

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780024303.5

[51] Int. Cl.

C07F 5/02 (2006.01)
C07C 29/143 (2006.01)
C07C 29/147 (2006.01)
C07C 209/44 (2006.01)
C07C 209/50 (2006.01)
C07D 307/06 (2006.01)

[43] 公开日 2009年7月8日

[11] 公开号 CN 101479280A

[51] Int. Cl. (续)

C01B 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.6.26

[21] 申请号 200780024303.5

[30] 优先权

[32] 2006.6.26 [33] US [31] 60/816,557

[86] 国际申请 PCT/EP2007/056171 2007.6.26

[87] 国际公布 WO2008/000678 英 2008.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.26

[71] 申请人 巴斯夫欧洲公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 E·伯克哈特 A·J·阿特来赛

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 林柏楠 刘金辉

权利要求书2页 说明书17页 附图6页

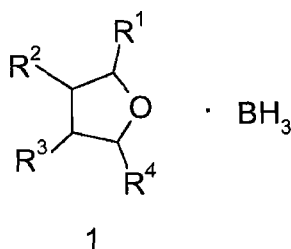
[54] 发明名称

硼烷醚络合物

[57] 摘要

本发明涉及具有取代的四氢呋喃醚的新型硼烷络合物，并涉及使用具有取代的四氢呋喃醚的新型硼烷络合物进行有机反应的方法。

1. 通式 1 的硼烷醚络合物,



其中

R^1 至 R^4 彼此独立地表示氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或具有通式 CH_2OR^5 的取代基, 其中 R^5 为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基,

或者 R^1 至 R^4 中两个相邻的取代基在一起为选自 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 和 $-(CH_2)_6-$ 组成的组的二价基团, 与四氢呋喃环的 $-CH-CH-$ 部分形成环状结构,

条件是取代基 R^1 至 R^4 中的至少一个不是氢。

2. 根据权利要求 1 的硼烷醚络合物, 其中 R^1 是甲基并且 R^2 至 R^4 分别是氢。

3. 一种溶液, 包含至少一种根据权利要求 1 的硼烷醚络合物和至少一种溶剂。

4. 根据权利要求 3 的溶液, 其中溶剂包含醚, 该醚用于与具有化学结构 1 的硼烷醚络合物中的硼烷络合。

5. 根据权利要求 3 或 4 的溶液, 其硼烷醚络合物的浓度为 0.01 至 3 摩尔/升。

6. 使用权利要求 1 的硼烷醚络合物进行有机反应的方法。

7. 根据权利要求 6 的使用硼烷醚络合物的方法, 其中所述有机反应为还原或硼氢化反应。

8. 使用权利要求 1 的硼烷醚络合物的方法, 包括使硼烷醚络合物在反

应容器中与底物接触以及防止产生的气态乙硼烷从反应容器中逸出的步骤。

9. 使用权利要求 1 的硼烷醚络合物进行前手性酮、亚胺或肟的不对称还原的方法，包括附加使用手性催化剂。

10. 使用权利要求 1 的硼烷醚络合物进行前手性酮、亚胺或肟的不对称还原的方法，包括附加使用手性噁唑硼烷催化剂。

11. 根据权利要求 9 或 10 的使用硼烷醚络合物的方法，包括加入至少一种碱金属硼氢化物作为稳定剂。

12. 根据权利要求 11 的使用硼烷醚络合物的方法，包括加入硼氢化锂作为稳定剂。

13. 根据权利要求 11 的使用硼烷醚络合物的方法，包括加入硼氢化钠作为稳定剂。

硼烷醚络合物

技术领域

本发明涉及具有取代的四氢呋喃醚的新型硼烷络合物，并涉及使用具有取代的四氢呋喃醚的新型硼烷络合物进行有机反应的方法。

背景技术

乙硼烷 (B_2H_6) 是有毒的和自燃性气体，非常易于水解和氧化。对其进行处理必须极度小心并且必须在低于 $-20^\circ C$ 的温度下运输和储存。为了降低乙硼烷的危险，常常使用硼烷 (BH_3) 与例如四氢呋喃、硫醚、胺和磷化氢的供电子分子的络合物进行有机反应，尤其是用于官能团的还原以及与烯烃和炔烃的硼氢化反应。通过这种硼烷络合物还原的官能团包括醛、酮、内酯、环氧化物、酯、酰胺、肟、亚胺和腈基团。

硼烷最常用的来源是硼烷-四氢呋喃络合物的四氢呋喃 (THF) 溶液，其可以在市场上购得并且浓度通常为 1 摩尔/升。然而，由于四氢呋喃环的醚裂开，硼烷-THF 络合物易于受热分解，产生丁氧基硼烷并最终产生硼酸三丁酯作为分解产物。根据 US6,048,985，即使对于较高浓度的溶液，THF 溶液中硼烷-THF 络合物的储存稳定性在低温下也显著提高。

众所周知，与例如二乙醚或源自乙二醇的甘醇二甲醚系列的直链醚相比，四氢呋喃与硼烷形成的络合物更牢固。其它具有五元环结构的醚至今还没有研究。硼烷试剂与其他的络合剂是可以得到的，但是具有固有的缺点。例如，硫醚硼烷是高浓的，但是由于其强烈的气味使得商业应用受到限制。胺硼烷的反应性常常不足以还原特殊的官能团。此外，这样的络合剂有时难以从反应混合物中除去，并且分离所需产品变得困难。

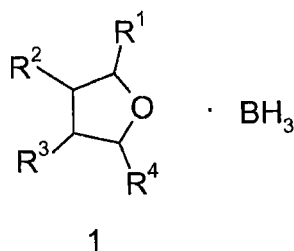
取决于底物，使用硼烷试剂的硼氢化反应和还原反应通常在环境温度或更低的温度进行以提高选择性。然而有时通过在反应容器内将硼烷试剂和底物（即，与硼烷试剂反应的化合物）一起加热并且防止气态乙硼烷从反应容器中逸出而使用硼烷试剂。由于一些硼烷试剂的热稳定性低和气态乙硼烷有可能损失，通常在该转换中使用过量的硼烷试剂。反应结束后，通过对反应混合物进行急冷（例如用乙醇），以在加工前破坏任何残留的硼烷试剂。显然，络合剂的性质强烈地影响硼烷试剂的稳定性和反应性、反应进行的压力和温度以及加工步骤。

因此，为了使采用硼烷试剂的有机转换获得较高效率，需要开发具有改善的稳定性和反应性的新型硼烷试剂以及使用它们的方法。

发明概要

本发明提供了包含取代的四氢呋喃作为络合剂和溶剂的新型硼烷醚络合物。本发明的另一个目的是开发使用新型硼烷醚络合物进行有机反应的方法。

因而，已经发现了通式 1 的新型硼烷醚络合物，



其中

R^1 至 R^4 彼此独立地表示氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基、苄基、取代的苯基或具有通式 CH_2OR^5 的取代基，其中 R^5 为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 $[-CHR^6CH_2O-]_n-R^7$ ，其中 R^6 为氢或甲基， R^7 为 C_1 - C_{10} 烷基并且 n 为 1 至 20 的整数，

或者 R^1 至 R^4 中两个相邻的取代基在一起为选自 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、

-C(CH₃)₂C(CH₃)₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-和-(CH₂)₆-组成的组的二价基团，与四氢呋喃环的-CH-CH-部分形成环状结构，

条件是取代基 R¹ 至 R⁴ 中的至少一个不是氢。

本发明的新型硼烷醚络合物可通过用于合成硼烷-四氢呋喃络合物的类似方法制备。一种方法包括由硼氢化钠和三氟化硼在各取代四氢呋喃中原位产生硼烷(参考 A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, "Borane Reagents" 第 421-422 页, Academic Press 1988)。优选地, 通过将气态乙硼烷直接添加到各取代的四氢呋喃中制造高纯的新型硼烷醚络合物。

本发明的新型硼烷醚络合物可用于多种有机转换。实例为官能团的还原和与烯烃和炔烃的硼氢化反应。由该硼烷络合物还原的官能团可包括例如醛、酮、内酯、环氧化物、酯、酰胺、肟、亚胺、羧酸和腈基团。

本发明的新型硼烷醚络合物与已知未取代四氢呋喃的硼烷络合物相比提供了许多优点。由于取代四氢呋喃与未取代的四氢呋喃相比通常具有较高的沸点(例如 2-甲基四氢呋喃为 78°C, 而 THF 为 66°C)和闪点(例如 2-甲基四氢呋喃为 -11°C, 而 THF 为 -17°C), 因此化合物具有较低的可燃性危险。取决于与新化合物 1 的五元环连接的取代基的性质、数和位置, 新型硼烷醚络合物极性较小, 并且醚性的络合剂与未取代的四氢呋喃相比显示出降低的水溶混性, 这有利于反应混合物的加工步骤。此外, 新化合物在热分解时释放的能量在大多数情况下比硼烷-四氢呋喃低得多, 这使得新化合物产生了重要的安全性优势。

当与甲基取代的手性噁唑硼烷催化剂(称为 MeCBS 催化剂, 参考 Corey, E.J. 等人, Angew. Chem. Int. Ed., 37, 1986-2012(1998))一起用于酮的对映选择还原时, 意外地发现, 由新型硼烷醚络合物获得的对映体过量高于硼烷-四氢呋喃。

附图简述

图 1 显示了硼烷-2-甲基四氢呋喃在 2-甲基四氢呋喃中的 0.88M 溶液

(根据实施例 1 制备) 在添加和未添加硼氢化钠时在环境温度下的保存期限或分解研究。

图 2 显示了硼烷-2-甲基四氢呋喃在 2-甲基四氢呋喃中的 0.88M 溶液 (根据实施例 1 制备) 在环境温度下和在 0 至 5℃ 的保存期限或分解研究。

图 3 显示了硼烷-2-甲基四氢呋喃在 2-甲基四氢呋喃中的 0.88M 溶液 (根据实施例 1 制备) 在添加硼氢化钠时在环境温度下和在 0 至 5℃ 的保存期限或分解研究。

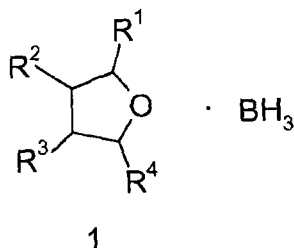
图 4 显示了硼烷-2-甲基四氢呋喃在 2-甲基四氢呋喃中的 0.88M 溶液 (根据实施例 1 制备) 在添加和未添加硼氢化钠时在 0 至 5℃ 的保存期限或分解研究。

图 5 比较了硼烷-2-甲基四氢呋喃在 2-甲基四氢呋喃中、硼烷-四氢呋喃在四氢呋喃中的 1M 溶液在添加和未添加硼氢化钠时在环境温度下的保存期限或分解研究。

图 6 显示了 2,5-二甲基四氢呋喃中的硼烷-2,5-二甲基四氢呋喃在环境温度下的分解。

发明详述

本发明的新型硼烷醚络合物具有根据通式 1 的化学结构,



其中

R^1 至 R^4 彼此独立地表示氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基、苄基、取代的苯基或具有通式 CH_2OR^5 的取代基, 其中 R^5 为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 $[-CHR^6CH_2O-]_n-R^7$, 其中 R^6 为氢或甲基, R^7 为 C_1 - C_{10} 烷基并且 n 为 1 至 20 的整数,

或者两个相邻的取代基 R^1 至 R^4 在一起为选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 和 $-(\text{CH}_2)_6-$ 组成的组的二价基团，与四氢吡喃环的 $-\text{CH}-\text{CH}-$ 部分形成环状结构，

条件是取代基 R^1 至 R^4 中的至少一个不是氢。

本文所使用的术语“ C_1 - C_{10} 烷基”表示包含 1 至 4 个碳原子的支链或直链饱和烃基。实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、己基和辛基。

术语“ C_3 - C_6 环烷基”表示包含 3 至 6 个碳原子并含有单环或多环结构残基的饱和烃基。实例为环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语“取代的苯基”表示至少一个氢原子被例如氟、氯、溴或碘的卤原子或 C_1 - C_8 烷氧基代替的苯基。

术语“ C_1 - C_8 烷氧基”表示源自包含 1 至 8 个碳原子的支链或直链脂肪族一元醇的基团。实例为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和正戊氧基。

术语“相邻的”表示被三个键分开的两个基团的相对位置。

应当强调，所有的立体异构体都包括在下述情况中：其中超过一个的存在于通式 1 化合物的五元环中的取代基 R^1 至 R^4 不是氢。

本发明的新型硼烷醚络合物可通过乙硼烷与各取代的四氢吡喃的反应而制备。为了实现该反应，可通过任何方法使乙硼烷与各取代的四氢吡喃接触，包括其原位形成，例如由碱金属硼氢化物的原位形成。优选通过将气态乙硼烷直接添加到各取代的四氢吡喃中而制备高纯的本发明新型硼烷醚络合物。在该合成中，取代四氢吡喃与乙硼烷相比通常以大的过量存在，并且因此既作为硼烷的络合剂又作为新形成的硼烷醚络合物的溶剂。当然，也可存在其它与硼烷络合能力较差、至少部分与各取代的四氢吡喃混溶的溶剂，例如直链醚，例如二乙醚，或烃，例如戊烷、己烷、庚烷、环己烷、甲苯或二甲苯。

新型硼烷醚络合物在含有溶剂或溶剂混合物的各取代四氢吡喃中的浓

度通常为 0.01 至 3 摩尔/升，优选 0.1 至 1.5 摩尔/升，最优选 0.5 至 1.25 摩尔/升。

本发明新型硼烷醚络合物的形成反应通常是放热的。由于硼烷醚络合物的热不稳定性，通常最好控制反应过程中反应混合物的温度。为了避免副反应和杂质的形成，反应混合物的温度应低于环境温度，优选低于 0℃，最优选低于 -30℃。

因此，气态乙硼烷与醚溶液的接触方式对于控制形成硼烷络合物的放热反应非常重要。如果使用浸没于醚溶液表面之下的浸入管或浸入口向溶液中添加气态乙硼烷，推荐进行强冷却、强烈搅拌以及缓慢的加入速率，以防止局部加热。当将乙硼烷加入含有所需醚溶液的反应容器的顶部空间时同样如此，但此时反应在气相以及整个液相表面上方发生。如有必要，可在使乙硼烷与醚络合剂接触前使用例如氮或氩的惰性气体将其稀释。由低温储存的乙硼烷制备醚性硼烷试剂与原位路线相比，可制得较高纯度的硼烷试剂。此外，由硼氢化钠制备醚性硼烷试剂产生了有害于不对称还原的硼氢化钠和四氟硼酸钠杂质。

众所周知，醚性硼烷络合物易进行热分解。对于已知的硼烷-四氢呋喃络合物，通过四氢呋喃环的醚裂开而发生热分解。在反应过程中或者如果储存不恰当，硼烷-四氢呋喃络合物可热分解。储存温度超过 5℃ 导致在数周内产生可观察到的分解。在储存期间，分解的主要形式是四氢呋喃的开环（醚裂开）。第一中间产物，单丁氧基硼烷，在硼烷-四氢呋喃络合物的部分降解溶液的 ^{11}B NMR 光谱中从来都没有观察到。很明显，其易于歧化产生硼烷-四氢呋喃和二丁氧基硼烷 (DiMare, M., J. Org. Chem. 1996, 61(24), 8378-8385)。二丁氧基硼烷仅缓慢地歧化或进一步反应，并且在 ^{11}B NMR 光谱中在 $\delta = 27\text{ppm}$ 观察到为一双峰 ($^1\text{J}(^{11}\text{B}^1\text{H})=159\text{Hz}$)。在所有三个硼烷 (B-H) 键反应后，磷酸三丁酯为最终产品。

通过将溶液保持在低温（参考 US6,048,985），和/或通过添加少量（通常小于 1 摩尔/升，优选 0.001 至 0.02 摩尔/升）氢化物源，例如硼氢化钠、硼氢化钾，或者碱金属氢化物，例如氢化锂、氢化钠或氢化钾（参考

US3,634,277), 可以提高已知硼烷-四氢呋喃络合物溶液在不同浓度的储存稳定性。通过我们的 ^{11}B NMR 光谱研究来看, 向硼烷-络合物溶液中添加氢化物似乎产生了 B_3H_8 阴离子, 其可能充当了实际上的稳定剂。

因此, 已经在不同条件下对本发明新型硼烷醚络合物溶液的保存期限进行了研究。例如, 图 1 至 4 显示了硼烷-2-甲基四氢呋喃在 2-甲基四氢呋喃中的 0.88M 溶液在添加或未添加硼氢化钠时在不同温度下 (环境温度或 0 至 5°C) 的保存期限或分解研究。降低温度比添加硼氢化钠更为明显地提高了保存稳定性。图 5 比较了硼烷-2-甲基四氢呋喃在 2-甲基四氢呋喃中、硼烷-四氢呋喃在四氢呋喃中的 1M 溶液在添加和未添加硼氢化钠时对环境温度下的保存期限或分解研究。由该数据可看出, 在 2-甲基四氢呋喃中的硼烷-2-甲基四氢呋喃络合物比市售在四氢呋喃中的硼烷-四氢呋喃络合物稍为稳定。

2,5-二甲基四氢呋喃的硼烷络合物较不稳定, 并且在环境温度下分解较快, 分解速率为每天约 1%, 参见图 6。

由于硼烷高能含量, 已经利用差示扫描量热计 (DSC) 对本发明的一些新型硼烷醚络合物的热降解的能量释放进行了研究, 并与市售在四氢呋喃中的硼烷-四氢呋喃络合物的数据进行比较。结果概括于表 1 中:

表 1: 不同硼烷衍生物的能量释放

化合物*	开始温度 (°C)	ΔH (J/g)
$\text{BH}_3\text{-THF}$ (1M)	134	-250
$\text{BH}_3\text{-THF}$ (1M), 含有 0.005M NaBH_4	130	-255
$\text{BH}_3\text{-2MeTHF}$ (0.94M)	139	-75
$\text{BH}_3\text{-2MeTHF}$ (0.88M), 含有 0.005M NaBH_4	140	-71
$\text{BH}_3\text{-2MeTHF}$ (0.94M), 含有 0.005M LiBH_4	152	-41
$\text{BH}_3\text{-2MeTHF}$ (1.3M)	125	-100
$\text{BH}_3\text{-2MeTHF}$ (1.6M)	128	-229
$\text{BH}_3\text{-2EMTHF}$ (0.37M)	158	-11

* MeTHF=2-甲基四氢呋喃, EMTHF=2-(乙氧基甲基)-四氢呋喃

DSC 测量在密封杯中以 4 度/分钟的升温速率进行。发生的分解是络合剂醚环的醚裂开。对于约 1M 新型硼烷-2-甲基四氢呋喃络合物溶液, 能量释放小于硼烷-四氢呋喃的三分之一, 由于较低的分解能量释放, 新型化合物与标准市售四氢呋喃络合物相比具有明显的安全性优点。此外, 对于含有低浓度硼氢化锂的在 2-甲基四氢呋喃中的硼烷-2-甲基四氢呋喃样品, 在较高的开始温度释放出更少的能量。

在 55°C 对硼烷-2-甲基四氢呋喃络合物在 2-甲基四氢呋喃中的 12 毫克 1.3M 溶液进行等温 DSC 分析 3000 分钟, 以观察热现象的发生。在该时间段内未观察到热现象。

本发明进一步提供了使用新型硼烷醚络合物进行有机反应的方法。该方法包括使硼烷醚络合物和底物在反应容器中接触以及防止产生的气态乙硼烷从反应容器中逸出的步骤。优选地, 含有硼烷醚络合物和底物的反应容器装有背压调节器, 且压力保持大于约大气压。更优选地, 压力高于大气压约 300 毫巴至约 7000 毫巴。最优选地, 压力高于大气压约 300 毫巴至约 2500 毫巴。防止乙硼烷从反应容器中逸出的优点包括更有效地利用硼烷, 从而无需使用过量硼烷, 并且在反应过程中形成的副产物较少。

在适当底物的存在下, 本发明的新型硼烷醚络合物容易并优先与所需化合物反应。在这些条件下, 热分解和开环反应是可忽略的, 仅产生少量副产物。

可利用本发明新型硼烷醚络合物进行的有机反应特别包括官能团的还原以及与烯烃和炔烃的硼氢化反应。此外, 用于与新型硼烷醚络合物的还原反应中的适合的底物包括具有醛、酮、内酯、环氧化物、酯、酰胺、肟、亚胺、羧酸和腈基团的有机化合物。有利地, 在例如 MeCBS 的手性噁唑硼烷催化剂 (甲基取代的手性噁唑硼烷, 以 Corey、Bakshi 和 Shibata 命名, 参考 Corey, E.J. 等人, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 1986-2012 (1998)) 的存在下, 新型硼烷醚络合物可用于前手性酮和前手性亚胺的对映选择还

原。

使用手性噁唑硼烷催化剂的不对称还原对于在高对映体过量下合成仲醇是极好的工具 (Catalysis of Fine Chemical Synthesis, Roberts, S. M.; Poignant, G., (Eds.), Wiley, & Sons, Ltd.: New York 2002.)。由于其高的对映选择性、可预测性和高产量,由手性噁唑硼烷化合物催化的前手性酮的对映选择硼烷还原可有效地与酶和过渡金属催化的氢化反应相竞争。还原效率很高并且操作简单,因此非常适于工业设置。一些噁唑硼烷化合物已经用于药物化合物的大规模生产。专利覆盖了噁唑硼烷化合物的合成和使用,例如 US4,943,635、US5,189,177、US5,264,574、US5,264,585、US5,552,548、US6,005,133 和 US6,037,505。

还原的精确立体控制源于环过渡态,其中噁唑硼烷通过与 Lewis 酸性硼的配位而保持酮,而硼烷由于催化剂的胺保持在附近。通常 2-10 摩尔%的噁唑硼烷催化剂与例如硼烷-四氢呋喃、硼烷-二甲基硫醚或硼烷-二乙苯胺络合物的硼烷源一起使用。通常向催化剂和硼烷的混合物中缓慢加入酮。向催化剂中同时添加硼烷和酮对于对映选择性的最佳化也有效。US6,218,585 中列出了一些影响使用硼烷-四氢呋喃络合物的、被 MeCBS 催化的酮还原的对映选择性的因素。硼氢化钠在商业硼烷-四氢呋喃中作为稳定剂的存在对于噁唑硼烷催化还原的对映选择性是有害的。通常,当硼氢化钠稳定的硼烷-四氢呋喃络合物用于苯乙酮的 MeCBS 催化还原时,在还原中获得了 85 至 90% ee 的对映选择性。硼氢化物对于酮还原是有效的非选择性催化剂 (Jockel, H.; Schmidt, R., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 (1997), 2719 - 2723.), 因此当使用硼烷-四氢呋喃时,用酸性化合物使硼氢化钠失活对于高对映选择性是必不可少的。与 Matos 和其同事在 US6,218,585 中公开的成果相反,我们发现硼氢化锂在硼烷-2-甲基四氢呋喃溶液中作为稳定剂的存在对于噁唑硼烷催化的酮还原无有害影响(例如,参见表 2 的结果)。当然,对于催化剂的两种对映体,即(R)-MeCBS 和(S)-MeCBS, 获得了类似结果。

与使用不含硼氢化物的硼烷-2-甲基四氢呋喃的还原相比,使用含有硼

氯化锂的硼烷-2-甲基四氢呋喃的还原较快。实施例 9 和 10 含有 16-17% 的苯乙酮，而实施例 11 显示出完全还原。当使用不含硼氢化锂的硼烷-2-甲基四氢呋喃的反应在添加酮之后额外搅拌 20 分钟时，还原完全并且对映选择性极好，实施例 13。将酮的添加时间从 2 小时减少到 20 分钟也可在苯乙酮还原中产生极好的对映选择性，实施例 14。

与使用硼氢化钠稳定的硼烷-四氢呋喃作为还原剂的标准文献程序相比，在用本发明新型硼烷醚络合物的还原中可观察到较高的对映体过量。甚至硼氢化钠的存在也没有降低使用硼烷-2-甲基四氢呋喃络合物和 MeCBS 的酮还原的对映选择性，实施例 15。

表 2:

实施例号	硼烷-2-甲基四氢呋喃	残留苯乙酮的百分比	苯乙醇的 % ee
9	不含 LiBH ₄ ，根据实施例 5 制备	17	96.0
10	不含 LiBH ₄ ，根据实施例 7 制备	16	94.4
11	含 LiBH ₄ ，根据实施例 5 制备	0	94.8
12 (对比)	硼烷-THF，未用氢化物稳定	0.7	95.2
13	不含 LiBH ₄ ，根据实施例 6 制备	0*	96.8
14	不含 LiBH ₄ ，根据实施例 7 制备	0**	93.7
15	含 NaBH ₄ ，根据实施例 1 制备	6.2*	93.2

*添加酮 30 分钟后取样

**30 分钟的酮添加时间和急冷前保持 2 小时

在本发明之前，用于酮的噁唑硼烷催化不对称还原的非稳定形态的硼烷-四氢呋喃络合物在市场上无法得到。本发明可制备稳定的和不稳定的硼烷溶液作为 2-甲基四氢呋喃，其对于酮和亚胺的噁唑硼烷催化不对称还原具有极好的效果。

实施例

下述实施例例证本发明而不对其进行限制。根据 Brown, H.C.; Kramer, G.W.; Levy, A.B.; Midland, M. M. in *Organic Synthesis via Boranes*, John Wiley and Sons, Inc., New York 1973, 第 241-244 页中所描述的方法, 通过用酸滴定硼烷来测定硼烷浓度。

实施例 1: 合成 2-甲基四氢呋喃的硼烷络合物

用氮吹扫玻璃反应器, 并装入 422.6 克 2-甲基四氢呋喃 (由钾蒸馏)。将容器内容物冷却至 0°C。将反应器的背压调节器设定为 4400 毫巴。经 40 分钟的时间将乙硼烷 (8 克) 鼓泡加入反应器。反应器温度达到 4.5°C 的最大值, 并且顶部压力为 1400 毫巴。完成乙硼烷的添加后, 将反应器溶液搅拌过夜。¹¹B NMR 光谱显示了 $\delta = -1.2$ ppm (95%, $^1J(^{11}\text{B}, ^1\text{H}) = 106$ Hz) 处归属于产物的四重峰, $\delta = 18$ ppm (5%, 单峰) 处归属于硼酸酯杂质的第二信号。溶液的密度在 22°C 时为 0.848 克/毫升, 硼烷浓度为 0.88M。

然后将溶液分成二等份。溶液的一半用 NaBH₄ (0.05g) 稳定。添加 NaBH₄ 之后, 将溶液搅拌 24 小时以使 NaBH₄ 溶解。然后将稳定和未稳定的两等份都分为两个相等的部分, 以在室温和 0 至 5°C 进行稳定性研究 (参考图 1-4)。

实施例 2: 合成 2-甲基四氢呋喃的硼烷络合物

用氮吹扫玻璃反应器, 并装入 430 克 2-甲基四氢呋喃 (Aldrich, 按收到时的原样使用)。将容器内容物冷却至 0°C。将反应器的背压调节器设定为 4400 毫巴。经 37 分钟的时间将乙硼烷 (10 克) 鼓泡加入反应器。反应器温度达到 4.6°C 的最大值, 并且顶部压力为 1700 毫巴。向溶液中加入硼氢化钠 (0.09 克)。¹¹B NMR 光谱显示了在 $\delta = -1.0$ ppm (95%, $^1J(^{11}\text{B}, ^1\text{H}) = 106$ Hz) 处的四重峰, $\delta = 18$ ppm (4.5%, 单峰) 处的硼酸酯以及在 $\delta = -26$ ppm 处的痕量 NaB₃H₈。溶液的密度在 22°C 时为 0.848 克/毫升。硼烷浓度为 0.94M。

实施例 3: 合成 2,5-二甲基四氢呋喃的硼烷络合物

将乙硼烷 (0.2 克, 14 毫摩尔 BH_3) 加入在冰浴中烧瓶中的 2,5-二甲基四氢呋喃 (4.9 克, 5.9 毫升) 试样中。混合物的 ^{11}B NMR 光谱清楚地显示在 $\delta = -1.5\text{ppm}$ (q , $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 104\text{Hz}$) 处的 2,5-二甲基四氢呋喃的硼烷络合物 (62%) 以及在 $\delta = 17.9\text{ppm}$ ($^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 120, 60\text{Hz}$) 处的作为多重峰的溶解乙硼烷 (24%)。最初形成的二烷氧基硼烷的量为约 14% ($\delta = 28\text{ppm}$, d , $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 104\text{Hz}$)。过量的乙硼烷没有清除, 样品保持在 0°C 。利用 ^{11}B NMR 在 0°C 下对试样监测六天, 观察到非常少的变化, 络合硼烷保持在约 60%。然后将试样置于环境温度下以监测醚的开环, 参见图 6。

实施例 4: 合成 2-(乙氧基甲基)-四氢呋喃的硼烷络合物

将乙硼烷 (1.3 克, 94 毫摩尔 BH_3) 加入 0°C 的 100 毫升 2-(乙氧基甲基)-四氢呋喃中。混合物的 ^{11}B NMR 光谱清楚地显示在 $\delta = -0.96\text{ppm}$ (宽 q , $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 96\text{Hz}$, 71%) 处的 2-(乙氧基甲基)-四氢呋喃的硼烷络合物和在 $\delta = 17.9\text{ppm}$ ($^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 120, 60\text{Hz}$, 26%) 处的作为多重峰的溶解乙硼烷, 以及在 $\delta = 29\text{ppm}$ (d , $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 177\text{Hz}$, 3%) 处的表示二烷氧基硼烷的第三信号。基于光谱集分和乙硼烷的添加量, 2-(乙氧基甲基)-四氢呋喃的硼烷络合物的浓度为 0.66M。溶解乙硼烷的浓度为约 0.12M。加入额外的 2-(乙氧基甲基)-四氢呋喃 (100 毫升), 以将溶解的乙硼烷络合。混合物的 ^{11}B NMR 光谱此时显示 79.6% 的硼烷-2-(乙氧基甲基)-四氢呋喃络合物、6.1% 的二烷氧基硼烷以及仅 14% 的溶解乙硼烷。因此硼烷-2-(乙氧基甲基)-四氢呋喃络合物的浓度为约 0.37M。

实施例 5: 合成 2-甲基四氢呋喃的硼烷络合物

用氮吹扫反应器, 并装入 423 克 2-甲基四氢呋喃 (Penn Specialty Lot #2-5613)。将容器内容物冷却至 -12°C 。将反应器的背压调节器设定为 4400 毫巴。经 95 分钟的时间将乙硼烷 (16 克) 加入反应器中。反应器温度达到 8.9°C 的最大值, 并且顶部压力为 2000 毫巴。完成乙硼烷的添加后, 确

定已经加入过量的乙硼烷；硼烷滴定显示 1.48M。用额外的 2-甲基四氢吡喃（250 毫升）稀释反应器溶液，使浓度降至 1M，并搅拌过夜。 ^{11}B NMR 光谱显示硼酸酯浓度为 2.1%。然后将溶液分为两等份。一半用 LiBH_4 (0037 克) 稳定。 LiBH_4 缓慢溶解，并且在 ^{11}B NMR 光谱的 $\delta = -29\text{ppm}$ 处可看见表示 $\text{B}_3\text{H}_8 \cdot \text{Li}^+$ 的小峰。然后将稳定和未稳定的部分都分为两等份，以在室温和 0°C 在具有计量器和浸入管的圆筒中进行稳定性研究。 ^{11}B NMR 光谱显示在 $\delta = -1.5\text{ppm}$ ($^1\text{J} (^{11}\text{B}, ^1\text{H}) = 106\text{Hz}$) 处的四重峰。澄清无色溶液的密度在 22°C 时为 0.842 克/毫升。浓度为 0.96M。

实施例 6: 合成 2-甲基四氢吡喃的硼烷络合物

用氮吹扫玻璃反应器，并装入 430 克 2-甲基四氢吡喃 (Penn Specialty Lot #2-5613)。将容器内容物冷却至 -3°C 。将反应器的背压调节器设定为 4400 毫巴。经 60 分钟的时间将乙硼烷 (10 克) 鼓泡加入反应器。反应器温度达到 -0.8°C 的最大值，并且顶部压力为 1800 毫巴。完成乙硼烷的添加后，由 ^{11}B NMR 确定存在 5.5% 的硼酸酯杂质。

实施例 7: 合成 2-甲基四氢吡喃的硼烷络合物

用氮吹扫玻璃反应器，并装入 423 克 2-甲基四氢吡喃 (Penn Specialty Lot #2-5613)。将容器内容物冷却至 -3°C 。将反应器的背压调节器设定为 4400 毫巴。经 60 分钟的时间将乙硼烷 (10 克) 加入反应器的顶部。反应器温度达到 -0.5°C 的最大值，并且顶部压力为 2000 毫巴。完成乙硼烷的添加后，由 ^{11}B NMR 确定存在 5% 的硼酸酯杂质。测定密度为 0.844 克/毫升。硼烷浓度为 1.3M。

实施例 8: 与 1-辛烯与 2-甲基四氢吡喃的硼烷络合物的硼氢化

在环境温度下在甲苯中 2-甲基四氢吡喃的硼烷络合物 (4 毫摩尔，未稳定的) 与 1-辛烯 (1.3 克, 11.6 毫摩尔, BH_3 与烯的摩尔比为 1:3) 的反应显示在 30 分钟后硼烷-2-甲基四氢吡喃 100% 转化为产品。反应是放热的。在 ^{11}B NMR 光谱中的 $\delta = 89\text{ppm}$ 处可观察到三烷基硼烷 (99%)。

实施例 9 至 12: 苯乙酮的不对称还原

下述方法用于苯乙酮的不对称还原, 结果示于表 2。在室温下通过注射泵经 2 小时的时间将苯乙酮 (2 毫升在 17 毫升 THF 中, 即 17 毫摩尔) 加入 10 毫摩尔的各硼烷络合物 (例如 10 毫升的 1M 溶液) 和 5 摩尔% (相对于苯乙酮) (R)-MeCBS 在甲苯中的溶液中。加入酮之后搅拌 10 分钟, 加入 HCl (1M, 10 毫升) 使反应停止。用 20 毫升无水二乙醚萃取苯乙醇和所有未反应的苯乙酮。用饱和 KCl 和饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤有机层, 然后用 Na₂SO₄ 干燥。手性 GC 分析显示了苯乙酮的面积% (如果残留) 和 (R)-苯乙醇与 (S)-苯乙醇的比率, 在表 2 中记录为 % ee。

实施例 13 和 15: 较长持续时间下的苯乙酮的不对称还原

在室温下通过注射泵经 2 小时的时间将苯乙酮 (2 毫升在 17 毫升 THF 中, 即 17 毫摩尔) 加入 10 毫摩尔的各硼烷络合物 (例如 11.4 毫升的 0.88M 溶液) 和 5 摩尔% (相对于苯乙酮) (R)-MeCBS 在甲苯中的溶液中。加入酮之后搅拌 30 分钟, 加入 HCl (1M, 10 毫升) 使反应停止。用 20 毫升无水二乙醚萃取苯乙醇和所有未反应的苯乙酮。用饱和 KCl 和饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤有机层, 然后用 Na₂SO₄ 干燥。手性 GC 分析显示了苯乙酮的面积% (如果残留) 和 (R)-苯乙醇与 (S)-苯乙醇的比率 (参见表 2)。

实施例 14: 较长持续时间下的苯乙酮的不对称还原 (快速添加)

在室温下通过注射泵经 30 分钟的时间将苯乙酮 (2 毫升在 17 毫升 THF 中, 即 17 毫摩尔) 加入 10 毫摩尔的硼烷络合物 (7.7 毫升的 1.3M 溶液) 和 5 摩尔% (相对于苯乙酮) (R)-MeCBS 在甲苯中的溶液中。加入酮之后搅拌 2 小时, 加入 HCl (1M, 10 毫升) 使反应停止。用 20 毫升无水二乙醚萃取苯乙醇和所有未反应的苯乙酮。用饱和 KCl 和饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤有机层, 然后用 Na₂SO₄ 干燥。手性 GC 分析显示了苯乙酮的面积% (如果残留) 和 (R)-苯乙醇与 (S)-苯乙醇的比率 (参见表 2)。

实施例 16: 用 2-甲基四氢咪喃的硼烷络合物还原苯甲酸

经 1 小时通过注射器将在 40 毫升 2-甲基四氢呋喃中的 12.21 克 (0.1 摩尔) 苯甲酸添加至在 0℃ 的 125 毫升的 1M BH_3 -2-MeTHF (0.125 摩尔) 溶液中。完全加入并且氢放出停止后, 将混合物加热至室温。搅拌 2 小时后, 加入 2 毫升水并用 100 毫升的饱和 Na_2CO_3 水溶液萃取混合物。有机层分析显示苯甲醇产率为 97.1%, 水含量为 5.3%。

实施例 17 (对比): 用四氢呋喃的硼烷络合物还原苯甲酸

经 1 小时通过注射器将在 20 毫升四氢呋喃中的 12.21 克 (0.1 摩尔) 苯甲酸添加至在 0℃ 的 125 毫升 1M BH_3 -THF (0.125 摩尔) 溶液中。完全加入并且氢放出停止后, 将混合物加热至室温。搅拌 2 小时后, 加入 2 毫升水并用 100 毫升的饱和 Na_2CO_3 水溶液萃取混合物。有机层分析显示苯甲醇产率为 62.0%, 水含量为 11.0%。

实施例 18: 用 2-甲基四氢呋喃的硼烷络合物还原丙酸

经 1 小时通过注射器将在 15 毫升 2-甲基四氢呋喃中的 7.41 克 (0.1 摩尔) 丙酸添加至在 0℃ 的 125 毫升 1M BH_3 -2-MeTHF (0.125 摩尔) 溶液中。完全加入并且氢放出停止后, 将混合物加热至室温。搅拌 1 小时后, 加入 2 毫升水并用 100 毫升的饱和 Na_2CO_3 水溶液萃取混合物。用 100 毫升 2-甲基四氢呋喃萃取水层。复合有机层的分析显示正丙醇的产率为 96.5%, 水含量为 5.0%。

实施例 19 (对比): 用四氢呋喃的硼烷络合物还原丙酸

经 1 小时通过注射器将在 15 毫升四氢呋喃中的 7.41 克 (0.1 摩尔) 丙酸添加至在 0℃ 的 125 毫升 1M BH_3 -THF (0.125 摩尔) 溶液中。完全加入并且氢放出停止后, 将混合物加热至室温。搅拌 1 小时后, 加入 2 毫升水并用 100 毫升的饱和 Na_2CO_3 水溶液萃取混合物。用 100 毫升 2-甲基四氢呋喃萃取水层。复合有机层的分析显示正丙醇的产率为 73.6%, 水含量为 20.4%。

实施例 20: 用 2-甲基四氢呋喃的硼烷络合物还原庚腈

经 1 小时通过注射器将在 10 毫升 2-甲基四氢呋喃中的 0.02 摩尔庚腈添加至在 0℃ 的 25 毫升的 1M BH_3 -2-MeTHF (0.025 摩尔) 溶液中。完全加入后, 将混合物加热以回流 3 小时。再冷却至 0℃, 然后缓慢加入 0.8 毫升甲醇, 并且在氢放出停止后, 加入 20 毫升的 1M 氯化氢, 再将混合物回流。30 分钟后, 将混合物冷却至室温并用 40 毫升的饱和 Na_2CO_3 水溶液萃取。用 40 毫升的二乙醚萃取水层。复合有机层的分析显示庚胺的产率为 84.5%, 水含量为 5.9%。

实施例 21 (对比): 用四氢呋喃的硼烷络合物还原庚腈

经 1 小时通过注射器将在 10 毫升四氢呋喃中的 0.02 摩尔庚腈添加至在 0℃ 的 25 毫升的 1M BH_3 -THF (0.025 摩尔) 溶液中。完全加入后, 将混合物加热以回流 3 小时。再冷却至 0℃, 然后缓慢加入 0.8 毫升甲醇, 并且在氢放出停止后, 加入 20 毫升的 1M 氯化氢, 再将混合物回流。30 分钟后, 将混合物冷却至室温并用 40 毫升的饱和 Na_2CO_3 水溶液萃取。用 40 毫升的二乙醚萃取水层。复合有机层的分析显示庚胺的产率为 80.7%, 水含量为 30.0%。

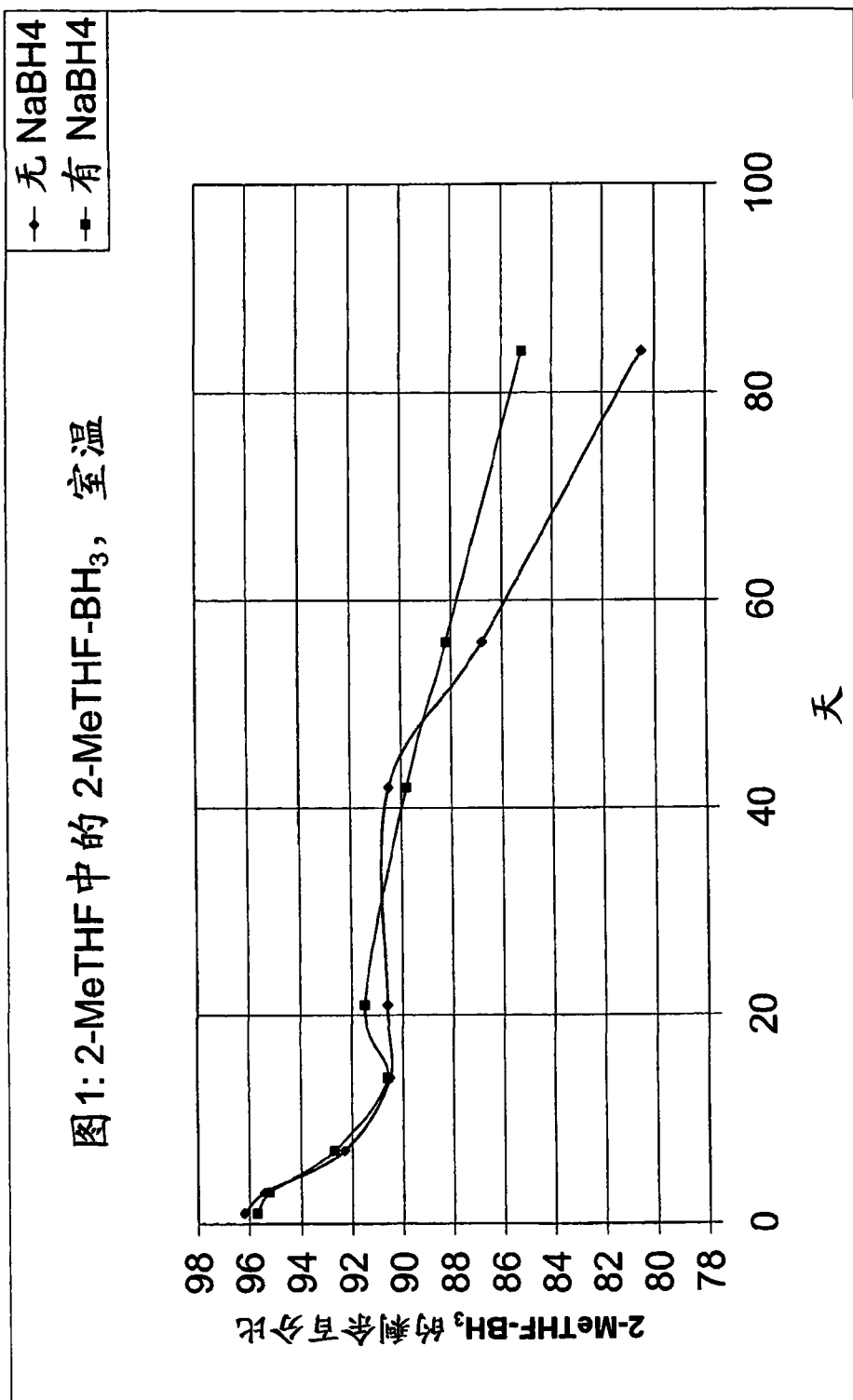
实施例 22: 用 2-甲基四氢呋喃的硼烷络合物还原 N,N-二甲基苯甲酰胺

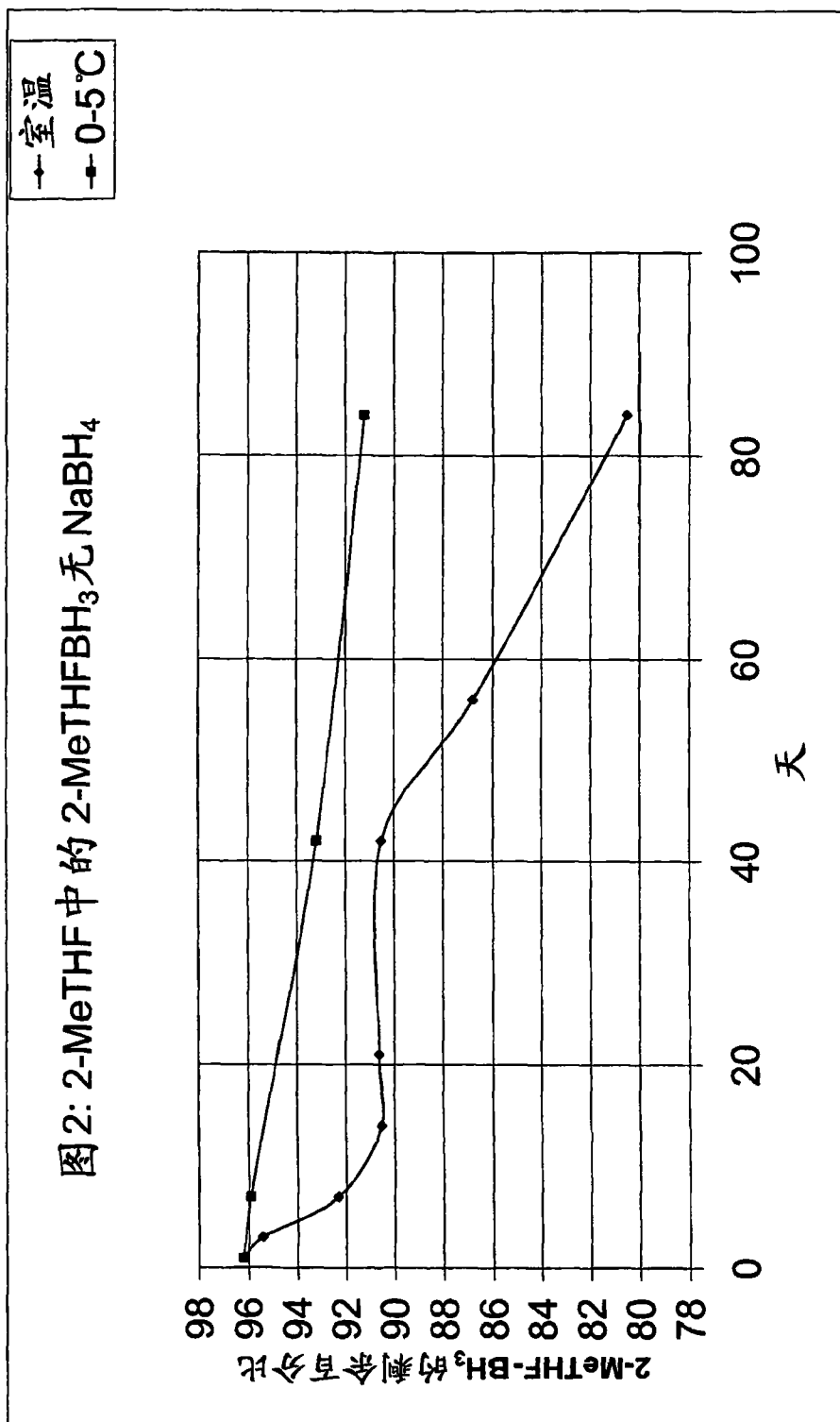
在环境温度下将 98 毫升的 1M BH_3 -2-MeTHF (0.098 摩尔) 溶液经 1 分钟添加至 100 毫升 2-甲基四氢呋喃中的 11.48 克 (0.085 摩尔) N,N-二甲基苯甲酰胺中, 并搅拌 12 小时。冷却至 0℃ 后, 缓慢加入 8 毫升甲醇, 然后用 100 毫升的饱和 Na_2CO_3 水溶液萃取混合物。用硫酸钠干燥有机层。有机层的分析显示二甲基苄基胺的产率为 96.3%。

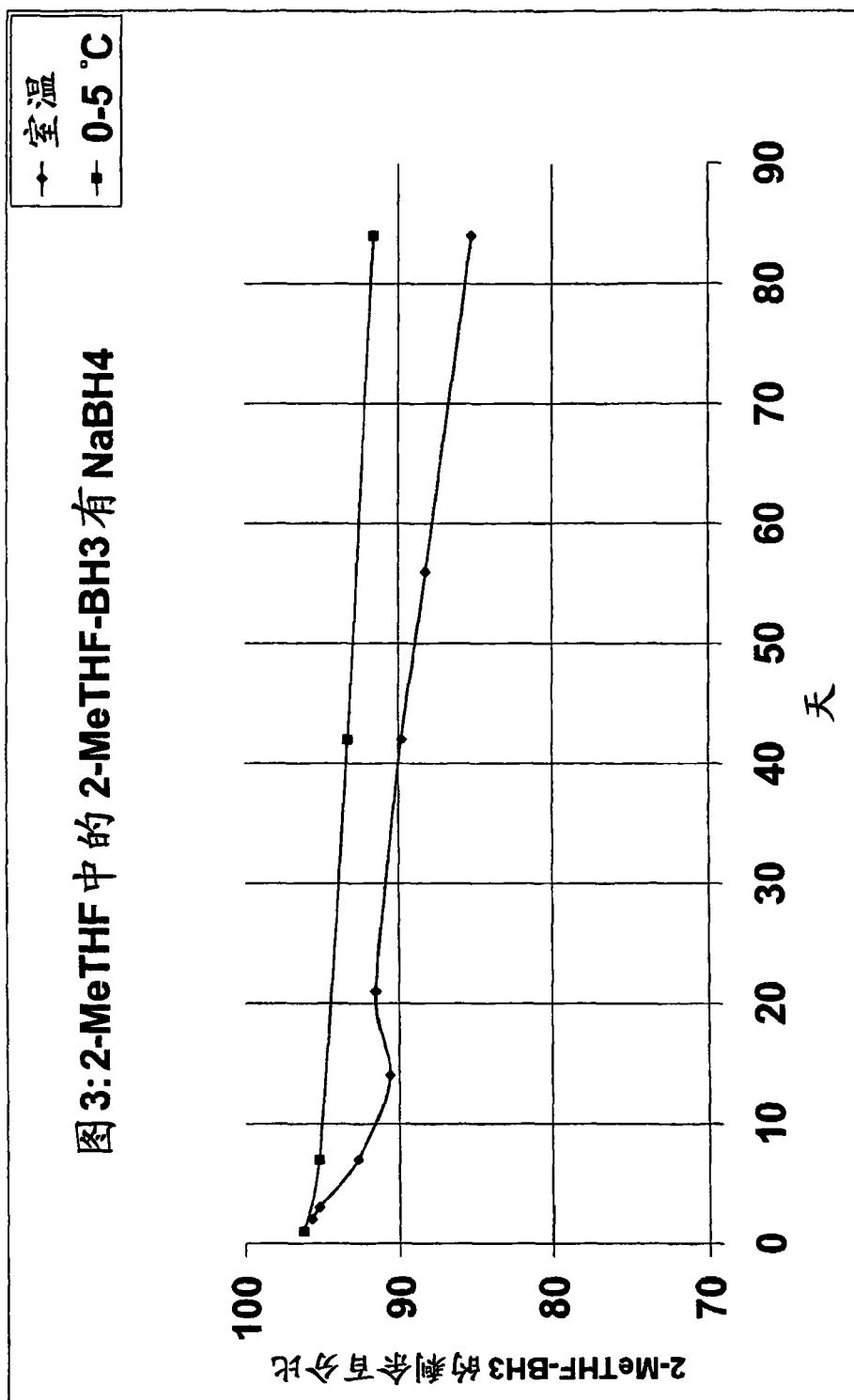
实施例 23 (对比): 用四氢呋喃的硼烷络合物还原 N,N-二甲基苯甲酰胺

在环境温度下将 98 毫升的 1M BH_3 -THF (0.098 摩尔) 溶液经 1 分钟添加至 100 毫升四氢呋喃中的 11.48 克 (0.085 摩尔) N,N-二甲基苯甲酰胺中, 并搅拌 12 小时。冷却至 0℃ 后, 缓慢加入 8 毫升甲醇, 然后用 100 毫升的饱和 Na_2CO_3 水溶液萃取混合物。用硫酸钠干燥有机层。有机层的分

析显示二甲基苄基胺的产率为 95.1%。







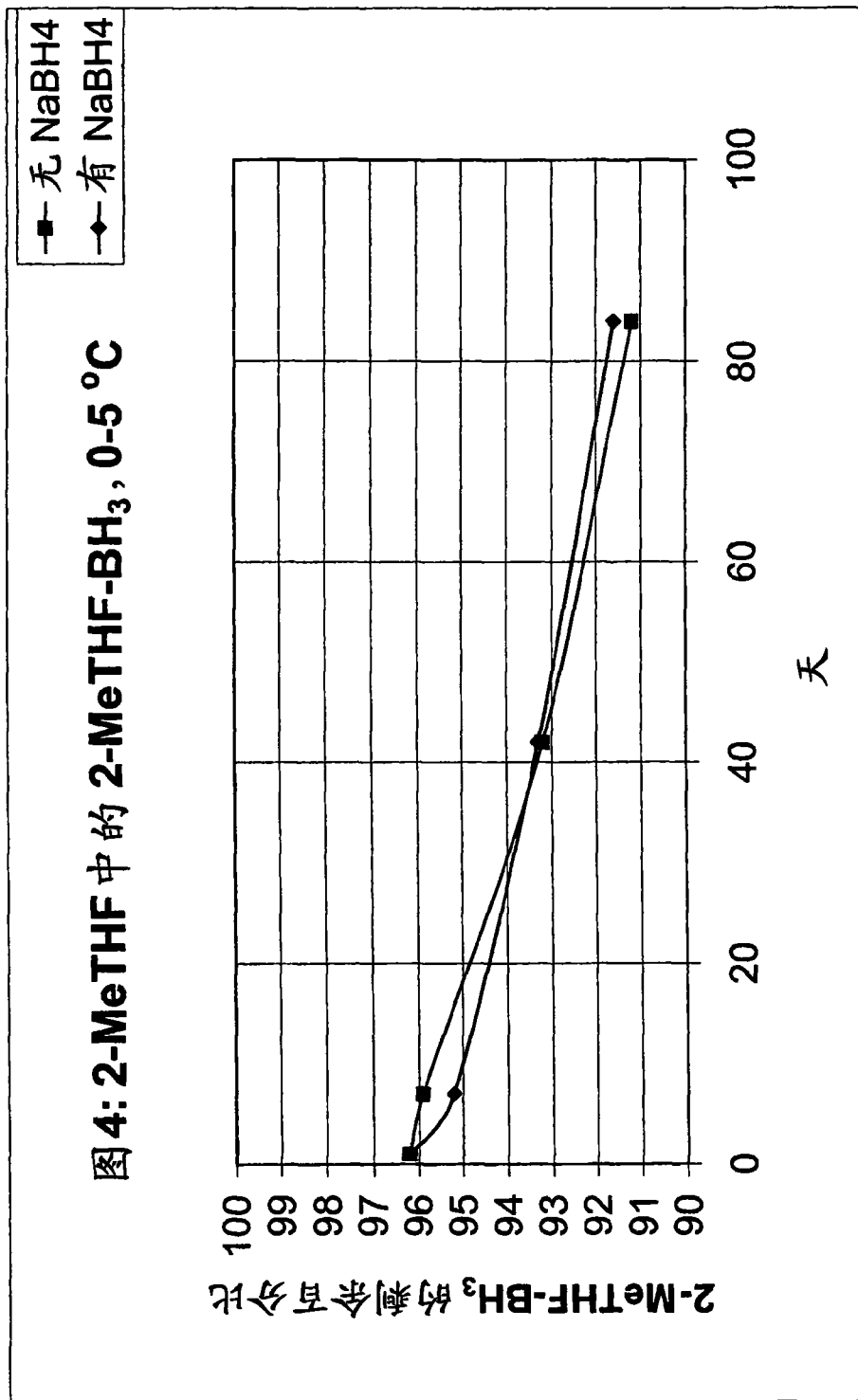


图5: 借助 ^{11}B NMR的BTHF与2-MeTHF-BH₃在室温的比较

