

Kandidaatintutkielma

trans-(2,5)-disubstituoitujen
pyrrolidiiniyhdisteiden
enantioselektiivinen synteesi

Toni Väisänen



Jyväskylän yliopisto

Kemian laitos

Rakenne- ja synteesikemia

21. maaliskuuta 2018

Tiivistelmä

2,5-disubstituoitujen pyrrolidiinien enantioselektiivistä synteesiä on tutkittu paljon, sillä pyrrolidiinirakenne löytyy monista alkaloidista ja on täten tärkeä osa luonnonainesynteesiä. Lisäksi ne toimivat tärkeinä asymmetrisen synteesin työkaluina. Erityisen kiinnostavia tässä suhteessa ovat erilaiset *trans*-2,5-bisaryylipyrrolidiinit katalyyttisten ominaisuuksiensa vuoksi. Tässä tutkielmassa käydään läpi eräitä tapoja niiden syntetisoimiseksi. Tutkielmassa keskitytään erityisesti *trans*-2,5-difenyylipyrrolidiinin enantioselektiiviseen synteesiin.

Esipuhe

Tutkielman aiheeksi valittiin 2,5-disubstituoitunut pyrrolidiini näiden merkittävän potentiaaliksi vuoksi asymmetrisessä synteesissä. Aihetta päätettiin rajata käsittelemään vain *trans*-bisaryylisubstituoituja pyrrolidiineja, fenyylisubstituoitujen pysyessä pääpainona. Tutkielman kirjallisuus on pääasiassa löydetty Reaxys-tietokannan ja Google Scholar-hakupalvelun avulla ja kirjallisuutena on käytetty tieteellisiä verkkojulkaisuja. Aiheeseen on syvennytty myös orgaanista kemiaa käsittelevän oppikirjallisuuden ja verkkosivujen avulla.

Tutkielma oli osa luonnontieteiden kandidaatin opintojen päätteeksi suoritettavaa opinnäytetyötä joka tehtiin vuosien 2016–2018 aikana Jyväskylän yliopiston Kemian laitoksen Rakenne- ja synteesikemian osastolla. Haluan kiittää Jyväskylän yliopiston professori Petri Pihkoa mahdollisuudesta mielenkiintoiseen aiheeseen sekä opinnäytetyön ohjaamisesta. Kiitokset myös tohtorikoulutettava FM Sami Kortetille kärsivällisyydestä ja monipuolisesta avusta opinnäytetyön suorittamisen aikana. Ilman kiinnostavaa aihetta ja innostavaa opastusta tuskin olisin tähän kyennyt. Kiitos myös ystäville ja perheelle tuesta opinnoissa ja elämässä.

Toisinaan meinasi usko hiipua, mutta maaliin asti tultiin.

Toni Väisänen

Sisällysluettelo

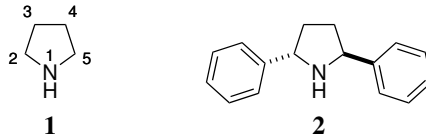
Tiivistelmä	i
Esipuhe	ii
Sisällysluettelo	iii
Lyhenteet ja vierasperäiset sanat	iv
1 Johdanto	1
2 2,5-disubstituoitujen pyrrolidiinien synteesejä	3
2.1 Chong, Aldous, Sato: dionin stereoselektiivinen pelkistys ja syklistaatio . . .	3
2.2 Higashiyama: diastereoselektiivinen Grignard-reaktio kiraalisiin imiineihin .	5
2.3 Davis, Jones: homoallyylisten sulfonamidien jodosyklistaatio	7
2.4 Campos, Beak: enantioselektiivistä deprotonointia seuraava transmetallaa- tio ja Negishi-kytkentä	10
2.5 Onomura: L-proliinijohdannaisten sähkökemiallinen hapetus ja diastereo- selektiivinen arylaatio	13
2.6 Chen: syklisten amiinien α -funktionalisaatio hydridinsiirrolla ja nukleofi- lisella substituutiolla	15
3 Yhteenveto	17
Lähdeluettelo	19

Lyhenteet ja vierasperäiset sanat

ACN	asetonitrili, <i>acetonitrile</i>
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
DCM	dikloorimetaani, <i>dichloromethane</i>
de	diastereomeerinen ylimäärä, <i>diastereomeric excess</i>
dr	diastereomeerien suhde, <i>diastereomeric ratio</i>
ee	enantiomeerinen ylimäärä, <i>enantiomeric excess</i>
er	enantiomeerien suhde, <i>enantiomeric ratio</i>
hl	huoneenlämpö
HPLC	korkean erotuskyvyn nestekromatografia, <i>high performance liquid chromatography</i>
kvant.	kvantitatiivinen saanto
LDA	litiumdi-isopropyylimidi
MTBE	metyyli- <i>tert</i> -butyylieetteri
NMR	ydinmagneettinen resonanssi, <i>nuclear magnetic resonance</i>
refl.	refluksointi
THF	tetrahydrofuraani

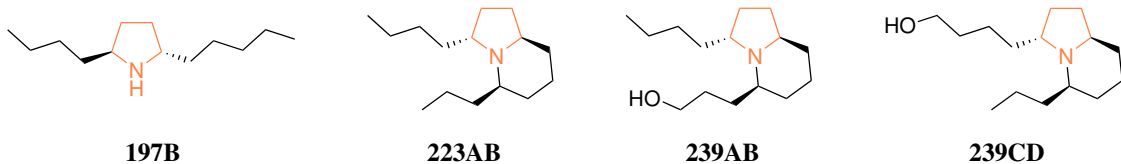
1 Johdanto

Pyrrolidiinit (**1**) ovat joukko orgaanisia yhdisteitä, joissa on yhden typpiätomim sisältävä tyydyttynyt 5-rengas (kuva 1). Monet luonnonaineet sisältävät pyrrolidiinirakenteen (kuva 2).¹ 2,5-disubstituoituja pyrrolidiineja käytetään usein organokatalyytteinä asymmetrisessä synteesissä.²

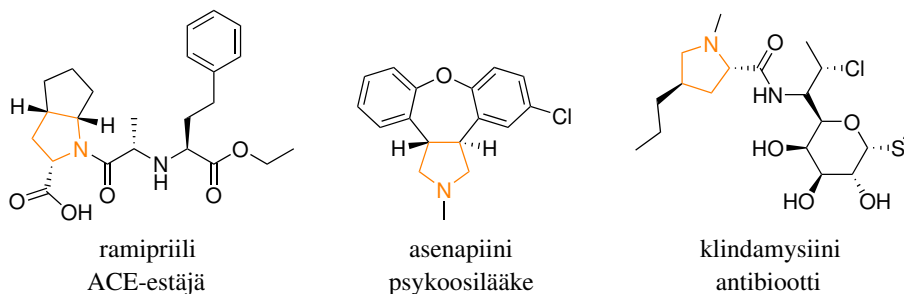


Kuva 1: Pyrrolidiinin yleinen rakenne ja *trans*-2,5-difenyylipyrrolidiini

Pyrrolidiinien enantioselektiivinen synteesi on houkutellut luonnonaineiden synteisiin erikoistuneita tutkijoita, sillä ne muodostavat osarakenteen monissa alkaloideissa. Esimerkkejä tällaisista pyrrolidiinin sisältävistä luonnonaineista ovat muun muassa *Dendrobates*-suvun nuolimyrkkysammakoista löydettyt alkaloidit **197B**, **223AB**, **239AB** ja **239CD** (kuva 2).¹ Myös monet lääkeaineet sisältävät pyrrolidiini- tai muun typpiheterosyklirakenteen (kuva 3)³ ja näiden puhtaiden enantiomeerien tuottaminen on usein erittäin tärkeää lääkkeiden tehokkuuden ja turvallisuuden kannalta.

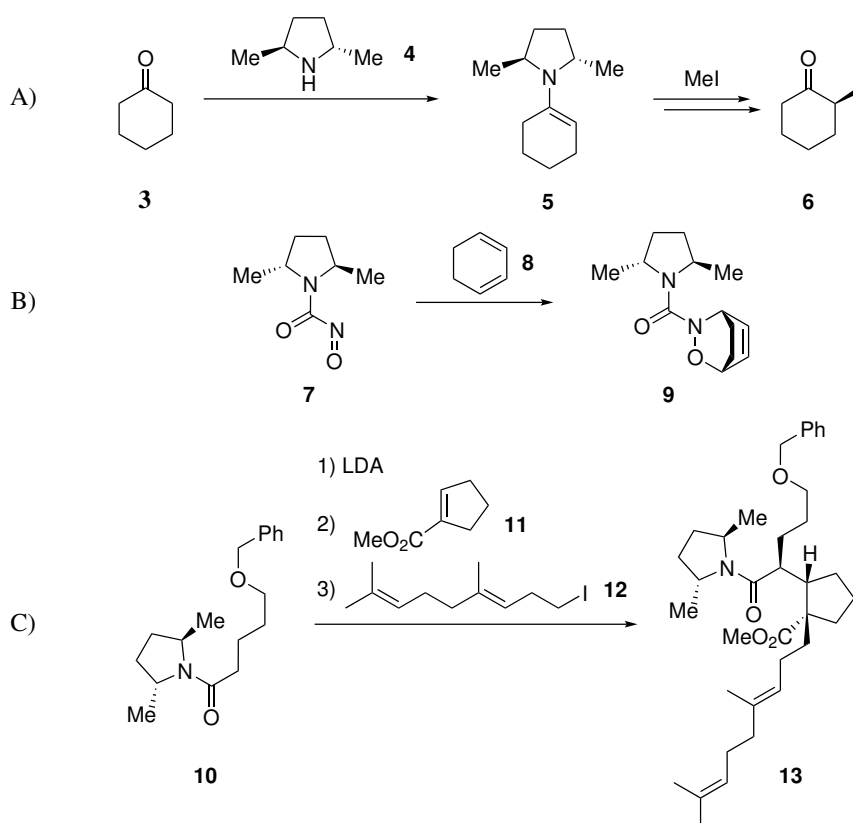


Kuva 2: Pyrrolidiinirakenteen sisältäviä luonnonaineita: pyrrolidiini **197B** ja indolitsidiinit **223AB**, **239AB** ja **239CD**¹



Kuva 3: Pyrrolidiinirakenteen sisältäviä lääkeaineita³

C_2 -symmetristen pyrrolidiinien merkitystä asymmetrisessä synteesissä on tutkittu paljon sen jälkeen kun Whitesell alunperin raportoi näiden käyttökelpoisuuden sykloheksanonin enantioselektiivisessä alkyloinnissa.² Sitten *trans*-2,5-substituoituja pyrrolidiineja on käytetty asymmetrisessä synteesissä stereokemian ohjaamiseksi mm. Michael-additioissa,⁴ Claisen-toisiintumisissa,⁵ Diels-Alder-reaktioissa,⁶ ja molekyyllinsisäisissä sykloadditioissa (kaavio 1).⁷



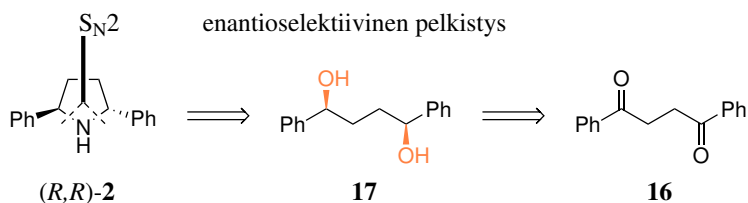
Kaavio 1: Pyrrolidiinit organokatalyyttinä asymmetrisissä reaktioissa: A) Whitesellin *et al.*² esittelemä asymmetrinen alkylointi; B) Defoin *et al.*⁶ esittelemä Diels-Alder; C) Michael-additio Stafford *et al.*⁴ esittelemästä (–)-sekodafnifylliinin totaalisynteesistä

Jo 80-luvulla⁸ on osattu valmistaa korkealla enantioselektiivisyydellä tällaisia C_2 -symmetristen pyrrolidiineja, mutta sittemmin on kehitetty sekä monipuolisempia että elegantimpia menetelmiä. Seuraavassa on esitelty joitakin näistä, keskittyen erityisesti menetelmiin joilla oli mahdollista valmistaa *trans*-2,5-difenyylipyrrolidiinia (2).

2 2,5-disubstituoitujen pyrrolidiinien synteesejä

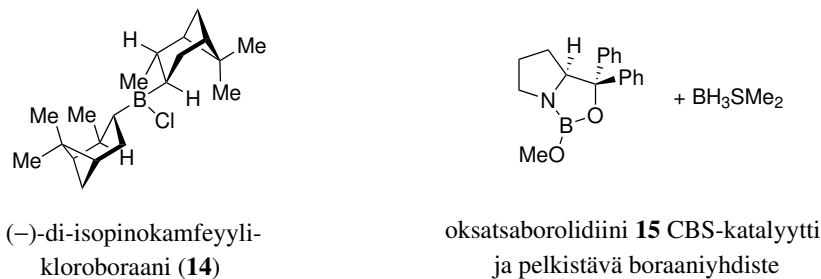
2.1 Chong, Aldous, Sato: dionin stereoselektiivinen pelkistys ja syklistaatio

Chong *et al.* kehittivät ensimmäisinä tavan valmistaa enantiopuhdasta *trans*-2,5-difenyylipyrrolidiinia. He keksivät että pyrrolidiini voitiin saada nukleofilisella substituutiolla diolista, joka taas voitiin valmistaa 1,4-difenyyl-1,4-butaanidionin enantioselektiivisellä pelkistyksellä (kaavio 2).⁹



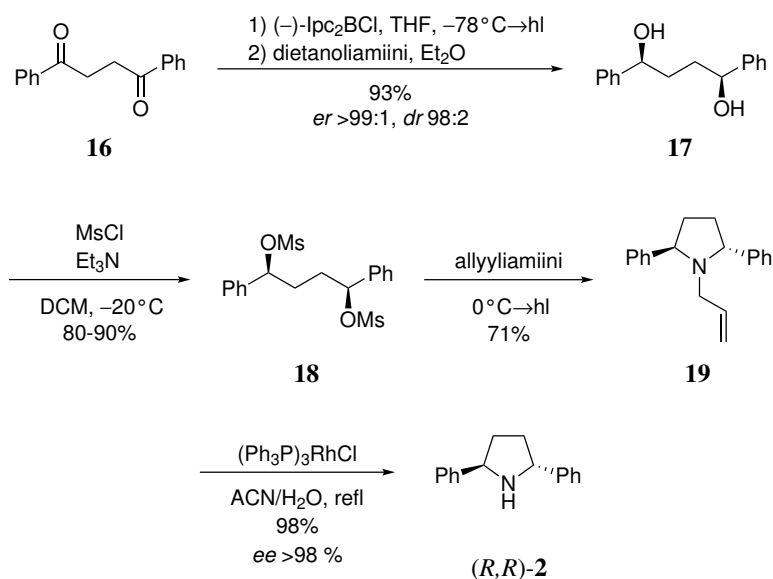
Kaavio 2: Chongin reitin retrosynteesi

Kohdemolekyylin synteesi aloitettiin dionin **16** enantioselektiivisestä pelkistyksestä dioliksi **17** käyttäen (–)-di-isopinokamfeyylikloroboraania (**14**) ((–)-Ipc₂BCl) kiraalisena pelkistimenä (kuva 4 ja kaavio 3). Ryhmä järkeili, että kahdella peräkkäisellä enantioselektiivisellä pelkistyksellä tuotteen enantiopuhtaus nousisi, ensimmäisen pelkistyksen eihalutun enantiomeerin muuttuessa toisessa pelkistyksessä pääasiassa diastereomeeriksi. Reaktiosta saatiinkin erinomaisella saannolla ja stereoselektiivisyydellä (*er* >99:1 ja *dr* 98:2) stereoisomeerien seos, josta *meso*-(*R,S*)-**17** voitiin poistaa uudelleenkitäyttämällä. Saatu dioli **17** oli kiinteänä stabiili huoneenlämmössä, mutta liuoksessa reagoi hitaasti difenyylitetrahydrofuraaniksi (**20**) (kuva 5).

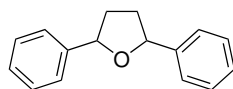


Kuva 4: Chongin ja Aldousin käyttämät kiraaliset pelkistimet

Seuraavaksi dioli mesyloitiin erittäin hyvällä saannolla soveltaen Brownin *et al.* menetelmää.¹⁰ Dimesyloitu yhdiste **18** pyrittiin ensin syklistoimaan suoraviivaisesti käyttäen ammoniakkaa, mutta reaktio oli huonosaantoinen (<33 %), joten ryhmä pohti muita vaih-



Kaavio 3: Chongin dionin stereoselektiivinen pelkistys

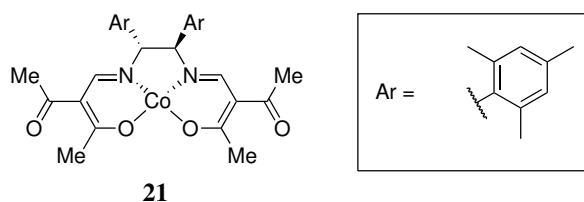
2,5-difenyylitetrahydrofuraani (**20**)

Kuva 5: Sivutuote joka muodostui säilytettäessä diolia **17** liuoksena

toehtoja. Dimesyyliyhdiste **18** aminoitiin lopulta allyyliamiinilla muodostaen allyylipyrrolidiinia **19** hyvällä saannolla, jonka jälkeen allyyliryhmä voitiin poistaa lähes kvantitatiivisella saannolla käyttäen Wilkinsonin katalyyttiä. Näin saadun (*R,R*)-2,5-difenyylipyrrolidiinin ((*R,R*)-**2**) stereokemia ja stereopuhtaus varmistettiin röntgenkristallografiolla ja kiraalisella HPLC:lla (*ee* >98 %).

Aldous *et al.*¹¹ sovelsivat Chongin menetelmää käyttäen pelkistyksessä difenyyliprolinolia ja trimetyyliboraatista *in situ* valmistettua oksatsaborolidiinia **15** sekä boraanidimetyylisulfidia (kuva 4) erinomaisella saannolla (96 %) ja stereoselektiivisyydellä (99 % *ee* ja >95 % *de*). Ryhmä päätyi etsimään parempia vaihtoehtoja aiemmin käytetyille katalyyteille, sillä esimerkiksi Ipc₂BCl (**14**) poistaminen raakatuoteseoksesta oli hankalaa ja aikaavievää. Aldousin menetelmällä kiraalista katalyyttiä tarvittiin vain 10 mol-%, kun Chong *et al.* käyttivät 200 mol-% Ipc₂BCl:a. Lisäksi käytetty CBS-katalyytti oli helppoa ja nopeaa valmistaa *in situ* (1h huoneenlämmössä), ja reaktion saanto ja stereoselektiivisyys säilyivät jopa 10 g skaalassa. Menetelmä on tehokas tapa valmistaa 2,5-bisaryylipyrrolidiineja, sillä lähtöaineeksi tarvittavia dioneja on helppo valmistaa erilaisista kaupallisesti saatavilla olevista 2-bromoasetofenonijohdannaisista.¹²

Vielä myöhemmin Sato *et al.* pyrkivät kehittämään paremman katalyyttisen menetelmän vastaavalle pelkistysreaktiolle. He esittivät butaanidionin **16** pelkistykseen koboltti-kompleksin **21** käyttöä yhdessä boorihydridin kanssa (kuva 6).¹³ Tämän menetelmän etuna oli tarvittavan katalyytin pieni määrä (3 mol-%) verrattuna Aldousin käyttämään katalyyttiin (>10 mol-%) hyvän stereoselektiivisyyden saamiseksi. Menetelmää käyttäen he valmistivat yhdistettä (*R,R*)-**17** kvantitatiivisella saannolla ja hyvällä stereoselektiivisyydellä (*dr* 87:13 ja *ee* 99%). Saton ryhmä pelkisti tätä menetelmää käyttäen myös joukon muita dioneja saantojen vaihdellessa 60–95 %, stereoselektiivisyydellä *dr* 85:15–99:1 ja *ee* 97–99%.

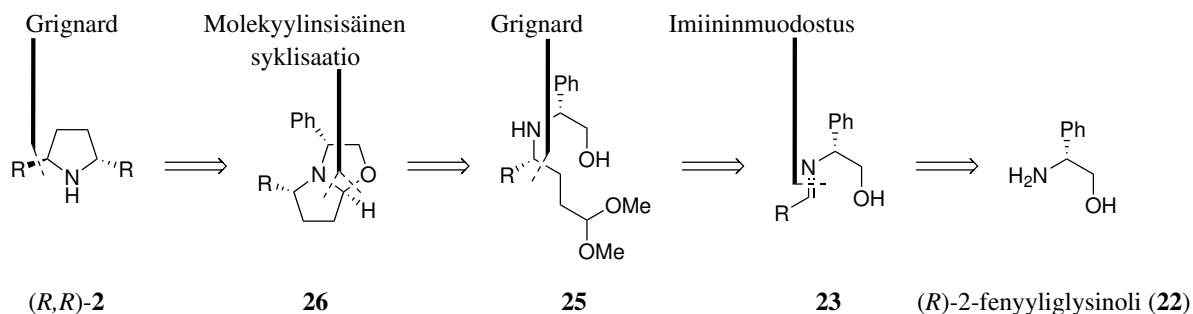


Kuva 6: Saton käyttämä Co(II)-kompleksi

Chongin *et al.* kehittämä ja sittemmin Aldousin ja Saton parantelema reitti toimi monipuolisesti erilaisia (2,5)-bisaryylipyrrolidiineja valmistaessa saantojen ja stereoselektiivisyyksien pysyessä hyvänä tai erinomaisena. Menetelmän etuna oli myös akiraalisen lähtöaineen käyttäminen, jolloin stereokemia tuli kiraalisen katalyytin käytöstä.

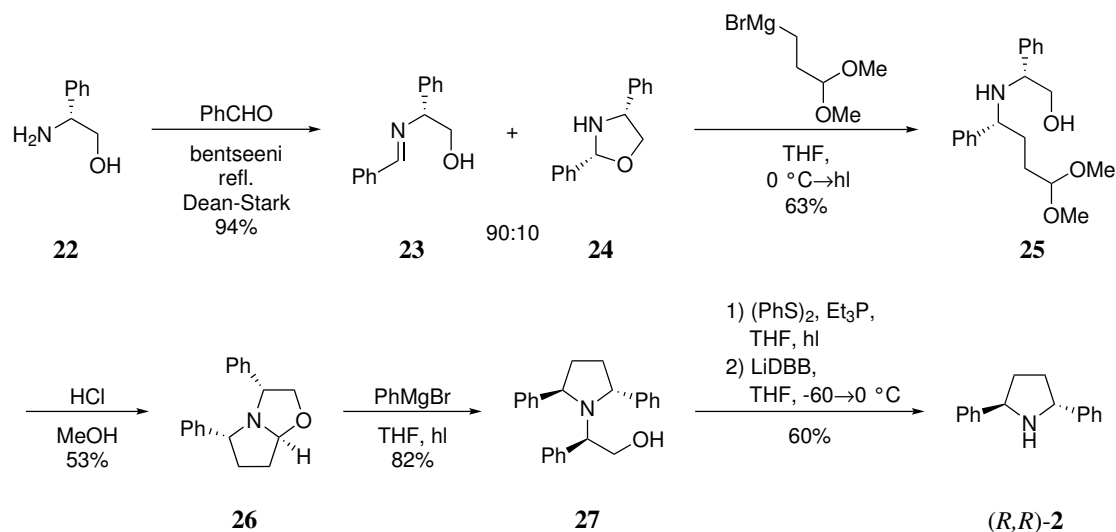
2.2 Higashiyama: diastereoselektiivinen Grignard-reaktio kiraalisiin imiineihin

Higashiyama *et al.* kehittivät tavan valmistaa (*R,R*)-2,5-bisaryylipyrrolidiineja diastereoselektiivisellä Grignard-reaktiolla. Pyrrolidiini saatiin Grignard-reaktiolla oksatsolidiinista, joka puolestaan muodostettiin molekyylinsisäisellä syklisaatiolla asetaaliryhmän sisältävästä aminoalkoholista. Tämä yhdiste saatiin diastereoselektiivisellä Grignard-reaktiolla kiraalisesta aromaattisesta imiinistä, joka oli valmistettu (*R*)-fenyylylglysinolista (kaavio 4).¹⁴



Kaavio 4: Higashiyaman reitin retrosynteesi

Kiraalinen aromaattinen imiini **23** saatiin erinomaisella saannolla (R) -fenyylylglysinolin (**22**) ja aromaattisen aldehydin välisellä kondensaatiolla ja atseotrooppisella vedenpoistolla (kaavio 5). Saadut kiteet olivat kuitenkin seos haluttua imiiniä **23** ja 2-fenyyli-1,3-oksatsolidiinia (**24**), josta imiini puhdistettiin uudelleenkiteyttämällä. Tämän jälkeen imiinin **23** annettiin reagoida Grignard-reagenssin kanssa jolloin saatiin tuote **25**, jolle mitattiin hyvin korkea *dr*: $^1\text{H-NMR}$ -spektrissä ei havaittu muita diastereomeerejä.

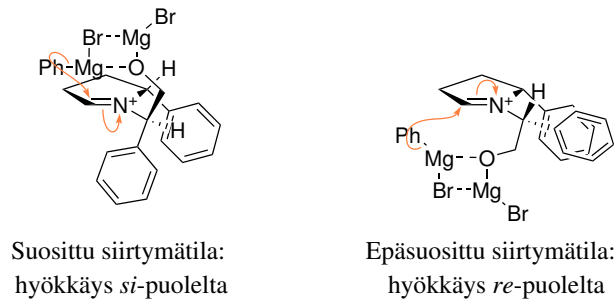


Kaavio 5: Higashiyaman synteesireitti

Reaktion korkea stereoselektiivisyys lienee johtunut siirtymätilasta (kuva 7), jossa alkoxi-substituentti ja imino-tyyppi kelatoituvat magnesiumiin. Tämän jälkeen toinen Grignard-reagenssi pääsee reagoimaan hiili-tyyppi kaksoissidokseen molekyylin steerisesti vähemmän estyneeltä *si*-puolelta.

Seuraavaksi yhdiste **25** syklisoitiin kohtalaisella saannolla termodynaamisesti stabiilimaksi bisykliksi **26** käyttäen 1 % HCl:n metanoliliuosta. Stereokemia varmistettiin NOE- ja $^1\text{H-NMR}$ -mittauksin. Tämän jälkeen bisykli **26** reagoi fenyyylimagnesiumbromidin kanssa muodostaen pyrrolidiinin **27** erittäin hyvällä saannolla. Ryhmä oletti saadun yhdisteen

uuden stereokeskuksen olevan *R* aiempien tulosten,¹⁵ optisen rotaation ja bisyklin **26** stereokemian perusteella. Ryhmä myös rationalisoi reaktion stereoselektiivisyyttä reaktion siirtymätilalla (kuva 7). Tämän jälkeen ryhmä käytti Meyersin menetelmää,¹⁶ jossa fenyylietanoliryhmä poistetaan tiofenyylijohdannaisena LiDBB:llä, eristäen (*R,R*)-2,5-difenyylipyrrolidiinin ((*R,R*)-**2**) kohtalaisella saannolla.

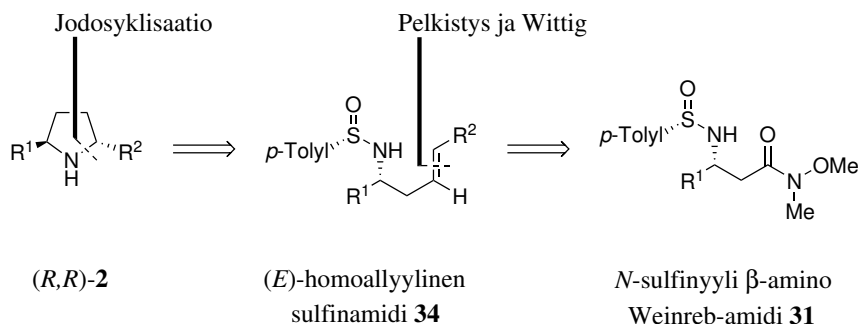


Kuva 7: Grignard-reaktion oletettu siirtymätila ja diastereoselektiivisyys

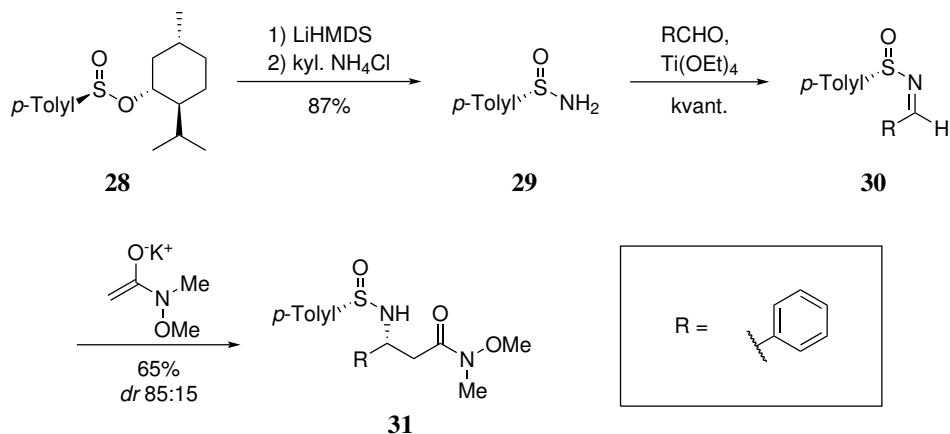
Higashiyaman ryhmä esitteli synteesireitin (*R,R*)-2,5-difenyylipyrrolidiinin lisäksi (*R,R*)-2,5-bis(4-metoksifenyyli)pyrrolidiinille lähes vastaavin tulokset. Reitin pitäisi teoriassa toimia useiden erilaisten *trans*-2,5-bisaryylypyrrolidiinien valmistuksessa, mutta ryhmän koekeltua reittiä vain kahdenlaisilla substituenteilla on reitin käytettävyyttä vaikea arvioida.

2.3 Davis, Jones: homoallyylisten sulfonamidien jodosyklisaatio

Davis *et al.* esittelivät enantioselektiivisen tavan valmistaa *trans*-2,5-disubstituoituja pyrrolidiineja (*E*)-homoallyylisistä sulfonamideista jodosyklisaation avulla (kaavio 6). Sulfonamidit olivat syntetisoitavissa Weinreb-amideista pelkistyksellä ja Wittig-reaktiolla.¹⁷ Weinreb-amidien valmistuksen ryhmä on esitelty aiemmin (kaavio 7).^{18,19}



Kaavio 6: Davisin reitin retrosynteesi



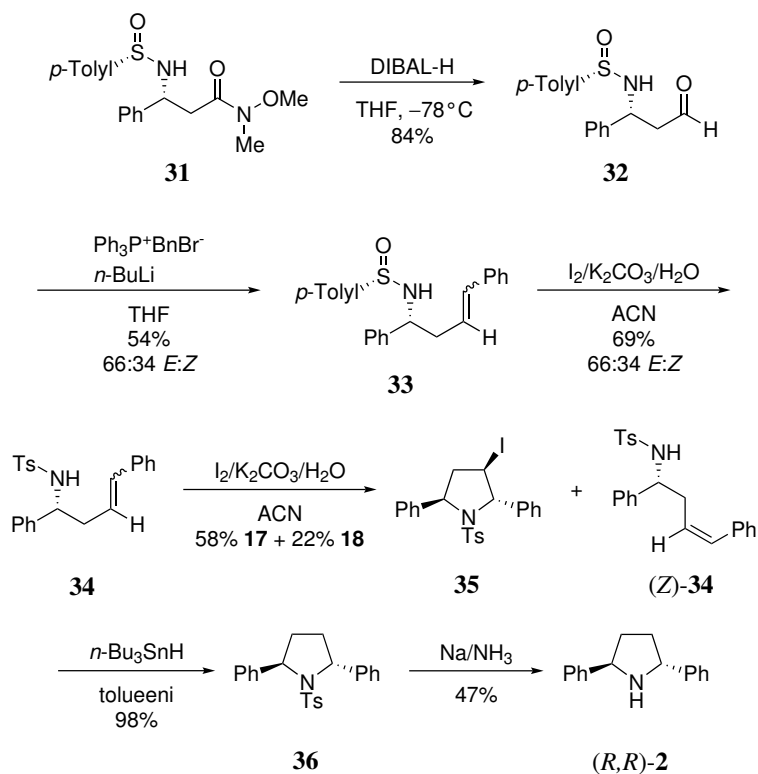
Kaavio 7: Weinreb-amidien valmistus

Ryhmän esittelemä menetelmä edellytti erilaisten enantiopuhtaiden homoallyylisten sulfonamidien käyttöä. Näiden yhdisteiden valmistusmenetelmät vaikuttivat kuitenkin jokseenkin rajoittuneilta, sillä monissa esiteltiin vain terminaalisia olefiineja sisältäviä yhdisteitä tai niistä ei päästy helposti toivottuun *N*-sulfonyylijohtannaiseen.^{17,20–22} Davisin tutkimusryhmä on kuitenkin esitellyt myös yleisen menetelmän valmistaa β -aminokarbonyyliyhdisteitä, mukaanlukien Wittig-reaktioon tarvittavia β -aminoaldehydeja, *N*-sulfinyyli β -amino Weinreb-amideista.^{18,19}

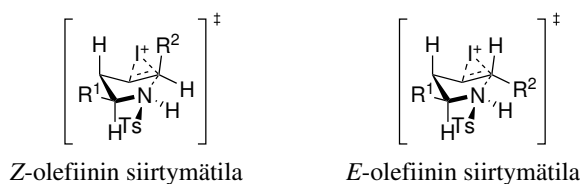
DIBAL-H pelkistys Weinreb-amidille **31** antoi β -aminoaldehydin **32** erittäin hyvällä saannolla (kaavio 8). Aldehydistä saatiin Wittig-reaktiolla homoallyylinen sulfinamidi **33** 66:34 *E/Z*-isomeerien seoksena kohtalaisella saannolla. Sulfinamidin annettiin seuraavaksi reagoida jodin kanssa emäksisissä olosuhteissa Jonesin *et al.* menetelmän mukaisesti.²³ Odotetun jodosyklisaatiotuotteen sijasta havaittiinkin yhdisteen hapettuneen sulfinyylistä sulfonyyliksi **34** 69 % saannolla. Tämä kuitenkin reagoi uuden jodikäsittelyn jälkeen halutulla tavalla muodostaen jodosyklisaatiotuotteen **35** 58 % saannolla ja diastereomeerien suhteella *dr* 88:12. (*Z*)-**34** eristettiin reagoimattomana 22 % saannolla.

Ryhmä onnistui saamaan vain kohtalaisia saantoja erilaisilla substituenteilla, sillä Wittig-reaktion tuotteena saatiin aina *E/Z*-isomeerien seos. Huomattavaa kuitenkin oli, ettei isomeereja tarvinnut erottaa, sillä ainoastaan (*E*)-isomeeri reagoi jodosyklisaatiossa. (*Z*)-isomeerin reagoimattomuutta selitettiin tuolimaisilla siirtymätiloilla: (*E*)-isomeerin R^2 oli ekvatoriaalinen kun taas (*Z*)-isomeerin pseudoakksiaalinen (kuva 8).²³

Syklisaatiotuotteen **35** annettiin reagoida tributyylitinahydridin kanssa muodostaen suojatun pyrrolidiinin **36** lähes kvantitatiivisella saannolla. *N*-tosyyli-ryhmä poistettiin pelkistäen natriumilla ammoniakissa, jolloin (*R,R*)-2,5-difenyyli-pyrrolidiini ((*R,R*)-**2**) saatiin kohtalaisella saannolla ja kirjallisuutta vastaavilla ominaisuuksilla.^{9,11,14,17}



Kaavio 8: Davisin jodosyklisaatioreitti

Kuva 8: Jodosyklisaation siirtymätila: (*E*)-olefiinin tila on matalammalla energialla

Parantaakseen avainreaktion saantoa ryhmä kokeili kasvattaa homoallyyilisen sulfonamidin **34** *E/Z*-suhdetta fotoisomerisaatiolla. 4:6 *E/Z*-seoksen säteilytys sykloheksaanissa aallonpituudella 300 nm fenyylidisulfidin läsnäollessa kohotti *E/Z*-suhteen 8:2. Tämä seos reagoi jodosyklisaatiossa antaen halutun tuotteen **35** 71 % saannolla.

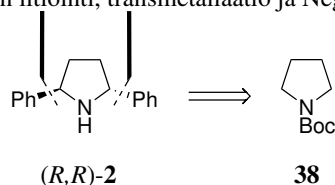
Ryhmä kokeili reitin toimivuuden (*R,R*)-2,5-difenyylipyrrolidiinin lisäksi kolmelle muulle pyrrolidiinille: (*R,R*)-2-etyyli-5-fenyyl- ja (*R,R*)-2-etyyli-5-metyyli-substituoiduille pyrrolidiineille sekä luonnonaine pyrrolidiini **197B**:lle (kuva 2). Näitä valmistaessaan ryhmä havaitsi stereoselektiivisyyden heikkenevän (*dr* 88:12) kun reittiä käytettiin aryyli-substituoitujen pyrrolidiinien valmistukseen, kun alkyylisubstituoiduilla stereoselektiivisyys pysyi hyvänä (*dr* >95:5). Tätä ilmiötä ryhmä selitti bentsyyilisen karbokationin stabiilisuuden aiheuttamana isomerisaationa jodosyklisaatiossa.

Davisin reitin etuna oli sen monipuolisuus erilaisia 2,5-disubstituoituja pyrrolidiineja valmistessa. Myös (*Z*)-isomeerin reagoimattomuus oli hyvä asia, sillä tällöin tuotteen enantiopuhtaus oli korkea. Menetelmän heikkoutena kuitenkin oli lähtöaineiden heikko saanti sekä stereoselektiivisyyden heikkeneminen aryyli-substituentteja käytettäessä. Myös saannot pysyivät melko vaatimattomina mikäli homoallyylisen sulfonamidin *E:Z*-suhde ei ollut korkea.

2.4 Campos, Beak: enantioselektiivistä deprotonointia seuraava transmetallaatio ja Negishi-kytkentä

Campos *et al.* kehittivät tavan valmistaa 2,5-difenyyl-N-Boc-pyrrolidiineja Negishi-kytkennällä. He käyttivät Beakin *et al.* esittelemää (–)-sparteiini-avusteista *N*-Boc-pyrrolidiinin enantioselektiivistä deprotonointia ja transmetallaatiota (kaavio 9).^{24,25}

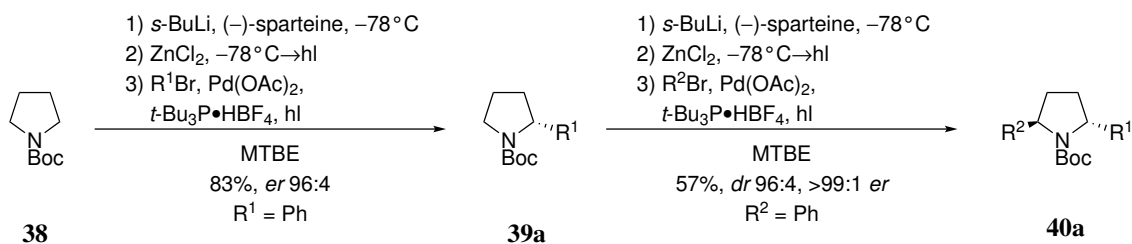
Enantioselektiivinen litiointi, transmetallaatio ja Negishi-kytkentä



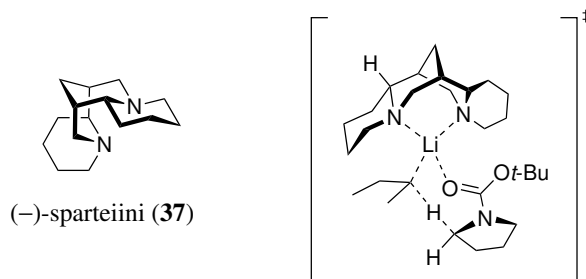
Kaavio 9: Camposin reitin retrosynteesi

Beak *et al.* olivat huomanneet (–)-sparteiinin (**37**) ja *s*-BuLi:n toimivan hyvin *N*-Boc-pyrrolidiinin (**38**) enantioselektiivisessä deprotonaatiossa, minkä jälkeen pyrrolidiini voitiin substituoida stereoselektiivisesti. Stereoselektiivisyyden määrittävä vaihe oli deprotonaatio sparteiinien läsnäollessa (kuva 9).²⁵ Campos *et al.* halusivat jatkokehittää menetelmää. Deprotonoitu pyrrolidiini transmetalloitiin ja aryyloitiin soveltaen Negishi-kytkentää (kaavio 10). Ryhmä saavutti 2-fenyylipyrrolidiinille (**39a**) hyvän saannon (70–80 %) ja korkean stereoselektiivisyyden (*er* 96:4) riippumatta Negishi-kytkentään valituista palladiumyhdisteistä ja ligandista, sillä selektiivisyys saavutettiin deprotonointivaiheessa. Kuitenkin Pd(OAc)₂ antoi parhaan reaktionopeuden.

Ryhmä kokeili vielä kytkentää saadun 2-fenyylipyrrolidiinin (**39a**) 5-asemaan. Deprotonaatio–transmetallointi–Negishi-kytkentä suoritettiin uudelleen ja 2,5-difenyylipyrrolidiini (**40a**) saatiin eristettyä kohtalaisella saannolla. Stereoselektiivisyys pysyi hyvänä myös toisessa reaktiossa (*dr* 96:4, *er* >99:1).



Kaavio 10: Camposin synteesireitti

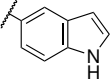
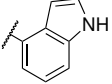
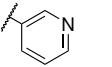
Kuva 9: (-)-sparteiini ja deprotonaation mahdollinen siirtymätila²⁵

Ryhmä valmisti myös joukon erilaisia (*R*)-2-aryylipyrrolidiineja vaihtamalla Negishi-kytkennän aryylihalidia (taulukko 1). Ryhmä onnistui kytkennässä mm. useilla 2- ja 4-substituoiduilla fenyylibromideilla, suojatulla ja suojaamattomalla indolilla sekä korkeamassa lämpötilassa (60°C) 3-bromopyridiinillä. Stereoselektiivisyyden pysyessä hyvänä (*er* 96:4) ja saannon vaihdellessa kohtalaisesta erittäin hyvään (60–87 %), ryhmä osoitti reitin monipuolisuuden.

Trost *et al.* tutkivat lisää reitin mahdollisuuksia disubstituoitujen pyrrolidiinien valmistuksessa. Ryhmä sai toiselle kytkennälle useilla eri substituenteilla hyvät diastereoselektiivisyydet (*dr* 96:4...99:1) ja heikosta kohtalaiseen saannot (23–61 %) (taulukko 2).²⁶

Käytetty menetelmä oli lyhyt, hyväsaantoinen, selektiivinen, sekä monipuolinen. Menetelmän suurin ongelma onkin siinä käytettävän sparteiinin hinta: aiemmin kyseinen luonnonaine on ollut edullista käyttää, mutta nykyään tarjonnan niukkuuden vuoksi sen hinta on noussut merkittävän paljon. Tämän lisäksi yhdessä kytkennässä sparteiinia tarvittiin vähintään 100 mol-% tyydyttävän selektiivisyyden saavuttamiseksi.²⁵ Tästä syystä Camposin menetelmä ei enää liene taloudellinen käyttää.

Taulukko 1: Joitain Camposin valmistamia 2-substituoituja pyrrolidiineja

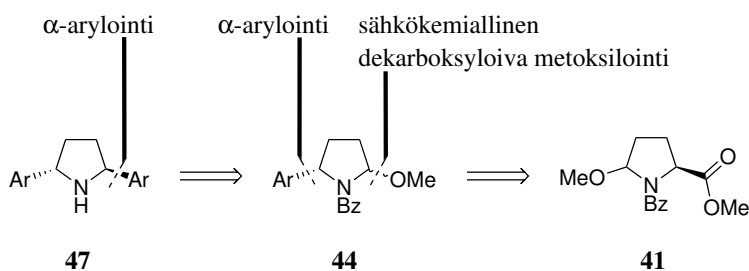
	R	saanto (%)	<i>er</i>
39a	Ph	82	96:4
39b	4-FPh	75	96:4
39c	4-NMe ₂ Ph	78	96:4
39d	4-(SO ₂ Me)Ph	87	97:3
39e	4-CNPh	80	96:4
39f	4-NH ₂ Ph	70	96:4
39g	2-MePh	71	96:4
39h	2-MeOPh	72	96:4
39i		81	96:4
39j		77	96:4
39k		60	96:4

Taulukko 2: Joitain Trostin valmistamia pyrrolidiineja.²⁶ R¹ ja R² ovat aryyli-substituentit 2- ja 5- asemissa. Saannot sekä *ee/dr* ilmoitettu vastaavan ensimmäisen tai toisen kytkennän tuloksina

	R ¹	saanto (%)	<i>ee</i> (%)		R ²	saanto (%)	<i>dr</i>
39a	Ph	81	93	40a	Ph	51	96:4
				40b	2-MeOPh	44	96:4
				40c	2-naftyyli	45	>99:1
39h	2-MeOPh	77	93	40d	2-MeOPh	37	94:6
39l	2-naftyyli	75	95	40e	2-naftyyli	50	>99:1
39m	3-bifenylyli	86	ei mitattu	40f	3,5-tBuPh	61	>99:1
				40g	3-bifenylyli	49	>99:1
39n	3,5-Ph ₂ Ph	70	ei mitattu	40h	3,5-Ph ₂ Ph	48	>99:1
39o	4-bifenylyli	82	94	40i	4-bifenylyli	23	>99:1

2.5 Onomura: L-proliinijohdannaisten sähkökemiallinen hapetus ja diastereoselektiivinen arylaatio

Onomura *et al.* käyttivät L-proliinijohdannaisten sähkökemiallista hapetusta ja diastereoselektiivistä arylaatiota saadakseen enantiopuhtaita *trans*-2,5-aryylipyrrolidiineja. 2,5-diaryloitu pyrrolidiini saatiin 2-aryyli-5-metoksyppyrrolidiinin reaktiosta mesityleenin kanssa. Tämä taas valmistettiin aryyliproliinijohdannaisesta sähkökemiallisella dekarboksyloinnilla ja metoksyloinnilla. Aryyliproliini saatiin metoksyproliinista vastaavalla aryloinnilla kuin 2,5-bisaryylipyrrolidiini (kaavio 11).²⁷

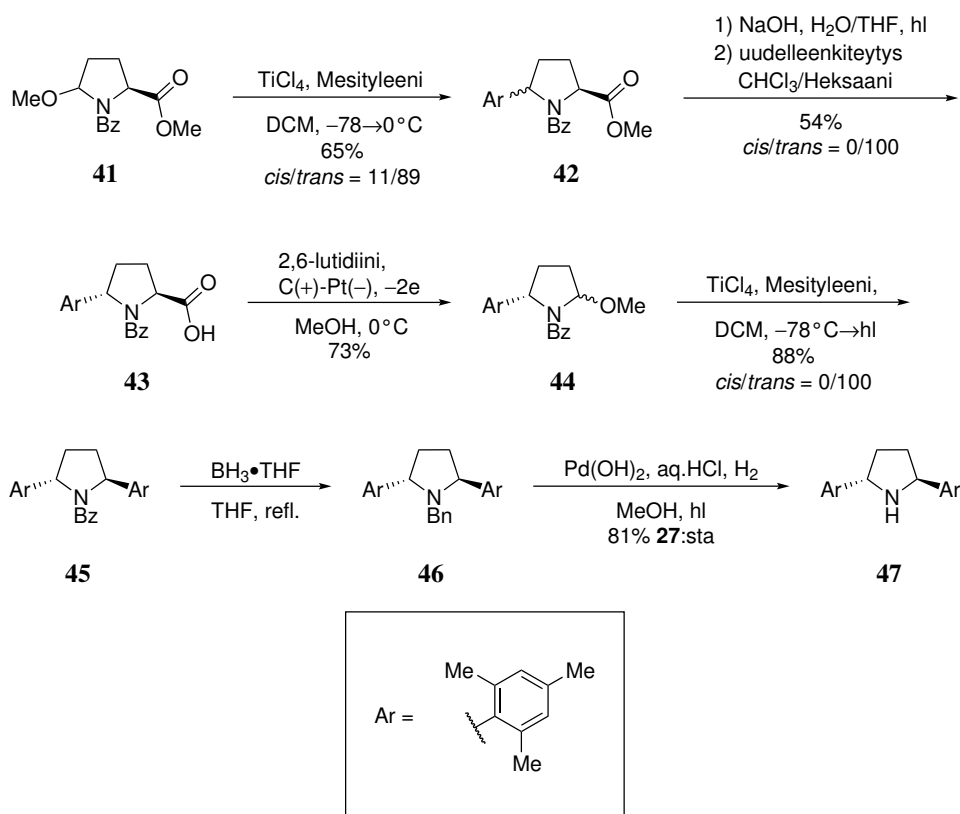


Kaavio 11: Onomuran reitin retrosynteesi

Ryhmä lähti liikkeelle N-suojatun L-proliinijohdannaisen **41** aryloinnista 5-paikassa. Suojaryhmästä riippuen aryloidun yhdisteen **42** *cis/trans*-suhde oli 100:0–11:89 ja saanto 65–68 % (*trans*-isomeerin tuotti bentsoyyli-suojaryhmä, kaavio 12). Saippuoinnin ja uudelleenkitetyksen jälkeen ryhmä sai eristettyä puhtaan isomeerin **43** (*cis/trans* = 0:100, saanto 54 %).

Yhdisteen **43** elektrokemiallinen dekarboksyloiva metoksylointi metanolissa tuotti yhdisteen **44** (saanto 73 %). Tämän reagoidessa mesityleenin kanssa titaanikloridin läsnäollessa saatiin puhdas *trans*-2,5-bisaryloitu pyrrolidiini **45** 88 % saannolla. Bentsoyyliryhmän pelkistyksellä ja muodostuneen bentsoyyliryhmän poistolla saatiin pyrrolidiini **47** 81 % saannolla.

Ryhmä selitti reaktion stereoselektiivisen vaiheen johtuneen suojaryhmän aiheuttamasta erosta siirtymätilassa. Mikäli proliinin tyyppi oli suojattu bentsoyyliryhmällä, tapahtui reaktio iminium-siirtymätilan kautta, jolloin suojaryhmä oli renkaaseen nähden samassa tasossa. Tällöin hyökkäys tapahtui renkaan steerisesti vähemmän estyneeltä puolelta. Mikäli suojaryhmänä käytettiin esimerkiksi karboksibentsoyyliryhmää, joka ei stabiloinut niin paljoa iminiumionia, tapahtui reaktio karbenium-siirtymätilan kautta. Tällöin suojaryhmä ei ollut tasossa renkaan kanssa, vaan *trans*-asemassa renkaan substituenttiin nähden, ja hyökkäys tapahtui *cis*-puolelta (kuva 10). Selitys ei vaikuttanut täysin kattavalta, sillä



Kaavio 12: Onomuran sähkökemiareitti

karbeniumionissa tyypellä ei varsinaisesti ollut stereokemiaa vapaan elektroniparin tunne-
loitussa puolelta toisella, vaan reaktion stereoselektiivisyyteen lienee vaikuttanut myös
jokin muu asia.

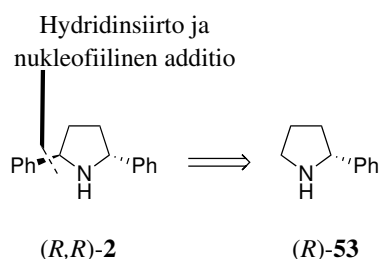


Kuva 10: Stereoselektiivisyys iminium-siirtymätilan kautta

Onomuran *et al.* esittelemä reitti oli yksinkertainen ja sen saannot ja stereoselektiivi-
syys olivat hyvät. Reitin ongelmaksi muodostui toisen enantiomeerin heikompi saatavuus
D-proliinin korkeamman hinnan vuoksi. Reittiä ei myöskään oltu kokeiltu muilla aryyli-
substituenteilla kuin 2,4,6-trimetyylifenyyllillä.

2.6 Chen: syklisten amiinien α -funktionalisaatio hydridinsiirrolla ja nukleofilisella substituutiolla

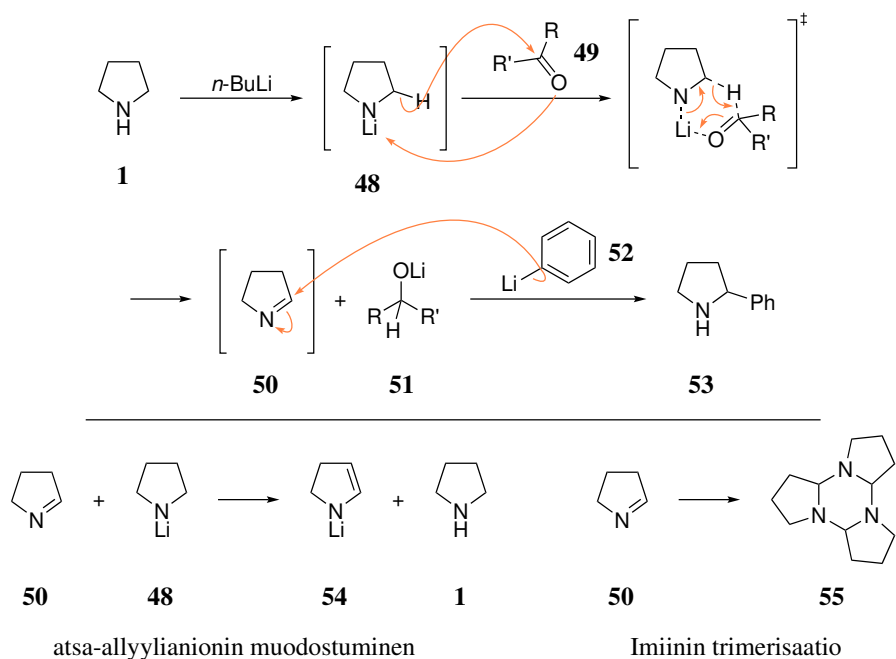
Chen *et al.* esittelivät tavan valmistaa α -substituoituja syklisiä amiineja hydridinsiirtoa seuraavalla nukleofilisellä additiolla suojaamattomista amiineista. Käytettäessä substituoituja yhdisteitä lähtöaineena saatiin reaktiosta stereoselektiivinen. Tällöin menetelmää voitiin käyttää α,α' -substituoitujen sykloamiinien stereoselektiiviseen valmistukseen (kaavio 13).²⁸



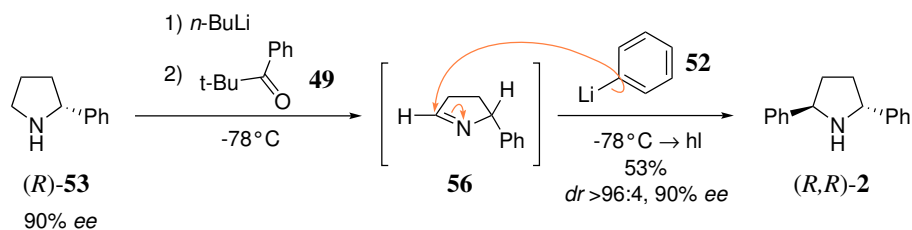
Kaavio 13: Chenin reitin retrosynteesi

Ryhmä halusi tutkia mahdollista menetelmää suojaamattomien sekundääristen amiinien α -funktionalisointiin, sillä useimmat menetelmät toimivat vain tertiäärisille^{29,30} amiineille tai vaativat amiinin suojaamisen tai ohjaavan ryhmän käyttöä.^{24,31} Synteesireittiä kehittäessään ryhmä kokeili useita erilaisia reaktio-olosuhteita, jotta hydridinsiirto saatiin tapahtumaan nopeammin kuin ei-toivotut sivureaktiot imiinin trimerisoituminen tai protoninsiirto (kaavio 14). He huomasivat mm. ettei *s*-butyyllitium tai metyyllitium reagoi- nut litioinnissa ja organolitiumyhdisteet tuottivat parempia tuloksia kuin muut organometalliyhdisteet. Hydridiakseptoriksi useimmiten parhaiten soveltui bentsofenoni, mutta joissakin tapauksissa tert-butyylifenyylketoni antoi parempia tuloksia. Hydridinsiirron he havaitsivat tapahtuvan sivureaktioihin nähden huomattavan nopeasti $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa.

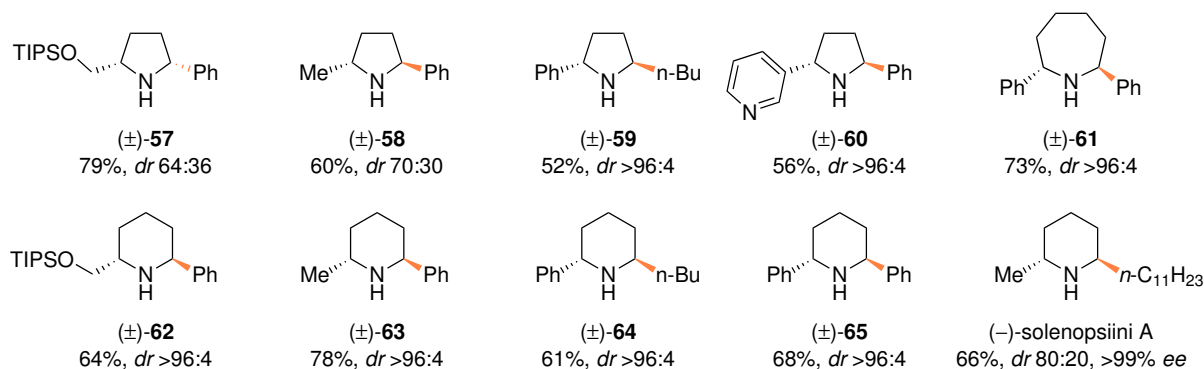
Chen *et al.* onnistuivat kehittämään sopivat reaktio-olosuhteet useille erilaisille sykloamiineille sekä aryylilitium-yhdisteille, ja he valmistivat joukon erilaisia α -funktionalisoituja amiineja. Reaktio oli regioselektiivinen, mutta tarvitsi ohjaavan ryhmän ollakseen myös stereoselektiivinen. (*R,R*)-2,5-difenyylipyrrolidiinin ((*R,R*)-**2**) valmistamiseksi ryhmä antoi kiraalisen (*R*)-2-fenyylipyrrolidiinin (**53**, 90 % *ee*) reagoidea ensin *n*-butyyllitiumin kanssa, jonka jälkeen *t*-butyylifenyylketoni **49** toimi hydridiakseptorina (kaavio 15). Muodostuvan kiraalisen imiinin **56** annettiin reagoidea fenyylilitiumin (**52**) kanssa muodostaen tuotetta 53 % saannolla ja hyvällä stereoselektiivisyydellä (*dr* >96:4 ja 90 % *ee*).



Kaavio 14: Hydridinsiirron ja aryloinnin mekanismi sekä mahdolliset sivureaktiot

Kaavio 15: Chenin α -funktionalisaatioreitti

Ryhmä esitteli menetelmän käyttökelpoisuutta valmistamalla joukon erilaisia (\pm)- α -substituoituja sykloamiineja erilaisin substituenttein, sekä joukon α,α' -substituoituja sykloamiineja hyvällä stereoselektiivisyydellä (kuva 11). Ryhmä havaitsi ettei tuotteen *ee* heikkenyt reaktiossa, mutta *dr* riippui ohjaavan ryhmän vaikutuksesta. Menetelmän vahvuutena oli erityisesti *N*-suojarahmien ja arvokkaiden siirtymämetallien tarpeettomuus kytkenässä. Heikkoudeksi jäi ohjaavien substituenttien tarve, jolloin menetelmällä ei saatu valmistettua enantiopuhdasta 2,5-substituoitua pyrrolidiinia aloittaen substituimattomasta pyrrolidiinista.



Kuva 11: Joitain Chenin *et al.* valmistamia α,α' -substituoituja sykloamiineja

3 Yhteenveto

2,5-disubstituoitujen pyrrolidiinien rooli asymmetrisen synteesin työkaluina sekä osana luonnonainesynteesiä on merkittävä, ja niiden valmistamiseksi onkin pyritty vuosien aikana kehittämään useita erilaisia menetelmiä. Synteesimenetelmissä tulee kiinnittää huomiota erityisesti reitin stereoselektiivisyyteen, sillä tuotteista halutaan enantiopuhaita useista eri syistä. Mikäli pyrrolidiineja käytetään asymmetrisessä synteesissä katalyytteinä, vaikuttaa käytettävän pyrrolidiinin enantiopuhkaus suoraan synteesin stereoselektiivisyyteen. Lääketieteellisissä sovelluksissa syynä voi olla tuotteen teho ja turvallisuus.

Monet esitellyistä synteesireiteistä vaativat kiraalisen lähtöaineen käyttöä, mikä nosti menetelmän hintaa. Usein oli parempi käyttää kiraalista katalyyttiä, koska tällöin kallista kiraalista ainetta tarvittiin usein vähemmän. Katalyytteinä reaktioissa jouduttiin käyttämään usein kalliita siirtymämetalleja, ja uudemmissa menetelmissä pyrittiinkin etsimään vaihtoehtoja näiden käytölle. Menetelmät myös usein olivat herkkiä pyrrolidiinin reaktiivisen N–H -sidoksen läsnäololle ja vaativat suojaryhmien käyttöä. Suojaryhmien käyttö toi usein ylimääräisiä askelia synteesireitin loppuun, mikä puolestaan monesti laski kokonaissaantoa.

Valmistettaessa 2,5-disubstituoituja pyrrolidiineja voidaan menetelmät jakaa karkeasti substituoidun yhdisteen sykloisointiin ja valmiin pyrrolidiinirenkaan funktionalisointiin. Mikäli sykloisaatio tapahtui vasta reitin loppuvaiheessa, ei reaktiivinen N–H sidos aiheuttanut niin paljoa vaikeuksia. Toisaalta tällöin tuli kiinnittää huomiota substituenttien vaikutukseen reitin eri vaiheissa.

Jotkin menetelmistä olivat joko heikosti sovellettavissa, tai vain yksipuolisesti testattuja. Monissa menetelmissä kuitenkin kiinnitettiin huomiota myös siihen, kuinka monipuolisesti eri tavoin substituoituja pyrrolidiineja pystyttiin valmistamaan. Mikäli halutaan kehittää

katalyyttisiä menetelmiä käyttäen pyrrolidiineja, on tärkeää pystyä kokeilemaan erilais-
ten pyrrolidiinien toimivuutta tutkittavassa reaktiossa. Tällöin on eduksi mikäli voidaan
soveltaa yhtä menetelmää useiden yhdisteiden valmistukseen.

Lähdeluettelo

- ¹ J. W. Daly, T. F. Spande, N. Whittaker, R. J. Highet, D. Feigl, N. Nishimori, T. Tokuyama, ja C. W. Myers, Alkaloids from Dendrobatid Frogs: Structures of Two ω -Hydroxy Congeners of 3-Butyl-5-Propylindolizidine and Occurrence of 2,5-Disubstituted Pyrrolidines and a 2,6-Disubstituted Piperidine, *Journal of Natural Products*, **1986**, 49(2), 265–280.
- ² J. K. Whitesell ja S. W. Felman, Asymmetric induction. 2. Enantioselective alkylation of cyclohexanone via a chiral enamine, *The Journal of Organic Chemistry*, **1977**, 42(9), 1663–1664.
- ³ E. Vitaku, D. T. Smith, ja J. T. Njardarson, Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 57(24), 10257–10274.
- ⁴ J. A. Stafford ja C. H. Heathcock, Daphniphyllum alkaloids. Part 8. Asymmetric total synthesis of (-)-secodaphniphylline, *The Journal of Organic Chemistry*, **1990**, 55(20), 5433–5434.
- ⁵ T. Yamazaki, J. T. Welch, J. S. Plummer, ja R. H. Gimi, The enantioselective fluoroacetamide acetal claisen rearrangements of N-fluoroacetyl-trans-(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidine, *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32(34), 4267–4270.
- ⁶ A. Defoin, A. Brouillard-Poichet, ja J. Streith, Asymmetric Diels-Alder Cycloadditions with C2-Symmetrical Chiral Carbamoylnitroso Dienophiles, *Helvetica Chimica Acta*, **1991**, 74(1), 103–109.
- ⁷ L.-y. Chen ja L. Ghosez, Intramolecular cycloadditions of keteniminium salts. A practical asymmetric synthesis of prostaglandins., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2(12), 1181–1184.
- ⁸ R. P. Short, R. M. Kennedy, ja S. Masamune, An improved synthesis of (-)-(2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidine, *The Journal of Organic Chemistry*, **1989**, 54(7), 1755–1756.
- ⁹ J. M. Chong, I. S. Clarke, I. Koch, P. C. Olbach, ja N. J. Taylor, Asymmetric synthesis of trans-2,5-diphenylpyrrolidine: A C2-symmetric chiral amine, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6(2), 409–418.
- ¹⁰ J. M. Brown ja B. A. Murrer, The mechanism of asymmetric hydrogenation. Chiral bis(diphenylphosphino)- α -phenylalkane complexes in catalytic and structural studies, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 0(4), 489–497.
- ¹¹ D. J. Aldous, W. M. Dutton, ja P. G. Steel, A simple enantioselective preparation of (2S,5S)-2,5-diphenylpyrrolidine and related diaryl amines, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11(12), 2455–2462.
- ¹² W. F. Jarvis, M. D. Hoey, A. L. Finocchio, ja D. C. Dittmer, Organic reactions of reduced species of sulfur dioxide, *The Journal of Organic Chemistry*, **1988**, 53(24), 5750–5756.
- ¹³ M. Sato, Y. Gunji, T. Ikeno, ja T. Yamada, Efficient Preparation of Optically Pure C2-Symmetrical Cyclic Amines for Chiral Auxiliary, *Synthesis*, **2004**, 2004(09), 1434–1438.
- ¹⁴ K. Higashiyama, H. Inoue, ja H. Takahashi, Diastereoselective addition of chiral imines and 1,3-oxazolidines with Grignard reagents; Asymmetric synthesis of (R)-2-aryl- and (R,R)-2,5-bis(aryl)pyrrolidines, *Tetrahedron*, **1994**, 50(4), 1083–1092.
- ¹⁵ K. Higashiyama, H. Inoue, ja H. Takahashi, Diastereoselective addition of organometallic reagents to chiral imines and 1,3-oxazolidines, *Tetrahedron Letters*, **1992**, 33(2), 235–238.

- ¹⁶ A. I. Meyers ja L. E. Burgess, A simple asymmetric synthesis of 2-substituted pyrrolidines from 3-acylpropionic acids, *The Journal of Organic Chemistry*, **1991**, *56*(7), 2294–2296.
- ¹⁷ F. A. Davis, M. Song, ja A. Augustine, Asymmetric Synthesis of trans-2,5-Disubstituted Pyrrolidines from Enantiopure Homoallylic Amines. Synthesis of Pyrrolidine (-)-197B, *The Journal of Organic Chemistry*, **2006**, *71*(7), 2779–2786.
- ¹⁸ F. A. Davis, Y. Zhang, Y. Andemichael, T. Fang, D. L. Fanelli, ja H. Zhang, Improved Synthesis of Enantiopure Sulfinimines (Thiooxime S-Oxides) from p-Toluenesulfinamide and Aldehydes and Ketones, *The Journal of Organic Chemistry*, **1999**, *64*(4), 1403–1406.
- ¹⁹ F. A. Davis, M. B. Nolt, Y. Wu, K. R. Prasad, D. Li, B. Yang, K. Bowen, S. H. Lee, ja J. H. Eardley, Asymmetric Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds with N-Sulfinyl β -Amino Weinreb Amides, *The Journal of Organic Chemistry*, **2005**, *70*(6), 2184–2190.
- ²⁰ R. Bloch, Additions of Organometallic Reagents to CN Bonds: Reactivity and Selectivity, *Chemical Reviews*, **1998**, *98*(4), 1407–1438.
- ²¹ R. Hirabayashi, C. Ogawa, M. Sugiura, ja S. Kobayashi, Highly Stereoselective Synthesis of Homoallylic Amines Based on Addition of Allyltrichlorosilanes to Benzoylhydrazones, *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*(39), 9493–9499.
- ²² J. V. Schaus, N. Jain, ja J. S. Panek, Asymmetric Synthesis of Homoallylic Amines and Functionalized Pyrrolidines via Direct Amino-Crotylation of In Situ Generated Imines, *Tetrahedron*, **2000**, *56*(52), 10263–10274.
- ²³ A. D. Jones, D. W. Knight, ja D. E. Hibbs, A stereochemically flexible approach to pyrrolidines based on 5-endo-trig iodocyclisations of homoallylic sulfonamides, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **2001**, *0*(10), 1182–1203.
- ²⁴ K. R. Campos, A. Klapars, J. H. Waldman, P. G. Dormer, ja C.-y. Chen, Enantioselective, Palladium-Catalyzed α -Arylation of N-Boc-pyrrolidine, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*(11), 3538–3539.
- ²⁵ P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, ja J. Chu, Complex Induced Proximity Effects: Enantioselective Syntheses Based on Asymmetric Deprotonations of N-Boc-pyrrolidines, *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, *116*(8), 3231–3239.
- ²⁶ B. M. Trost, S. M. Silverman, ja J. P. Stambuli, Development of an Asymmetric Trimethylenemethane Cycloaddition Reaction: Application in the Enantioselective Synthesis of Highly Substituted Carbocycles, *Journal of the American Chemical Society*, **2011**, *133*(48), 19483–19497.
- ²⁷ O. Onomura, P. G. Kirira, T. Tanaka, S. Tsukada, Y. Matsumura, ja Y. Demizu, Diastereoselective arylation of L-proline derivatives at the 5-position, *Tetrahedron*, **2008**, *64*(32), 7498–7503.
- ²⁸ W. Chen, L. Ma, A. Paul, ja D. Seidel, Direct α -C-H bond functionalization of unprotected cyclic amines, *Nature Chemistry*, **2018**, *10*(2), 165–169.
- ²⁹ N. Yoshikai, A. Mieczkowski, A. Matsumoto, L. Ilies, ja E. Nakamura, Iron-Catalyzed C-C Bond Formation at α -Position of Aliphatic Amines via C-H Bond Activation through 1,5-Hydrogen Transfer, *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, *132*(16), 5568–5569.
- ³⁰ H. M. L. Davies ja J. R. Manning, Catalytic C-H functionalization by metal carbenoid and nitrenoid insertion, *Nature*, **2008**, *451*(7177), 417–424.

³¹S. J. Pastine, D. V. Gribkov, ja D. Sames, sp³ C-H Bond Arylation Directed by Amidine Protecting Group: α -Arylation of Pyrrolidines and Piperidines, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*(44), 14220–14221.