

SYNTEZY OLIWACYNY
SYNTHESIS OF OLIVACINE

Beata Tylińska¹, Aleksandra Redzicka²

¹ *Katedra i Zakład Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu*
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław
e-mail: beata.tylinska@umed.wroc.pl

² *Katedra i Zakład Chemii Leków Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu*
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław
e-mail: aleksandra.redzicka@umed.wroc.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Kondensacja 1-benzenosulfonylo-2-litoindolu z 4-formylopi-rydyną
2. Kondensacja indolu z ketalem
3. Synteza z indolu
4. Synteza z 1-(*tert*-butoksy)karbonyloindolu
5. Synteza z 1*H*-indolo-2-karboksylanu etylu

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr inż. Beata Tylińska ukończyła Wydział Chemii na Politechnice Wrocławskiej. Obecnie jest adiunktem w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2008 roku. Obecnie zajmuje się syntezą nowych pochodnych pirydo[4,3-*b*] karbazolu.

Dr Aleksandra Redzicka ukończyła Wydział Chemii na Uniwersytecie Wrocławskim. Obecnie jest adiunktem w Katedrze i Zakładzie Chemii Leków Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą związków o potencjalnej aktywności przeciwbólowej, przeciwnowotworowej i przeciwbakteryjnej.

ABSTRACT

Olivacine (1,5-methyl-6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole) is an isomer of ellipticine (5,11-dimethyl-6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole). Both of these heterocyclic compounds are carbazole derivatives, which exhibit broad spectrum of biological activity [1], especially as antineoplastic agents [2–9]. These four-ring heterocycles can be isolated from natural sources [10–16], or prepared synthetically. Chemical literature described more than 20 method of synthesis of olivacine [2, 17–34]. In this paper we described five selected syntheses of this alkaloid. In the first one this compound can be obtained during a multistep synthesis starting from 1-benzenesulfonyl-2-lithioindole [35]. A shorter method to get olivacine was the condensation of indole with an ethylene ketal [35]. Third synthesis starts from obtaining benzenosulfonyloindol from indole [37]. Another way starts from the synthesis of 1-(*tert*-butoxy)carbo-nyloindol [38]. Fifth method to get olivacine is the synthesis from the 1*H*-indole-2-carboxylate [39].

Keywords: synthesis, olivacine, pyrido[4,3-*b*]carbazole

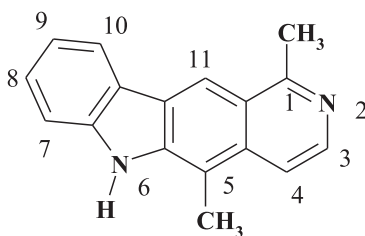
Słowa kluczowe: synteza, oliwacyna, pirydo[4,3-*b*]karbazol

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Boc	– (<i>tert</i> -butoksy)karbonylo (ang. (<i>tert</i> - <i>butoxy</i>) <i>carbonyl</i>)
Cbz	– (benzyloksy)karbonylo (ang. (<i>benzyloxy</i>) <i>carbonyl</i>)
Et ₃ B	– trietylo boran (ang. <i>triethylborane</i>)
TMG	– 1,1,3,3-tetrametyloguanidyna (ang. <i>1,1,3,3-tetramethylguanidine</i>)
IBX	– kwas 2-jodoksybenzoesowy (ang. <i>2-iodoxybenzoic acid</i>)
EG	– glikol etylenowy (ang. <i>ethylene glycol</i>)
LDA	– diizopropyloamidek litu (ang. <i>lithium diisopropylamide</i>)
HMPA	– heksametylofosforoamid (ang. <i>hexamethylphosphoramide</i>)

WPROWADZENIE

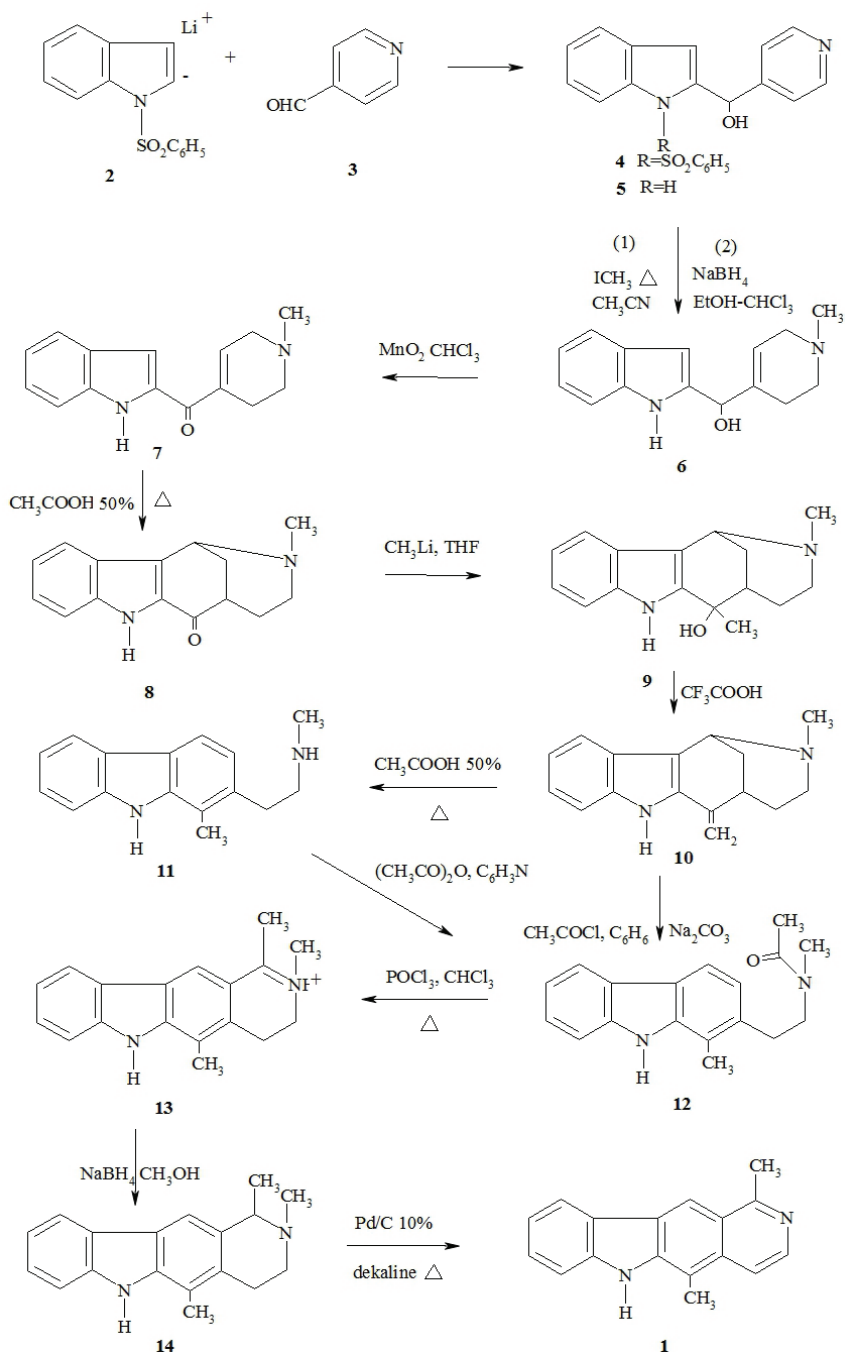
Oliwacyna **1** (1,5-dimetylo-6*H*-pirydo[4,3-*b*]-karbazol) jest pochodną karbazolu wykazującego szerokie spektrum działania biologicznego [1]. Kiedy 1966 roku wykryto właściwości przeciwnowotworowe [2–6] tego alkaloidu wzrosło zainteresowanie syntezą pochodnych tego związku. Po raz pierwszy oliwacynę **1** opisał Schmutz w 1958 roku, który wyizolował ją z kory i łądygi *Aspidosperma olivaceum* Müll. Arg., rośliny z rodziny Apocynaceae [10]. Później alkaloid ten otrzymano również z *Aspidosperma longepetiolatum* Kulm. [11] *Aspidosperma australe* Müll. Arg. [12] oraz *Tabernaemontana psychotrifolia* [13]. Strukturę związku określili Marini-Bettolo i Schmutz w 1959 roku [40], a potwierdził ją Ondetti [41]. Pierwszą syntezę oliwacyny **1** opisano w 1960 roku [17]. Kolejni badacze próbowali innych metod syntezy tego związku [2, 18–34]. W większości opisanych w literaturze metod syntezy oliwacyny, substratem wyjściowym do reakcji był indol bądź jego pochodne. Naukowcy modyfikowali sposoby otrzymywania tego alkaloidu w celu uproszczenia jego syntezy bądź zwiększenia wydajności związku finalnego.

**1**

- jasno żółte igły

- t. t. 317–325°C

W niniejszej pracy opisano pięć metod syntezy oliwacyny **1** wykazującej aktywność biologiczną. Przedstawione szlaki otrzymania indolowego alkaloidu nie zostały wcześniej ujęte w przeglądowych artykułach czy rozdziałach książek opisujących syntezy pirydokarbazoli.



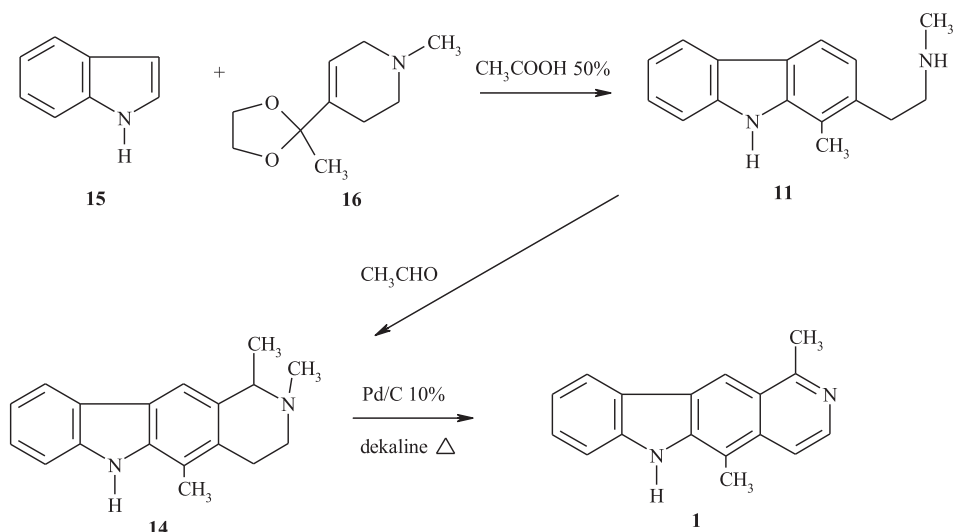
Schemat 1
Scheme 1

1. KONDENSACJA 1-BENZENOSULFONYLO-2-LITOINDOLU Z 4-FORMYLOPIRYDYNĄ

W 1981 roku Besselièvre i Husson [35] opisali syntezę oliwacyiny **1** (Schemat 1) rozpoczynając od kondensacji 1-benzenosulfonylo-2-litoindolu **2** z 4-formylopirydyną **3** w THF (wyd. 62%). Otrzymaną pochodną indolu **4** rozpuszczono w roztworze etanolu i 10N wodorotlenku sodu. Po 2 godzinach reakcji powstały indolo-2-yl-4-pirydokarbinol **5** (z wyd. 57%) poddano reakcji z borowodorkiem sodu. Otrzymany alkohol **6** utleniono MnO_2 , a następnie powstały indolo-2-yl-1,2,5,6-tetrahydro-1-metylo-4-pirydylo keton **7** poddano cyklizacji do związku **8**. Besselièvre przeprowadził powyższe etapy syntezy opierając się na publikacji Joule [36]. Powstałą pochodną indolu **8** poddano redukcji do alkoholu **9** stosując CH_3Li w THF. Odwodnienie związku **9** za pomocą CF_3COOH doprowadziło do otrzymania pochodnej **10**. Karbazol **11** powstał (z wyd. 90 %) podczas mieszania związku **10** w 50% kwasie octowym przez 24 godziny, który następnie poddano acylowaniu w mieszaninie bezwodnika kwasu octowego i pirydyny (w stosunku objętościowym 1:1) i otrzymano amid **12** (wyd. 95%). Tą samą pochodną otrzymano na drodze reakcji związku **10** z chlorkiem kwasu octowego w benzenie (z wyd. 95%). Związek **12** następnie poddano cyklizacji, otrzymując sól amoniową **13**. Redukcja przy użyciu $NaBH_4$ w temperaturze pokojowej doprowadziła do powstania guatambuiny **14** (z wyd. 72%). Finalną oliwacynę **1** otrzymano poddając aromatyzacji (\pm) guatambuinę (1,2,5-trimetylo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-pirydo[4,3-*b*]karbazol) **14** 10% palladem na węgłu w dekalinie (z wyd. 24%).

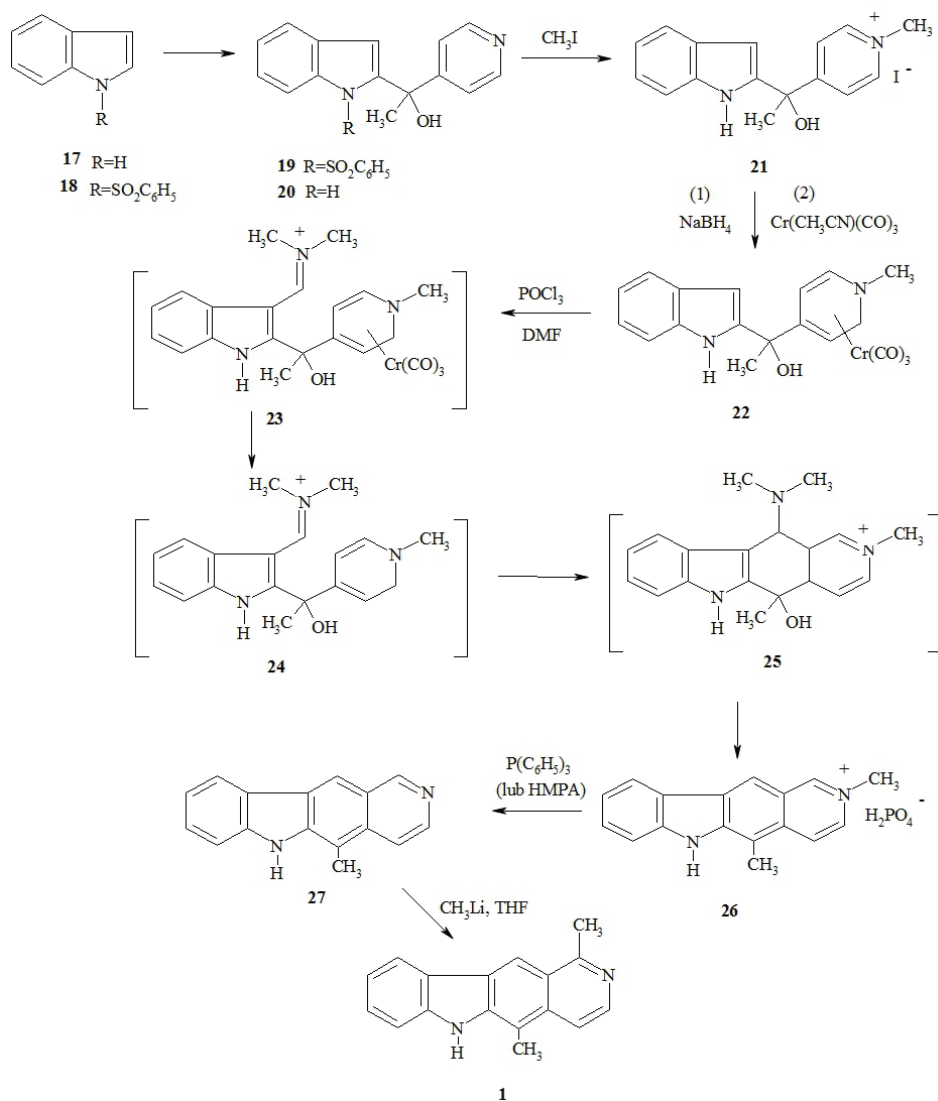
2. KONDENSACJA INDOLU Z KETALEM

W tej samej publikacji z 1981 roku [35] R. Besselièvre i H-P. Husson przedstawili trzyetapową syntezę oliwacyiny **1** (Schemat 2). Rozpoczęli od reakcji indolu **15** z ketalem **16** i otrzymali aminę **11** (wyd. 74%), którą rozpuścili w metanolu i dodali 10N HCl oraz aldehyd octowy. Powstałą (\pm) guatambuinę (wyd. 33%) aromatyzowali 10% Pd/C w dekalinie ostatecznie otrzymując oliwacynę **1** (wyd. 24%).



3. SYNTEZA Z INDOLU

Kutney i in. zaproponował syntezę oliwacyny **1** (Schemat 3) rozpoczynając od otrzymania benzenosulfonyloindolu **18** z indolu **17**. Związek **18** został poddany reakcji z 4-acetylopirydyną w atmosferze wodoru w temperaturze 0°C. Uzyskany alkohol **19** (z wyd. 65%) dodano do 2M metanolowego roztworu wodorotlenku sodu i otrzymano indolo-2-yl-1-(4-pirydylo)-etanol **20** (wyd. 72%), który po reakcji z CH_3I przekształcono w pochodną **21** (wyd. 89%). Pirydyniowa sól **21** została poddana reakcji z NaBH_4 w eterze, a następnie utworzono kompleks **22** (wyd. 56%) stosując $\text{Cr}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{CO})_3$, który po reakcji z odczynnikiem Vilsmeier'a (powstałego z DMF i POCl_3) dał związek **26**. Pochodną **26** poddano demetylacji fosforem trimetylu w DMF (lub HMPA) i otrzymano 5-metylo-6*H*-pyrido[4,3-*b*]karbazol **27** (wyd. 54%), który po reakcji z metylololitem w THF dał oliwacynę **1** (wyd. 54%) [37].

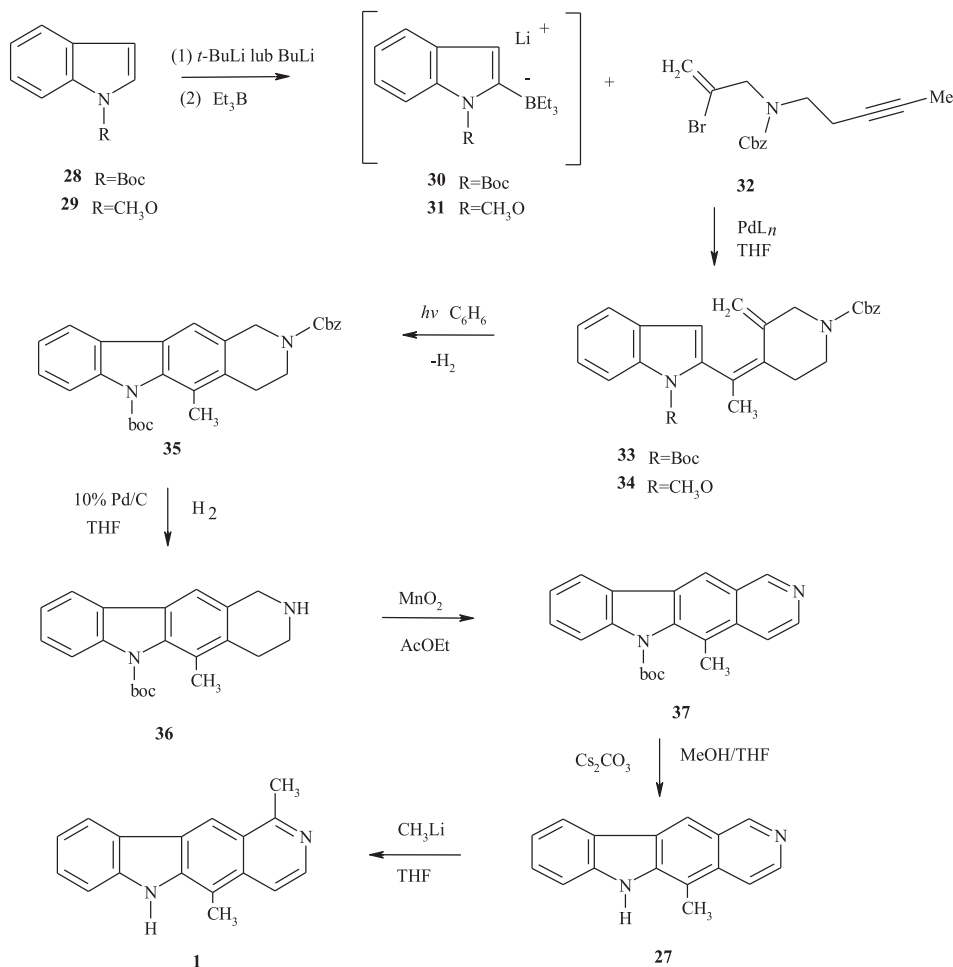


Schemat 3
Scheme 3

4. SYNTEZA Z 1-(*TERT*-BUTOKSY)KARBONYLOINDOLU

Kolejną syntezę oliwacyiny **1** opisali Isikura i in. w 2008 r. [38] (Schemat 4). Syntezę rozpoczął od otrzymania 1-[(*tert*-butoksy)karbonylo]-1*H*-indolo-2-ylboranu **30** (lub 1-metoksy-1*H*-indolo-2-ylboranu **31**) [32], który poddany reakcji z bromopochodną **32** prowadził do pochodnej **33** (lub **34**). Następnie w wyniku fotochemicznej reakcji w benzenie uzyskano karbazolową pochodną **35**, z której

została usunięta grupa benzyloksykarbonylowa za pomocą 10% Pd/C i otrzymano aminę **36** (wyd. 90%). Związek ten aromatyzowano stosując MnO_2 w octanie etylu i uzyskano pochodną pirydokarbazolu **37** (wyd. 60 %). Po usunięciu grupy (tert-butoksy)karbonylowej otrzymano 5-metylo-6*H*-pirydo[4,3-*b*]karbazol **27** (wyd. 55%). W reakcji metylowania metylolitem opisanej przez Kutney'a [37] ze związku **27** otrzymano oliwacynę **1** (wyd. 54%).

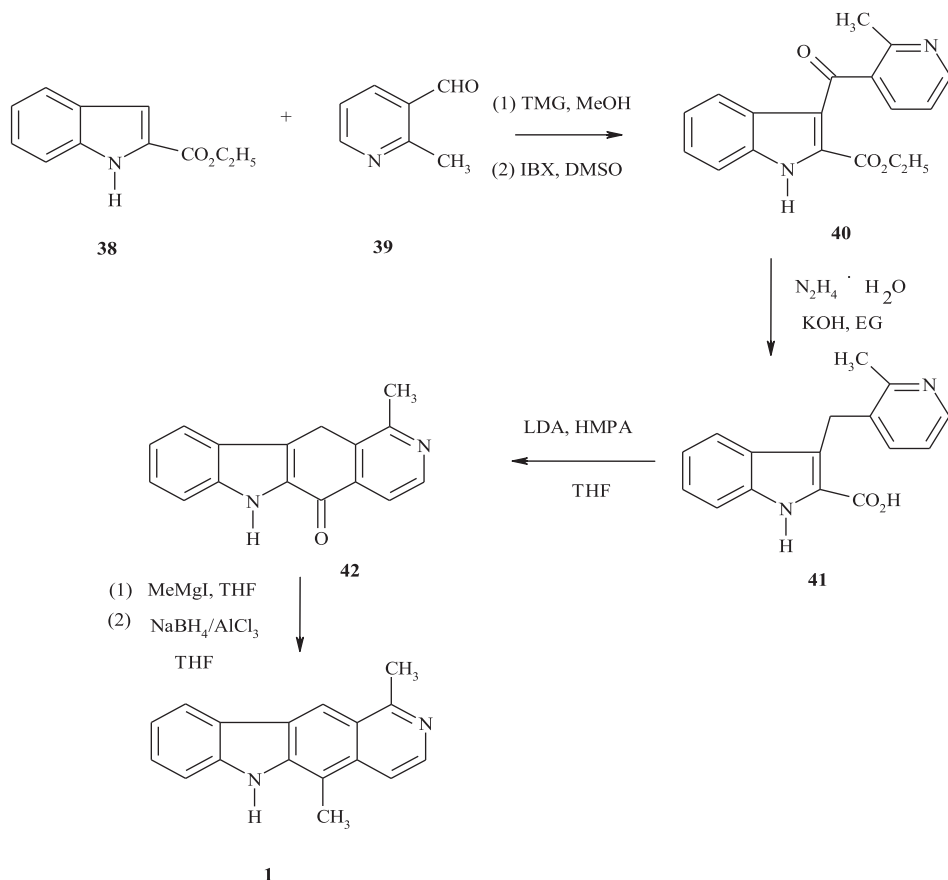


Schemat 4
Scheme 4

5. SYNTEZA Z 1*H*-INDOLO-2-KARBOKSYLANU ETYLU

Najnowszą metodę syntezy 1,5-metylo-6*H*-pirydo[4,3-*b*]karbazolu **1** opisali Ramkumar i Nagarajan (Schemat 5) [39]. Przeprowadzili oni reakcję 1*H*-indolo-

-2-karboksyланu etylu **38** z aldehydem pirydo-2-metylo-3-karboksyłowym **39** uzyskując keton **40** (wyd. 84%), który poddany redukcji Wolfa-Kishner'a doprowadził do otrzymania związku **41** (wyd. 89%). Następnie powstały **41** został ochłodzony do temperatury -78°C i zadany mieszaniną LDA/HMPA. Otrzymana pochodna **42** (wyd. 36%) została poddana reakcji z CH_3MgI w THF, a następnie redukcji $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$ (3:1). Oliwacynę **1** uzyskano z wydajnością 58%.



Schemat 5

Scheme 5

PODSUMOWANIE

Oliwacyna (1,5-dimetylo-6*H*-pirydo[4,3-*b*]-karbazol) jest izomerem eliptycyny (5,11-dimetylo-6*H*-pirydo[4,3-*b*]-karbazol). Te heterocykliczne związki są pochodnymi karbazoli, które wykazują szeroką aktywność biologiczną [1]. Obydwa alkaloidy posiadają właściwości przeciwnowotworowe [2–9]. Omawiane, cztero-

pierścieniowe związki heterocykliczne można otrzymać poprzez wyizolowanie ich z naturalnych substancji [10–16] lub na drodze syntetycznej. W literaturze opisanych jest około 20 szlaków syntetycznych oliwacyny [2, 17–34]. W niniejszej pracy przedstawiono pięć reprezentacyjnych syntez tego alkaloidu. W pierwszej opisanej syntezie związek ten otrzymano rozpoczynając wieloetapową syntezę od kondensacji 1-benzenosulfonylo-2-litoinдолu z 4-formylopirydyną [35]. Krótszą metodą otrzymania oliwacyny było rozpoczęcie od kondensacji indolu z ketalem [35]. Kolejną syntezę zapoczątkowało otrzymanie benzenosulfonyloindolu z indolu [37]. Innym sposobem jest synteza z 1-(*tert*-butoksy)karbonyloindolu [38]. Najnowszą metodą otrzymania oliwacyny była synteza z 1*H*-indolo-2-karboksylanu etylu [39] opisana w 2014 roku. Zainteresowanie tym alkaloidem i jego pochodnymi to nadal bardzo interesujący temat wynikający głównie z aktywności biologicznej oliwacyny.

PIŚMIENICTWO CYTOWANIE

- [1] B.Ch. Nandy, A.K. Gupta, A. Mittal, V. Vyas, *IJMASR*, 2014, **1**(1), 25.
- [2] C.W. Mosher, O.P. Crews, E.M. Acton, L. Goodman, *J. Med. Chem.*, 1966, **9**, 237.
- [3] H.P. Husso, R. Besselièvre, P. Potier, J.B. Le pecq, C. Paolletti, *Eur. Pat. Appl. EP*, 1981, 42438.
- [4] M. Maftouh, R. Besselièvre, B. Monsarrat, P. Lesca, B. Meunier, P. Husson, C. Paoletti, *J. Med. Chem.* 1985, **20**, 708.
- [5] G.W. Gribble, *The Alkaloids*, A. Brossi (Red.), Academic Press, New York 1990, str. 239.
- [6] K.L. Dalton, S. Demerac, B.C. Elmes, J.W. Loder, M.J. Swan, T. Teitei, *Aust. J. Chem.*, 1967, **20**, 2715.
- [7] C.N. Garbett, D.C. Graves, *Curr. Med. Chem.- Anti.-Cancer Agents*, 2004, **4**, 149.
- [8] M. Stiborová, J. Poljakowa, E. Martinková, L. Borek-Dohalská, T. Eckschlager, R. Kizek, E. Frei, *Interdiscip. Toxicol.*, 2011, **4**(2), 98.
- [9] L.K. Dalton, S. Demerac, B.C. Elmes, J.W. Loder, J.M. Swan, T. Teitei, *Aust. J. Chem.*, 1967, **20**, 2715.
- [10] J. Schmutz, F. Hunzicker, *Pharm. Acta Helv.*, 1958, **33**, 341.
- [11] G.B. Marini-Bettolo, P. Carvalho-Ferreira, *Rend. Ist Sup. Sanit.*, 1960, **23**, 68.
- [12] M.A. Ondetti, V. Deulofeu, *Tetrahedron Lett.*, 1959, **7**, 1.
- [13] M.C. Gorman, N. Neuss, N.J. Cone, J.A. Deyroup, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 1142.
- [14] S. Goodwin, A.F. Smith, E.C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 1903.
- [15] J.P. Cosson, M. Schmid, *Phytochemistry*, 1970, **9**, 1353.
- [16] C. Kan-Fan, B.C. Das, P. Potier, M. Schmid, *Phytochemistry*, 1970, **9**, 1351.
- [17] J. Schmutz, H. Wittwer, *Helv. Chem. Acta*, 1960, **43**, 793.
- [18] E. Wenkert, K.G. Dave, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 94.
- [19] R. Besselièvre, H.P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1976, **22**, 1873.
- [20] J. Bergman, R. Carlsson, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **19**, 24055.
- [21] J.P. Kutney, M. Noda, N.G. Lewis, B. Monteiro, D. Mostowicz, B.R. Worth, *Heterocycles*, 1981, **16**, 1469.
- [22] T. Naito, N. Iida, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc. Chem. Com.*, 1981, **2**, 44.
- [23] Y. Murakami, Y. Yokoyama, N. Okuyama, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 2189.
- [24] Y. Murakami, Y. Yokoyama, N. Okuyama, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **24**, 2189.
- [25] I. Hogan, P.D. Jenkins, M. Sainsbury, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 6505.

- [26] I. Hogan, P.D. Jenkins, M. Sainsbury, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 2943.
- [27] Y. Yokoyama, N. Okuyama, S. Iwadate, T. Momoi, Y. Murakami, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1990, **1**, 1319.
- [28] S. Hibino, E. Sugino, *J. Heterocycl. Chem.*, 1990, **27**, 1751.
- [29] Y. Yokoyama, N. Okuyama, S. Iwadate, T. Momoi, Y. Murakami, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1990, **1**, 1319.
- [30] J.E. Bäckvall, N.A. Plobeck, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4528.
- [31] R.J. Hall; J. Marchant; A.M.F. Oliveira-Campos, M.J.R.P. Queiroz, P.V.R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1992, **1**, 3439.
- [32] M. Ishikura, Y. Matsuzaki, I. Agata, N. Katagiri, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 13929.
- [33] N.S. Narasimhan, M. Gokhale, *J. Indian. Sci.*, 2001, **81**, 135.
- [34] Y. Miki, Y. Tsuzaki, H. Hibino, Y. Aoki, *Synlett.*, 2004, **12**, 2206.
- [35] R. Besselièvre, H.P. Husson, *Tetrahedron*, 1981, **37**, (Suppl. 1), 241.
- [36] A. Jackson, N.D.V. Wilson, A.J. Gaskell and J.A. Joule, *J. Chem. Soc. C.*, 1969, 2738.
- [37] J.P. Kutney, M. Noda, N.G. Lewis, B. Monteiro, D. Mostowicz, B. Wotrnh, *Can. J. Chem.*, 1982, **60**, 2426.
- [38] M. Ishikura, N. Takahashi, K. Yamada, T. Abe, R. Yanada, *Helvetica Chimica Acta*, 2008, **91**, 1828.
- [39] N. Ramkumar, R. Nagarajan, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 736.
- [40] G.B. Marini-Bettolo, J. Schmurz, *Helv. Chem. Acta*, 1959, **42**, 2146.
- [41] M.A. Ondetti, V. Deulofeu, *Tetrahedron*, 1961, **15**, 1-4, 160.

Praca wpłynęła do Redakcji 3 listopada 2015

