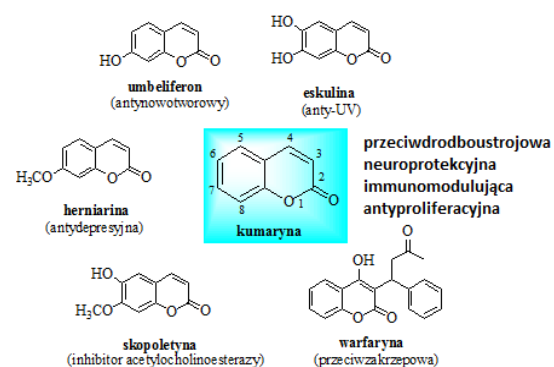


# Nowe Podejście do Syntezy C-3 Podstawionych Kumaryn: Efektywne Wykorzystanie L-Proliny jako Katalizatora w Reakcjach Kondensacji

Katarzyna Szwaczko i Mateusz Kowalski; Wydział Chemii, Katedra Chemii Organicznej i Krystalochemii UMCS, Lublin

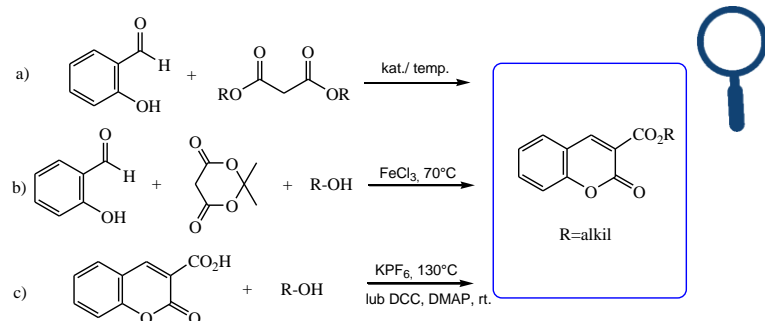
## Wprowadzenie

- Kumaryny to heterocykliczne metabolity wtórne roślin szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. Związki te mają kilka atrakcyjnych cech, takich jak niska masa cząsteczkowa, prosta budowa, wysoka biodostępność, dobra rozpuszczalność w większości rozpuszczalników organicznych i niska toksyczność [1]. Od wielu lat przykuwają uwagę naukowców oraz pełnią rolę wiodących cząstek w badaniach nad potencjalnymi lekami (Rvs. 1).



Rysunek 1

- Kwas kumaryno-3-karboxylowy i jego estry są ważnymi pochodnymi kumaryny oraz istotnymi intermediatami do syntezy bardziej złożonych cząstek. Są one łatwo dostępne z reakcji kondensacji salicylaldehydu ze związkami zawierającymi aktywną grupę metylenową oraz poprzez reakcję wieloskładnikową katalizowaną przez FeCl<sub>3</sub> z salicylaldehydami, kwasem Meldruma i alkoholami, (schemat 1a, 1b). Te związki można również otrzymywać z kwasu kumaryno-3-karboxylowego i alkoholi, używając DCC (N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu) z DMAP lub w obecności KPF<sub>6</sub> (heksafluorofosforanupotasu), (schemat 1c).



Schemat 1

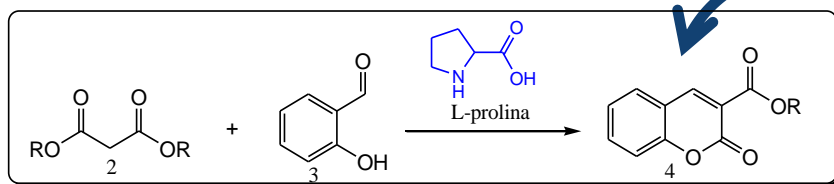
- Opisywane w literaturze metody syntezy C-3 podstawionych kumaryn nie są idealne ze względu na trudne warunki reakcji i wymagają użycia toksycznych i/lub drogich katalizatorów. Pochodne kumaryny są ważne dla przemysłu farmaceutycznego, więc opracowanie prostych, przyjaznych dla środowiska i tanich metod ich syntezy jest pożądane. Poszukując uniwersalnej i wygodnej metody syntezy kumaryn, zwróciliśmy uwagę na tradycyjną metodę ich otrzymywania poprzez kondensację Knoevenagela. Postanowiliśmy również zweryfikować potencjał katalityczny L-proliny w tej reakcji.

## Cel pracy

Celem pracy było opracowanie prostej, przyjaznej dla środowiska i taniej metody syntezy pochodnych kumaryny, poprzez zastosowanie kondensacji Knoevenagla z L-proliną jako katalizatorem, co umożliwiło uzyskanie C-3 podstawionych estrów kumaryny na wielogramową skalę bez konieczności oczyszczania chromatografią kolumnową.

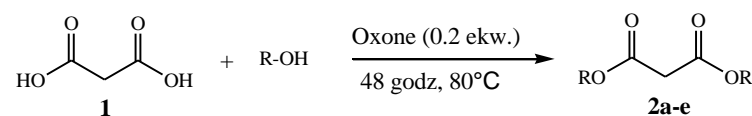
## Materiały i Metody

- Estry kwasu kumaryno-3-karboxylowego otrzymywano w reakcji kondensacji pochodnych malonianu z aldehydem salicylowym w obecności katalitycznych ilości L-proliny (schemat 2).



Schemat 2

- Odpowiednie estry kwasu malonowego (2) otrzymano w reakcji estryfikacji kwasu malonowego alkoholem katalizowanej Oxonem (schemat 3).



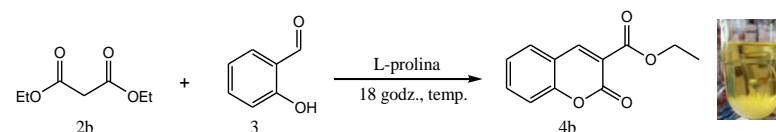
a; R = Me, 80%; b; R = Et, 87%; c; R = *i*-Pr, 58%; d; R = Bn, 70%; e; R = allyl, 60%

Schemat 3

- Estryfikację przeprowadzono w skali 10-gramowej (96,1 mmol kwasu malonowego, 1) w obecności co najmniej 3,0 ekw. odpowiedniego alkoholu w temp. 80°C i przez 48 godzin. Alkohol odgrywał zarówno rolę reagenta, jak i rozpuszczalnika w reakcji, podczas gdy Oxone w ilości 0,2 ekw. został użyty jako katalizator.

- Mieszaninę reakcyjną przemywano 5% roztworem NaHCO<sub>3</sub> a produkt ekstrahowano octanem etylu. Po oddestylowaniu nadmiaru alkoholu, czyste estry malonowe zostały wyizolowane z bardzo dobrą wydajnością (87-58%), a następnie zastosowane w syntezie kumaryny.
- Początkowo jako substraty w modelowej kondensacji katalizowanej L-proliną wybrano salicylaldehyd i malonian dietylu. Reakcję przeprowadzono w 20 ml fiolkach reakcyjnych zamkniętych aluminiowym korkiem typu silikon/PTFE. Rozpuszczalnikiem w reakcji był alkohol etylowy, natomiast jako katalizator zastosowano L-prolinę w ilości 10 mol%. W temperaturze 80°C i po 18 godzinach reakcja 2b z aldehydem salicylowym doprowadziła do wyizolowania czystej kumaryny 4b z wydajnością 94% (tabela 1, pozycja 5). W celu określenia optymalnych warunków reakcji, zbadano wpływ innych parametrów reakcji, takich jak dodatek rozpuszczalnika, temperatura i ilość katalizatora. Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Optymalizacja warunków reakcji kondensacji.

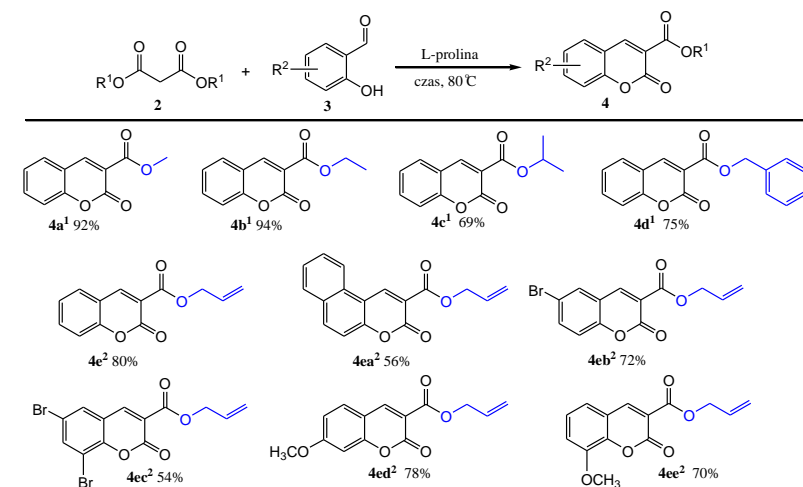


Lp	L-prolina (mol %)	Rozp.	Temp. [°C]	4b, [%]
1	0.5	EtOH	80	41
2	1.0	EtOH	80	80
3	5.0	EtOH	80	85
4	5.0	EtOH	80	87 <sup>2</sup>
5	10.0	EtOH	80	94
6	10.0	EtOH	RT	10
7	10.0	toluene	80	80
8	10.0	ACN	80	85
9	10.0	DMF	80	77
10	10.0	EtOH	60	88

- (1) Warunki reakcji: 3 (2.0 g, 16.3 mmol), 2b (1.05 ekw.), L-prolina, 18h; (2) Warunki reakcji: 3, 10.0 g (81.9 mmol), 2b (1.05 ekw.), L-prolina (5.0 mol%) 48 godz.; RT = temperatura pokojowa..

- Przy zastosowaniu 0,5 mol% L-proliny, produkt 4b uzyskano z wydajnością 41%, z kolei przy 1,0 mol% i 5,0 mol% proliny wydajności wynosiły odpowiednio 80% i 85%. Badano również wpływ innych rozpuszczalników, takich jak toluen, DMF i ACN. Reakcje w toluenie i DMF dały produkt z wydajnością 80% i 77%, natomiast w ACN wydajność wyniosła 85%. Preferowane jest użycie alkoholu jako rozpuszczalnika, choć ACN i toluen także są odpowiednie. W końcowej fazie zwiększono skalę reakcji pięciokrotnie. Począwszy od 10 gramów substratu w obecności dietylu malonianu i 5,0 mol% L-proliny, po 48 godzinach w 80°C czysta kumaryna 4b wykrystalizowała z mieszaniny poreakcyjnej z wydajnością 87%.
- Mając do dyspozycji zoptymalizowane warunki reakcji, zbadano aktywność różnych aldehydów salicylowych z estrami kwasu malonowego 2a-e (tabela 2).

Tabela 2. Reakcja kondensacji różnych estrów malonowych z aldehydem salicylowym (3).



- (1)Warunki reakcji: 3 (2.0 g), 2 (1.05 ekw.), L-prolina (10 mol%), 18godz.,80°C; (2)Warunki reakcji: 3 (2.0 g), 2 (1.05 ekw.), L-prolina (10 mol%), 48godz., 80°C.

Stwierdziliśmy, że zarówno nasycone, jak i nienasycone estry kwasu malonowego dawały pożądane produkty kondensacji 4. Najwyższe wydajności wyizolowanej kumaryny uzyskano dla malonianu dimetylu i malonianu dietylu, odpowiednio 92% i 94%. Ku naszemu zadowoleniu, dobre wydajności produktów uzyskano również w przypadku malonianu dibenzylu (75%) i malonianu diizopropylu (69%). W celu otrzymania kumaryno-3-karboxylanu allilu (4e) z zadowalającą wydajnością 80%, czas reakcji został wydłużony do 48 godzin. Następnie, różne strukturalnie salicylaldehydy poddano reakcji kondensacji z malonianem diallilu w obecności L-proliny. Niezależnie od charakteru elektronowego podstawnika w pierścieniu aromatycznym i zawady sterycznej, docelowe pochodne kumaryny otrzymano z dobrymi wydajnościami do 78%. Najniższe wydajności reakcji odnotowano dla 3,5-dibromobenzaldehydu i 2-hydroksy-1-naftaldehydu.

## Wnioski

- Opracowano wydajną metodę, również do syntezy na dużą skalę, do otrzymywania pochodnych estrów kwasu kumaryno-3-karboxylowych bez użycia drogich i toksycznych katalizatorów. W tym celu wykorzystano L-prolinę jako tani i komercyjnie dostępny odczynnik. Odpowiednie czyste produkty reakcji otrzymywano na drodze prostej krystalizacji, pomijając dodatkowe oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej. Należy zauważyć, że opisywana metoda była prosta w obsłudze, bardzo praktyczna i wydajna w przygotowaniu odpowiednich cząstek opartych na szkieletie kumaryny.

## Literatura

- [1] Srikrishna D., Godugu C., Dubey P.K., A Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, **2018**, 18, 113-141.  
[2] Vekariya, R.H.; Patel, H.D.. *Synth. Commun.*, **2014**, 44, 2756-2788.