

Chinolin-2,4-diony substituované v poloze 4 chlorem, a diazoniovou skupinou

Veronika Daňová

Bakalářská práce
2007



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

nascannované zadání s. 1

nascannované zadání s. 2

Děkuji vedoucímu bakalářské práce Ing. Vladimírovi Mrkvičkovi, Ph. D. za odborné vedení, rady a připomínky věnované mé bakalářské práci. Děkuji celé mé rodině, hlavně rodičům za velkou podporu, a všem ostatním lidem, kteří stáli za mnou. Děkuji milým laborantkám paní Haně Geržové, Aleně Mačákové a osazenstvu laboratoře 102 na FT.

Souhlasím s tím, že s výsledky mé práce může být naloženo podle uvážení vedoucího bakalářské práce a ředitele ústavu.

Prohlašuji, že jsem na celé bakalářské práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem pouze citovala.

Ve Zlíně dne

podpis bakaláře

OBSAH

ÚVOD	7
I TEORETICKÁ ČÁST	8
1 PŘEHLED O SOUČASNÉM STAVU PROBLEMATIKY	9
1.1 PŘÍPRAVA 4-CHLOR-2-CHINOLONŮ	9
1.2 PŘÍPRAVA 4-AZIDOCHINOLIN-2-ONU	15
ZÁVĚR	21
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	22
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	23

ÚVOD

Chinolony jsou dusíkaté analogy přírodních flavonů vyskytujících se v rostlinách, které se společně s dalšími rostlinnými látkami se používají k léčbě celé řady chorob už od starověku. Patří do skupiny léčiv používaných při antibakteriálních infekcích, především při infekčních onemocněních respiračního systému. Tato rozsáhlá skupina látek, z níž u řady derivátů byla prokázána biologická aktivita, je zajímavým cílem výzkumu, který by v konečné fázi mohl dojít k syntéze vysoce specifických léčiv. Problematika chinolonů mě zaujala, na Ústavu chemie technologické fakulty Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně je studována již několik let, zaměřila jsem svoji práci tímto směrem. Cílem bakalářské práce bylo prozkoumat přípravu chinolonů substituovaných chlórem v poloze 4 a z těchto sloučenin dále výrobu 4-azidochinolonů. Tyto látky by dalším výzkumem mohly být vyvinuty v nové zástupce kondenzovaných chinolonů.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 PŘEHLED O SOUČASNÉM STAVU PROBLEMATIKY

Cílem této práce je příprava různě substituovaného 4-azidochinolonu **3**. Tyto látky představují zajímavý heterocyklický systém pro navázání dalších skupin, diazotace a kopulační reakce a tvorbu látek schopných intramolekulární cyklizace. Tato práce je zaměřena na zpracování literární rešerše přípravy 4-azidochinolonu **3** fosforylací přes 4-chlorchinolony **2**. Tato metoda vychází nejčastěji ze 4-hydroxychinolin-2-onu **1**, který je chlorací přeměněn na 4-chlorchinolon, následná substituce poskytuje produkt **3** (Schéma 1).

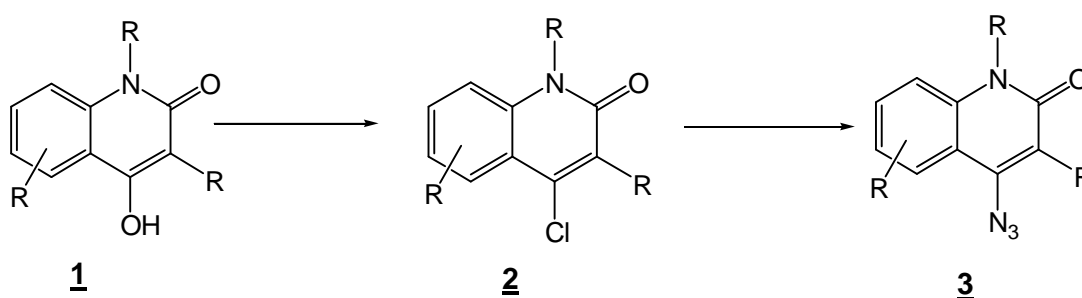


Schéma 1

Přípravné reakce jsem rozdělila do dvou částí, první se zabývá syntézou různých derivátů 4-chlorchinolonů **2**, reakčními podmínkami a jejich vlivem na tvorbu produktů, výtěžnost a průběh reakce. Druhá část je zaměřena na přípravu 4-azidochinolonů **3**.

1.1 Příprava 4-chlor-2-chinolonů

1-substituované 4-chlor-2-chinolony **5** lze připravit z jejich derivátů 4-hydroxy-2-chinolonů **4** substituční reakcí OH- skupiny s použitím typických deoxychloračních činidel jako je $POCl_3$, PCl_5 nebo jejich směsí^{[1],[3],[4],[9]} (Schéma 2).

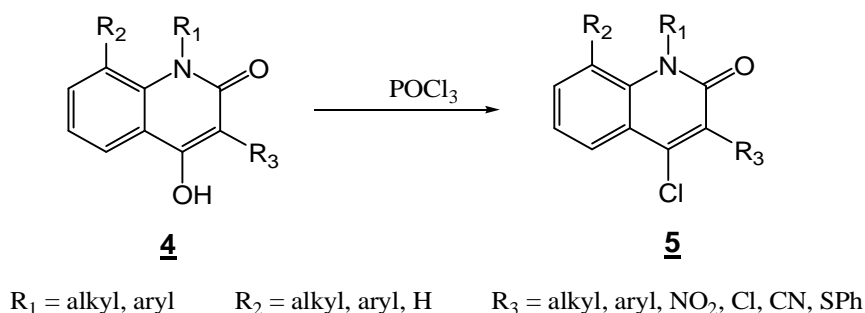


Schéma 2

U některých derivátů 4-hydroxy-2-chinolonů **6** se při reakci s fosforylchloridem tvoří vodíkové můstky mezi 4-hydroxy a 3-substituovanou skupinou, což vede ke snížení výtěžku a zpomalení reakce. K tvorbě vodíkových můstků nedochází v přítomnosti katalyzátoru triethylaminu, který zabrání v pomalému a neúplnému průběhu reakce a umožňuje dosáhnout velmi dobrých výsledků. Připravit takto lze 3-karboxylát, 3-acetyl, 3-nitro a 3-sulfonyl-4-hydroxychinolony **6**. Za těchto podmínek nedochází k hydrolyze 3-substituovaných esterů na karboxylové kyseliny, reakce trvá 1 hodinu s výtěžky kolem 95% [4], [6], [7] (Schéma 3).

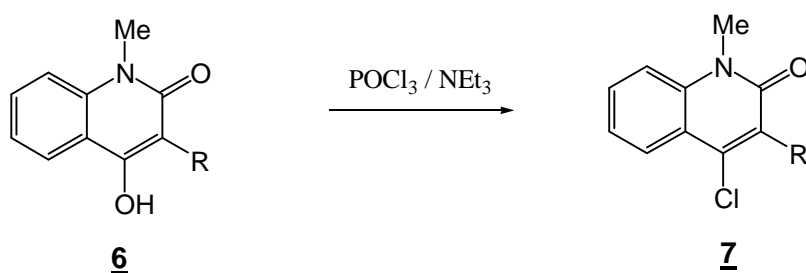


Schéma 3

Příprava chlorovaných chinolon-3-karbaldehydů **10** reakcí 3-formyl-4-hydroxy-2-chinolonů **8** s fosforylchloridem probíhá substitucí hydroxylové skupiny nukleofilem, která však nekončí vznikem 4-chloro-3-formylchinolonů **10**, ty jsou pouze meziprodukty, ale pokračuje v halogenaci za vzniku 3-dichlorometylchinolonů **9**. Kyselou katalyzovanou hydrolyzou pak vznikají 4-chloro-3-formylchinolony **10**. Tyto látky **10** lze připravit také reakcí vycházející z aryl-aminometylenchinolindionů **11**, kde fosforylchlorid působí v prostředí dimethylformamdu, vzniká stericke napětí azomethinové vazby, které následně vede k hydrolyze příslušných 3-formyl-4-hydroxy-2-chinolonů **10**. Tato metoda je mnohem rychlejší, výchozí látka **11** reaguje přímo s fosforylchloridem v dimetylformamidu za pokojové teploty. Vzniklý produkt **10** je získán jedním reakčním krokem, bez tvorby meziprojektu^{[2], [5]} (Schéma 4).

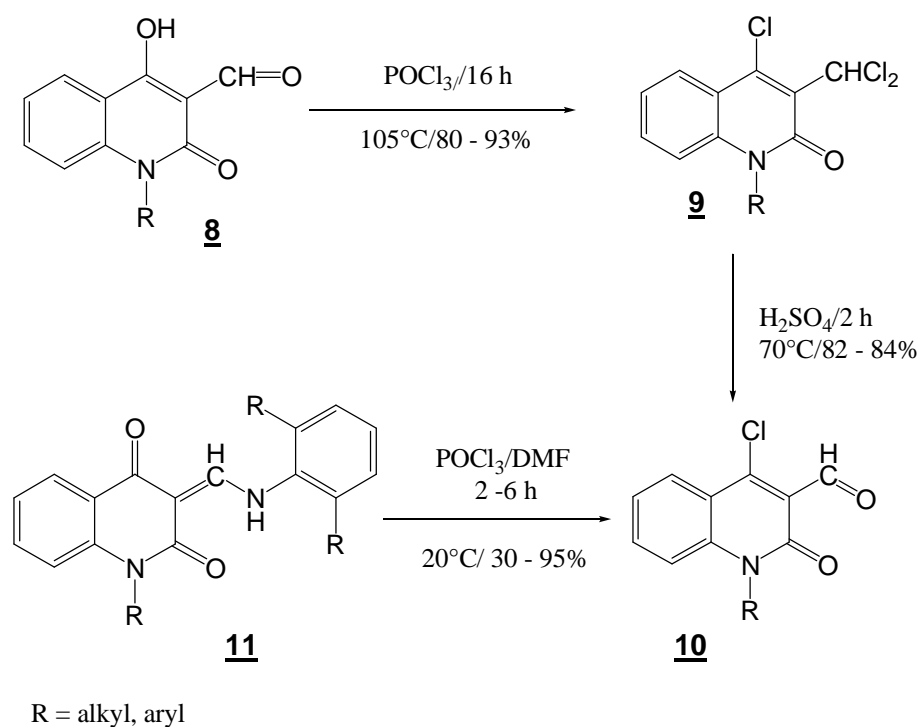


Schéma 4

U 1-nesubstituovaných-4-hydroxychinolonů **12** nedochází reakcí s POCl_3 ke chloraci pouze na 4-poloze, ale i v poloze 2., a to substitucí 2-oxo skupiny za vzniku 2,4-dichlorchinolinů **13**, které lze kyselou hydrolyzou přeměnit na 4-chlor-2-chinolony **14**^[10] (Schéma 5).

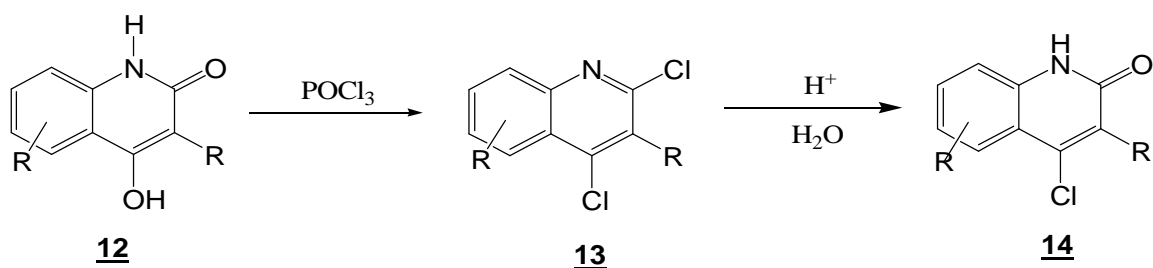


Schéma 5

Příkladem takové reakce je vznik 4-chlor-7-dimethylamin-1H-chinolin-2-onu **16**, který se připraví z 4-hydroxy-7-dimethylamin-1H-chinolin-2-onu **15** reakcí s fosforylchloridem a následnou hydrolyzou kyselinou chlorovodíkovou ve vodě^[11] (Schéma 6).

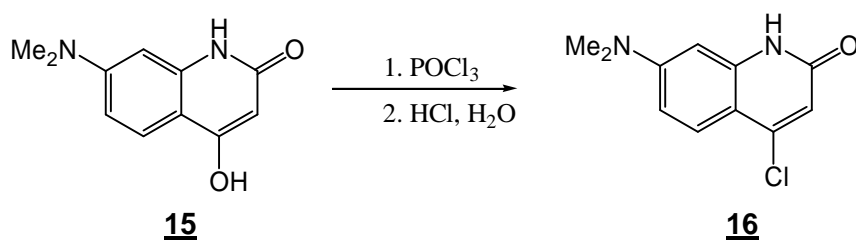


Schéma 6

Vzniku 2,4-dichlorchinolonům **13** lze zabránit přidavkem látek, které ochrání oxoskupinu. Chlorace 1-nesubstituovaných 3-formyl-4-hydroxy-2-quinolonu **17** s použitím vroucího POCl₃ poskytuje 2,4-dichlor-3-dichlormethylchinolin **18**, který má všechny oxo- skupiny substituovány chlorem. Použitím DMF/fosforylchloridu lze docílit vyšší selektivity chlorace. Pouze při teplotě kolem 5 °C vzniká jediný produkt **19**^[2] (Schéma 7).

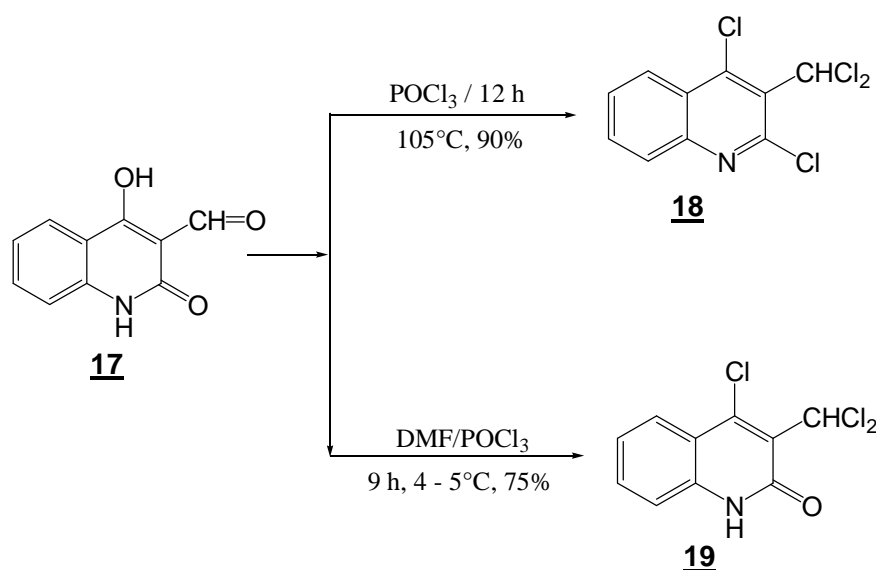


Schéma 7

4-chlor-3-nitro-1*H*-chinolin-2-on **21** lze připravit z 1-nesubstituovaného 4-hydroxy-3-nitrochinolonu **20**, reakcí s fosforylchloridem a benzyltriethylamonium chloridem v acetonitrilu^[12] (Schéma 8). Výtěžek je kolem 67%.

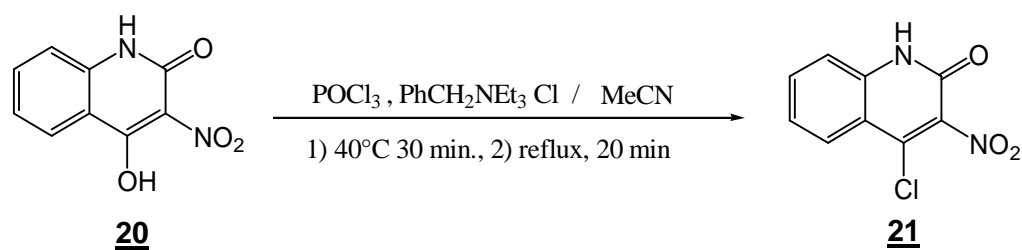


Schéma 8

Reakce 7-chlor-4-hydroxy-3-nitro-1*H*-chinolin-2-onu **22** s POCl₃ v dichlormethanu vede ke vzniku 4,7-dichlor-3-nitro-1*H*-chinolin-2-onu **23**^[13] (Schéma 9).

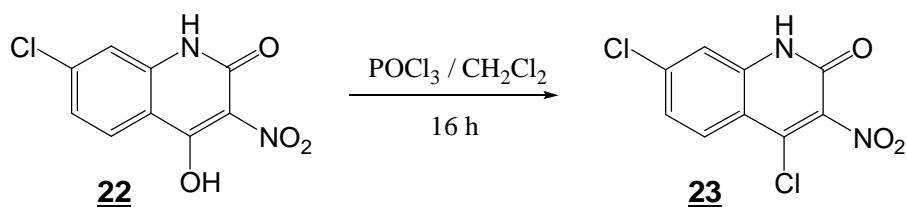


Schéma 9

Podobně vzniká 4-chlor-6-methyl-1*H*-chinolin-2-on **25** reakcí 4-hydroxy-6-methyl-1*H*-chinolin-2-on **24** s dikarbonyldichloridem a fosforylchloridem^[14] (Schéma 10).

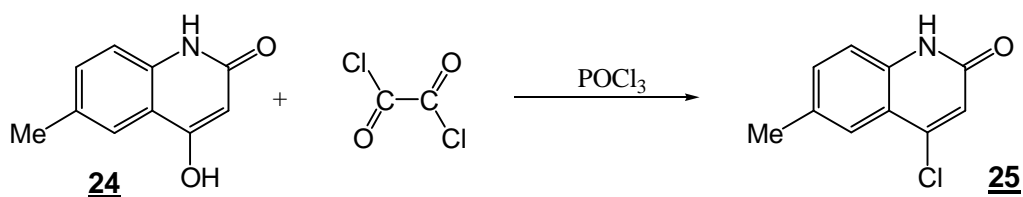


Schéma 10

Deriváty substituované takovou skupinou ve 3. poloze, která zabrání enolizaci oxoskupiny, poskytují s POCl₃ přímo 4-chloroderiváty, jako například výroba 4-chloro-3-(2-methoxyfenzyl)-1*H*-chinolin-2-onu **29**, která vychází z reakce jeho 4-hydroxy derivátu **28** s fosforylpentachloridem a fosforylchloridem při zahřívání^[15]. Výtěžek je 44% (Schéma 11).

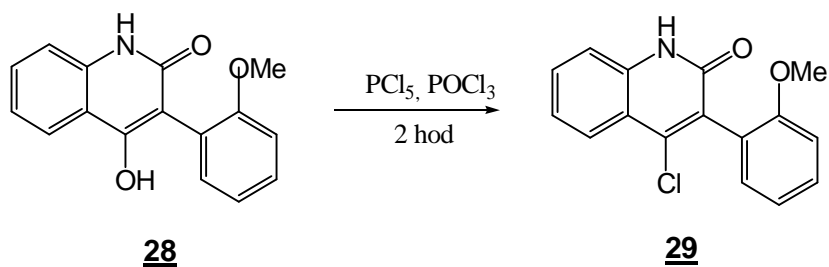


Schéma 11

Reakcí 4-hydroxy-3-vinyldichlorid-2-chinolonu fosforylchloridem **30**, kyselinou octovou a následně s kyselinou sírovou vzniká 4-chlor-2-oxo-chinolin-3-propanová kyselina **31** (Schéma 12)^[8].

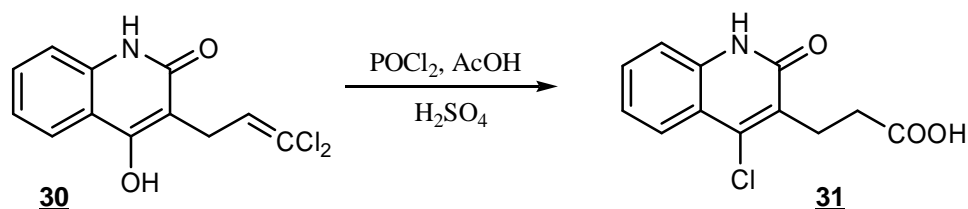


Schéma 12

4-chlorchinolony lze připravit nejen pomocí fosforových činidel. Například 4-hydroxy-2-oxo-1-methyl-chinolin **32** reakcí se sulfonylchloridem v DMF poskytne 4-chlor-1-methyl-2-chinolon **33** a 4-chlor-3-formyl-1-methyl-2-chinolon **32**^[16] (Schéma 13).

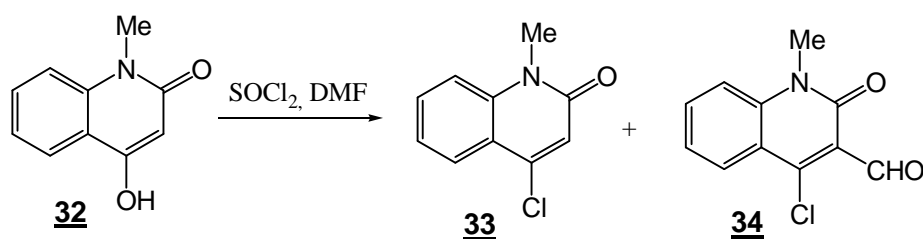


Schéma 13

Velmi zajímavou metodou je použití mikrovlnného záření, jako možného způsobu aktivace reakce. Popularita mikrovlnné syntézy v posledních desetiletích prudce vzrostla, tato novodobá laboratorní technika je spolehlivá, energeticky výkonná a nezatěžuje životní

prostředí. Reakce lze provádět v suchých médiích, bez jakýchkoliv rozpouštědel. Použití mikrovlnného záření v konjugačních reakcích přináší velmi vysoké výtěžky a výrazně zvyšuje rychlost syntézy, jeho účinkem lze rychle a účinně připravit některé heterocyklické sloučeniny, například 4-chlor-7-trifluormethyl-1*H*-chinolin-2-on **36**, který vznikne reakcí 4-hydroxy-7-trifluormethyl-1*H*-chinolin-2-onu **35** s methansulfonovou kyselinou v ethanolu při 150°C s výtěžkem 90 % ^[17] (Schéma 14).

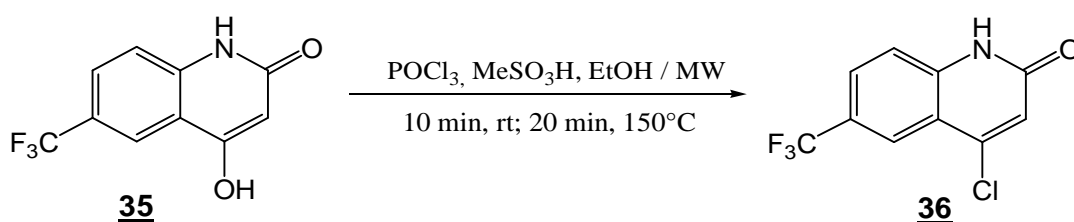


Schéma 14

Reakcí derivátů 4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-onu **37** s fosforylchloridem v dioxanu pod mikrovlnným zářením lze získat jejich 4-chlor-1*H*-chinolin-2-on příslušné deriváty **38** s výtěžky od 65 do 95 % ^[18] (Schéma 15).

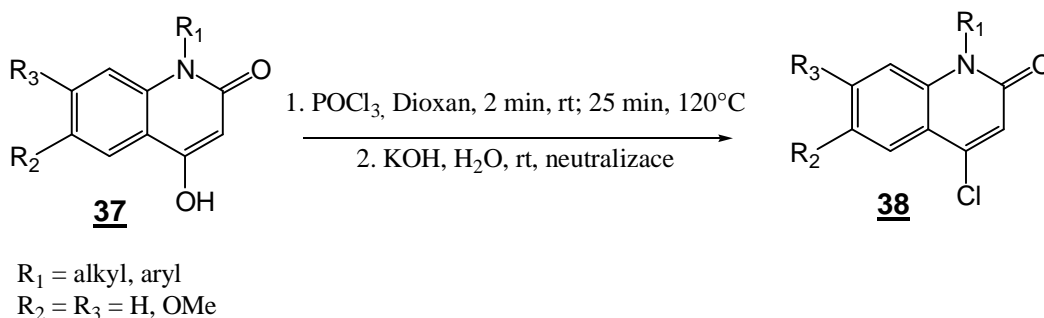


Schéma 15

1.2 Příprava 4-azidochinolin-2-onu

Syntéza 4-azidochinolonů vycházející ze 4-chlorochinolonů používá jako reakčního činidla azidu sodného. Jde o reakce nukleofilů s 4-chlor-2-chinolony, které běžně poskytují 4-substituované-2-chinolony. Rychlost reakcí je přímo závislá na elektronových vlastnostech substituentů ve 3. poloze chinolinového jádra. Elektrondonorní substituenty ulehčují substituci, zatímco elektronakceptory zpomalují nebo zabraňují průběhu reakce. Deriváty 4-

chlor-2(*1H*)-chinolonu **39** zreagují v dimethylformamidu po přidání azidu sodného, který je v přebytku za vzniku látky **40** ^{[2], [7], [19]} (Schéma 16).

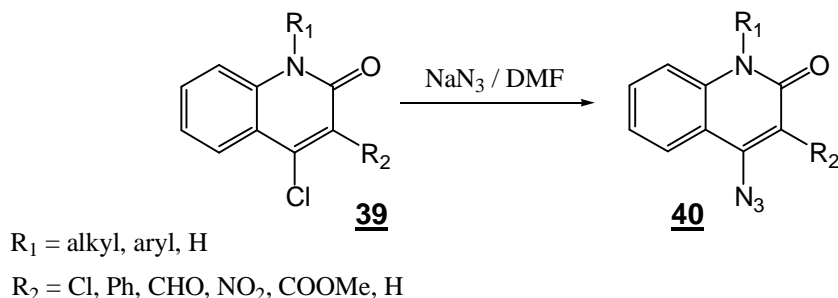


Schéma 16

Nejrychleji probíhá reakce s 3-chlor a 3-fenylchinolonem, kdy po dvou hodinách reakce lze získat 80 % výtěžek požadované azidosloučeniny. Po 8 hodinách lze získat produkty 3-formyl derivátů s až 97 % výtěžkem. Pomaleji probíhá reakce 3-nitrochinolonů, kterou lze urychlit zvýšením teploty na 30 - 40°C. Vyšší reakční teploty, kolem 50 - 60°C, však už vedou u těchto sloučenin k jejich rozkladu. 3-kaboxylát a 3-nesubstituované azidochinolony vznikají až při 80°C v dobrém výtěžku a reakčním čase (1 h). U 3-alkylsubstituovaných chinolonů **41** neprobíhá do 120°C žádná reakce a při vyšších teplotách lze izolovat rozkladný produkt vytvořeného intermediárního azidu. Hlavním produktem reakce je 4-amino-2-chinolon **42** a vedle něj, eliminací azidoskupiny, vzniká ještě okolo 20% 3-alkylkarbostyrilu **43**. Pouze u 1-fenyl-3-alkylchinolonů vzniká malé množství azidochinolonu^[1] (Schéma 17).

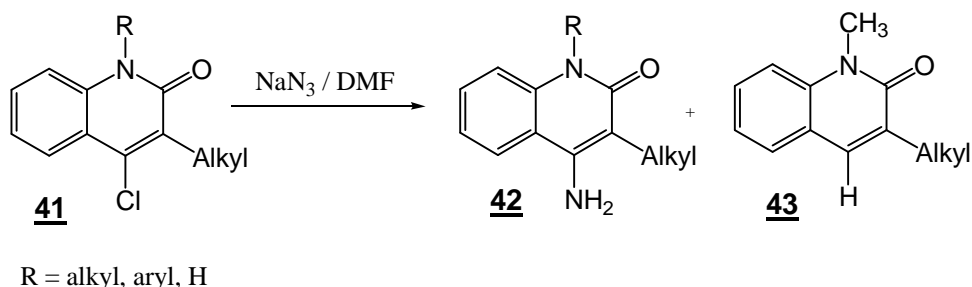


Schéma 17

Při přípravě 3-formyl a 3-nitro-azidochinolonů **45** je výhodné použít jako rozpouštědla *N*-methyl-2-pyrolidonu. Reakce chlorchinolonu **44** s azidem sodným v *N*-methyl-2-pyrolidonu probíhá při pokojové teplotě, v krátké době a s vysokým výtěžkem^{[5], [6]} (Schéma 18).

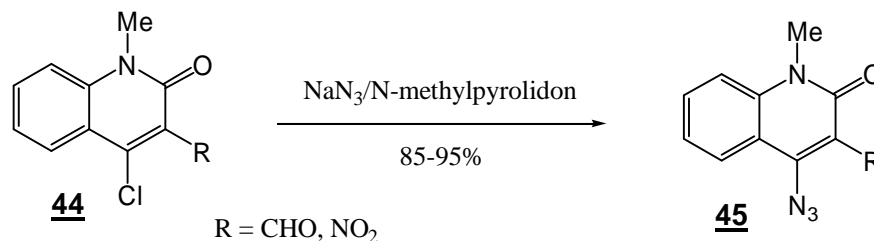


Schéma 18

Efektivní je příprava 4-azido-1-methyl-3-fenylsulfanyl-2-chinolonu **47** (Schéma 19). 4-chlor-1-methyl-3-fenylsulfanyl-2-chinolon **46** reaguje s azidem sodným v DMF při 60°C za vzniku kvantitativního množství látky **47**. Produkt reakce je stabilní i ve vyšších teplotách, až při 140°C dochází k jeho rozkladu^[4].

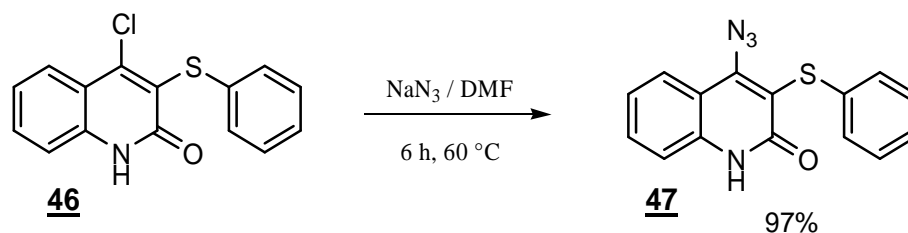


Schéma 19

Substituci chloru u 4-chlor-3-fenylsulfonylchinolonu **48** lze snadno provést v *N*-methyl-2-pyrolidonu při pokojové teplotě reakcí s azidem sodným v nadbytku (Schéma 20).

Vznikající 4-azido-3-fenylsulfonylchinolony **49** lze stejně jako látky **47** považovat za vysoce stabilní sloučeniny^[4].

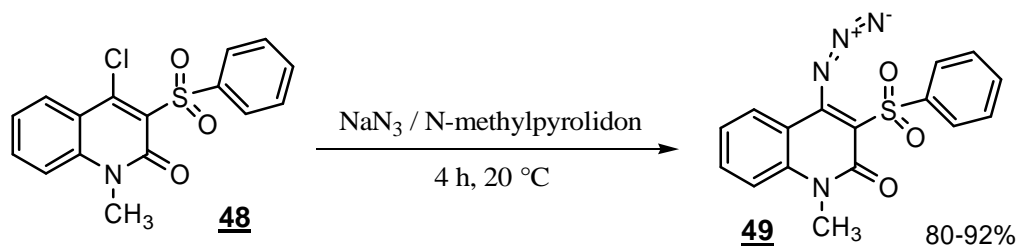


Schéma 20

Zajímavá je metoda přípravy azidochinolonů reakcí s difenylfosforylazidem. DPPA byl vyvinut a značně používán k přeměně kyselin na acylazidové meziproducty umožňující Curtiovův přesmyk. Používá se také jako reagent při tvorbě peptidových vazeb a při přeměně alkoholů na aminy. Zajímavé je jeho užití při výrobě 4-azido heterocyklických sloučenin. Výchozí látkou této adičně-eliminační reakce je 4-hydroxychinolon **50**, který se nejprve přemění na vysoce reaktivní meziproduct vznikající z DPPA a oxo-skupiny. Tento fosforesterový meziproduct je poté napaden azidovým anionem, dochází k eliminaci fosfátu a vzniká azidoderivát **51**. Přeměna 4-hydroxychinolonů je regioselektivní reakce, při které zůstává 2-oxo skupina nepřeměněna (Schéma 21). Výtěžnost reakce chinolonů s DPPA závisí na sterických podmínkách ve 4. poloze, které ovlivňují 3-substituované skupiny, a je také podmíněna nízkou stabilitou aromatických azidů, zvláště při vyšších teplotách. Po 24 hodinách probíhající reakce nastává rychlá degradace azidů, což způsobí snížení výtěžku reakce^[20].

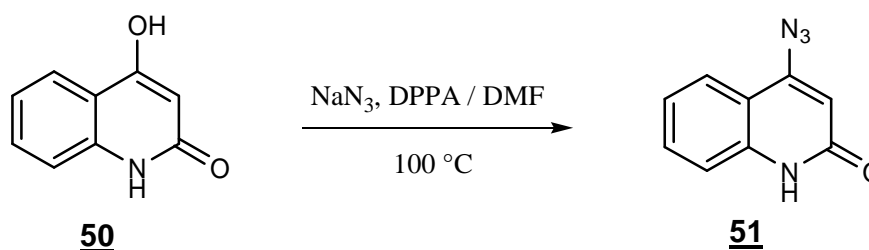


Schéma 21

Reakce 2,4-dichlorchinolinů **52 a-e** s azidem sodným v DMF vede ke vzniku různých produktů v závislosti na reakčních podmínkách a na substituentech v 3. poloze.

Dichlorchinoliny se silně elektronakceptorními 3-substituenty, například nitro- nebo kyano skupiny, atom chloru, fenyl nebo vodík ve 3-poloze, reagovaly s ekvivalentním množstvím azidu sodného při $55 - 60\text{ }^\circ\text{C}$ za vzniku 4-azido-2-chlorchinolinů **53 a-e** (Schéma 22).

Regioselektivitu této reakce způsobuje atom chloru ve 4-poloze, který je dvakrát víc reaktivnější vůči nukleofilům, především v adičně-eliminačním reakčním^{[10], [21], [22]} mechanismu.

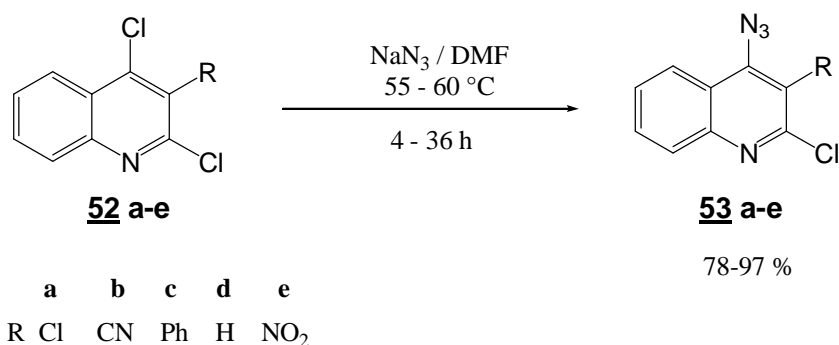


Schéma 22

Zvýšením molárního množství azidu sodného v DMF dochází ke vzniku 2,4-diazidochinolinů. 2,3,4-trichlorchinolin **52 a** reaguje na diazid **54 a** v 3 molárním přebytku NaN_3 a teplotě $50 \text{ }^\circ\text{C}$, 3-kyanodichlorchinolin **52 b** za těchto podmínek poskytuje barevné směsi rozkladných produktů a na 2,4-diazido-3-kyanochinolin **54 b** se přemění v dvojnásobném množství NaN_3 a teplotě $0 \text{ }^\circ\text{C}$ (Schéma 23).

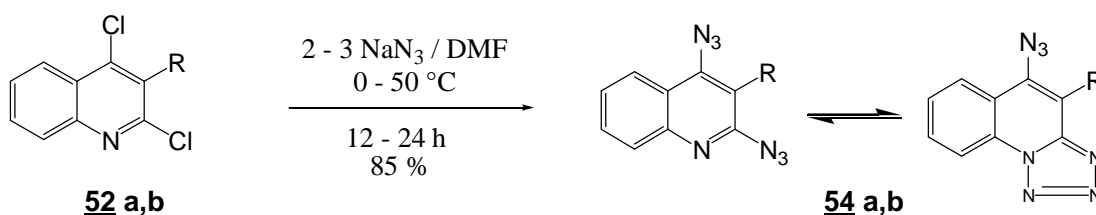


Schéma 23

3-nesubstituované **52 d** a 3-fenyl-2,4-dichlorochinoliny **52 c** poskytují s NaN_3 v DMF příslušné diazidochinoliny **54 c,d** jen v přítomnosti katalyzátoru Cryptofix 5. Tento katalyzátor zvýší nukleofilitu azidového anionu a k reakci dojde i ve 2. poloze chinolinu za vzniku 2,4-diazidochinolinů, jejichž 2-azido skupina se téměř kompletně nachází ve formě tetrazolu (Schéma 24).

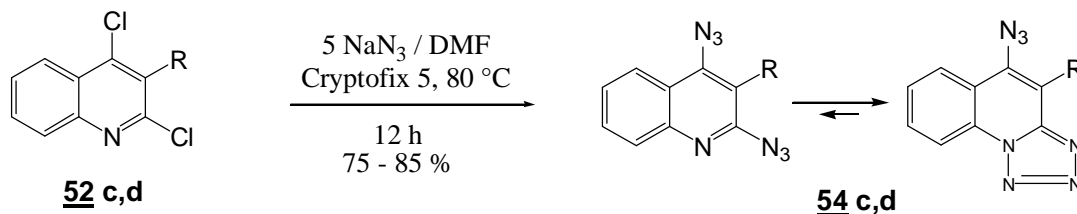


Schéma 24

K přípravě 4-azido-2-chlorchinolinů **56**, které mají v poloze 3 elektron donorní substituenty, je potřeba přebytek azidu sodného, který v dimethylformamidu zreaguje s příslušným dichlorchinolinem **55**. Výsledkem reakce je směs dvou produktů, kde hlavním je 3-substituovaný 4-azido-2-chlorchinolin **56** a vedle něj vždy vzniká ještě isomerní forma 3-substituovaných 2-azido-4-chlorchinolinů **57**. Oba izomery lze oddělit rekrystalizací v ethanolu (Schéma 25).

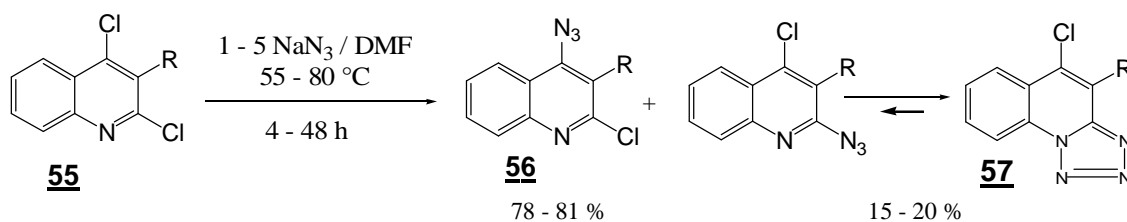


Schéma 25

Reakcí 2,4-dichlorchinolinů **58** s azidem sodným ve směsi ethanolu se silnou kyselinou např. kyselinou metansulfonovou dochází k protonaci dusíkového atomu chinolinu, což způsobí převrácení reaktivity atomů chloru u dichlorochinolinů a vede ke vzniku 2-azido-4-chlorchinolinů **59** (Schéma 26). V této reakci se neprojevuje vliv 3-substituentů v závislosti na reakčních podmínkách, výsledné produkty lze získat ve vysokém výtěžku. V syntéze 3-chlorderivátů je potřeba ještě přítomnost trifluoroacetylové kyselina jako kyselého katalyzátoru^[22].

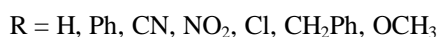
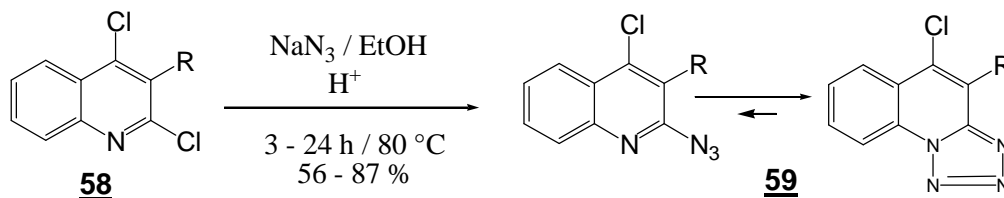


Schéma 26

ZÁVĚR

Tato práce se zabývá studiem přípravy 4-azidochinolonů přes 4-chlorchinolony. První část je soustředěna na reakce vedoucí k tvorbě 4chlorchinolonů. Tyto látky jsou snadno dostupné ze 4-hydroxychinolonů reakcemi s POCl_3 a jsou takto nejčastěji připravovány. 1-alkyl/aryl substituované 4-hydroxychinolony snadno reagují s POCl_3 na 4-chlorchinolony **5**, u látek **7** usnadní reakci katalyzátor triethylamin. U 1-nesubstituovaných 4-chlorchinolonů dochází ke vzniku 2,4-dichlorchinolinů, které lze kyselé hydrozovat na 4-chlorchinolony, nebo je možné substituci na 2-poloze předejít přidáním DMF, dichlormethanu, dikarboxyldichloridu. Druhá část se zabývá přípravou azidochinolonů, nejběžnější cestou je reakce chlorchinolonů s azidem sodným v DMF nebo N-methylpyrolidonu za různých podmínek v závislosti na 3-substituentech, výhodné je využití této metody k přípravě látek **47** a **49**. Tímto způsobem však nelze připravit 3-alkyl substituované azidochinolony. Jinou zajímavou metodou je reakce nesubstituovaného 4-hydroxychinolonu **50** s DPPA poskytující 4-azidochinolon **51**. 2,4-dichlorchinoliny poskytují s azidem sodným v dimethylformamidu různé produkty, v závislosti na povaze 3-substituentů **53 a-e**, **54 c,d**, zatímco ve směsi ethanolu s kyselinou není tento vliv pozorován a vzniká produkt **59**. Další studium bude věnováno přípravě těchto látek popsánymi způsoby a soustředí se na přípravu 4-aminochinolindionů, u kterých bude studována diazotace a kopulace, u látek které obsahují v poloze 3 fenyl cyklizace. V každé fázi bude provedeno biologické testování na souboru látek získaných novou syntézou.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [3] Stadlbauer, W., *Monatsch. Chem.* **1986**, *117*, 1305-1323
- [2] Fiala W., Stadlbauer W., *Journal f. Prakt. Chem.* *335*, **1993**, 128-134
- [3] Stadlbauer W., Kappe Th., *Monatsh. Chem.*, *113*, **1982**, 751-760
- [4] Täubl, Langhans, Kappe, Stadlbauer, *J. Heterocyclic Chem.* *39*, **2002**, 1259-1264
- [5] Roschger P., Stadlbauer W., *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 401-403
- [6] Roschger P., Fiala W., Stadlbauer W., *J. Heterocycl. Chem.* *29*, **1992**, 225-231
- [7] Stadlbauer W., Prattes S., Fiala W., *J. Heterocyclic Chem.* *35*, **1998**, 627-636
- [8] *Khimicheskii Zhurnal Armenii*, *53(3-4)*, **2000**, 51-54
- [9] *Bioorganic and Medicinbal Chemistry Letters*, *16(10)*, 1259-1264, **2006**
- [10] Malle E., Stadlbauer W., Ostermann G., Hofmann B., Leis H.J., Kostner G.M. *Eur. J. Med. Chem.* *25*, 137-142, **1990**
- [11] *Journal of Medicinal Chemistry*, *31(7)*, 1347-1351, **1998**
- [12] Dolle V., Fan E., Nguyen Ch. H., *Journal Med. Chem.*, *38*; *23*; 4679-4686, **1995**
- [13] *Journal of Heterocyclic Chemistry*, *40(4)*, 617-623, **2003**
- [14] *J. of the Serbian Chem. Society*, *58(10)*, 737-743, **1993**
- [15] *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; Kawase; Yamaguchi; Morita; *53*; *4*, 1057-1060, **1980**
- [16] *Indian Journal of Chem., Org. Chem. Including Med. Chem.*, *24B(1)*, 62-66, **1985**
- [17] Glasnov T. N., Stadlbauer W., Kappe C. O., *J. Org. Chem.*, *70*, 3864-3870, **2005**
- [18] *Journal of Organic Chemistry*, *71(4)*, 1707-1710, **2006**
- [19] G. Hojas, W. Fiala, W. Stadlbauer, *J. Heterocycl. Chem.*, *37*, 1559-1569, **2000**
- [20] A. Aizikovich et al., *Tetrahedron Letters*, *45*, **2004**, 4241-4243
- [21] W. Stadlbauer, G. Hojas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3085-3087, **2000**
- [22] Steinschifter W., Stadlbauer W., *J. Prakt. Chem.* *336*, **1994**, 311-318
- [23] Klásek, A., Mrkvička, V., *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 747-752

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac	acetyl
DMF	dimethylformamid
DPPA	difenylfosforylazid
Et	ethanol
Me	methyl
MW	mikrovlnné záření
Ph	fenyl
rt	zahřívání

