

УДК 547.571

Б. Похла, студ.,
Н. Горбуленко, канд. хім. наук, n_gorbulyenko@ukr.net,
В. Хиля, д-р хім. наук, чл.-кор. НАН України,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

РЕАЛІЇ БРОМУВАННЯ 2,4-ДИГІДРОКСИАЦЕТОФЕНОНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

*Досліджено бромовання резацетофенону в широкому спектрі умов – при гетерогенному бромованні з CuBr_2 та з *N*-бромосукцинімідом (НБС) в різних розчинниках з ініціатором та за його відсутності. Показано, що за означених умов, бромовання резацетофенону проходить не селективно, головним чином у ядро, а не у бічний ланцюг, з утворенням суміші бромпохідних, які було ідентифіковано. Бромованню резацетофенону у ядро безумовно сприяє наявність у його структурі двох гідроксильних груп. Селективне бромовання бічного ланцюга відбувається за умови усунення впливу цих груп, що досягається їх блокуванням, наприклад, при алкілюванні, ацилюванні, бензилюванні тощо. Досліджено бромовання діацетоксипохідної резацетофенону. Показано, що бромовання 2,4-діацетоксиацетофенону і при гетерогенному бромованні з CuBr_2 і при фотохімічному бромованні з НБС у етері іде в α -положення до карбонільної групи з одночасним дезацилюванням, утворюючи α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенон.*

Ключові слова: гетерогенне бромовання з CuBr_2 , фотохімічне бромовання з *N*-бромосукцинімідом, 5-бромо-2,4-дигідроксиацетофенон, 3-бромо-2,4-дигідроксиацетофенон, 3,5-дибромо-2,4-дигідроксиацетофенон, α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенон, α -бромо-2,4-дигідрокси-5-бромоацетофенон.

Вступ. Синтез високо функціоналізованих похідних ацетофенону становить значний науковий і практичний інтерес, бо ці похідні є ключовими проміжними продуктами при отриманні гетероциклічних сполук з широким спектром біологічної активності (протитуберкульозна, антимікробна, антигрибкова, гіполіпідемічна) [1–5], можуть виступати дериватизаційними реагентами при визначенні ліків та метаболітів з кислотними групами методом ВЕРХ [6] та інше.

Один з напрямків стратегії, прийнятої для отримання високо функціоналізованих ацетофенонів включає α -бромовання похідних ацетофенону. Незважаючи на те, що на даний час розроблено надійні методи α -бромовання різних за будовою ацетофенонів, про α -бромовання саме 2,4-дигідроксиацетофенону (резацетофенону) йдеться лише в трьох публікаціях [7–9].

В роботах [7, 8] бромовання резацетофенону проводили з CuBr_2 в гетерогенному середовищі, при цьому в роботі [8] розглядалися варіанти проведення реакції як при звичайному нагріванні так і при ультразвуковому опроміненні. Щодо продукту бромовання, то за результатами роботи [7] він був отриманий за 3–5 годин з майже кількісним виходом (майже 40 %, як кристалічна матерія), з т. пл. 128–138°C для сирого продукту, а після декількох кристалізацій з бензолу з т. пл. 144–145°C (дані літератури – 127°C [10]). За даними роботи [8] бромовання резацетофенону відбувається впродовж 5 год. при звичайному нагріванні та за 20 хв. при ультразвуковому опроміненні з виходами 3 % та 2 %, відповідно. Наведені дані спектроскопічних досліджень та елементного аналізу продукту бромовання переконливо доводять будову α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенону. Фотохімічне α -бромовання резацетофенону [9] проводили з *N*-бромосукцинімідом (НБС) в етері при 30°C за відсутності каталізатора або ініціатора при UV-vis опроміненні в атмосфері азоту, аналізували продукт реакції методом ГХ. За 5 хв. конверсія складала 75 мас. % при селективності 100 %. По кожній з робіт постає питання: яку таку будову має продукт бромовання у роботі [7], в чому причина низьких виходів α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенону у роботі [8], як співвідносяться поняття конверсія 75 мас. % при селективності 100 % з реальним виходом α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенону у роботі [9].

Ми мали намір використати α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенон в реакції з імідазолом для одержання α -(імідазол-1-іл)-2,4-дигідроксиацетофенону, що є ключовим синтоном в синтезі 3-(імідазол-1-іл)хромонів,

проте невизначеність з методикою α -бромовання резацетофенону спонукала нас в першу чергу з'ясувати це питання.

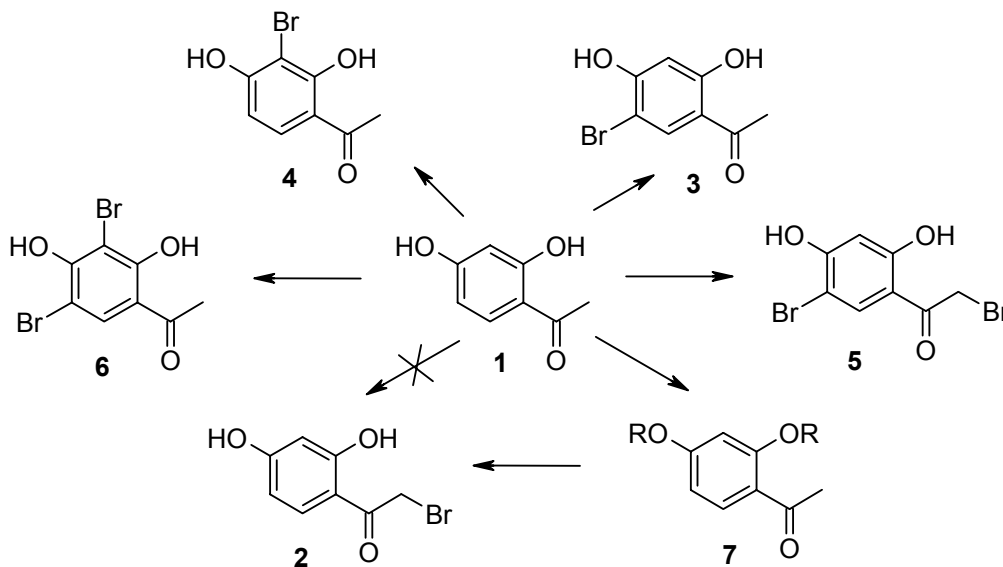
Мета роботи – вивчення закономірностей протікання реакції бромовання резацетофенону та його похідних і визначення будови продуктів реакції.

Об'єкти і методи досліджень. Об'єкти досліджень – продукти реакції бромовання резацетофенону та його похідних. Методи досліджень – ^1H ЯМР спектроскопія.

Результати та їх обговорення. При проведенні гетерогенного бромовання з CuBr_2 резацетофенону **1** в умовах [7] дійсно був отриманий сирий продукт з т. пл. 128–138°C, при багаторазовій перекристалізації якого з бензолу отримана сполука з т. пл. 144–145°C, проте за даними ПМР спектроскопії це не бажаний α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенон **2**. В спектрі ^1H ЯМР отриманої сполуки спостерігаються сигнали характерні для 5-бромо-2,4-дигідроксиацетофенону **3** – два однопротонні синглети в слабкому полі, які відповідають протонам гідроксильних груп 2-OH при 12,35 м.ч. та 4-OH при 11,20 м.ч, два однопротонних синглети 6-H при 7,88 м.ч. та 3-H при 6,41 м.ч. та трипротонний синглет при 2,50 м.ч., що відповідає CH_3 групі. Продукт, отриманий після повного упарювання маточного розчину після кристалізації, за даними ПМР спектроскопії представляв собою суміш резацетофенону **1**, його 5-бромо-похідної **3**, 3-бромо-похідної **4** та α -бромо-2,4-дигідрокси-5-бромоацетофенону **5**.

Нами було проведено бромовання резацетофенону **1** з НБС в етері з ініціатором 2,2-азобісізобутіронітрилом. В цьому випадку основним продуктом реакції виявився 3-бромо-2,4-дигідроксиацетофенон **4**, а концентрований маточний розчин представляв собою суміш вихідного резацетофенону **1**, 3-бромо-похідної **4** та 3,5-дибромо-похідної **6** (у співвідношенні 1:3:1,8). В спектрі ^1H ЯМР 3-бромо-2,4-дигідроксиацетофенону **4** спостерігаються сигнали гідроксильних груп при 13,40 м.ч. (2-OH) та 11,10 м.ч. (4-OH) та два дублети при 7,67 м.ч. та 6,54 м.ч., що відповідають протонам 6-H та 5-H, відповідно, та трипротонний синглет при 2,57 м.ч., що відповідає CH_3 групі.

Бромовання резацетофенону **1** з НБС та ініціатором в CCl_4 проходить з утворенням суміші резацетофенону **1**, його 3-бромо-похідної **4**, 5-бромо-похідної **3** та 3,5-дибромо-похідної **6** (у співвідношенні 1:1:1,5:2,4), де основним продуктом за даними ПМР спектроскопії є 3,5-дибромо-похідна **6**.



Фотохімічне бромовання 5-бромо-2,4-дигідроксиацетофенону **3** з НБС в етері проходить селективно з утворенням 3,5-дібромоеацетофенону **6**. В спектрі ^1H ЯМР 3,5-дібромоеацетофенону **6** спостерігаються сигнали гідроксильних груп при 13,15 м.ч. (2-OH) та 10,97 м.ч. (4-OH), однопротонний синглет при 8,01 м.ч., що відповідає протону 6-H та трипротонний синглет при 2,55 м.ч., що відповідає CH_3 групі.

3,5-Дібромоеацетофенон **6** залишається незмінним як в умовах гетерогенного бромовання з CuBr_2 , так і при фотохімічному бромованні з НБС в етері.

При фотохімічному бромованні резацетофенону **1** з НБС в етері також не був отриманий бажаний α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенон **2**, натомість за даними ПМР спектроскопії була отримана суміш вихідного резацетофенону **1**, його 3-бромо-похідної **4** та 3,5-дібромоеацетофенону **6** (в співвідношенні 1:1:1).

Проведені дослідження показали, що бромовання резацетофенону **1** за означених умов проходить у ядро, чому безумовно сприяє наявність двох гідроксильних груп у його структурі і для зміни напрямку бромовання у боковий ланцюг необхідною умовою є усунення впливу гідроксильних груп, що досягається їх блокуванням. В літературі описано приклади бромовання з CuBr_2 в гетерогенному середовищі 2-гідрокси-4-метоксиацетофенону [11] та 2,4-діалкоксиацетофенону [8], 2-метокси-4-бензилоксиацетофенону з піролідін-2-оном та 2-піролідон гідротрибромідом в тетрагідрофурані [12], 2,4-діацетоксиацетофенону з N,N -диметил-2,2-дібromo-3-нітрилопропіонамідом в етилацетаті [13] в бічний ланцюг з утворенням α -бромо-2,4-RO-ацетофенонів.

При проведенні нами гетерогенного бромовання з CuBr_2 та фотохімічного бромовання з НБС в етері 2,4-діацетоксиацетофенону **7** встановлено, що в обох випадках бромовання відбувається за α -положенням до карбонільної групи з одночасним дезацилюванням. У випадку гетерогенного бромовання з CuBr_2 утворюється α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенон **2**, що, правда, потребує очищення, у випадку фотохімічного бромовання з НБС в етері була отримана суміш α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенону **2** та резацетофенону **1** (у співвідношенні 1:3). При проведенні гетерогенного бромовання з CuBr_2 2-гідрокси-4-ацетоксиацетофенону **7** бромовання також йде в α -положення до карбонільної групи з одночасним дезацилюванням, проте утворюється суміш α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенону **2** та

резацетофенону **1** (у співвідношенні 1:0,75). В спектрі ^1H ЯМР α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенону **2** спостерігаються два однопротонні синглети в слабкому полі, які відповідають протонам гідроксильних груп при 11,89 м.ч. (2-OH) та 10,54 м.ч. (4-OH), однопротонний синглет при 6,24 м.ч., що відповідає протону 3-H, два дублети при 7,68 м.ч. та 6,33 м.ч., що відповідають протонам 6-H та 5-H, відповідно, та характеристичний двопротонний синглет при 4,55 м.ч. протонів метиленової групи.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian Mercury 400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Температури плавлення виміряні на малогабаритному столі типу Voetius з приладом для спостережень РНМК 0.5 фірми VEB Analytic.

Бромовання резацетофенону та його похідних проводили в умовах гетерогенного бромовання з CuBr_2 за загальною методикою [7], а фотохімічне бромовання з НБС відповідно до [9].

Суміші бромоеацетофенонів були ідентифіковані за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії після виділення та отримання у спектрально чистому вигляді бромоеацетофенонів **3–5**.

Синтез 4-ацетокси-2-гідроксиацетофенону проводили ацилюванням резацетофенону оцтовим ангідридом з HClO_4 , а 2,4-діацетоксиацетофенону – ацилюванням оцтовим ангідридом в піридині.

Висновки. Досліджено бромовання резацетофенону в широкому спектрі умов – при гетерогенному бромованні з CuBr_2 та з НБС в різних розчинниках з ініціатором та за його відсутності. Показано, що за означених умов, бромовання резацетофенону проходить не селективно, головним чином у ядро, а не у бічний ланцюг, з утворенням суміші бромоеацетофенонів, які було ідентифіковано. Бромованню резацетофенону у ядро безумовно сприяє наявність у його структурі двох гідроксильних груп. Селективне бромовання бічного ланцюга відбувається за умови усунення впливу цих груп, що досягається їх блокуванням, наприклад, при алкілюванні, ацилюванні, бензилюванні тощо. Досліджено бромовання діацетокси-похідної та 4-ацетокси-похідної резацетофенону. Показано, що бромовання 2,4-діацетоксиацетофенону і при гетерогенному бромованні з CuBr_2 і при фотохімічному бромованні з НБС в етері йде в α -положення до карбонільної групи з одночасним дезацилюванням, утворюючи α -бромо-2,4-дигідроксиацетофенон.

Список використаних джерел

1. Castagnolo D., De Logu A., Radi M., Bechi B., Manetti F., Magnani M., Supino S., Meleddu R., Chisu L., Botta M. *Bioorgan. Med. Chem.*, 2008, 16, 8587–8591.
2. Balan A.M., Florea O., Moldoveanu C., Zbancioc Ghe., Iurea D., Mangalagiu I.I. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, 44, 2275–2279.
3. Butnariu R., Caprosu M., Bejan V., Ungureanu M., Poiata A., Tuchilus C., Florescu M., Mangalagiu I.I. *J. Het. Chem.*, 2007, 44, 1149–1152.
4. Emami S., Foroumadi A., Falahati M., Lotfali E., Rajabalian S., Ebrahimi S.-A., Farahyar S., Shafiee A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 141–146.
5. Cozzi P., Mongelli N., Pillan A.J. *Heterocycl. Chem.*, 1984, 21, 311–315.
6. Munns R.K., Roybal J.E., Shimoda W., Hurlbut J.A. *J. Chromatogr.*, 1988, 442, 209–218.
7. King L.C., Ostrum G.K. *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 3459–3461.
8. Arbut S.S., Waghmode S.B., Ramaswamy A.V. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 1411–1415.
9. Zbancioc G.N., Zbancioc A.M.V., Mantu D., Miron A., Tănase C., Mangalagiu I.I. *Rev. Roum. Chim.*, 2010, 55 (11–12), 983–987.
10. Naik G.N., Crawford T.H. *Indian J. Chem.*, 1966, 4, 273–274.
11. ELI LILLY AND COMPANY, Herr R.J., Jungheim L.N., McGill J. McNeill, III, Thrasher K.J., Valluri M. Compounds, methods and formulations for the oral delivery of a glucagon like peptide (GLP)-1 compound or an melanocortin 4 receptor (MC4) agonist peptide. Patent WO2005/019184. Publ. 03. 03. 2005.
12. Barraclough P., Black J.W., Cambridge D., Capon E., Cox M.R., Firmin D., Gerskowitch V., Giles H., Glen R., Hill A., Hull R., Iyer R., Kettle D., King W., Nobbs M., Randall P., Skone P., Smith S., Vine S., Wharton C., Whiting M. *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, 27 (3), 207–217.
13. Vyas S.G., Kulkarni A.D. *Indian J. Chem. Sec.B: Org.Chem. Incl. Med. Chem.*, 1979, 17, 305–306.

Надійшла до редколегії 20.01.2017

Б. Похла, студ.,
Н. Горбуленко, канд. хим. наук,
n_gorbulyenko@ukr.net;
В. Хилья, д-р хим. наук,
чл.-корр. НАН Украины
КНУ имени Тараса Шевченко, Киев

РЕАЛИИ БРОМИРОВАНИЯ 2,4-ДИГИДРОКСИАЦЕТОФЕНОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Исследовано бромирование резацетофенона в широком спектре условий – при гетерогенном бромировании с CuBr_2 и с НБС в различных растворителях с инициатором и в его отсутствии. Показано, что при указанных условиях, бромирование резацетофенона проходит не селективно, главным образом в ядро, а не в боковую цепь, с образованием смеси бромпроизводных, которые были идентифицированы. Бромированию резацетофенона в ядро безусловно способствует наличие в его структуре двух гидроксильных групп. Селективное бромирование в боковую цепь происходит при условии устранения влияния этих групп, достигается их блокировкой, например, при алкилировании, ацилировании, бензилировании и т.д. Исследовано бромирование диацетоксипроизводного резацетофенона. Показано, что бромирование 2,4-диацетоксиацетофенона и при гетерогенном бромировании с CuBr_2 и при фотохимическом бромировании с НБС в эфире идет в α -положение к карбонильной группе с одновременным дезацилированием с образованием α -бром-2,4-дигидроксиацетофенона.

Ключевые слова: гетерогенное бромирование с CuBr_2 , фотохимическое бромирование с N-бромсукцинимидом, 5-бром-2,4-дигидроксиацетофенон, 3-бром-2,4-дигидроксиацетофенон, 3,5-дибром-2,4-дигидроксиацетофенон, α -бром-2,4-дигидроксиацетофенон, α -бром-2,4-дигидрокси-5-бромацетофенон.

В. Pokhyla, student,
N. Gorbulyenko, PhD, n_gorbulyenko@ukr.net,
V. Khilya, Dr. Sci., Corresponding Member of the NAS of Ukraine,
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

BROMINATION REALITIES OF 2,4-DIHYDROXYACETOPHENONE AND ITS DERIVATIVES

Bromination process of resacetophenone was studied in a wide range of conditions – the heterogeneous bromination with CuBr_2 and photochemical bromination with N-bromosuccinimide (NBS) in various solvents with an initiator and in the absence thereof. It is shown that under all these conditions, the bromination of resacetophenone passes not selectively, mainly in the nucleus, but not in the side chain, to form a mixture of different bromo derivatives, that have been identified by the aid of ^1H NMR spectroscopy. Exactly the presence of two hydroxyl groups in the structure of the resacetophenone defines the direction of the bromination process. It is necessary to eliminate the influence of these groups for selective bromination of the resacetophenone side chain. The elimination of the influence of hydroxyl groups may be achieved by blocking them, for example, by their alkylation or benzylation. Examples of selective α -bromination of alkoxy and benzyloxy resacetophenone derivatives were described in the literature, but as it is known the subsequent process of removing the blocking and transition to the α -bromo-2,4-dihydroxyacetophenone often proves quite problematic. The bromination process of resacetophenone 2,4-diacetoxy and 2-hydroxy-4-acetoxy derivatives were explored. It was found that both the heterogeneous bromination with CuBr_2 and the photochemical bromination with NBS in the ether of 2,4-diacetoxyacetophenone held in α -position to the carbonyl group with simultaneous deacylation to give α -bromo-2,4-dihydroxyacetophenone. but in the case of photochemical bromination desired α -bromo-2,4-dihydroxyacetophenone is formed in admixture with resacetophenone in a ratio of 1 to 3. The heterogeneous bromination with CuBr_2 of 2-hydroxy-4-acetoxyacetophenone held in α -position to the carbonyl group with simultaneous deacylation to give α -bromo-2,4-dihydroxyacetophenone in admixture with resacetophenone in a ratio of 1 to 0.75.

Keywords: heterogeneous bromination CuBr_2 , photochemical bromination with N-bromosuccinimide, 5-bromo-2,4-dihydroxyacetophenone, 3-bromo-2,4-dihydroxyacetophenone, 3,5-dibromo-2,4-dihydroxyacetophenone, α -bromo-2,4-dihydroxyacetophenone, α -bromo-2,4-dihydroxy-5-bromoacetophenone.