

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Хімічний факультет
Кафедра органічної хімії

Дипломна робота

бакалавра

на тему: «**Синтез деяких похідних 2-алкілхінолін-4-онів**»

«The synthesis of some derivatives of 2-alkylquinolin-4-ones»

Виконала: студентка денної форми навчання
напряму підготовки 6.040101 Хімія

Новікова Анастасія Владиславівна

Керівник: д. х. н. Ішков Ю. В.



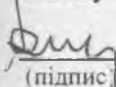
(підпис)

Рецензент: к. х. н., доц. Федько Н.Ф.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 11 від 6 червня 2017 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № 1
протокол № 35 від «15» червня 2017 р.
Оцінка відмінно / A / 90
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри


(підпис)

д. х. н., проф. Анікін В.Ф.

Голова екзаменаційної комісії


(підпис)

д. х. н. Ішков Ю.В.

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота виконана в лабораторії Біотехнологічного науково-навчального центру Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова та присвячена синтезу деяких похідних 2-алкілхінолін-4-онів.

Мета роботи: синтез одного з трансдукторів системи «Quorum Sensing» бактерії *Pseudomonas aeruginosa* - 2-гептил-3-оксихінолін-4-ону (*Pseudomonas* Quinolone Signal) та його гомологів з пентильним та пропільним ланцюгами у положенні 2 молекули хінолін-4-ону.

Можлива галузь застосування: мікробіологічні дослідження утворення біоплівки бактеріями *Pseudomonas aeruginosa*.

Ключові слова: 2-алкіл-3-оксихінолін-4-он, діазометан, хлорметил-алкілкетон, 2-оксоалкільні естери 2-амінобензойної кислоти, *pseudomonas* quinolon signal, quorum sensing

Кваліфікаційна робота складається з: 21 стор. машинописного тексту, 1 таблиці, 2 рисунків та 13 джерел використаної літератури.

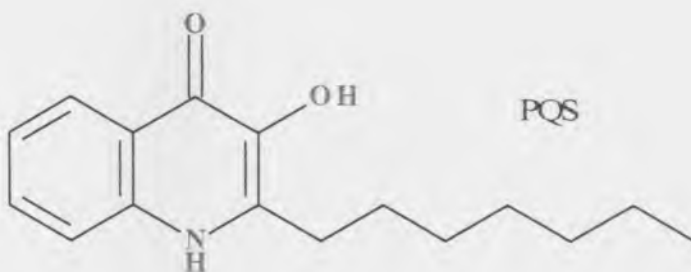
ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1. Способи отримання 2-алкіл-3-оксихінолін-4-онів.....	6
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	11
2.1. Об'єкт дослідження.....	11
2.2. Методики експерименту.....	11
2.2.1. Загальна методика отримання хлорангідридів насичених кислот.....	11
2.2.2. Загальна методика отримання хлорметилалкілкетонів.....	11
2.2.3. Загальний метод отримання 2-оксоалкілових естерів 2-амінобензойної кислоти.....	12
2.2.4. Загальний метод отримання 3-окси-2-алкілхінолін-4-онів.....	12
2.3. Результати експерименту та їх обговорення.....	13
ВИСНОВКИ.....	18
ЛІТЕРАТУРА.....	19

ВСТУП

На фоні невинного зростання резистентності патогенних мікроорганізмів до антибіотиків навіть останніх поколінь велике значення здобувають пошуки нових підходів до боротьби з небезпечними бактеріями. В цьому сенсі одним з найперспективніших напрямків є втручання в систему міжклітинної комунікації таких бактерій з метою запобігання шкідливим наслідкам їх життєдіяльності. Справа в тому, що бактерії не здійснюють свою шкідливу дію (наприклад, синтез токсинів, що отруюють організм-хазяїн) поодиночки, вони здатні координувати свої дії. Це явище було відкрито більше 40 років тому та отримало назву «Quorum sensing», або «Почуття кворуму». Воно полягає в координуванні певної поведінки або дії між бактеріями того ж виду або підвиду, залежно від щільності їх населення. Отже опортуністичні патогенні бактерії, наприклад *Pseudomonas aeruginosa* (Синьогнійна паличка), можуть збільшувати свою чисельність в межах тіла хазяїна без нанесення шкоди, допоки їх концентрація не сягає певної величини. Але вони стають агресивними, коли їх число стає достатнім, щоб подолати імунну систему хазяїна, призводячи до розвитку хвороби.

Матеріальними носіями бактеріального «спілкування» є невеликі так звані *сигнальні* молекули, які бактерії здатні як синтезувати, так і реагувати на їх концентрацію ззовні через певні рецептори на поверхні бактеріальних мембран. Зокрема для *Pseudomonas aeruginosa* такими сигнальними молекулами є N-ацилгомосеринлактони та 4-хінолони [1]. Остання група складається з більш ніж 50 сполук з яких найважливішим є 2-гептил-3-гідроксихінолін-4-он, або так званий *Pseudomonas quinolone signal* (PQS).



PQS регулює процес утворення цими бактеріями біоплівки та генерацію ними токсинів. Зрозуміло, що бактерії продукують ці сигнальні молекули у дуже низьких концентраціях, їх виділення у хімічно чистому вигляді з бактеріальної рідини пов'язано з дуже великими труднощами [2]. Для дослідження впливу PQS на вищезгадані процеси мікробіологам було потрібно зовнішнє джерело цієї сполуки, а також, бажано, її похідних.

Отже темою нашої роботи був хімічний синтез 2-гептил-3-гідроксихінолін-4-ону та його гомологів з 2-пентильним та 2-пропільним радикалам.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання роботи:

1. Проведен аналіз літератури та визначена найбільш зручна схема синтезу *Pseudomonas* Quinolone Signal (PQS) 2-гептил-3-оксихінолін-4-ону, головного трансдуктору сигналів системи «Quorum Sensing» в умовно патогенній бактерії *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Нароблені в достатньої кількості вихідні та проміжні сполуки для здійснення синтезу PQS та його гомологів - хлорангідриди аліфатичних кислот, діазометан, хлорметилалкілкетони, 2-оксоалкільні естери 2-амінобензойної кислоти.
3. Здійснено синтез PQS і двох його гомологів з 5 та 3 атомами вуглецю в алкільному ланцюзі у другому положенні молекули 3-оксихінолін-4-ону, доведена їх будова.

ЛІТЕРАТУРА

1. Pesci E.C., Milbank J.B.J., Pearson J.P., McKnight S., Kende A.S., Greenberg E.P., Iglewski B.H. Quinolone signaling in the cell-to-cell communication system of *Pseudomonas aeruginosa* // Proc. natl. acad. sci. USA. – 1999. – Vol. 96, № 20. – P. 11229–11234. doi: 10.1073/pnas.96.20.11229
2. Takeda R. Isolation of substance B from the culture of *Pseudomonas aeruginosa* T 359. Hakko Koyaku Zasshi. – 1959. – V. 37. – P. 59-63
3. Huse H., Whiteley M. 4-Quinolones: smart phones of the microbial world // Chem. Rev. – 2011. – Vol. 111, № 1. – P. 152–159. doi: 10.1021/cr100063u
4. Somanathan R., Smith K.M. Synthesis of some 2-alkyl-4-quinolone and 2-alkyl-4-methoxyquinoline alkaloids // J. Heterocyclic. Chem. – 1981. – Vol.18, № 6. – P. 1077–1079. doi: 10.1002/jhet.5570180603
5. Royt P.W., Honeychuck R.V., Ravich V., Ponnaluri P., Pannell L.K., Buyer J.S., Chandhoke V., Stalick W.M., DeSesso L.C., Donohue S., Ghei R., Relyea J.D., Ruiz R. 4-Hydroxy-2-nonylquinoline: a novel iron chelator isolated from a bacterial cell membrane // Bioorganic Chemistry. – 2001. – Vol. 29, № 6. – P. 387-397. doi: 10.1006/bioo.2001.1225
6. Staskun B. New synthesis of 2-aryl-3-acetyl-4-hydroxyquinolines using polyphosphoric acid // J. Org. Chem. – 1961. – Vol.26, № 8. – P. 2791-2794. doi: 10.1021/jo01066a040
7. Jung J.C., Jung Y.J., Park O.S. Synthesis of 4-hydroxyquinolin-2(1H)-one analogues and 2-substituted quinolone derivatives // J. Heterocycl. Chem. – 2001. – Vol. 38, № 1. – P. 61-67. doi 10.1002/jhet.5570380109
8. Hradil P., Hlaváč J., Lemr K. Preparation of 1,2-disubstituted-3-hydroxy-4(1H)-quinolinones and the influence of substitution on the course of cyclization // J. Heterocyclic. Chem. – 1999. – Vol. 36, № 1. – P. 141-144. doi: 10.1002/jhet.5570360121
9. Hradil P., Krejčí P., Hlaváč J., Wiedermannová I., Lyčka A., Bertolasi V. Synthesis, NMR spectra and X-ray data of chloro and dichloro derivatives of 3-hydroxy-2-phenylquinolin-4(1H)-ones and their cytostatic activity // J.

- Heterocyclic. Chem. – 2004. – Vol. 41, № 3. - P. 375-379. doi: 10.1002/jhet.5570410311
10. Chhabra S.R., Harty C., Hooi D.S.W., Daykin M., Williams P., Telford G., Pritchard D.I., Bycroft B.W. Synthetic analogues of the bacterial signal (quorum sensing) molecule N-(3-Oxododecanoyl)-L-homoserine lactone as immune modulators // J. Med. Chem. – 2003 – Vol. 46, № 1. - P. 97-104. doi: 10.1021/jm020909n
11. Watterson S.H., Carlsen M., Dhar T.G.M., Shen Z.Q., Pitts W.J., Guo J., Gu H.H., Norris D., Chorba J., Chen P., Cheney D., Witmer M. Novel inhibitors of IMPDH: A highly potent and selective quinolone-based series // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13, № 3. – P. 543-546. doi: 10.1016/S0960-894X(02)00944-7
12. Clibbens D.A., Nierenstein M. CLXV. The action of diazomethane on some aromatic acyl chlorides // J. Chem. Soc., Trans. – 1915. – Vol. 107. – P. 1491-1494. doi: 10.1039/CT9150701491
13. Nierenstein M., Wang D.G., Warr J.C. The action of diazomethane on some aromatic acyl chlorides II. Synthesis of fisetol // J. Am. Chem. Soc. – 1924. – Vol. 46, № 11. – P. 2551–2555. doi: 10.1021/ja01676a028