



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 275**

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)

**C01B 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07765528 .0**

96 Fecha de presentación : **26.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2035437**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54

Título: **Complejos de éter de borano.**

30

Prioridad: **26.06.2006 US 816557 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.01.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.01.2011**

73

Titular/es: **BASF SE**  
**67056 Ludwigshafen, DE**

72

Inventor/es: **Attlesey, Alex J. y**  
**Burkhardt, Elizabeth**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 350 275 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**COMPLEJOS DE ÉTER DE BORANO****DESCRIPCIÓN**

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se relaciona con nuevos complejos de borano con éteres de tetrahidrofurano sustituidos y un método para utilizar nuevos complejos de borano con éteres de tetrahidrofurano sustituidos por reacciones orgánicas.

Antecedente de la Invención

- 10 El diborano ( $B_2H_6$ ) es un gas tóxico pirofórico que se hidroliza muy fácilmente y se oxida. Este se debe manejar con la mayoría de las precauciones y se debe enviar y almacenar a temperaturas por debajo de  $-20^\circ$ . Con el fin de reducir los peligros del diborano, los complejos de borano ( $BH_3$ ) con moléculas donantes como tetrahidrofurano, sulfuros, aminas y fosfinas se utilizan invariablemente para las reacciones orgánicas, especialmente para la reducción de grupos funcionales y para reacciones de hidroboração con alquenos y alquinos. Los grupos funcionales reducidos por tales complejos de borano incluyen grupos aldehído, cetona, lactona, epóxido, éster, amida, oxima, imina y nitrilo.

- 15 La fuente más utilizada de borano es una solución de tetrahidrofurano (THF) del complejo de borano- THF, que está comercialmente disponible, usualmente con una concentración de 1 mol/l. Sin embargo, el complejo de borano- THF es propenso a descomposición térmica por la división de éter del anillo de tetrahidrofurano, que conduce a butoxiboranos y finalmente a tributilborato como productos de descomposición. De acuerdo con la US 6,048,985, la estabilidad de almacenamiento del complejo de borano- THF en solución de THF se incrementa significativamente a bajas temperaturas, aún para soluciones con mayores concentraciones.

- 20 Se sabe bien que el tetrahidrofurano forma un complejo más fuerte con borano que los éteres lineales similares a éter de dietilo o la serie de glimas derivadas de etilenglicol. Otros éteres con estructuras de anillo de cinco miembros no se han examinado hasta ahora. Los reactivos de borano con otros agentes de complejación están disponibles pero sufren de desventajas inherentes. Por ejemplo, los boranos de sulfuro se concentran altamente pero su uso comercial se limita debido a su fuerte olor. La reactividad de los boranos de amina es frecuentemente insuficiente para reducir un grupo funcional específico. Más aún, tales agentes de complejación son algunas veces difíciles de remover de la mezcla de reacción y el aislamiento del producto deseado puede llegar a ser laborioso.

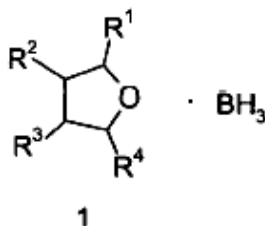
- 25 Dependiendo del sustrato, las reacciones de hidroboração y reducción que utilizan reactivos de borano pueden a menudo realizarse a temperatura ambiente o temperatura más baja para incrementar la selectividad. Sin embargo, los reactivos de borano se emplean algunas veces al calentar el reactivo de borano junto con un sustrato (es decir, un compuesto que se hace reaccionar con el reactivo de borano) en un recipiente de reacción y prevenir el escape de diborano gaseoso evolucionado del recipiente de reacción. Debido a la baja estabilidad térmica de algunos reactivos de borano y a la posible pérdida de diborano gaseoso, usualmente se utiliza un exceso del reactivo de borano en tales transformaciones. Cuando la reacción ha terminado la mezcla de reacción se apaga típicamente, por ejemplo con un alcohol, para destruir cualquier reactivo de borano restante antes de trabajo. Es evidente que la naturaleza del agente de complejamiento afecta fuertemente la estabilidad y la reactividad del reactivo de borano así como también la presión y temperatura en la cual una reacción puede operar y el procedimiento del trabajo.

Por lo tanto, es deseable desarrollar nuevos reactivos de borano con estabilidad mejorada y propiedades de reactividad y métodos para utilizarlos con el fin de lograr una mayor eficiencia para transformaciones orgánicas que emplean reactivos de borano.

#### Resumen de la Invención

5 La presente invención proporciona nuevos complejos de éter de borano que comprenden tetrahidrofuranos sustituidos como el agente de complejación y el disolvente. Otro objeto de la presente invención es el desarrollo de métodos para utilizar los nuevos complejos de éter de borano para reacciones orgánicas.

10 De acuerdo con lo anterior, se han encontrado los nuevos complejos de éter de borano de la fórmula 1,



en donde

15  $R^1$  a  $R^4$  representan independientemente de cada uno hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , fenilo, bencilo, fenilo sustituido o un sustituyente de la fórmula  $CH_2OR^5$ , en donde  $R^5$  es alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , o  $[-CHR^6CH_2O-]_n-R^7$ , en donde  $R^6$  es hidrógeno o metilo,  $R^7$  es alquilo  $C_1$ - $C_{10}$  y  $n$  es un entero entre 1 y 20, o dos sustituyentes adyacentes  $R^1$  a  $R^4$  juntos son un grupo divalente seleccionado del grupo que consiste de  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$  y  $-(CH_2)_6-$  para formar con el grupo funcional  $-CH-CH-$  del anillo de tetrahidrofurano de una estructura cíclica, con la condición que por lo menos uno de los sustituyentes  $R^1$  a  $R^4$  no es hidrógeno.

20 Los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención se pueden preparar mediante métodos similares utilizados para la síntesis del complejo de borano-tetrahidrofurano. Un método comprende la generación de borano in situ de borohidruro de sodio y trifluoruro de boro en el tetrahidrofurano respectivo sustituido (c.f. A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, "Borane Reagents", pp. 25 421 -422, Academic Press 1988). Preferiblemente, los nuevos complejos de éter de borano se hacen en alta pureza mediante adición directa de diborano gaseoso al tetrahidrofurano sustituido respectivo.

30 Se pueden emplear los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención para un gran número de transformaciones orgánicas. Ejemplos son la reducción de grupos funcionales y reacciones de hidroboreación con alquenos y alquinos. Los grupos funcionales reducidos por tales complejos de borano pueden incluir por ejemplo grupos aldehído, cetona, lactona, epóxido, éster, amida, oxima, imina, ácido carboxílico y nitrilo.

35 Los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención ofrecen numerosas ventajas comparadas con el complejo de borano conocido de tetrahidrofurano no sustituido. Debido al generalmente mayor punto de ebullición (por ejemplo  $78^\circ C$  para 2-metiltetrahidrofurano versus  $66^\circ C$  para THF) y punto de inflamación (por ejemplo  $-11^\circ C$  para 2-metiltetrahidrofurano versus  $-17^\circ C$  para THF) de los tetrahidrofuranos sustituidos comparados con tetrahidrofurano no sustituido los compuestos poseen menos peligros de inflamabilidad. Dependiendo de la naturaleza, el número y la posición de los sustituyentes adheridos al anillo de cinco miembros de los nuevos compuestos 1, los nuevos complejos de éter de borano son menos polares y el agente de complejación etéreo muestra una miscibilidad reducida con agua comparado con tetrahidrofurano no sustituido, que facilita los

40

procedimientos de trabajo para las mezclas de reacción. Más aún, la energía liberada luego de la descomposición térmica de los nuevos compuestos es en la mayoría de los casos mucho menores que para borano- tetrahidrofurano, que resulta en una ventaja de seguridad importante de los nuevos compuestos.

5 Cuando se emplea en reducciones enantioselectivas de cetonas con catalizadores de oxazaborolidina quirales sustituidos con metilo (conocidos como catalizadores MeCBS, c.f. Corey, E.J. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 37, 1986-2012 (1998)), se encuentra de forma sorprendente que el exceso enantiomérico obtenido con los nuevos complejos de éter de borano es mayor que con borano-tetrahidrofurano.

10 Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 ilustra los estudios de vida útil o descomposición de soluciones 0.88 M de borano-2-metiltetrahidrofurano en 2- metiltetrahidrofurano (preparadas de acuerdo con el ejemplo 1) a temperatura ambiente con y sin adición de borohidruro de sodio.

15 La Figura 2 ilustra estudios de vida útil o descomposición de soluciones 0.88 M de borano-2-metiltetrahidrofurano en 2- metiltetrahidrofurano (preparadas de acuerdo con el ejemplo 1) a temperatura ambiente y a 0-5° C.

La Figura 3 ilustra estudios de vida útil o descomposición de soluciones 0.88 M de borano-2-metiltetrahidrofurano en 2- metiltetrahidrofurano (preparadas de acuerdo con el ejemplo 1) con adición de borohidruro de sodio a temperatura ambiente y a 0-5° C.

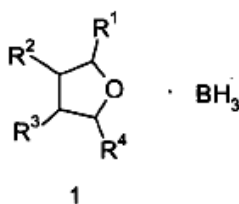
20 La Figura 4 ilustra estudios de vida útil o descomposición de soluciones 0.88 M de borano-2-metiltetrahidrofurano en 2- metiltetrahidrofurano (preparadas de acuerdo con el ejemplo 1) a 0-5° C con y sin adición de borohidruro de sodio.

25 La Figura 5 compara estudios de vida útil o descomposición de soluciones 1 M de borano-2-metiltetrahidrofurano en 2- metiltetrahidrofurano y borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano a temperatura ambiente con y sin adición de borohidruro de sodio.

La Figura 6 ilustra la descomposición de borano-2,5- dimetiltetrahidrofurano en 2,5-dimetiltetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Descripción Detallada de la Invención

30 Los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención tienen estructuras químicas de acuerdo con la fórmula general 1,



en donde

35 R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> representan independientemente de cada uno hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, fenilo sustituido o un sustituyente de la fórmula CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o  $[-CHR^6CH_2O-]_nR^7$ , en donde R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y n es un entero entre 1 y 20,

o dos sustituyentes adyacentes R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> juntos son un grupo divalente seleccionado del grupo que consiste de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- para formar con el grupo funcional -CH-CH- del

anillo tetrahidrofurano una estructura cíclica, con la condición que por lo menos uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> no es hidrógeno.

5 Como se utiliza aquí, el término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>” denota un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado que comprende entre 1 y 4 átomos de carbono. Ejemplos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec- butilo, t- butilo, hexilo y octilo.

El término “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>” denota un grupo hidrocarburo saturado que comprende entre 3 y 6 átomos de carbono que incluyen un grupo funcional estructural mono- o policíclico. Ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 El término “fenilo sustituido” denota un grupo fenilo con por lo menos un átomo de hidrógeno reemplazado por un átomo de haluro similar a flúor, cloro, bromo o yodo o por un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

El término “alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>” denota un grupo derivado de un monoalcohol ramificado o no ramificado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono. Ejemplos son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y n-pentoxi.

15 El término “adyacente” denota la posición relativa de dos grupos que se separan por tres enlaces.

Se debe enfatizar que todos los estereoisómeros están incluidos en los casos donde más de un sustituyente R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> presentes en el anillo de cinco miembros en los compuestos de acuerdo con la fórmula 1 no es hidrógeno.

20 Se pueden preparar los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención mediante la reacción de diborano con el tetrahidrofurano sustituido respectivo. Con el fin de permitir para esta reacción que el diborano se pueda poner en contacto con el tetrahidrofurano sustituido respectivo mediante cualquier método, que incluye su formación in situ, por ejemplo de borohidruros de metal alcalino. Los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención se preparan  
25 preferiblemente en alta pureza mediante adición directa de diborano gaseoso al tetrahidrofurano sustituido respectivo. En esta síntesis el tetrahidrofurano sustituido está presente usualmente en gran exceso en comparación con el diborano y, por lo tanto, sirve como el agente de complejación para el borano y como disolvente para el complejo de éter de borano nuevamente formado. Por supuesto, otros disolventes con capacidad de complejación más pobre para el borano, que son por lo menos  
30 parcialmente miscibles con el tetrahidrofurano sustituido respectivo, también pueden estar presentes, por ejemplo éteres lineales como éter de dietilo o hidrocarburos, como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, tolueno o xilenos.

La concentración de los nuevos complejos de éter de borano en el tetrahidrofurano sustituido respectivo que contiene disolvente o mezcla de disolvente está generalmente en el rango entre 0.01 y 3  
35 mol/l, preferiblemente entre 0.1 y 1.5 mol/l, más preferiblemente entre 0.5 y 1.25 mol/l.

La reacción de formación para los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención es usualmente exotérmica. Debido a la inestabilidad térmica de los complejos de éter de borano en general se recomienda controlar la temperatura de la mezcla de reacción en curso de la reacción. Con el fin de evitar las reacciones colaterales y la formación de impurezas la temperatura de  
40 la mezcla de reacción debe estar por debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente por debajo de 0° C y más preferiblemente por debajo de -30° C.

La forma en el que el diborano gaseoso se pone en contacto con la solución etérea es por lo tanto de importancia significativa para controlar la reacción exotérmica de la formación de complejo de borano. Si se utiliza un tubo de inmersión o una boquilla sumergida bajo la superficie de la  
45 solución etérea para agregar diborano gaseoso a la solución, el enfriamiento intenso junto con

agitación vigorosa y un índice de adición lento se recomienda para prevenir el calentamiento localizado. Lo mismo es cierto cuando se agrega diborano a la parte superior de un recipiente de reacción que contiene la solución etérea resultante, aunque en este caso la reacción tendrá lugar en la fase de gas y sobre la superficie completa de la fase líquida. Si es necesario, el diborano se puede diluir con un gas inerte similar a nitrógeno o argón antes se pone en contacto con el agente de complejación etéreo. La preparación de reactivos de borano etéreos a partir de diborano almacenado criogénicamente produce reactivos de borano de alta pureza que se produce mediante rutas in situ. Más aún, la preparación de reactivos de borano etéreos a partir de borohidruro de sodio lleva al borohidruro de sodio y las impurezas tetrafluoroborato de sodio que pueden ser perjudiciales para las reducciones asimétricas.

Se sabe bien que los complejos de borano etéreos tienden a experimentar descomposiciones térmicas. La descomposición térmica del complejo de borano-tetrahidrofurano conocida ocurre por división del éter del anillo tetrahidrofurano. El complejo de borano-tetrahidrofurano se puede descomponer térmicamente durante el curso de las reacciones o si se almacena inadecuadamente. Las temperaturas de almacenamiento por encima de 5° C llevan a descomposición apreciable en cuestión de semanas. Durante almacenamiento el modo primario de la descomposición es mediante apertura del anillo de tetrahidrofurano (división de éter). El primer intermedio, monobutoxiborano, nunca se observa en el espectro RMN <sup>11</sup>B de las soluciones degradadas parcialmente del complejo de borano-tetrahidrofurano. Obviamente, se desproporciona fácilmente dando borano-tetrahidrofurano y dibutoxiborano (DiMare, M., J. Org. Chem. 1996, 61(24), 8378-8385). El dibutoxiborano solo se desproporciona lentamente o reacciona adicionalmente y se observa en el espectro RMN <sup>11</sup>B a δ = 27 ppm como un doblete (<sup>1</sup>J (<sup>11</sup>B<sup>1</sup>H) = 159 Hz). El tributilborato es en últimas el producto final después se hacen reaccionar tres enlaces de borano (B-H).

Se puede incrementar la estabilidad de almacenamiento de las soluciones del complejo de borano-tetrahidrofurano conocido a diferentes concentraciones al mantener las soluciones a bajas temperaturas (c.f. US 6,048,985) y/o mediante adición de cantidades pequeñas (usualmente menor de 1 mol/l, preferiblemente entre 0.001 y 0.02 mol/l) de fuentes de hidruro similares a borohidruro de sodio, borohidruro de potasio o hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio (c.f. US 3,634,277). Desde nuestros estudios espectroscópicos de RMN <sup>11</sup>B parece que la adición de hidruro a las soluciones de complejo de borano-tetrahidrofurano da lugar a la formación del anión B<sub>3</sub>H<sub>8</sub><sup>-</sup>, que puede actuar como el agente de estabilización actual.

Por lo tanto, se han desarrollado estudios de vida útil con soluciones de los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención bajo varias condiciones. Por ejemplo, las Figuras 1 a 4 muestran los resultados de los estudios de vida útil o descomposición de soluciones 0.88 M de borano-2-metiltetrahidrofurano en 2-metiltetrahidrofurano a diferentes temperaturas (ambiente o 0-5° C) con o sin adición de borohidruro de sodio. El incremento en la estabilidad de almacenamiento es más pronunciado cuando disminuye la temperatura por la adición de borohidruro de sodio. La Figura 5 compara estudios de vida útil o descomposición de soluciones 1 M de borano-2-metiltetrahidrofurano en 2-metiltetrahidrofurano y borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano a temperatura ambiente con y sin adición de borohidruro de sodio. a partir de estos datos se puede observar que el complejo de borano-2-metiltetrahidrofurano en 2-metiltetrahidrofurano es ligeramente más estable que el complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano comercialmente disponible.

El complejo de borano de 2,5-dimetiltetrahidrofurano es menos estable y se descompone más rápido a temperatura ambiente con un índice de aproximadamente 1% por día, ver la Figura 6.

Debido al alto contenido de energía de boranos, la liberación de energía en la degradación térmica de algunos de los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención se han estudiado por Calorimetría de Escaneo Diferencial (DSC) y se compara con los datos para el complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano comercialmente disponible. Los resultados se resumen en la Tabla 1:

Compuesto*	Temperatura de inicio (°C)	$\Delta H$ (J/g)
BH <sub>3</sub> - THF (1 M)	134	-250
BH <sub>3</sub> - THF (1 M) con 0.005M NaBH <sub>4</sub>	130	-255
BH <sub>3</sub> - 2MeTHF (0.94 M)	139	-75
BH <sub>3</sub> -2MeTHF (0.88 M) con 0.005M NaBH <sub>4</sub>	140	-71
BH <sub>3</sub> - 2MeTHF (0.94 M) con 0.005M LiBH <sub>4</sub>	152	-41
BH <sub>3</sub> -2MeTHF (1.3 M)	125	-100
BH <sub>3</sub> -2MeTHF (1.6 M)	128	-229
BH <sub>3</sub> - 2EMTHF (0.37 M)	158	-11

\* MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano, EMTHF = 2-(etoximetil)- tetrahidrofurano

Se hacen las mediciones DSC en un vaso cerrado con una inclinación de rampa de 4 grados/min. La descomposición que ocurre es la división de éter del anillo etéreo del agente de complejación. Para soluciones de aproximadamente 1 M del nuevo complejo de borano- 2-metiltetrahidrofurano la liberación de energía es menor de un tercio de aquel para el borano-tetrahidrofurano, dando al nuevo compuesto una ventaja de seguridad significativa sobre el complejo de tetrahidrofurano comercial estándar debido a la menor energía de descomposición liberada. Adicionalmente, aún menos energía se libera a una mayor temperatura de inicio para la muestra de complejo de borano-2-metiltetrahidrofurano en 2-metiltetrahidrofurano que contiene una baja concentración de borohidruro de litio.

Un DSC isotérmico se corre en 12 mg de una solución 1.3 M de complejo de borano-2-metiltetrahidrofurano en 2- metiltetrahidrofurano a 55° C durante 3000 minutos para observar la ocurrencia de los eventos térmicos. No se observan eventos térmicos durante este periodo de tiempo.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para utilizar los nuevos complejos de éter de borano para las reacciones orgánicas. El método comprende la etapa de poner en contacto un complejo de éter de borano y un sustrato en un recipiente de reacción y prevenir el escape de diborano gaseoso evolucionado del recipiente de reacción. Preferiblemente, el recipiente de reacción que contiene el complejo de éter de borano y el sustrato se equipa con un regulador de contrapresión y se mantiene a una presión mayor de aproximadamente presión atmosférica. Más preferiblemente, la presión está en el rango de aproximadamente 300 mbar a aproximadamente 7000 mbar mayor que la presión atmosférica. Aún más preferiblemente, la presión está en el rango de aproximadamente 300 mbar a aproximadamente 2500 mbar mayor que la presión atmosférica. Las ventajas proporcionadas al prevenir el escape de diborano del recipiente de reacción incluyen un uso más eficiente de borano, eliminando por lo tanto la necesidad de utilizar exceso de borano y menos de formación de subproductos durante la reacción.

En la presencia de un sustrato adecuado, los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención reaccionan fácilmente y preferencialmente con el compuesto deseado. Bajo estas condiciones de descomposición térmica y reacciones de apertura de anillo insignificantes solo se generan cantidades insignificantes de subproductos.

5 Las reacciones orgánicas, para las que se pueden emplear los nuevos complejos de éter de borano de acuerdo con la invención, incluyen especialmente la reducción de los grupos funcionales y las reacciones de hidroborcación con alquenos y alquinos. Adicionalmente, los sustratos adecuados a ser utilizados en las reacciones de reducción con los nuevos complejos de éter de borano incluyen los  
10 compuestos orgánicos con grupos aldehído, cetona, lactona, epóxido, éster, amida, oxima, imina, ácido carboxílico y nitrilo. De forma ventajosa, se pueden utilizar los nuevos complejos de éter de borano para las reducciones enantioselectivas de cetonas proquirales e iminas proquirales en la presencia de catalizadores de oxazaborolidina quiral como MeCBS (una oxazaborolidina quiral sustituida con metilo denominada después Corey, Bakshi y Shibata, c.f. Corey, E.J. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 1986-2012 (1998)).

15 La reducción asimétrica utilizando catalizadores de oxazaborolidina quiral es una excelente herramienta para la síntesis de alcoholes secundarios con alto exceso enantiomérico (*Catalysis of Fine Chemical Synthesis*, Roberts, S.M.; Pognant, G., (Eds.), Wiley, & Sons, Ltd.: New York 2002.). La reducción de borano enantioselectiva de cetonas proquirales catalizadas mediante compuestos de oxazaborolidina quirales ha competido efectivamente con las reacciones de hidrogenaciones  
20 catalizadas con metal de transición y enzimáticas, debido a las condiciones de reacción leves, alta enantioselectividad, previsibilidad y altos rendimientos. La reducción es altamente eficiente y operacionalmente simple, por lo tanto se adapta bien a un entorno industrial. Se han utilizado varios compuestos de oxazaborolidina en la ampliación de los compuestos farmacéuticos. Las patentes cubren la síntesis y uso de catalizadores de oxazaborolidina, por ejemplo US 4,943,635, US 5,189,177, US 5,264,574, US 5,264,585, US 5,552,548, US 6,005,133 y US 6,037,505.

25 El stereocontrol preciso de la reducción surge de un estado de transición cíclico donde la oxazaborolidina mantiene la cetona a través de coordinación al boro ácido de Lewis mientras que el borano se mantiene en la proximidad por la amina del catalizador. Generalmente 2-10 mol % de catalizador de oxazaborolida se utiliza junto con una fuente de borano tal como complejos de borano-tetrahidrofurano, borano-dimetilsulfuro o borano-dietilamilina. La cetona se agrega de forma usual lentamente a la mezcla de catalizador y borano. La adición simultánea de borano y cetona al catalizador también es efectiva para optimizar la enantioselectividad. Varios factores que afectan la enantioselectividad de las reducciones de cetona catalizadas con MeCBS con complejo de borano-tetrahidrofurano se describen en la US 6,218,585. La presencia de borohidruro de sodio como el  
30 estabilizador en el borano-tetrahidrofurano comercial se ha mostrado por ser perjudicial a la enantioselectividad de reducciones catalizadas con oxazaborolidina. Típicamente cuando se utiliza el complejo estabilizado de borohidruro de sodio de borano-tetrahidrofurano en la reducción catalizada con MeCBS de acetofenona, se obtiene una enantioselectividad de 85-90% ee en la reducción. El borohidruro es un catalizador no selectivo competitivo para las reducciones de cetona (Jockel, H.; Schmidt, R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1997), 2719-2723.), así la desactivación del borohidruro de sodio con un compuesto ácido es esencial para la alta enantioselectividad cuando se utiliza boranotetrahidrofurano. Contrario a la labor de Matos y colegas descrita en la US 6,218,585, hemos encontrado que la presencia de borohidruro de litio como un estabilizador en soluciones de borano-2-  
35 metiltetrahidrofurano no tiene un efecto perjudicial obre la enantioselectividad de la reducción de cetona catalizada con oxazaborolidina. (Por ejemplo, ver los resultados en la Tabla 2). Por supuesto,

se han obtenido resultados análogos con ambos enantiómeros del catalizador, es decir (R)-MeCBS y (S)-MeCBS.

La reducción utilizando borano-2-metiltetrahidrofurano que contiene borohidruro de litio también es más rápida en comparación con borano-2-metiltetrahidrofurano sin borohidruro. Los Ejemplos 9 y 10 contienen de 16 - 17% de acetofenona mientras que el ejemplo 11 muestra reducción completa. Cuando se agita la reacción que utiliza borano-2-metiltetrahidrofurano sin borohidruro de litio durante 20 minutos adicionales después de la adición de cetona, la reducción alcanzada por la compleción y enantioselectividad fueron excelentes, ejemplo 13. Disminuir el tiempo de adición de cetona de 2 horas a 30 minutos también da una enantioselectividad excelente en la reducción de acetofenona, ejemplo 14.

En comparación con el procedimiento de la literatura estándar utilizando borohidruro de sodio estabilizado con borano-tetrahidrofurano como agente de reducción, se observan mayores excesos enantioméricos en las reducciones con los nuevos complejos de éter de borano de la presente invención. Aún la presencia de borohidruro de sodio no disminuye sustancialmente la enantioselectividad de la reducción de cetona con el complejo de borano-2-metiltetrahidrofurano y MeCBS, ejemplo 15.

Tabla 2

Ejemplo No.	Borano-2 –metiltetrahidrofurano	% de acetofenona restante	% ee de fenetanol
9	sin LiBH <sub>4</sub> , prep. acc. al Ej. 5	17	96.0
10	sin LiBH <sub>4</sub> , prep. acc. al Ej. 7	16	94.4
11	with LiBH <sub>4</sub> , prep. acc. al Ej. 5	0	94.8
12 (comparativo)	Borano - THF sin estabilización de hidruro	0.7	95.2
13	sin LiBH <sub>4</sub> , prep. acc. al Ej. 6	0 *	96.8
14	sin LiBH <sub>4</sub> , prep. acc. al Ej. 7	0 **	93.7
15	con NaBH <sub>4</sub> , prep. acc. al Ej. 1	6.2*	93.2
* Muestreado 30 minutos después de adición de cetona			
** tiempo de adición de cetona 30 minutos y 2 h se mantiene antes de apagado			

Antes de esta invención, el complejo de borano-tetrahidrofurano para uso en la reducción asimétrica catalizada con oxazaborolidina de cetonas no estaba comercialmente disponible en la forma no estabilizada. La presente invención permite para la preparación de soluciones de borano estabilizadas y no estabilizadas como el complejo de 2- metiltetrahidrofurano que se puede utilizar con resultados excelentes para la reducción asimétrica catalizada con oxazaborolidina de cetonas e iminas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitación de la misma. Se miden las concentraciones de borano mediante titulación del borano con ácido de acuerdo con el método descrito por Brown, H.C.; Kramer, G.W.; Levy, A.B.; Midland, M.M. in Organic Synthesis via Boranes, John Wiley y Sons, Inc., New York 1973, pp 241-244.

Ejemplo 1: Síntesis de complejo de borano de 2-metiltetrahidrofurano

Se purga un reactor de vidrio con nitrógeno y se carga con 422.6 g de 2-metiltetrahydrofurano (destilado de potasio). El contenido del recipiente se enfría a 0° C. El regulador de contrapresión del reactor se fija a 4400 mbar. Se burbujea diborano (8 g) en el reactor durante un periodo de 40 minutos. La temperatura del reactor alcanza un máximo de 4.5° C y una carga de presión de 1400 mbar. Luego de la terminación de la adición de borano, la solución de reactor se deja agitar durante la noche. El espectro RMN <sup>11</sup>B muestra un cuarteto en  $\delta = -1.2$  ppm (95%,  $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 106$  Hz) asignado al producto y una segunda señal en  $\delta = 18$  ppm (5 %, singulete) asignada a una impureza de borato. La densidad de la solución es 0.848 g/ml a 22° C y la concentración de borano 0.88 M.

La solución luego se divide en dos mitades. La mitad de la solución se establece con NaBH<sub>4</sub> (0.05 g). Después de la adición del NaBH<sub>4</sub>, la solución se agita durante 24 horas con el fin de disolver NaBH<sub>4</sub>. Las mitades estabilizadas y no estabilizadas luego se dividen en dos porciones iguales para estudios de estabilidad a temperatura ambiente y 0-5° C (c.f. Figuras 1 - 4).

#### Ejemplo 2: Síntesis de complejo de borano de 2-metiltetrahydrofurano

Se purga un reactor de vidrio con nitrógeno y se carga con 430 g de 2-metiltetrahydrofurano (Aldrich, utilizados como se recibieron). El contenido del recipiente se enfría a 0° C. El regulador de contrapresión del reactor se fija a 4400 mbar. se burbujea diborano (10 g) en el reactor durante un periodo de 37 minutos. La temperatura del reactor alcanza un máximo de 4.6° C y una carga de presión de 1700 mbar. Se agrega borohidruro de sodio (0.09 g) a la solución. El espectro RMN <sup>11</sup>B muestra un cuarteto en  $\delta = -1.0$  ppm (95 %,  $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 106$  Hz), borato en  $\delta = 18$  ppm (4.5 %, singulete) y una traza de NaB<sub>3</sub>H<sub>8</sub> en  $\delta = -26$  ppm. La densidad de la solución es 0.848 g/ml a 22° C. La concentración de borano es 0.94M.

#### Ejemplo 3: Síntesis de complejo de borano de 2,5-dimetiltetrahydrofurano

Se agrega diborano (0.2 g, 14 mmol de BH<sub>3</sub>) a una muestra de 2,5-dimetiltetrahydrofurano (4.9 g, 5.9 ml) en un matraz en un baño de hielo. El espectro RMN <sup>11</sup>B de la mezcla muestra claramente el complejo de borano de 2,5-dimetiltetrahydrofurano (62%) en  $\delta = -1.5$  ppm (q,  $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 104$  Hz) y también diborano disuelto (24%) como un multiplete a  $\delta = 17.9$  ppm ( $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 120, 60$  Hz). La cantidad de dialcoxiborano inicialmente formado es aproximadamente 14% ( $\delta = 28$  ppm, d,  $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 104$  Hz). El exceso de diborano no se purga y la muestra se mantiene a 0° C. El monitoreo de la muestra durante 6 días a 0° C muestra relativamente poco cambio con el borano complejoado que se mantiene en aproximadamente 60% mediante RMN <sup>11</sup>B. La muestra luego se deja a temperatura ambiente para monitorear la apertura de anillo de éter, ver la Figura 6.

#### Ejemplo 4: Síntesis de complejo de borano de 2-(etoximetil)-tetrahydrofurano

Se agrega diborano (1.3 g, 94 mmol BH<sub>3</sub>) a 100 ml de 2-(etoximetil)-tetrahydrofurano a 0° C. El espectro RMN <sup>11</sup>B de la mezcla muestra claramente el complejo de borano de 2-(etoximetil)-tetrahydrofurano en  $\delta = -0.96$  ppm (amplio q,  $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 96$  Hz, 71%) pero también diborano disuelto como un multiplete en  $\delta = 17.9$  ppm ( $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 120, 60$  Hz, 26%) y una tercera señal en  $\delta = 29$  ppm (d,  $^1J(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 177$  Hz, 3%) asignada a dialcoxiborano. Con base en la integración espectral y la cantidad de diborano agregada, la concentración de complejo de borano de 2-(etoximetil)-tetrahydrofurano es 0.66 M. La concentración de diborano disuelto es aproximadamente 0.12 M. Se agrega 2-(etoximetil)-tetrahydrofurano adicional (100 ml) para complejar el diborano disuelto. El espectro RMN <sup>11</sup>B de la mezcla no muestra 7-9.6% de complejo de borano-2-(etoximetil)-tetrahydrofurano, 6.1% de dialcoxiborano y solo 14% de diborano disuelto. Por lo tanto la concentración de complejo de borano-2-(etoximetil)-tetrahydrofurano es aproximadamente 0.37 M.

#### Ejemplo 5: Síntesis de complejo de borano de 2-metiltetrahydrofurano

Se purga un reactor con nitrógeno y se carga con 423 g de 2-metiltetrahidrofurano (Penn Specialty Lot #2-5613). El contenido del recipiente se enfría a  $-12^{\circ}\text{C}$ . El regulador de contrapresión del reactor se fija a 4400 mbar. Se agrega diborano (16 g) al reactor durante un periodo de 95 minutos. La temperatura del reactor alcanza un máximo de  $8.9^{\circ}\text{C}$  y una carga de presión de 2000 mbar. Luego de la terminación de la adición de borano, se determina que se ha agregado exceso de diborano; la titulación de borano muestra 1.48 M. La solución de reactor se diluye con 2-metiltetrahidrofurano adicional (250 ml) para llevar la concentración por debajo de 1 M y se deja agitar durante la noche. El espectro RMN  $^{11}\text{B}$  indica una concentración de borato de 2.1%. La solución luego se divide en dos mitades. Se estabiliza una mitad con  $\text{LiBH}_4$  (0.037 g). Se disuelve lentamente el  $\text{LiBH}_4$ , y un pequeño pico se observa en  $\delta = -29$  ppm para  $\text{B}_3\text{H}_8\text{-Li}^+$  en el espectro RMN  $^{11}\text{B}$ . Las mitades estabilizadas y no estabilizadas luego se dividen en dos porciones iguales para estudios de estabilidad a temperatura ambiente y  $0^{\circ}\text{C}$  en cilindros con medidores y tubos de inmersión. El espectro RMN  $^{11}\text{B}$  muestra un cuarteto en  $\delta = -1.5$  ppm ( $^1\text{J}(^{11}\text{B},^1\text{H}) = 106$  Hz). La densidad de la solución incolora clara es 0.842 g/ml a  $22^{\circ}\text{C}$ . La concentración es 0.96 M

Ejemplo 6: Síntesis de complejo de borano de 2-metiltetrahidrofurano

Se purga un reactor de vidrio con nitrógeno y se carga con 430 g de 2-metiltetra-hidrofurano (Penn Specialty Lot #2-5613). Los contenidos del recipiente se enfrían a  $-3^{\circ}\text{C}$ . El regulador de contrapresión del reactor se fija a 4400 mbar. Se burbujea diborano (10 g) en el reactor durante un periodo de 60 minutos. La temperatura del reactor alcanza un máximo de  $-0.8^{\circ}\text{C}$  y una carga de presión de 1800 mbar. Luego de la terminación de la adición de borano, se determina por RMN  $^{11}\text{B}$  que está presente 5.5% de una impureza de borato.

Ejemplo 7: Síntesis de complejo de borano de 2-metiltetrahidrofurano

Se purga un reactor de vidrio con nitrógeno y se carga con 423 g de 2-metiltetra- hidrofurano (Penn Specialty Lot #2-5613). Los contenidos del recipiente se enfrían a  $-3^{\circ}\text{C}$ . El regulador de contrapresión del reactor se fija a 4400 mbar. Se carga diborano (10 g) en la parte superior del reactor durante un periodo de 60 minutos. La temperatura del reactor alcanza un máximo de  $-0.5^{\circ}\text{C}$  y una carga de presión de 2000 mbar. Luego de la terminación de la adición de borano, se determina por RMN  $^{11}\text{B}$  que está presente 5% de una impureza de borato. Se mide la densidad a 0.844 g/ml. La concentración de borano es 1.3 M.

Ejemplo 8: Hidroboración de 1-octeno con complejo de borano de 2-metiltetrahidrofurano

La reacción de complejo de borano de 2-metiltetrahidrofurano (4 mmol, no estabilizada) con 1-octeno (1.3 g, 11.6 mmol, 1:3 relación molar de  $\text{BH}_3$  a alqueno) en tolueno una temperatura ambiente muestra conversión del 100% de borano - 2-metiltetrahidrofurano para los productos después de 30 minutos. La reacción es exotérmica. Se observa trialkilborano (99%) en  $\delta = 89$  ppm en el espectro RMN  $^{11}\text{B}$ .

Ejemplos 9 - 12: Reducciones asimétricas de acetofenona

Se utiliza el siguiente método para las reducciones asimétricas de acetofenona, los resultados se muestran en la Tabla 2. Se agrega acetofenona mediante bomba de jeringa (2 ml en 17 ml de THF, es decir 17 mmol) durante 2 horas a una solución de 10 mmol del complejo de borano respectivo (por ejemplo 10 ml de una solución 1 M) y 5 mol% (con relación a la acetofenona) (R)-MeCBS en tolueno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min. luego de la adición de cetona, se agrega HCl (1 M, 10 ml) para apagar la reacción. El fenetanol y cualquier acetofenona no reactiva se extraen con 20 ml de éter de dietilo anhidro. La capa orgánica se lava con soluciones de KCl saturado y  $\text{NaHCO}_3$  saturado, luego se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El análisis GC quiral muestra el % del área de

acetofenona (si permanece) y la relación de (R)-fenetanol a (S)- fenetanol, reportada como % de ee en la Tabla 2.

Ejemplos 13 y 15: Reducciones asimétricas de acetofenona con mayor tiempo de permanencia

- 5 Se agrega acetofenona mediante bomba de jeringa (2 ml en 17 ml de THF, es decir 17 mmol) durante 2 horas a una solución de 10 mmol del complejo de borano respectivo (por ejemplo 11.4 ml de una solución 0.88 M) y 5 mol% (con relación a la acetofenona) de (R)-MeCBS en tolueno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min. luego de la adición de cetona, se agrega HCl (1 M, 10 ml) para apagar la reacción. El fenetanol y cualquier acetofenona no reactiva se extraen con 10  
20 ml de éter de dietilo anhidro. La capa orgánica se lava con soluciones de KCl saturado y  $\text{NaHCO}_3$ , luego se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El análisis GC quiral muestra el % de área de acetofenona (si permanece) y relación de (R)-fenetanol a (S)-fenetanol (ver Tabla 2).

Ejemplo 14: Reducciones asimétricas de acetofenona (adición rápida) con mayor tiempo de permanencia

- 15 Se agrega acetofenona mediante bomba de jeringa (2 ml en 17 ml de THF, es decir 17 mmol) durante 30 minutos a una solución de 10 mmol del complejo de borano (7.7 ml de una solución 1.3 M) y 5 mol% (con relación a la acetofenona) (R)-MeCBS en tolueno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas luego de la adición de cetona, se agrega HCl (1 M, 10 ml) para apagar la reacción. El fenetanol y cualquier acetofenona no reactiva se extraen con 20 ml de éter de dietilo  
20 anhidro. La capa orgánica se lava con soluciones KCl saturado y  $\text{NaHCO}_3$  saturado, luego se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El análisis GC quiral muestra el % del área de acetofenona (si permanece) y relación de (R)-fenetanol a (S)-fenetanol (ver Tabla 2).

Ejemplo 16: Reducción de ácido benzoico con complejo de borano de 2-metiltetrahidrofurano

- 25 Se agregan 12.21 g (0.1 mol) de ácido benzoico en 40 ml de 2-metiltetrahidrofurano durante 1 hora a través de una jeringa a 125 ml de una solución 1 M de  $\text{BH}_3$  - 2-MeTHF (0.125 mol) a 0° C. Después de que se completa la adición y ha cesado la evolución de hidrógeno, la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas se agregan 2 ml de agua y se extrae la mezcla con 100 ml de solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuosa saturada. El análisis de la capa orgánica da un  
30 rendimiento de 97.1% de alcohol bencílico y un contenido de agua de 5.3%.

Ejemplo 17 (comparativo): Reducción de ácido benzoico con complejo de borano de tetrahidrofurano

- 35 Se agregan 12.21 g (0.1 mol) de ácido benzoico en 20 ml de tetrahidrofurano durante 1 hora a través de una jeringa a 125 ml de una solución 1 M de  $\text{BH}_3$ - THF (0.125 mol) a 0° C. Después de que se completa la adición y ha cesado la evolución de hidrógeno, la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas se agregan 2 ml de agua y se extrae la mezcla con 100 ml de solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuosa saturada. El análisis de la capa orgánica da un rendimiento de 62.0% de alcohol bencílico y un contenido de agua de 11.0%.

- 40 Ejemplo 18: Reducción de ácido propanoico con complejo de borano de 2-metiltetrahidrofurano

- 45 Se agregan 7.41 g (0.1 mol) de ácido propanoico en 15 ml de 2-metiltetrahidrofurano durante 1 hora a través de una jeringa a 125 ml de una solución 1 M de  $\text{BH}_3$  - 2-MeTHF (0.125 mol) a 0° C. Después de que se completa la adición y ha cesado la evolución de hidrógeno, la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora se agregan 2 ml de agua y se extrae la mezcla con 100 ml de solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuosa saturada. La capa acuosa se extrae con 100 ml de 2-

metiltetrahidrofurano. El análisis de las capas orgánicas combinadas da un rendimiento de 96.5% de n-propanol y un contenido de agua de 5.0%.

Ejemplo 19 (comparativo): Reducción de ácido propanoico con complejo de borano de tetrahidrofurano

- 5 Se agregan 7.41 g (0.1 mol) de ácido propanoico en 15 ml de tetrahidrofurano durante 1 hora a través de una jeringa a 125 ml de una solución 1 M de  $\text{BH}_3$  - THF (0.125 mol) a 0° C. Después de que se completa la adición y ha cesado la evolución de hidrógeno, la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora se agregan 2 ml de agua y se extrae la mezcla con 100 ml de solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuosa saturada. La capa acuosa se extrae con 100 ml de 2-
- 10 metiltetrahidrofurano. El análisis de las capas orgánicas combinadas da un rendimiento de 73.6% de n-propanol y un contenido de agua de 20.4 %.

Ejemplo 20: Reducción de heptanenitrilo con complejo de borano de 2-metiltetrahidrofurano

- Se agregan 0.02 mol de heptanenitrilo en 10 ml de 2-metiltetrahidrofurano durante 1 hora a través de una jeringa a 25 ml de una solución 1 M de  $\text{BH}_3$  - 2-MeTHF (0.025 mol) a 0° C. Después de que se completa la adición la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a 0° C de nuevo se agrega lentamente 0.8 ml de metanol, y después que ha cesado la evolución de hidrógeno se agregan 20 ml de cloruro de hidrógeno 1 M y la mezcla se somete de nuevo a reflujo. Después de 30 minutos la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se extrae con 40 ml de solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuosa saturada. La capa acuosa se extrae con 40 ml de éter de dietilo. El análisis de las capas
- 15 orgánicas combinadas da un rendimiento de 84.5% de heptilamina y un contenido de agua de 5.9%.
- 20

Ejemplo 21 (comparativo): Reducción de heptanenitrilo con complejo de borano de tetrahidrofurano

- Se agregan 0.02 mol de heptanenitrilo en 10 ml de tetrahidrofurano durante 1 hora a través de una jeringa a 25 ml de una solución 1 M de  $\text{BH}_3$  - THF (0.025 mol) a 0° C. Después de que se completa la adición la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a 0° C de nuevo se agrega lentamente 0.8 ml de metanol, y después que ha cesado la evolución de hidrógeno se agregan 20 ml de cloruro de hidrógeno 1 M y la mezcla se somete de nuevo a reflujo. Después de 30 minutos la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se extrae con 40 ml de solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuosa saturada. La capa acuosa se extrae con 40 ml de éter de dietilo. El análisis de las capas
- 25 orgánicas combinadas da un rendimiento de 80.7% de heptilamina y un contenido de agua de 30.0%.
- 30

Ejemplo 22: Reducción de N,N-dimetilbenzamida con complejo de borano de 2-metiltetrahidrofurano

- Se agregan 98 ml de una solución 1 M de  $\text{BH}_3$  - 2-MeTHF (0.098 mol) durante 1 minuto a 11.48 g (0.085 mol) de N, N-dimetilbenzamida en 100 ml de 2- metiltetrahidrofurano a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Después de enfriar a 0° C se agregan lentamente 8 ml de metanol y luego se extrae la mezcla con 100 ml de solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuosa saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El análisis de la capa orgánica da un rendimiento de 96.3% de dimetilbencilamina.
- 35

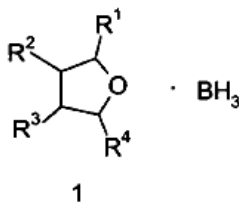
Ejemplo 23 (comparativo): Reducción de N,N-dimetilbenzamida con complejo de borano de tetrahidrofurano

- 40 Se agregan 98 ml de una solución 1 M de  $\text{BH}_3$  - THF (0.098 mol) durante 1 minuto a 11.48 g (0.085 mol) de N,N- dimetilbenzamida en 100 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Después de enfriar a 0° C se agrega lentamente 8 ml de metanol y luego se extrae la mezcla con 100 ml de solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuosa saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El análisis de la capa orgánica da un rendimiento de 95.1% de dimetilbencilamina.
- 45

13

## REIVINDICACIONES

1. Complejos de éter de borano de la fórmula 1,



en donde

- 5  $R^1$  a  $R^4$  representan independientemente de cada uno hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  o un sustituyente de la fórmula  $CH_2OR^5$ , en donde  $R^5$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$  o cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ ,  
o dos sustituyentes adyacentes  $R^1$  a  $R^4$  juntos son un grupo divalente seleccionado del grupo que consiste de  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$  y  $-(CH_2)_6-$  para formar con el grupo funcional  $-CH-CH-$  del anillo tetrahidrofurano una estructura cíclica, con la condición que por lo menos uno de los sustituyentes  $R^1$  a  $R^4$  no es hidrógeno.
- 10
- 15 2. Complejo de éter de borano de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es metilo y  $R^2$  a  $R^4$  cada uno son hidrógeno.
3. Soluciones que comprenden por lo menos un complejo de éter de borano de acuerdo con la reivindicación 1 y por lo menos un disolvente.
4. Soluciones de acuerdo con la reivindicación 3 donde el disolvente comprende el éter utilizado para complejar borano en el complejo de éter de borano con la estructura química 1.
- 20 5. Soluciones de acuerdo con la reivindicación 3 o 4 con una concentración del complejo de éter de borano en el rango de 0.01 a 3 mol/l.
6. Un método para utilizar complejos de éter de borano de acuerdo con la reivindicación 1 para las reacciones orgánicas.
- 25 7. Un método para utilizar complejos de éter de borano de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la reacción orgánica es una reacción de reducción o hidrobtoración.
8. Un método para utilizar complejos de éter de borano de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende la etapa de poner en contacto un complejo de éter de borano y un sustrato en un recipiente de reacción y prevenir el escape de diborano gaseoso evolucionado del recipiente de reacción.
- 30 9. Un método para utilizar complejos de éter de borano de acuerdo con la reivindicación 1 para reducciones asimétricas de cetonas proquirales, iminas u oximas que comprenden utilizar adicionalmente un catalizador quiral.
- 35 10. Un método para utilizar complejos de éter de borano de acuerdo con la reivindicación 1 para reducciones asimétricas de cetonas proquirales, iminas u oximas que comprenden utilizar adicionalmente un catalizador de oxazaborolidina quiral.
11. Un método para utilizar complejos de éter de borano de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 que comprende la adición de por lo menos un borohidruro de metal alcalino como un agente de estabilización.

12. Un método para utilizar complejos de éter de borano de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende la adición de borohidruro de litio como un agente de estabilización.
13. Un método para utilizar complejos de éter de borano de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende la adición de borohidruro de sodio como un agente de estabilización.

Figura 1

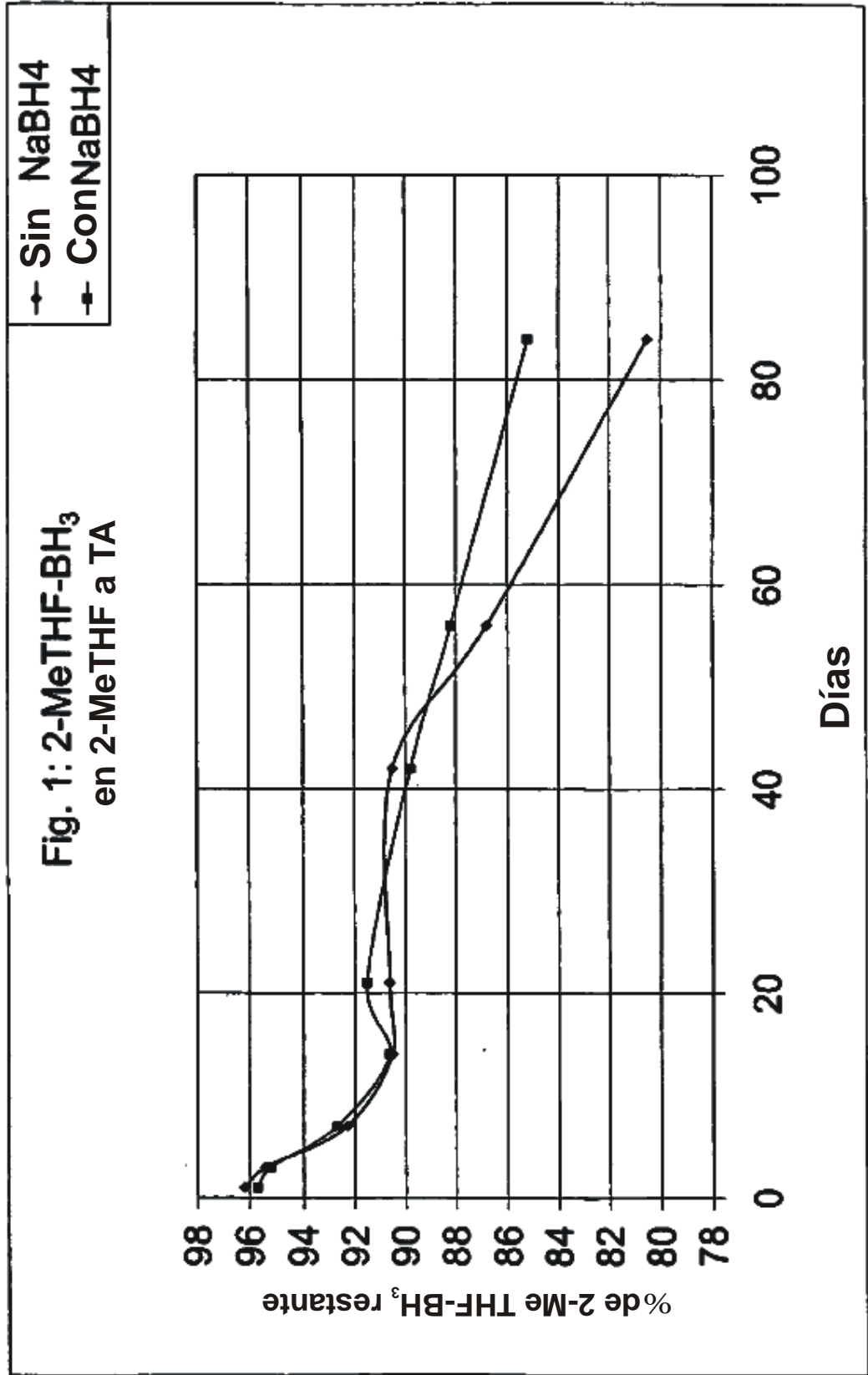


Figura 2

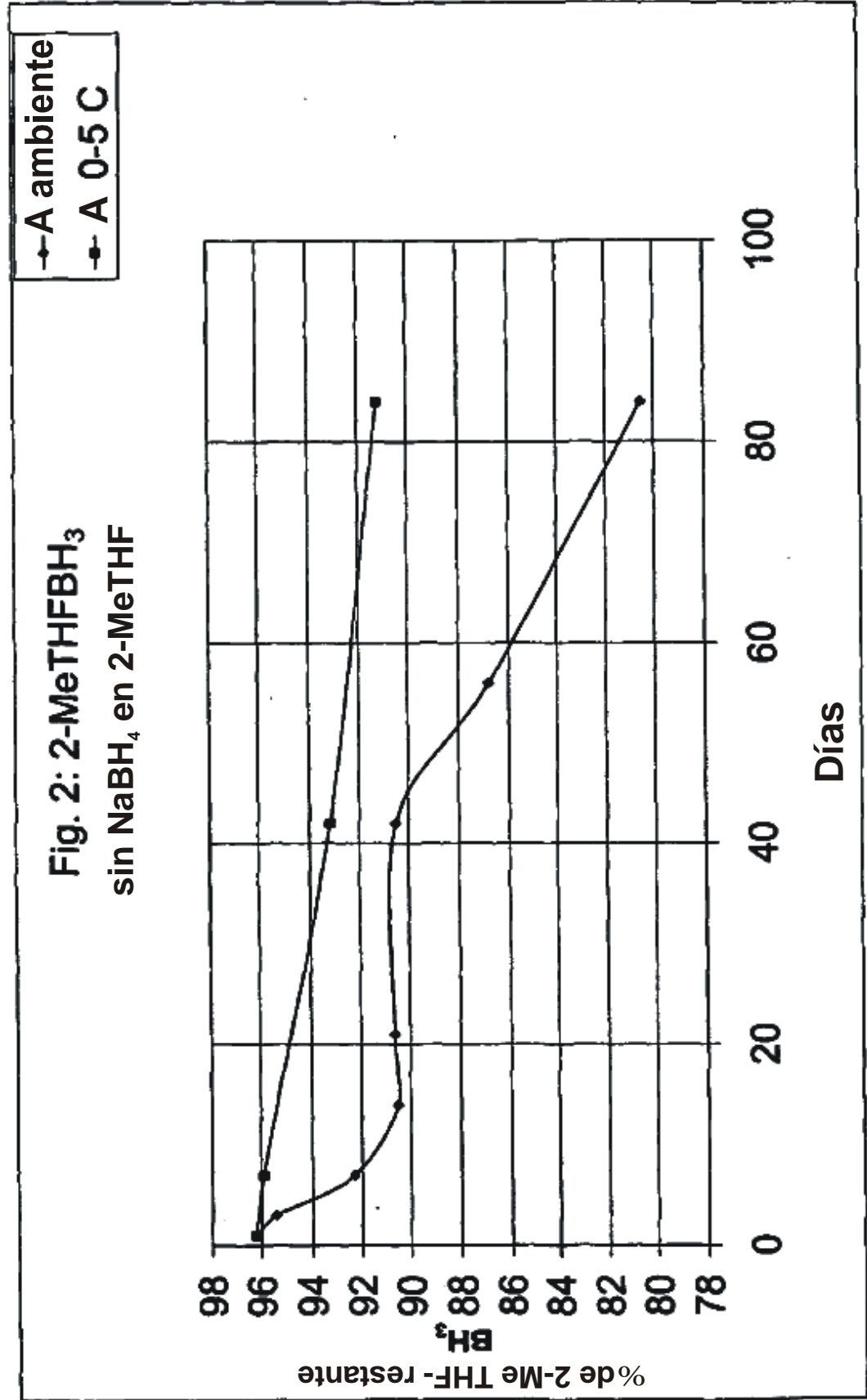
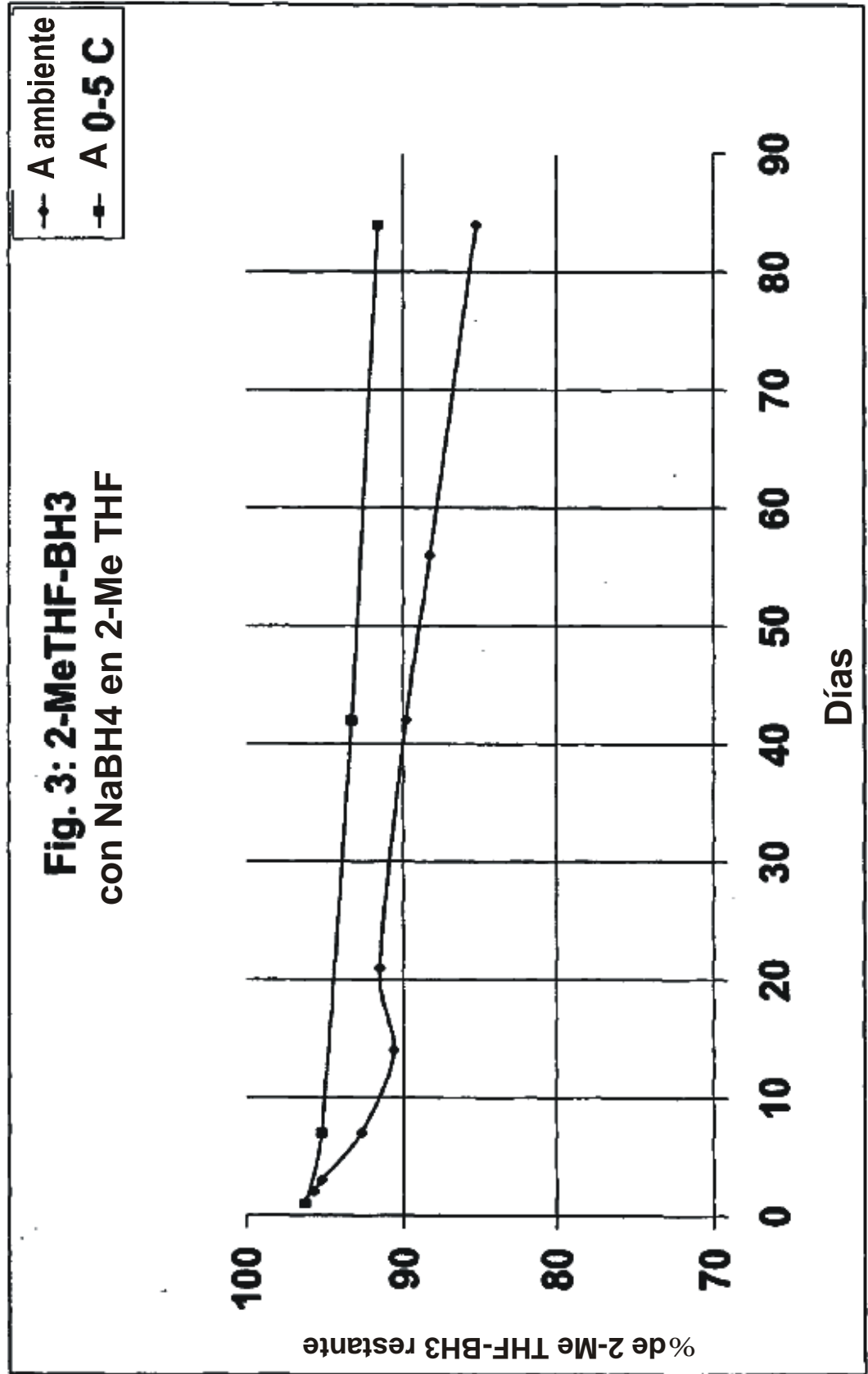


Figura 3



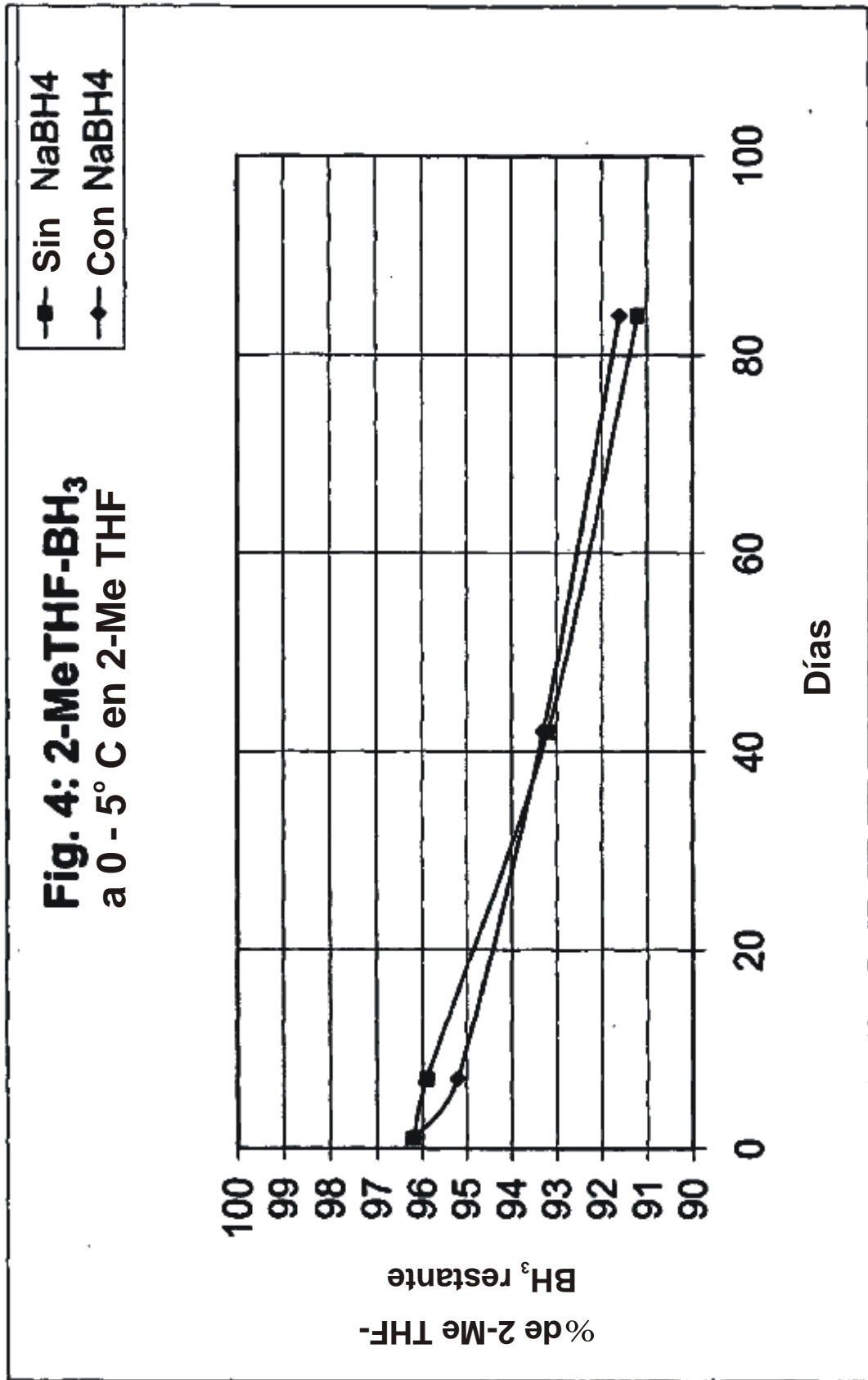


Figura 4

**Fig. 5: BTHF vs 2-Me THF-BH<sub>3</sub> a Temp. ambiente  
por RMN <sup>11</sup>B**

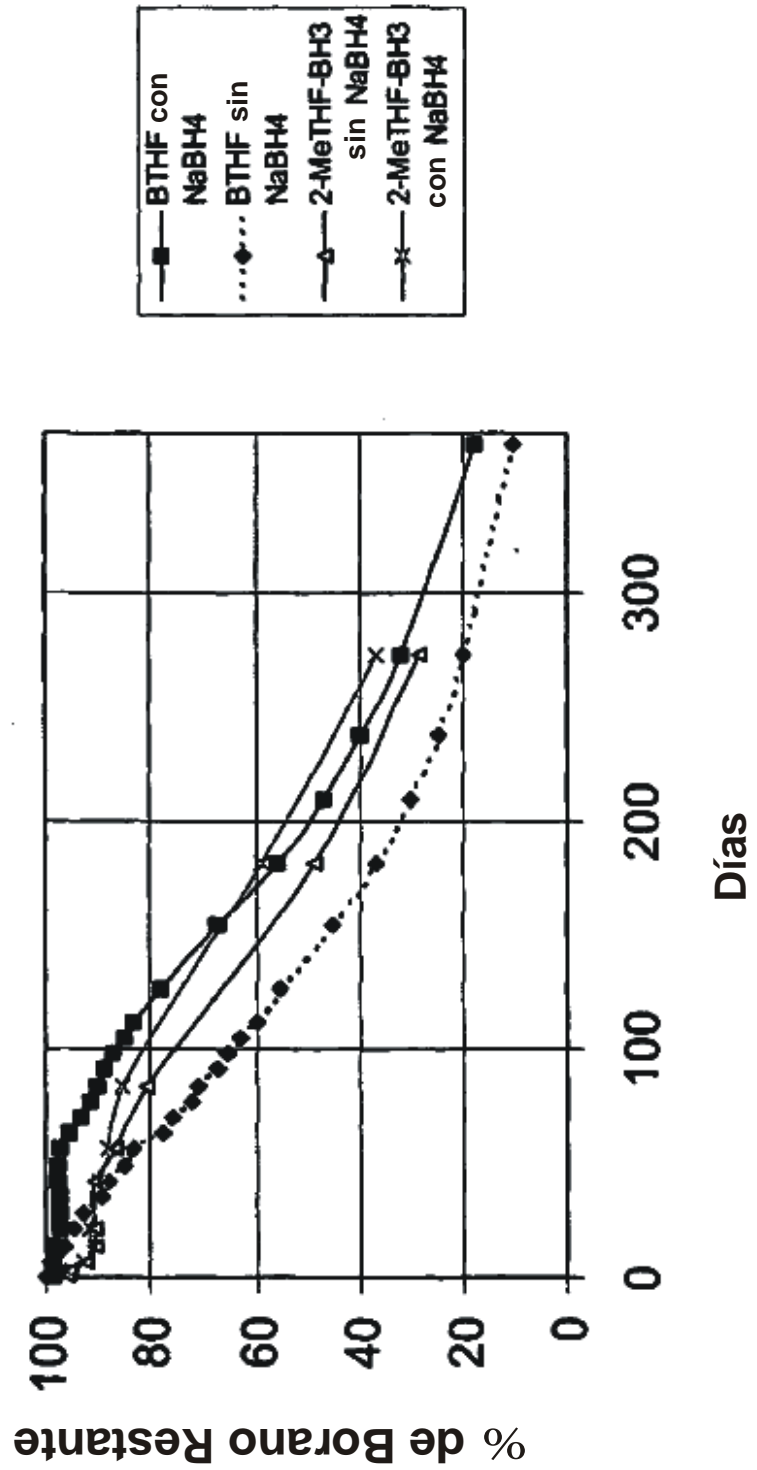


Figura 5

**Fig. 6: Complejo de 2,5-Dimetiltetrahydrofuranoborano a temperatura ambiente**

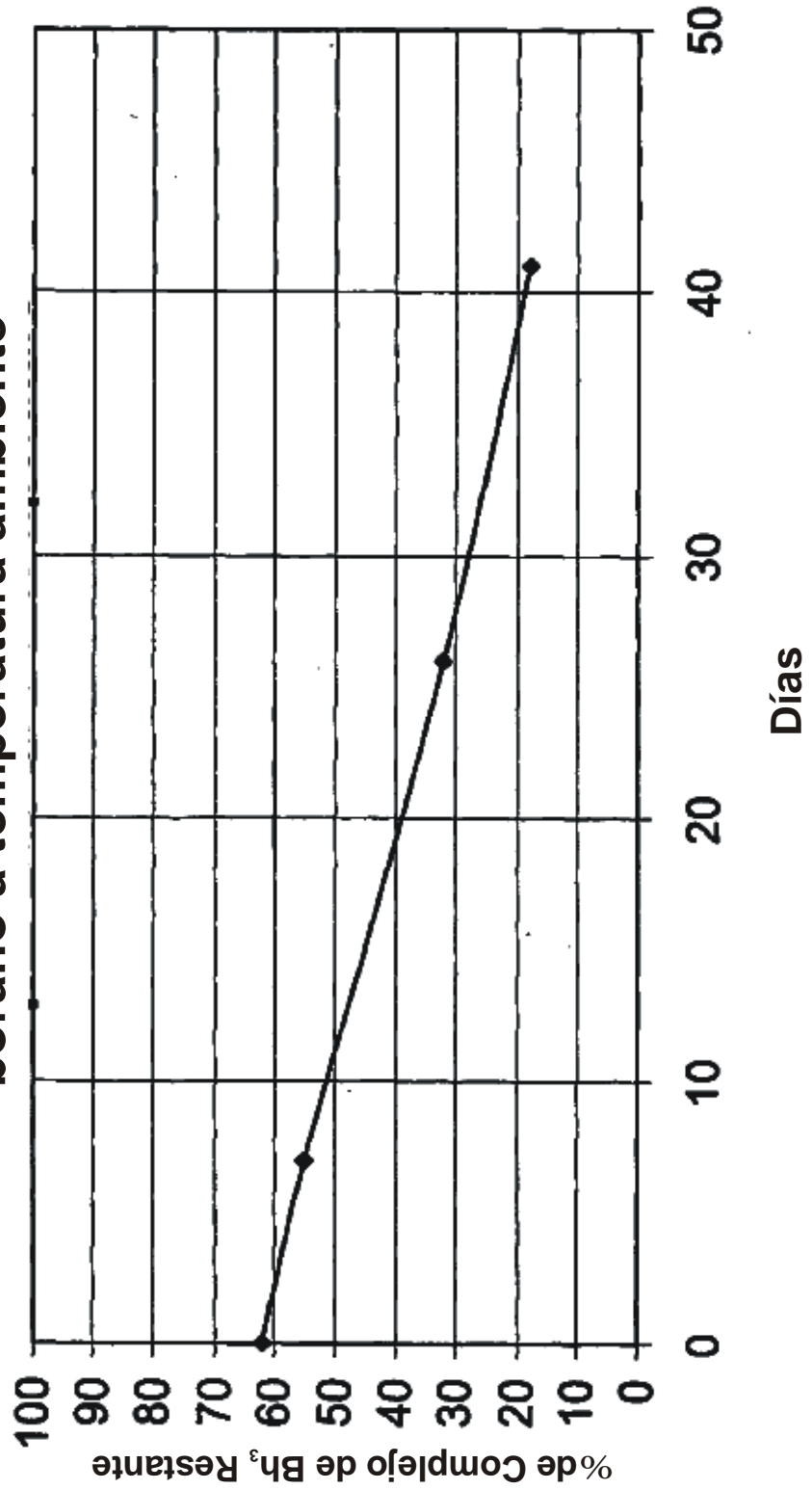


Figura 6