С 66.99; Н 5.51; N 14.81; S 8.66. $C_{21}H_{20}N_4OS$. Вычислено, %: С 67.20; Н 5.33; N 14.93; S 8.53.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешно разработаны экономически эффективные и экологически безопасные подходы к получению новых производных хинолина. Этерификацией бензозамещенных 3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропановых кислот с этанолом в присутствии концентрированной серной кислоты в бензоле и в условиях кипячения получены бензозамещенные этил-3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропионаты. В присутствии системы гидразингидрат–этанол производные сложных эфиров превращены в хинолилзамещенные производные гидразида. Реакция этих гидразидов с фенилизотиоцианатом при кипячении в этаноле привела к образованию 2-[(3-(4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)пропаноил)-N-фенилгидразин-1-карботиоамидов. С использованием NaOH и конц. H_2SO_4 проведена внутримолекулярная циклизация N-фенилгидразин-1-карботиоамидов с получением 4-метил-3-[2-(4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]хинолин-2(1H)-онов и 4-метил-3-[2-(5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил]хинолин-2(1H)-онов соответственно. Предложенные методы синтеза имеют заметные преимущества, включая высокий выход продукта, снижение воздействия на окружающую среду, простоту, мягкие условия реакции без необходимости использования дорогих катализаторов или колонной хроматографии. Полученные результаты открывают возможность синтеза новых классов соединений, пригодных для биомедицинского скрининга.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aly A.A., Hassan A.A., Makhlof M.M., Bräse S. *Molecules*. 2020, 25, 3036.
doi 10.3390/molecules25133036

2. Zhang S.S., Tan Q.W., Guan L.P., *Mini Rev Med Chem.* **2021**, *21*, 16, 2261–2275.
doi 10.2174/138955752166621011145011
3. Matada B.S., Pattanashettar R., Yernale N.G., *Bioorg Med Chem.* **2021**, *32*, 115973(1–25).
doi 10.1016/j.bmc.2020.115973
4. Bin Y., Xiuyan Y. *Chem Biol Drug Des.* **2022**, *100*, 6, 763–765.
doi 10.1111/cbdd.14166
5. Paranjeet K., Anuradha A.C., Tamanna T., Kumar S.S., Amit M. *Chem Biol Drug Des.* **2022**, *100*, 6, 765–785. \
doi 10.1111/cbdd.14025
6. Khidre R., Salem M.A., Ameen T.A., Abdelgawad A.A.M. *Polycycl. Aromatic Compd.* **2023**, *43*, 1, 13–53.
doi 10.1080/10406638.2021.2008457
7. Jamshidi H., Naimi-Jamal M.R., Safavi M., Rayat Sanati K., Azerang P., Tahghighi A. *Amit. Chem. Biol. Drug Des.* **2022**, *100*, 6, 935–946.
doi 10.1111/cbdd.14031
8. Abdi B., Fekadu M., Zeleke D., Eswaramoorthy R., Melaku Y. *J. Chem.* **2021**, 2408006(1–13).
doi 10.1155/2021/2408006
9. Gupta S.K., Mishra A. *Agents Med. Chem.* **2016**, *15*, 31–43.
doi 10.2174/1871523015666160210124545
10. Zajdel P., Marciniak K., Maślankiewicz A., Grychowska K., Satała G., Duszyńska, B., Lenda T., Siwek A., Nowak G., Partyka A., Wróbel D., Jastrzębska-Więsek M., Bojarski A.J., Wesolowska A., Pawłowski M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 42–50.
doi 10.1016/j.ejmech.2012.11.042
11. Kumar H., Devaraji V., Joshi R., Jadhao M., Ahirkar P., Prasath R., Bhavana P., Ghosh, S.K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 65496–65513.
doi 10.1039/C5RA08778C
12. Shang, X.F. Morris-Natschke, S.L. Liu, X. Guo, Y.Q. Xu, M. Goto, X.S. Li, J.C.. Yang, G.Z Lee, K.H. *Med. Res. Rev.* 2018, vol. 38, p. 775–828.
doi 10.1002/med.21466
13. Senerovic, L. Opsenica, D. Moric, I. Aleksic, I. Spasić, M. Vasiljevic, B. *Adv. Experim. Med. Biol.* **2019**, vol. 1282, p. 37–69.
doi 10.1007/5584_2019_428
14. Shruthi T. G., Eswaran S., Shivarudraiah P., Narayanan S., Subramanian S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 97–102.
doi 10.1016/j.bmcl.2018.11.002
15. Kaur T., Bhandari D.D. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2023**, *13*, 4, 355(1–19).
doi 10.33263/BRIAC134.355
16. Kaur R., Kumar K. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *215*, 113220(1–36).
doi 10.1016/j.ejmech.2021.113220
17. Bekhit A.A., Nasralla S.N., El-Agroudy E.J., Hamouda N., El-Fattah A.A., Bekhit S.A., Amagase K., Ibrahim T.M. *Eur. J Pharm. Sci.* **2022**, *168*, 106080(1–10).
doi 10.1016/j.ejps.2021.106080
18. doi 10.1016/j.ejps.2021.106080
19. Tornheim J.A., Udwadia Z.F., Arora P.R., Gajjar I., Sharma S., Karane M., Sawant N., Kharat N., Blum A.J., Shivakumar S.V.B.Y., Gupte A.N., Gupte N., Mullerpatan J.B., Pinto L.M., Ashavaid T.F., Gupta A., Rodrigues C. *Open Forum Infectious Diseases.* **2022**, *9*, 2, ofab615.
doi 10.1093/ofid/ofab615
20. Kucharski D.J., Jaszczak M.K., Boratynski P.J. *Molecules.* **2022**, *27*, 1003(1–34).
doi 10.3390/molecules27031003
21. Zhang J., Lei X., Tang J., Chen J., Zhao Q., Fang W., Zhang Y., Li Y., Zuo Y.J. *BionicEng.* **2022**, *19*, 483–496.
doi 10.1007/s42235-021-00144-2
22. Morley C., Carvalho de Almeida C., Moloney S., Greenwood K., *Infect. Dis. J.* **2022**, *41*, 121–122.
doi 10.1097/INF.00000000000003373
23. Coyle M.A., Goss C.S., Manz W.J., Greenshields J.T., Chapman R.F., Stager J.M., *Physiol. Rep.* **2022**, *10*, e15149(1–11).
doi 10.14814/phy2.15149
24. Kulkarni A.V., Tirumalle S., Premkumar M., Kumar K., Fatima S., Rapole B., Simhadri, V. Gora B.A., Sasikala M., Gujjarlupudi D., Yelamanchili S., Sharma M., Gupta R., Rao P.N., reddy D.N. *Am. J. Gastroenterol.* **2022**, *117*, 607–616.
doi 10.14309/ajg.0000000000001611
25. Yang H., Park T., Park D., Kang M.G., *Toxicol. Vitro.* **2022**, *82*, 05374(1–9).
doi 10.1016/j.tiv.2022.105374
26. Voss F.O., van Beurden M.V., Jordanova E.S., *Lancet.* **2022**, *399*, 1755–1757.
doi 10.1016/S0140-6736(22)00624-9
27. Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P., *Russ J Org Chem.* **2017**, *53*, 226–230.
doi 10.1134/S1070428017020142
28. Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P., *Russ J Org Chem.* **2018**, *54*, 1402–1405.
doi 10.1134/S1070428018090221
29. Aleksanyan I.L., Hambardzumyan L.P., *Russ J Org Chem.* **2019**, *55*, 262–265.
doi 10.1134/S1070428019020209
30. Batista F.V., Pinto D.C.G.A., Silva, A.M.S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 8, 4064–4078.
doi 10.1021/acssuschemeng.6b01010
31. Patel A., Patel S., Mehta M., Patel Y., Patel R., Shah D., Patel D., Shah U., Patel M., Patel S., Solanki N., Bambharoliya T., Patel S., Nagani A., Patel H., Vaghasiya J., Shah H., Prajapati B., Rathod M., Bhimani B., Patel R.,

- Bhavsar V., Rakholiya B., Patel M., Patel P. *Green chemistry letters and reviews*. **2022**, 15, 2, 337–372.
doi 10.1080/17518253.2022.2064194
32. Nainwal L. M., Tasneem S., Akhtar W., Verma G., Khan M. F., Parvez S., Shaquiquzzaman M., Akhter M., Alam M. M. *EUR. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 121–170.
doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.026
33. Tanaka K., Toda F., *Chemical Review*. **2000**, 100, 1025–1074. doi 10.1021/cr940089p
34. Shaikh I. R. *Journal of Catalysts*. **2014**. 402860(1–35). doi 10.1155/2014/402860
35. Clark J. H., *Nat. Chem.* **2009**, 1, 1, 12–13.
doi 10.1038/nchem.146
36. Song J., Han B., *Natl. sci. Rev.* **2015**, 2, 3, 255–256.
doi 10.1093/nsr/nwu076

Intramolecular Heterocyclization of Quinolyl-Substituted Carbotiamides Into Functionalized 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazoles and 1,3,4-Thiadiazoles

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

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

*e-mail: ialeksanyan@ysu.am

Received November 21, 2023; revised December 10, 2023; accepted December 12, 2023

An economical and straightforward approach has been introduced for the transformation of quinolyl-substituted propanoyl-*N*-phenylhydrazine-1-carbothioamide into quinolone derivatives encompassing 4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and 1,3,4-thiadiazoles through a heterocyclization reaction using a water solution of sodium hydroxide and concentric sulfuric acid. This efficient procedure has proven to yield the desired products with high efficiency (85–98%). The protocol offers advantages such as cost-effectiveness, omission of catalyst or column chromatography, mild reaction conditions, elevated yields.

Keywords: Benz-substituted quinolines, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole, hydrazinolysis, hetarylquinolines, esterification, carbothioamides, phenyl isothiocyanate, heterocyclization, phenylaminoquinolines