

METODY SYNTEZY 2,2'-BIPYROLIDYNY

METHODS FOR THE SYNTHESIS OF 2,2'-BIPYRROLIDINE

Katarzyna Eichstaedt

*Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny, Katedra Chemii Organicznej,
ul. G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk
e-mail: kateichs@student.pg.gda.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Metody otrzymywania optycznie czynnej 2,2'-bipirolidyny
 - 1.1. Synteza 2,2'-bipirolidyny z (S)-(+)-2-pirolidynometanolu
 - 1.2. Synteza optycznie czynnej 2,2'-bipirolidyny z pirolu i 2-pirolidonu
 - 1.3. Synteza (S,S)-2,2'-bipirolidyny z kwasu D-winowego bądź D-mannitolu
 - 1.4. Otrzymywanie (R,R)-2,2'-bipirolidyny z (S)-N-1-fenyletyloaminy
 - 1.5. Otrzymywanie optycznie czynnej 2,2'-bipirolidyny na drodze fotodimeryzacji pirolidyny
 - 1.6. Synteza optycznie czynnej 2,2'-bipirolidyny w postaci pochodnej *t*-butoksykarbonylowej na drodze metatezy
 - 1.7. Synteza optycznie czynnej 2,2'-bipirolidyny w postaci pochodnej *N,N'*-bis- α -pikolinowej z wykorzystaniem bromku 3-[(1-etoksy)etoksy]propylomagnezowego

Podsumowanie

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

inż. Katarzyna Eichstaedt, studentka Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej na kierunku Technologia Chemiczna o specjalności Technologia Organiczna. W 2011 roku ukończyła studia I-szego stopnia z wyróżnieniem na kierunku Chemia uzyskując tytuł inżyniera. Uzyskała stypendium Grupy LOTOS S.A. na rok akademicki 2011/2012. Dyplom magisterski realizuje w Katedrze Chemii Organicznej, w zespole prof. dr hab. inż. T. Połońskiego.

ABSTRACT

Vicinal diamine derivatives form an interesting and significant class of organic compounds. They play an essential role as chelating agents and also as ligands for asymmetric synthesis. They are used in synthesis of biologically active substances and in supramolecular chemistry [1–11]. There has been published a great number of reviews concerning the application and synthesis of 1,2-diamines with special emphasis on their organic potential [1–11]. Without any doubt, chiral 2,2'-bipyrrolidine derivatives are representative family of these compounds. They have gained particular attention since they are widely used. A remarkably broad spectrum of synthetic exploration has been reported for these agents [4, 12–14].

This paper provides description of methods for the synthesis of chiral 2,2'-bipyrrolidine. There are only seven different approaches to obtain (*R,R*) or (*S,S*)-2,2'-bipyrrolidine, five from which take advantage of stereoselective synthesis steps [15–21]. Nevertheless, a method for the synthesis of amine-1, which connects low reagents price with low time-consuming and high yield have not been described yet. Thus, creation of a new strategy for an efficient synthesis of chiral 2,2'-bipyrrolidine is still a challenging topic of studies.

Keywords: 2,2'-bipyrrolidine, vicinal diamines, asymmetric synthesis, C_2 -symmetry

Słowa kluczowe: 2,2'-bipirolidyna, aminy wicynalne, synteza asymetryczna, symetria C_2

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

9-BBN	- 9-bora[3.3.1]bicyklononan
Ac	- grupa acetylowa
Bn	- grupa benzoilowa
Boc	- grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylowa
Bz	- grupa benzylowa
DEAD	- azodikarboksylan dietylu
DMDO	- dimetylodioksiran
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMPU	- 1,3-dimetylotetrahydropirydyn-2(1 <i>H</i>)-on
DMSO	- dimetylosulfotlenek
eqv	- równoważnik (ang. <i>equivalent</i>)
Et	- grupa etylowa
<i>i</i> -Pr	- grupa <i>izo</i> -propylowa
Me	- grupa metylowa
Ms	- grupa metanosulfonowa
OEE	- grupa 3-(1-etoksy)etoksylova
Ph	- grupa fenylova
PMB	- grupa <i>para</i> -metokstybenzylova
PPTS	- <i>p</i> -toluenosulfonian pirydyny
<i>t</i> -Bu	- grupa <i>tert</i> -butylowa
Tf	- grupa trifluorometanosulfonowa
TFA	- kwas trifluorooctowy
THF	- tetrahydrofuran
Tr	- grupa trifenylova
Ts	- grupa <i>p</i> -toluenosulfonowa

WPROWADZENIE

Diaminy wicynalne należą do obszernej grupy związków posiadających dwie grupy aminowe przyłączone do sąsiednich atomów węgla. Są to substancje bardzo zróżnicowane pod względem budowy jak i właściwości chemicznych. Można wśród nich znaleźć związki o nieskomplikowanym szkielecie tj. kwas 2,3-diaminopropionowy, jak i substancje o bardziej złożonej budowie przestrzennej np. biotyne, antybiotyki takie jak edeina, β -(metyloamino)-*L*-alaninę i wiele innych [1]. Ugrupowanie 1,2-diaminowe obecne jest w wielu związkach wykazujących aktywność biologiczną. W medycynie aminy wicynalne, w postaci kompleksów z platyną takie jak cisplatyna, czy *cis*-bis-neodekanaan-*trans*- R,R' -1,2-diaminocykloheksan platyny(II) stosowane są jako leki przeciwnowotworowe. *Cis*-*N*-(1-benzyl-2-metylopirolidyn-3-yl)-5-chloro-2-metoksy-4-metyloamino)benzamid i inne diaminy wykazują działanie antydepresyjne, antypsychotyczne i przeciwbólowe. A najnowsze badania dowodzą, że niektóre z 1,2-diamin łągodzą objawy arytmii serca i paraliżu [2, 3].

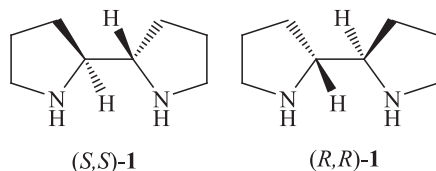
W syntezie organicznej 1,2-diaminy, głównie pochodne 1,2-diaminocykloheksanu, stanowią substraty w reakcjach prowadzących do otrzymywania związków heterocyklicznych i kryptandów [2, 3]. Optycznie czynne diaminy wicynalne wykorzystywane są również w syntezie asymetrycznej, jako katalizatory bądź ligandy. Na przykład Kobayashi pokazał, że dodatek odpowiedniej disulfonamidowej pochodnej diaminy powoduje podniesienie wydajności i enancjoselektywności reakcji tworzenia trójczłonowych układów cyklicznych Simmons-Smith'a z alkoholi alilowych [3]. Z kolei Corey wraz ze współpracownikami wykazał, że pochodna diaminoglinu jest efektywnym katalizatorem reakcji cykloaddycji Dielsa-Aldera [3]. Optycznie czynne 1,2-diaminy stosowane są również do rozdzielania mieszanin racemicznych i tak np.: (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksanu używa się do rozdzielania binaftoli [2]. Z innej strony diaminy wicynalne, posiadające ugrupowania chromoforowe np. w postaci grup trinitrofenylowych wykorzystywane są w badaniach stereochemicznych i stereogenicznych [4].

Obecnie znanych jest wiele metod pozyskiwania amin wicynalnych, wśród których warto wymienić:

- syntezę oparte na bezpośrednim przyłączeniu dwóch atomów azotu do alkenu [5],
- syntezę wykorzystujące jako substraty – dieny [6], 1,2-diole [7], α -aminoketony i aldehydy [8], związki karbonyłowe [10] lub β -aminoalkohole [11],
- aminację elektrofilową [9].

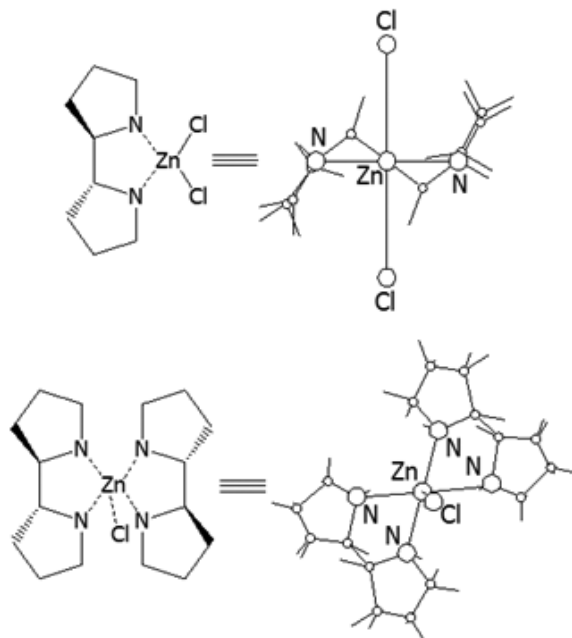
Przykładem diaminy wicynalnej jest 2,2'-bipiroolidyna – **1** (Rys. 1). Jest ona bezbarwną, oleistą cieczą o nieprzyjemnym zapachu. Działa drażniąco na skórę i oczy, może powodować zaburzenia w prawidłowym oddychaniu. Jest czuła na warunki atmosferyczne – wykazuje wrażliwość na tlen, jest higroskopijna i absorbuje CO₂ z powietrza. Ze względu na niestabilność trudno jest określić jej parametry fizykochemiczne. Literaturowa wartość skręcalności właściwej wynosi odpowiednio

– dla izomeru (*R,R*) $[\alpha]^{24}_D - 14,91$ (*c* 1,03; MeOH); dla (*S,S*) $[\alpha]^{24}_D + 14,82$ (*c* 1,01, MeOH) [16].



Rysunek 1. (*S,S*) i (*R,R*)-bipirolidyna – 1
Figure 1. (*S,S*) and (*R,R*)-bipyrrolidine – 1

Chiralna 2,2'-bipirolidyna jest diaminą z dwoma centrami asymetrii i jednym elementem symetrii – osią dwukrotną – C_2 . Oznacza to, iż obrót o 180° wokół tej osi sprowadza obiekt do położenia wyjściowego – cząsteczka nakłada się na siebie [22]. Cykliczne, pięciocłonowe diaminy wycynalne podczas reakcji układają się w ten sposób, że podstawnik na jednym atomie azotu leży w pozycji *trans* w stosunku do podstawnika na drugim atomie azotu. Przy takim ułożeniu każdy atom azotu staje się centrum o zdolności chelacyjnej, czego ilustrację stanowi struktura rentgenograficzna kompleksu jednego z enancjomerów 2,2'-bipirolidyny z $ZnCl_2$ (Ryc. 2).



Rysunek 2. Struktura rentgenograficzna kompleksów 2,2'-bipirolidyny z $ZnCl_2$ [15]
Figure 2. X-ray structures of the complexes formed between 2,2'-bipyrrolidine and $ZnCl_2$ [15]

Otrzymuje się go działając na czysty enancjomer diaminy **1** chlorkiem cynku w eterze dietylowym, przy czym należy pamiętać, że możliwe jest otrzymanie kompleksu w formie monomerycznej (diamina : cynk = 1 : 1) lub dimerycznej (diamina : cynk = 2 : 1), istniejącej dzięki silnej zasadowości jednostki pirolidynowej, mogącej zastąpić atom chloru atomem azotu z pierścienia. Obie formy krystaliczne przybierają charakterystyczną strukturę schodkową (Rys. 2), z tą różnicą, że forma monomeryczna posiada idealną symetrię C_2 , dzięki występowaniu czterokoordynacyjnego cynku, a dimeryczna przyjmuje geometrię bipiramidy trygonalnej z atomami azotu w pozycji aksjalnej i atomami chloru i azotu w pozycji ekwatorialnej [15].

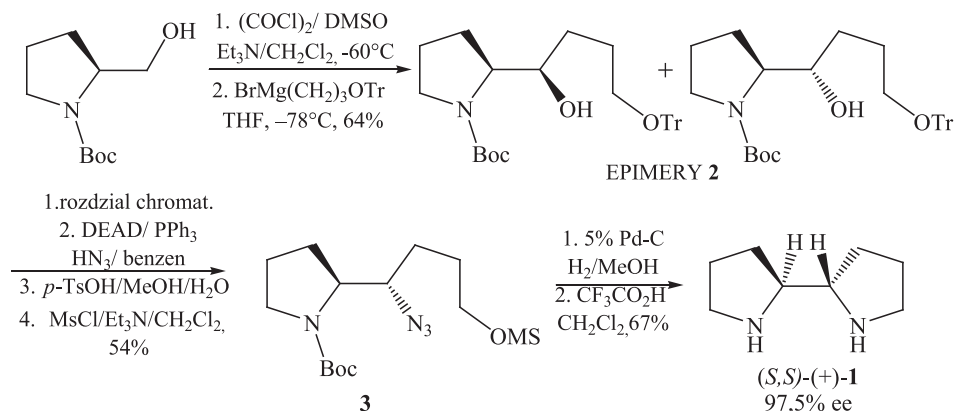
Taka geometria powoduje, że związek ten i jego *N*-podstawione pochodne są niezwykle interesujące i szeroko wykorzystywane w syntezie chemicznej, przede wszystkim jako chiralne ligandy [12, 13].

Obecnie znanych jest 7 różnych strategii otrzymywania chiralnej 2,2'-bipirolidyny. Dwie procedury prowadzą do powstania mieszaniny racemicznej, pozostałe pięć przeprowadza się na drodze syntezy asymetrycznej. Każda z opisanych niżej metod ma swoje zalety, ale żadna nie łączy pożądanej wydajności z niską ceną i/lub czasochłonnością. Z tego powodu obserwuje się poszukiwanie nowych ścieżek syntezy optycznie czynnej 2,2'-bipirolidyny i jej pochodnych. Jednocześnie ciągle odkrywane są nowe możliwości jej wykorzystania [14].

1. METODY OTRZYMYWANIA OPTYCZNIE CZYNNEJ 2,2'-BIPIROLIDYNY

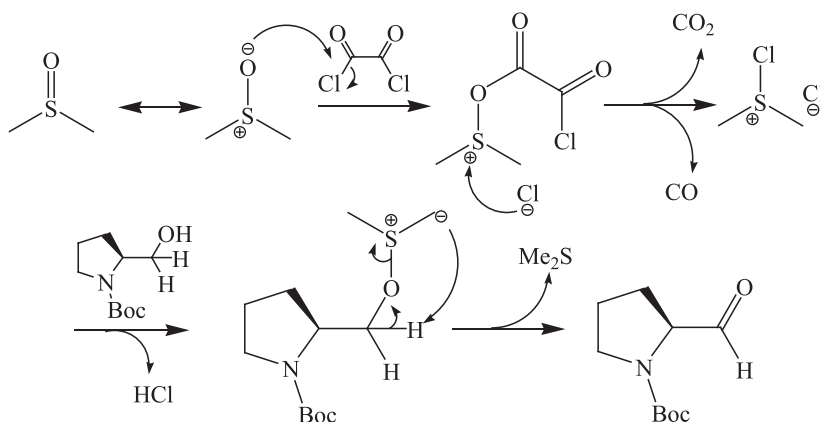
1.1. SYNTEZA 2,2'-BIPIROLIDYNY Z (S)-(+)-2-PIROLIDYNOMETANOLU

Po raz pierwszy optycznie czynną 2,2'-bipirolidynę **1** otrzymano z (S)-(+)-2-pirolidynometanolu na drodze kilkietapowej procedury przedstawionej na Schemacie 1 [17].



Schemat 1
 Scheme 1

Pierwszy etap opisywanej syntezy to utlenienie *N-t*-butoksykarbonylo-(*S*)-2-pirolidynometanolu do odpowiedniego aldehydu, przebiegające w warunkach reakcji utleniania Swerna [23, 24]. Polega ona na utlenieniu pierwszo- bądź drugorzędowego alkoholu do związku karbonylowego za pomocą chlorku oksalilu, dimetylosylfotlenku oraz zasady organicznej. W początkowym stadium reakcji Swerna reagują ze sobą chlorek oksalilu i DMSO dając chlorek alkoksylsulfoniowy, który następnie atakuje utleniany alkohol. W ten sposób powstaje jon alkoksylsulfoniowy, który zostaje zaatakowany przez zasadę tworząc odpowiedni ylid siarkowy. Ten z kolei w niskiej temperaturze (rzędu -78°C) rozpada się do odpowiedniego związku karbonylowego (Schemat 2).



Schemat 2
Scheme 2

Jako produkty uboczne reakcji powstają siarczek dimetylu, tlenek i dwutlenek węgla oraz chlorek trietyloamoniowy (w przypadku użycia trietyloaminy jako zasady organicznej).

W celu otrzymania pochodnej **2** (Schemat 1) do otrzymanej *N-t*-butoksykarbonylo-2-karbonylopirolidyny dodaje się związek magnezoorganiczny z chrońną grupą hydroksylową w THF. Reakcję prowadzi się w temperaturze -78°C , a otrzymane epimery **2** rozdziela się na drodze chromatografii kolumnowej.

Kolejny etap syntezy obejmuje reakcję Mitsunobu jednego z epimerów **2** z kwasem azotowodorowym wobec trifenylfosfiny i azodikarbonylu dietylu (DEAD) (Schemat 1) [26, 27] i prowadzi do otrzymania odpowiedniego aminoazydki. Autorzy [17] opisywanej procedury celowo unikali otrzymania azydki **3** bezpośrednio z azydki sodu, co wiązało się z wykorzystaniem wody jako rozpuszczalnika, której pozostałości uniemożliwiłyby wydajne przeprowadzenie kolejnych etapów syntezy.

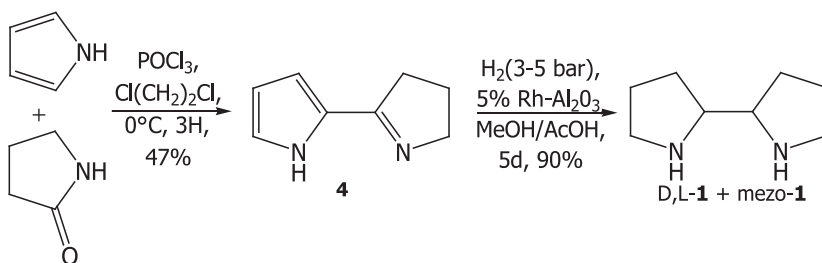
Następny krok procedury, przedstawionej na Schemacie 1 to otrzymywanie estru kwasu metanosulfonowego z produktu reakcji Mitsunobu. Związek ten uzyskuje się usuwając grupę tritylową za pomocą kwasu *p*-toluenosulfonowego, a następnie przeprowadzając estryfikację powstałego alkoholu za pomocą chlorku

mesyłu. Produkt finalny – (*S,S*)-(+)-bipirolidynę **1** otrzymuje się po redukcji związku **3** i następującym po niej usunięciu grup *t*-butoksykarbonylowych z atomów azotu (Schemat 1).

Pomimo niewielu etapów synteza jest mało wydajna – sumaryczna wydajność procesu wynosi 23%. Dodatkowo chcąc otrzymać enancjomer (*R,R'*)-(-)-**1** używa się bardzo drogiego (*R*)-(-)-2-pirolidynometanolu [17].

1.2. SYNTEZA OPTYCZNIE CZYNNEJ 2,2'-BIPIROLIDYNY Z PIROLU I 2-PIROLIDONU

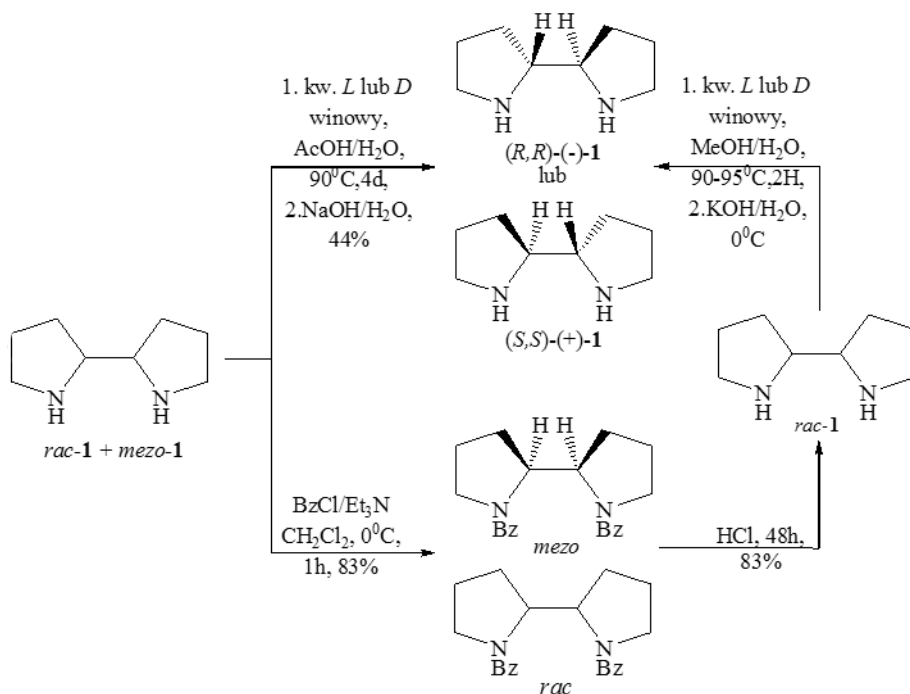
Kolejna metoda syntezy 2,2'-bipirolidyny opisana została przez Hiramę [17] i współpracowników w 1991 roku. Składa się ona z dwóch etapów (Schemat 3) i rozdziału otrzymanych izomerów na czyste enancjomery (Schemat 4). Pierwszy z nich polega na uzyskaniu 2-(1-pirolin-2-yl)pirolu w reakcji pirolu z γ -butyrolaktamem w obecności tlenochlorku fosforu. Notabene, syntezę tę Hirama opublikował już wcześniej, podając, że żądany produkt **4** uzyskuje się z wydajnością sięgającą 97% [18]. Drugi etap to katalityczne uwodornienie otrzymanego 2-(1-pirolin-2-yl)pirolu do 2,2'-bipirolidyny przy użyciu rodu osadzonego na tlenku glinu [28].



Schemat 3
Scheme 3

W wyniku opisanej przez nich procedury otrzymuje się jednocześnie mieszaninę racemiczną i formę *meso* 2,2'-bipirolidyny z 90% wydajnością.

Autorom publikacji [17] udało się oddzielić związek *meso*-**1** od mieszaniny racemicznej za pomocą chromatografii kolumnowej, dzięki różnicom w czasie retencji *N,N'*-dibenzoilowych pochodnych 2,2'-bipirolidyny. Związki te syntezowano działając na *DL*-**1** i *meso*-**1** chlorkiem benzoilu w obecności trietyloaminy (Schemat 4).



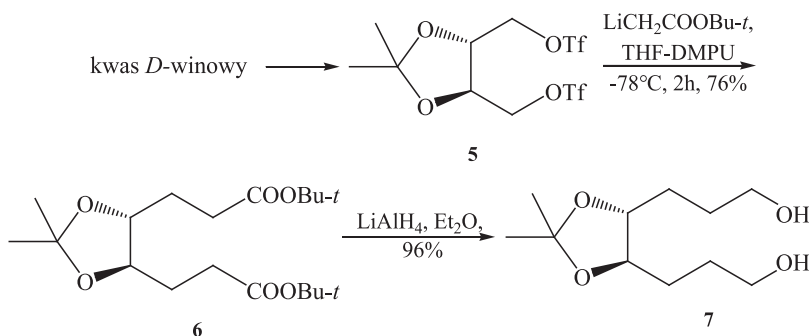
Schemat 4
Scheme 4

Po rozdziale chromatograficznym uzyskane benzoilowe enancjomery 2,2'-bipiperolidyny poddaje się hydrolizie kwasowej otrzymując *rac*-aminę **1** z 83% wydajnością. Optycznie czynne (R,R')-(–)-**1** i (S,S')-(+)-**1** otrzymuje się poprzez rozdzielanie *rac*-**1** za pomocą soli diastereomerycznych z użyciem kwasu winowego. Dodanie *L*-(+)-kwasu winowego do 75% metanolowego roztworu *rac*-**1** powoduje powstanie krystalicznej soli (R,R')-(–)-**1** i *L*-(+)-kwasu winowego, natomiast dodatek *D*-(-)-kwasu winowego do przesączu prowadzi do utworzenia drugiej krystalicznej soli (S,S')-(+)-**1** i *D*-(-)-kwasu winowego. W obu przypadkach chiralną diametę powolnieniu z kwasu winowego izolowano z 33% wydajnością. W trakcie prowadzonych badań okazało się, że alternatywną metodą pozyskania enancjomerycznych (R,R')-(–)-**1** i (S,S')-(+)-**1** jest bezpośrednie potraktowanie równomolowych ilości izomerów *DL*-**1** i *meso*-**1** kwasem winowym (0,5 equiv) w lodowatym kwasie octowym (1,0 equiv) (Schemat 4). W tym przypadku sól aminy (R,R')-(–)-**1** i *D*-(-) kwasu winowego otrzymano ze znacznie lepszą wydajnością, gdyż po dwukrotnej krystalizacji sięgała ona 44% [27].

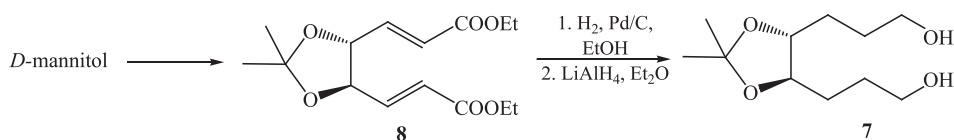
1.3. SYNTEZA (S,S)-2,2'-BIPIROOLIDYNY Z KWASU *D*-WINOWEGO BĄDŹ *D*-MANNITOLU

Odmianą metodę otrzymywania 2,2'-bipiroolidyny zaproponował Kotsuki i współpracownicy w 1995 roku. Jej innowacyjność w porównaniu do wcześniej opisanych procedur polega na wykorzystaniu optycznie czynnych substratów i przeprowadzeniu serii reakcji, w których na żadnym etapie syntezy nie powstają mieszaniny racemiczne, wymagające rozdziału [19].

Wyjściowym reagentem w syntezie 2,2'-bipiroolidyny, zaproponowanej przez Kotsuki'ego, jest związek **7**, który otrzymuje się z *D*-(-)-kwasu winowego lub *D*-(-)-mannitolu (Schemat 5 i 6).

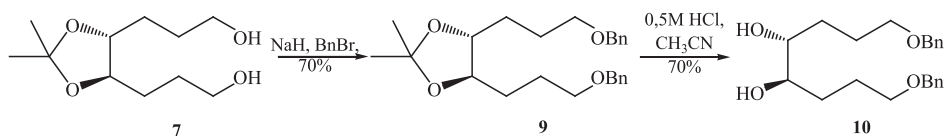


Do uzyskania związku **7** autorzy publikacji wykorzystali handlowo dostępną pochodną kwasu winowego **5**. Substrat ten w reakcji z litowanym octanem *tert*-butyłu dodanym z 2,5 molowym nadmiarem przekształca się w di-*tert*-butylo(4*R*,5*R*)-4,5-(izopropyl)dioksy-1,8-oktanol **6**, a ten z kolei redukowany jest za pomocą glinowodoru litu dając związek **7** (Schemat 5). Diol **7** otrzymuje się również w wyniku podwójnej redukcji handlowo dostępną pochodną mannitolu **8**. Pierwsza z nich obejmuje katalityczne uwodornienie wiązań nienasyconych, obecnych w związku **8**, a druga to redukcja ugrupowań estrowych za pomocą glinowodoru litu (Schemat 6).

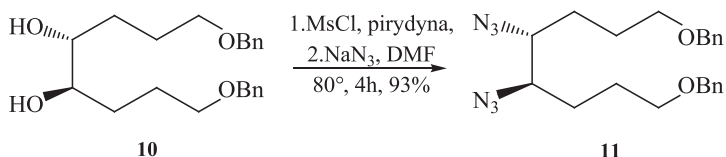


Po otrzymaniu pochodnej **7** przeprowadza się kolejno siedem reakcji, których kluczowe etapy polegają na wprowadzeniu atomów azotu w miejsce wycynalnych grup hydroksylowych i cyklizację związku do dwupięścieniowej diaminy – 2,2'-bipirolidyny.

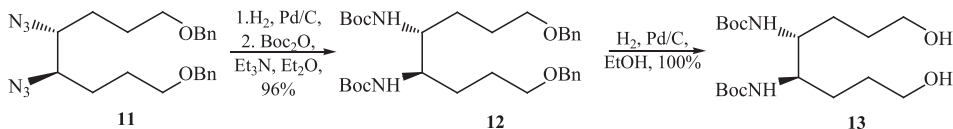
Pierwszą z nich jest reakcja diolu **7** z bromkiem benzylu w obecności wodoroku sodu, prowadząca do uzyskania eteru **9** (Schemat 7). Następna to zdjęcie acetalowej ochrony z reszt wodorotlenowych otrzymanego eteru **9** pod wpływem 0,5 M wodnego roztworu kwasu solnego (Schemat 7). Sumaryczna wydajność reakcji prowadzących do uzyskania diolu **10** wynosi 49%.



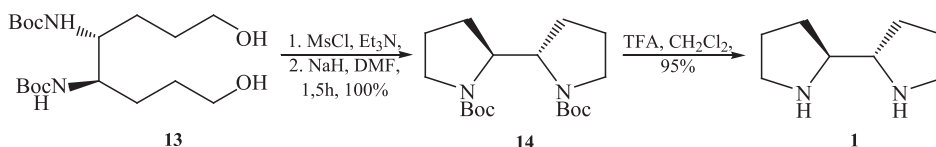
Dalszy etap jest kluczowy dla całej opisywanej syntezy. Obejmuje on wprowadzenie atomów azotu do cząsteczki związku **10** w reakcji substytucji nukleofilowej przebiegającej w podwyższonej temperaturze i prowadzącej do otrzymania wycynalnego diazydku **11** [29].



Następnie przeprowadza się ciąg reakcji, umożliwiających realizację finalnej cyklizacji, które obejmują kolejno redukcję związku **11** na katalizatorze palladowym, reakcję otrzymanej aminy wycynalnej z pirowęglańcem di-*t*-butoksykarbonylu, prowadzącą do otrzymania amidu **12** i redukcję otrzymanego związku **12** do (4*S*,5*S*)-4,5-di(*t*-butoksykarbonyloamino)-1,8-oktanodiolu **13** z wykorzystaniem katalizatora palladowego, zachodzącą ze 100% wydajnością (Schemat 9).



Zamknięcie pierścienia 2,2'-bipirolidyny realizowane jest poprzez przekształcenie związku **13** w jego pochodną estrową, która pod wpływem wodoroku sodu ulega cyklizacji dając związek **14** (Schemat 10). W ostatnim kroku usuwa się ochronne grupy *t*-butoksykarbonylowe z atomów azotu w związku **14** za pomocą kwasu trifluorooctowego, co prowadzi do otrzymania produktu finalnego (*S,S*)-2,2'-bipirolidyny **1**. Wydajności opisywanych reakcji wynoszą odpowiednio 100 i 95% (Schemat 10).



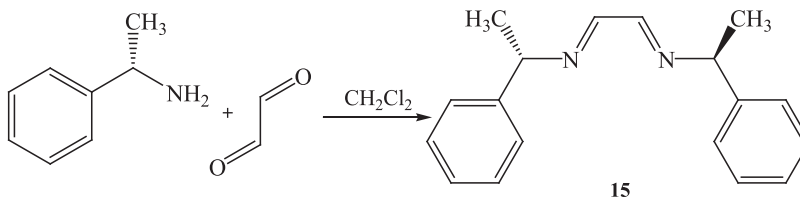
Schemat 10
Scheme 10

Optycznie czynną (*S,S*)-2,2'-bipirolidynę oczyszcza się z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej. Ze względu na niską stabilność produktu końcowego rozcieńczone frakcje zateża się na wyparce obrotowej z łaźnią lodową [19].

1.4. OTRZYMYWANIE (*R,R*)-2,2'-BIPIROLIDYNY Z (*S*)-1-FENYLOETYLOAMINY

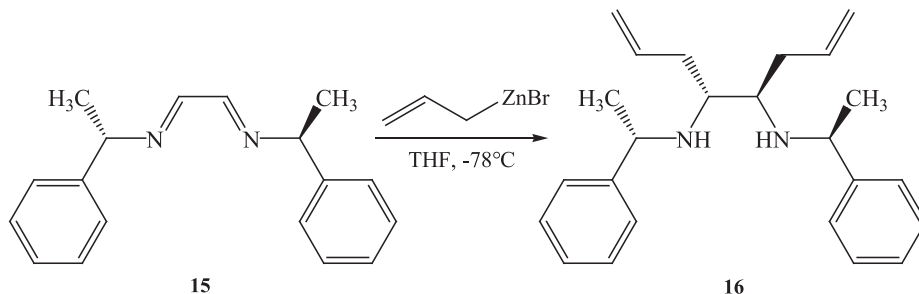
W 2000 roku prof. Alexakis wraz ze współpracownikami opublikował pracę dotyczącą enancjoselektywnej syntezy (*R,R*)-2,2'-bipirolidyny, przebiegającej w pięciu etapach [15]. Dwa pierwsze bazują na procedurze, którą jako pierwszy przedstawił Neumann [30], a później rozwinął Savoia [31] i współpracownicy z Uniwersytetu Bolońskiego.

Pierwszy krok opisywanej syntezy prowadzi do otrzymania chiralnego diazadienu **15** z (*S*)-1-fenyletyloaminy i 40% glioksalu (Schemat 11) [15]. *N,N'*-bis[(*S*)-1-fenyletylo]etanodiiminę **15** można również zsyntezować używając zamiast 40% glioksalu dihydratu trimeru glioksalu i siarczan sodu zamiast siarczanu magnezu, dzięki czemu osiąga się lepszą wydajność [31].



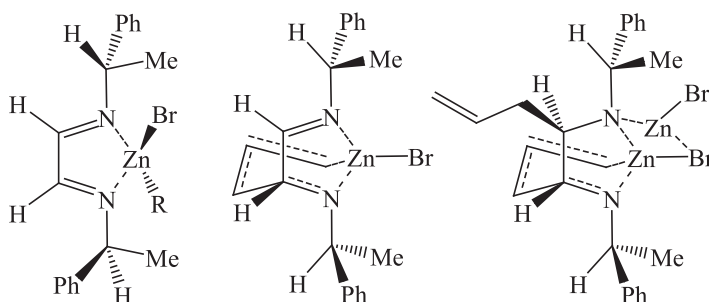
Schemat 11
Scheme 11

Następny etap to reakcja diastereoselektywnej addycji związku metaloorganicznego do diiminy **15** [31]. Do otrzymania *N,N*-bis[(*S*)-1-fenyletylo]-(*R,R*)-4,5-diamino-1,7-oktadienu **16** używa się powstający *in situ* bromek allilocynkowy, który uzyskuje się w reakcji zwyczajowo nazwanej reakcją Barbiera [33] (Schemat 12).



Schemat 12
Scheme 12

Stwierdzono, że związek **15** powstaje przez utworzenie sztywnego chelatu pomiędzy 1,4-heterodienem a atomem cynku (Rys. 3) [31].

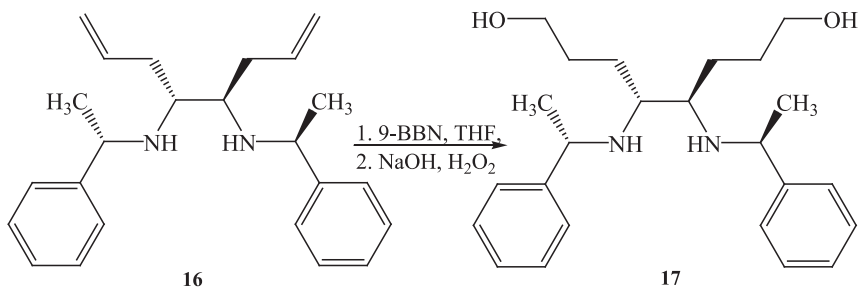


Rysunek 3. Produkty przejściowe prawdopodobnie powstające podczas reakcji diiminy **15** z bromkiem allilocynkowym [31]

Figure 3. Hypothetical transition structure for the reaction of diimine **15** with allylzinc bromide [31]

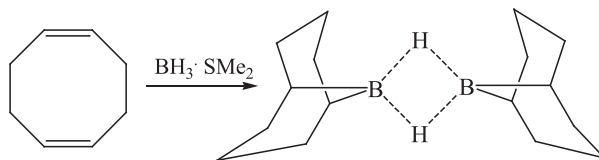
Opisany przebieg reakcji gwarantuje jej wysoką kontrolę steryczną. Natomiast wykorzystanie bardziej reaktywnego w porównaniu do bromku allilocynkowego, związku magnezoorganicznego prowadzi do otrzymania tego samego produktu z podobną diastereoselektywnością, jednak nakłada konieczność kontroli temperatury podczas reakcji na poziomie -78°C i dozowania reagentów małymi porcjami [31]. Wykazano również, że wydajność i diastereoselektywność tego typu reakcji zależy od czasu ich prowadzenia [34].

Kolejny etap syntezy (*R,R*)-2,2'-bipirolidyny opisanej przez Alexakis'a obejmuje borowodorowanie *N,N*-bis[(*S*)-1-fenyletylo]-1,2-etanodiiminy **16** za pomocą 9-borabicyklo[3.3.1]nonanu (9-BBN) i prowadzi do powstania *N,N*-bis[(*S*)-1-fenyletylo]-(*R,R*)-4,5-diamino-1,8-oktadiolu **17** (Schemat 13).



Schemat 13
Scheme 13

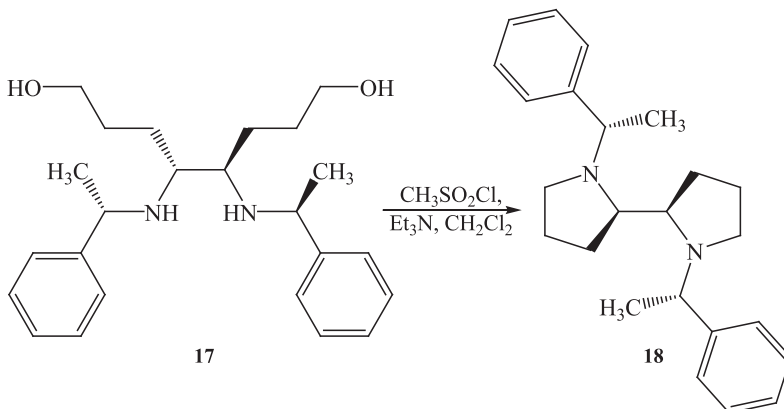
9-BBN wykorzystywany w syntezie otrzymuje się *in situ* z $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ i 1,5-cyklooktadienu w postaci dimeru (Schemat 14) [35, 36].



Schemat 14
Scheme 14

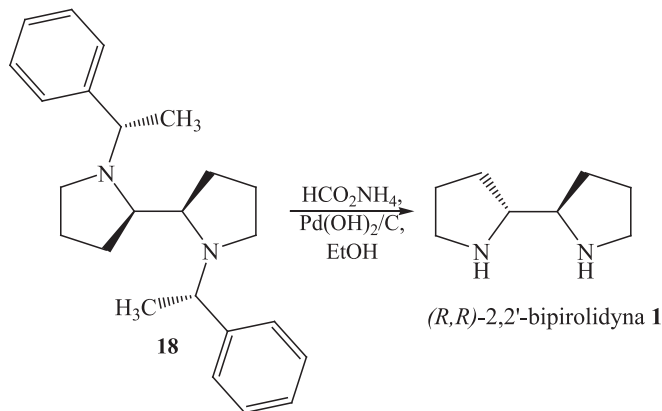
Przebieg tego etapu jest analogiczny do reakcji borowodorowania alkenów za pomocą diboranu $(\text{BH}_3)_2$, która obejmuje addycję borowodoru do wiązania podwójnego, a następnie jego hydrolizę za pomocą nadtlenku wodoru, przebiegającą w silnie zasadowym środowisku [37].

Przedostatni etap opisywanej sekwencji reakcji to cyklizacja diaminodiolu 17 pod wpływem chlorku mesyłu prowadząca do otrzymania *N,N'*-bis[(*S*)-1-fenyletylo]-(*R,R*)-2,2'-bipirolidyny 18 z 96% wydajnością (Schemat 15). Reakcja przebiega w ciągu 15 minut, a jej temperaturę utrzymuje się na poziomie 0°C.



Schemat 15
Scheme 15

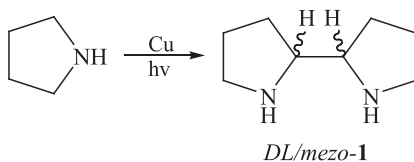
Ostatnim etapem syntezy jest hydrogenacja związku **18**. Przebiega ona z wykorzystaniem katalizatora Pearlmann'a, który jest efektywnym katalizatorem palladowym, selektywnie usuwającym grupy benzytowe i ich pochodne. Jako źródło wodoru w opisywanej reakcji wykorzystuje się mrówczan amonu (Schemat 16).



Uzyskany przez Alexakis'a i współpracowników surowy produkt **1** izolowany jest z mieszaniny reakcyjnej na drodze destylacji próżniowej. Wydajność otrzymywania związku finalnego w postaci bezbarwnej, oleistej cieczy wynosi 61% [15].

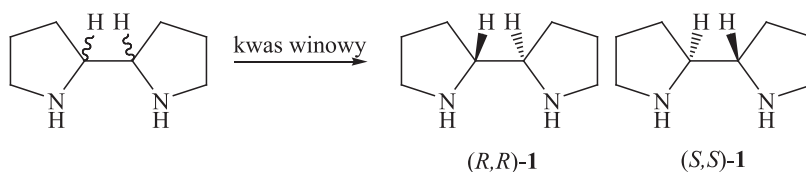
1.5. OTRZYMYWANIE OPTYCZNIE CZYNNEJ 2,2'-BIPIROLIDYNY NA DRODZE FOTODIMERYZACJI PIROLIDYNY

Pierwsza fotochemiczna synteza 2,2'-bipirolidyny opisana została w 2006 roku przez Danemark'a i współpracowników [16].



Reakcję dimeryzacji rodnikowej pirolidyny prowadzi się w fotoreaktorze. Po 7 dniach naświetlania wrzącej mieszaniny reakcyjnej światłem o długości fali 254 nm, emitowanym przez niskociśnieniową lampę rtęciową otrzymuje się mieszaninę *rac*-**1** i *mezo*-**1** (Schemat 17). Nieprzereagowaną pirolidynę oddziela się od produktu na drodze destylacji prostej, a rozdział *rac*-**1** i *mezo*-**1** przeprowadza się wykorzystując destylację próżniową. Wydajność otrzymywania mieszaniny *rac*-

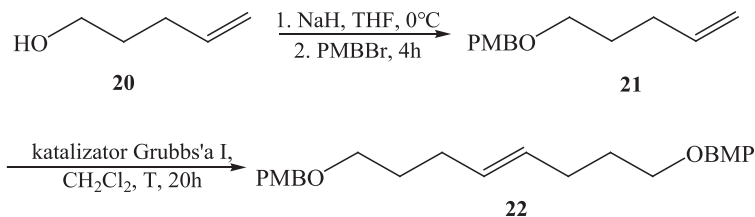
micznej 2,2'-bipiroolidyny wynosi 50%. *Rac*-2,2'-bipiroolidyna rozdzielana jest na czyste enancjomery za pomocą soli diastereomerycznych przy użyciu optycznie czynnego kwasu winowego (Schemat 18) [16], analogicznie jak opisano w punkcie 1.2.



Schemat 18
Scheme 18

1.6. SYNTEZA OPTYCZNIE CZYNNYJ 2,2'-BIPIROOLIDYNY W POSTACI POCHODNEJ *T*-BUTOKSYKARBONYLOWEJ NA DRODZE METATEZY

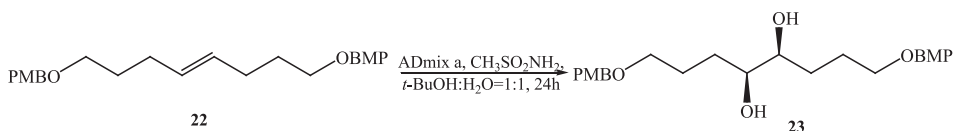
Opisana w 2009 roku przez Keller'a, Gresser'a i Wales'a metoda syntezy optycznie czynnej 2,2'-bipiroolidyny zakłada otrzymanie aminy **1** wykorzystując tanie i łatwo dostępne substraty [20]. Kluczowe etapy tej procedury opierają się na otrzymaniu symetrycznych alkenów w reakcji metatezy [38] oraz na ich asymetrycznym dihydroksylowaniu w reakcji Sharpless'a [39]. Zgodnie ze Schematem 19 pierwszy etap syntezy to reakcja 4-penten-1-olu **20** z bromkiem *p*-metoksybenzylu, prowadząca do otrzymania związku **21**, który z kolei poddany działaniu katalizatora Grubbs'a tworzy symetryczny alken – 1,8-di(*para*-metoksybenzyl)-4-okten **22** (Schemat 19).



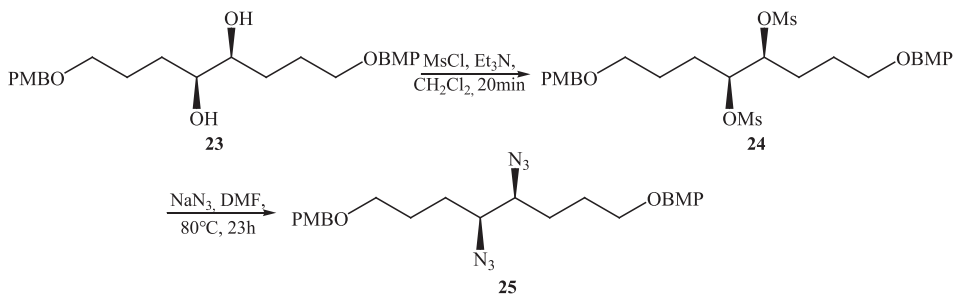
Schemat 19
Scheme 19

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów [20] okazało się, że obecność grupy *p*-metoksybenzylowej w związku **21** wpływa korzystnie na stereoselektywność i wydajność reakcji powstawania wiązania podwójnego w związku **22**. Jako produkt uboczny reakcji Grubbs'a powstaje styren (w ilościach nieprzekraczających 5% produktu głównego). Następny etap syntezy obejmuje strategię opracowaną przez Sharpless'a i dotyczy addycji grup wodorotlenowych do wiązania podwójnego za pomocą odczynnika hydroksylującego znanego pod nazwą handlową ADMIX. Odczynnik ten zawiera osmian potasu $K_2OsO_2(OH)_4$ (będący źródłem czterotlenku

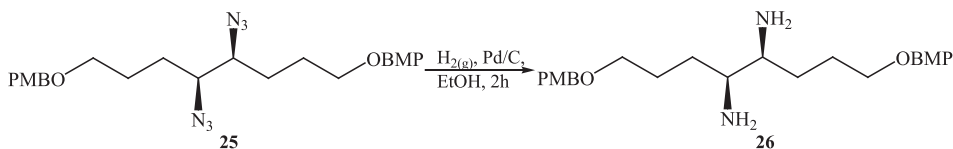
osmu), żelazycyanek potasu (stanowiący wtórny utleniacz) oraz węglan potasu. Obecnie na rynku dostępne są dwie jego odmiany – ADmix α i β , różniące się składem chemicznym [40, 41]. W swojej syntezie autorzy wykorzystali obie, przy czym otrzymując (*R,R*)-2,2'-di(*t*-butoksykarbonylo)pirolidynę użyli ADmix α , a (*S,S*)-2,2'-di(*t*-butoksykarbonylo)-pirolidynę odmianę β (Schemat 20).



Atomy azotu niezbędne do utworzenia finalnego produktu wprowadza się do związku **23** w dwóch etapach (Schemat 21). W pierwszej kolejności związek **23** poddaje się działaniu chlorku kwasu metanosulfonowego otrzymując diester **24**, który z kolei przekształca się w związek **25** za pomocą azydku sodu w reakcji S_N2 .

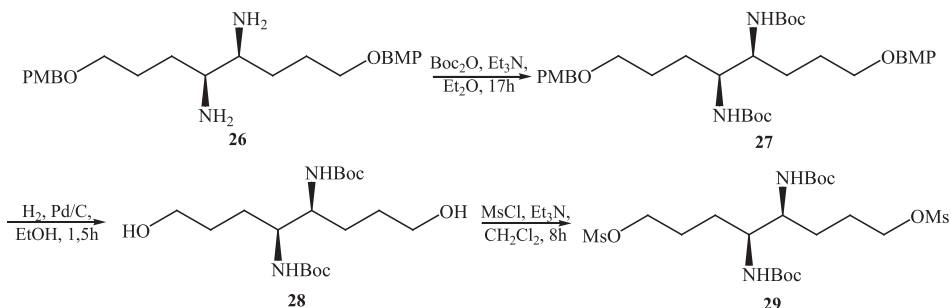


Redukcja pochodnej diazydowej **25** (Schemat 22) wodorem w obecności paladalu osadzonego na węglu prowadzi do otrzymania diaminy **26** i zachodzi bez usunięcia grup *para*-metoksybenzylowych.



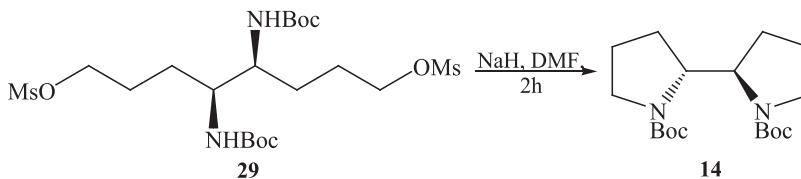
Dalsza ścieżka syntezy będzie przez związek **29** (Schemat 23) otrzymany w ciągu reakcji obejmujących: ochronę grup aminowych w pochodnej **26** za pomocą (Boc)₂O (pirowęglanu di-*tert*-butoksykarbonylu), usunięcie zabezpieczeń *para*-me-

toksybenzylowych na drodze katalitycznego uwodornienia oraz estryfikację otrzymanego diolu **28** za pomocą chlorku mesylu.



Schemat 23
Scheme 23

W omawianej metodzie produkt końcowy (*R,R*)-2,2'-bis(*t*-butoksykarbonylo)-2,2'-bipirolidynę **14** uzyskuje się w wyniku reakcji cyklizacji związku **29** pod wpływem wodorku sodu (Schemat 24).



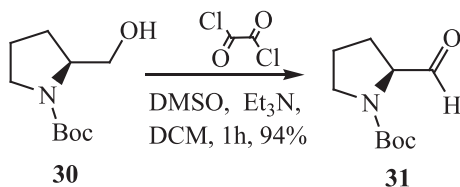
Schemat 24
Scheme 24

Drugi z izomerów 2,2'-bipirolidy – (*S,S*)-2,2'-**14** można otrzymać w wyniku analogicznej syntezy, z tym, że w reakcji przekształcenia alkenu **22** w diol **23** (Schemat 20) należy zamiast ADmix α użyć jego odmianę β . Wykorzystując opisywaną procedurę [20] otrzymuje się (*R,R*)-2,2-bis(*t*-butoksykarbonylo)-2,2'-bipirolidynę **14** z 62% wydajnością, podczas gdy (*S,S*)-2,2'-**14** z wydajnością sięgającą 76%.

1.7. SYNTEZA OPTYCZNIE CZYNNEJ 2,2'-BIPIROLIDYNY W POSTACI POCHODNEJ *N,N'*-BIS-A-PIKOLINOWEJ Z WYKORZYSTANIEM BROMKU 3-[(1-ETOKSY)ETOKSY]PROPYLOMAGNEZOWEGO

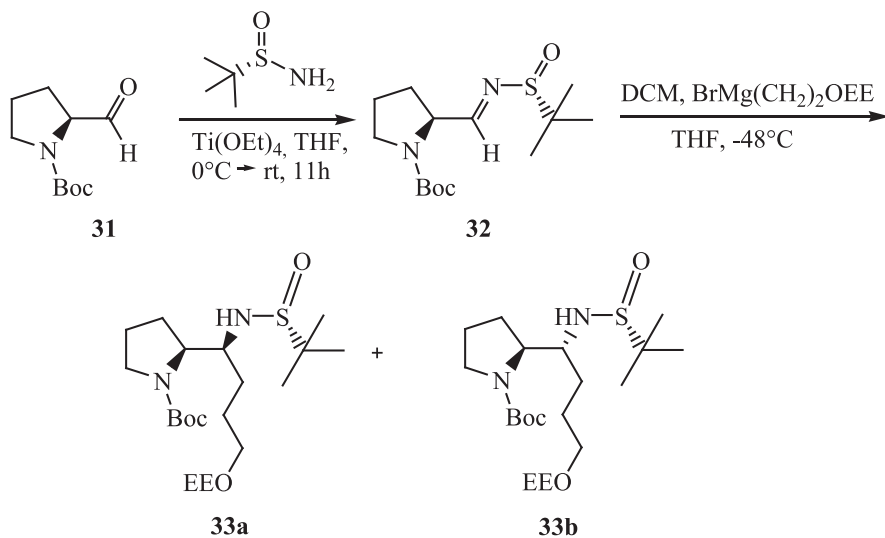
W 2010 roku Xiao-Nan Song i Zhu-Jun Yao opublikowali kolejną metodę syntezy optycznie czynnej pochodnej 2,2'-bipirolidyny [21]. Ich pomysł jest ulepszeniem pierwszej znanej metody syntezy chiralnej aminy **1** [17] i opiera się na wykorzystaniu jako substratu wyjściowego związku zawierającego jeden pierścień pirolidyny – *N*-butoksykarbonylo-*(S)*-2-pirolidynometanolu [21].

W pierwszym etapie syntezy, analogicznie do strategii opisanej w podpunkcie 1.1, otrzymuje się odpowiedni aldehyd na drodze utleniania Swerna (Schemat 25) [21].



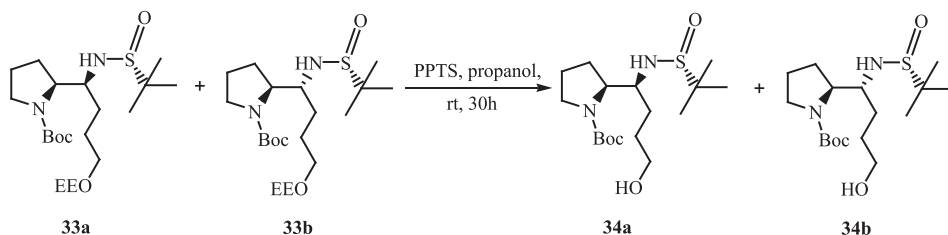
Schemat 25
Scheme 25

Kondensacja związku **31** z (*S*)-*N*-*tert*-butylosulfinamidem w obecności $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ prowadzi do otrzymania sulfiniminy **32**, którą następnie przeprowadza się w pochodne diastereomeryczne **33a** oraz **33b** w wyniku działania bromku 3-[(1-etoksy)etoksy]propylo-magnezowego. Związki te otrzymuje się w stosunku **33a** : **33b** = 31,8 : 1 (Schemat 26) i nie da się ich rozdzielić na drodze chromatografii. Tą samą reakcją można również przeprowadzić z (*R*)-*N*-*tert*-butylosulfinamidem, otrzymując odpowiednie diastereoizomery w stosunku 8,1:1.



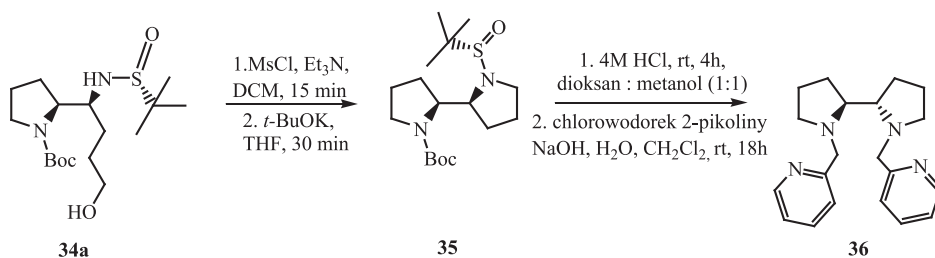
Schemat 26
Scheme 26

W następnym etapie omawianej metody rozszczepia się pochodne eterowe **33a** i **33b** za pomocą *p*-toluenosulfonianu pirydyny w propanolu otrzymując izomery **34a** i **34b** z 94% wydajnością (Schemat 27).



Schemat 27
Scheme 27

Wewnątrzcząsteczkową cyklizację realizuje się działając na wyizolowany z mieszaniny diastereoizomer **34a** chlorkiem kwasu metanosulfonowego i następującej w skutek dodatku silnej zasady – *t*-butanolanu potasu – wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej. Produkt końcowy otrzymuje się ze związku **35**, przeprowadzając kolejno usunięcie grup ochronnych z atomów azotu kwasem solnym i następnie reakcję z chlorowodorkiem 2-pikoliny. Sumaryczna wydajność tych etapów sięga 86% (Schemat 28). Natomiast wydajność całkowita otrzymywania (*S,S*)-PDP – **36** wynosi 39%. Autorom nie udało się jednak wyizolować optycznie czynnej (*S,S*)-bipirolidyny. Próby otrzymania aminy wicynalnej bez podstawników na atomach azotu postępując według opisywanej procedury prowadzą do otrzymania związku *mezo* [21].



Schemat 28
Scheme 28

PODSUMOWANIE

Zbiorcze zestawienie znanych i opisanych dotychczas metod syntezy optycznie czynnej 2,2'-bipirolidyny wskazuje jak trudnym i pracochłonnym zadaniem jest otrzymywanie związków w ich optycznie czystej formie. Demonstruje ono również, że synteza związku o tak prostej budowie jak 2,2'-bipirolidyna może być bardziej kłopotliwa i czasochłonna niż otrzymanie produktu o znacznie bardziej wyrafinowanej strukturze.

W przypadku przedstawionych metod syntezy aminy **1** wykorzystujących achiralne substraty (rozdział 1.2 oraz 1.5) wyraźnie widać, że rozdziały uzyskanych mieszanin racemicznych i form *mezo* **1** na czyste enancjomery są bardziej skomplikowane niż same etapy ich otrzymywania. Natomiast pozostałe przytoczone w niniejszym opracowaniu procedury bazujące na syntezie stereoselektywnej są wieloetapowe i/lub wykorzystują drogie, skomplikowane odczynniki na przykład ADmix. W tym kontekście optymalną procedurą uzyskiwania optycznie czynnej aminy **1** wydaje się być ścieżka zaproponowana przez Alexakis'a (rozdział 1.4), w której jeden z enancjomerów związku **1** otrzymywany jest tylko w 5 etapach z umiarkowaną wydajnością całkowitą sięgającą 56%.

Mimo to, nie ustają prace badawcze dotyczące poszukiwania atrakcyjniejszej strategii uzyskiwania optycznie czynnej 2,2'-bipirolidyny, które argumentowane są jej rosnącym wykorzystaniem w syntezie chemicznej [12, 14, 42, 43].

PODZIĘKOWANIE

Dziękuję prof. dr hab. inż. T. Połońskiemu oraz dr inż. T. Olszewskiej za nieocenioną pomoc.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R.E. Gawaley, J. Aube, *Principles of asymmetric synthesis*, Pergamon, 1996, **14**, 1.
- [2] V. Kurteva, M. Lyapova, *Cent. Eur. J. Chem.*, 2004, **4**, 686.
- [3] D. Lucet, T. Legall, C. Mioskowski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, **37**, 2580.
- [4] T. Połoński, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 258.
- [5] V. G. Aranda, J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis*, 1974, 504.
- [6] K.B. Sharpless, S.P. Singer, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 2504.
- [7] H.C. Kolb, M.S. Van Nieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 2484.
- [8] R. Duschinsky, L.A. Dolan, L.O. Randall, G. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 3150.
- [9] P. Gmeiner, E. Hummel, *Synthesis*, 1996, 621.
- [10] W.L. Neumann, M.M. Rogic, T.J. Dunn, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 3391.
- [11] F.M. Rossi, E.T. Powers, R. Yoon, L. Rosenberg, J. Meinwald, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 10279.
- [12] Y. Ma, Y. J. Zhang, S. Jin, Q. Li, C. Li, J. Lee, W. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 7388.
- [13] Y. Ma, S. Jin, Y. Kan, Y. J. Zhang, W. Zhang, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 3849.
- [14] K.A. Mamri, H. Ennajih, H. Zouihri, R. Bouhfid, S.W. Ng, E.M. Essassi, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 2328.
- [15] A. Alexakis, A. Tomassini, C. Chouillet, S. Roland, P. Mangeney, G. Bernardinelli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **22**, 4093.
- [16] S.E. Denmark, J. Fu, J.M. Lawler, S. Lee, E. Huntsmann, E.J. Grabowski, *J. Org. Synth.*, 2006, **83**, 121.
- [17] T. Oishi, M. Hirama, L.R. Sita, S. Masamune, *Synthesis* 1991, 789.
- [18] M. Hirama, T. Oishi, S. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 665.
- [19] H. Kotuski, H. Kuzume, T. Gohda, M. Fukuhara, M. Ochi, T. Oishi, M. Hirama, M. Shiro, *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, **6**, 2227.

- [20] M.J. Gresser, P.A. Keller, S.W. Wales, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 4899.
- [21] X. Song, Z. Yao, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 2589.
- [22] W.M. Potapow, *Stereochemia*, PWN, 1986, Warszawa, 47.
- [23] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 1651.
- [24] A. Dondoni, D. Perrone, *Organic Syntheses*, 2004, **10**, 320.
- [25] R. Bishop, *Organic Syntheses*, 1988, **9**, 692.
- [26] O. Mitsunobu, M. Yamada, M. Teruaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1967, 935[27] O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1.
- [28] N. Vegten, D. Ferri, M. Maciejewski, F. Krumeich, A. Baiker, *J. Cat.*, 2007, **249**, 269.
- [29] D. Pinini, A. Iuliano, C. Rosini, P. Salvadori, *Synthesis*, 1990, 1023.
- [30] W.L. Neumann, M.M. Rogic, T.J. Dunn, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5865.
- [31] J. Alvaro, F. Grepioni, D. Savoia, *J. Org. Chem.*, 1997, **109**, 4180.
- [32] H.T. Dieck, J. Dietrich, *Chem. Ber.*, 1984, **117**, 694.
- [33] T. Basile, A. Bocoum, D. Savoia, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 7766.
- [34] A. Bocoum, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Chem. Soc.*, 1993, 1542.
- [35] H.C. Brown, E.F. Knights, C.G. Scouten, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 7765.
- [36] J.A. Soderquist, A. Negron, *Organic Synthesis*, 1998, **9**, 95.
- [37] R.T. Morrison, R.N. Boyd, *Chemia organiczna 1*, PWN, 1994, 587.
- [38] J.B. Bremner, J.A. Coates, D.R. Coghlan, D.M. David, P.A. Keller, S.G. Pyne, *New J. Chem.*, 2002, **26**, 1549.
- [39] B.M. Choudary, N.S. Chodari, K. Jyothi, M.L. Kantam, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 5341.
- [40] H.C. Kolb, M.S. VanNieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 2483.
- [41] M.H. Junttila, O.E.O. Hormi, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4816.
- [42] E. Sergeeva, J. Kopilov, I. Goldberg, M. Kol, *Chem. Commun.*, 2009, 3053.
- [43] E. Sergeeva, J. Kopilov, I. Goldberg, M. Kol, *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 8075.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 kwietnia 2012

