

# **Příprava 3-halogen-2-aminochinolin-4-olů a studium jejich transformací na 2,3-diaminochinolin-4-ol.**

Lucie Pindáková

---

Bakalářská práce  
2013



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

akademický rok: 2012/2013

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lucie PINĎÁKOVÁ**  
Osobní číslo: **T10708**  
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů**  
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Příprava 3-halogen-2-aminochinolin-4-olů  
a studium jejich transformací na  
2,3-diaminochinolin-4-ol.**

Zásady pro vypracování:

### Teoretická část:

1. Obecně charakterizovat chinolin a jeho hydroxy-, amino-, halogenderiváty.
2. Stručně diskutovat metody směřující k přípravě výchozího 2-aminochinolin-4-olu.
3. Intenzivním průzkumem dostupné literatury vypracovat literární rešerši a nalézt tak vhodné syntetické postupy pro přípravu 3-halogenderivátů chinolinu popř. pyridinu a pro jejich konverzi na odpovídající aminoderiváty.

### Praktická část:

1. Vhodnou dostupnou metodou připravit 2-aminochinolin-4-ol.
2. Připravit 2-aminochinolin-4-oly s alespoň dvěma různými halogeny v poloze 3 a pokusit se o jejich konverzi na 2,3-diaminochinolin-4-ol.
3. U získaných purifikovaných produktů vhodnými metodami určit jejich strukturu.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

[1] MCMURRY, John. Organická chemie. Vyd. 1. V Brně: VUTIUM, 2007, xxv, 1176, 61, 31 s. ISBN 978-80-214-3291-8.

[2] HUDLICKÝ, Miloš. Preparativní reakce v organické chemii: halogenace a dehalogenace. 1. vyd. Praha: Nakladatelství Československé akademie věd, 1955, 565 s.

[3] KOVÁČ Jaroslav, KRUTOŠÍKOVÁ Alžbeta, KADA Rudolf. Chémia heterocyklických zlúčenín. 1. vydanie. Bratislava: VEDA, 1982.

[4] Dle provedení literární rešerše s využitím databáze Chemical Abstracts.

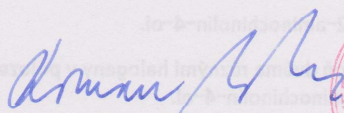
Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Roman Kimmel, Ph.D.**

Ústav chemie

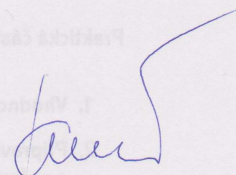
Datum zadání bakalářské práce: **18. února 2013**

Termín odevzdání bakalářské práce: **24. května 2013**

Ve Zlíně dne 18. února 2013



doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.  
děkan



doc. Ing. Rahula Janiš, CSc.  
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: PINDÁŘOVÁ LUDĚ.....

Obor: CHTP - TECHNOLOGIE VÝROBY  
TUBŮ, KOSMETIKY A DETERGENTŮ

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby <sup>1)</sup>;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 22. 5. 2013.....

Ludě Pindářová.....

<sup>1)</sup> zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevdělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

<sup>2)</sup> zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užíje-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

<sup>3)</sup> zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užit či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

## **ABSTRAKT**

V teoretické části této bakalářské práce jsou popsány bioaktivní vlastnosti chinolinu a jeho derivátů, dále jsou diskutovány možnosti přípravy 2-aminochinolin-4-olu, 2-amino-3-halogenchinolin-4-olu a 2,3-diaminochinolin-4-olu. Praktická část se zabývá studiem nejvhodnější cesty přípravy 2-amino-3-halogenchinolin-4-olu a snaží se nalézt optimální reakční podmínky pro syntézu 2,3-diaminochinolin-4-olu nukleofilní substitucí halogenu v 2-amino-3-bromchinolin-4-olu. Struktury připravených sloučenin byly potvrzeny prostřednictvím metod strukturní analýzy.

Klíčová slova: chinolin, 3-halogen-2-aminochinolin-4-ol, halogenace, katalyzátor, nukleofilní substituce.

## **ABSTRACT**

The theoretical part of this thesis describes the bioactive properties of quinoline and its derivatives, possibilities of preparing 2-aminoquinoline-4-ol, 2-amino-3-halogenquinolin-4-ols and 2,3-diaminoquinolin-4-ol are discussed further. The practical part deals with the most suitable way of preparation 2-amino-3-halogenquinolin-4-ols and tries to find the optimal reaction conditions for the synthesis of 2,3-diaminoquinolin-4-ol by nucleophilic substitution of halogen in 2-amino-3-bromquinolin-4-ol. The structures of the prepared compounds were confirmed by methods of structural analysis.

Keywords: quinoline, 3-halogen-2-aminoquinolin-4-ols, halogenation, catalyst, nucleophilic substitution.

Na tomto místě bych chtěla v první řadě poděkovat vedoucímu své práce Ing. Romanu Kimmelovi, Ph.D. za cenné odborné rady, připomínky a čas, který mi byl ochoten věnovat při vzniku této práce.

Velké poděkování bych chtěla věnovat své rodině, která mi umožnila studium a vždy mě podporovala. Ráda bych také poděkovala mému příteli, za to že mi byl oporou a vždy stál při mně.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>I TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>10</b>
<b>1 CHINOLIN A JEHO DERIVÁTY</b> .....	<b>11</b>
1.1 CHINOLIN .....	11
1.2 HALOGENDERIVÁTY A AMINODERIVÁTY CHINOLINU, JEJICH ÚČINKY A VYUŽITÍ .....	12
1.2.1 Obecná charakteristika derivátů chinolinů .....	12
1.2.2 Účinky a využití derivátů chinolinu .....	13
1.2.3 Alkaloidy .....	16
1.2.4 Chinolin v kosmetice.....	17
<b>2 METODY</b> .....	<b>19</b>
2.1 PŘÍPRAVA 2-AMINOCHINOLIN-4-OLU .....	19
2.2 PŘÍPRAVA 3-HALOGENDERIVÁTŮ CHINOLINU .....	21
2.3 KONVERZE 3-BROMDERIVÁTŮ CHINOLINU NA JEJICH AMINODERIVÁTY .....	22
2.3.1 Reakce s využitím katalyzátorů .....	22
<b>II PRAKTICKÁ ČÁST</b> .....	<b>26</b>
<b>3 VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....	<b>27</b>
3.1 STANOVENÍ CÍLŮ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE .....	27
3.2 SYNTÉZA 2-AMINOCHINOLIN-4-OLU .....	27
3.3 HALOGENACE 2-AMINOCHINOLIN-4-OLU (4).....	28
3.4 KONVERZE 2-AMINO-3-BROMCHINOLIN-4-OLU .....	30
<b>4 POUŽITÉ ZAŘÍZENÍ A PŘÍSTROJE</b> .....	<b>33</b>
<b>5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>34</b>
5.1 SYNTÉZA 2-AMINOCHINOLIN-4-OLU (4) .....	34
5.2 HALOGENACE 2-AMINOCHINOLIN-4-OL (4) .....	35
5.2.1 Reakce 2-aminochinolin-4-ol (4) s bromem při laboratorní teplotě .....	35
5.2.2 Reakce 2-aminochinolin-4-ol (4) s bromem za varu reakční směsi.....	35
5.2.3 Reakce 2-aminochinolin-4-ol (4) se sulfurylchloridem .....	37
5.3 NEÚSPĚŠNÉ POKUSY O PŘÍPRAVU 3-AMINODERIVÁTU 2-AMINOCHINOLIN-4-OLU .....	38
5.3.1 Reakce 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (5) s amoniakem.....	38
5.3.2 Pokus substituce bromu z 3-halogenderivátu chinolinu 5 na azidoderivát .....	40
5.3.3 Provedené experimenty sloučeniny 5 s benzylaminem .....	40
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>42</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>43</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK</b> .....	<b>46</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>47</b>
<b>SEZNAM SCHÉMÁT</b> .....	<b>48</b>



## ÚVOD

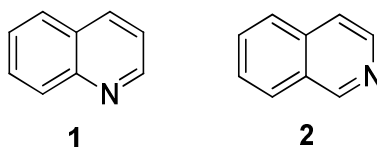
I když je chinolin samotný klasifikován jako látka zdraví nebezpečná a je také potenciálním karcinogenem, sloučeniny obsahující chinolinový skelet ovšem vykazují pozitivní biologické účinky. Například chinolin-8-ol se využívá v medicíně jako dezinfekční prostředek a také v zemědělství, kde je používán jako pesticid. Dále nachází uplatnění v analytické chemii jako chelatační a kolorimetrické činidlo. Deriváty chinolinu jsou velmi často součástí rostlinných alkaloidů nebo metabolitů izolovaných z ostatních živých organismů. Tyto sloučeniny prokázaly rozmanité bioaktivní vlastnosti, jež mohou být protizánětlivé, antibakteriální i antivirální. Tyto vlastnosti podněcují organické chemiky k syntéze nových chemoterapeutik, jelikož rezistence některých patogenních mikroorganismů vůči používaným lékům časem vzrůstá. Extrakty tropických rostlin, které nejsou v našem podnebí až tak známé, byly po staletí používány v tradiční čínské medicíně, a až novodobý výzkum prokázal, že deriváty chinolinu jsou součástí alkaloidů, v těchto rostlinách obsažených.

Jelikož je čím dál větší snaha o syntézu dalších derivátů chinolinu, které by mohly být využitelné z důvodů uvedených výše, je praktická část mé práce zaměřena na snahu o nalezení vhodné syntézy 2,3-diaminchinolin-4-olu, jakožto látky s potenciálním bioaktivním účinkem. Prvním krokem je proto příprava 2-aminochinolin-4-olu, kde je v další fázi zaveden halogen do polohy 3 a posledním stupněm je snaha o konverzi 2-amino-3-halogenchinolin-4-olu na příslušný 2,3-diaminoderivát.

## **I. TEORETICKÁ ČÁST**

## 1 CHINOLIN A JEHO DERIVÁTY

Chinolin (**1**) patří mezi heterocyklické aminy, kde je atom dusíku, jež má bazický charakter, součástí kruhu.



**Obrázek 1.** Struktura chinolinu (**1**) a isochinolinu (**2**).

Chinolin a jeho isomer isochinolin (**2**) patří mezi heterocykly, které jsou tvořeny kondenzovanými kruhy obsahující jak benzenové jádro, tak i heterocyklický aromatický kruh. Tyto heterocyklické aminy jsou součástí sloučenin, které se běžně vyskytují v přírodě a mají výrazné biologické účinky.

Chemické vlastnosti chinolinu odpovídají reaktivitě jednodušších dusíkatých heterocyklických látek jako je například pyridin nebo pyrrol. Tyto zmiňované heterocyklické sloučeniny podléhají elektrofilním substitučním reakcím.<sup>1</sup>

### 1.1 Chinolin

Chinolin je také známý pod názvem benzo[*b*]pyridin, 1-azanaftalen a 1-benzazin. Po chemické stránce je organickou, heterocyklickou, aromatickou sloučeninou se sumárním vzorcem  $C_9H_7N$ . Je to silně hygroskopická, bezbarvá a silně páchnoucí kapalina, připomínající pyridin. Pokud je delší dobu vystaven slunečnímu záření, dochází k silnému žloutnutí kapaliny. Bod tuhnutí chinolinu se pohybuje kolem  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  a bod varu je  $238\text{ }^\circ\text{C}$ . Chinolin je většinou velmi špatně rozpustný ve vodě, ale dobře se rozpouští v široké škále organických rozpouštědel.<sup>2</sup> Obecně lze říct, že na atomu dusíku a na benzenovém jádře budou probíhat reakce elektrofilní, a na heterocyklickém kruhu budou probíhat reakce nukleofilní.<sup>8</sup>

Chinolinový skelet je součástí mnoha sloučenin, které se vyskytují v živých organismech, a to jak v mikroorganismech, tak i v živočišných a rostlinách, kde jsou především součástí alkaloidů.<sup>3</sup> Chinolin a jeho deriváty se staly objektem zájmu mnoha vědců a studií, především jsou využívány pro svůj antimikrobiální<sup>4,5</sup>, protinádorový<sup>9</sup>, antivirální<sup>6</sup>, anti-alerický<sup>6</sup>, antimalarický<sup>4</sup>, imunopresivní<sup>6</sup> účinek a dalších zajímavých vlastností.

Poprvé byl čistý chinolin získán F. Rungem v roce 1834 z uhlého dehtu, později byl izolován C. Gerhardtem destilací alkaloidů získaných z chinovníku a to především chininu, cinchoninu<sup>2</sup>, cinchonidinu a chinidinu.<sup>8</sup>

Chinolin byl poprvé připraven syntetickou cestou v roce 1880 a to chemikem českého původu Z. H. Skraupem. Skraupova syntéza spočívá v reakci anilinu s  $\alpha,\beta$ -nenasyceným aldehydem a poté oxidací vzniklého dihydrochinolinového derivátu.<sup>1</sup>

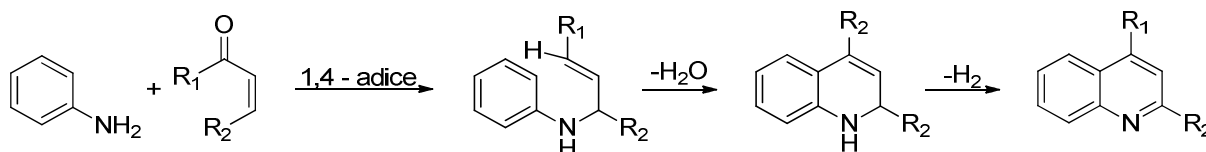


Schéma 1. Skraupova syntéza.

## 1.2 Halogenderiváty a aminoderiváty chinolinu, jejich účinky a využití

Chinolinové jádro patří mezi důležité heterocyklické sloučeniny, jak již bylo zmíněno, nachází se v mnoha přírodních i syntetických materiálech. Jelikož tyto sloučeniny prokázaly antivirální, antibakteriální, protinádorový, antifungicidní a protizánětlivý účinek, mají širokou působnost ve farmakologii.<sup>7</sup> Tyto účinky dokazuje i velké množství léků na trhu obsahujících chinolin i pyridin.

### 1.2.1 Obecná charakteristika derivátů chinolinů

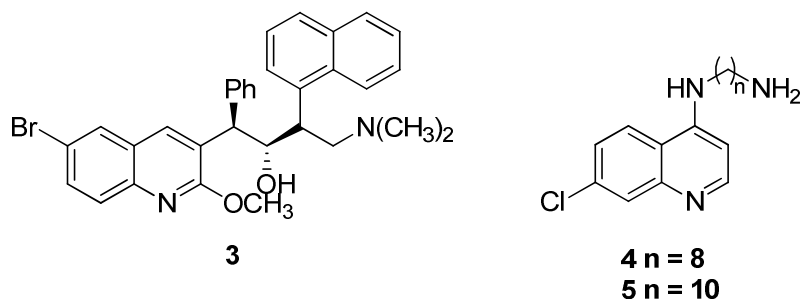
Chinoliny, které jsou halogenem substituované v polohách 3, 5, 6, 7 a 8 mají typické vlastnosti halogenderivátů benzenu. Na druhou stranu 2- a 4-substituované chinoliny snadno vstupují do reakcí s nukleofilními činidly.

Monoaminochinoliny se protonují přednostně na atomu dusíku kruhu, jejich zásaditost závisí na konjugaci cyklického dusíku s aminoskupinou. 2-Aminoquinoliny a 4-aminoquinoliny jsou nejzásaditější, což vyplývá z hodnot  $pK_a$  aminoderivátů chinolinů, kdy hodnota  $pK_a$  chinolinu, který má aminoskupinu v pozici 4, má nejvyšší hodnotu a to 9,2.<sup>8</sup>

### 1.2.2 Účinky a využití derivátů chinolinu

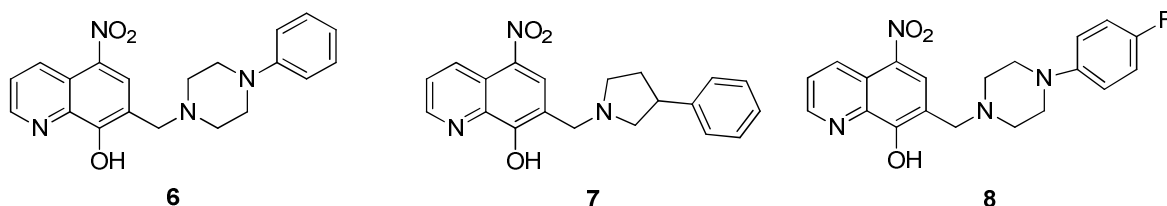
Jak je bylo uvedeno výše, chinolin a jeho deriváty vykazují bioaktivní účinky, těchto vlastností je využíváno například ve farmacii, především k výrobě nových léků na infekční onemocnění, jelikož k látkám používaných k léčbě těchto onemocnění roste rezistence mikroorganismů, které je způsobují.

Mezi tato onemocnění můžeme zařadit tuberkulózu (TBC), což je nakažlivá nemoc, přenášena vzduchem. Tuto chorobu způsobuje bakterie *Mycobacterium tuberculosis* a představuje důležitý zdravotnický světový problém. Jedna třetina světové populace je v současnosti nakažena touto bakterií, 8 miliónů lidí má rozvinutou aktivní tuberkulózu, a 1,7 miliónu z nakažených lidí zemře. Současným problémem v léčbě tohoto onemocnění je rozvoj tuberkulózy, označované jako MDR-TB, což je kmen bakterie rezistentní především na rifampicin a isoniazid, tyto dvě chemoterapeutika byla k léčbě TBC používána mezi prvními. Skupina vědců zkoumala 33 derivátů chinolinů pro jejich *in vitro* antibakteriální účinek proti *Mycobacterium tuberculosis*. Prvním důvodem pro studium právě derivátů chinolinu, jakožto potenciálních chemoterapeutik vůči *Mycobacterium tuberculosis*, byly antimalarika, jako jsou chinin a chlorochin, která prokázala také bioaktivní účinek proti TBC. Dalším důvodem pro hledání nových sloučenin založených na chinolinových derivátech byl diarylchinolin TMC207 (**3**), jehož účinek je založen na interakci s ATP-syntázou, která je zdrojem energie pro bakterii, proto je sloučenina **3** velmi slibnou látkou proti MDR-TB. Ze série připravovaných derivátů prokázaly nejlepší vlastnosti deriváty 7-chlor-4-aminchinolinů, které jsou znázorněny na **Obrázku 2**. Z těchto důvodů jsou sloučeniny **4** a **5** pravděpodobně nejlepším odrazovým můstkem pro vývoj nových léků proti MDR-TB.<sup>7</sup>



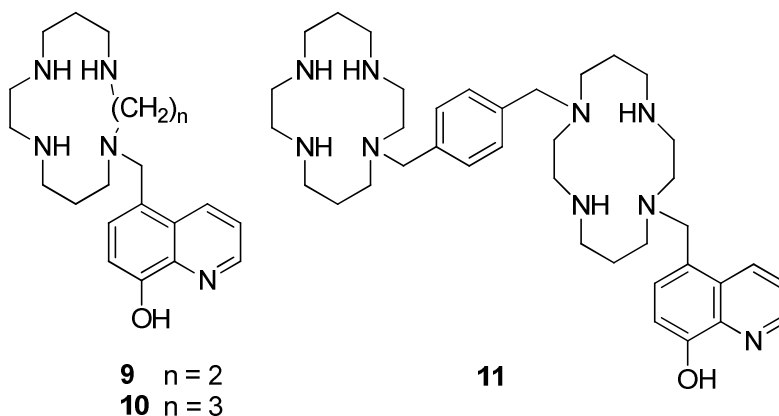
**Obrázek 2.** Diarylchinolin (**3**) a sloučeniny proti MDR-TB **4** a **5**.

Deriváty chinolin-8-olu jsou pravděpodobnými inhibitory T3S systému (sekrece typu III) u gramnegativních bakterií. T3S systém využívají právě tyto bakterie ke stříknutí toxinů do cytosolu eukaryotických buněk, kde si vytvoří prostředí pro růst a rozvoj infekce. Proti těmto patogenům byly nejúčinnější tři sloučeniny, jejichž struktura je znázorněna na **Obrázku 3**, které byly aktivní i proti bakterii *Chlamydia trachomatis*<sup>9</sup>, která je původcem chlamydiózy, což je onemocnění přenášející se pohlavním stykem.<sup>33</sup>



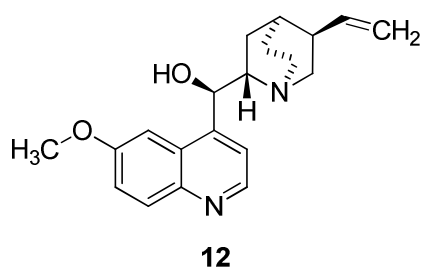
**Obrázek 3.** Struktura látek účinných proti gramnegativním bakteriím.

Tým francouzských vědců studoval deriváty hydroxychinolinů pro jejich možné působení proti HIV. Aby virus HIV mohl vstoupit do buňky a infikovat ji, musí se navázat na povrch buňky, kde se vyskytují receptory CXCR4 nebo CCR5. Různé kmeny HIV preferují minimálně jeden z výše uvedených receptorů. Zablokováním těchto receptorů můžeme zabránit vstupu příslušným kmenům HIV a tím i infekci cílových buněk. Studium onemocnění HIV bylo zjištěno, že polovina pacientů je nakažena kmeny tohoto viru, které využívají CXCR4 jako receptor pro vstup do buňky a druhá polovina pacientů je nakažena kmeny využívajícími receptor CCR5. Aktivita inhibující HIV byla testována u celé řady sloučenin. Byly použity dva kmeny viru HIV, a to HIV-1 LAV a HIV-1 BaL. Tři z testovaných sloučenin (**9**, **10**, **11**), prokázaly aktivitu vůči oběma kmenům HIV.<sup>10</sup>



**Obrázek 4.** Testované hydroxychinoliny **9**, **10**, **11**.

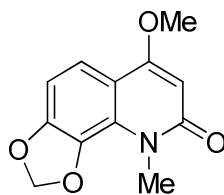
Při studiu chinolinu a jeho derivátů je nutno zmínit i chinin a látky, které se využívají jako antimalarika. Chinin (**12**) je derivát chinolinu, který je znázorněn na **Obrázku 5**. Je to alkaloid získaný z kůry chinovníku využívaný k léčbě malárie, což je infekční onemocnění, jehož původcem je prvek *Plasmodium falciparum* a přenašečem na člověka je komár rodu *Anopheles*. Malárie je závažné onemocnění, mezi jeho projevy patří horečka, provázená bolestmi kloubů, nervovými záškuby, mravenčením kůže, dochází také k dávení a křečím, při neléčení malárie nastává kóma, může dojít i ke smrti.<sup>11</sup>



**Obrázek 5.** Strukturní vzorec chininu (**12**).

V posledních padesáti letech byl k léčbě malárie používán výhradně chlorochin, v současnosti se však od jeho použití ustupuje, neboť rezistence vůči němu je tak vysoká, že je téměř nepoužitelný v oblastech světa, kde se malárie vyskytuje. To vedlo ke studiu nových chinolinových antimalarik, podobných chlorochinu. U série aminochinolinů podobných struktuře chlorochinu byly studovány následující vlastnosti: schopnost vázat hematin, antimalarický účinek a schopnost zvrátit rezistenci. Mnoho z testovaných aminochinolinů byly schopny interagovat s hematinem, nicméně vykazaly pouze slabý nebo žádný antiparazitický účinek. Pouze 4-amino-7-chlorchinolin prokázal všechny požadované účinky.<sup>12</sup>

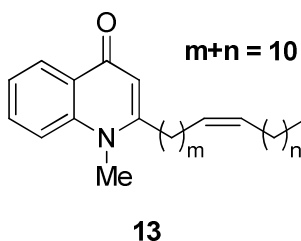
Od té doby, co byl chinin poprvé izolován, byly chinolinové a chinolonové sloučeniny nesčetněkrát objeveny v organismech rostlinných, živočišných a také v mikroorganismech produkujících tyto látky. Například *Pseudomonas aeruginosa* a jí příbuzné bakterie produkují množství 2-alkylchinolin-4(1H)-onů, které prokazují antimikrobiální aktivitu. Dále také kasimiroin, získaný ze semen *Casimiroa edulis*, projevily antitumagenní aktivitu.<sup>13</sup>



Obrázek 6. Kasimiroin.

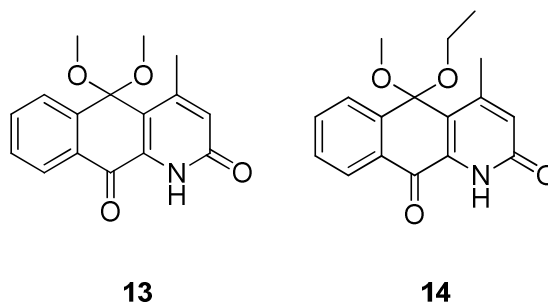
### 1.2.3 Alkaloidy

Chinolin-4-onové alkaloidy, izolované především z rostlinných a mikrobiálních zdrojů, mají antimikrobiální účinek. Jako příklad lze uvést 2-alkylchinolin-4(1*H*)-ony a 1-methyl-2-[(4*Z*)-trideceny]chinolin-4(1*H*)-on (**13**), jež byly získány z extraktu rostliny *Evodia rutaecarpa* a mají prokazatelný antibakteriální účinek proti *Helicobacter pylori*, který je příčinou různých onemocnění, jako je chronická gastritida, peptické vředy nebo rakovina žaludku.<sup>13</sup> V nezralých plodech této rostliny je nejvíce obsažen evokarpin, který je také látkou s největší aktivitou, z látek, které jsou v *Evodia rutaecarpa* obsaženy.<sup>14</sup> Sbíranou částí *Evodia rutaecarpa* jsou nezralé plody, které jsou sušeny a využívány v tradiční čínské medicíně k léčbě gastrointestinálních onemocnění, bolestí hlavy a dalších chorob.<sup>32</sup>

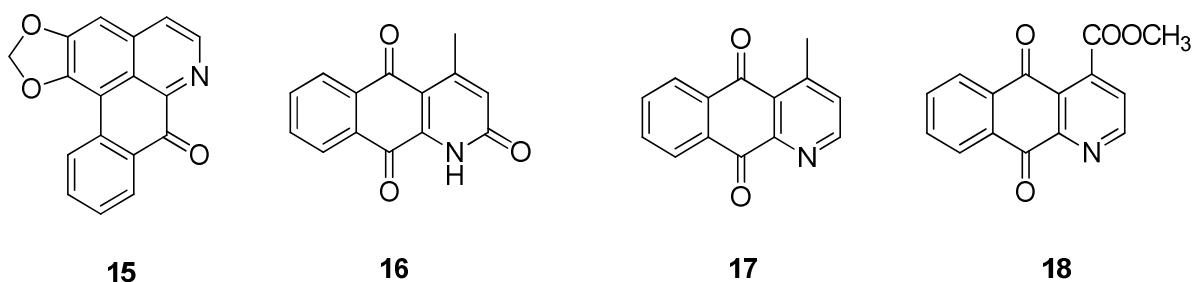
Obrázek 7. Evokarpin (**13**).

Chinolin byl izolován spolu se dvěma novými alkaloidy, saposmin A (**13**) a saposmin B (**14**), ze stonku rostliny *Saprosma hainanense*. S těmito třemi látkami byly izolovány i čtyři již známé alkaloidy, a to liriodenin **15**, markanin A **16**, a sloučeniny **17**, **18**. Rod *Saprosma* je představován 30 druhy keřů a malých stromů, které rostou především v tropických asijských regionech. *Saprosma merrillii* je známá v tradiční čínské medicíně, kde se využívá k léčbě rakoviny. Saposmin A, saposmin B a dále také sloučeniny **15**, **16**, **17** a **18** vykazují *in vitro* cytotoxickou aktivitu proti rakovině plic, žaludku, leukémii, a jiných typů rakovin.<sup>15</sup>



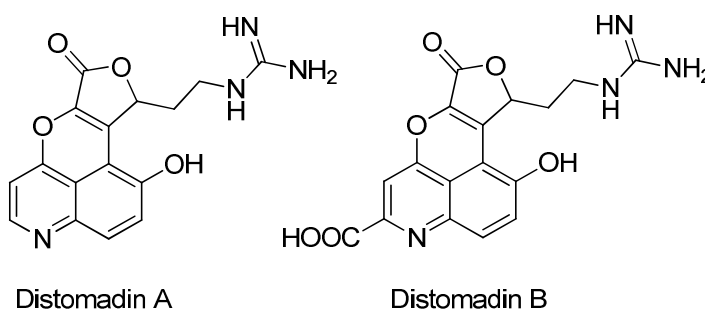


**Obrázek 8.** Sapromin A (13) a saprosmin B (14).



**Obrázek 9.** Alkaloidy izolované z rostliny *Saprosmia hainanense* 15, 16, 17 a 18.

Z novozélandského organismu *Pseudodistoma aureum* byly získány dvě nové látky, distomadin A a distomadin B, což jsou tetracyklické guanidin obsahující, 6-hydroxychinolinové alkaloidy. Distomadin A prokazuje střední antifungicidní účinek ke *Candida albicans*, ale neprojevil žádnou biologickou aktivitu v oblasti protirakovinných, protizánětlivých, antimikrobiálních a cytotoxických testech.<sup>16</sup>



**Obrázek 10.** Alkaloidy distomadin A a distomadin B.

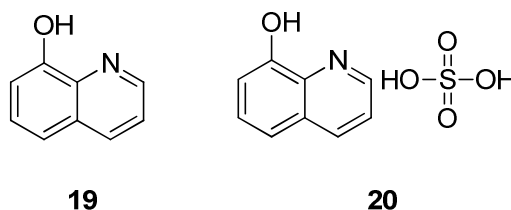
#### 1.2.4 Chinolin v kosmetice

Chinolin a jeho deriváty vykazují specifické vlastnosti, které mohou být například antimikrobiální i protinádorové. Jeho deriváty mohou být využívány jako antialergika, mají

i protizánětlivý účinek. Díky těmto vlastnostem lze deriváty chinolinu aplikovat při léčbě různých kožních onemocněních, a v určité koncentraci mohou být obsaženy i v kosmetických přípravcích. Takovou látkou je například chinolin-8-ol (**19**) a extrakt rostliny *Evodia rutaecarpa*, který obsahuje také deriváty chinolinu.

Sloučeniny **19** a **20** jsou popsány v *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook* jako kosmetické biocidy, fungicidy, bakteriocidy a stabilizátory.<sup>17</sup> Tyto sloučeniny jsou používány jako stabilizátory peroxidu vodíku v různých vlasových prostředcích s omezenou koncentrací. Mezi kosmetické přípravky obsahující hydroxychinolin **19** patří prostředky péče o pokožku, vlasová tonika. Hydroxychinolin sulfát **20** je používán v přípravcích na vlasy pro trvalou ondulaci, také ve vlasových tonicích, barvivech a barvách na vlasy, v přípravcích péče o pokožku je obsažen v tělových krémech a krémech na ruce.

Další látkou využívanou v kosmetice je chinolinová žluť, což je syntetické barvivo<sup>18</sup>, používané například v rtěnkách, vlasových přípravcích a také v kolínských.<sup>35</sup>



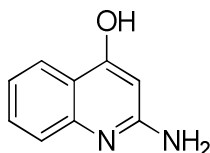
**Obrázek 11.** Struktura chinolin-8-olu (**19**) a chinolin-8-ol sulfátu (**20**) používaných v kosmetických prostředcích.

V kosmetice se používá extrakt *Evodia Rutaecarpa*, o této rostlině je zmínka již v předchozí kapitole. Extrakt z této rostliny má velmi rozmanité složení, proto našel uplatnění i v kosmetických přípravcích. Je jednou z ingrediencí séra proti stárnutí pleti, kde je jeho úkolem zklidnění a vyhlazení iritované pokožky.<sup>30</sup> Má také antioxidační účinky, využívá se k léčbě atopického ekzému a prokázal silný inhibiční účinek proti ultrafialovému záření.<sup>31</sup>

## 2 METODY

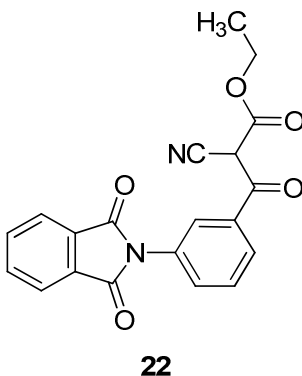
### 2.1 Příprava 2-aminochinolin-4-olu

Pro přípravu 2-aminochinolin-4-olu (**21**) bylo publikováno sedm syntetických cest.



**Obrázek 12.** Výchozí 2-amino-4-chinolin-ol (**21**).

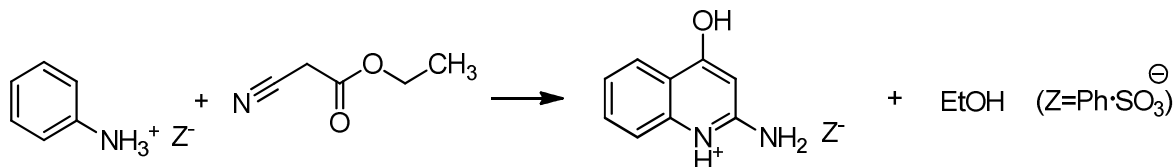
Čtyři z možných způsobů přípravy 2-aminochinolin-4-olu (**21**) pochází z roku 1918 od chemika německého původu Gabriela. Jelikož tyto reakce mají původ na počátku 20. století, nejsou podrobnosti veřejně dohledatelné. V dostupných publikovaných materiálech bylo nalezeno dostatek informací o přípravě 2-aminochinolin-4-olu, proto nebylo nutné vyhledávat údaje o reakčních podmínkách experimentů vzniklých z roku 1918 a jsou v této práci shrnuty pouze stručně.



**Obrázek 13.** Struktura sloučeniny **22** - výchozí látky pro syntézu 2-aminochinolin-4-olu.

První diskutovanou možností syntézy látky **21** je buď hydrolyza ethyl 2-kyano-3-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)fenyl)-3-oxopropanoátu (**22**) kyselinou bromovodíkovou či jodovodíkovou, nebo redukcí ethylesteru 2-kyano-3-(2-nitrofenyl)-3-oxopropionové kyseliny působením kyseliny jodovodíkové a červeného fosforu, výsledkem této reakce je vznik 2-aminochinolin-4-olu. Detailní reakční podmínky těchto syntéz nám nejsou známy.<sup>19</sup>

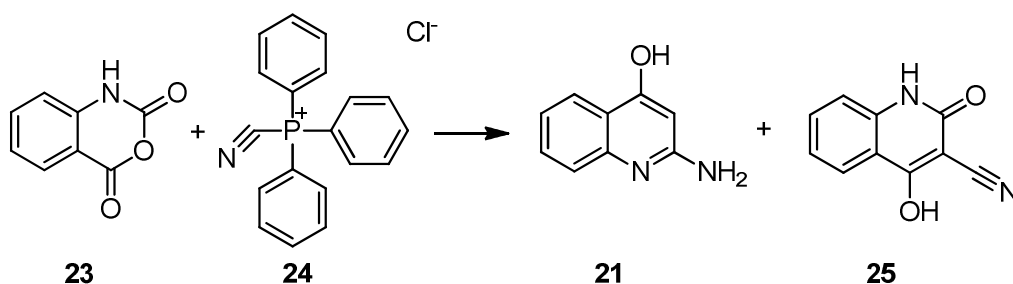
Další možnost, jak připravit sloučeninu **21**, pramení z výzkumu vědců, jejichž experiment byl publikován<sup>20</sup> v roce 1954. Reakce, popsané v této literatuře, zahrnují ztrátu etoxylové skupiny z karbonylové skupiny ethylkyanoacetátu.



**Schéma 2.** Příprava 2-aminochinolin-4-olu.

Tato cesta jak připravit 2-aminochinolin-4-ol představuje reakci anilinium benzen-sulfonátu s ethylkyanoacetátem (**Schéma 2**;  $t = 210\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 75 min). Po extrakci směsi chloroformem a následné krystalizaci byl získán požadovaný produkt ve výtěžku 31 %. Při snaze optimalizovat podmínky reakcí bylo dosaženo různých výsledků, například při prodloužení doby refluxu nebo zvýšení teploty, bylo izolováno stejné množství požadované látky. Nižší výtěžek byl získán změnou reakčních podmínek, kdy teplota lázně zůstala nepozměněna, ale reakční čas byl prodloužen, a také při změně množství anilinium benzen-sulfonátu.

V dalších dvou možných způsobech syntézy 2-aminochinolin-4-olu je využito, jako výchozí sloučeniny isatoového anhydridu (**23**).

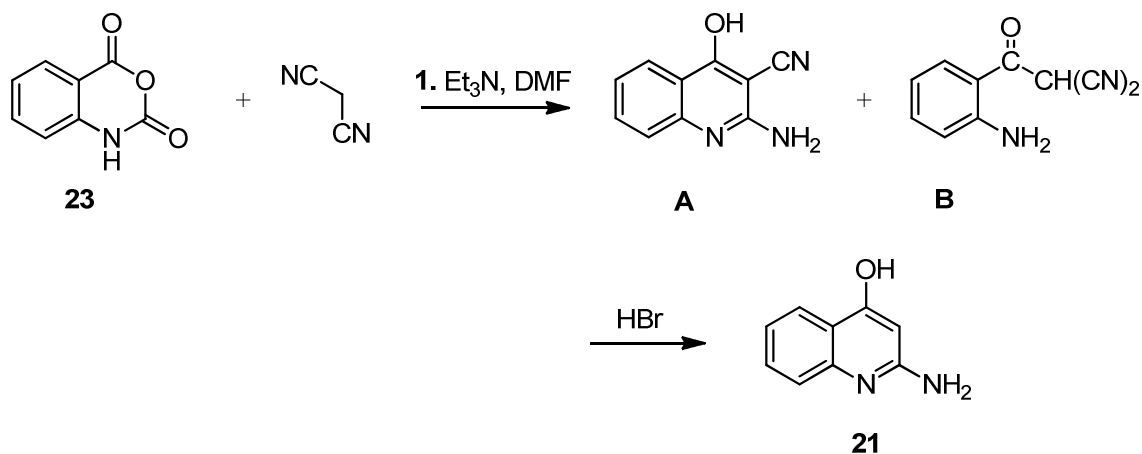


**Schéma 3.** Příprava 2-aminochinolin-4-olu, výchozí látkou je isatoový anhydrid (**23**).

Podle reakce uvedené na **Schématu 3**, získáme sloučeninu **21** reakcí isatoového anhydridu (**23**) s látkou o struktuře **24** a hydroxidem lithným v ethanolu. Reakční směs byla refluxována po dobu 18 h. Jak je znázorněno na daném schématu, reakcí byla získána směs dvou produktů, jedním z nich je 2-aminochinolin-4-ol (**21**) a druhou látkou je

3-kyano-4-hydroxychinolin-2(1*H*)-on (**25**). Výtěžek 2-aminochinolin-4-olu (**21**) byl poměrně nízký (14 %) a výtěžek derivátu chinolonu **25** byl 54 %.<sup>21</sup>

V předchozích, výše uvedených reakcích bylo dosaženo nevýhodných výtěžků sloučeniny **21**, nevýhodou byl reflux při vysokých teplotách a oproti následující syntéze poměrně dlouhé reakční časy.

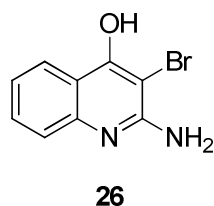


**Schéma 4.** Syntéza látky **21** reakcí isatoového anhydridu (**23**) a malonodinitrilu.

Syntéza, která já uvedena na **Schématu 4**, je dvoustupňovou reakcí, která představuje optimální cestu přípravy 2-aminochinolin-4-olu (**21**). Reakce spočívá v tom, že isatoový anhydrid, malonodinitril a triethylamin jsou spolu zahřívány, výsledkem této reakce je směs dvou produktů (**A**, **B**). Ty jsou potom působením kyseliny bromovodíkové zhydrolyzovány a dochází také k dekarboxylaci, čímž vznikne požadovaný 2-aminochinolin-4-ol (**21**). Výtěžek studované látky **21** činil 86 %.<sup>22</sup> Touto cestou bylo dosaženo vysokého výtěžku, a i přes to, že reflux trval 20 hodin, nebyl prováděn při příliš vysokých teplotách. Tím byla tato cesta přípravy shledána jako nejvýhodnější.

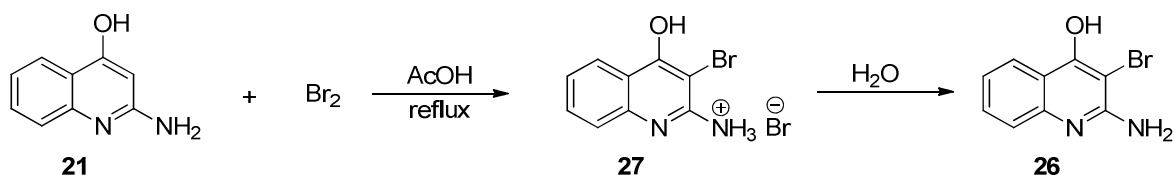
## 2.2 Příprava 3-halogenderivátů chinolinu

V dostupné literatuře byla nalezena pouze jediná možnost<sup>20</sup> syntézy 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**26**), kde výchozí látkou byl 2-aminochinolin-4-ol (**21**). Principem je bromace 2-aminochinolin-4-olu, rozpuštěného v ledové kyselině octové.



**Obrázek 14.** 2-Amino-3-bromchinolin-4-ol (**26**).

K roztoku 2-aminochinolin-4-olu byl přidáván brom a tento reakční roztok byl krátkou dobu refluxován (30 min). Druhý den byl autory izolován hydrobromid **27**, který byl rozložen na bázi přidávkem vody.



**Schéma 5.** Příprava 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**26**).

## 2.3 Konverze 3-bromderivátů chinolinu na jejich aminoderiváty

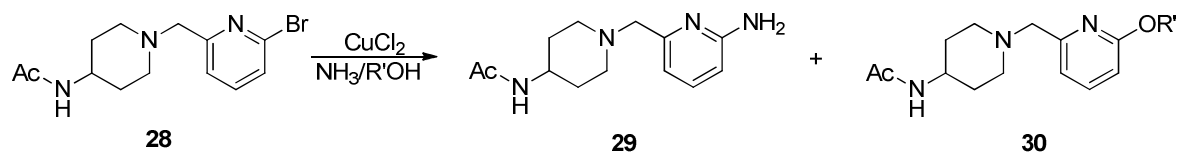
Jelikož nebyla nalezena literatura, ve které by byly publikovány nukleofilních substituce halogenu za aminoskupinu v námi studovaných chinolinech, popřípadě chinolinech jim podobných, jsou proto v této kapitole popsány reakce v literatuře dostupné, řešící podobnou problematiku substituce derivátů 3-brompyridinu.

### 2.3.1 Reakce s využitím katalyzátorů

Nalezené reakce, které se zabývají studovanou problematikou, byly prováděny za účasti katalyzátorů, a to přesněji dvou typů, solí měďných respektive měďnatých a paladnatých. Jako první budou objasněny reakce s využitím měďných/měďnatých solí.

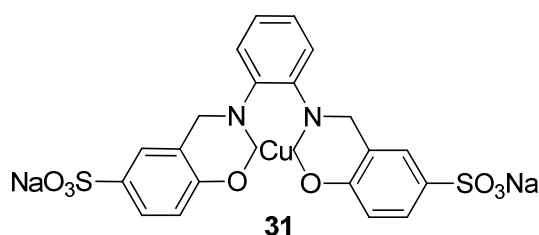
Jednou z možností je využití chloridu měďnatého, kdy probíhala aminace 2-brompyridinu **28** na 2-aminopyridin **29**, docházelo ke vzniku i vedlejšího produktu **30**, reakce je znázorněna na **Schématu 6**. Experiment probíhal nejlépe s vodným roztokem amoniaku v přítomnosti katalyzátoru chloridu měďnatého. Nejlépe probíhaly aminace ve

vodě nebo alkoholových rozpouštědlech. Jako nejvhodnější rozpouštědlo byl shledán ethylenglykol, kdy výtěžek reakce činil 91 % a poměr látek **29:30** byl 16:1.<sup>23</sup>



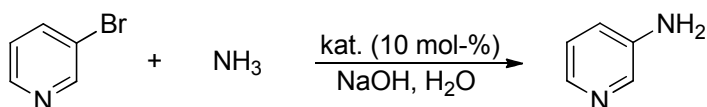
**Schéma 6.** Aminace brompyridinu **28**.

V dalších zkoumaných reakcích jako katalyzátor figuruje sulfonát-Cu **31**, jehož struktura je na **Obrázku 15**.



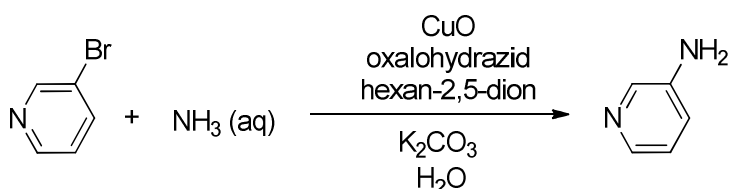
**Obrázek 15.** Sulfonát-Cu **31**.

Jako modelový substrát pro zjištění optimálních reakčních podmínek byl použit jodbenzen, zdrojem aminoskupiny byl vodný roztok amoniaku, reakce probíhala v přítomnosti již zmíněného katalyzátoru a báze. Reakční podmínky byly aplikovány rovněž na bromderiváty pyridinu, kdy příslušný aminopyridin byl izolován v poměrně vysokém množství. Heterocyklické sloučeniny, které se účastnily reakce, byly 2-brompyridin a 3-brompyridin. Izolovaný produkt, kterým byl příslušný 2-aminopyridin a 3-aminopyridin, byl získán v obou případech ve vysokém výtěžku (90 %). Reakční směs byla zahřívána po dobu 12 h při 120 °C, pokud nebyl katalyzátor přítomen, nebyl z reakční směsi izolován žádný produkt, a pokud byly katalyzátory jednoduché měďné nebo měďnaté soli, jako jsou oxid měďný nebo síran měďnatý, bylo detekováno jen stopové množství produktů. Dalším důležitým faktorem pro vysoký výtěžek byla přítomnost báze, nejlépe se osvědčily látky anorganické, a to například hydroxid sodný, potaš či uhličitán sodný, použití organických bází se neosvědčilo, jelikož vedlo k velmi nízkým výtěžkům.<sup>24</sup>



**Schéma 7.** Reakce 3-brompyridinu.

V jiné studii byl jako katalyzátor aplikován systém měď/oxalohydrazid/keton. Pro modelovou reakci, v tomto případě, byl použit 4-bromtoluen a vodný roztok amoniaku, katalyzátorem systém CuO/oxalohydrazid/hexan-2,5-dion, příslušný aminoderivát toluenu byl získán ve výtěžku 80 %. Reakce byla úspěšná i při použití 3-brompyridinu, probíhala při 90 °C po dobu 80 min, je znázorněna na **Schématu 8**, výtěžek této reakce činil 90 %. Pro dosažení co nejlepších podmínek, byly autory testovány rozdílné ligandy, a i přesto bylo nejvyššího výtěžku získáno při použití již zmíněného hexan-2,5-dionu.<sup>25</sup>



**Schéma 8.** Aminace 3-brompyridinu s využitím katalyzátoru.

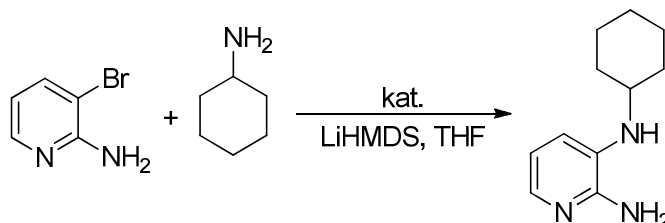
Podobného principu, jenž je uveden výše, využívá následující syntéza, které se opět účastní měďná sůl a keton. Pro optimalizaci podmínek byl použit 4-brombifenylyl, v přítomnosti katalyzátoru jodidu měďného a ligandu pentan-2,4-dionu, výtěžek 4-aminobifenylylu byl 76 %. Experiment byl zkoušen i s brompyridinem, produkt této reakce byl izolován ve výtěžku 84 %. Jako katalyzátor byl použit acetylacetonát měďnatý, dimethylformamid (DMF) jako rozpouštědlo, aminace proběhla s vodným roztokem amoniaku při 90 °C, přítomna byla také báze uhličitan cesný.<sup>26</sup>

Jak bylo již zmíněno na začátku této kapitoly, k aminaci jsou využívány i katalyzátory paladnaté. Paladium, je kov šedivě bílé barvy, jehož sloučeniny jsou využívány v organické syntéze, právě pro jejich katalytický účinek.<sup>27</sup>

Minatti a Perez využívají těchto katalyzátorů k reakci primárních a sekundárních aminů s 3-halogen-2-aminopyridiny, kdy dochází k aminaci halogenu v poloze 3 a vznikají 2,3-diaminopyridiny. Mezi primární aminy, které byly použity, můžeme zařadit například cyklopentylamin nebo benzylamin. Reakce probíhala za přítomnosti katalyzujícího účinku paladnatých solí a báze, kdy v tomto případě byl použit LiHMDS (lithium hexamethyldisi-

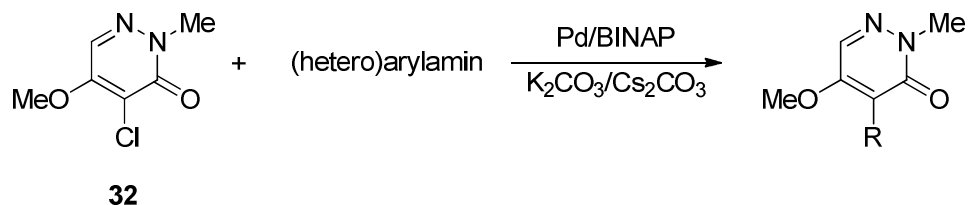


lazid), reakční směs byla rozpuštěna v THF (tetrahydrofuran) a zahřívána při teplotě 65 °C 12 hodin.<sup>28</sup>

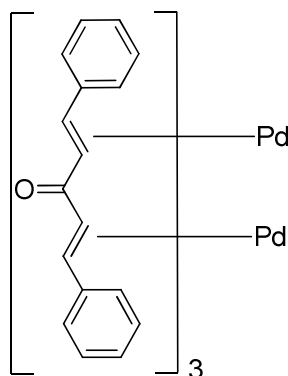


**Schéma 9.** Reakce 2-amino-3-brompyridinu s benzylaminem.

Využití Pd-katalyzátorů se uplatňuje i při aminaci 4-chlor-3(2*H*)-pyridazinonů<sup>29</sup>, přesněji 4-chlor-5-methoxy-2-methyl-3(2*H*)-pyridazinonu (**32**), pro katalýzu byl použit Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/BINAP, reflux probíhal v toluenu a přítomnosti báze, a to buď uhličitanu cesného nebo potaše. Reakce byly ověřovány s různými primárními arylaminy, probíhaly při teplotě 120 °C a reakční směsi byly refluxovány různě dlouhou dobu, a to v rozmezí od 2 h do 48 h, požadované produkty byly izolovány ve výtěžcích vyšších než 90 %. Použití Pd(OAc)<sub>2</sub> jakožto alternativního zdroje paladia a jiné báze, například fosforečnanu draselného, nevedlo ke zlepšení výsledků.



**Schéma 10.** Aminace 4-chlor-3(2*H*)-pyridazinonu **32**.



**Obrázek 16.** Katalyzátor Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

## **II. PRAKTICKÁ ČÁST**

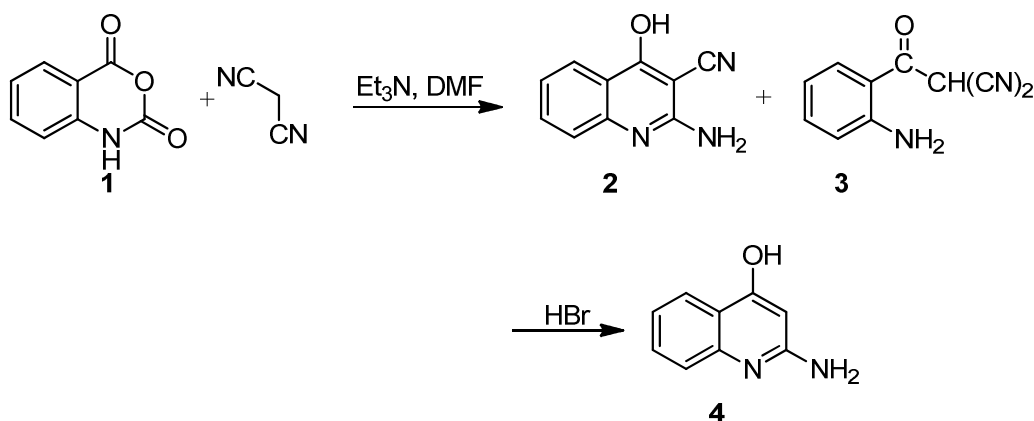
### 3 VÝSLEDKY A DISKUZE

#### 3.1 Stanovení cílů bakalářské práce

V souladu se zadáním bylo mým cílem připravit vhodnou metodou 2-aminochinolin-4-ol, který byl dále využit pro přípravu 2-aminochinolin-4-olů s alespoň dvěma různými halogeny v poloze 3 a následně se pokusit o jejich konverzi na 2,3-diaminochinolin-4-ol. Dále měly být získané sloučeniny charakterizovány běžnými metodami strukturní analýzy.

#### 3.2 Syntéza 2-aminochinolin-4-olu

Výchozí látka pro studované reakce, 2-aminochinolin-4-ol (**4**), byla připravena reakcí isatoového anhydridu (**1**) s malonodinitrilem dvoustupňovou syntézou, jak je znázorněno ve **Schématu 11**. Zmiňovaná reakce byla provedena podle publikované literatury.<sup>22</sup> Tento postup byl zvolen z toho důvodu, že sliboval nejvyšší výtěžky oproti ostatním komentovaným reakcím v literární rešerši.

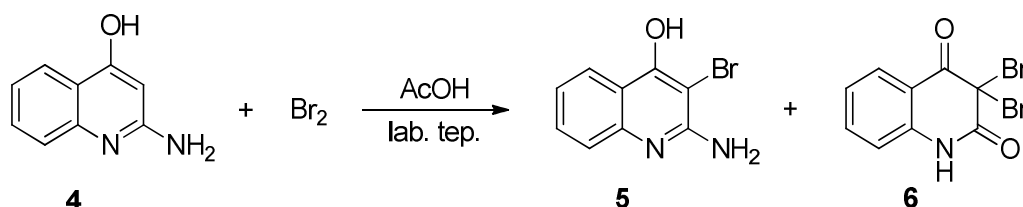


**Schéma 11.** Příprava 2-aminochinolin-4-olu.

Konkrétně byla reakcí roztoků isatoového anhydridu (**1**; 62,4 mmol) v 63 ml DMF, malonodinitrilu (69 mmol) a triethylaminu (69 mmol) ve 21 ml DMF při teplotě 50–60 °C během 1,5 h získána směs dvou meziproduktů **2**, **3**, které byly během 20 h při teplotě 140 °C zhydrolyzovány účinkem 48% HBr (312 ml) na jeden požadovaný produkt **4** (86 %).

### 3.3 Halogenace 2-aminochinolin-4-olu (4)

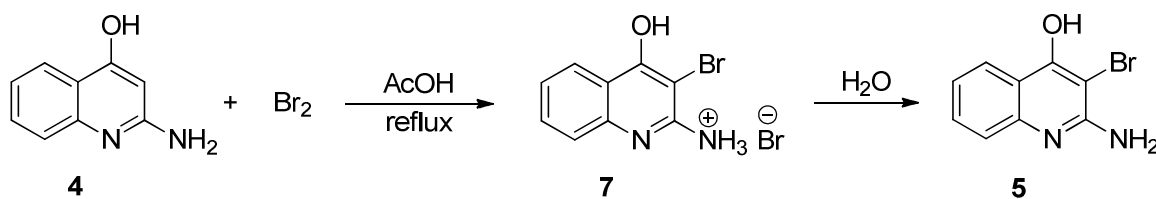
Pro přípravu 2-amino-3-halogenchinolin-4-olů byly zvoleny dvě běžná halogenační činidla, a to brom a sulfurylchlorid.



**Schéma 12.** Bromace 2-aminochinolin-4-olu (4) za laboratorní teploty.

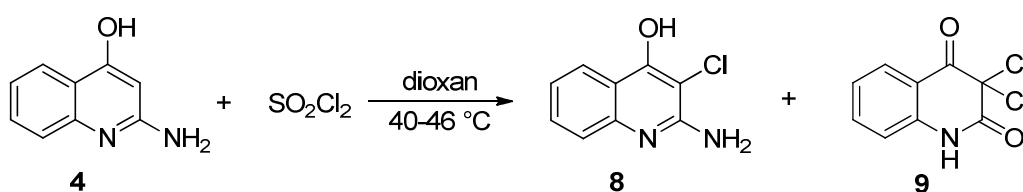
V prvním experimentu byl přikapán brom (3 mmol) do suspenze 2-aminochinolin-4-olu (4; 2 mmol) v koncentrované kyselině octové (5 ml) při laboratorní teplotě, jak je tomu běžné<sup>34</sup> při syntéze 3-substituovaných-3-bromderivátů chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů. Jak detekovala chromatografie na tenké vrstvě (TLC), již z počátku reakce, vznikaly v reakční směsi dva produkty, které byly od sebe separovány postupným vylučováním z vodného roztoku, jak je uvedeno v experimentální části, a posléze identifikovány jako 2-amino-3-bromchinolin-4-ol (5) a 3,3-dibromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (6) v poměru 1:1.

Jelikož byla pro následné reakce, pro konverzi 3-halogenderivátu na 3-aminoderivát, požadována sloučenina 5, která ve výše uvedené reakci nevznikala ve vysokém výtěžku, byly hledány nové experimentální podmínky. V následující reakci byl ponechán stejný poměr výchozích látek, nicméně byla změněna teplota reakční směsi. V tomto případě byl brom (2 mmol) přikapáván do vroucího roztoku 2-aminochinolin-4-olu (4; 2 mmol) v ledové kyselině octové (5 ml). Dle TLC byl v reakční směsi přítomen pouze jeden produkt, který po izolaci z reakčního roztoku, je v závislosti na výsledcích z elementární analýzy (EA) s největší pravděpodobností produkt 7 ve formě hydrobromidu, tato amoniová sůl byla z reakce izolována ve výtěžku 83 %. Lze ji promytím vodou prakticky kvantitativně převést na formu volné báze 5.



**Schéma 13.** Bromace 2-aminochinolin-4-olu (**4**) za varu reakční směsi.

Pokus o získání chlorderivátu byl proveden analogií známých podmínek, kdy k vytemperované suspenzi 2-aminochinolin-4-olu (**4**; 2 mmol) v dioxanu na 45 °C byl během 5 min přikapán sulfurylchlorid (5 mmol). V reakční směsi vznikaly opět dva produkty, jak tomu bylo i při bromaci 2-aminochinolin-4-olu za laboratorní teploty. Reakční směs byla nalita na ledovou tříšť a následně extrahována chloroformem, do kterého přecházela pouze sloučenina **9**. Z kyselého vodného podílu se po jeho zalkalizování hydroxidem sodným vyloučil produkt **8**. Takto navzájem od sebe separované produkty **8** (54 %) a **9** (35 %) byly pro získání jejich strukturních dat přečištěny volnou krystalizací.



**Schéma 14.** Chlorace 2-aminochinolin-4-olu (**4**) účinkem SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

V **Tabulce 1** jsou pro přehlednost uvedeny reakční podmínky a výtěžky produktů ze všech výše komentovaných halogenací 2-aminochinolin-olu.

**Tabulka 1.** Přehled reakčních podmínek

Řádek	Slouč. <b>4</b> [mmol]	Halogenační čínidlo	Teplota [°C]	R. čas [min]	Produkty [%]
1	2	Br <sub>2</sub> (3 mmol)	lab. tep.	25	<b>5</b> (40) <b>6</b> (40)
2	2	Br <sub>2</sub> (2 mmol)	134–138	55	<b>5</b> (85)
3	2	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 mmol)	42–46	60	<b>8</b> (54) <b>9</b> (36)

### 3.4 Konverze 2-amino-3-bromchinolin-4-olu

V uvažované syntéze bylo dalším a finálním krokem provést nukleofilní substituci atomu halogenu v poloze 3 chinolinového derivátu. Jako modelový substrát pro tuto konverzi byl vybrán 3-bromderivát **5**, a to z důvodu jeho snadné syntézy a předpokládané vyšší reaktivnosti oproti jeho 3-chloranalogu **8**. Pro tuto substituci atomu halogenu aminoskupinou bylo vyzkoušeno relativně velké množství reakcí, za proměnlivých reakčních podmínek, v závislosti na typu reaktantů. Inspirace pro tyto reakce byla čerpána z publikací věnujících se zmiňované reakci prováděné na derivátech 3-brompyridinu.

První kroky vedly k použití chloridu amonného poskytující jeho reakci s bázi amoniak *in situ*, jakožto zdroj aminoskupiny, za identických reakčních podmínek jako při přípravě 3-aminoderivátů chinolin-2,4-dionu z 3-halogenderivátů, které byly prof. Kláskem publikovány<sup>34</sup> již v roce 2002. To je reakce provedená při laboratorní teplotě v dimethylformamidu (DMF) za přítomnosti potaše. Tato reakce po 14 h míchání při laboratorní teplotě, ani po celodenním ohřevu reakční suspenze při teplotě 60 °C, neposkytovala žádný produkt. Ani v případě kdy jsme změnili potaš za uhličitán cesný, jsme se nesečkali s pozitivním výsledkem.

V literatuře se také často setkáváme s možností substituce aromatického halogenu jiným nukleofilem za katalytického účinku měďných popřípadě měďnatých solí s přidávkou jistého množství diketonů jako ligandů a anorganické báze. V tomto spojení jsme nechali reagovat sloučeninu **5** (1 mmol) s vodným roztokem amoniaku (4,7 mmol NH<sub>3</sub>) při teplotě 85 °C v 5 ml DMF. V reakcích jako ligand vystupoval acetylaceton (0,6 mmol) a jako anorganická báze uhličitán cesný (2 mmol). Za těchto reakčních podmínek byly provedeny dva experimenty, které se vzájemně od sebe lišily použitým katalyzátorem (Cu<sub>2</sub>O a CuO), avšak v obou případech nastala velmi komplikovaná směs, kterou se nedařilo separovat.

Jelikož jsme se v předchozích experimentech nesečkali s pozitivním výsledkem, byla testována možnost substituovat atom bromu ve sloučenině **5** na příslušný azidoderivát a ten následně zredukovat na primární aminoskupinu. Azidoskupinu jsme se pokusili zavést reakcí sloučeniny **5** (1 mmol) s azidem sodným (1,5 mmol) v DMF. Reakce byla z počátku (1,5 h) míchána při laboratorní teplotě, nicméně v reakční směsi nedocházelo ke vzniku žádného produktu, proto byla reakční směs zahřívána 24 h při teplotě 85 °C. Bohužel i po takto dlouhém čase v reakční směsi dle TLC nenastala, opomeneme-li změnu barvy, žádná změna. Proto jsme tuto variantu zavrhlí.

V několika publikovaných pracích autoři uváděli možnost přeměny 3-bromderivátu pyridinu na příslušný 3-aminoderivát účinkem vodného roztoku amoniaku několikadenním ohřevem směsi při 200 °C v uzavřené aparatuře za přítomnosti modré skalice. Tato možnost byla také vyzkoušena s dvěma zdroji amoniaku ( $\text{NH}_4\text{OH}$  a  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ). Konkrétně byla směs 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**, 1 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  (0,4 mmol) a  $\text{NH}_4\text{OH}$  (17 ml) nebo  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (20 mmol) v 5 ml DMF zahřívána 74 h při 200 °C v autoklávu. Po zpracování reakční směsi zředěním vodou a následnou extrakcí byla získána velmi komplikovaná směs produktů (15–20 látek), které se opakovanou sloupcovou chromatografií nepodařilo separovat.

Jelikož se v předchozích experimentech nezdařila substituce atomu halogenu v poloze 3 chinolinového kruhu účinkem amoniaku, popřípadě jeho zdroji, ze kterých byl amoniak generovaný *in situ*, bylo přistoupeno k nepřímé syntéze primárního aminu. Myšlenka byla taková, že se pokusíme atom bromu sloučeniny **5** nahradit nukleofilní substitucí benzylaminem za přítomnosti báze a následně redukcí, což je běžný způsob, odštěpit benzylovou skupinu za vzniku 2,3-diaminochinolin-4-olu. Tato možnost byla vyzkoušena reakcí 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 1 mmol) s roztokem benzylaminu (1,05 mmol) a triethylaminu (2 mmol) ve 3 ml dimethylsulfoxidu (DMSO), který byl 5 dní zahříván na olejové lázni při 90 °C. Po zpracování reakční směsi byla získána směs přibližně 10 látek, ze kterých se nepodařilo vyizolovat žádnou čistou látku. Z důvodu, že je v literatuře často spojován katalytický účinek měďných, popřípadě měďnatých solí se substitucí aromatického halogenu organickými aminosloučeninami, byla vyzkoušena také reakce roztoku 3-bromderivátu **5** (1 mmol) s benzylaminem (1,5 mmol) za přítomnosti modré skalice (1,1 mmol) v DMSO při teplotě 180 °C. Během 8 hodinového ohřevu roztok postupně zčernal, tento experiment opět poskytl složitou směs produktů, ze kterých nebyla izolována požadovaná látka.

Poslední nadějí jak dospět k vytouženému cíli nabízely moderní, v dnešní době hojně využívané cross-couplingové reakce za přítomnosti paladnatých katalyzátorů. V tomto spojení byly vyzkoušeny dva experimenty, ve kterých byla směs 3-bromderivátu **5** (0,5 mmol), benzylaminu (0,6 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,01 mmol), BINAP (0,01 mmol) a potaše (2,5 mmol) zahřívána (teplota olejové lázně byla 130 °C) v bezvodém rozpouštědle (toluen nebo DMF) pod inertní dusíkovou atmosférou. V reakční směsi refluxované v toluenu nenastala během 30 hodin žádná změna. Tato neochota reagovat byla přisuzována prakticky absolutní nerozpustnosti výchozí látky v rozpouštědle, proto byl toluen nahrazen dime-

thylformamidem. Ani v tomto případě jsme se po 50 hodinovém ohřevu neseekali s žádným výsledkem.

Negativní výsledky cross-couplingových reakcí, jejichž podmínky byly převzaty z literatury, ve kterých byly prezentovány úspěšné substituce atomu bromu v 2-amino-3-brompyridin-4-olu, jsou zarážející, a proto se bude následující studium těchto reakcí ubírat stejným směrem. Plánem je vyzkoušet ještě jiné druhy paladnatých katalyzátorů v kombinaci s vhodnými ligandy.



## 4 POUŽITÉ ZAŘÍZENÍ A PŘÍSTROJE

Teploty tání ( $t_f$ ) byly měřeny na Koflerově bloku. Elementární analýzy (C, H, N) byly prováděny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elemental analyzer (Thermo Fischer Scientific).

Průběh reakcí a čistota preparátů byla sledována pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC), pro kterou byly použity komerční hliníkové folie s nanesenou vrstvou silikagelu (Alugram SIL G/UV254; 220–240 mesh; Macherey-Nagel) s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm. Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel Fluka silica gel 60, 220 – 440 mesh.

NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker Avance 300 při frekvenci 300,13 MHz ( $^1\text{H}$ ) a 75,77 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Při vypisování protonových spekter byly použity následující zkratky: s = singlet, d = dublet, dd = dublet dubletů, br = rozšířený.

Infračervená spektra byla měřena na spektrometru Perkin-Elmer 421 a 1310 a Matson 3000 v podobě KBr tablet a jsou uvedeny v  $\text{cm}^{-1}$ .

Hmotnostní spektra byla měřena metodou přímého vstupu na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics, Brémy, Německo) vybaveného elektrosprejovým ionizačním zdrojem (ESI-MS).

Pozitivně - iontová hmotnostní spektra, EI-MS, byla naměřena na přístroji GC-MS QP2010 Shimadzu metodou přímého vstupu s rozsahem  $m/z = 50 - 600$ .

Veškeré použité reaktanty, činidla a rozpouštědla byly zakoupeny z komerčních zdrojů.

## 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 5.1 Syntéza 2-aminochinolin-4-olu (4)

K roztoku isatoového anhydridu (10,22 g; 62,4 mmol) v DMF (63 ml) byl přikapán roztok z malonodinitrilu (4,51 g; 69 mmol) a triethylaminu (6,94 g; 69 mmol) v DMF (21 ml). Reakční roztok byl míchán při teplotě 50–60 °C. Po ukončení míchání byl roztok nalit do ledově vychlazené 0,2 M-HCl (520 ml), přičemž vznikla sraženina, která byla od-filtrována, vysušena, smíchána se 48% HBr (312 ml) a přivedena k varu. Po 20 hodinovém refluxu byl reakční roztok ochlazen. Ochlazený čirý roztok byl zalkalizován roztokem NH<sub>4</sub>OH, kdy vznikla jemná, hustá, bílá sraženina, která byla přefiltrována a promyta vodou do neutrálního pH. Veškerý surový produkt (8,626 g, 86 %) byl za varu rozpuštěn ve 200 ml ethanolu, za horka přefiltrován a nechán krystalizovat (7,517 g, 75 %).

#### 2-Aminoquinolin-4-ol monohydrát (4)

Bezbarvá vatovitá látka,  $t_f = 306\text{--}310\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH) [dle lit.: 298–300 °C<sup>22</sup>; 301–302 °C<sup>20</sup>];  $R_f = 0,60$  (50 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 0,40$  (33 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3326, 3107, 2979, 2679, 2362, 1598, 1501, 1376, 1269, 1249, 1142, 1040, 838, 821, 786, 759, 670, 611, 564, 495.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO), ppm: δ 5,24 (s, 1H, H-3); 6,17 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,11 (dd, 1H, H-6); 7,26 (d, 1H, H-8); 7,44 (dd, 1H, H-7); 7,90 (d, 1H, H-5); 10,68 (br s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO), ppm: δ 89,41 (C-3); 116,22 (C-4a); 121,35 (C-6); 123,43 (C-8); 124,50 (C-5); 130,24 (C-7); 138,49 (C-8a); 154,27 (C-2); 175,10 (C-4).

<sup>15</sup>N NMR (DMSO), ppm: δ 69,30 (NH<sub>2</sub>); 115,99 (N-1).

MS (EI) m/z (%): 51 (7), 63 (6), 65 (11), 65 (12), 66 (10), 68 (5), 76 (5), 77 (15), 80 (7), 92 (25), 104 (8), 119 (20), 120 (53), 131 (11), 132 (11), 160 (M<sup>+</sup>; 100), 161 (M<sup>+</sup>; 11).

HRMS (ESI +) pro C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) vypočteno: 161,0709; nalezeno: 161,0713.

Pro C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	vypočteno:	60,66 % C	5,66 % H	15,72 % N
	naměřeno:	60,62 % C	5,63 % H	15,69 % N

## 5.2 Halogenace 2-aminochinolin-4-ol (4)

### 5.2.1 Reakce 2-aminochinolin-4-ol (4) s bromem při laboratorní teplotě

K míchané suspenzi 2-aminochinolin-4-olu (**4**; 321 mg; 2 mmol) v ledové kyselině octové (5 ml), byl při laboratorní teplotě během 2 min přikapán Br<sub>2</sub> (475 mg; 3 mmol). Vzniklý oranžový roztok byl míchán 15 minut. Poté byl nalit do ledové vody (30 ml), kde došlo k vylučování pevné nažloutlé látky, která byla odfiltrována, promyta do neutrálu a následně identifikována jako sloučenina **5** (190 mg; 40 %). Ve filtrátu se po delším stání vylučoval další pevný podíl, který byl výrazně žluté barvy. Tato nově vzniklá suspenze byla přefiltrována a získaná krásně žlutá, vatovitá látka byla promyta vodou do neutrálního pH a následně identifikována jako sloučenina **6** (254 mg; 40 %). Pro naměření spektrálních dat byla sloučenina **5** překrystalizována z EtOH a sloučenina **6** z benzenu.

### 5.2.2 Reakce 2-aminochinolin-4-ol (4) s bromem za varu reakční směsi

Do vroucího roztoku 2-aminochinolin-4-olu (**4**; 320 mg; 2 mmol) v ledové AcOH (5 ml) byl přikapán roztok Br<sub>2</sub> (320 mg; 2 mmol) v 1 ml ledové AcOH a reakční směs byla dále 1 h refluxována. Vytvořená suspenze byla ochlazena na laboratorní teplotu, přefiltrována, čímž byl z reakce získán hydrobromid **7** (529 mg; 83 %), který byl prakticky okamžitě ve vodě přeměněn na volnou bázi **5** (392 mg; 82 %). Sloučenina **5** byla pro analýzy za varu překrystalizována z EtOH (290 mg; 61 %).

### 2-Amino-3-bromchinolin-4-ol (5)

Bezbarvé jemné krystalky,  $t_f = 275\text{--}277\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOH) [dle lit.:  $280\text{--}281\text{ }^\circ\text{C}^{20}$ ];  $R_f = 0,46$  (20 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0,26$  (14 % EtOH v CHCl<sub>3</sub>).

IČ spektrum (tableta KBr), cm<sup>-1</sup>: 3425, 2926, 2784, 1812, 1584, 1541, 1470, 1248, 1067, 1025, 952, 901, 839, 786, 693, 677, 636, 574, 561.

<sup>1</sup>H NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  6,46 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,20 (dd, 1H, H-6); 7,35 (d, 1H, H-8); 7,53 (dd, 1H, H-7); 7,99 (d, 1H, H-5); 11,11 (br s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  86,03 (C-3); 116,38 (C-8); 121,54 (C-4a); 122,05 (C-6); 124,98 (C-5); 130,86 (C-7); 137,01 (C-8a); 150,95 (C-2); 169,70 (C-4).

<sup>15</sup>N NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  76,26 (NH<sub>2</sub>); 116,69 (N-1).

MS (EI) m/z (%): 44 (5), 50 (7), 51 (10), 52 (6), 62 (5), 63 (9), 64 (6), 65 (19), 68 (5), 75 (8), 76 (17), 77 (20), 92 (23), 102 (16), 103 (18), 104 (12), 105 (7), 119 (16), 120 (63), 129 (6), 130 (10), 131 (25), 132 (37), 159 (9), 238 ( $M^+ {}^{79}\text{Br}$ , 100), 239 (11), 240 ( $M^+ {}^{81}\text{Br}$ , 98), 241 (10).

HRMS (ESI +) pro  $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_2\text{O}^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočteno: 238,9815; nalezeno: 238,9816.

Pro $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$ :	vypočteno:	45,22 % C	2,95 % H	11,72 % N
	naměřeno:	45,00 % C	2,99 % H	11,47 % N

### 3,3-Dibromchinolin-2,4(1H,3H)-dion (6)

Žluté jemné krystaly,  $t_f = 189\text{--}195\text{ }^\circ\text{C}$  (Be);  $R_f = 0,85$  (20 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 74$  (14 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3284, 3206, 3076, 2932, 1944, 1709, 1613, 1596, 1439, 1359, 1322, 1225, 1163, 1119, 985, 902, 806, 768, 669, 571, 505, 437.

${}^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  7,11 (dd, 1H, H-8); 7,28 (dd, 1H, H-6); 7,68 (dd, 1H, H-7); 8,11 (d, 1H, H-5); 9,09 (br s, 1H, NH).

${}^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  56,75 (C-3); 115,79 (C-4a); 116,71 (C-8); 124,95 (C-6); 130,01 (C-5); 137,27 (C-7); 138,57 (C-8a); 164,50 (C-2); 181,79 (C-4).

${}^{15}\text{N}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm:  $\delta$  127,16 (N-1).

MS (EI) m/z (%): 50 (9), 51 (14), 52 (7), 63 (6), 64 (5), 65 (14), 75 (8), 76 (16), 77 (18), 80 (11), 82 (9), 92 (24), 102 (10), 103 (7), 104 (6), 105 (8), 119 (12), 120 (100), 121 (8), 132 (12), 239 (47), 240 (5), 241 (46), 242 (5), 317 ( $M^+ {}^{79}\text{Br}$ , 1,6), 319 ( $M^+$ , 3,2), 321 ( $M^+ {}^{81}\text{Br}$ , 1,5).

HRMS (ESI +) pro  $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{NO}_2^+$  ( $[M+H]^+$ ) vypočteno: 317,8760; nalezeno: 317,8759.

Pro $\text{C}_9\text{H}_5\text{Br}_2\text{NO}_2$ :	vypočteno:	33,89 % C	1,58 % H	4,39 % N
	naměřeno:	34,70 % C	1,58 % H	4,39 % N

**3-Brom-4-hydroxychinolin-2-amonium bromid (7)**

Bezbarvé jemné krystaly,  $t_f = 242\text{--}250\text{ }^\circ\text{C}$  rozklad (Be) [dle lit.:  $242\text{--}250\text{ }^\circ\text{C}^{20}$ ].

Pro $\text{C}_9\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ :	vypočteno:	33,78 % C	2,52 % H	8,75 % N
	naměřeno:	33,84 % C	2,49 % H	8,51 % N

**5.2.3 Reakce 2-aminochinolin-4-ol (4) se sulfurylchloridem**

K vytemperované suspenzi 2-aminochinolin-4-olu (**4**; 320 mg; 2 mmol) v dioxanu (11 ml) na  $42\text{--}46\text{ }^\circ\text{C}$  bylo přikapáno 0,39 ml  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (5 mmol). Reakční směs byla dále 1 h míchána při stejné teplotě. Vzniklá žlutá hustá suspenze byla poté nalita do ledové vody (100 ml), přičemž došlo k okamžitému rozpuštění pevné látky a vzniklý žlutý roztok byl extrahován  $\text{CHCl}_3$  ( $6 \times 20$  ml). Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , přefiltrovány, odpařeny na RVO a získaná látka byla následně identifikována jako sloučenina **9** (164 mg; 36 %). Vodný podíl byl zneutralizován 15% NaOH, čímž došlo k vyloučení značného množství bílých vloček, které byly odfiltrovány, promyty vodou, vysušeny a následně identifikovány jako sloučenina **8** (212 mg; 55 %). Pro naměření spektrálních dat byla sloučenina **8** překrystalizována z EtOH a sloučenina **9** z benzenu.

**2-Amino-3-chlorchinolin-4-ol (8)**

Bezbarvé, jemné krystalky;  $t_f = 332\text{--}345\text{ }^\circ\text{C}$  rekrystalizace;  $348\text{--}355\text{ }^\circ\text{C}$  rozklad,  $R_f = 0,10$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0$  (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3154, 2921, 2786, 1609, 1548, 1503, 1471, 1405, 1342, 1251, 1075, 1026, 902, 858, 787, 759, 677, 570, 539, 452.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  6,52 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7,19 (dd, 1H, H-6); 7,35 (d, 1H, H-8); 7,51 (dd, 1H, H-7); 7,98 (d, 1H, H-5); 11,08 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  94,86 (C-3); 116,44 (C-8); 121,94 (C-6); 122,14 (C-4a); 124,81 (C-5); 130,73 (C-7); 136,72 (C-8a); 150,34 (C-2); 169,13 (C-4).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum (DMSO), ppm: 72,97 ( $\text{NH}_2$ ); 115,60 (N-1).

HRMS (ESI +) pro  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno: 195,0320; nalezeno: 195,0316.

Pro $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ :	vypočteno:	55,54 % C	3,63 % H	14,39 % N
	naměřeno:	55,53 % C	3,61 % H	14,23 % N

**3,3-Dichlorchinolin-2,4(1H,3H)-dion (9)**

Žlutá, vatovitá látka;  $t_f = 170\text{--}175\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0,69$  (10 % EtOH v  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0,64$  (30 % EtOAc v  $\text{CHCl}_3$ ).

IČ spektrum (tableta KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3211, 3150, 3006, 2940, 1694, 1597, 1486, 1437, 1362, 1322, 1226, 1159, 1058, 996, 850, 826, 741, 605, 434.

$^1\text{H}$  NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  7,14 (d, 1H, H-8); 7,21 (dd, 1H, H-6); 7,68 (dd, 1H, H-7); 7,90 (d, 1H, H-5); 11,42 (s, 1H, N-H).

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  80,03 (C-3); 116,76 (C-8); 123,36 (C-6); 128,34 (C-5); 136,75 (C-7); 140,34 (C-8a); 162,67 (C-2); 181,24 (C-4).

$^{15}\text{N}$  NMR spektrum (DMSO), ppm:  $\delta$  130,02 (N-1).

HRMS (ESI +) pro  $\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NO}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) vypočteno: 229,9770; nalezeno: 229,9761.

Pro $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}_2$ :	vypočteno:	46,99 % C	2,19 % H	6,09 % N
	naměřeno:	47,21 % C	2,16 % H	6,24 % N

**5.3 Neúspěšné pokusy o přípravu 3-aminoderivátu****2-aminochinolin-4-olu****5.3.1 Reakce 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (5) s amoniakem*****Reakce s amoniakem generovaným in situ z  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a  $\text{K}_2\text{CO}_3$*** 

K ochlazené suspenzi  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (55 mg; 1 mmol) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (280 mg; 2 mmol) v DMF byla přidána suspenze 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 121 mg; 0,5 mmol) v DMF. Reakční suspenze byla míchána 14 h při laboratorní teplotě, když ani po této době nenastala žádná změna, byla suspenze 24 h zahřívána při  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . Po této době poukázala TLC pouze přítomnost výchozí látky, proto byla reakce ukončena.

***Reakce s amoniakem generovaným in situ z  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$*** 

K ochlazené suspenzi  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (57 mg; 1 mmol) a  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (328 mg; 1 mmol) v DMF (2 ml) byla po 1 min přidána suspenze 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 122 mg; 0,5 mmol) v DMF. Reakční suspenze byla míchána 14 h při laboratorní teplotě, po této

době nebyla detekována žádná změna, proto byla teplota zvýšena na 60 °C, při které byla 24 h míchána. Po této době poukázala TLC pouze přítomnost výchozí látky, proto byla reakce ukončena.

***Reakce s vodným roztokem amoniaku v přítomnosti katalyzujícího systému CuO/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/diketon***

Ke směsi 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 241 mg; 1 mmol), CuO (9,4 mg; 0,1 mmol) a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (657 mg; 2 mmol) byl za laboratorní teploty přidán roztok acetylacetonu (62 mg; 0,6 mmol) v DMF. Na závěr bylo do reakční směsi přidáno 0,35 ml (4,7 mmol NH<sub>3</sub>) NH<sub>4</sub>OH (25%). Vše bylo 97 h zahříváno při teplotě 85 °C. Ochlazená reakční směs byla zředěna DCM (30 ml), a i když byla opakovaně chromatografována, nedařilo se od sebe oddělit jednotlivé látky ze složité směsi.

***Reakce s vodným roztokem amoniaku v přítomnosti katalyzujícího systému Cu<sub>2</sub>O/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/diketon***

Ke směsi 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 240 mg; 1 mmol), Cu<sub>2</sub>O (14 mg; 0,1 mmol) a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (659,0 mg; 2 mmol) byl za laboratorní teploty přidán roztok acetylacetonu (61 mg; 0,6 mmol) v DMF. Na závěr bylo do reakční směsi přidáno 0,35 ml (4,7 mmol NH<sub>3</sub>) NH<sub>4</sub>OH (25%). Vše bylo 97 h zahříváno při teplotě 85 °C (po 32 h dodáno 0,35 ml (4,67 mmol NH<sub>3</sub>) NH<sub>4</sub>OH). TLC detekovala, že vznikla komplikovaná směs, kterou se nedalo separovat.

***Reakce za přítomnosti skalice modré a roztoku amoniaku ve vodě při 200 °C***

Směs 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 147 mg; 0,613 mmol), CuSO<sub>4</sub>·5 H<sub>2</sub>O (61 mg; 0,24 mmol), NH<sub>4</sub>OH (17 ml) a 5 ml DMF v autoklávu byla 74 h zahřívána při 200 °C. Po ochlazení bylo k získané suspenzi přidáno 60 ml vody a 30 ml CHCl<sub>3</sub>. Následující extrakcí CHCl<sub>3</sub> (15 × 30 ml) byla získána velmi komplikovaná směs produktů, kterou se sloupcovou chromatografií nepodařilo separovat.

***Reakce s uhličitanem amonným při 200 °C***

Směs 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 239 mg; 1 mmol),  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (20 mmol) a 5 ml DMF v autoklávu byla 74 h zahřívána při 200 °C. Po zředění vodou a následující extrakci  $\text{CHCl}_3$  byla získána velmi komplikovaná směs produktů, které se sloupcovou chromatografií nezdařilo separovat.

***Reakce s uhličitanem amonným a skalicí modrou při 200 °C***

Směs 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 239 mg; 1 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  (100 mg; 0,4 mmol),  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (1,9254 g; 20 mmol) a 5 ml DMF v autoklávu byla 74 h zahřívána při 200 °C. Po zředění vodou a následující extrakcí  $\text{CHCl}_3$  byla získána velmi komplikovaná směs produktů, které se sloupcovou chromatografií nezdařilo separovat.

**5.3.2 Pokus substituce bromu z 3-halogenderivátu chinolinu 5 na azidoderivát**

K míchané suspenzi 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 239 mg; 1 mmol) v 5 ml DMF bylo za laboratorní teploty během 5 min přidáno  $\text{NaN}_3$  (98 mg; 1,5 mmol). Reakční směs byla 1,5 h míchána za laboratorní teploty v temnu. Jelikož se po této době na TLC ani vizuálně neděly žádné změny, bylo do reakčního roztoku přidáno další množství  $\text{NaN}_3$  (98 mg; 1,5 mmol) a vše bylo 24 h zahříváno při teplotě 85 °C. I když došlo ke ztmavnutí roztoku, ke vzniku produktu dle TLC nedošlo.

**5.3.3 Provedené experimenty sloučeniny 5 s benzylaminem*****Reakce s benzylaminem v přítomnosti triethylaminu***

K suspenzi 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 239 mg; 1 mmol) v DMSO (3 ml) byl za laboratorní teploty během 1 min přikapán roztok benzylaminu (117 mg; 1,05 mmol) a  $\text{Et}_3\text{N}$  (219 mg; 2 mmol) ve 3 ml DMSO, čímž byl získán bezbarvý roztok, který byl 120 h zahříván při teplotě 90 °C. Po ukončení ohřevu byl prakticky černý roztok nalit na 100 ml ledové tříště a extrahován  $\text{CHCl}_3$  ( $5 \times 50$  ml), čímž byla získána složitá směs látek, jež se nepodařilo navzájem oddělit.

***Reakce 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (5) s benzylaminem v přítomnosti skalice modré***



K roztoku 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 239 mg; 1 mmol) a  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  (275 mg; 1,1 mmol) ve 3 ml DMSO byl za laboratorní teploty přikapán roztok benzylaminu (162 mg; 1,5 mmol) v DMSO. Roztok byl 8 h zahříván při teplotě 180 °C. Po ukončení ohřevu byl tmavě hnědý roztok nalit na 100 ml ledové tříště, kde nastala mírná opalescence. Směs byla extrahována diethyleterem (6 × 50 ml), opět byla prokázána nedělitelná komplikovaná směs produktů.

#### *Experiment v přítomnosti paladnatého katalyzátoru v bezvodém toluenu*

Ke žlutému roztoku  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2,6 mg; 0,01 mmol) a BINAP (6 mg; 0,01 mmol) v 5 ml suchého toluenu byla při laboratorní teplotě a inertní atmosféře přidána sypká směs 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 119 mg; 0,5 mmol) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (351 mg; 2,5 mmol), a nakonec byl pod inertem přidán roztok benzylaminu (64 mg; 0,6 mmol) a suchého toluenu (5 ml). Získaná směs byla 30 h refluxována pod inertní dusíkovou atmosférou, následně 89 h při laboratorní teplotě. Jelikož i po tak dlouhé době byla v reakční směsi přítomna pouze výchozí látka, byla reakční suspenze bez dalšího zkoumání zlikvidována.

#### *Experiment v přítomnosti paladnatého katalyzátoru v bezvodém DMF*

K roztoku  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3 mg; 0,01 mmol) a BINAP (7 mg; 0,01 mmol) v 5 ml suchého DMF byla po 10 min míchání při laboratorní teplotě a inertní atmosféře přidána sypká směs 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (**5**; 119 mg; 0,5 mmol) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (348 mg; 2,5 mmol) a nakonec byl pod inertem přidán roztok benzylaminu (68 mg; 0,6 mmol) a suchého DMF (5 ml). Získaná směs byla přivedena k teplotě 150 ° a 30 h zahřívána pod inertní dusíkovou atmosférou, následně 65 h při laboratorní teplotě. Dále bylo do reakční směsi přidáno 2,4 mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,01 mmol), 7,3 mg BINAP (0,01 mmol) a 0,5 ml benzylaminu (4,6 mmol) a pak vše opět 25 h refluxováno pod inertem. Po tomto zásahu byla v reakční směsi přítomna pouze výchozí látka, tudíž byla reakce ukončena.

## ZÁVĚR

Předložená bakalářská práce byla zaměřena do oblasti heterocyklické chemie, v teoretické části bylo pojednáno o bioaktivních účincích chinolinu a jeho hydroxy-, halogen- a aminoderivátů. Literární rešerše byla zaměřena na možnosti přípravy 2-amino-3-halogenchinolin-4-olu a následně jejich transformaci na 2,3-diaminochinolin, jakožto nové látky s potencionálními bioaktivními vlastnostmi.

Praktická část byla tedy zaměřena na přípravu výše zmíněných látek, kdy prvním krokem byla syntéza 2-aminochinolin-4-olu, jakožto substrátu pro přípravu jeho halogenderivátů. S využitím dvou halogenačních činidel, bromu a sulfurylchloridu, byly úspěšně získány 2-amino-3-bromchinolin-4-ol (**5**) a 2-amino-3-chlorchinolin-4-ol (**8**) v dobrých výtěžcích. Příslušné halogenace byly provedeny za rozdílných reakčních podmínek, a jako nejvýhodnější metoda z hlediska vyššího výtěžku byla shledána bromace za varu reakčního roztoku, protože byl z reakce izolován 2-amino-3-halogenchinolin-4-ol v nejvyšším výtěžku. Struktury získaných čistých sloučenin byly potvrzeny pomocí metod strukturní analýzy. Finálním krokem se měla stát konverze získaného halogenderivátu (**5**) na 2,3-diaminochinolin. Bylo vyzkoušeno relativně vysoké množství reakcí, za využití rozmanitých reakčních podmínek, jako jsou například reakce s katalyzujícím účinkem měďných, měďnatých solí či moderních paladnatých katalyzátorů, v přítomnosti anorganických bází nebo ligandů, ohřívání reakční směsi nebo při laboratorní teplotě, a i přesto že reakční směsi byly míchány mnohdy i několik dní, nukleofilní substituci halogenskupiny za aminoskupinu úspěšná nebyla. V reakční směsi buď nedocházelo k tvorbě žádných produktů, tudíž byla přítomna pouze výchozí sloučenina, nebo vznikala komplikovaná směs látek, jež se nepodařilo vzájemně separovat, a proto nebyly získány žádné čisté látky, které mohly být dále analyzovány.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1 MCMURRY, J. *Organická chemie*. Vyd. 1. VUTIUM: VŠCHT, **2007**, 1176 s. ISBN 978-80-214-3291-8.
- 2 Quinoline. *Quinoline* [online]. 30. září 2006. Dostupné z: <http://www.1911encyclopedia.org/Quinoline>
- 3 RUDOLF, O. *Reakce 3-aminochinolin-2.4-dionů s thiomocovinou a thiokyanatnem draselným*. Zlín, Diplomová práce **2009**.
- 4 O'NEILL, Paul M. *4-Aminoquinolines - Past, Present, and Future: A Chemical Perspective*. **1998**, vol. 77, No. 1, 29–58
- 5 FERRARI, S., MORANDI, F., et al. *Virtual Screening Identification of Nonfolate Compounds, Including a CNS Drug, as Antiparasitic Agents Inhibiting Pteridine Reductase*. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2011**, vol. 54, No. 1, 211–221.
- 6 TOMIOKA, T., TAKAHASHI, T., MAEJIMA, T. *One-pot synthesis of 2-aminoquinoline-based alkaloids from acetonitrile*. *Organic*. **2012**, vol. 10, No. 26.
- 7 DE SOUZA, M.V.N., et al. *Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2009**, vol. 17, No. 4.
- 8 KOVÁČ, J., KRUTOŠÍKOVÁ, A. a KADA R. *Chémia heterocyklických zlúčenin*. 1. vyd. Bratislava: VEDA vydavateľstvo Slovenskej akadémie vied, **1982**, 515 s.
- 9 ENQUIST, P., HÄGGLUND, U., et al. *Derivatives of 8-hydroxyquinoline antibacterial agents that target intra- and extracellular Gram-negative pathogens*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2012**, vol. 22, No 10, 3550–3553.
- 10 MORET, V., DEREUDRE-BOSQUET, N., et al. *Synthesis and anti-HIV properties of new hydroxyquinoline polyamine conjugates on cells infected by HIV-1 LAV and HIV-1 BaL viral strains*. *Bioorganic*. **2006**, vol. 16, No. 23, 5988–5992.
- 11 Malaria. *Wikipedia, The free encyclopedia* [online]. [cit. 2013-03-25]. Dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Malaria>
- 12 KALKANIDIS, M., KLONIS, N., et al. *Synergistic interaction of a chloroquine metabolite with chloroquine against drug-resistant malaria parasites*. *Biochemical Pharmacology*. **2004**, vol. 67, No. 7, 1347–1353.

- 13 HEEB, S., FLETCHER, M.P., et al. *Quinolones: from antibiotics to autoinducers*. FEMS Microbiology Reviews. **2011**, vol. 35, No. 2, 247–274
- 14 MICHAEL, J. P. *Natural Product Reports*. **2008**, vol. 25, No. 1
- 15 WANG, L., et al. *Two Novel Alkaloids from the Stem of Saprosmia hainanense and Their Cytotoxic Activities in Vitro*. Chem. Pharm. Bull. **2011**, vol. 59, No. 3, 338–340.
- 16 PEARCE, A.N., et al. *Distomadines A and B, novel 6-hydroxyquinoline alkaloids from the New Zealand ascidian, Pseudodistoma aureum*. Tetrahedron Letters. **2003**, vol. 44, No. 20, 3897–3899
- 17 ANDERSEN, A. *Final Amended Report on the Safety Assessment of Oxyquinoline and Oxyquinoline Sulfate as Used in Cosmetics*. International Journal of Toxicology. **2006**, vol. 25, No. 1, 1–9
- 18 CAPITAN-VALLVEY, L. F., et al. *Simultaneous determination of quinoline yellow and brilliant blue FCF in cosmetics by solid-phase spectrophotometry*. Talanta. **1996**, vol. 43, No. 9, 1457–1463
- 19 GABRIEL. Chemische Berichte. **1918**, Vol. 51, 1509
- 20 HARDMAN, R., PARTRIDGE, M. W. *Cyclic Amidines*. Chem. Soc. **1954**, No. 5560, 3878–3884.
- 21 ABDU, W. M., KAMEL, A. A. *Remarkably Efficient and Direct Route to Quinolines and Benzoazepines from the Condensation of Benzoxazinediones with Phosphonium Carbanion Salts*. Synthetic Communications. **2007**, vol. 37, No. 22, 3945–3960.
- 22 KADIN, S. B., LAMPHERE, Ch. H. *A convenient Synthesis of 2-amino-4-hydroxyquinolines*. Pfizer Inc. **1979**.
- 23 LANG, F., et.al. *Amination of aryl halides using copper catalysis*. Tetrahedron Letters, **2001**, 3251–3254.
- 24 WU, Z., et al. *A Simple and Efficient Catalytic System for Coupling Aryl Halides with Aqueous Ammonia in Water*. European Journal of Organic Chemistry. 2010, vol. **2010**, No. 10, 1854–1857.
- 25 LI, Y., et al. *Copper/oxalohydrazide/ketone catalyzed synthesis of primary arylamines via coupling of aryl halides with aqueous ammonia in water*. Tetrahedron. **2011**, vol. 67, No. 30, 5450–5454

- 26 XIA, N., TAILLEFER, M. *A Very Simple Copper-Catalyzed Synthesis of Anilines by Employing Aqueous Ammonia*. *Angewandte Chemie International Edition*. **2009**, vol. 48, No. 2, 337–339.
- 27 *Wikipedia: the free encyclopedia*. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001. Dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Palladium>
- 28 PEREZ, F., MINATTI, A. *Palladium-Catalyzed C,N-Cross Coupling Reactions of 3 - Halo-2-aminopyridines*. *Organic Letters*. **2011**, vol. 13, No. 8, s. 1984-1987.
- 29 KOŠMRLJ, J. *The First Pd-Catalyzed Aminations of 4-Chloro-3(2H)-Pyridazinones*. *Synlett*. **2000**, No. 11, 1581–1584.
- 30 Radiant skin: Clinic and Shoppe. [online]. Dostupné z: <http://www.radiantskinclinic.com>
- 31 LIAO, J., et al. *Anti-inflammatory and anti-infectious effects of Evodia rutaecarpa (Wuzhuyu) and its major bioactive components*. *Chinese Medicine*. **2011**, vol. 6, No. 1.
- 32 SHEU, J., et al. *Pharmacological Effects of Rutaecarpine, an Alkaloid Isolated from Evodia rutaecarpa*. *Cardiovascular Drug Reviews*. **1999**, vol. 17, No. 3, 237–245
- 33 Chlamydia trachomatis. *Wikipedia, The free encyclopedia* [online]. Dostupné z: [http://cs.wikipedia.org/wiki/Chlamydia\\_trachomatis](http://cs.wikipedia.org/wiki/Chlamydia_trachomatis)
- 34 KLÁSEK, A. *Heterocycles*. **2002**, vol. 57, 1659–1682
- 35 Quinoline Yellow, FD&C Yellow No.10: E 104. [online]. Dostupné z: <http://www.ukfoodguide.net/e104.htm>

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

AcOH	Kyselina octová
ATP	Adenosintrifostát
DCM	Dichlormethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementární analýza
EI-MS	Hmotnostní spektroskopie s elektronovou ionizací
ESI-MS	Hmotnostní spektroskopie s elektrosprejovou ionizací
EtOAc	Ethylacetát
EtOH	Ethanol
IČ	Infračervená spektroskopie
MS	Hmotnostní spektrometrie
NMR	Nukleární magnetická rezonance
RVO	Rotační vakuová odparka
TBC	Tuberkulóza
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Chromatografie na tenké vrstvě
$t_f$	Teplota tání
UV	Ultrafialové záření

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

<b>Obrázek 1.</b> Struktura chinolinu (1) a isochinolinu (2).....	11
<b>Obrázek 2.</b> Diarylchinolin (3) a sloučeniny proti MDR-TB 4 a 5.....	13
<b>Obrázek 3.</b> Struktura látek účinných proti gramnegativním bakteriím. ....	14
<b>Obrázek 4.</b> Testované hydroxychinoliny 9, 10, 11.....	14
<b>Obrázek 5.</b> Strukturní vzorec chininu (12). ....	15
<b>Obrázek 6.</b> Kasimiroin.....	16
<b>Obrázek 7.</b> Evokarpin (13). ....	16
<b>Obrázek 8.</b> Saprosmín A (13) a saprosmín B (14). ....	17
<b>Obrázek 9.</b> Alkaloidy izolované z rostliny <i>Saprosma hainanense</i> 15, 16, 17 a 18. ....	17
<b>Obrázek 10.</b> Alkaloidy distomadin A a distomadin B.....	17
<b>Obrázek 11.</b> Struktura chinolin-8-olu (19) a chinolin-8-ol sulfátu (20) používaných v kosmetických prostředcích. ....	18
<b>Obrázek 12.</b> Výchozí 2-amino-4-chinolin-ol (21).....	19
<b>Obrázek 13.</b> Struktura sloučeniny 22 - výchozí látky pro syntézu 2-aminochinolin-4-olu.....	19
<b>Obrázek 14.</b> 2-Amino-3-bromchinolin-4-ol (26). ....	22
<b>Obrázek 15.</b> Sulfonát-Cu 31.....	23
<b>Obrázek 16.</b> Katalyzátor Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> .....	25

**SEZNAM SCHÉMÁT**

<b>Schéma 1.</b> Skraupova syntéza. ....	12
<b>Schéma 2.</b> Příprava 2-aminochinolin-4-olu. ....	20
<b>Schéma 3.</b> Příprava 2-aminochinolin-4-olu, výchozí látkou je isatoový anhydrid (23). ....	20
<b>Schéma 4.</b> Syntéza látky <b>21</b> reakcí isatoového anhydridu (23) a malonodinitrilu. ....	21
<b>Schéma 5.</b> Příprava 2-amino-3-bromchinolin-4-olu (26). ....	22
<b>Schéma 6.</b> Aminace brompyridinu <b>28</b> . ....	23
<b>Schéma 7.</b> Reakce 3-brompyridinu. ....	24
<b>Schéma 8.</b> Aminace 3-brompyridinu s využitím katalyzátoru. ....	24
<b>Schéma 9.</b> Reakce 2-amino-3-brompyridinu s benzylaminem. ....	25
<b>Schéma 10.</b> Aminace 4-chlor-3(2 <i>H</i> )-pyridazinonu <b>32</b> . ....	25
<b>Schéma 11.</b> Příprava 2-aminochinolin-4-olu. ....	27
<b>Schéma 12.</b> Bromace 2-aminochinolin-4-olu ( <b>4</b> ) za laboratorní teploty. ....	28
<b>Schéma 13.</b> Bromace 2-aminochinolin-4-olu ( <b>4</b> ) za varu reakční směsi. ....	29
<b>Schéma 14.</b> Chlorace 2-aminochinolin-4-olu ( <b>4</b> ) účinkem SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . ....	29