

Chiralna ciecz jonowa na bazie n-(2-hydroksyetylo)pirolidyny i jej zastosowanie w reakcji Dielsa-Aldera

Marcin GANO*, Ewa JANUS – Instytut Technologii Chemicznej Organicznej, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2016, 70, 9, 503–508

Wprowadzenie

Pośród wielu możliwych zastosowań cieczy jonowych, stosowanie ich jako rozpuszczalników w syntezie organicznej i katalizie, w miejsce popularnych rozpuszczalników, jest szczególnie interesujące i przynosi wielokrotnie korzyści, w postaci zwiększenia wydajności, szybkości reakcji, selektywności, a także stwarza możliwości odzyskiwania i ponownego użycia zarówno cieczy jonowej, jak i katalizatora. Asymetryczna synteza jest jednym z ważniejszych obszarów chemii organicznej i w tym względzie chiralne ciecze jonowe stanowią ciekawą alternatywę dla chiralnych rozpuszczalników [1]. Oprócz nietłoczności i niepalności, ciecze jonowe charakteryzuje wysoki stopień uporządkowania, a specyficzne oddziaływania, w tym wiązania wodorowe i oddziaływania van der Waalsa z substratami, znacząco mogą wpływać na stan przejściowy reakcji. W przypadku zastosowania chiralnych cieczy jonowych, można więc oczekiwać przekazania chiralności na substraty.

Reakcja Dielsa-Aldera w normalnym układzie elektronowym reagentów jest reakcją, w której rozpuszczalnik ma istotny wpływ na jej wynik. Dotychczasowe badania tej reakcji w środowisku cieczy jonowych wykazały, że przede wszystkim oddziaływania dienofila z kationem cieczy jonowej [2], a w szczególności zwiększenie właściwości protonodonorowych kationu, znacząco zwiększa szybkość i stereoselektywność reakcji [3, 4]. Dlatego zlokalizowanie chiralności we fragmencie kationowym, z jednoczesną obecnością w kationie grup protonodonorowych, wydaje się szczególnie obiecujące dla kontroli asymetryczności w produkcie reakcji Dielsa-Aldera. Ponieważ jednak siła oddziaływań kationu z dienofilem zależy także od anionu cieczy jonowej, to połączenie takich kationów z anionami, będącymi słabymi zasadami, jest najbardziej pożądane. Przykładem takiego anionu jest anion bis(trifluorometylosulfonylo)imidkowy (NTf₂), który zapewnia także płynność cieczy jonowej w temperaturze pokojowej, a nawet poniżej.

Celem badań było wprowadzenie chiralnego podstawnika do atomu azotu pierścienia pirolidyny wraz z podstawnikiem hydroksyetylowym, zdolnym do utworzenia wiązania wodorowego i określenie wpływu otrzymanej chiralnej cieczy jonowej na przebieg reakcji Dielsa-Aldera wybranych reagentów. Chiralnym podstawnikiem w kationie była grupa (1R,2S,5R)-(-)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyl-1-oksymetylowa, otrzymana w oparciu o (-)-mentol. Dotychczas taki podstawnik został wprowadzony do azotu pierścienia imidazolu [5], pirydyny [6], a także w czwartorzędowych solach amoniowych [7].

Część eksperymentalna

Synteza chlorku N-(2-hydroksyetylo)-N-[(1R,2S,5R)-(-)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyl-1-oksymetylo]-pirolidyniowego, [M(2HEt)pyrr][Cl]

Do kolby okrągłodennej, o pojemności 250 ml, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, chłodnicę zwrotną, z umieszczoną na końcu rurką ze środkiem suszącym, wprowadzono 120 cm³ bezwodnego

eteru dietylowego. Intensywnie mieszając dodano 3,45 g (0,030 mola) N-(2-hydroksyetylo)pirolidyny oraz wkropiono 6,3 g (0,031 mola) eteru chlorometylowo-(1R,2S,5R)-(-)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyl-1-owego, otrzymanego wg [7].

Reakcję prowadzono przez 24 godziny w temp. 25°C. Produkt w postaci ciała stałego odsączono na lejku próżniowym i przemyto trzykrotnie porcjami po 20 cm³ eteru dietylowego. Następnie produkt krystalizowano z mieszaniny eter dietylowy/heksan i suszono w suszarce próżniowej w temp. 40°C przez 24 godziny. Wydajność chlorku N-(2-hydroksyetylo)-N-[(1R,2S,5R)-(-)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyl-1-oksymetylo]pirolidyniowego wynosiła 93%. Produkt posiadał temp. topnienia 112°C, a jego skręcalność właściwa [α]_D²⁰ wynosiła -63,9 (c = 1% (m/v) w MeOH). Widmo HRMS w trybie ESI⁺ oraz widma ¹H NMR i ¹³C NMR potwierdziły strukturę chlorku N-(2-hydroksyetylo)-N-[(1R,2S,5R)-(-)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyl-1-oksymetylo]pirolidyniowego.

HRMS (TOF MS ES⁺): wartość zmierzona 284,2591 (wartość obliczona dla C₁₇H₃₄NO₂: 284,2590).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 4,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 4,06 (br s, 2H); 3,86 (m, 4H); 3,70 (m, 2H); 3,53 (td, J = 10,59 Hz, 4,20 Hz, 1H); 2,31 (m, 2H); 2,14 (m, 3H); 2,04 (pent. d, J = 7,0 Hz, 2,60 Hz, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 1,32 (m, 1H); 0,99 (m, 2H); 0,93 (t, J = 6,6 Hz, 6H); 0,86 (td, J = 12,4 Hz, 3,4 Hz, 1H); 0,80 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ w ppm: 83,5; 81,0; 61,4; 60,7; 60,5; 56,1; 48,1; 40,4; 33,95; 31,2; 25,8; 22,7; 22,2; 22,1; 22,0; 21,0; 15,85.

Synteza bis(trifluorometylosulfonylo)imidku N-(2-hydroksyetylo)-N-[(1R,2S,5R)-mentoksymetylo]-pirolidyniowego, [M(2HEt)pyrr][NTf₂]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 cm³, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, umieszczono 9,6 g (0,03 mola) chlorku N-(2-hydroksyetylo)-N-[(1R,2S,5R)-(-)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyl-1-oksymetylo]pirolidyniowego oraz 40 cm³ wody destylowanej. Intensywnie mieszając dodano 8,61 g (0,030 mola) bis(trifluorometylosulfonylo)imidku litu rozpuszczonego w 4 cm³ destylowanej wody. Kolbę zamknięto korkiem i reakcję prowadzono przez 15 godzin w temp. 35°C, intensywnie mieszając na mieszadle magnetycznym. Następnie pozostawiono roztwór do rozdzielania faz i warstwę wodną odpipetowano. Do pozostałej w kolbie warstwy cieczy jonowej wprowadzono 20 cm³ wody dejonizowanej i intensywnie mieszano przez 1 godzinę, a następnie ponownie odpipetowano warstwę wodną. Operację przemywania warstwy organicznej i oddzielania warstwy wodnej powtórzono kilkakrotnie, aż w roztworze wodnym z przemycia nie stwierdzano obecności jonów chlorkowych (próba z AgNO₃). Otrzymany produkt, w postaci cieczy, suszono w temp. 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez 48 godzin. Bis(trifluorometylosulfonylo)imidek N-(2-hydroksyetylo)-N-[(1R,2S,5R)-(-)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyl-1-oksymetylo]pirolidyniowy otrzymano z wydajnością 90%. Jego gęstość wynosiła 1,3156 g/cm³ (w 23°C), współczynnik załamania światła n_D²⁰ = 1,4503, skręcalność właściwa [α]_D²⁰ = -56,9 (c = 1% (m/v) w MeOH) i temperatura zeszklenia T_g = -50,2°C. Temperatura początku rozkładu termicznego: 177°C.

*Autor do korespondencji:

Mgr inż. Marcin GANO, e-mail: marcin.gano@zut.edu.pl

Widmo HRMS w trybie ESI+ oraz widma ¹H NMR i ¹³C NMR potwierdziły strukturę bis(trifluorometylosulfonyl)imidku N-(2-hydroksyetylo)-N-[(1R,2S,5R)-mentoksymetylo]-pirolidyniowego.

HRMS (TOF MS ES+): wartość zmierzona 284,2592 (wartość obliczona dla C₁₇H₃₄NO₂: 284,2590).

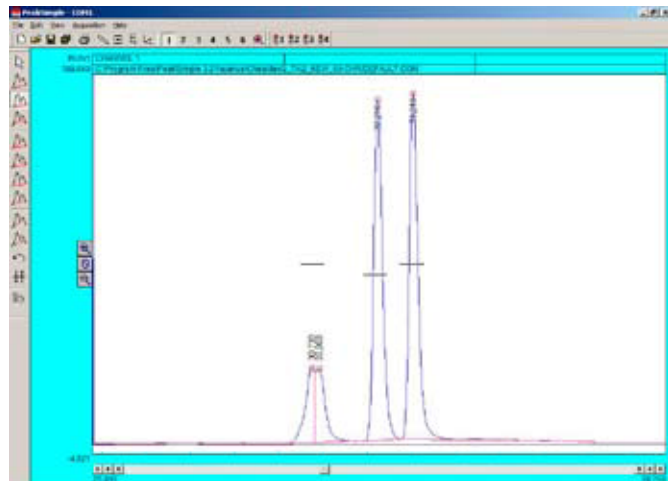
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 4,69 (d, J=7,12 Hz, 1H); 4,59 (d, J=7,12 Hz, 1H); 4,01 (br s, 2H); 3,62 (m, 4H); 3,50 (m, 3H); 2,24 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,67 (m, 2H), 1,40 (m, 1H); 1,32 (m, 1H); 0,99 (m, 2H); 0,93 (dd, J=6,8 Hz, 6H); 0,87 (m, 1H); 0,79 (d, J=6,96 Hz 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ w ppm: 122,9; 120,8; 118,7; 116,5; 84,2; 81,2; 60,8; 60,6; 60,5; 56,6; 48,0; 40,1; 33,9; 31,1; 25,8; 22,6; 22,2; 22,0; 21,8; 20,9; 15,5.

Sposób prowadzenia reakcji Dielsa-Aldera

W kolbce o pojemności 5 cm³, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczano katalizator (jeżeli był stosowany) i ciecz jonową [M(2HEt)pyrr][NTf₂]. Zawartość przepłukano argonem, kolbkę zamknięto silikonowym korkiem i umieszczono na mieszadle magnetycznym. Następnie, po rozpuszczeniu katalizatora, przez igłę wprowadzono dienofil i cyklopentadien i intensywnie mieszano w temp. 20°C.

Reakcję prowadzono przy równomolowej ilości dienofila i cieczy jonowej, natomiast stosunek cyklopentadienu do dienofila wynosił 2:1. Próbkę mieszaniny reakcyjnej pobierano w określonych odstępach czasu, ekstrahowano heksanem i ekstrakty heksanowe analizowano metodą chromatografii gazowej. Stosowano kolumny chromatograficzne: Rxi-17, CHIRALDEX G-TA i β-Dex. Przykładowy chromatogram, pokazujący rozdział stereizomerów produktu cykloaddycji na enancjomery przedstawiono na Rysunku 1. Na podstawie analizy chromatograficznej wyznaczano konwersję dienofila, stosunek *endo*:*egzo* i dla wybranych reagentów stosunek enancjomerów.

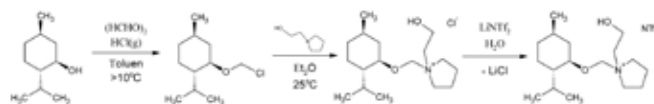


Rys. 1. Przykładowy chromatogram (fragment) obrazujący rozdział produktów reakcji cyklopentadienu z pent-1-en-3-onem na stereozomery i enancjomery

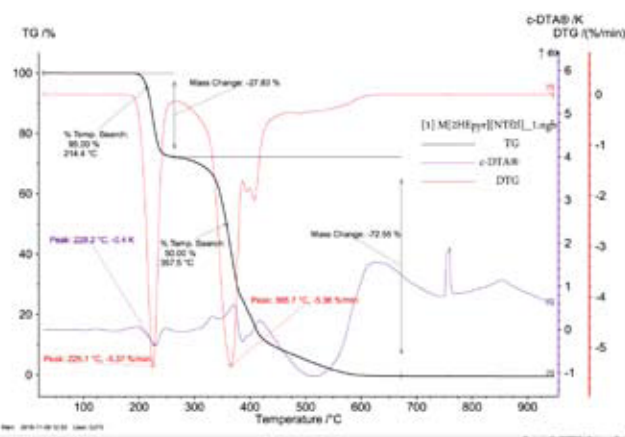
Wyniki badań i dyskusja

Chiralną ciecz jonową, bis(trifluorometylosulfonyl)imidku N-(2-hydroksyetylo)-N-[(1R,2S,5R)-(-)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyl-1-oksymetylo]pirolidyniowy, [M(2HEt)pyrr][NTf₂], otrzymano wychodząc z (-)-mentolu, jako substratu, zgodnie z zamieszczoną metodą. Zapis kolejnych reakcji przedstawiono na Rysunku 2.

[M(2HEt)pyrr][NTf₂] występuje w stanie płynnym w temperaturze pokojowej i przechodzi w stan szklisty w temp. -50,2°C. Charakteryzuje się wysoką trwałością termiczną – ekstrapolowana temperatura początku rozkładu wynosi 201,9°C. Ciecz ta ulega termicznemu rozkładowi w dwóch etapach, z których pierwszy ubytek masy odpowiada eliminacji grupy 2-izopropyl-5-metylocykloheksyl-1-oksymetylowej. Wyniki analizy termogravimetrycznej przedstawiono na Rysunku 3.



Rys. 2. Schemat syntezy bis(trifluorometylosulfonyl)imidku N-(2-hydroksyetylo)-N-[(1R,2S,5R)-(-)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyl-1-oksymetylo]pirolidyniowego



Rys. 3. Krzywe TG, DTG i c-DTA zarejestrowane dla chiralnej cieczy jonowej [M(2HEt)pyrr][NTf₂] (warunki analizy: tygiel z Al₂O₃; masa próbki 5 mg, zakres temperatur: 25°C ÷ 1000°C; 5°/min; N₂: 10 ml/min, powietrze: 25 ml/min)

Chiralną ciecz jonową [M(2HEt)pyrr][NTf₂] zastosowano w reakcji Dielsa-Aldera, jako rozpuszczalnik. Przeprowadzono reakcję cyklopentadienu z takimi dienofilami, jak: prop-2-enal (**1a**), (E)-but-2-enal (**1b**), (E)-pent-2-enal (**1c**), (E)-heks-2-enal (**1d**), 2-metylopent-2-enal (**1e**), pent-1-en-3-on (**1f**), 5-metyloheks-3-en-2-on (**1g**) (Rys. 4). Ciecz jonową użyto w ilości równomolowej do dienofila. Reakcje prowadzono bez lub w obecności kwasów Lewisa – Zn(OTf)₂ i Cu(OTf)₂, które użyto w stężeniu odpowiednio 1% i 0,1% molowych względem dienofila.



Rys. 4. Reakcja Dielsa-Aldera pomiędzy cyklopentadienem i różnymi dienofilami

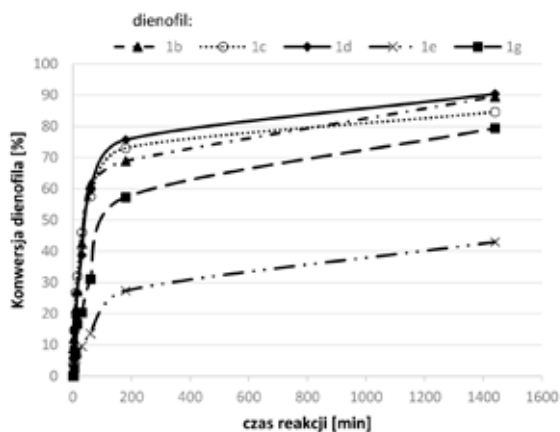
Tablica I

Konwersja dienofila i stosunek diastereoizomerów *endo*/*egzo* w reakcji Dielsa-Aldera pomiędzy cyklopentadienem i różnymi dienofilami

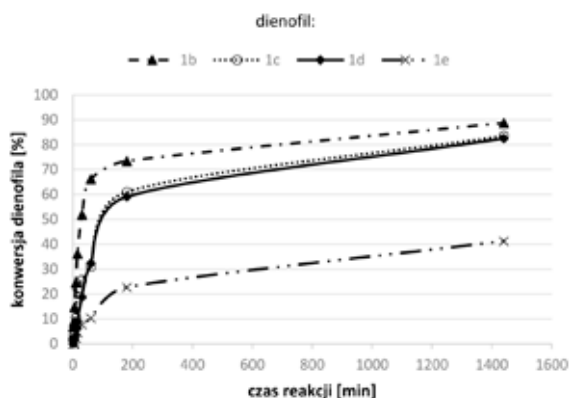
Dienofil	Czas reakcji	α, %	endo/egzo
1a	60 min	97	4,1
1b	24 h	32	3,4
1c	24 h	9	2,1
1d	24 h	8	2,1
1e	24 h	0	-
1f	30 min	95	5,0
1g	24 h	5	-

W środowisku cieczy jonowej, bez dodatku kwasu Lewisa (Tab. I), uzyskano wysokie konwersje, powyżej 90%, w przypadku prop-2-e-

nalu (**1a**) i pent-1-en-3-onu (**1f**), jako dienofila, natomiast umiarkowaną konwersję dla **1b**. Pozostałe dienofile wykazywały niewielką reaktywność w reakcji z cyklopentadienem, konwersje były mniejsze niż 10%. Stosunek stereoizomerów *endo/egzo* zależał od rodzaju dienofila i największą stereoselektywność uzyskano w reakcji cyklopentadienu z pent-1-en-3-onem (**1f**). Nieznaczne różnice powierzchni pików odpowiadających enancjomerycznym produktom, w przypadku dienofili **1f** i **1b**, wskazywały na brak indukcji chiralności w produkcie reakcji przez zastosowaną ciecz jonową. Reakcję cyklopentadienu z pent-1-en-3-onem (**1f**) przeprowadzono stosując ciecz jonową w ilości dwu- i trzykrotnie większej w stosunku do dienofila, jednak i tu nie obserwowano nadmiaru enancjomerycznego.



Rys. 5. Konwersja dienofila w reakcji Dielsa-Aldera z cyklopentadienem, w środowisku cieczy jonowej [M(2HEt)pyrrr][NTf₂] i w obecności Cu(OTf)₂ (0,1% mol/dienofil)



Rys. 6. Konwersja dienofila w reakcji Dielsa-Aldera z cyklopentadienem, w środowisku cieczy jonowej [M(2HEt)pyrrr][NTf₂] i w obecności Zn(OTf)₂ (1% mol/dienofil)

W kolejnym etapie, dla mniej reaktywnych dienofili, przeprowadzono reakcje z udziałem układów katalitycznych, które utworzono poprzez rozpuszczenie wybranych kwasów Lewisa w chiralnej cieczy jonowej. W początkowych próbach, zarówno Cu(OTf)₂ jak i Zn(OTf)₂ zastosowano w ilości 1% mol względem dienofila. Jednak w przypadku katalizatora miedziowego reakcja była bardzo gwałtowna i zmniejszono jego stężenie 10-krotnie. Zastosowanie kwasów Lewisa znacząco zwiększyło szybkość reakcji, co wskazywało na aktywność katalityczną wybranych soli metali w środowisku zastosowanej cieczy jonowej (Rys. 5 i 6). Konwersje dienofili **1b**, **1c** i **1d** sięgały ponad 80% w przypadku katalizatora miedziowego i cynkowego. Stosunek stereoizomerów produktu, *endo/egzo* nie zmienił się znacząco w odniesieniu do reakcji prowadzonej w samej cieczy jonowej i wynosił 2,6 w reakcji cyklopentadienu z **1b**, a 2,5 dla **1c** oraz 2,6 dla **1d**. Dienofil **1g** uzyskał, po 24 godzinach, konwersję 79% w obec-

ności Cu(OTf)₂ i 43% w obecności Zn(OTf)₂, a stosunek *endo/egzo* wyniósł odpowiednio 5,7 i 3,4. W reakcji **1e** z cyklopentadienem, w przypadku użycia każdego z kwasów Lewisa, uzyskano konwersje rzędu 40% i stwierdzano wyraźny nadmiar stereoizomeru *egzo* – stosunek *egzo/endo* wyniósł 11,5 z katalizatorem miedziowym i 9,5 z cynkowym. Analiza chromatograficzna z użyciem chiralnej kolumny nie wykazała jednak wyraźnego nadmiaru enancjomerycznego.

Wnioski

Zsyntezowano z wysoką wydajnością, chiralną ciecz jonową z anionem bistriflimidowym i kationem piroolidyniowym, zawierającym przy atomie azotu grupę hydroksyetylową oraz chiralny podstawnik, otrzymany w oparciu o naturalny (-)-mentol. Użycie tej cieczy w reakcji Dielsa-Aldera nie pozwoliło wprawdzie uzyskać nadmiaru enancjomerycznego, co wskazuje na zbyt niską indukcję asymetryczności przez wprowadzoną ciecz jonową, ale jest ona dobrym rozpuszczalnikiem zarówno kwasów Lewisa jak i substratów reakcji Dielsa-Aldera. W przypadku reakcji niższych ketonów i aldehydów z cyklopentadienem uzyskano wysokie konwersje bez dodatku katalizatora. W przypadku wyższych α,β -nienasyconych aldehydów i ketonów, wysokie konwersje gwarantowało zastosowanie układu katalitycznego złożonego z chiralnej cieczy jonowej i Cu(OTf)₂ lub Zn(OTf)₂. Dalsze nasze badania koncentrują się na tworzeniu kompleksów kwasów Lewisa z chiralnymi ligandami w środowisku chiralnej cieczy jonowej i ich użyciu w reakcji Dielsa-Aldera.

Badania zostały sfinansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2012/05/B/ST5/01689

Literatura

- Bica K., Gaertner P.: Eur. J. Org. Chem. 2008, 3235–3250.
- Nobuoka K., Kitaoka S., I M., Harran T., Ishikawa Y.: Phys. Chem. Chem. Phys. 2007, 9, 5891–5896.
- Janus E., Wróblewska E.: Przem. Chem. 2013, 92, 9, 1610–1613.
- Janus E., Goc-Maciejewska I., Łożyński M., Pernak J.: Tetrahedron Lett. 2006, 47, 4079–4083.
- Pernak J., Feder-Kubis J., Cieniecka-Roslonkiewicz A., Fischmeister C., Griffin S.T., Rogers R.D.: New J. Chem. 2007, 31, 879–892.
- Pernak J., Feder-Kubis J.: Tetrahedron Asym. 2006, 17, 1728–1737.
- Pernak J., Feder-Kubis J.: Chem. Eur. J. 2005, 11, 4441–4449.

Mgr inż. Marcin GANO ukończył Wydział Technologii Chemicznej na Politechnice Poznańskiej o specjalności Technologia Organiczna. Obecnie jest doktorantem na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie. Pracę doktorską wykonuje w Zakładzie Technologii Chemicznej Organicznej. Zainteresowania naukowe: synteza organiczna, zwłaszcza chiralnych cieczy jonowych, a także reakcja Dielsa-Aldera.

Dr hab. inż. Ewa JANUS ukończyła studia na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Szczecińskiej (1994). Stopień doktora nauk technicznych uzyskała w 1999 r., a doktora habilitowanego w 2014 r., dyscyplina: technologia chemiczna. Pracuje w Instytucie Technologii Chemicznej Organicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie. Tematyka badawcza: ciecze jonowe – synteza, właściwości i zastosowanie w technologii i syntezie organicznej.