

ВИВЧЕННЯ НАПРЯМКУ РЕАКЦІЇ БРОМУВАННЯ ХІНОЛІН-4-ОНОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Зубков В.О., Гриневиц Л.О., Кобзар Н.П., Сулейман М.М.

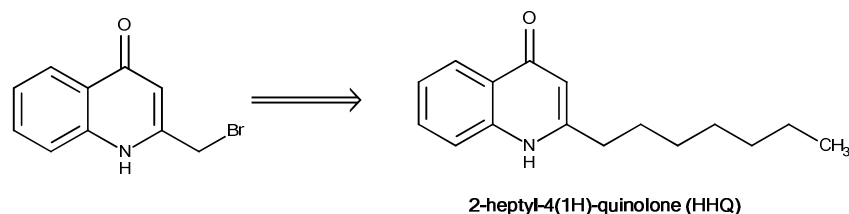
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра медичної хімії

medchem@nuph.edu.ua

Реакції галогенування гетероциклів є потужним інструментом подальшої їх модифікації і відкривають широкі можливості для розширення хімічної різноманітності гетероциклічних структур. У сучасній органічній хімії арил- і гетерилгалогеніди є одними з основних реагентів таких іменних синтезів як амінування за *Buchwald–Hartwig* та *Ullmann*; утворення С-С зв'язків у паладій-каталізованих реакціях за *Heck*, *Negishi* та *Suzuki*, а також різноманітні синтези за участю *реактивів Гриньяра* [1-4]. Отже, з метою пошуку можливих шляхів подальшого урізноманітнення класів похідних 2-метилхінолін-4-ону було досліджено напрямки бромовання цих гетероциклів.

2-Метилхінолін-4-он має декілька реакційних центрів за якими теоретично може відбуватися галогенування. Крім очікуваної реакції по ароматичній системі гетероциклу потрібно розглядати перебігання по іншому реакційному центру – метильній групі в С(2) положенні хінолону. Такий напрямок бромовання дуже цікавий з точки зору практичного застосування. У випадку коли такий варіант галогенування буде реалізований на практиці, відкриється широкий шлях для синтезу різноманітних похідних 2-алкілхінолін-4-онів, які, в свою чергу, представляють інтерес як можливі аналоги сигнальних молекул бактерій в процесах Quorum sensing.



Спочатку нами були проведені *ab initio* квантово-хімічні розрахунки розподілу електронної густини для 2 метил-хінолін-4-ону (GAMESS-US, B3LYP, 31G(d)). Згідно з цими даними (рис.1), найбільш вірогідними центрами в реакціях електрофільного заміщення є вуглецеві атоми в положеннях С(3), С(6) та С(8); і за своєю реакційною здатністю вони будуть мати місце таким чином: С(3) > С(6) > С(8).

При бромованні 2-метилхінолін-4-ону **1** молекулярним бромом або N бромсукцинімідом в середовищі оцтової кислоти або хлороформу було виділено очікуваний 3-бром-2-метилхінолін-4-он **2** з виходом 70-80% (схема 1).

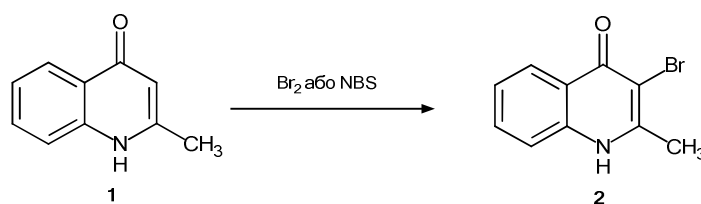


Схема 1

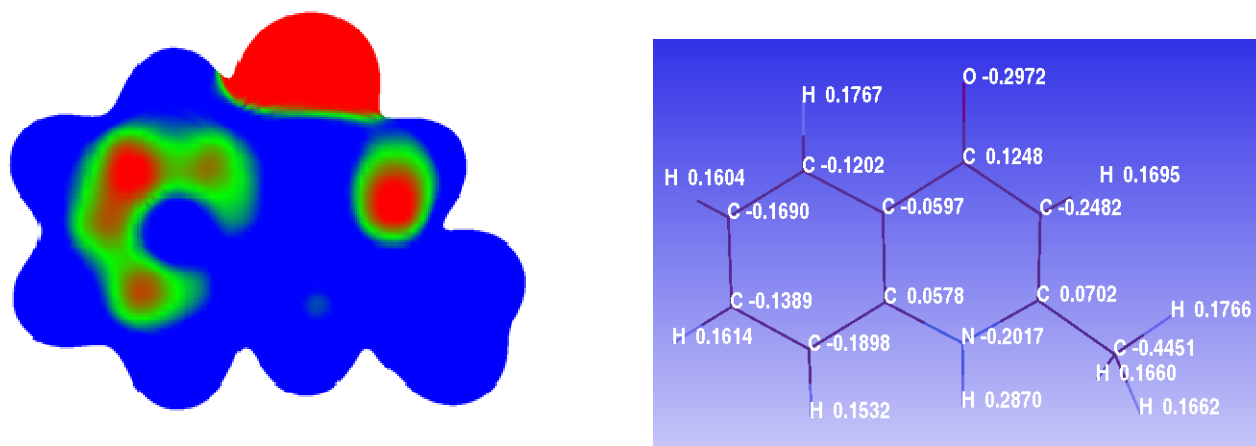


Рис. 1. Розподіл електронної густини і заряди на атомах (по Левдіну) в молекулі 2-метил-1Н-хінолін-4-ону (значення контуру поверхні – 0.01, молекулярного електростатичного потенціалу – -0.01).

При подальшому бромованні 3-бром-2-метилхінолін-4-ону **2** реакція перебігає по ароматичному кільцю гетероциклу по положенню С(6), в результаті чого було виділено 3,6-дибромпохідне **3** (схема 3.3). При цьому, згідно даним ^1H ЯМР-спектроскопії, метильна група в другому положенні залишається без змін.

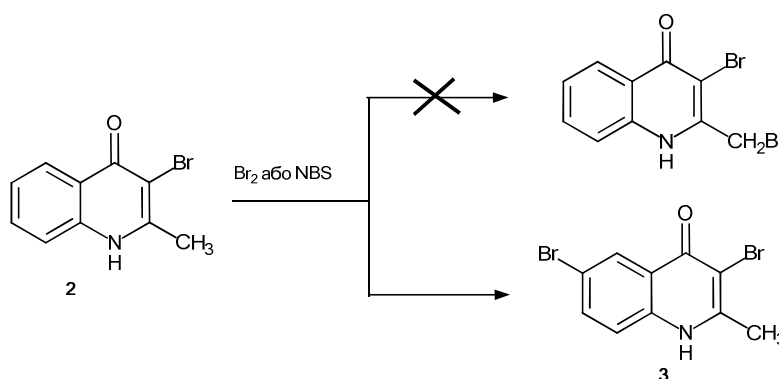


Схема 2

З метою пошуку можливих шляхів подальшої модифікації молекули 2 метилхінолін-4-ону особливий інтерес представляло дослідження напрямку бромовання похідних, що мають замісники у третьому положенні хінолонового кільця. Бромовання 3-заміщених 2-метилхінолін-4-онів проводили молекулярним бромом або N-бромсукцинімідом в середовищі таких розчинників як льодяна оцтова кислота і хлороформ, за наявності каталітичних кількостей пероксидів (пероксид бензоїлу) або без нього. Варіювання реагентами, розчинниками та каталізатором не приводили до зміни якісної картини продуктів реакцій і лише в незначній мірі впливали на їх виходи.

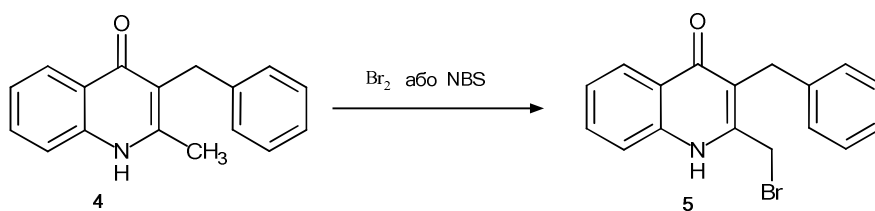


Схема 3

За результатами проведених синтезів було встановлено, що у випадку 3-бензил-2-метилхінолін-4-ону **4**, галогенування відбувається по метильній групі С(2) положення хінолону, і як цільову сполуку було виділено 3-бензил-2-бромметилхінолін-4-он **5** з виходами 63% (Br₂) і 73% (NBS) відповідно (схема 3).

При подальшому бромованні 3-бензил-2-бромметилхінолін-4-ону **5**, як і у випадку 3-бром-2-метилхінолін-4-ону **2**, реакція перебігає по С(6) положенню ароматичного кільця гетероциклу (схема 4).



Схема 4

Таким чином проведені дослідження показали синтетичні можливості отримання 2-бромметильних похідних безпосереднім бромовання 3-алкіл-2-метил-хінолін-4-онів, що відкриває можливості по подовженню алкільного ланцюга в положенні С (2) і синтезу сигнальних молекул, які можуть брати участь в процесі комунікації бактерій – Quorum sensing.

Перелік літературних посилань

1. Irina P. Beletskaya, Francisco Alonso, Vladimir Tyurin. The Suzuki-Miyaura reaction after the Nobel prize. *Coordination Chemistry Reviews*. 2019. Vol. 385. P. 137-173.
2. Majid M. Heravi, Zohreh Kheilkordi, Vahideh Zadsirjan, Masumeh Heydari, Masoumeh Malmir. Buchwald-Hartwig reaction: An overview. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2018. Vol. 861. P. 17-104.
3. Melissa B. Rodrigues, Sarah C. Feitosa, Carson W. Wiethan, Wilian C. Rosa, Helio G. Bonacorso. Ullmann-type copper-catalyzed coupling amination, photophysical and DNA/HSA-binding properties of new 4-(trifluoromethyl)quinoline derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2019. Vol. 221. P. 84-90.
4. Sandra Ramírez-Rave, David Morales-Morales, Jean-Michel Grévy. Microwave assisted Suzuki-Miyaura and Mizoroki-Heck cross-couplings catalyzed by non-symmetric Pd(II) CNS pincers supported by iminophosphorane ligands. *Inorganica Chimica Acta*. 2017. Vol. 462. P. 249-255.