



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 155441

(51) Int. Cl.⁴ C 07 F 5/02

(21) Patentsøknad nr. 820963
(22) Inngivelsesdag 23.03.82
(24) Løpedag 23.03.82
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 27.09.82
(44) Utlegningsdag 22.12.86

(71)(73) Søker/Patenthaver SOCIETE D'EXPANSION SCIENTIFIQUE
EXPANSIA,
264 rue du Faubourg Saint Honoré,
F-75008 Paris,
Frankrike.

(72) Oppfinner CHRISTIAN ASPISI, Boulbon,
MARC BONATO, Aramon,
ROBERT JACQUIER, Montpellier,
Frankrike.

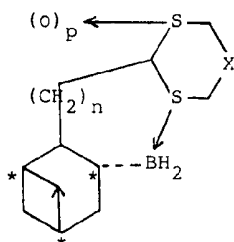
(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 25.03.81, Storbritannia,
nr. 8109392.

(54) Oppfinnelsens benevnelse OPTISK AKTIVE BORANKOMPLEKSER.

(57) Sammendrag

Nye chirale
organoboraner med den generelle formel



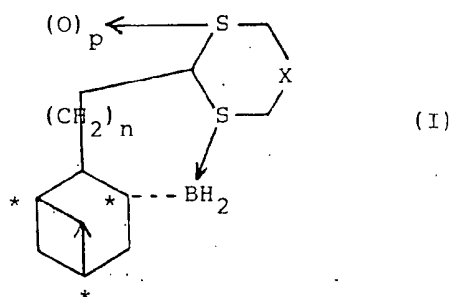
hvor X representerer en metylengruppe eller et svovel-atom,
n og p er 0 eller 1, og fremgangsmåter for fremstilling av disse forbindelser bestående i omsetning av en bicyklisk substituert di- eller tri-thian med et boran så som B₂H₆ eller BH₃ : Lewis-base.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår optisk aktive boran-komplekser som kan benyttes i asymmetriske hydroborerings- og reduksjonsreaksjoner.

De fleste kjente chirale hydroborerings- og reduksjonsmidler har de ulemper at de må fremstilles in situ, er relativt ustabile, og ikke er faste stoffer. Disse ulemper hindrer deres kommersialisering og håndtering. Boran-kompleksene i henhold til oppfinnelsen er faste stoffer, som er stabile og kan lagres i flere måneder ved lav temperatur.

De chirale organoboraner i henhold til oppfinnelsen har følgende generelle formel:



hvor X representerer en metylengruppe eller et svovelatom og n og p er 0 eller 1.

Disse chirale organoboraner er løselige eller blandbare med forskjellige organiske løsningsmidler som metylendiklorid, benzen, dietyleter, n-pentan, tetrahydrofuran og diglyme. Ved romtemperatur er forbindelsene faste, og deres smeltepunkter er angitt.

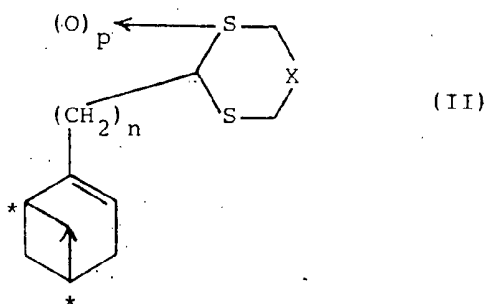
Deres evne til asymmetrisk induksjon ved hydroboreringsreaksjoner er likeverdige med den av kjente hydroboreringsmidler som mono- og di-isopinokamfeylboran eller dilongifolyboran.

Disse kjente forbindelser er imidlertid beheftet med den ulempe at de enten krever in situ fremstilling like før reaksjonen (mono- og di-isopinokamfeylboran), eller når det gjelder dilongifolyboran, som er et fast dialkylboran, oppnås

fra en forbindelse, longifolen, som er vanskelig å fremstille.

De chirale organoboranene i henhold til oppfinnelsen er derimot optisk aktive monoalkylboraner som lett kan fremstilles fra kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer, og er som faste stoff, lettere håndterbare.

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen kan fremstilles etter en fremgangsmåte utviklet på basis av beskrivelse av H.C. Brown (Wiley Interscience, New York, N.Y. 1975), ved bruk av lignende apparatur. De kan således fremstilles ved at et bicyklisk substituert di- eller tri-tian med den generelle formel II:



hvor n , p og X er som tidligere definert, omsettes med et boran som B_2H_6 eller BH_3 : Lewis base, i et aprotisk løsningsmiddel ved temperaturer fra -20° til $+40^\circ C$ i 1/4-2 timer.

Forbindelsene hvor $n = 1$, $X = CH_2$ eller S og $p = 0$ eller 1, kan oppnås ved å gå ut fra kommersielt tilgjengelig (-)-myrtenol ved halogenering etter G. Osloff, F. Farnow og G. Schade, Chem. Ber., 1956, 89, 1549, fulgt av metallhalogenutveksling mellom organo-litium i 1,3-ditianet eller i 1,3,5-tritianet og halogenderivatet etter D. Seebach og E.J. Corey, J. Org. Chem., 1975, 40, 231, eventuelt etterfulgt av oksydasjon med natriummetaperjodat etter O.M. Carlson og P.M. Helquist, J. Org. Chem., 1969, 33, 2596.

Forbindelsene hvor $n = 0$, $X = CH_2$ og $p = 0$ eller 1, kan oppnås ved kondensasjon av (-)-myrtenal og kommersielt propan 1,3-ditiol etter P. Stutz og P.A. Stadler, Org. Synth., 1977, 56, 8. Cykliseringsproduktet kan oksyderes med natriummetaperjodat.

Boranet kan oppnås etter en av de velkjente, konvensjonelle fremgangsmåter, eller ved å gå ut fra et BH_3 : Lewis base kompleks. Borankomplekset kan f.eks. oppnås som beskrevet av H.C. Brown og A.K. Mandal, *Synthesis*, 1980, 153, hvor boranvektoren er komplekset BH_3 : THF, eller som beskrevet av M. Anez, G. Uribe, L. Mendoza og R. Contreras, *Synthesis* 1981, (3), 214, hvor boranvektoren er gassformig diboran.

Eksempel 1

2-myrtenyl-1,3-ditian-boran

$n = 1$, $X = \text{CH}_2$, $p = 0$

125 g (0,429 mol) av 2-myrtenyl-1,3-dithian ($[\alpha]_D^{24} = 8,67$, $c = 5$, benzen) løst i 600 ml vannfri tetrahydrofuran ble helt over i en 1 liters reaktor under nitrogen-sirkulasjon. 0,256 mol diboran (B_2H_6) ble langsomt injisert i reaksjonsblandingen i 1,5 timer under avkjøling til -10°C .

Diboran ble ved dråpevis behandling av 14,25 g (0,375 mol) natriumborhydrid (renhet 98%) løst i 200 ml diglyme, på forhånd destillert over aluminium-litiumhydrid, med 61,5 ml (0,5 mol) bortrifluorid-eterat, også destillert på forhånd. Blandingen $\text{BH}_4\text{Na} \cdot \text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ ble oppvarmet til 60°C i 15 minutter.

Etter at reaksjonsblandingen hadde antatt romtemperatur ble den lagret under nitrogen i 26 timer under omrøring. Endepunktet for hydroboreringsreaksjonen ble bestemt ved å fastslå ved NMR at det etyleniske proton manglet.

Etter konsentrering under redusert trykk, ble det oppnådd et hvitt faststoff, smp. 90°C (Kofler), i et utbytte på 93%; ($[\alpha]_D^{24} = -41,79$, $c = 5$, benzen).

Identifiseringen av forbindelsen ble utført ved hjelp av de analytiske metoder angitt etter eksemplene.

Eksempel 2

2-myrtanyl-1,3-dithian-1-oksyd-boran (n=1, X=CH₂, p=1)

Tittelforbindelsen ble oppnådd i 95% utbytte etter fremgangsmåten i eksempel 1, men med 2-myrtanyl-1,3-dithian-1-oksyd ($[\alpha]_D^{20} = -8$, c = 5,9, benzen) og med metylendiklorid som løsningsmiddel. Dette er en hvit, fast forbindelse, smp. 70° ($[\alpha]_D^{21} = +9,12$, c = 5, benzen).

Identifiseringen av forbindelsen ble utført ved hjelp av de analytiske metoder angitt etter eksemplene.

Eksempel 3

2-myrtanyl-1,3,5-trithian-boran (n=1, p=0, X=S)

Tittelforbindelsen ble oppnådd i 94% utbytte etter fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, men med 2-myrtanyl-1,3,5-trithian ($[\alpha]_D^{21} = -12,6$, c = 5, benzen).

Dette er et hvitt faststoff, smp. 98-100°C (Kofler) ($[\alpha]_D^{21} = -4,6$, c = 5, benzen). Dets identifikasjon ble utført ved hjelp av de analytiske metoder angitt etter eksemplene.

Eksempel 4

2-[6,6-dimetyl-bicyklo-[3.1.1]-heptyl]-1,3-dithian-boran
(n=0, p=0, X=CH₂)

Tittelforbindelsen ble oppnådd i 96% utbytte etter fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, men med 2-[6,6-dimetyl-bicyklo-[3.1.1]-hept-2,3-en]-1,3-dithian ($[\alpha]_D^{24} = -38,48$, c = 4,2, benzen).

Dette er et hvitt faststoff, smp. 64°-67°C (Kofler) ($[\alpha]_D^{24} = +14,02$, c = 4,1, benzen). Dets identifikasjon ble utført ved hjelp av de analytiske metoder angitt etter eksemplene.

Støkiometri og renhet av kompleksene oppnådd i disse eksempler ble bestemt ved metanalyse etter teknikken beskrevet av J. Beres, A. Dodds, A.J. Morabito og R.M. Adams, Inorg. Chem., 1971, 10, 2072, og ved mikroanalyse.

Strukturen ble bekreftet ved IR-analyse (2% oppløsning i

karbontetraklorid) av absorpsjonsbåndene mellom 2360 cm^{-1} og 2400 cm^{-1} som er karakteristiske for B-H-bindinger (H.C. Brown, E. Negishi og J.J. Katz, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 2791) og ved NMR H^1 , som indikerte både bortfall av et etylenisk

proton og nærvær av $-OCH_3$ i $-B \begin{matrix} \diagup OCH_3 \\ \diagdown OCH_3 \end{matrix}$ ved kjemisk utskiftning

av metoksygrupper etter metanolyse ved $3,50\text{ ppm}$ (i 1 ml karbontetraklorid og $0,45\text{ ml}$ benzen), etter metode beskrevet av A.K. Mandal og N.M. Yoon, J. Organometal. Chem., 1978, 156, 183.

Strukturen ble også bekreftet ved B^{11} NMR som indikerte et bredt bånd mellom 9 og 10 ppm (intern eller ekstern standard, BF_3 : dietyleter).

Massespektroskopi indikerte molekylvekten av forbindelsen med et fragment som viste tap av en B-H.

Stabiliteten av de oppnådde komplekser er blitt studert i flere måneder og kontrollert ved metanolyse og ved IR spektroskopi. Under lagring i nitrogenatmosfære ved lav temperatur, har forbindelsen ikke vist noen endring. Aktiviteten og betydningen av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen er blitt verifisert på følgende måte:

A) I hydroboreringsreaksjoner etter en metode basert på A.K. Mandal og N.M. Yoon, J. Organometal. Chem. 1978, 156, 183 for 2-cis-buten; eller basert på metode av P.K. Jadhav og H.C. Brown, J. Org. Chem., 1981, 46, 2988, for 2-metyl-2-buten; eller H.C. Brown og N.M. Yoon, J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 5514 for 1-metyl-cykloheksen.

For eksempel ble optisk aktive organoboraner, oppnådd ved omsetning av 2-myrtetyl-1,3-dithian-boran ($MDBH_2$), ved omsetning med disse alkener oksydert i alkoholer etter vanlige oksidasjonsmetoder for organoboraner (H.C. Brown, U.S. Patent 3.254.129). De således oppnådde alkoholer ble rensert ved preparativ gasskromatografi (Carbowax 400, 20 M), for bestemmelse av deres rotasjon og for sammenligning med kjente litteraturverdier (se følgende tabell I).

Tabell I

Alkener	2-cis-buten	2-metyl-2-buten	1-metyl-cykloheksen
Alkoholer	2-butanol	3-metyl-2-butanol	2-trans-metyl-cykloheksanol
$[\alpha]_D$ teori	$[\alpha]_D^{25} - 13,5$ ren (a)	$[\alpha]_D^{27} + 4,96$ (b)	$[\alpha]_D^{20} + 43,1$ (c) $+ 42,9$ c:1 CH ₃ OH
(-) IPC ₂ BH	98,4% (d) R	15% (d) S	- (e)
(Lgf) ₂ BH	78% (d) R	70% (d) R	-
(-) IPCBH ₂	25% (f) S	52% (d) S	72% (g) 1S 2S
(-) MDBH ₂	27,5% R	50% R	67,5% 1R 2R

IPCBH₂ = monoisopinokamfeylboran

IPC₂BH = diisopinokamfeylboran

(Lgf)₂BH = dilongifolyboran

- (a) P.J. Leroux og H.J. Lucas, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 41.
 (b) W.A. Sanderson og H.S. Mosher, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 4185.
 (c) R. Backstrom og B. Sjøberg, Arkiv för Kemi, 1967, 26, 549.
 (d) P.K. Jadhav og H.C. Brown, J. Org. Chem., 1981, 46, 2988.
 (e) Etter H.C. Brown, N.R. Ayangar og G. Zweifel, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 1071, ingen reaksjoner av disse dialkylboraner med 2-metyl-cykloheksen; alkenet er vanskelig å benytte for asymmetri-induksjon.
 (f) A.K. Mandal og N.M. Yoon, J. Organometal. Chem., 1978, 156, 183.
 (g) H.C. Brown og N.M. Yoon, J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 5514.

Den asymmetriske hydroborering av 2-metyl-2-buten med monoisopionokamfeylboran (IPC_2BH_2) fremstillet etter referanse (d) fører til 3-metyl-2-butanol med en optisk renhet på 9,8% basert på maksimal rotasjon $[\alpha]_D^{27}$: + 4,86, se referanse (b) etter preparativ gasskromatografisk rensing (Carbowax 400).

Forskjellen i de optiske renhetsverdier på 9,8% og 52% (sitert i referanse (d)), viser klart vanskeligheten ved syntese av monoisopinokamfeylboran. IPC_2BH_2 synes å være det eneste monoalkylboran beskrevet i litteraturen som optisk aktivt og u-isolert, som kan benyttes i asymmetriske hydroboreringsreaksjoner.

B) I asymmetriske reduksjonsreaksjoner. For eksempel er reduksjonen av acetofenon med 2-[6,6-dimetylbicyklo-[3.1.1-heptan]-1,3-dithian-boran (PiBH_2) blitt utført på basis av en fremgangsmåte beskrevet av H.C. Brown og A.K. Mandal, J. Org. Chem., 1977, 42, 2996.

1-fenyletanol oppnådd etter oksydasjon av det optisk aktive organoboran er blitt rensed ved preparativ gasskromatografi (Carbowax 20 M). Den optiske renhet av 1-fenyletanol er 16,7% (på basis av litteraturverdi for maksimal rotasjon ($[\alpha]_D^{23} = -45,5$, c : 5, metanol, Handbook of Chemistry and Physics, 1976-7, 57. utg. CRC Press, c 297).

Resultatet av sammenligning av to andre chirale organoboraner fremgår av den etterfølgende tabell II:

Tabell II

	(-) IPC_2BH_2	(-) IPC_2BH_2	(+) PiBH_2
acetofenon/ 1-fenyl-etanol	9% (h)	15% (j)	16,7%

(h) H.C. Brown og A.K. Mandal, J. Org. Chem., 1977, 42, 2996.

(j) Resultater av ublisert arbeide sitert av H.C. Brown, P.K. Jadhav og A.K. Mandal, Tetrahedron 1981, (21), 3547.

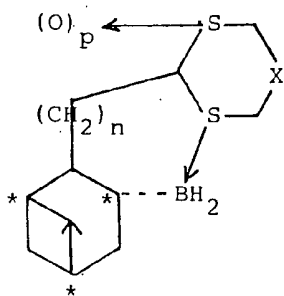
155441

8

Disse nye monoalkylboraner for asymmetrisk hydroborering og reduksjon, har fordelen av å være faste stoffer og derfor lett håndterlige. De har betydelig stabilitet og kan fremstilles flere måneder før bruk dersom de lagres mellom 0° og -4°C . De fører til asymmetriske forbindelser og gir høyt enantioselektive og stereospesifikke reaksjoner.

P a t e n t k r a v

Nye chirale organoboroner med den generelle formel



hvor X repræsenterer en metylengruppe eller et svovelatom,
n og p er 0 eller 1.