

В. О. Зубков¹, Н. І. Рушак², І. А. Сич¹, З. Г. Єршоміна¹¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Україна
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: vadim.zubkov@nuph.edu.ua² Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Бромовання хінолін-4(1H)-онів як ефективна стратегія у створенні нових антибактеріальних агентів

Мета. Вивчити реакційну здатність 2-метилхінолін-4(1H)-онів у реакції бромовання для цілеспрямованої розробки методів синтезу сполук, які можуть впливати на процеси *Quorum sensing* різних бактеріальних спільнот.

Результати та їх обговорення. Вивчено особливості реакційної здатності 2-метилхінолін-4(1H)-онів у реакції бромовання з використанням двох галогенувальних реагентів – молекулярного бромиду та N-бромосукциніміду. Показано, що в обох випадках напрямок галогенування залежить від наявності та природи замісника в положенні С(3) гетероциклу. З'ясовано, що варіювання реагентами не впливало на зміну якісної картини продуктів реакції і лише незначною мірою позначалося на їх виходах.

Експериментальна частина. Синтез бромованих хінолін-4(1H)-онів проводили дією на вихідні сполуки молекулярного бромиду або N-бромосукциніміду в середовищі льодяної оцтової кислоти або хлороформу відповідно, в присутності каталітичних кількостей пероксиду бензоїлу або без нього. Структуру і склад усіх синтезованих речовин доведено даними ¹H ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу.

Висновки. Досліджено особливості бромовання в ряду заміщених за положенням 3 2-метилхінолін-4(1H)-онів. Виявлено, що залежно від природи замісника в положенні С(3) хінолону бромовання відбувається за метильною групою положення С(2) або за положенням С(3) та С(6) гетероциклу. У випадку 3-бензил-2-метилхінолін-4(1H)-ону бромовання відбувається за метильною групою С(2) положення хінолону, з утворенням 3-бензил-2-(бромометил)хінолін-4(1H)-ону, який можна використовувати для розробки нового класу ліків, призначених впливати на фактори вірулентності мікроорганізмів. Продемонстровано синтетичні можливості 3-бензил-2-бромометилхінолін-4(1H)-ону на прикладі алкілювання *n*-гексиламіну.

Ключові слова: хінолін-4(1H)-он; 2-алкілхінолін-4(1H)-он; бромовання; 4Qs; відчуття кворуму; антибіотикорезистентність; AMP

V. O Zubkov¹, N. I. Ruschak², I. A. Sych¹, Z. G. Ieromina¹¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine² Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Bromination of quinolin-4(1H)-ones as an efficient strategy for the development of new antibacterial agents

Aim. To study the reactivity of 2-methylquinolin-4(1H)-ones in the bromination reaction in order to develop target-oriented methods for the synthesis of compounds that can affect the *Quorum sensing* processes of various bacterial communities.

Results and discussion. Features of the reactivity of 2-methylquinoline-4(1H)-ones in the bromination reaction using two halogenating reagents – molecular bromine and N-bromosuccinimide (NBS) have been studied. It has been shown that in both cases the direction of halogenation depends on the presence and nature of the substituent in position C(3) of the heterocycle. It has been found that variations in reagents, solvents, and catalysts did not lead to changes in the qualitative composition of the reaction products and only slightly affected their yields.

Experimental part. The synthesis of bromo derivatives of quinoline-4(1H)-ones was carried out by acting on the initial compounds of a molecular bromine or NBS in glacial acetic acid or chloroform, respectively, in the presence of catalytic amounts of benzoyl peroxide or without it. The structure of the compounds synthesized was proven by the data of ¹H NMR spectroscopy and elemental analysis.

Conclusions. The features of the bromination reaction in the series of 3-substituted 2-methylquinolin-4(1H)-ones have been studied. It has been found that depending on the nature of the substituent in position C(3) of quinolone, bromination occurs on the methyl group of position C(2), or on positions C(3) and C(6) of the heterocycle. In the case of 3-benzyl-2-methylquinolin-4(1H)-one, bromination takes place on the methyl group of position C(2) of quinolone to form 3-benzyl-2-(bromomethyl)quinolin-4(1H)-one, which can be used for developing a new class of drugs designed to affect the virulence factors of microorganisms. The reactivity of 3-benzyl-2-(bromomethyl)quinolin-4(1H)-one has been studied on the example of *n*-hexylamine alkylation.

Key words: quinolin-4-one; 2-alkylquinolin-4(1H)-ones; bromination; 4Qs; quorum sensing; antibiotic resistance; AMR

Антимікробна резистентність (АМР) є однією з найбільших проблем ХХІ століття, з якою людство зіткнулося ще з моменту введення пеніциліну в практичну медицину. Сьогодні можна говорити про те, що в битві між людьми й патогенами шальки терезів неухильно починають схилитися на користь мікробів [1, 2]. До такої ситуації призвела комбінація швидкого підвищення стійкості мікроорганізмів до антибіотиків та уповільнення темпів створення нових антибіотиків протягом останніх десятиліть. Світові організації і провідні країни вкрай стурбовані таким станом справ стосовно АМР. 2015 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) схвалила глобальний план дій щодо боротьби проти АМР, оголосивши стійкість до антибіотиків найактуальнішим трендом резистентності до лікарських препаратів [3]. Новий звіт ВООЗ (2019 р.) з красномовним заголовком *"No Time to Wait: Securing the Future from Drug-Resistant Infections"* закликає до термінових дій для запобігання кризі АМР. Згідно з цим документом, якщо ніяких дій не буде вжито, перспективи на найближчі десятиліття можуть бути вельми трагічними і світова спільнота може опинитися на порозі постантибіотичної епохи. Так, захворювання, пов'язані з АМР, можуть призвести до 10 мільйонів смертей щороку до 2050 р. і завдати такої ж катастрофічної шкоди економіці, як і глобальна фінансова криза 2008-2009 років. Наразі щонайменше 700 тис. людей помирають щороку через резистентні до лікарських засобів захворювання, у тому числі 230 тис. осіб – від мультирезистентного туберкульозу [4].

Що стосується ситуації в країнах ЄС і Європейської Економічної Зони, то дані, які опублікували Алессандро Кассіні з колегами в журналі *The Lancet Infectious Diseases*, також шокують [5, 6]. Автори вивчали вплив на здоров'я населення 5 типів інфекцій (інвазивних та неінвазивних), спричинених 8 антибіотикорезистентними видами бактерій з 16 характеристиками стійкості. За їхніми підрахунками у 2015 році було 671689 випадків зараження антибіотикорезистентними бактеріями, з них 426277 (63,5%) пов'язані з внутрішньолікарняними інфекціями. Кількість захворювань, пов'язаних з АМР, порівняно з 2007 роком подвоїлася, особливо серед немовлят (до 1 року) та людей похилого віку (віком ≥ 65 років).

Одним із ключових етапів плану ВООЗ з подолання кризи АМР є інтенсифікація зусиль зі створення нових протимікробних препаратів. За останнє десятиліття вчені почали формувати принципово нові підходи для подолання проблеми швидкої стійкості мікроорганізмів до антибіотиків. Антибіотики працюють, вбиваючи бактерії або пригнічуючи їх зростання, і це суттєво впливає на вибір стійких варіантів у популяції, незалежно від

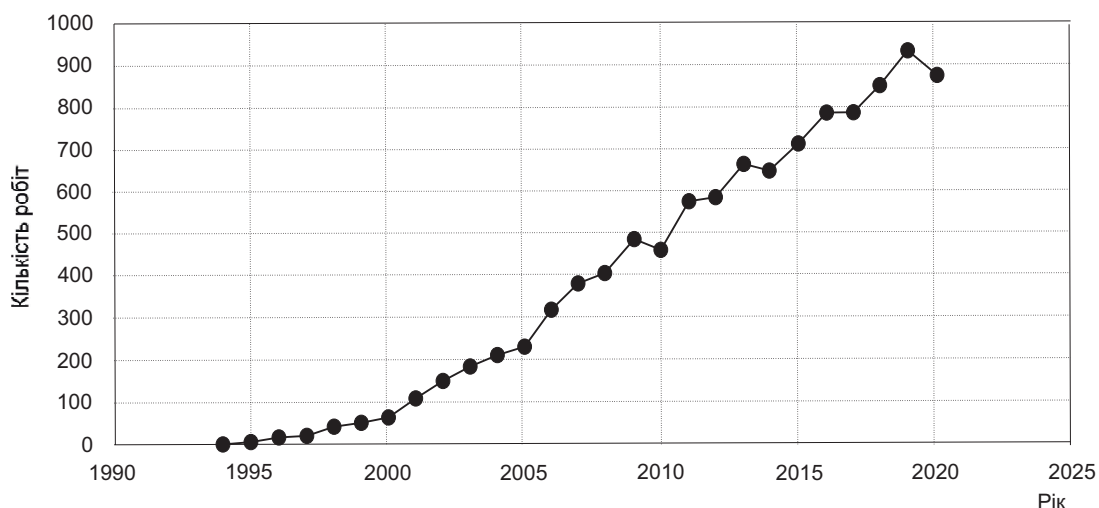
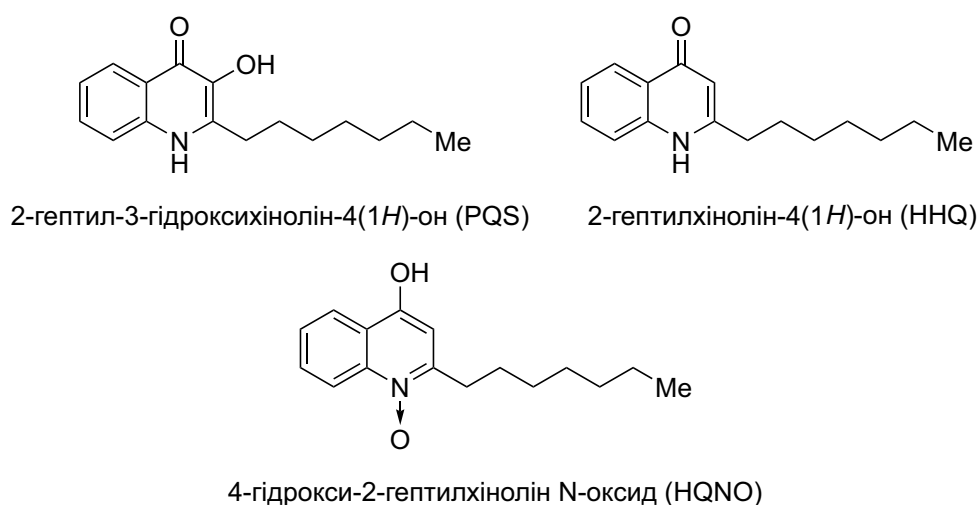
того, чи існує резистентність до того, а чи розвивається як новий механізм. Щойно резистентність пошириться серед чутливих бактерій, як нові дорогі ліки стають неефективними майже одразу після їх виходу на ринок. Нові ідеї фокусуються на альтернативних принципах дії на мікроорганізми, а саме на розробці класу ліків, призначених впливати на фактори вірулентності мікроорганізмів, у результаті чого відбувається знешкодження, а не знищення бактеріальних патогенів [7–9]. Орієнтація на вірулентність пропонує кілька потенційних переваг, серед яких:

- збільшення кількості фармакологічних мішеней;
- генерування антимікробних препаратів з новими механізмами дії;
- зменшення резистентності через зниження селективного тиску;
- потенційна можливість збереження мікрофлори кишечника.

Отже, основний підхід до створення нових засобів, спрямованих на патогенну вірулентність, базується на гаслі «роззброїти, а не вбивати». На сьогодні відомо як мінімум сім шляхів вірулентності бактерій, на які спрямовано розробку антимікробних препаратів [10]. Одним із них є унікальне явище *відчуття кворуму* (Quorum Sensing, QS). QS становить собою механізм зв'язку, який використовують бактерії для координації експресії генів за допомогою низькомолекулярних сигнальних молекул – аутоіндукторів. Синхронізація експресії генів дозволяє бактеріальним популяціям одержувати нові властивості, які є корисними для колоній бактерій, у процесі їх взаємодії з вищими організмами. Такими властивостями колоній можуть бути, наприклад, регулювання біолюмінесценції, утворення біоплівки, а також виділення факторів вірулентності. Явище QS було виявлено ще 1970 року, але після відносної тиші у його вивченні в останні десятиріччя, а особливо починаючи з 2006 р., спостерігається бум у дослідженні QS (рис. 1) [11–13].

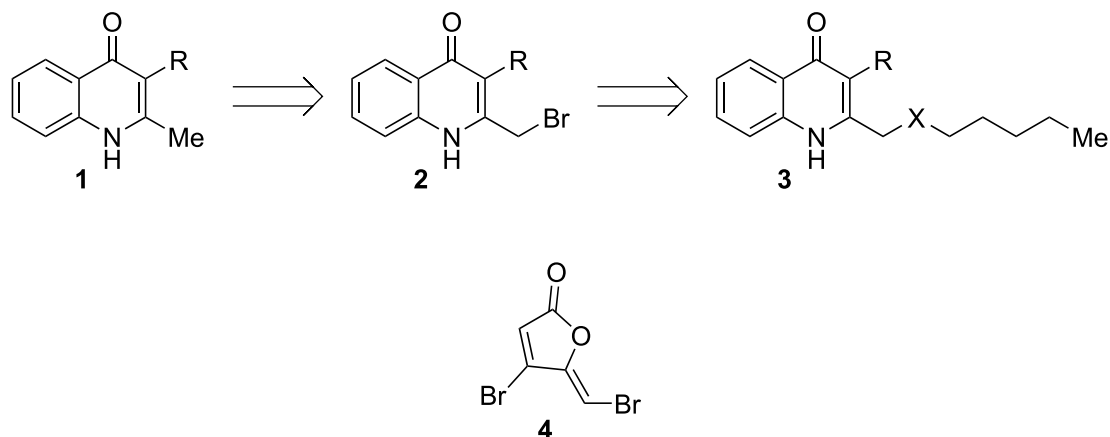
На сьогодні найбільш вивчено прояв QS у грамнегативних бактерій *P. aeruginosa*, які виробляють переважно два типи аутоіндукторів: ацильовані гомосеринові лактони та хінолін-4-они/хіноліни (4Qs). Структури основних 4Qs подано на рис. 2, проте варто зазначити, що додатково до наведених аутоіндукторів *P. aeruginosa* продукує понад 50 інших 4Qs, роль яких наразі не з'ясовано [14].

У своїй статті Huse і Whiteley дотепно і прозорливо назвали 4-хінолони *смайтфонами мікробного світу* [15]. Якщо стане можливим розуміти «мову» мережевих комунікацій бактерій і згодом навчитися спілкуватися з мікроорганізмами, то багато завдань, у тому числі й проблема антимікробної резистентності, можуть бути успішно розв'язані.

Рис. 1. Кількість публікацій за запитом *Quorum Sensing* в базі даних PubmedРис. 2. Структури 4Qs *P. aeruginosa*, які беруть участь у *Quorum Sensing*

Реакції галогенування гетероциклів є потужним інструментом їх подальшої модифікації і відкривають великі можливості для розширення хімічного різноманіття гетероциклічних структур. Бромовання незаміщених або N-заміщених хінолін-4(1H)-онів – добре вивчена реакція, у результаті якої утворюються відповідні 3-бромопохідні [16, 17]. Більш цікавим видається бромовання

2-метилхінолін-4(1H)-онів **1** (рис. 3), оскільки, крім очікуваного галогенування за ароматичною системою гетероциклу, можливий перебіг реакції за іншим реакційним центром – метильною групою в C(2) положенні хінолону з утворенням бромометильної похідної **2**. Такий напрямок бромовання заслуговує на увагу з погляду його можливо-го практичного застосування. У випадку якщо

Рис. 3. Перспективний підхід для синтезу нових сигнальних молекул QS *P. Aeruginosa*

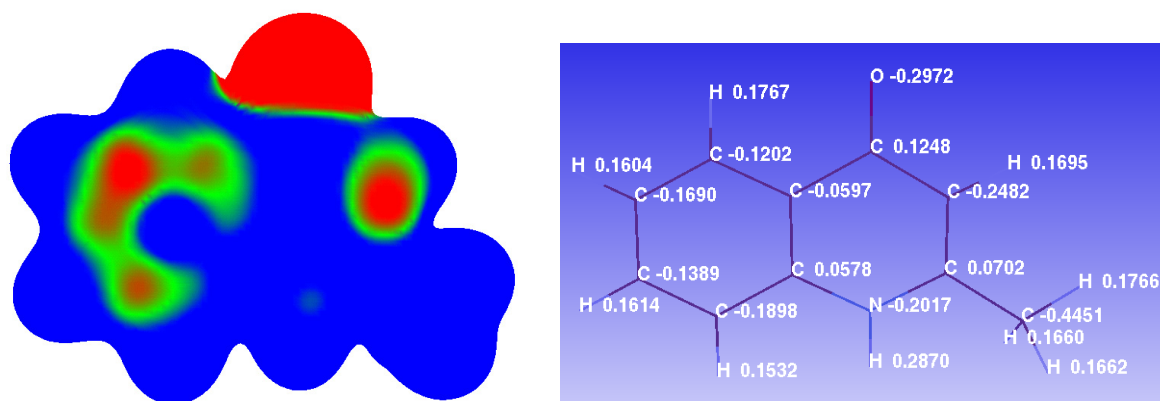


Рис. 4. Розподіл електронної густини і заряди на атомах (за Левдіним) в молекулі 2-метилхінолін-4(1H)-ону (значення контуру поверхні – 0,01; молекулярного електростатичного потенціалу – (-0,01))

цей напрямок галогенування буде реалізовано на практиці, відкриваються великі перспективи для синтезу 2-заміщених хінолін-4(1H)-онів **3**, які, своєю чергою, становлять інтерес як можливі аналоги сигнальних молекул бактерій у процесах QS. Крім того, 2-(бромометил)хінолін-4(1H)-они **2** можуть бути цікаві, тому що мають схожість з відомим інгібітором QS – сполукою **4** (furanone C30, CID 10131246) [18] за аналізом топологічних структур молекул, заснованому на відстанях.

Відомо, що є роботи з бромовання 2-метилхінолін-4(1H)-ону [19, 20]. У них автори отримували 3-бром-2-метилхінолін-4(1H)-он і використовували його як проміжний реагент для наступних стадій синтезу. Прикладів, які б описували галогенування за метильною групою у положенні C(2), у науковій літературі не виявлено.

Бромовання хінолінів є досить складним процесом, і утворення того чи іншого продукту залежить від реагентів, які використовують, і умов проведення реакції [21]. У цій роботі ми обмежилися таким набором бромувальних реагентів, як молекулярний бром/оцтова кислота та N-бромосукцинімід (NBS)/хлороформ. Також у деяких випадках під час бромовання використовували ініціатор радикальних процесів бензоїлпероксид. З огляду на літературні дані ми припускали, що пріоритетним напрямком бромовання 2-метилхінолін-4(1H)-ону буде електрофільне заміщення за ароматичною системою гетероциклу. При цьому ми не виключали можливості реалізувати напрямком радикального бромовання метильної групи за реакцією Воля-Циглера.

Насамперед для того щоб оцінити можливі шляхи бромовання, цікаво було проаналізувати розподіл електронної густини в молекулі 2-метилхінолін-4(1H)-ону (**1**, R = H). Згідно з даними *ab initio* квантово-хімічних розрахунків (GAMESS-US, B3LYP, 31G(d)) [22], найбільш вірогідними центрами в реакціях електрофільного заміщення є вуглецеві атоми в положеннях C(3), C(6) та C(8). Згідно з розрахованими значеннями зарядів за своєю реакційною здатністю вони будуть розташовуватися таким чином: C(3) > C(6) > C(8) (рис. 4).

У результаті експерименту отримано результати, що повністю узгоджуються з теоретичними міркуваннями та літературними даними. Під час бромовання 2-метилхінолін-4(1H)-ону (**5**) молекулярним бромом у середовищі оцтової кислоти або NBS у хлороформі було виділено очікуваний 3-бром-2-метилхінолін-4(1H)-он (**6**) з виходом 80 і 70% відповідно (схема 1). Додавання каталітичних кількостей перекису бензоїлу до системи NBS-хлороформ не змінило напрямку бромовання хінолону **5**, і як результат сполуку **6** було виділено з виходом 76%.

Під час подальшого бромовання 3-бром-2-метилхінолін-4(1H)-ону (**6**) реакція перебігала за C(6) положенням ароматичного кільця гетероциклу, у результаті чого була виділена 3,6-дибромопохідна **8** (схема 2). При цьому, згідно з даними ¹H ЯМР-спектроскопії, метильна група в положенні 2 не піддавалася бромованню.

З метою пошуку можливих шляхів подальшої модифікації молекули 2-метилхінолін-4(1H)-ону особливий інтерес становило дослідження нап-

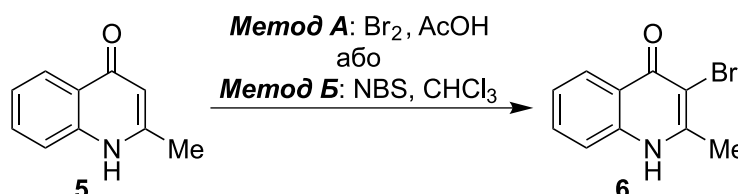


Схема 1

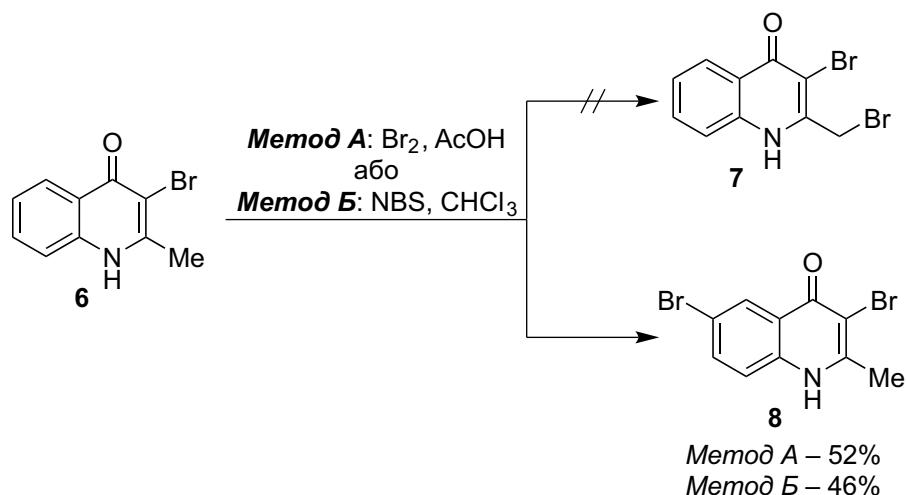


Схема 2

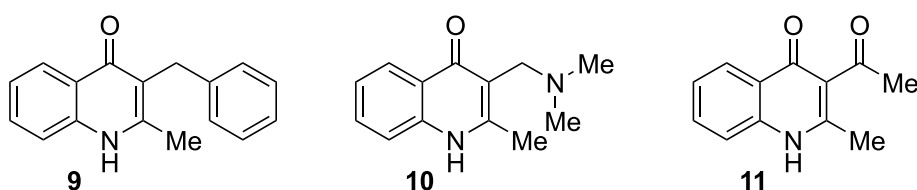


Рис. 5

рямку бромовання похідних, що вже мають замісники в положенні 3 хінолонового кільця. Для розв'язання цього завдання було обрано сполуки **9–11** (рис. 5).

Для бромовання 3-заміщених 2-метилхінолін-4(1H)-онів **9–11** використовували такий же набір умов, як і у випадку сполуки **5**. За зміни умов реакцій спостерігали однотипні картини кінцевих продуктів, що відрізнялися незначними змінами у виходах. За результатами проведених синтезів було виявлено, що у випадку 3-бензил-2-метилхінолін-4(1H)-ону (**9**) бромовання відбувається за метильною групою C(2) положення хінолону і як продукт виділено 3-бензил-2-(бромометил)хінолін-4(1H)-он (**12**) з виходами 63% (Br₂) і 73% (NBS) (схема 3).

За подальшого бромовання 3-бензил-2-(бромометил)хінолін-4(1H)-ону (**12**), як і у випадку 3-бром-2-метилхінолін-4(1H)-ону (**6**), реакція перебігала за C(6) положенням ароматичного кільця гетероциклу з виходами 56% (Br₂) і 50% (NBS) (схема 4).

Зовсім неочікуваними виявилися результати галогенування 3-диметиламінометил-2-метилхінолін-4(1H)-ону (**10**) та 3-ацетил-2-метилхінолін-4(1H)-ону (**11**). В обох випадках кінцевим продуктом був 3-бром-2-метилхінолін-4(1H)-он (**6**) (схема 5). Вихід його, залежно від методу та вихідної сполуки, становив 58–72%.

Після аналізу всіх одержаних результатів стає зрозумілим, що у визначенні напрямку бромовання 3-заміщених 2-метилхінолін-4(1H)-онів вели-

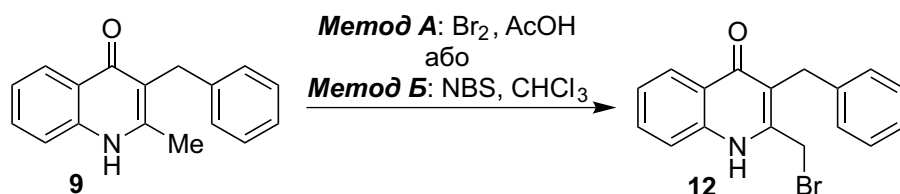


Схема 3

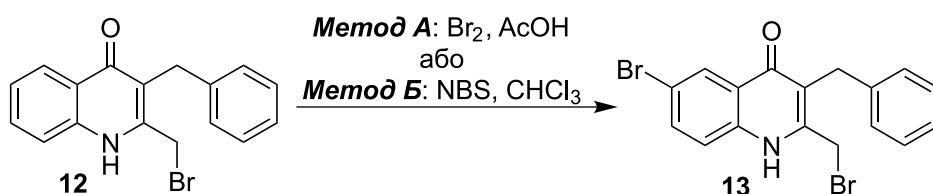


Схема 4

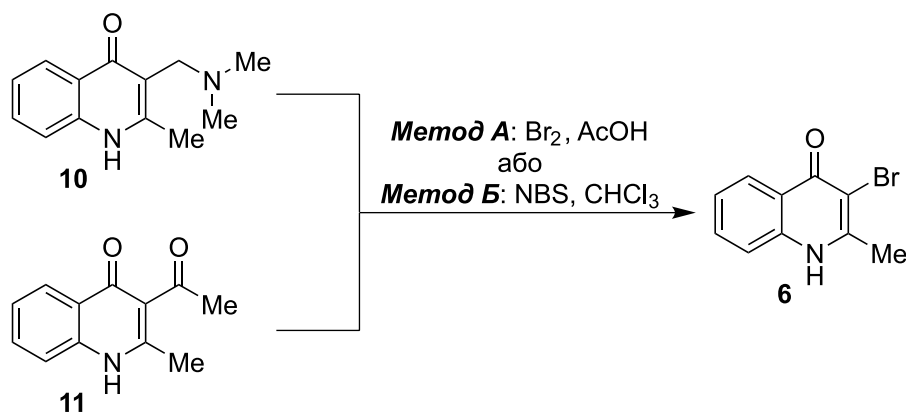


Схема 5

ку вагу має наявність замісника в С(3) положенні хінолону. Проте для виявлення певних закономірностей цього впливу та особливостей механізму реакції бромовання, безумовно, необхідні додаткові дослідження.

Синтезований у результаті реакції бромовання 3-бензил-2-(бромометил)хінолін-4(1H)-он (**12**) було використано в реакції з *n*-гексиламіном для оцінювання його реакційної здатності як перспективного білдинг-блоку у створенні бібліотек нових сигнальних молекул *QS P. Aeruginosa*.

Поведінка хінолону **12** як алкілювального агента нічим не відрізнялася від очікуваної. Під час взаємодії вихідних сполук у системі ДМСО/К₂СО₃ без ускладнень з виходом 77% було виділено 3-бензил-2-((гексиламіно)метил)хінолін-4(1H)-он (**14**) (схема 6).

Експериментальна частина

Розчинники було попередньо очищено й осушено відповідно до стандартних методик [23]. 2-Метилхінолін-4(1H)-они **5**, **9**–**11** було синтезовано за раніше описаними методиками [24]. Температури плавлення синтезованих речовин визначали відкритим капілярним методом і не коригували [25]. Структури синтезованих сполук було підтверджено за допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу. Спектри ¹H ЯМР записано в розчині ДМСО-*d*₆ на приладі Varian VXR-300 (300 МГц), внутрішній стандарт ТМС. Елементний аналіз проведено з використанням елементного аналізатора Elementar Vario EI.

Синтез 3-Бром-2-метилхінолін-4(1H)-ону (**6**)

Метод А. До суміші хінолону **5** (1,5 г; 0,01 моль) та натрію ацетату (0,82 г; 0,01 моль) у 20 мл льодяної оцтової кислоти за інтенсивного перемішу-

вання по краплях додають еквімолярну кількість бромиду (0,52 мл; 0,01 моль). Після закінчення додавання бромиду реакційну суміш перемішують протягом 1 години та додають до неї 200 мл води. Осад, який утворився, фільтрують і промивають на фільтрі 2-пропанолом. Вихід – 80%.

Метод Б. Суміш хінолону **5** (1,59 г; 0,01 моль) і 1,78 г (0,01 моль) *N*-бромосукциніміду в 50 мл хлороформу кип'ятять протягом 6 годин. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровують, висушують і кристалізують із ДМФА. Вихід – 70%.

Під час проведення реакції за **Методом Б** з додаванням 0,01 г перекису бензоїлу як продукт було виділено 3-бром-2-метилхінолін-4(1H)-он (**6**). Вихід – 76%.

Т. пл. > 260°C (*lit.* Т. пл. > 260°C [20]). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 2,54 (3H, s, CH₃); 7,34 (1H, t, *J* = 7,5 Гц, ArH); 7,53 (1H, d, *J* = 8,2 Гц, ArH); 7,65 (1H, t, *J* = 7,6 Гц, ArH); 8,09 (1H, d, *J* = 8,1 Гц, ArH); 12,20 (1H, s, NH).

Синтез 3,6-дибром-2-метилхінолін-4(1H)-ону (**8**)

Метод А. До суміші 3,15 г (0,01 моль) 3-бromo-2-метилхінолін-4(1H)-ону (**6**) та 0,82 г (0,01 моль) натрію ацетату в 20 мл льодяної оцтової кислоти за інтенсивного перемішування додають краплями 0,52 мл (0,01 моль) бромиду. Після закінчення додавання бромиду реакційну суміш залишають за кімнатної температури на 2 години. До утвореної суміші додають трикратну кількість холодної води; осад, що утворився, відфільтровують, висушують і кристалізують із ДМФА. Вихід – 52%.

Метод Б. Суміш 3,15 г (0,01 моль) 3-бром-2-метилхінолін-4(1H)-ону (**6**) та 1,78 г (0,01 моль) *N*-бромосукциніміду в 50 мл хлороформу кип'ятять протягом 2–3 годин. Після охолодження осад, що

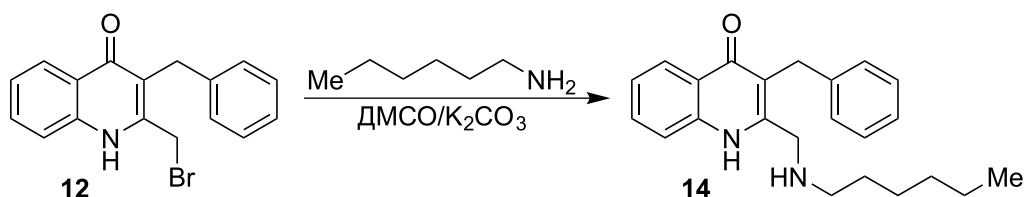


Схема 6

утворився, відфільтровують, висушують і кристалізують із ДМФА. Вихід – 46%.

Під час проведення реакції за *Методом Б* з додаванням 0,01 г перекису бензоїлу як продукт було виділено 3,6-дибром-2-метилхінолін-4(1*H*)-он (**8**) з виходом 48%.

Т. пл. > 260°C. Розраховано для C₁₀H₇Br₂NO, %: С 37,89; Н 2,23; N 4,42. Визначено, %: С 37,97; Н 2,33; N 4,43. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 2,56 (3H, s, CH₃); 7,52 (1H, d, *J* = 8,8 Гц, ArH); 7,81 (1H, dd, *J* = 8,8 та 2,2 Гц, ArH); 8,17 (1H, d, *J* = 1,8 Гц, ArH); 12,28 (1H, s, NH).

Синтез 3-бензил-2-(бромометил)хінолін-4(1*H*)-ону (**12**)

Зазначену сполуку було одержано за методами синтезу 3,6-дибром-2-метилхінолін-4(1*H*)-ону (**8**) (*Методи А та Б*) з використанням як вихідної сполуки 3-бензил-2-метилхінолін-4(1*H*)-ону (**9**). Осади, які утворювалися, фільтрували й промивали на фільтрі 2-пропанолом. Вихід за *Методом А* склав – 63%, за *Методом Б* – 73%. Під час проведення реакції за *Методом Б* з додаванням 0,01 г перекису бензоїлу як продукт було виділено 3-бензил-2-(бромометил)хінолін-4(1*H*)-он (**12**) з виходом 78%.

Т. пл. 240–242°C. Розраховано для C₁₇H₁₄BrNO, %: С 62,21; Н 4,30; N 4,27. Визначено, %: С 62,10; Н 4,31; N 4,28. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 3,99 (2H, s, CH₂); 4,62 (2H, s, CH₂); 7,27–7,10 (5H, м, ArH); 7,31 (1H, t, *J* = 7,5 Гц, ArH); 7,57 (1H, d, *J* = 8,3 Гц, ArH); 7,67 (1H, t, *J* = 7,6 Гц, ArH); 8,09 (1H, d, *J* = 8,8 Гц, ArH); 11,89 (1H, s, NH).

Синтез 3-бензил-6-бром-2-(бромометил)хінолін-4(1*H*)-ону (**13**)

Зазначену сполуку одержано за методиками синтезу 3,6-дибром-2-метилхінолін-4(1*H*)-ону (**8**) (*Методи А та Б*) з використанням як вихідної сполуки 3-бензил-2-(бромометил)хінолін-4(1*H*)-ону (**12**). Вихід за *Методом А* склав 56%, за *Методом Б* – 50%. Під час проведення реакції за *Методом Б* з додаванням 0,01 г перекису бензоїлу як продукт було виділено 3-бензил-6-бром-2-(бромометил)хінолін-4(1*H*)-он (**13**). Вихід – 46%.

Т. пл. > 260°C. Розраховано для C₁₇H₁₃Br₂NO, %: С 50,16; Н 3,22; N 3,44. Визначено, %: С 50,03; Н 3,23; N 3,78. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 3,89 (2H, s, CH₂); 4,61 (2H, s, CH₂); 7,29–7,17 (5H, м, ArH); 7,48 (1H, d, *J* = 8,8 Гц, ArH); 7,75 (1H, dd, *J* = 8,9; 2,4 Гц, ArH); 8,18 (1H, d, *J* = 2,4 Гц, ArH); 11,72 (1H, s, NH).

Бромовання 3-диметиламіно-2-метилхінолін-4(1*H*)-ону (10**) і 3-ацетил-2-метилхінолін-4(1*H*)-ону (**11**)** проводять за методиками синтезу 3,6-дибром-2-метилхінолін-4(1*H*)-ону (**8**) (*Методи А та Б*). Результатом бромовання у всіх випадках стало виділення з реакційної суміші сполуки **6**, яку кристалізували з ДМФА.

За бромовання 3-диметиламіно-2-метилхінолін-4(1*H*)-ону (**10**) виходи сполуки **6** складалі: *Метод А* – 72%, *Метод Б* – 58%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 2,55 (3H, s, CH₃); 7,34 (1H, ddd, *J* = 8,0, 6,7, 1,2 Гц, ArH); 7,54 (1H, d, *J* = 8,1 Гц, ArH); 7,66 (1H, ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,6 Гц, ArH); 8,08 (1H, dd, *J* = 8,1, 1,4 Гц, ArH); 12,12 (1H, s, NH).

За бромовання 3-ацетил-2-метилхінолін-4(1*H*)-ону (**11**) виходи сполуки **6** складалі: *Метод А* – 67%, *Метод Б* – 62%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 2,54 (3H, s, CH₃); 7,34 (1H, t, *J* = 7,4 Гц, ArH); 7,54 (1H, d, *J* = 8,2 Гц, ArH); 7,65 (1H, t, *J* = 7,5 Гц, ArH); 8,08 (1H, d, *J* = 8,1 Гц, ArH); 12,10 (1H, s, NH).

Синтез 3-бензил-2-((гексиламіно)метил)хінолін-4(1*H*)-ону (**14**)

Суміш 1,64 г (0,005 моль) 3-бензил-2-(бромометил)хінолін-4(1*H*)-ону (**12**), 0,5 г (0,0055 моль) *n*-гексиламіну і 0,76 г (0,0055 моль) калію карбонату в 15 мл ДМСО перемішують за 40°C протягом 6 годин. По закінченню цього часу до реакційної суміші додають 200 мл води та 5 мл оцтової кислоти. Осад, який утворився, фільтрують, висушують і кристалізують із 2-пропанолу. Вихід – 77%.

Т. пл. 142–144°C. Розраховано для C₂₃H₂₈N₂O, %: С 79,27; Н 8,10; N 8,04. Визначено, %: С 79,07; Н 8,08; N 8,06. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 0,82 (3H, t, *J* = 6,7 Гц, CH₃); 1,38–0,95 (m, 8H, 4×CH₂); 2,48–2,32 (m, 2H, CH₂); 3,52–3,38 (1H, m, CH₂NH); 3,74 (2H, s, CH₂Ph); 3,93 (2H, d, *J* = 7,0 Гц, CH₂NH); 7,25–7,05 (5H, м, ArH); 7,29 (1H, t, *J* = 7,6 Гц, ArH); 7,60 (1H, t, *J* = 7,8 Гц, ArH); 7,75 (1H, d, *J* = 8,3 Гц, ArH); 8,12 (1H, d, *J* = 8,0 Гц, ArH); сигналу протону ендциклічної NH-групи хінолону **14** не знайдено у спектрі, певно, як наслідок швидкого дейтерообміну.

Висновки

Досліджено особливості бромовання в ряду заміщених за положенням 3 2-метилхінолін-4(1*H*)-онів. З'ясовано, що залежно від природи замісника в положенні С(3) хінолону бромовання відбувається за метильною групою положення С(2) або за положенням С(3) та С(6) гетероциклу. У випадку 3-бензил-2-метилхінолін-4(1*H*)-ону бромовання відбувається за метильною групою С(2) положення хінолону, з утворенням 3-бензил-2-(бромометил)хінолін-4(1*H*)-ону, який можна використовувати для розробки нового класу ліків, призначених впливати на фактори вірулентності мікроорганізмів. Продемонстровано синтетичні можливості 3-бензил-2-(бромометил)хінолін-4(1*H*)-ону на прикладі алкілювання *n*-гексиламіну.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References

1. Chandler, C. I. R. Current accounts of antimicrobial resistance: stabilisation, individualisation and antibiotics as infrastructure. *Palgrave Communications* **2019**, *5* (1), 1–13. <https://doi.org/10.1057/s41599-019-0263-4>.
2. Bassetti, M.; Poulakou, G.; Ruppe, E.; Bouza, E.; Van Hal, S. J.; Brink, A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Medicine* **2017**, *43* (10), 1464–1475. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4878-x>.
3. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1 (accessed 12 Sep 2020).
4. WHO. No Time to Wait: Securing the Future From Drug-resistant Infections. Report to the Secretary-general of the United Nations. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1 (accessed 19 Sep 2020).
5. Cassini, A.; Högberg, L. D.; Plachouras, D.; Quattrocchi, A.; Hoxha, A.; Simonsen, G. S.; Colomb-Cotinat, M.; Kretzschmar, M. E.; Devleeschauwer, B.; Cecchini, M.; Ouakrim, D. A.; Oliveira, T. C.; Struelens, M. J.; Suetens, C.; Monnet, D. L.; Strauss, R.; Mertens, K.; Struyf, T.; Catry, B.; Latour, K.; Ivanov, I. N.; Dobrova, E. G.; Tambic Andrašević, A.; Soprek, S.; Budimir, A.; Paphitou, N.; Žemlicková, H.; Schytte Olsen, S.; Wolff Sönksen, U.; Märtin, P.; Ivanova, M.; Lyytikäinen, O.; Jalava, J.; Coignard, B.; Eckmanns, T.; Abu Sin, M.; Haller, S.; Daikos, G. L.; Gikas, A.; Tsiodras, S.; Kontopidou, F.; Tóth, Á.; Hajdu, Á.; Guðlaugsson, Ó.; Kristinsson, K. G.; Murchan, S.; Burns, K.; Pezzotti, P.; Gagliotti, C.; Dumpis, U.; Liuimiene, A.; Perrin, M.; Borg, M. A.; de Greeff, S. C.; Monen, J. C. M.; Koek, M. B. G.; Elström, P.; Zabicka, D.; Deptula, A.; Hryniewicz, W.; Caniça, M.; Nogueira, P. J.; Fernandes, P. A.; Manageiro, V.; Popescu, G. A.; Serban, R. I.; Schréterová, E.; Litvová, S.; Štefkovicová, M.; Kolman, J.; Klavs, I.; Korošec, A.; Aracil, B.; Asensio, A.; Pérez-Vázquez, M.; Billström, H.; Larsson, S.; Reilly, J. S.; Johnson, A.; Hopkins, S. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases* **2019**, *19* (1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4).
6. Tacconelli, E.; Pezzani, M. D. Public health burden of antimicrobial resistance in Europe. *The Lancet Infectious Diseases* **2019**, *19* (1), 4–6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30648-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30648-0).
7. Dickey, S. W.; Cheung, G. Y. C.; Otto, M. Different drugs for bad bugs: antivirulence strategies in the age of antibiotic resistance. *Nature Reviews Drug Discovery* **2017**, *16* (7), 457–471. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.23>.
8. Calvert, M. B.; Jumde, V. R.; Titz, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2607–2617. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.239>.
9. Makrina, T. Benefits and Challenges of Antivirulence Antimicrobials at the Dawn of the Post-Antibiotic Era. *Drug Delivery Letters* **2016**, *6* (1), 30–37. <http://dx.doi.org/10.2174/2210303106666160506120057>.
10. Heras, B.; Scanlon, M. J.; Martin, J. L. Targeting virulence not viability in the search for future antibacterials. *British Journal of Clinical Pharmacology* **2015**, *79* (2), 208–215. <https://doi.org/10.1111/bcp.12356>.
11. Defoirdt, T. Quorum-Sensing Systems as Targets for Antivirulence Therapy. *Trends in Microbiology* **2018**, *26* (4), 313–328. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.10.005>.
12. Abisado, R. G.; Benomar, S.; Klaus, J. R.; Dandekar, A. A.; Chandler, J. R. Bacterial Quorum Sensing and Microbial Community Interactions. *mBio* **2018**, *9* (3), e02331-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02331-17>.
13. Xu, G.-M. Relationships between the Regulatory Systems of Quorum Sensing and Multidrug Resistance. *Frontiers in Microbiology* **2016**, *7* (958). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00958>.
14. Paluch, E.; Rewak-Soroczyńska, J.; Jędrusik, I.; Mazurkiewicz, E.; Jermakow, K. Prevention of Biofilm Formation by Quorum Quenching. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2020**, *104* (5), 1871–1881. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10349-w>.
15. Huse, H.; Whiteley, M. 4-Quinolones: Smart Phones of the Microbial World. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (1), 152–159. <https://doi.org/10.1021/cr100063u>.
16. Reitsema, R. H. The Chemistry of 4-Hydroxyquinolones. *Chem. Rev.* **1948**, *43* (1), 43–68. <https://doi.org/10.1021/cr60134a002>.
17. Vandekerckhove, S.; Desmet, T.; Tran, H. G.; de Kock, C.; Smith, P. J.; Chibale, K.; D'hooghe, M. Synthesis of halogenated 4-quinolones and evaluation of their antiplasmodial activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (4), 1214–1217. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.12.067>.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 10131246, (Z)-4-Bromo-5-(bromomethylene)furan-2(5H)-one. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10131246> (accessed Oct 7, 2020).
19. Cross, R. M.; Monastyrskiy, A.; Mutka, T. S.; Burrows, J. N.; Kyle, D. E.; Manetsch, R. Endochin Optimization: Structure–Activity and Structure–Property Relationship Studies of 3-Substituted 2-Methyl-4(1H)-quinolones with Antimalarial Activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53* (19), 7076–7094. <https://doi.org/10.1021/jm1007903>.
20. Jentsch, N. Synthetic and Theoretical Studies for Cyclization Reactions to Form C-C and C-N Bonds [Online]; University of Southern Mississippi: Hattiesburg, MS; August 2018. <https://aquila.usm.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2596&context=dissertations> (accessed Oct 13, 2020).
21. Eisch, J. J. Aza-Aromatic Substitution. I. The Selective Bromination of the Quinoline Nucleus. *J. Org. Chem.* **1962**, *27* (4), 1318–1323. <https://doi.org/10.1021/jo01051a047>.
22. Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boat, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. General Atomic and Molecular Electronic Structure System. *Journal of Computational Chemistry* **1993**, *14* (11), 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>.
23. Armarego, W. L. F.; Chai, C. Chapter 4 - Purification of Organic Chemicals. *Purification of Laboratory Chemicals (Seventh Edition)*; Butterworth-Heinemann: Boston, 2013; pp 103–554.
24. Zubkov, V. O. Synthesis, properties and biological activity of quinolin-2-ones, quinolin-4-ones and 2,4-pyrrolidinediones derivatives. D.Sc. Thesis, National University of Pharmacy, Kharkiv, 2013.
25. *The State Pharmacopoeia of Ukraine, 1st ed.* Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines: Kharkiv, 2001.

Received: 10. 07. 2020

Revised: 29. 10. 2020

Accepted: 14. 11. 2020