ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 55, № 8, с. 1300–1303

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.79

# УДОБНЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА [1,2,3]ТРИАЗОЛО-[1,5-*a*]ХИНОЛИНОВ

**© 2019 г. Н. Т. Походыло, М. Д. Обушак***

*Львовский национальный университет им. Ивана Франко, 79005, Украина, г. Львов, ул. Кирилла и Мефодия 6*
**e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua*

Поступила в редакцию 4 февраля 2019 г.
После доработки 29 марта 2019 г.
Принята к публикации 12 апреля 2019 г.

При взаимодействии замещенного эфира 2-азидобензойной кислоты с этил 4-(этилтио)-3-оксобутаноатом образуется этил 1-(4-бром-2-(метоксикарбонил)фенил)-5-(этилтиометил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат. В результате последующего окисления сульфидного фрагмента $H_2O_2$ и обработки гидридом натрия получен этил 7-бром-4-(этилсульфонил)-5-гидрокси-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хинолин-3-карбоксилат.

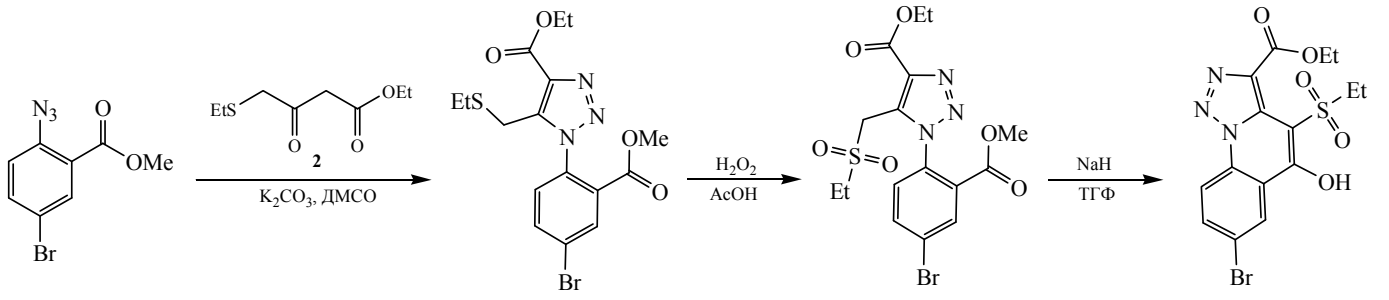
**Ключевые слова:** 1,2,3-триазолы, азиды, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хинолины, сульфоны, образование С–С-связи.

**DOI:** 10.1134/S0514749219080214

В медицинской химии много внимания уделяется синтезу 1,2,3-триазолов, конденсированных с другими гетероциклами [1] и изучению их биологической активности [2]. Одним из удобных подходов к синтезу полициклических систем с 1,2,3-триазольным фрагментом являются реакции метиленактивных соединений с ароматическими азидами, содержащими карбонильный центр в соседнем с азидогруппой положении. Такие реакции заканчиваются внутримолекулярным взаимодействием нуклеофильного центра в положении *5* образовавшегося триазольного ядра с электрофильным центром в ароматическом фрагменте азида [3]. Такое взаимодействие может протекать как спонтанно, по принципу домино-реакции, что наблюдается преимущественно в синтезе триазолопиримидинов (нуклеофилом выступает аминогруппа), так и с помощью дополнительных превращений (в случае С-нуклеофилов). В ряде наших работ были продемонстрированы преимущества использования таких подходов для синтеза производных триазолопиридинов в одну или две стадии из арилазидов через промежуточные 5-аминотриазолы [4–14]. Однако, примеров образования С–С-связи с участием положения 5 триазола немного. Это циклизации продуктов реакции азидов с диэтил 1,3-ацетонодикарбоксилатом [15] и дибензилкетоном [16]. Поэтому поиск новых вариантов таких реакций актуален.

Ранее нами описан удобный синтетический путь к 5-(этилсульфонилметил)-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоте [17]. Сульфонилметиленовый фрагмент обладает достаточной СН-кислотностью, и может быть использован в реакции конденсации. С этой целью нами изучено взаимодействие замещенного эфира 2-азидобензойной кислоты **1** с этил 4-(этилтио)-3-оксобутаноатом **2** и установлено, что образуется триазол **3** (схема 1). Реакцию проводили в безводной среде с использованием системы $K_2CO_3$/ДМСО во избежание омыления эфирной группы в продукте реакции **3**, что часто происходит, если реакцию проводить в метаноле, используя метилат натрия в качестве основания [18]. Как показали опыты, взаимодействие азида **1** с этил 4-(этилсульфанил)-3-оксобутаноатом **2** в присутствии NaOMe/MeOH протекает с низким выходом соединения **3** и образованием значительного количества побочных веществ. При проведении реакции в среде $K_2CO_3$/ДМСО соединение **3** образуется с выходом 73%, однако необходим строгий температурный контроль. Смешивать реагенты следует при охлаждении (0°С), поскольку при комнатной температуре реакция

**Схема 1.**




проходит очень быстро со значительным выделениям тепла и образованием побочных продуктов восстановления азида. Окислением сульфидного фрагмента в соединении **3** перекисью водорода в уксусной кислоте получен сульфон **4**. Реакция протекает при нагревании реакционной смеси до 50°C. Пиридиновый цикл с образованием [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хинолиновой системы (**5**) замыкается, как было установлено, при действии на соединение **4** гидрида натрия в тетрагидрофуране (схема 1).

Таким образом, предложен удобный способ конструирования [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хинолинов, который имеет значительный потенциал для варьирования заместителей и трансформаций с участием функциональных групп.

**Этил 1-(4-бром-2-(метоксикарбонил)фенил)-5-(этилтиометил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3).** К раствору 2.6 г (0.01 моль) метил 2-азидо-5-бромбензоата **1** в 4 мл диметилсульфоксида прибавляли 9.6 г (0.07 моль) сухого карбоната калия и 1.9 г (0.01 моль) этил 4-(этилтио)-3-оксобутаноата **2**. Суспензию перемешивали при 40–50°C в течение 10 ч, охлаждали до 5°C и разводили 30 мл воды. Твердый продукт отфильтровывали. Выход 3.13 г (73%), т.пл. 64–65°C. Спектр ЯМР $^1$H (400 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.д.: 1.03 т (3H, $CH_3$, *J* 6.7 Hz), 1.35 т (3H, $CH_3$, *J* 6.2 Hz), 2.34 к (2H, $CH_2S$, *J* 6.7 Hz,), 3.63 с (3H, $CH_3O$), 4.03 с (2H, $CH_2S$), 4.38 к (2H, $CH_2O$, *J* 6.2 Hz,), 7.37 д (1$H_{аром}$, *J* 7.4 Hz), 8.13 д (1$H_{аром}$, *J* 7.4 Hz,), 8.25 с (1$H_{аром}$). Спектр ЯМР $^{13}$C (125 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.д.: 14.2 (2C, $CH_3$), 21.7 ($CH_2S$), 25.1 ($CH_2S$), 52.9 ($CH_3O$), 60.9 ($CH_2O$), 124.5 ($C^4_{арил}$), 129.7 ($CH^6_{арил}$), 130.9 ($CH^3_{арил}$), 133.1 ($C^2_{арил}$), 133.9 ($CH^5_{арил}$), 135.7 ($C^1_{арил}$), 136.5 ($C^5_{триазол}$), 141.1 ($C^4_{триазол}$), 160.8 (O=<u>C</u>OEt), 163.0 (O=<u>C</u>OMe). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 428 (93), 430 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 44.93, H 4.16, N 9.92. $C_{16}H_{18}BrN_3O_4S$. Вычислено, %: C 44.87, H 4.24, N 9.81.

**Этил 1-(4-бром-2-(метоксикарбонил)фенил)-5-(этилсульфонилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (4).** К раствору 4.29 г (0.01 моля) 5-(этилтиометил)триазола **3** в 20 мл ледяной уксусной кислоты порциями прибавляли 2.9 мл 30% раствора $H_2O_2$. Следили за тем, чтобы температура смеси не превышала 50°C. Образующийся раствор нагревали при 50°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и прибавляли 40 мл воды. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта. Выход 4.33 г (94%), т.пл. 117–119°C. Спектр ЯМР $^1$H (500 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.д.: 1.15 и 1.16 т (3H, $CH_3$, *J* 7.4 Гц, ротамеры), 1.36 и 1.37 т (3H, $CH_3$, *J* 7.0 Гц, ротамеры), 3.14 и 3.15 к (2H, $CH_2O$, *J* 7.4 Гц, ротамеры), 3.63 и 3.64 с (3H, $CH_3O$, ротамеры), 4.39 и 4.40 к (2H, $CH_2SO_2$, *J* 7.0 Гц, ротамеры), 4.84 с (2H, $CH_2SO_2$), 7.70 и 7.71 д (1H, $H^6_{аром}$, *J* 8.5 Гц, ротамеры), 8.16 д.д (1H, $H^5_{аром}$, *J* 8.5, 2.3 Гц), 8.29 д (1H, $H^3_{аром}$, *J* 2.3 Гц). Спектр ЯМР $^{13}$C (125 МГц, ДМСО-$d_6$) δ, м.д.: 6.3 ($CH_3$), 14.5 ($CH_3$), 46.7 ($CH_2SO_2$), 48.0 ($CH_2SO_2$), 53.3 ($CH_3O$), 61.6 ($CH_2O$), 125.1 ($C^4_{аром}$), 132.2 ($CH^6_{аром}$), 132.8 ($C^2_{аром}$), 134.3 ($C^5_{триазол}$ + $CH^3_{арил}$), 136.0 ($C^1_{аром}$), 136.9 ($CH^5_{аром}$), 138.3 ($C^4_{триазол}$), 160.9 (O=<u>C</u>OEt), 163.1 (O=<u>C</u>OMe). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 460 (98), 462 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 41.58, H 3.82, N 9.05. $C_{16}H_{18}BrN_3O_4S$. Вычислено, %: C 41.75, H 3.94, N 9.13.

**Этил 7-бром-4-(этилсульфонил)-5-гидрокси-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хинолин-3-карбоксилат (5).** К раствору 0.37 г (0.81 ммоль) триазола **4** в 50 мл тетрагидрофурана при 0°C при перемешивании прибавляли 0.032 г (0.81 ммоль) NaH (60%-ной суспензии в минеральном масле). Перемешивали 1 ч, потом еще 1 ч при комнатной температуре и 1 ч – при нагревании до 50°C. Охлаждали, упаривали растворитель в вакууме и прибавляли лед. Выдерживали до образования раствора, промывали хлористым метиленом (3×10 мл) и подкисляли кон-

центрированной HCl до pH ≈ 3. Образовавшийся осадок отфильтровывали и получали соединение **5**. Выход 0.30 г (87%), т.пл. 214–215°C. Спектр ЯМР $^1$H (500 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.д.: 1.14 т (3H, $CH_3$, *J* 6.7 Гц), 1.28 т (3H, $CH_3$, *J* 6.9 Гц), 3.55 к (2H, $CH_2O$, *J* 6.9 Гц), 4.25 к (2H, $CH_2SO_2$, *J* 6.7 Гц), 8.08 д (1H, $H^9$, *J* 8.8 Гц), 8.43 с (1H, $H^7$), 8.49 д (1H, $H^8$, *J* 8.8 Гц), 8.65 ш.с (1H, OH). Спектр ЯМР $^{13}$C (125 МГц, ДМСО-$d_6$), δ, м.д.: 6.7 ($CH_3$), 13.9 ($CH_3$), 48.4 ($CH_2SO_2$), 60.8 ($CH_2O$), 102.4 ($C^4$), 118.5 ($C^9H$), 120.1 ($C^{5a}$), 123.5 ($C^7$), 128.3 ($C^6H$), 129.8 ($C^{9a}$), 132.2 ($C^3$), 135.7 ($C^8H$), 137.7 ($C^{3a}$), 160.9 ($C^5$), 163.3 (O=$\underline{C}$OEt). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 426 (80), 428 (100) $[M - H]^+$. Найдено, %: C 42.01, H 3.39, N 9.68. $C_{15}H_{14}BrN_3O_5S$. Вычислено, %: C 42.07, H 3.30, N 9.81.

Спектры ЯМР $^1$H записаны на приборах Varian Unity +400 и Bruker Avance 500 с рабочей частотой 400 Мгц и 500 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Мас-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Agilent 1100 LC/MSD со способом ионизации APCI. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определяли на приборе Boëtius.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Шафран Е.А., Бакулев В.А., Розин Ю.А., Шафран Ю.М. *ХГС*. **2008**, *44*, 1295. [Shafran E.A., Bakulev V.A., Rozin Yu.A., Shafran Yu.M. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2008**, *44*, 1040.] doi 10.1007/s10593-008-0155-9
2. de Carvalho da Silva F., do Carmo Cardoso M.F., Garcia Ferreira P., Ferreira V.F. *Top. Heterocycl. Chem*. **2015**, *40*, 117. doi 10.1007/7081_2014_124
3. Pokhodylo N.T. *Top. Heterocycl. Chem*. **2015**, *40*, 269. doi 10.1007/7081_2014_122
4. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Tupychak M.A., Obushak M.D. *ХГС*. **2018**, *54*, 209. [Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Tupychak M.A., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 209.] doi 10.1007/s10593-018-2256-4
5. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya. *Synth. Comm*. **2017**, *47*, 1096. doi 10.1080/00397911.2017.1313427
6. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Obushak M.D. *Synth. Commun*. **2014**, *44*, 1002. doi 10.1080/00397911.2013.840729
7. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Savka R.D., Obushak M.D. *Phosph., Sulfur, Silicon, Relat. Elem*. **2010**, *185*, 2092. doi 10.1080/10426500903496739
8. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 415. doi 10.1002/jhet.321
9. Pokhodylo N.T. Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Phosp., Sulfur, Silicon, Relat. Elem*. **2010**, *185*, 578. doi 10.1080/10426500902849573
10. Походыло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХГС*. **2009**, *45*, 1100. [Pokhodylo N.T. Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 881.] doi 10.1007/s10593-009-0338-z
11. Pokhodylo N.T., Matiichuk V.S., Obushak N.D. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 2678. doi 10.1016/j.tet.2009.01.086
12. Походыло Н.Т. Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХГС*. **2009**, *45*, 304. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 245.] doi 10.1007/s10593-009-0255-1
13. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Synthesis*. **2009**, 1297. doi 10.1055/s-0028-1087992
14. Походыло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХГС*. **2009**, *45*, 612. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2009**, *45*, 483.] doi 10.1007/s10593-009-0287-6
15. Smalley R.K., Teguiche M. *Synthesis*. **1990**, 654. doi 10.1055/s-1990-26970
16. Porter T.C., Smalley R. K., Teguiche M., Purwono B. *Synthesis*. **1997**, 773. doi 10.1055/s-1997-1416
17. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1932. doi 10.1080/00397910903174408
18. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Ya., Matiychuk V.S., Obushak M.D., Pavlyuk V.V. *ChemistrySelect*. **2017**, *2*, 5871. doi 10.1002/slct.201700577

# A Convenient Method for the Synthesis of [1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]quinoline

**N. T. Pokhodylo and M. D. Obushak***

*Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodiya 6*
**e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua*

Received February 4, 2019; revised March 29, 2019; accepted April 12, 2019

By the reaction of methyl 2-azido-5-bromobenzoate with ethyl 4-(ethylthio)-3-oxobutanoate, ethyl 1-(4-bromo-2-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(ethylthiomethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate was formed. As a result of subsequent oxidation of the sulfide fragment with $H_2O_2$ and treatment with sodium hydride, ethyl 7-bromo-4-(ethylsulfonyl)-5-hydroxy-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinoline-3-carboxylate was obtained.

**Keywords:** 1,2,3-triazoles, azides, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolines, sulfones, C–C-bond formations