

Lidia Chrząstek

Wyższa Szkoła Pedagogiczna, Instytut Chemii i Ochrony Środowiska
42-201 Częstochowa, al. Armii Krajowej 13/15
e-mail: l. chrzastek @ wsp. czest. pl

AMINOCHINOLINY

Streszczenie: W artykule omówiono chemię aminochinolin przedstawiając ich metody syntezy i reaktywność, oraz aktywność biologiczną i możliwości zastosowań.

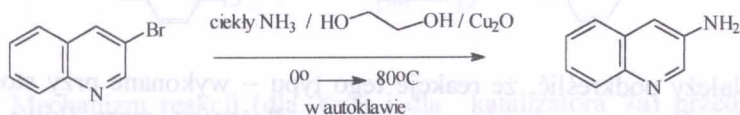
Wstęp

Układ chinoliny występuje w licznych związkach pochodzenia naturalnego¹ oraz w wielu lekach², również interesujące są C- i N-pochodne chinoliny. Do C-pochodnych chinoliny należą m. in. kwasy i aldehydy oraz halogeno-, amino- i nitrochinoliny, natomiast N-pochodnymi są sole czwartorzędowe³ i N-tlenki⁴.

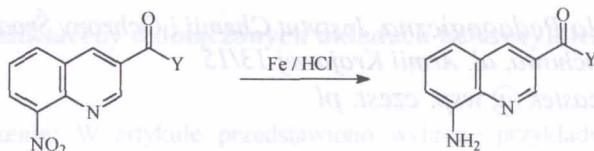
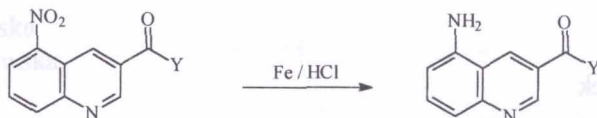
W artykule przedstawię aminochinoliny, opisując ich wybrane syntezy i reaktywność oraz aktywność biologiczną i możliwości zastosowań, uwzględniając głównie pozycje literaturowe z okresu 1999-2001.

1. Syntezy

Spośród syntez aminochinolin można wymienić amonolizę 3-bromochinoliny działaniem roztworu ciekłego amoniaku w 1,2-etanodiolu, przy użyciu Cu_2O jako katalizatora⁵.

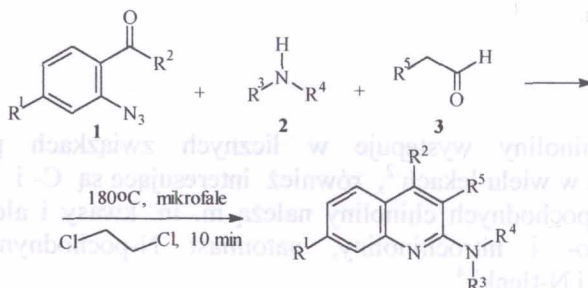


Innym przykładem syntezy aminochinolin jest otrzymywanie pochodnych kwasów 5- i 8-aminochinolino-3-karboksylowych z odpowiednich związków nitrowych w wyniku ich redukcji⁶.



Y = NHPh, NHCH₂Ph, OCH₂Ph

Do syntez aminochinolin^{7,8} należy również reakcja azydobenzofenonów **1** z drugorzędowymi aminami **2** i aldehydami **3**⁹ prowadzona w warunkach wzbudzenia mikrofalowego^{10,11}.



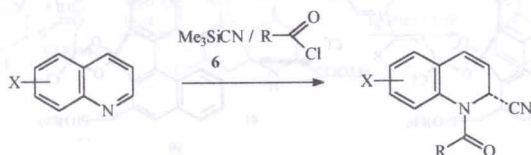
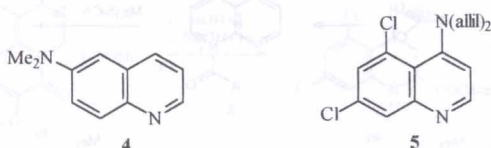
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	wyd. %
Me	Ph	Me			76
Me	Ph	Me			62
NO ₂	Ph	pirolidyna			100
Br		morfolina			57

Należy podkreślić, że reakcje tego typu – wykonane przy stosowaniu konwencjonalnego ogrzewania – wymagają dłuższego czasu (kilka godzin) i wydajności ich są mniejsze.

2. Reaktywność aminochinolin

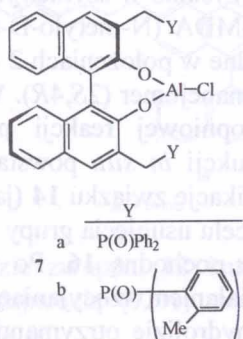
Aminochinoliny ulegają wielu reakcjom^{12,13}, poniżej przedstawie wybrane przykłady.

Pochodne aminochinolin **4** i **5** poddano katalizowanej enancjoselektywnej modyfikacji reakcji Reisserta^{14,15}.



X = 6-OMe, 6,7-diOMe, 2-Me, 4-Me, 6-Cl, 6-Br
R = Me, Ph, 2-furyl

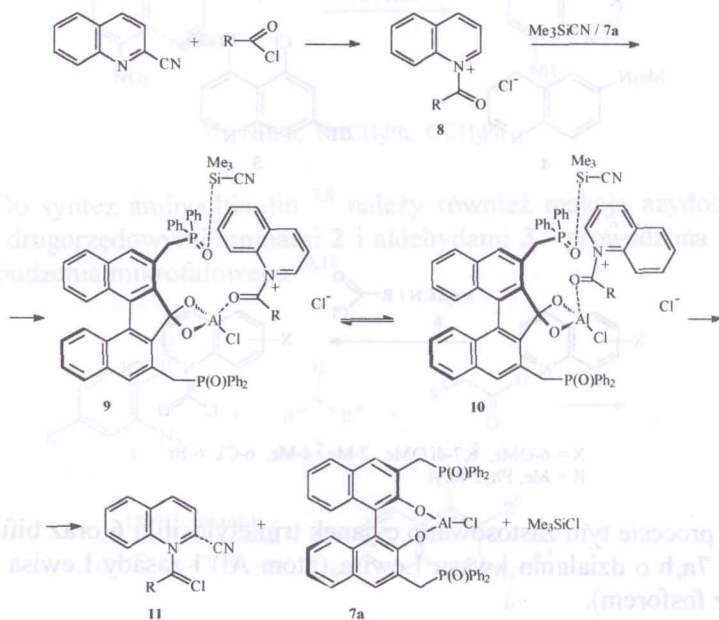
W procesie tym zastosowano cyjanek trimetylosililu **6** oraz bifunkcyjny katalizator **7a,b** o działaniu kwasu Lewisa (atom Al) i zasady Lewisa (atom O związany z fosforem).



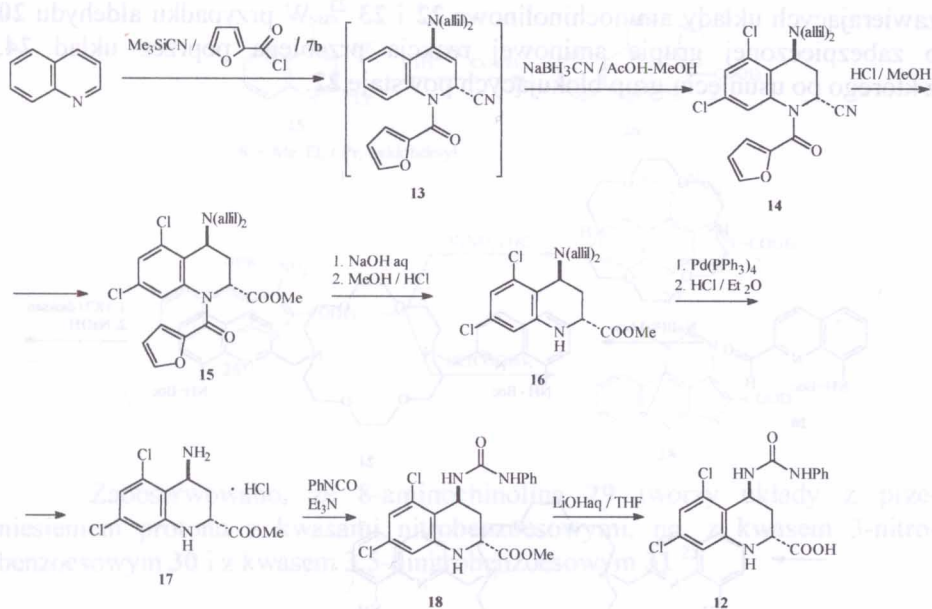
Mechanizm reakcji (dla X=H i dla katalizatora **7a**) przedstawia się następująco:

W pierwszym stadium przebiega addycja chlorku kwasowego do chinoliny; jest to etap decydujący o szybkości reakcji. Po utworzeniu małej ilości chlorku

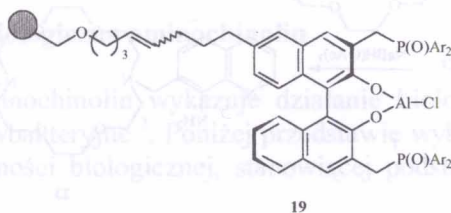
1-acylochinoliniowego **8** jako pośredniego produktu, w drugim stadium następuje addycja cyjanku trimetylosililu **6** przy udziale katalizatora **7a**. W tym decydującym o stereochemii etapie atom Al aktywuje jon acylochinoliniowy, a atom O związany z fosforem aktywuje cyjanek trimetylosililu **6** z utworzeniem konformeru **9** będącego w równowadze z konformerem **10**. Po odłączeniu katalizatora **7a** i Me_3SiCl powstaje produkt **11**.



Powyższą reakcję wykorzystano w asymetrycznej syntezie związku **12**, silnego antagonisty receptora NMDA (N-metylo-D-asparagianinu) L-689,560. Związek **12** ma dwa centra chiralne w położeniach 2 i 4; (-) enancjomer (2*R*,4*S*) jest 540 razy silniejszy niż (+) enancjomer (2*S*,4*R*). W celu syntezy związku **12** poddano pochodną **5** jednostopniowej reakcji prowadzącej do produktu Reisserta **13**, z którego po redukcji *in situ* powstał związek **14** (91% wyd; 93% ee). Przeprowadzono estryfikację związku **14** (jako kwasu) uzyskując ester **15**, który poddano hydrolizie w celu usunięcia grupy furoilowej, a z powstałego kwasu po estryfikacji uzyskano pochodną **16**. Po usunięciu grup alilowych otrzymano aminę **17**, którą działaniem izocyjanianu fenylu przeprowadzono w pochodną mocznika **24**; po hydrolizie otrzymano enancjomerycznie czysty związek **12**.



W omawianej reakcji można również użyć katalizatora na stałym podłożu; należy podkreślić, że katalizatory na stałym podłożu ¹⁶ mają wiele zalet w porównaniu z katalizatorami homogenicznymi. Katalizator na stałym podłożu **19** otrzymano ^{14,17}, wbudowując katalizator **7b** do polimeru Janda *JEI* ^{18,19}.



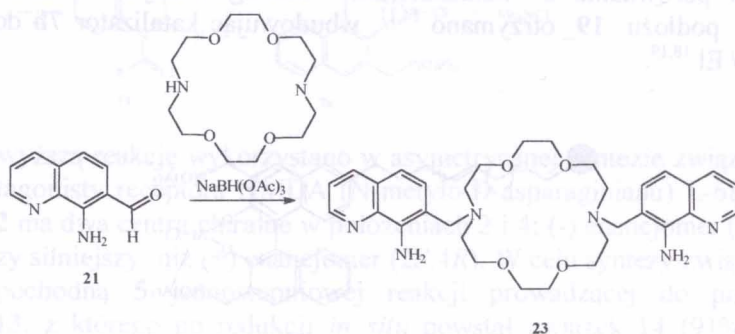
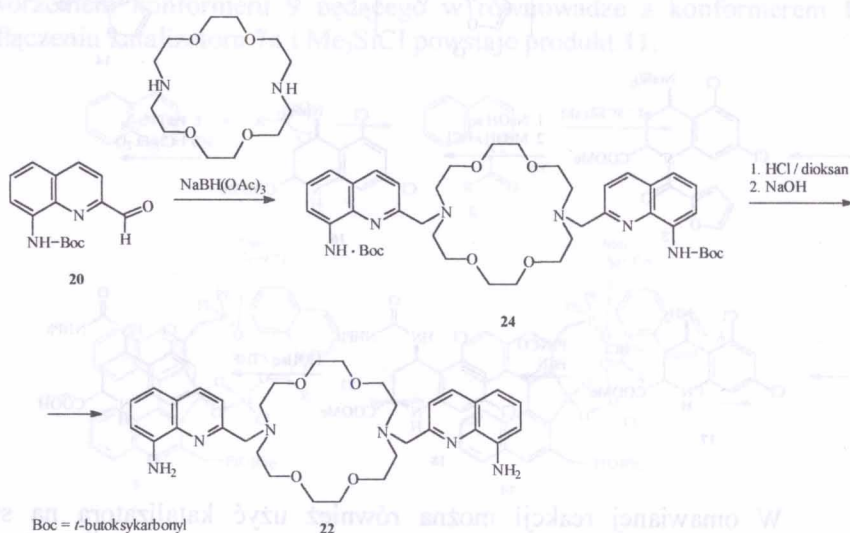
$\text{Ar} = o\text{-tol}$

Stosując w syntezie związku **12** katalizator na stałym podłożu **19**, uzyskano z podobną wydajnością (92%) związek **14**, o nieznacznie niższej enancjoselektywności (86% ee).

W poszukiwaniu selektywnych czujników dla jonów metali badano układy, których widma UV lub widma fluorescencyjne ulegają zmianie w obecności tych jonów ²⁰⁻²².

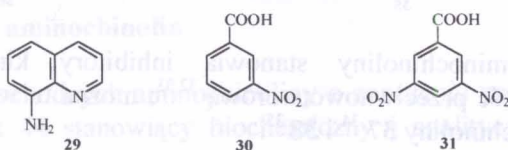
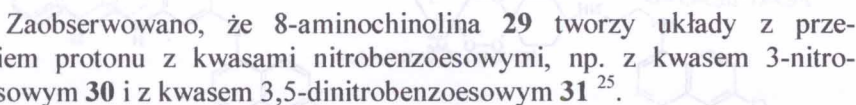
Reakcje aminowania aldehydów pochodnych aminochinoliny **20** i **21** wobec NaBH(OAc)_3 jako reduktora prowadzą do eterów diazokoronowych

zawierających układy aminochinolinowe **22** i **23**²³. W przypadku aldehydu **20** o zabezpieczonej grupie aminowej reakcja przebiega poprzez układ **24**, z którego po usunięciu grup blokujących powstaje **22**.



Stwierdzono, że związki **22** i **23** tworzą kompleksy z jonami Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} i Hg^{2+} ; wobec tych jonów pasma widm UV związków **22** i **23** ulegają przesunięciu niebieskiemu, a intensywność fluorescencji maleje, a zatem pochodne te stanowią czujniki dla powyższych jonów metali.

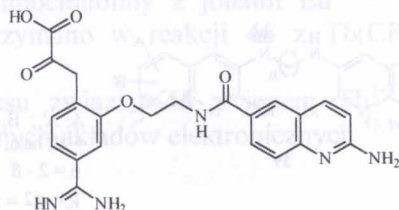
Przeprowadzono cyklizację pochodnych 4-aminochinoliny **25** działaniem merkaptooctanu etylu prowadzącą do tienochinolin **26**²⁴. W wyniku diazowania powstają z nich czteropierścieniowe układy **27**; natomiast w reakcji z ortomrówczanem etylu uzyskuje się związki **28**.

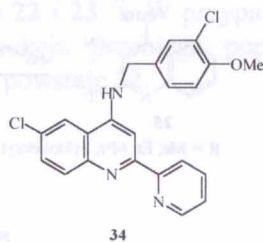
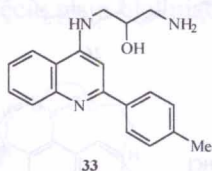


3. Aktywność biologiczna aminochinolin

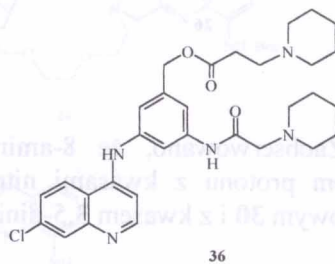
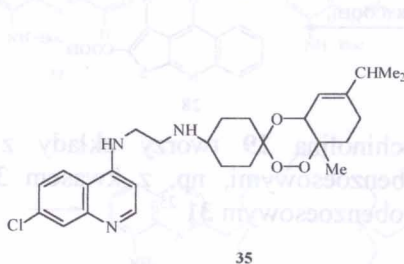
Wiele aminochinolin wykazuje działanie biologiczne, np. znieczulające²⁶ lub przeciwbakteryjne². Poniżej przedstawię wybrane przykłady aminochinolin o aktywności biologicznej, stanowiącej podstawę do stosowania ich jako leków.

Pochodną **32** 2-aminochinoliny można użyć w schorzeniach układu naczyniowego ²⁷; spośród pochodnych 4-aminochinoliny **33** ²⁸ stanowi antagonistę receptora NMDA (N-metylo-D-asparagianu), a **34** ²⁹ jest inhibitorem fosfodiesterazy cGMP.

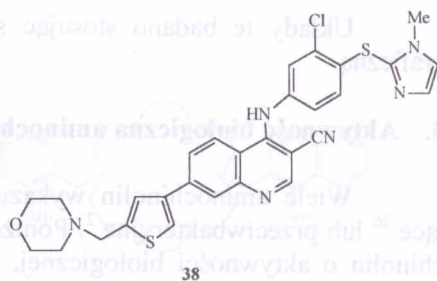
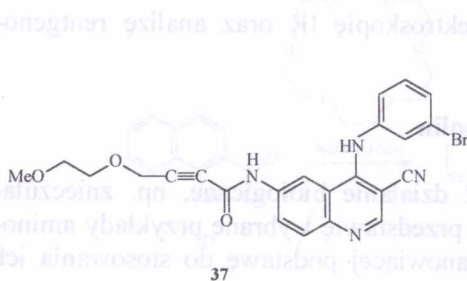




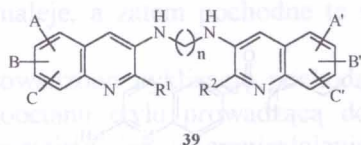
U pochodnych 4-aminochinoliny **35**³⁰ i **36**³¹ stwierdzono działanie przeciwmalaryczne.



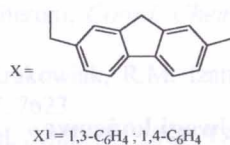
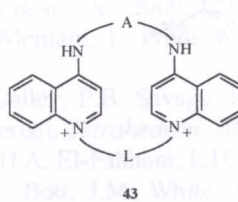
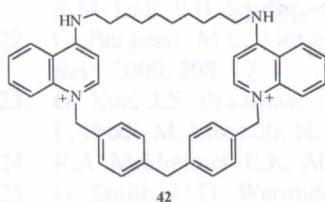
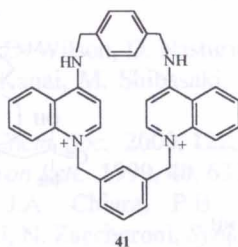
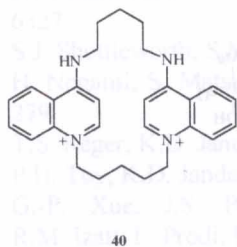
Liczne aminochinoliny stanowią inhibitory kinazy proteinowej i wykazują czynność przeciwnowotworową^{32,33}; można tu wymienić pochodne 3-cyjano-4-aminochinoliny **37**³⁴ i **38**³⁵.



Stwierdzono, że bis(chinoliloamino)alkany **39** mają działanie antydepresyjne³⁶, a cyklofany **40**³⁷, **41**³⁸, **42**³⁹ i **43**³ mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń pamięci i schorzeń przewodu pokarmowego.



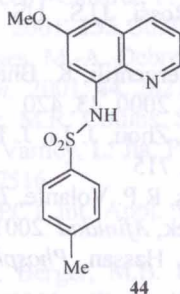
A, A'; B, B'; C, C' =
= H, halo, alkil, CN, OH, COOH
n = 2 - 8
R1, R2 = alkil, cykloalkil



A, L = (CH₂)₁₀, X, CH₂X¹CH₂

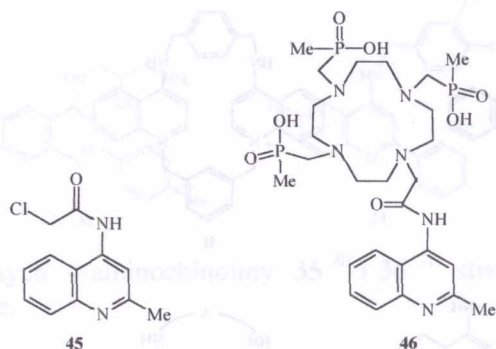
4. Zastosowania aminochinolin

Spośród pochodnych aminochinoliny o znaczeniu praktycznym można wymienić związek **44** stanowiący biochemiczny i analityczny wskaźnik dla jonów Zn²⁺ ^{40,41}.



Badano luminescencję związku **45** oraz kompleksów cyklu **46** zawierającego układ aminochinoliny z jonami Eu³⁺ ⁴² i Tb³⁺ ⁴³. Kompleks związku **46** z Tb³⁺ otrzymano w reakcji **46** z Tb(CF₃SO₃)₃ we wrzącym acetonitrylu.

Emisję kompleksu związku **46** z jonem Tb³⁺ można wykorzystać w konstrukcji molekularnych układów elektronicznych ^{43,44}



Uwagi końcowe

Z powyższej krótkiej charakterystyki aminochinolin można wnioskować o szybkim rozwoju tej dziedziny chemii układów azaaromatycznych i o różnorodnych możliwościach zastosowań omawianych związków.

LITERATURA

1. A.R. Katritzky, M. Arend, *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 9989
2. G.D. Cuny, J.R. Hauske, D.L. Heefner, M.Z. Hoemann, G. Kumaravel, A. Melikian-Badalian, R.F. Rossi, U.S. US 6,207,679 (2001); *Chem. Abstr.* 2001, **134**, 252257
3. J.C. Rosa, D. Galanakis, A. Piergentili, K. Bhandari, C.R. Ganellin, P.M. Dunn, D.H. Jenkinson, *J. Med. Chem.* 2000, **43**, 420
4. Z. Sheng, Q. Song, F. Gao, X. Zhou, J. Li, J. Dai, H. Sun, Q. Li, S. Yu, X. Ma, *Res. Chem. Intermed.* 2000, **26**, 715
5. F. Lang, D. Zewge, I.N. Houpis, R.P. Volante, *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 3251
6. V. Smrckova-Voltrova, P. Vasek, *Afinidad* 2001, **58**, 61
7. M.M. Ismail, M. Abass, M.M. Hassan, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2000, **167**, 275
8. M.-X. Wang, Y. Liu, Z.-T. Huang, *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 2553
9. N.S. Wilson, C.R. Sarko, G.P. Roth, *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 581
10. P. Listrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron Lett.* 2001, **57**, 9225
11. A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Malte, *Synthesis* 1998, 1213
12. K. Wojciechowski, S. Kosinski, *Tetrahedron* 2001, **57**, 5009
13. K.N. Gusak, A.B. Tereshko, N.G. Kozlov, N.I. Shakailo, *Russ. J. Gen. Chem.* 2000, **70**, 1793
14. M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 6801

15. M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibashi, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 6327
16. S.J. Shuttleworth, S.M. Allin, R.D. Wilson, D. Nasturica, *Synthesis* 2000, 1035
17. H. Nogami, S. Matsunaga, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 279
18. T.S. Reger, K.D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 6929
19. P.H. Toy, K.D. Janda, *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 6329
20. G.-P. Xue, J.S. Bradshaw, J.A. Chiara, P.B. Savage, K.E. Krakowiak, R.M. Izatt, L. Prodi, M. Montalti, N. Zaccheroni, *Synlett* 2000, 1181
21. L. Prodi, C. Bargossi, M. Montalti, N. Zaccheroni, N. Su, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt, P.B. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 6769
22. C. Bargossi, M.C. Fiorini, M. Montalti, L. Prodi, N. Zaccheroni, *Coord. Chem. Rev.* 2000, **208**, 17
23. G. Xue, J.S. Bradshaw, N.K. Dalley, P.B. Savage, K.E. Krakowiak, R.M. Izatt, L. Prodi, M. Montalti, N. Zaccheroni, *Tetrahedron* 2001, **57**, 7623
24. R.A. Mekheimer, E.K. Ahmed, H.A. El-Fahham, L.H. Kamel, *Synthesis* 2001, 97
25. G. Smith, U.D. Wermuth, R.C. Bott, J.M. White, A.C. Willis, *Aust. J. Chem.* 2001, **54**, 165
26. H. Shinkai, T. Ito, T. Iida, Y. Kitao, H. Yamada, I. Uchida, *J. Med. Chem.* 2000, **43**, 4667
27. M. Sugiki, K. Sagi, K. Fujita, T. Kayahara, S. Takehana, K. Sakurai, K. Tashiro, PCT Int. Appl. WO 01 42,199 (2001); *Chem. Abstr.* 2001, **135**, 19643
28. A. Alanine, S. Burner, B. Buettelmann, M.-P. Heitz Neidhart, G. Jaeschke, E. Pinard, R. Wyler, Eur. Pat. Appl. EP 1,088,818 (2001); *Chem. Abstr.* 2001, **134**, 280718
29. N. Umeda, K. Ito, S. Uchida, Y. Shiinoki, PCT Int. Appl. WO 01 12,608 (2001); *Chem. Abstr.* 2001, **134**, 178473
30. B. Meunier, A. Robert, O. Dechy-Cabaret, F. Benoit-Vical, PCT Int. Appl. WO 01 77,105 (2001); *Chem. Abstr.* 2001, **135**, 303914
31. S. Delarue, S. Girault, L. Maes, M.-A. Debreu-Fontaine, M. Labaied, P. Grellier, C. Sergheraert, *J. Med. Chem.* 2001, **44**, 2827
32. S.L. Bender, D. Bhumralkar, M.R. Collins, S.J. Cripps, J.G. Deal, M.D. Nambu, C.L. Palmer, Z. Peng, M.D. Varney, L. Jia, PCT Int. Appl. WO 01 53,274 (2001); *Chem. Abstr.* 2001, **135**, 137516
33. A.A. Mortlock, F.H. Jung, PCT Int. Appl. WO 01 55,116 (2000); *Chem. Abstr.* 2001, **135**, 137521
34. A. Wissner, H. Tsou, D.M. Berger, M.B. Floyd, Jr., P.R. Hamann, N. Zhang, P. Frost, U.S. US 6,297,258 (2001); *Chem. Abstr.* 2001, **135**, 272896
35. D.H. Boschelli, Y. Wang, F.C. Boschelli, D.M. Berger, N. Zhang, D.W. Powell, F. Ye, A. Yamashita, F.F. Demorin, B. Wu, H. Tsou, E.G. Overbeek-klumpers, A. Wissner, PCT Int. Appl. WO 01 72,711 (2001); *Chem. Abstr.* 2001, **135**, 288703
36. R. Schohe-loop, P.-R. Seidel, W. Bullock, A. Feurer, G. Terstappen, J. Schuhmacher, S.F. Vander, B. Schmidt, R.J. Fanelli, J.C. Chisholm, R.T. McCarthy, U.S. US 6,174,897 (2001); *Chem. Abstr.* 2001, **134**, 86173
37. J.-Q. Chen, D. Galanakis, C.R. Ganellin, M. Dunn, D.H. Jenkinson, *J. Med. Chem.* 2000, **43**, 3478

38. J.C. Rosa, D. Galanakis, C.R. Ganellin, P.M. Dunn, D.H. Jenkinson, *J. Med. Chem.* 1998, **41**, 2
39. P.M. Dunn, D.C.H. Benton, J.C. Rosa, C.R. Gamellin, D.H. Jenkinson, *Br. J. Pharmacol.* 1996, **117**, 35
40. M.S. Nasir, C.J. Fahrni, D.A. Suhy, K.J. Kolodsick, C.P. Singer, T.V. O'Halloran, *J. Biol. Inorg. Chem.* 1999, **4**, 775
41. T. Budde, A. Minta, J.A. White, A.R. Kay, *Neuroscience* 1997, **79**, 347
42. T. Gunnlaugsson, D. Parker, *Chem. Commun.* 1998, 511
43. T. Gunnlaugsson, D.A. Mac Dónail, D. Parker, *Chem. Commun.* 2000, 93
44. D. Parker, J.A.G. Williams, *Chem. Commun.* 1998, 245.

Lidia Chrzastek

Aminoquinolines

Abstract: In the paper the chemistry of aminoquinolines is presented, describing their synthetic approaches and reactivity, as well as their biological activities and possible applications.