

T. M. Kaplaushenko, O. I. Panasenko

Synthesis and physical-chemical properties of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: 1,2,4-triazole, Synthesis, Physical-Chemical Properties.

The major social and economic problem of pharmaceutical industry is the search for biologically active substances, which may become the basis of new drugs, competitive with expensive imported drugs. Analysis of literature shows that in recent decades the attention is paid to researches of heterocyclic systems as potential biologically active agents of both domestic and foreign scientists. Particular interest in this regard cause 3-thio derivatives of 1,2,4-triazoles. Despite high number of publications relating to synthesis and biological properties of 1,2,4-triazole derivatives, the structure and physical-chemical properties of these compounds are studied insufficiently. In this regard, the study of synthetic, physical-chemical and biological properties of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-1,2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles in our point of view is a new, theoretically and practically significant direction.

Purpose - targeted synthesis of new low-toxic and highly effective compounds with potential pharmacological activity in a series of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles and the study of physical and chemical properties of the synthesized compounds.

Materials and methods. As starting compounds 5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-1,2,4-triazoles have been used. Through further cooperation with halogen alkanes (ethyl bromide, propyl bromide, amyl bromide, octyl bromide, nonyl bromide, decyl bromide, cyclohexyl chloride, benzyl chloride) 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-1,2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles have been obtained.

Results. 15 New compounds have been received as a result of synthetic transformations, the structure of synthesized compounds has been confirmed by modern complex of physical and chemical methods of analysis (IR-spectrophotometry, ¹H NMR-spectroscopy, elemental analysis), and their individuality has been proved by thin layer chromatography.

Conclusions. While synthetic and physical-chemical researches, the preparative methods of synthesis of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles have been developed, the structure of the synthesized compounds has been installed and finally confirmed.

Синтез і фізико-хімічні властивості

3-алкілтіо-5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазолів

T. M. Kaplaushenko, O. I. Panasenko

Пошук речовин із високими показниками біологічної дії, що можуть стати основою нових лікарських засобів, які були б конкурентоспроможні з дорогими імпортованими препаратами, є одним із найважливіших соціальних та економічних завдань фармацевтичної галузі. Аналіз наукових літературних джерел засвідчує: в останні декілька десятиліть особливу увагу привертають роботи як вітчизняних, так і закордонних учених, які працюють над дослідженням гетероциклічних систем як потенційних біологічно активних агентів. Особливу зацікавленість у цьому плані викликають 3-тіопохідні 1,2,4-тріазолу. Незважаючи на велику кількість публікацій стосовно синтезу та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, недостатньо вивченими, на наш погляд, є будова та фізико-хімічні властивості цих сполук. Отже, вивчення синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 3-тіо-похідних 5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, на наш погляд, має наукову новизну, теоретичну та практичну значущість.

Мета роботи – цілеспрямований синтез нових малотоксичних і високоефективних сполук із потенційними видами фармакологічної активності в ряду 3-алкілтіо-5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазолів, вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

Матеріали та методи. Як вихідні сполуки використали 5-(хінолін-2-іл-, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R-3-тіо-1,2,4-тріазолу, з них шляхом дальшої взаємодії з галоїдними алканами (етилбромід, пропілбромід, амільбромід, октилбромід, нонільбромід, децилбромід, циклогексилхлорид, бензилхлорид) отримали 3-алкілтіо-5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазолу.

Результати. У результаті синтетичних перетворень отримано 15 нових сполук, будову яких підтверджено за допомогою комплексу сучасних фізико-хімічних методів аналізу (ІЧ-спектрофотометрії, ¹H ЯМР-спектроскопії, елементного аналізу), а їхню індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

Висновки. Під час синтетичних і фізико-хімічних досліджень розроблено препаративні методики синтезу 3-алкілтіо-5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазолів, встановлено та остаточно підтверджено будову всіх синтезованих сполук.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, синтез, фізико-хімічні властивості.

Зaporizhzhia медичний журнал. – 2016. – №3 (96). – С. 99–103

Синтез и физико-химические свойства

3-алкилтио-5-(хинолин-2-ил, 2-гидрокси-4-ил)-4-R-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазолов

T. M. Kaplaushenko, A. I. Panasenko

Поиск веществ с высокими показателями биологического действия, которые могут стать основой новых лекарственных средств, конкурентоспособных наряду с дорогими импортными препаратами, является одной из важнейших социальных и экономических задач фармацевтической отрасли. Анализ научных литературных источников показывает, что в последние несколько десятилетий особое внимание привлекают работы как отечественных, так и зарубежных учёных, работающих над исследованием гетероциклических систем как потенциальных биологически активных агентов. Особый интерес в этом плане вызывают 3-тиопроизводные 1,2,4-триазола.

Несмотря на значительное количество публикаций по синтезу и биологической активности производных 1,2,4-триазола, недостаточно изученными, с нашей точки зрения, являются строение и физико-химические свойства этих соединений. В связи с этим изучение синтетических, физико-химических и биологических свойств 3-тио-производных 5-(хинолин-2-ил, 2-гидроксихинолин-4-ил)-4- R_1 -2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов, с нашей точки зрения, имеет научную новизну, теоретическую и практическую значимость.

Цель работы – целенаправленный синтез новых малотоксичных и высокоэффективных соединений с потенциальными видами фармакологической активности в ряду 3-алкилтио-5-(хинолин-2-ил, 2-гидрокси-4-ил)-4- R_1 -2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазолов, а также изучение физико-химических свойств синтезированных соединений.

Материалы и методы. В качестве исходных соединений были использованы 5-(хинолин-2-ил, 2-гидрокси-4-ил)-4- R_1 -3-алкилтио-1,2,4-триазол-3-тионы, из которых путём дальнейшего взаимодействия с галоидными алканами (этилбромид, пропилабромид, амилбромид, октилбромид, нонилбромид, децилбромид, циклогексилхлорид, бензилхлорид) были получены 3-алкилтио-5-(хинолин-2-ил, 2-гидрокси-4-ил)-4- R_1 -2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазолы.

Результаты. В результате синтетических преобразований получено 15 новых соединений, строение которых подтверждено с помощью комплекса современных физико-химических методов анализа (ИК-спектрофотометрии, ^1H ЯМР-спектроскопии, элементного анализа), а их индивидуальность – методом тонкослойной хроматографии.

Выводы. Во время синтетических и физико-химических исследований разработаны препаративные методики синтеза 3-алкилтио-5-(хинолин-2-ил, 2-гидрокси-4-ил)-4- R_1 -2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазолов, установлено и окончательно подтверждено строение всех синтезированных соединений.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, физико-химические свойства.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №3 (96). – С. 99–103

The major social and economic problem of pharmaceutical industry is the search for biologically active substances, which may become the basis of new drugs, competitive with expensive imported drugs. Analysis of literature shows that in recent decades the attention is paid to researches of heterocyclic systems as potential biologically active agents of both domestic and foreign scientists [1,2]. Particular interest in this regard cause 3-thio derivatives of 1,2,4-triazoles. Despite high number of publications relating to synthesis and biological properties of 1,2,4-triazole derivatives [2], the structure and physical-chemical properties of these compounds are studied insufficiently. In this regard, the study of synthetic, physical-chemical and biological properties of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4- R_1 -2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazoles in our point of view is a new, theoretically and practically significant direction.

Purpose

The aim of our research is focused synthesis of new potential low-toxic and highly effective compounds with different types of pharmacological activity in a series of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4- R_1 -2,4-dihydro-3*N*-1,2,4-triazoles and study of physical and chemical properties of the synthesized compounds.

Materials and methods

The received 5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4- R_1 -3-thio-1,2,4-triazoles (compounds 1–3, Fig. 1) became the basis for further modification in order to create potential biologically active molecules. Alkylation of thiones (1–3) with halide alkanes (ethyl bromide, propyl bromide, amyl bromide, octyl bromide, nonyl bromide, decyl bromide, cyclohexyl chloride, benzyl chloride) has been conducted in alcohol medium at the presence of equivalent amount of sodium hydroxide (Fig. 1). 3-Detsyltio-5-(quinoline-2-yl)-1,2,4-triazole (8) has been also obtained through an intermediate stage of synthesis of the corresponding hydrogen halide. However, it should be noted that the first method of synthesis has higher yield of the target product and this method can be recommended as preparative.

The synthesized 5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4- R_1 -3-alkylthio-1,2,4-triazoles (4–18, Table 1–3) are white (16, 18), yellow (4, 5, 7–10, 13), orange (6) or brown (11, 12,

14, 15, 17) amorphous substances slightly soluble in water, soluble in organic solvents and solutions of mineral acids. For the analysis the synthesized compounds have been purified by crystallization from methanol : water mixture 3:1 (4–12, 14, 15, 17) or 2-propanol : water mixture 3:1 (13, 16, 18).

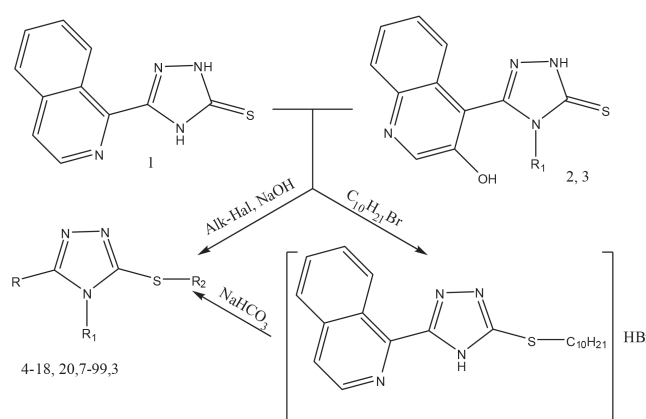
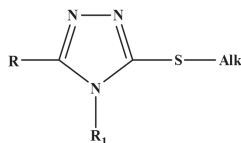


Fig. 1. Scheme of the synthesis of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4- R_1 -2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazoles (compounds 4–18)

3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4- R_1 -2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazoles (compounds 4–18). Method A. To the solution of 0.02 mol of potassium or sodium hydroxide in 30 ml of ethanol 0.02 mol of corresponding 5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4- R_1 -1,2,4-triazoles-3-thiones (1–3) and 0.02 mol of distilled halide alkanes (ethyl bromide, propyl bromide, amyl bromide, octyl bromide, nonyl bromide, decyl bromide, cyclohexyl chloride, benzyl chloride) are added. The mixture is boiled for 3 hours (pH=7), filtered, the solvent is evaporated.

Method B. 0.05 mol of 5-(quinoline-2-yl)-1,2,4-triazoles-3-thione (1) and 50 ml of ethanol are placed into the flask equipped with mixer. The mixture is heated to boiling and 0.05 mol of distilled halide alkane is add. The mixture is boiled for 3 hours, cooled, neutralized with aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, the precipitate is filtered.

**Physical-chemical properties
of 3-alkylthio-5- (quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R₁-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles (compounds 4–18)**



Compound	R	R ₁	Alk	Т.пл., °C	Formula	Yield, %	R ₁ x 100
							*
4	quinoline-2-yl	H	C ₃ H ₇	95–97	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S	52.1	63.3
5	quinoline-2-yl	H	C ₆ H ₁₃	114–116	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ S	87.9	-
6	quinoline-2-yl	H	C ₇ H ₁₅	63–65	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ S	97.9	58.4
7	quinoline-2-yl	H	C ₉ H ₁₉	100–102	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ S	43.3	39.5
8	quinoline-2-yl	H	C ₁₀ H ₂₁	103–105	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ S	99.3	46.4
9	2-hydroxy-quinoline-4-yl	H	C ₂ H ₅	170–172	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ OS	50.6	57.7
10	2-hydroxy-quinoline-4-yl	H	C ₅ H ₁₁	192–194	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ OS	89.9	38.3
11	2-hydroxy-quinoline-4-yl	H	C ₈ H ₁₇	186–188	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ OS	20.7	77.1
12	2-hydroxy-quinoline-4-yl	H	C ₉ H ₁₉	175–177	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ OS	72.0	56.4
13	2-hydroxy-quinoline-4-yl	H	C ₁₀ H ₂₁	93–95	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ OS	67.4	76.3
14	2-hydroxy-quinoline-4-yl	H	C ₆ H ₁₁	109–111	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ OS	64.8	72.2
15	2-hydroxy-quinoline-4-yl	H	C ₇ H ₇	136–138	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OS	92.59	84.5
16	2-hydroxy-quinoline-4-yl	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	220–222	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS	76.5	46.5
17	2-hydroxy-quinoline-4-yl	C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁	>230 decomp.	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ OS	72.0	44.3
18	2-hydroxy-quinoline-4-yl	C ₆ H ₅	C ₇ H ₇	>240 decomp.	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ OS	68.3	42.1

Note: * – Solvent system is acetonitrile : hexane : propanol 2:1:1

**The elemental composition
of 3-alkylthio-5- (quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R₁-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles (compounds 4–18)**

Compound	Found, %				Calculated, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
4	62.17	5.27	20.22	11.80	62.20	5.22	20.27	11.86
5	65.39	6.50	17.91	10.22	65.35	6.45	17.93	10.26
6	66.27	6.74	17.15	9.88	66.22	6.79	17.16	9.82
7	67.76	7.35	15.89	9.05	67.76	7.39	15.80	9.04
8	68.48	7.65	15.30	8.77	68.44	7.66	15.20	8.70
9	57.30	4.48	20.59	11.84	57.34	4.44	20.57	11.77
10	61.06	5.80	17.83	10.24	61.12	5.77	17.82	10.20
11	63.95	6.78	15.72	9.09	64.01	6.79	15.72	8.99
12	64.81	7.03	15.21	8.70	64.83	7.07	15.12	8.65
13	65.52	7.38	14.51	8.38	65.59	7.34	14.57	8.34
14	62.59	5.47	17.24	9.79	62.55	5.56	17.16	9.82
15	64.48	4.12	16.80	9.59	64.65	4.22	16.75	9.59
16	66.28	5.04	15.42	8.87	66.28	5.01	15.46	8.85
17	67.70	5.64	14.39	8.19	67.69	5.64	14.36	8.21
18	70.18	4.51	13.65	7.89	70.22	4.42	13.65	7.81



Maximum of absorption in the infrared spectra of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R₁-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles (compounds 4–18)

Compound	Absorption rate, cm ⁻¹				
	$\nu_{\text{C=N}}$ in the loop	ν_{Hin}	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{-CH}_2\text{-}}$ ^{s/as}	ν_{CH_3} ^{s/as}
2.13	1598	1502	630	2826/2919	2850/2970
2.14	1598	1510	760	2829/2921	2849/2965
2.15	1635	1523	666	2824/2922	2857/2984
2.16	1651	1506	720	2849/2907	2849/2939
2.17	1598	1466	719	2826/2914	2847/2975
2.18	1650	1584	671	2843/2919	2863/2923
2.19	1643	1512	645	2832/2941	2849/2954
2.20	1651	1506	756	2848/2917	2864/2970
2.21	1645	1585	648	2838/2930	2851/2920
2.22	1650	1574	645	2849/2918	2831/2928
2.23	1637	1541	633	2845/2910	2825/2959
2.24	1663	1589	693	2837/2935	2830/2960
2.25	1644	1555	647	2818/2921	2821/2938
2.26	1649	1540	662	2849/2915	2828/2979
2.27	1651	1568	637	2838/2918	2831/2931

Mixed sample of 3-dethylthio-5-(quinoline-2-yl)-1,2,4-triazole (8) obtained by different methods did not give melting point depression.

Chemical names of compounds are written according the IUPAC nomenclature (1979) and the recommendations of IUPAC (1993).

The study of some physical-chemical properties of synthesized compounds has been performed according to methods that are listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU, vyd.1) [3,4]. The melting point has been determined by capillary method (2.2.14) on the device ПТП (М).

The elemental composition of new compounds has been set on elemental analyzer ELEMENTAR vario EL cube (the standard is Sulfanilamide).

IR spectra has been recorded in potassium bromide tablets (substance concentration is 1%) in the spectrophotometer Specord M-80 in the region of 4000–500 cm⁻¹ (scanning conditions: program 3.0, time constant – $\tau=3s$, scan time – 33 min). Tablets have been prepared by joint grinding of 200 mg of potassium bromide and 2 mg of test compound, followed by pressing.

¹H NMR spectra has been recorded on a spectrophotometer of nuclear magnetic resonance «Varian VXR-300» solvent DMSO-D₆, the internal standard – Tetramethylsilane and has been decoded by computer program ADVASP 143.

Chromatography in a thin layer of sorbent has been performed on plates of silica gel 60 ALUGRAMSill GUV254 (20x20)

(Macherey - Nagel) or silica gel 60 ALUGRAMSill GUV254 (10 x 20) (Macherey-Nagel).

Results and Discussion

The structure of the synthesized 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R₁-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles (compounds 4–18) has been confirmed with integrated use of elemental analysis (Table 2), the infrared spectrophotometry (Table 3) and ¹H NMR spectroscopy. The individuality of these compounds has been confirmed by thin layer chromatography (Table 1) in a solvent system – acetonitrile : hexane : propanol 2: 1: 1.

In the IR – spectra of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R₁-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles (compounds 4–18) there are symmetric and asymmetric bands, which can be caused by the presence of aliphatic methyl radicals, respectively, at 2864–2821 cm⁻¹ and at 2984–2920 cm⁻¹, scissor bands at 2849–2818 and at 2940–2907 cm⁻¹, indicate the presence of methylene groups and there are no bands at 2350–2300 cm⁻¹, which can be caused by SH groups. In addition the infrared spectrum of compounds (4–18) has fluctuation of band at 1554–1495 cm⁻¹ which is caused by quinoline cycle and bands due to C=N-groups within the 1663–1598 cm⁻¹ have been also detected [5].

¹H NMR spectra of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R₁-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles (compounds 4–18) are characterized by fluctuations of protons, also aromatic and heterocyclic substituents and contain additional signals of protons of thio-methylene groups.

Conclusions

1. Preparative methods of synthesis of 3-alkylthio-5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R₁-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles have been developed.
2. The structure of the synthesized compounds has been

confirmed by comprehensive use of modern methods of analysis and their identity has been established by thin layer chromatography.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interests to declare.

References

1. Kaplaushenko, A. G. (2008) *Synteza, budova i biolohichna aktivnist pokhidnykh 4-mono- ta 4,5-dyzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tionu* (Dis... dokt. farm nauk). [Synthesis, structure and biological activity of 4-mono- and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones Dr. pharm. sci. diss.]. Zaporizhzhya. [in Ukrainian].
2. Kolesnik, Yu. M., Knysh, E. G., Panasenko, O. I. et al. (2014) *Pokhidni 4-amino ta 3-tio-1,2,4-triazolu yak potentsiini likarski zasoby [Derivatives of 4-amino and 3-thio-1,2,4-triazoles as potential drugs]*. Zaporizhzhya: Karat. [in Ukrainian].
3. Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr (2001) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv: RIREG. [in Ukrainian].
4. Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine. Addition 1]*. Kharkiv: RIREG. [in Ukrainian].
5. Kazicyna, L. A. (1979) *Primenenie UF-, IK-, PMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectrometry in organic chemistry]*. Moscow: Izd-vo. Mosk. un-ta. [in Russian].

Information about authors:

Kaplaushenko T. M., applicant, medical college of Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: kaplaushenko@ukr.net.

Panasenko O. I., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Відомості про авторів:

Каплаушенко Т. М., здобувач, медичний коледж Запорізького державного медичного університету, E-mail: kaplaushenko@ukr.net.

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Каплаушенко Т. Н., соискатель, медицинский колледж Запорожского государственного медицинского университета, E-mail: kaplaushenko@ukr.net.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 09.06.2016 г.