

SYNTEZA ESTRU DIETYLOWEGO KWASU 3,4-BIS(4-METOKSYFENYLO)-1*H*-PIROLO-2,5-DIKARBOKSYLOWEGO, PÓŁPRODUKTU W SYNTEZIE ALKALOIDÓW Z GRUPY *POLYCITONE*, *LAMELLARIN* I *STORNIAMIDE*

Natalia BUSZTA

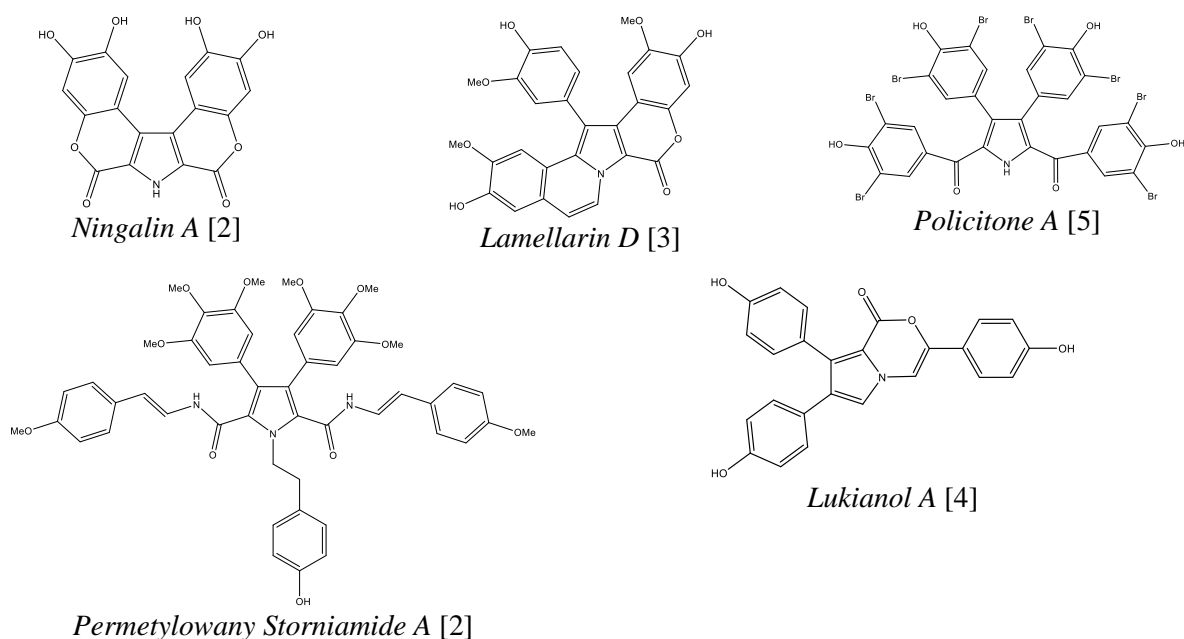
Wydział Chemiczny, Politechnika Rzeszowska im. I. Łukasiewicza, 35-959 Rzeszów, al. Powstańców Warszawy 6, Polska, nataliabuszta@gmail.com

Opisano syntezę symetrycznie podstawionej pochodnej pirolu, użytecznego produktu pośredniego w syntezie znanych alkaloidów i ich analogów pochodzenia morskiego. Substratem jest aldehyd anyżowy, który w sześciu etapach, z wykorzystaniem m. in.: kondensacji Knoevenagela, uwodornienia alifatycznego wiązania podwójnego i kluczowej pośredniej utleniającej dimeryzacji 2-azydo-3-(4-metoksyfenylo)propionianu etylu chlorkiem tytanu(IV), pozwala na otrzymanie tytułowej pochodnej.

Słowa kluczowe: kondensacja Knoevenagela, redukcja, utleniająca dimeryzacja, alkaloidy morskie

1. Wstęp

Nie słabnie zainteresowanie alkaloidami z grupy *Lamellarin*, *Storniamide*, *Polycitone*, *Lukianol* i *Ningalin*, pozyskiwanych z morskich gąbek, żachw i mięczaków, które wykazują właściwość hamowania nadekspresji transportera błonowego – glikoproteiny P (Pgp) oraz odwracają zjawisko zatrzymania apoptozy komórek nowotworowych [1]. Związki te zawierają w swej strukturze chemicznej rdzeń – podstawiony 3,4-diarylopirol. Najważniejszych przedstawicieli tej grupy związków wyizolowanych z materiału morskiego przedstawia rys. 1.



Rys. 1. Struktury chemiczne alkaloidów pochodzenia morskiego.

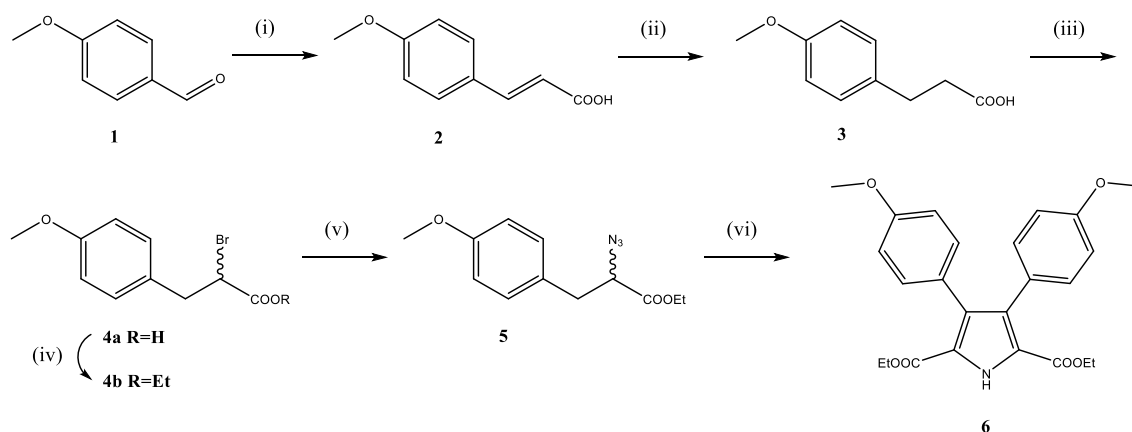
Fig. 1. The chemical structures of marine alkaloids.

Podjmuje się też próby syntezy totalnej wyizolowanych alkaloidów pochodzenia morskiego i ich analogów o lepszej aktywności farmakologicznej. Boger i inni [2] opisali otrzymanie *Ningaliny A* i *Storniamidu A* z wykorzystaniem 1,2,4,5-tetrazyny i dipodstawionej pochodnej acetyleny jako substratu do tworzenia rdzenia pirolowego. Z kolei Li i inni [3] do konstrukcji pirolu *Lamellarin* używali *p*-metoksyfenyloacetaldehydu i *p*-metoksyaniliny. Takamura i inni [4] w syntezie *Lukianolu A* stosowali *N*-benzenosulfonylo-3,4-dibromopirol jako substrat. Natomiast, do otrzymania *Polycitone B* Gupton i inni [5] wykorzystali kwas 2-(4-metoksyfenylo)octowy. Wadą opisanych procedur jest to, że są to długie i wieloetapowe syntezy.

Celem pracy było otrzymanie nowej pochodnej pirolu – półproduktu w syntezie wyżej wspomnianych alkaloidów.

2. Wyniki i dyskusja

W poszukiwaniu uniwersalnej metody syntezy rdzenia naturalnych alkaloidów, a w szczególności tych z grupy *Polycitone*, *Lamellarin* i *Storniamide*, podjęto próbę syntezy estru dietylowego kwasu 3,4-bis(4-metoksyfenylo)-1*H*-pirolo-2,5-dikarboksylowego, **6**. Zaplanowano syntezę tytułowego związku (schemat 1), która obejmowała sześć etapów, z których jeden zrealizowano bez wydzielania produktu i przeprowadzenia następnej planowanej transformacji (ang. *one-pot reaction*).



Schemat 1. Synteza estru dietylowego kwasu 3,4-bis(4-metoksyfenylo)-1*H*-pirolo-2,5-dikarboksylowego, **6**; (i) kwas malonowy, pirydyna, piperidyna, 100°C, 3 h; (ii) H₂, Pd/C, MeOH, temp. pok., 3 h; (iii) SOCl₂, 80°C, 2 h, następnie Br₂, 80°C, 12 h; (iv) EtOH_{bezw.}, 50°C, 2 h, następnie temp. pok. 24 h; (v) NaN₃, DMF, 65°C, 4 h; (vi) TiCl₄, Et₃N, DCM, Argon, -96°C do temp. pok. 24 h.

Scheme 1. Synthesis of diethyl 3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dicarboxylate, **6**; (i) malonic acid, pyridine, piperidine, 100 °C, 3 h; (ii) H₂, Pd/C, MeOH, rt, 3 h; (iii) SOCl₂, 80 °C, 2 h, followed by Br₂, 80 °C, 12 h; (iv) EtOH_{anhyd.}, 50 °C, 2 h, next rt 24 h; (v) NaN₃, DMF, 65 °C, 4 h; (vi) TiCl₄, Et₃N, DCM, Argon, -96 °C up to rt, 24 h.

Jako substrat do syntezy tytułowej pochodnej wybrano aldehyd anyżowy, **1**, który w reakcji kondensacji Knoevenagela, w opisanych warunkach w literaturze dla innych pochodnych [6 i 7], przekształcono w pochodną aryloakrylową **2** z wydajnością 86%. Tożsamość związku **2** potwierdzono porównując jego temperaturę topnienia z wartością dostępną w literaturze. Uwodornienie alifatycznego podwójnego wiązania w produkcie **2** prowadzono wodorem cząsteczkowym z użyciem palladu osadzonego na węglu aktywnym jako katalizatora tak jak to opisał Robertson i inni [8] w kwasie furfuryloakrylowym. Po przeróbce mieszaniny reakcyjnej (patrz część eksperymentalna) otrzymano pochodną **3** z wydajnością 92%. Tożsamość produktu **3** potwierdzono porównując jego temperaturę topnienia z wartością dostępną w literaturze. Do wprowadzenia atomu bromu w pozycję alfa do grupy karboksylowej w związku **3**, a następnie estryfikacji grupy karboksylowej, aby otrzymać pochodną **4b**, zaadoptowano sposób opisany przez Cieża i innych [9] w syntezie diestru metylowego kwasu 2,11-dibromododekanowego. Prowadzony on jest w wariantcie *one-pot reaction*. Po przeróbce mieszaniny reakcyjnej (patrz część eksperymentalna) i oczyszczeniu surowego produktu **4b** metodą „flash” chromatografii kolumnowej, otrzymano go z wydajnością 74% o czystości zadowalającej do planowa-

nych dalszych przemian. Transformację pochodnej **4b** w pochodną azydkową **5** prowadzono zgodnie z opisem literaturowym Manisa i innych [10]. Po wyodrębnieniu z mieszaniny reakcyjnej surowego azydku **5** i po oczyszczeniu metodą „flash” chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, otrzymano go z wydajnością 24%. Jest to najmniej wydajny etap syntezy. Substytucja atomu bromu przez anion azydkowy zachodzi na granicy faz ciało stałe-ciecz i pomimo podwyższenia temperatury do 65°C, aby zwiększyć rozpuszczalność azydku sodu, nie uzyskano lepszego rezultatu. Nie optymalizowano tego etapu, aczkolwiek zastosowanie katalizatora przeniesienia międzyfazowego (PTC, ang. *Phase Transfer Catalysis*), pozwoliłoby na ilościową konwersję pochodnej halogenu i to bez konieczności stosowania podwyższonej temperatury [11 i 12]. W widmie IR produktu **5** obecność pasma absorpcji przy 2107 cm⁻¹ jest diagnostyczna dla drgań rozciągających grupy azydkowej (-N₃). Ostatni etap zaplanowanej syntezy to utleniająca dimeryzacja enolanu tytanu(IV) generowanego z azydku **5** kwasem Lewisa. Jest to opracowanie oryginalne cytowanego wcześniej Cieźa [13]. Z powodzeniem otrzymano finalny produkt **6**. Do analiz potwierdzających tożsamość związku **6**, wymagał on jednak żmudnego dwukrotnego oczyszczenia metodą chromatografii kolumnowej i pomimo tego w jego widmie ¹H-NMR obecne były obce sygnały rezonansowe. Oszacowano czystość produktu **6** na 50%. W jego widmie ¹H-NMR diagnostyczne były sygnały rezonansowe przypisane dwóm grupom etoksylowym przy δ 1,17 i 4,05 ppm jako sześcioprotonowy triplet i czteroprotonowy kwartet o stałej sprzężenia *J*=7,1 Hz. Sześcioprotonowy singlet przy δ 3,80 ppm przypisano protonom grup metoksylowym podstawników pirolu w pozycjach 3,4. Dla protonów aromatycznych podstawników pirolu, można by oczekiwać multipletowości sygnałów rezonansowych w układzie AB. Jest element symetrii cząsteczki, oś dwukrotna, ale widmo ¹H-NMR związku **6**, w obszarze występowania protonów aromatycznych, wskazuje na ich nierównocennność magnetyczną (protony heterotopowe) i występują one jako zdegenerowane dublety o integracji po 3 i 2 protony. Jest to prawdopodobnie efekt skręcenia w przestrzeni pierścieni aromatycznych wynikający z możliwości obrotu wokół wiązania sigma łączącego płaskie pierścienie z pirolem (efekt oddziaływań sterycznych). Nie obserwuje się sygnału rezonansowego od protonu przy atomie azotu pirolu. Jego wartość przesunięcia chemicznego zależna jest od występowania wiązania wodorowego, od obecności elektroakceptorowych podstawników w pozycjach 2 i 5 (odsłanianie protonu i przesuwanie w kierunku mniejszego pola magnetycznego), stężenia próbki i wymiany protonu z deuterem rozpuszczalnika (tzw. proton wymienialny) Najczęściej takie protony dają sygnał rezonansowy rozmyty. Dla innych pochodnych 2,5-podstawionych estrem etylowym pirolu Cież [13] identyfikuje sygnał rezonansowy tego protonu przy ok. 9,5 ppm, jako bardzo rozmyty szeroki singlet o integracji 0,05.

Syntezę monoetyloestru kwasu 3,4-bis-(4-metoksyfenylo)-1*H*-pirolo-2,5-dikarboksyloвого opisali Gupton i inni [14]. Cytowani autorzy jako substrat zastosowali 2-trichloroacetylopirol i z wykorzystaniem reakcji krzyżowego sprzęgania Suzuki oraz formylowania Vilsmeiera w siedmiu etapach otrzymali pożądaną związek.

Nie znaleziono w literaturze opisu danych fizycznych tytułowego związku **6**.

Podsumowanie

Opisano otrzymanie nowej pochodnej pirolu, estru dietylowego kwasu 3,4-bis(4-metoksyfenylo)-1*H*-pirolo-2,5-dikarboksylowego, z wykorzystaniem opisanej metody utleniającej dimeryzacji odpowiedniej pochodnej azydkowej jako etapu kluczowego. Synteza składa się z sześciu etapów, jako substrat użyto aldehyd anyżowy. Ostatnie dwa etapy przedmiotowej syntezy, podstawienie atomu bromu anionem azydkowym i utleniająca dimeryzacja, wymagają dalszych badań w kierunku optymalizacji ich wydajności. Rozwiązanie tych problemów da możliwość wykorzystania tego podejścia konstruowania podstawionego pierścienia pirolu, do otrzymania zarówno alkaloidów pochodzenia morskiego jak i ich analogów.

3. Część eksperymentalna

3.1. Aparatura i materiały

W części eksperymentalnej zastosowano spektrometr FT-IR Thermo Scientific Nicolet IR200 z jednoobciovą przystawką; spektrometr NMR Bruker Avance II 300. Przesunięcia chemiczne w

widmach $^1\text{H-NMR}$ wyrażono w ppm w odniesieniu do tetrametylosilanu, a stałą sprzężenia J wyrażono w Hz. Pasma absorpcji ν_{max} w widmie IR podano cm^{-1} . Temperatury topnienia nie korygowano. Reagenty były dostępne komercyjnie, a rozpuszczalniki oczyszczano i osuszano zgodnie z opisem w literaturze, jeśli zachodziła konieczność [15].

3.2. Otrzymanie kwasu 3-(4-metoksyfenylo)akrylowego, 2

W kolbie okrągłodennej (o poj. 100 mL), zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, rozpuszczono aldehyd anyżowy, **1**, (6,88 g; 0,051 mol) i kwas malonowy (5,72 g; 0,055 mol), w pirydynie (30 mL). Następnie, do mieszaniny reakcyjnej dodano piperydynę (0,43 g; 5,05 mmol) i całość ogrzewano na łaźni olejowej w temperaturze 100°C przez 3 h. Postęp reakcji monitorowano metodą TLC. Po tym czasie i po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną wylano do zimnej wody (40 mL) i zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH ok. 2. Wytrącony surowy produkt **2** odsączono na lejku Büchnera i po wysuszeniu na powietrzu krystalizowano z metanolu. Otrzymano kwas **2** w postaci bezbarwnego krystalicznego osadu z wydajnością 86% i $t_{\text{t.}}=171-174^\circ\text{C}$ ($t_{\text{lit.}} = 173-175^\circ\text{C}$, [16]).

3.3. Otrzymanie kwasu 3-(4-metoksyfenylo)propionowego, 3

W kolbie okrągłodennej (o poj. 50 mL) rozpuszczono kwas **2** (1,00 g; 5,60 mmol) w metanolu (25 mL), dodano 10% Pd/C (0,05 g) i intensywnie mieszano, z użyciem mieszadła magnetycznego w atmosferze wodoru przez 3 h. Następnie, po odfiltrowaniu katalizatora z przesączu, odparowano rozpuszczalnik do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano produkt **3** w postaci zestalonej masy z wydajnością 92% i o $t_{\text{t.}}=97-100^\circ\text{C}$ ($t_{\text{lit.}}=101-102^\circ\text{C}$ (benzen-eter naftowy) [17]).

3.4. Otrzymanie 2-bromo-3-(4-metoksyfenylo)propionianu etylu, 4b

W kolbie dwuszyjnej (o poj. 100 mL) zaopatrzonej w pręt mieszający, chłodnicę zwrotną oraz wkraplacz z wyrównywaniem ciśnienia, umieszczono kwas 3-(4-metoksyfenylo)akrylowy, **3**, (4,00 g; 22,00 mmol), do którego wkraplano chlorek tionylu (3,93 g; 33,00 mmol) w temperaturze 80°C intensywnie mieszając. Po ok 2 h oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar chlorku tionylu, a następnie wkraplano brom (3,86 g; 24,00 mmol) przy intensywnym mieszaniu w temperaturze 80°C przez ok. 12 h. Następnie, mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury ok. 0°C (łaźni: woda-lód) i wkroplono bezwodny etanol (20 mL), po czym, całość ogrzewano przez 2 h w temperaturze 50°C , a następnie z mieszaniem pozostawiono na 24 h. Postęp reakcji monitorowano metodą TLC. Mieszaninę reakcyjną wylano do wody (20 mL). Warstwę wodną ekstrahowano eterem dietylowym (2x20 mL), połączone fazy organiczne przemyto 2% wodnym roztworem NaHSO_4 (20 mL), 3% wodnym roztworem NaHCO_3 (20 mL) i wodą (2x20 mL), suszono nad bezwodnym MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt **4b** w postaci ciemnobrunatnego oleju, który oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (eluent: $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 30:1) i otrzymano chromatograficznie czysty ester **4b** w postaci żółtego oleju z wydajnością 74% [18].

3.5. Otrzymanie 2-azydo-3-(4-metoksyfenylo)propionianu etylu, 5

W kolbie okrągłodennej (o poj. 100 mL) zaopatrzonej w pręt mieszający, rozpuszczono 2-bromo-3-(4-metoksyfenylo)propionian etylu, **4b**, (3,96 g; 14,00 mmol) w DMF-ie (40 mL), dodano azydek sodu (1,82 g; 28,00 mmol) i mieszano w temperaturze 65°C przez 4 h. Postęp reakcji monitorowano metodą TLC. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej wiano ją do zimnej wody (ochłodzonej w łaźni: woda-lód) (40 mL). Produkt ekstrahowano eterem dietylowym (4x25 mL), warstwę organiczną przemyto wodą (2x20 mL) i suszono nad bezwodnym MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika do sucha, otrzymano surowy produkt **5** w postaci oleju. Do dalszych transformacji oczyszczono go metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (eluent: $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 30:1). Otrzymano chromatograficznie czysty azydek **5** w postaci oleju z wydajnością 24%. Dane fizyczne produktu **5** zgodne z opisanymi dla niego w literaturze [19]. IR (ATR), ν : 2929, 2853, 2107, 1732, 1591, 1497.

3.6. Otrzymanie estru dietylowego kwasu 3,4-bis(4-metoksyfenylo)-1*H*-pirolo-2,5-dikarboksylowego, 6

W kolbie trójszyjnej (o poj. 250 mL), przepłukanej gazem obojętnym, argonem, rozpuszczono azydek **5** (0,79 g; 3,17 mmol) w suchym chlorku metylenu (40 ml) i ochłodzono do -96°C (N₂ciekły+aceton). Następnie, wkroplono czterochlorek tytanu (0,66 g; 3,49 mmol) i mieszano przez 20 minut, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodano trietyloaminę w chlorku metylenu (0,35 g; 0,25 mmol w 2 mL). Po ok. 10 minutach mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i pozostawiono na 24 h. Następnie, do mieszaniny reakcyjnej dodano nasycony wodny roztwór NH₄Cl (60 mL), rozdzielono fazy, fazę organiczną wysuszone nad bezwodnym MgSO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego i odparowaniu rozpuszczalnika do sucha, otrzymano produkt **6** w postaci oleju. Do analiz produkt oczyszczano metodą dwukrotnej chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (eluent: CHCl₃:MeOH 30:1 i cykloheksan:EtOAc, 9:1). Otrzymano produkt końcowy **6** o czystości 50% (oszacowane z widma ¹H-NMR).

¹H-NMR (300 MHz), (CDCl₃), δ: 7,32 (d, *J*=2,2, 2H, ArH); 7,08-7,00 (m, 3H, ArH), 6,78-6,72 (m, 3H, ArH); 4,05 (q, *J*=7,1, 4H, CH₂CH₃); 3,80 (s, 6H, 2xOCH₃); 1,17 (t, *J*=7,1, 6H, CH₂CH₃).

Podziękowania

Wyniki umieszczone w publikacji są częścią pracy magisterskiej, która została wykonana na Wydziale Chemii UJ pod opieką naukową dr hab. Dariusza Cieża w roku akademickim 2014/2015. Opiekun naukowy wyraził zgodę na ich publikację. Autorka składa podziękowania za pomoc Panu dr hab. D. Cieżowi. Obecnie Autorka jest słuchaczem pierwszego roku studiów doktoranckich przy Wydziale Chemicznym Politechniki Rzeszowskiej.

4. Literatura:

- [1] Fan H., Peng J., Hamann M. T., Hu J-F., *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264-287.
- [2] Boger D. L., Boyce Ch. W., Labroli M. A., Sehon C. A., Jin Q., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 54-62.
- [3] Li Q., Jiang J., Fan A, Cui Y., Jia Y., *Org. Lett.*, **2011**, *13*(2), 312-315.
- [4] Takamura K., Matuso H., Tanaka A., Tanaka J., Fukuda T., Ishibashi F., Iwao M., *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 2782-2788.
- [5] Gupton J. T., Miller R. B., Krumpke K. E., Clough S. C., Banner E. J., Kanters R. P. F., Du K. X., Keertikar K. M., Lauerman N. E., Solano J. M., Adams B. R., Callahan D. W., Little B. A., Scharf A. B., Sikorski J. A., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1845-1854.
- [6] Kudelko A., Jasiak A., *Synthesis*, **2013**, *45*, 1950-1954.
- [7] Patent EP2100895 A1, Takeda Pharmaceutical Company Limited, **2009**.
- [8] Robertson A., Philip D., Spencer N., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 11365-11384.
- [9] Cież D., Kalinowska-Tłuścik J., *Synthesis*, **2012**, *44*, 1736-1744.
- [10] Manis P. A., Rathke M. W., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4952-4954.
- [11] Starks C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 195.
- [12] Mąkosza M., *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1399-1403.
- [13] Cież D., *Org. Lett.*, **2009**, *11*(19), 4282-4285.
- [14] Gupton J. T., Telang N., Wormald M., Lescalleet K., Patteson J., Curry W., Harrison A., Hoerrner M., Sobieski J., Kimmel M., Kluball E., Perry T., *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 2738-2745.
- [15] Vogel A., *Preparatyka Organiczna* Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa **1984**.
- [16] Du Q., Zhang W., Ma H., Zhou B., Li Y., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3577-3584.
- [17] Schwenk E., Papa D., *J. Org. Chem.*, **1946**, *11*, 798-802.
- [18] Obushak N. D., Matiichuk V. S., Ganushchak N. I., Burlak Y. É., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1998**, *34*, 492-496.
- [19] Molina P., Ferneseda P. M., Sanz M. A., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2540-2544.

SYNTHESIS OF DIETHYL 3,4-BIS(4-METHOXYPHENYL)-1*H*-PYRROLE-2,5-DICARBOXYLATE , SEMI-SYNTHETIC ALKALOIDS FROM POLYCITONE, LAMELLARIN AND STORNIAMIDE

Summary:

Synthesis of a new building block of symmetrically substituted pyrrole derivative, which is useful intermediate in the synthesis of known alkaloids and their marine analogues, is described. The substrate is anisaldehyde, which in six steps with the use of Knoevenagel condensation, hydrogenation of the aliphatic double bond and the key titanium (IV)-mediated oxidative dimerization of 2-azidocarboxylic ester allows to obtain the title derivative.

Keywords: Knoevenagel condensation, reduction, oxidative dimerization, marine alkaloids.

Przesłano do redakcji: 09.12.2016

Przyjęto do druku: 22.03.2017