

Синтез производных пиразоло- и [1,2,4]триазоло- [1,5-*a*]хинолин-9-олов на основе реакции циклоприсоединения к *N*-имиду 8-гидроксихинолина

Василий Е. Евтушок¹, Алексей Ю. Воробьев^{2,3*}

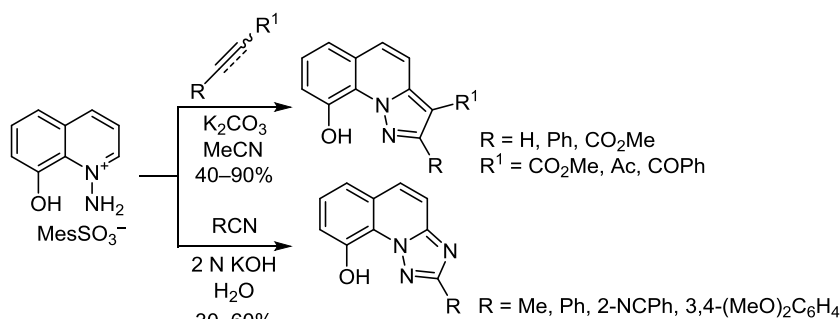
¹ Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 5, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: evtwas93@mail.ru

² Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: vor@nioch.nsc.ru

³ Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова, 1, Новосибирск 630090, Россия

Поступило 7.02.2019

Принято 24.02.2019



Взаимодействие мезитилсульфоната 1-амино-8-гидроксихинолина с алкенами и алкинами, содержащими акцепторные заместители, в системе MeCN–K₂CO₃ приводит к соответствующим замещенным 9-гидрокси-1,5-а-пиразоло[1,2,4]хинолинам. Реакция с ацетонитрилом и ароматическими нитрилами в 2 н. водном KOH приводит к соответствующим 2-замещенным 9-гидрокси-1,2,4-триазоло[1,5-а]хинолинам.

Ключевые слова: 8-гидроксихинолин, *N*-имины, пиразоло[1,5-*a*]хинолин, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хинолин, 1,3-диполярное циклоприсоединение.

8-Гидроксихинолин (хинолин-8-ол) – перспективный остов для дизайна новых лекарственных препаратов.¹ Например, известны противомикробные,² противовирусные³ и противораковые⁴ свойства ряда производных 8-оксихинолина. Препарат клиохинол (7-йод-5-хлорохинолин-8-ол) используется как наружное средство для лечения грибковых и бактериальных инфекций кожи.⁵ Известно, что ионы металлов (железа, меди, цинка, алюминия) играют важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний.⁶ Использование препаратов на основе хелатообразующих молекул, в частности производных 8-гидроксихинолина, позволяет замедлить развитие таких заболеваний.⁷ Координационные соединения 8-гидроксихинолина и его производных, например 8-гидроксихинолят алюминия, находят широкое применение при конструировании устройств с органическими светодиодами (OLED).⁸

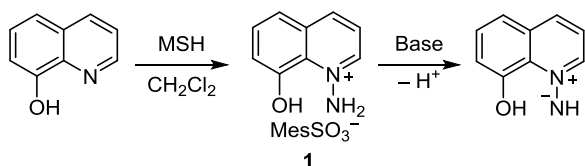
Традиционно 8-гидроксихинолин и некоторые его замещенные аналоги использовались в аналитической химии для качественного и количественного определения различных металлов.⁹ Также данный фрагмент активно используется в дизайне флуоресцентных и колориметрических химических сенсоров.¹⁰ Множество направлений практического приложения показывает, что разработка новых методов модификации 8-гидроксихинолинового остова представляет существенный интерес.

В представленной работе мы предлагаем подход, основанный на *N*-аминировании 8-гидроксихинолина с дальнейшей модификацией катиона *N*-аминохинолиновой соли **1** (схема 1). В качестве *N*-аминирующего реагента удобно использовать *O*-(мезитилсульфонил)гидроксиламин (MSH).¹¹ Получающиеся при аминировании азинов *N*-аминокатионы даже под

действием слабого основания теряют протон NH, превращаясь в соответствующие *N*-имиды (азаниды), которые активны в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. В качестве диполярофилов могут выступать, например, акцепторнозамещенные алкины и алкены или нитрилы.¹²

На первом этапе нашей работы мы изучили взаимодействие мезитиленсульфоната **1** с акцепторнозамещенными ацетиленами в присутствии основания (схема 1). Такая реакция широко изучена для *N*-имидов пиридина и приводит к пиразоло[1,5-*a*]пиридинам с умеренными или хорошими выходами.^{12,13} В реакциях *N*-аминопроизводных хинолина и изохинолина, а также других бензоаннелированных азинов с алкинами достигаются только умеренные выходы соответствующих пиразоло[1,5-*a*]азинов.¹⁴

Схема 1



В реакциях *N*-амино-8-оксихинолиновой соли **1** с акцепторнозамещенными ацетиленами достигаются высокие выходы продуктов **2b,c** (схема 2). Лучшие результаты получаются при использовании K_2CO_3 как основания и MeCN в качестве растворителя. Однако получение продукта **2a** осложняется протеканием побочной реакции присоединения диметилацетилендикарбоксилата (DMAD) по гидроксильной группе с образованием продукта **2a'** (выход 15%, схема 3). Это может быть связано с существенно более высокой электрофильностью DMAD по сравнению с другими ацетиленами. Для соединения **2a'** не была установлена конфигурация (*E* или *Z*) двойной связи, поскольку оно оказалось неустойчивым, строение предложено на основании данных спектроскопии ЯМР 1H и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Схема 2

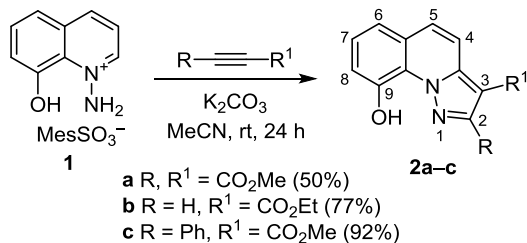
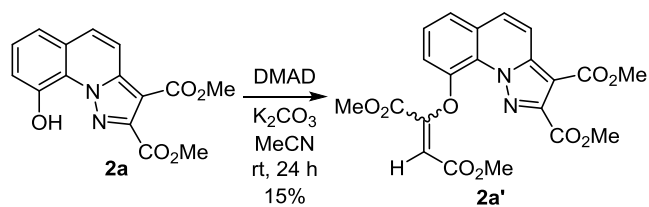
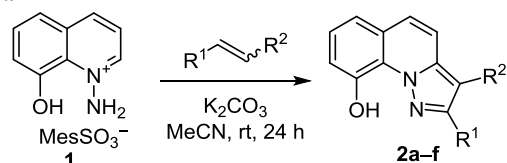


Схема 3



Ранее индийскими исследователями было показано, что алкены, содержащие карбонильную или карбоксильную группу у двойной связи, эффективно вступают в реакции с *N*-имидами пиридина в *N*-метилпирролидоне (NMP) в отсутствие основания с образованием пиразоло[1,5-*a*]пиридинов с высокими выходами.¹⁵ Так как акцепторнозамещенные алкены являются дешевыми и легкодоступными соединениями, мы решили опробовать данный метод для получения пиразоло[1,5-*a*]хинолин-9-олов. Однако проведение реакции мезитиленсульфоната **1** с бензальдегидом в NMP не привело к образованию даже следовых количеств продукта, был выделен исходный кетон. Добавление основания (K_2CO_3 или DBU) приводит к образованию небольших количеств продукта **2d** (схема 4). В результате дальнейшей оптимизации условий было установлено, что наиболее эффективной является ранее использованная нами система K_2CO_3 –MeCN.

Схема 4

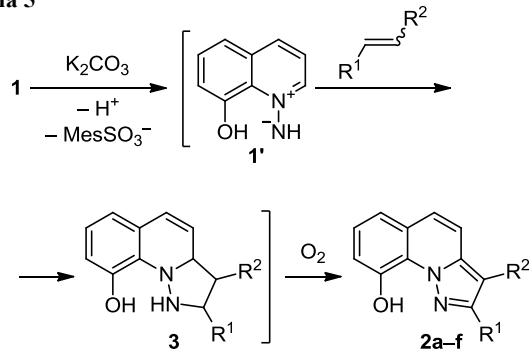


- a** R¹ = R² = CO₂Me (55%); **b** R¹ = H, R² = CO₂Et (63%);
c R¹ = Ph, R² = CO₂Me (51%); **d** R¹ = Ph, R² = Ac (88%);
e R¹ = H, R² = Ac (85%); **f** R¹ = Ph, R² = C₆H₅ (91%)

В реакциях с диметилфумаратом или малеатом образуется продукт **2a** с одинаковыми выходами. Этилакрилат и метиловый эфир коричной кислоты приводят к пиразолохинолинам **2b,c** соответственно с умеренными выходами, которые оказались ниже, чем в реакциях соли **1** с соответствующими ацетиленами. Интересно, что введение в реакцию алкенов с карбонильной группой приводит к существенно более высоким выходам (схема 4, продукты **2d-f**). Это, видимо, связано с более сильными акцепторными свойствами карбонильной группы по сравнению с карбоксильной.

Механизм реакции, по-видимому, включает депротонирование мезитиленсульфоната **1** с образованием *N*-имиды **1'**, который далее вступает в реакцию 1,3-циклоприсоединения с акцепторным алкеном (схема 5). Последующее окисление циклоаддукта **3** кислородом

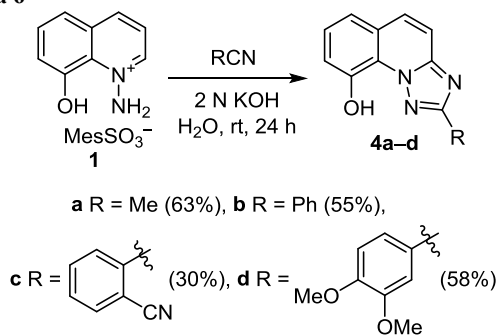
Схема 5



воздуха приводит к продуктам реакций **2a–f**. При исследовании реакционных смесей методом спектроскопии ЯМР ^1H нам не удалось обнаружить сигналов гидрированных производных **3**, что свидетельствует о быстром протекании реакции окисления. Добавление окислителей, таких как хлоранил или DDQ, не привело к изменению выходов продуктов **2a–f** (схема 5).

Известно, что нитрилы также вступают в реакцию циклоприсоединения с пиридиин-*N*-иминами с образованием [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов.^{12,16} Ранее взаимодействием соли **1** с 2-цианопиридином нами был получен 2-(2-пиридил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хинолин-9-ол и показана его способность к координации с рением.¹⁷ В данной работе мы решили изучить взаимодействие мезитиленсульфоната **1** с алифатическими и ароматическими нитрилами. Реакция с избытком MeCN в 2 н. растворе KOH приводит 2-метилпиразолохинолину **4a** (схема 6). Однако попытки ввести в реакцию другие алифатические нитрилы, такие как пропионитрил, бутиронитрил, изобутиронитрил и пивалонитрил, не увенчались успехом. Также интересно отметить, что, хотя взаимодействие соли **1** с ацетонитрилом легко происходит в водной щелочи, в чистом ацетонитриле реакция не идет.

Схема 6



В реакциях с бензонитрилом, фталодинитрилом и 3,4-диметоксибензонитрилом с умеренными выходами образуются продукты **4b–d** соответственно. Однако 4-гидрокси-3-метоксибензонитрил не вступает в данную реакцию, видимо, из-за депротонирования группы OH, что резко снижает его активность как диполярфила.

Строение полученных соединений подтверждается данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Для всех полученных соединений в спектре ЯМР ^1H наблюдается сигнал группы OH в диапазоне 10.5–12.0 м. д. Также имеются характерные сигналы АВ-системы протонов Н-4,5 с характерными значениями КССВ 9.4–9.5 Гц. Причем значение КССВ не зависит от того, аннелирован к хинолину пиразольный фрагмент или триазольный. Для всех соединений фиксируются сигналы АВС-системы протонов Н-6,7,8 с характерными значениями КССВ 7.8–7.9 Гц между вицинальными протонами, а в некоторых случаях наблюдается взаимодействие между протонами Н-6 и Н-8 со значением КССВ 1.3–1.4 Гц. В спектре соединения **4b** значение КССВ между протонами Н-5 и Н-6 составляет 0.4 Гц, что позволяет

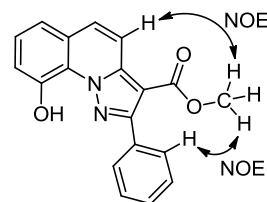


Рисунок 1. Проявление ядерного эффекта Оверхаузера в молекуле соединения **2c**.

выполнить отнесение сигналов. Расположение заместителей в молекуле соединения **2c** определено с помощью спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, который наблюдался между протонами группы OCH_3 и протонами Н-4 и Н-2',6' Ph (рис. 1).

В ИК спектрах всех полученных соединений наблюдается сигнал валентных колебаний связи О–Н. В спектрах соединений **2a–c** присутствует сигнал связи $\text{C}=\text{O}$ в диапазоне 1709–1714 cm^{-1} , характерный для сложноэфирной группы. В случае продуктов **2d–f** сигнал $\text{C}=\text{O}$ наблюдался в диапазоне 1637–1671 cm^{-1} , что характерно для карбонильной группы кетона. В ИК спектре соединения **4c** фиксируется сигнал 2220 cm^{-1} , соответствующий группе CN. Для всех соединений получена масса молекулярного иона, совпадающая с расчетной, чистота подтверждена данными элементного анализа.

Таким образом, изучено взаимодействие мезитиленсульфоната 1-амино-8-гидроксихинолиния в присутствии основания с разными типами диполярфилов: акцепторнозамещенными алкинами и алкенами, а также нитрилами. Реакции как с алкинами, так и с алкенами приводят к образованию соответствующих производных пиразоло[1,5-*a*]хинолин-9-ола с умеренными и хорошими выходами. Показано, что в качестве акцепторного заместителя в алкене могут быть использованы группы CO_2R , COMe, COPh. 2-Замещенные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хинолин-9-олы могут быть получены реакциями 1-амино-8-гидроксихинолиниевой соли с ацетонитрилом и ароматическими нитрилами. В то же время другие алифатические нитрилы в подобную реакцию не вступают.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker AV-400 (400 МГц), спектры ЯМР ^{13}C – на приборе Bruker AV-300 (75 МГц). В качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы растворителя CDCl_3 (7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.16 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе DFS Thermo Electron, ионизация ЭУ (70 эВ). Температуры плавления определены на столике Кофлера. Для колоночной хроматографии использован нейтральный оксид алюминия (Реахим, марка "ч", ТУ 6-09-3916-75) или силикагель Macherey–Nagel Silica 60 (0.040–0.060 мм). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil (силикагель), проявление в УФ свете.

8-Гидроксифинолин, нитрилы, ацетилены и алкены являются коммерческими и использованы без дополнительной очистки. Мезитиленсульфонат 1-амино-8-оксифинолина получен из *O*-мезитиленсульфонил-гидроксиламина¹⁰ по ранее описанным методикам.¹⁵ MeCN перегоняют над P₂O₅ и хранят над молекулярными ситами 4 Å.

Диметилловый эфир 9-гидрокси-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]-хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты (2a). К раствору 112 мг (0.31 ммоль) соли **1** в 2 мл MeCN добавляют раствор 44 мг (0.31 ммоль) DMAD в 4 мл MeCN, затем при перемешивании в один прием добавляют 1.55 ммоль K₂CO₃. Полученную смесь оставляют при перемешивании на 24 ч. Затем разбавляют 20 мл воды, нейтрализуют 2 н. HCl до нейтральной реакции и экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 10 мл). Экстракт сушат над Na₂SO₄ и растворитель отгоняют на ротационном испарителе. Полученную смесь разделяют колоночной хроматографией; сорбент SiO₂, элюент CH₂Cl₂, R_f 0.62. Выход 47 мг (50%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 149–150 °C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3430 (OH), 1714 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.93 (3H, с, OCH₃); 4.02 (3H, с, OCH₃); 7.24 (1H, д, м, J = 8.0, H-6(8)); 7.29 (1H, д, м, J = 7.9, H-8(6)); 7.41 (1H, т, J = 8.0, H-7); 7.68 (1H, д, J = 9.5, H-4(5)); 7.93 (1H, д, J = 9.5, H-5(4)); 11.15 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 52.1 (CH₃); 53.3 (CH₃); 104.5; 116.4; 117.3; 118.9; 121.8; 125.9; 127.7; 130.5; 139.5; 144.0; 148.8; 162.6 (2CO). Найдено, *m/z*: 300.0744 [M]⁺. C₁₅H₁₂N₂O₅. Вычислено, *m/z*: 300.0741. Найдено, %: C 60.25; H 3.91; N 9.30. C₁₅H₁₂N₂O₅. Вычислено, %: C 60.00; H 4.03; N 9.33.

Соединение **2a** также получают из 45 мг (0.31 ммоль) диметилфумарата или диметилмалеата в аналогичных условиях. Выход 52 мг (55%).

При дальнейшем элюировании выделено вещество, которое было идентифицировано как **диметилловый эфир 9-[(1,4-диметокси-1,4-диоксбут-2-ен-2-ил)окси]-пиразоло[1,5-*a*]-хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты (2a')**. R_f 0.19. Выход 20 мг (15%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.59 (3H, с, OCH₃); 3.92 (3H, с, OCH₃); 3.96 (3H, с, OCH₃); 4.01 (3H, с, OCH₃); 4.83 (1H, с, CH); 7.51 (1H, д, д, J = 7.9, J = 1.5, H-6(8)); 7.57 (1H, т, J = 7.8, H-7); 7.72 (1H, д, J = 9.4, H-4(5)); 7.79 (1H, д, д, J = 7.8, J = 1.5, H-8(6)); 8.13 (1H, д, J = 9.4, H-5(4)). Найдено, *m/z*: 442.1009 [M]⁺. C₂₁H₁₈N₂O₉. Вычислено, *m/z*: 442.1007.

Этиловый эфир 9-гидрокси-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]-хинолин-3-карбоновой кислоты (2b) получают аналогично методике получения соединения **2a** из 31 мг (0.31 ммоль) этилпропиолата. Сорбент SiO₂, элюент CH₂Cl₂, R_f 0.68. Выход 61 мг (77%), бежевые кристаллы, т. пл. 214–215 °C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3432 (OH), 1709 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.43 (3H, т, J = 7.8, CH₃); 4.40 (2H, к, J = 7.8, CH₂); 7.24 (1H, д, м, J = 7.9, H-6(8)); 7.29 (1H, д, м, J = 7.9, H-6(8)); 7.39 (1H, т, J = 7.9, H-7); 7.67 (1H, д, J = 9.4, H-4(5)); 8.00 (1H, д, J = 9.4, H-5(4)); 8.36 (1H, с, H-2); 11.70 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.6; 60.5; 105.7; 116.4; 116.7; 118.6; 122.4; 125.5; 126.9; 129.7; 138.7; 141.1; 148.9;

163.3. Найдено, *m/z*: 256.0847 [M]⁺. C₁₄H₁₂N₂O₃. Вычислено, *m/z*: 256.0842. Найдено, %: C 65.87; H 4.68; N 10.99. C₁₄H₁₂N₂O₃. Вычислено, %: C 65.62; H 4.72; N 10.93.

Соединение **2b** также получают из 32 мг (0.31 ммоль) этилакрилата в аналогичных условиях. Выход 50 мг (63%).

Метилловый эфир 9-гидрокси-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]-хинолин-3-карбоновой кислоты (2c) получают аналогично методике получения соединения **2a** из 54 мг (0.31 ммоль) метил-3-фенилпропиолата. Сорбент SiO₂, элюент CH₂Cl₂, R_f 0.60. Выход 91 мг (92%), бежевые кристаллы, т. пл. 172–173 °C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3432 (OH), 1714 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.86 (3H, с, OCH₃); 7.24 (1H, д, м, J = 7.9, H-6(8)); 7.30 (1H, д, м, J = 7.9, H-8(6)); 7.40 (1H, т, J = 7.9, H-7); 7.46–7.51 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.68 (1H, д, J = 9.5, H-4(5)); 7.77–7.82 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.05 (1H, д, J = 9.5, H-5(4)); 11.83 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 51.5; 102.4; 116.7; 116.9; 118.6; 122.1; 125.5; 126.9; 128.1; 129.4; 129.6; 130.0; 131.7; 140.5; 148.9; 153.5; 163.9. Найдено, *m/z*: 318.1006 [M]⁺. C₁₉H₁₄N₂O₃. Вычислено, *m/z*: 318.0999. Найдено, %: C 71.85; H 4.40; N 8.85. C₁₉H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: C 71.69; H 4.43; N 8.80.

Соединение **2c** также получают из 55 мг (0.31 ммоль) метилциннамата в аналогичных условиях. Выход 51 мг (51%).

1-(9-Гидрокси-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]-хинолин-3-ил)этан-1-он (2d) получают аналогично методике получения соединения **2a** из 46 мг (0.31 ммоль) бензальацетона. Сорбент SiO₂, элюент CH₂Cl₂, R_f 0.65. Выход 83 мг (88%), белые кристаллы, т. пл. 134–135 °C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3431 (OH), 1651 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.18 (3H, с, CH₃); 7.27 (1H, д, м, J = 7.7, H-6(8)); 7.36 (1H, д, м, J = 7.8, H-8(6)); 7.45 (1H, т, J = 7.8, H-7); 7.52–7.60 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.60–7.67 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.75 (1H, д, J = 9.4, H-4(5)); 8.27 (1H, д, J = 9.5, H-5(4)); 11.80 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 30.6; 112.9; 116.7; 117.3; 118.6; 121.9; 126.0; 127.0; 128.7; 129.7; 130.0; 130.5; 132.6; 139.8; 148.9; 153.1; 194.4. Найдено, *m/z*: 302.1049 [M]⁺. C₁₉H₁₄N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 302.1050. Найдено, %: C 75.61; H 4.55; N 9.20. C₁₉H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: C 75.48; H 4.67; N 9.27.

1-(9-Гидрокси-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]-хинолин-3-ил)этан-1-он (2e) получают аналогично методике получения соединения **2a** из 22 мг (0.31 ммоль) метилвинилкетона. Сорбент SiO₂, элюент CHCl₃, R_f 0.61. Выход 60 мг (85%), белые кристаллы, т. пл. 145–146 °C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3430 (OH), 1671 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.58 (3H, с, CH₃); 7.23 (1H, д, J = 7.9, H-6(8)); 7.28 (1H, д, J = 7.9, H-8(6)); 7.40 (1H, т, J = 7.9, H-7); 7.68 (1H, д, J = 9.4, H-4(5)); 8.15 (1H, д, J = 9.5, H-5(4)); 8.28 (1H, с, H-2); 11.64 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 28.4; 114.1; 116.7; 116.9; 118.6; 122.1; 125.8; 127.1; 130.5; 138.0; 140.8; 148.9; 192.2. Найдено, *m/z*: 226.0744 [M]⁺. C₁₃H₁₀N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 226.0737. Найдено, %: C 69.31; H 4.50; N 12.27. C₁₃H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: C 69.02; H 4.46; N 12.38.

(9-Гидрокси-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)-(фенил)метанон (2f) получают аналогично методике получения соединения **2a** из 65 мг (0.31 ммоль) бензальацетофенона. Сорбент SiO₂, элюент CHCl₃, R_f 0.63. Выход 103 мг (91%), белые кристаллы, т. пл. 131–132 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3435 (ОН), 1637 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.16–7.25 (7H, м, H Ar); 7.30–7.37 (2H, м, H Ar); 7.45–7.49 (2H, м, H Ar); 7.56 (1H, д, J = 9.4, H-4(5)); 7.62–7.66 (2H, м, H Ar); 7.68 (1H, д, J = 9.4, H-5(4)); 11.85 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 110.8; 116.2; 116.5; 118.5; 121.9; 125.5; 126.7; 128.1; 128.2; 128.8; 129.3; 129.5; 129.6; 131.4; 132.3; 138.6; 140.5; 148.7; 152.4; 191.0. Найдено, m/z: 364.1210 [M]⁺. C₂₄H₁₆N₂O₂. Вычислено, m/z: 364.1206. Найдено, %: C 79.26; H 4.39; N 7.74. Вычислено, %: C 79.11; H 4.43; N 7.69.

2-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хинолин-9-ол (4a). Растворяют 100 мг (0.28 ммоль) соли **1** в 5 мл 2 н. раствора KOH в H₂O. К полученной смеси добавляют 0.5 мл MeCN и перемешивают до исчезновения желтой окраски. Далее смесь нейтрализуют 2 н. HCl и экстрагируют CHCl₃ (3 × 10 мл). Экстракт сушат над Na₂SO₄ и упаривают. Продукт очищают колоночной хроматографией. Сорбент Al₂O₃, элюент CH₂Cl₂–MeOH, 100:1, R_f 0.71. Выход 35 мг (63%), желтоватые кристаллы, т. пл. 133–135 °С (EtOH–гексан, 1:2). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.64 (3H, с, CH₃); 7.22 (1H, д, м, J = 7.8, H-6(8)); 7.30 (1H, д, м, J = 7.9, H-8(6)); 7.32–7.44 (1H, м, J = 7.9, H-7); 7.50 (1H, д, J = 9.5, H-4(5)); 7.76 (1H, д, J = 9.5, H-5(4)); 10.90 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.5; 114.4; 116.3; 118.9; 122.0; 124.8; 126.8; 131.8; 147.7; 149.2; 161.2. Найдено, m/z: 199.0743 [M]⁺. C₁₁H₉N₃O. Вычислено, m/z: 199.0740. Найдено, %: C 66.00; H 4.56; N 21.09. C₁₁H₉N₃O. Вычислено, %: C 66.32; H 4.55; N 21.09.

2-Фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хинолин-9-ол (4b). Растворяют 200 мг (0.56 ммоль) соли **1** в 5 мл 2 н. раствора KOH в H₂O. К полученной смеси добавляют раствор 57 мг (0.56 ммоль) бензонитрила в 0.5 мл EtOH и перемешивают до исчезновения желтой окраски (примерно 24 ч). Далее смесь нейтрализуют 2 н. HCl и экстрагируют CHCl₃ (3 × 10 мл). Экстракт сушат над Na₂SO₄ и упаривают. Продукт очищают колоночной хроматографией. Сорбент Al₂O₃, элюент CH₂Cl₂, R_f 0.65. Выход 81 мг (55%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 153–154 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.30 (1H, д, д, J = 7.8, J = 1.3, J = 0.4, H-6); 7.38 (1H, д, д, J = 7.9, J = 1.3, H-8); 7.45 (1H, т, J = 7.9, H-7); 7.46–7.55 (3H, м, H Ph); 7.65 (1H, д, J = 9.4, H-4); 7.84 (1H, д, д, J = 9.4, J = 0.4, H-5); 8.25–8.29 (2H, м, H Ph); 11.06 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 114.7; 116.5; 119.1; 122.1; 125.0; 127.1; 127.4; 129.0; 130.0; 130.5; 132.2; 147.9; 149.8; 161.8. Найдено, m/z: 261.0905 [M]⁺. C₁₆H₁₁N₃O. Вычислено, m/z: 261.0897. Найдено, %: C 73.21; H 3.98; N 16.25. C₁₆H₁₁N₃O. Вычислено, %: C 73.55; H 4.24; N 16.08.

2-(9-Гидрокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хинолин-2-ил)-бензонитрил (4c) получают аналогично методике получения соединения **4b** из 72 мг (0.56 ммоль) фтало-

динитрила. Сорбент SiO₂, элюент CH₂Cl₂, R_f 0.32. Выход 48 мг (30%), бежевые кристаллы, т. пл. 235–236 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3211 (ОН); 2220 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.34 (1H, д, д, J = 7.9, J = 1.2, H-8(9)); 7.38 (1H, д, д, J = 7.8, J = 1.2, H-9(8)); 7.47 (1H, т, J = 7.9, H-7); 7.57 (1H, т, д, J = 7.6, J = 1.1, H Ar); 7.66 (1H, д, J = 9.4, H-4(5)); 7.72–7.78 (1H, м, H Ar); 7.83–7.92 (2H, м, H Ar, H-5(4)); 8.49 (1H, д, д, J = 8.0, J = 1.1, H Ar); 10.78 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 110.5; 114.5; 117.3; 119.2 (2C); 122.0; 125.2; 127.7; 129.7; 130.3; 132.1; 133.0; 133.2; 135.0; 147.9; 149.3; 158.8. Найдено, m/z: 286.0849 [M]⁺. C₁₇H₁₀N₄O. Вычислено, m/z: 286.0849. Найдено, %: C 71.03; H 3.66; N 19.61. C₁₇H₁₀N₄O. Вычислено, %: C 71.32; H 3.52; N 19.57.

2-(3,4-Диметоксифенил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хинолин-9-ол (4d) получают аналогично методике получения соединения **4b** из 91 мг (0.56 ммоль) 3,4-диметоксибензонитрила. Сорбент SiO₂, элюент CHCl₃–MeOH, 100:1, R_f 0.62. Выход 104 мг (58%), белые кристаллы, т. пл. 185–187 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 6.98 (1H, д, J = 8.4, H-5' Ar); 7.28 (1H, д, д, J = 7.9, J = 1.4, H Ar); 7.37 (1H, д, д, J = 8.0, J = 1.4, H Ar); 7.43 (1H, т, J = 7.9, H Ar); 7.62 (1H, д, J = 9.4, H-4(5)); 7.75 (1H, д, J = 2.0, H-2' Ar); 7.82 (1H, д, J = 9.4, H-5(4)); 7.85 (1H, д, д, J = 8.4, J = 2.0, H-6' Ar); 11.09 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 56.2; 56.3; 110.3; 111.4; 114.6; 116.4; 119.1; 120.5; 122.2; 122.8; 125.0; 127.0; 132.0; 147.8; 149.5; 149.7; 151.2; 161.8. Найдено, m/z: 286.1109 [M]⁺. C₁₈H₁₅N₃O₃. Вычислено, m/z: 321.1108. Найдено, %: C 67.45; H 4.77; N 13.01. C₁₈H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: C 67.28; H 4.71; N 13.08.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C полученных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-73-00133).

Аналитические и спектральные исследования выполнены в Химическом исследовательском центре коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

- (a) Song, Y.; Xu, H.; Chen, W.; Zhan, P.; Liu, X. *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 61. (b) Prachayasittikul, V.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. *Drug Des., Dev. Ther.* **2013**, *7*, 1157. (c) Oliveri, V.; Vecchio, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 252. (d) Musiol, R. *Expert Opin. Drug Discovery* **2017**, *12*, 583.
- (a) Kassem, E. M.; El-Sawy, E. R.; Abd-Alla, H. I.; Mandour, A. H.; Abdel-Mogeed, D.; El-Safty, M. M. *Arch. Pharm. Res.* **2012**, *35*, 955. (b) Chupakhina, T. A.; Katsev, A. M.; Kur'yanov, V. O. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, *38*, 422. [Биоорган. химия **2012**, 482.] (c) Jeon, J. H.; Lee, C. H.; Lee, H. S. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **2009**, *52*, 202. (d) Novakova, J.; Džunková, M.; Musilova, S.; Vlkova, E.; Kokoska, L.; Moya, A.; D'Auria, G. *J. Med. Microbiol.* **2014**, *63*, 1663. (e) Shah, A. I.; Shukla, H. M.; Shah, P. J.; Raj, D. S. *J. Chil. Chem. Soc.* **2012**, *57*, 1472.

3. (a) Ezgimen, M.; Lai, H.; Mueller, N. H.; Lee, K.; Cuny, G.; Ostrov, D. A.; Padmanabhan, R. *Antiviral Res.* **2012**, 94, 18. (b) de la Guardia, C.; Stephens, D. E.; Dang, H. T.; Quijada, M.; Larionov, O. V.; Lleonart, R. *Molecules* **2018**, 23, 1. (c) Velthuisen, E. J.; Johns, B. A.; Temelkoff, D. P.; Brown, K. W.; Daneshmandi, S. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 117, 99.
4. (a) Shah, P.; Abadi, L. F.; Gaikwad, S.; Chaudhari, D.; Kushwah, V.; Jain, S.; Bhutani, K. K.; Kulkarni, S.; Singh, I. P. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 10727. (b) Okten, S.; Cakmak, O.; Tekin, S.; Koprulu, T. K. *Lett. Drug Des. Discovery* **2017**, 14, 1415. (c) Chan-On, W.; Huyen, N. T. B.; Songtawee, N.; Suwanjang, W.; Prachayasittikul, S.; Prachayasittikul, V. *Drug Des., Dev. Ther.* **2015**, 9, 2033. (d) Mrozek-Wilczkiewicz, A.; Spaczynska, E.; Malarz, K.; Cieslik, W.; Rams-Baron, M.; Kryštof, V.; Musiol, R. *PLoS One* **2015**, 10(11), e0142678.
5. You, Z.; Ran, X.; Dai, Y.; Ran, Y. *J. Mycol. Med.* **2018**, 28, 492.
6. (a) Budimir, A. *Acta Pharm.* **2011**, 61, 1. (b) Zatta, P.; Lucchini, R.; Van Rensburg, S. J.; Taylor, A. *Brain Res. Bull.* **2003**, 62, 15. (c) Gaeta, A.; Hider, R. C. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, 146, 1041.
7. (a) Prati, F.; Bergamini, C.; Fato, R.; Soukup, O.; Korabecny, J.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Bolognesi, M. L. *ChemMedChem* **2016**, 11, 1284. (b) Liang, S. H.; Southon, A. G.; Fraser, B. H.; Krause-Heuer, A. M.; Zhang, B.; Shoup, T. M.; Lewis, R.; Volitakis, I.; Han, Y.; Greguric, I.; Bush, A. I.; Vasdev, N. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 1025. (c) Yang, X.; Cai, P.; Liu, Q.; Wu, J.; Yin, Y.; Wang, X.; Kong, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3191. (d) Villemagne, V. L.; Rowe, C. C.; Barnham, K. J.; Cherny, R.; Woodward, M.; Bozinosovski, S.; Salvado, O.; Bourgeat, P.; Perez, K.; Fowler, C.; Rembach, A.; Maruff, P.; Ritchie, C.; Tanzi, R.; Masters, C. L. *Alzheimer's Dement.: Transl. Res. Clin. Interv.* **2017**, 3, 622.
8. Singh, D.; Nishal, V.; Bhagwan, S.; Saini, R. K.; Singh, I. *Mater. Des.* **2018**, 156, 215.
9. Виноградов, А. В.; Елинсон, С. В. *Оксихинолин*; Наука: Москва, 1979.
10. (a) Li, Z.; Xi, P.; Huang, L.; Xie, G.; Shi, Y.; Liu, H.; Xu, M.; Chen, F.; Zeng, Z. *Inorg. Chem. Commun.* **2011**, 14, 1241. (b) Lu, Z.-N.; Wang, L.; Zhang, X.; Zhu, Z.-J. *Spectrochim. Acta, Part A* **2019**, 213, 57. (c) Arslan, Ö.; Aydinler, B.; Yalçın, E.; Babür, B.; Seferoğlu, N.; Seferoğlu, Z. *J. Mol. Struct.* **2017**, 1149, 499. (d) Farruggia, G.; Iotti, S.; Prodi, L.; Montalti, M.; Zaccheroni, N.; Savage, P. B.; Trapani, V.; Sale, P.; Wolf, F. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 344.
11. Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1.
12. Tamura, Y.; Ikeda, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, 29, 71.
13. (a) Kendall, J. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 2481. (b) Supranovich, V. I.; Vorob'ev, A. Y.; Borodkin, G. I.; Gatilov, Y. V.; Shubin, V. G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1093. (c) Romanov, V.; Vorob, B. A.; Bagryanskaya, B. I.; Parkhomenko, D.; Tretyakov, E. *Aust. J. Chem.* **2017**, 70, 1317.
14. Tamura, Y.; Miki, Y.; Ikeda, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 119.
15. Ravi, C.; Samanta, S.; Mohan, D. C.; Reddy, N. N. K.; Adimurthy, S. *Synthesis* **2017**, 2513.
16. (a) Luo, Y.; Hu, Y. *Arch. Pharm.* **2006**, 339, 262. (b) Tao, X.; Hu, Y. *Med. Chem.* **2010**, 6, 65. (c) Song, W.; Chen, Y.; Xu, Q.; Mu, H.; Cao, J.; Huang, J.; Su, J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, 10, 24689.
17. Abramov, P. A.; Brylev, K. A.; Vorob'ev, A. Y.; Gatilov, Y. V.; Borodkin, G. I.; Kitamura, N.; Sokolov, M. N. *Polyhedron* **2017**, 137, 231.