

## ПРИМЕНЕНИЕ ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ БРОМИДА БОРА В АСИММЕТРИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

© Г. Э. Гаджиева

*Институт нефтехимических процессов им. акад. Ю. Г. Мамедалиева  
Министерства Науки и Образования Азербайджана  
Азербайджан, AZ1025 г. Баку, пр. Ходжалы 30.*

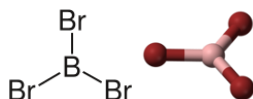
*Email: gulsum.mete@mail.ru*

Трибромид бора ( $BBr_3$ ) представляет собой неорганическое соединение, бесцветная или слегка желтоватая жидкость. Соединение очень нестабильное, дымится на воздухе, активно реагирует с водой с образованием борной кислоты и бромоводорода, при смешивании с метанолом на воздухе последний загорается. Используется для деметилирования и деалкилирования. Применяется в фармакологии, электронике. Предельно допустимая концентрация трибромистого бора в воздухе рабочей зоны составляет  $2 \text{ мг/м}^3$ . Относится к «умеренно-опасным» веществам (III класс токсичности).

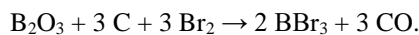
Трибромид бора обладает свойствами кислоты Льюиса, что обусловлено наличием свободной электронной орбитали на атоме бора, которую он может предоставлять для заполнения электронами от донорных атомов. Обычно такими атомами служат атомы кислорода или серы. Способность образования комплексных соединений позволяет использовать трибромидные комплексы в качестве катализаторов для различных химических процессов, в частности реакции диенового синтеза (реакция Дильса-Альдера), реакции аминометилирования (Реакция Манниха) и ряда других химических реакций. В представленной работе показано применение трибромидных комплексов в качестве катализаторов вышеуказанных реакций, а также показаны результаты собственных исследований автора статьи. В наших работах комплексный катализатор на основе трибромида бора был использован в асимметрической реакции диенового синтеза с участием циклопентадиена и аллилового спирта для получения хирального норборнилметанола, который в дальнейшем был использован в трехкомпонентной реакции аминометилирования с участием вторичных аминов и формальдегида. Изучено влияние различных параметров реакции на выход и энантиоселективность указанной реакции. Показаны основные области применения синтезированных аддуктов.

**Ключевые слова:** трибромид бора, реакция диенового синтеза, кислоты Льюиса, реакция Дильса-Альдера, асимметрический синтез.

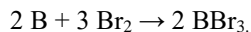
Трибромид бора  $BBr_3$  представляет собой бесцветное дымящееся жидкое соединение, причем его коммерческие образцы обычно имеют цвет от янтарного до красно-коричневого из-за слабого загрязнения бромом.



Он имеет следующие физико-химические показатели: плотность  $2.65 \text{ г/см}^3$ , температура плавления минус  $46 \text{ }^\circ\text{C}$ , температура кипения  $91 \text{ }^\circ\text{C}$ , показатель преломления 1.3120. Трибромид бора может разлагаться водой и спиртами. Для получения  $BBr_3$  используют реакцию карбида бора с бромом при температуре выше  $300 \text{ }^\circ\text{C}$  полученного продукта. Вакуумной перегонкой. Первый его синтез был осуществлен Подджалем в 1846 г. путем взаимодействия триоксида бора с углеродом и бромом при высоких температурах по схеме:



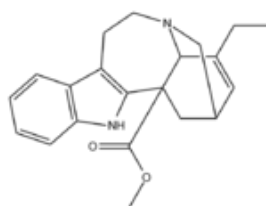
Усовершенствование этого метода было разработано Ф. Велером и Девилем в 1857 г. При использовании аморфного бора температура реакции ниже, и не образуется монооксид углерода:



Трибромид бора используется в органическом синтезе, фармацевтическом производстве, обработке изображений, легировании полупроводников, плазменном травлении полупроводников и фотогальваническом производстве. Трибромид бора является коммерчески доступным и представляет собой сильную кислоту Льюиса. Это отличный деметилирующий или деалкилирующий агент для расщепления эфиров с последующей циклизацией, часто используемой в производстве фармацевтических препаратов.

Из-за наличия свободной электронной орбитали на атоме бора он ведет себя как акцептор электронов и легко образует комплексы, которые находят широкое применение в органическом и биохимическом катализе.

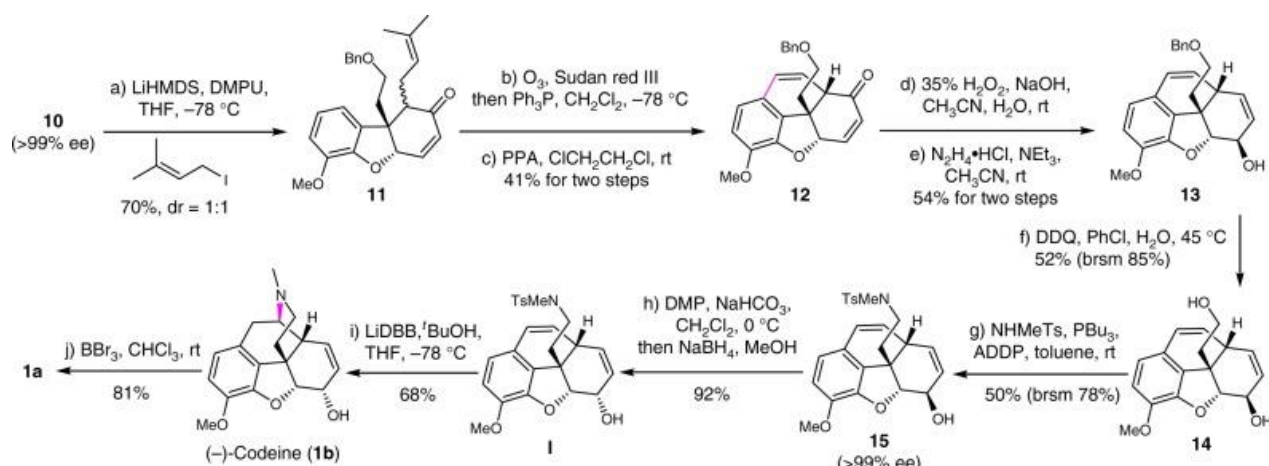




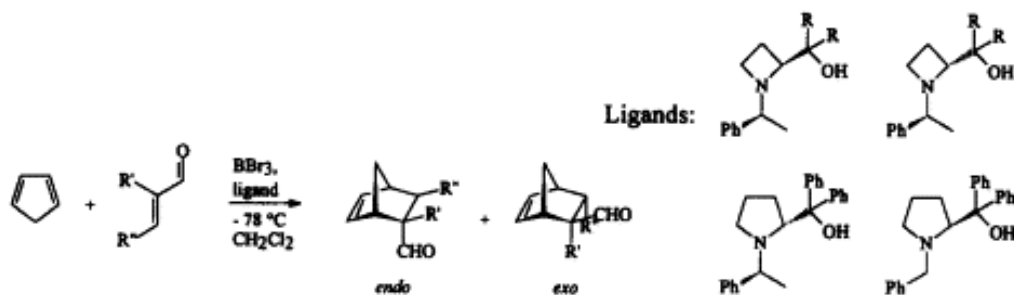
катарантин

Асимметричный синтез замещенных циклогексенов осуществляли [4+2]-циклоприсоединением (–)-диметилфумарата к 1,3-бутадиенам в присутствии  $VBr_3$  и комплекса  $VBr_3 \cdot OEt_2$  [4]. Последние являются эффективными катализаторами этой реакции. Исследовано влияние различных факторов на химический и оптический выход синтезированных соединений. Снижение температуры реакции до  $-70^\circ C$  способствует повышению энантиомерной чистоты продуктов до 81%. Общий выход аддуктов растет с температурой и количеством катализатора. Характер растворителя незначительно влияет на общий и оптический выход получаемых соединений.

(–)-Морфин, выбранный Всемирной организацией здравоохранения в качестве основного лекарственного средства, широко применяется для лечения заболеваний, связанных с болью. Из-за его синтетически сложной молекулярной архитектуры и важной клинической роли были проведены обширные синтетические исследования алкалоидов морфинового типа. Однако каталитический асимметричный полный синтез (–)-морфина остается давней проблемой. В работе [5] авторы раскрывают эффективный энантиоселективный полный синтез (–)-морфина в самой длинной линейной последовательности из 16 стадий. Ключевая трансформация характеризуется высокоэнантиоселективным аннелированием по Робинсону, позволяющим спиропрорилидиновому катализатору быстро построить плотно функционализированный *цис*-гидродибензофурановый каркас, содержащий вицинальные стереоцентры с полностью углеродным четвертичным центром. Этот асимметричный подход обеспечивает альтернативную стратегию синтеза (–)-морфина и его аналогов. На одной из стадий в качестве катализатора используется трибромид бора:



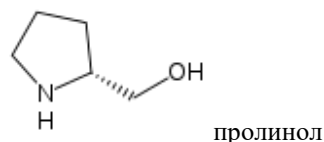
Описаны получение нового класса вспомогательных веществ на основе азетидина и их селективность в катализируемой  $VBr_3$  реакции Дильса-Альдера [6]. Результаты сравнивают с аналогичным лигандом, производным пролина, и известным вспомогательным веществом пролинолом. Результаты показывают, что селективность сильно зависит от диенофила и заместителя хирального вспомогательного вещества. Хиральные реакции Дильса-Альдера, катализируемые трибромидом бора с использованием вспомогательных веществ, полученных из азетидина и пролина, приводят к оптически активным аддуктам с *ee* до 33 и 65% соответственно.



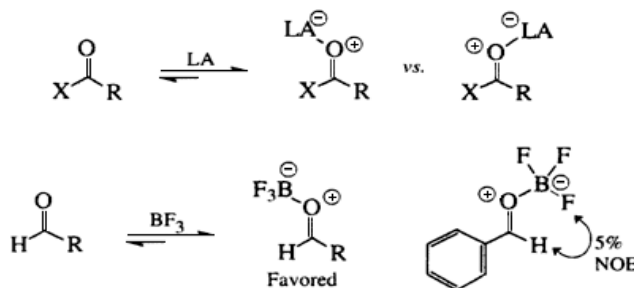
Катализируемое переходными металлами боририрование С-Н связи широко используется при получении борорганических соединений. В работе [7] авторы разработали общий метод безметаллового Р(III)-направленного С-Н боририрования фосфинов, опосредованного  $BBr_3$ , что приводит к образованию продуктов, содержащих как фосфор, так и бор. Разработка безметалловой стратегии для имитации предыдущих металлических процессов показала низкую стоимость, превосходную практичность и безвредность для окружающей среды. Расчеты теории функционала плотности (DFT) демонстрируют предпочтительный путь для этого безметаллового направленного процесса боририрования С-Н связи и возможность использования трибромидного катализатора в энантиоселективных процессах.



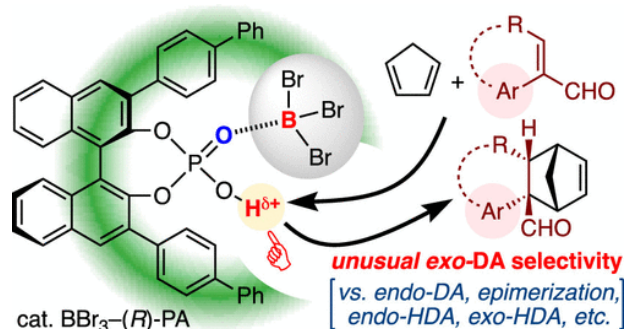
Асимметричная реакция Дильса-Альдера  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов с циклопентадиеном катализируется новым хиральным реагентом бора, генерируемым *in situ* из трибромида бора и хирального производного пролинола, с получением соответствующих аддуктов с хорошими выходами с довольно хорошими или превосходными значениями *ee* [8].



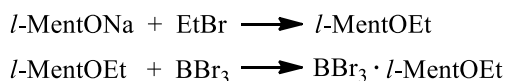
В обзорной работе [9] обобщен недавний прогресс, достигнутый в использовании хиральных катализаторов на основе кислот Льюиса в реакциях циклоприсоединения Дильса-Альдера. Критически рассмотрены хиральные катализаторы, содержащие алюминий, бор, титан, медь, лантаноиды, магний и переходные металлы. Специально обсуждаются структурные исследования карбонильных комплексов кислот Льюиса и синтетические применения последних систем. В частности, показано применение хиральных комплексов трифторида и трибромида бора в этих реакциях:



Разработана мультиселективная реакция Дильса-Альдера  $\alpha$ -арилакролеинов с циклопентадиеном с использованием хиральных катализаторов фосфорной кислоты, полученных из BINOL, с помощью  $BBr_3$  [10]. Эта необычная *экзо*- и энантиоселективная реакция Д-А может мультиконтролироваться хиральной полостью образующихся *in situ* кислотно-основных кооперативных катализаторов, в частности, эффективно подавляя конкурентную гетеро-реакцию Дильса-Альдера (ГДА). Общая схема реакции показана ниже:

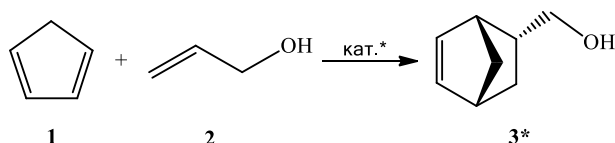


В наших работах [11–17] синтезирован хиральный катализатор –  $\text{BBr}_3 \cdot \text{MentOEt}$ , который использовался в асимметрической реакции диенового синтеза. Хиральный катализатор  $\text{BBr}_3 \cdot \text{MentOEt}$  получен взаимодействием  $\text{MentOEt}$  с раствором  $\text{BBr}_3$  в  $\text{CCl}_4$  при пониженной температуре в атмосфере инертного газа. Вначале взаимодействием *l*-ментилатнатрия с бромистым этилом был получен ментилэтиловый эфир по нижеприведенной схеме:



Полученный катализатор перегоняют в вакууме, он является прозрачной жидкостью с удельным вращением  $[\alpha]_D^{20} = (-)99.34^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  1.2),  $n_D^{20}$  1.4619,  $d_4^{20}$  1.3408. При длительном хранении катализатор темнеет, поэтому перед использованием его перегоняют. Свеже синтезированный катализатор не требует очистки и перегонки. Полученный хиральный катализатор хорошо растворяется в органических растворителях ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$  и др.), поэтому его можно использовать в качестве гомогенного катализатора.

Его использовали в реакции диеновой конденсации с участием циклопентадиена (**1**) и аллилового спирта (**2**) по нижеприведенной схеме:



где кат.\* =  $\text{BBr}_3 \cdot \text{MentOEt}$ .

Реакционную смесь перегнали в вакууме. Физико-химические свойства полученного оптически активного норборненилметанола (**3\***) совпадают с данными физико-химических свойств рацемического норборненилметанола. Величина угла вращения составляет  $[\alpha]_D^{20} (+)38.51^\circ$  ( $\text{EtOH}$ ,  $c$  2.5).

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ruicheng R., Weiwei P., Xinru J., Xianghong W. A polymer-supported lewis acid catalyst, polystyrene-boron tribromide complex I. Preparation and application in organic synthesis // *Chin. J. Org. Chem.* 1987. Vol. 7. N 4. Pp. 268–272.
- Chiriac C., Tanasa F., Onciu M. A novel approach in cinnamic acid synthesis: direct synthesis of cinnamic acids from aromatic aldehydes and aliphatic carboxylic acids in the presence of boron tribromide // *Molecules.* 2005. Vol. 10. N 2. Pp. 481–487.
- Hatano M., Goto Y., Izumiseki A., Akakure M. Boron Tribromide-Assisted Chiral Phosphoric Acid Catalyst for a Highly Enantioselective Diels–Alder Reaction of 1,2-Dihydropyridines // *J. Amer. Chem. Soc.* 2015. Vol. 137. N 42. Pp. 13472–13475.
- Mamedov E. H. Asymmetric Diels–Alder reaction of 1,3-butadienes with (–)-dimenthyl fumarate in the presence of  $\text{BBr}_3$  and  $\text{BBr}_3 \cdot \text{OEt}_2$  // *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2007. Vol. 43. N 2. Pp. 184–187.
- Zhang Q., Chang Z., Liu S.-Z., Tian J.-M. Enantioselective synthesis of cis-hydrobenzofurans bearing all-carbon quaternary stereocenters and application to total synthesis of (–)-morphine // *Nature Commun.* 2019. Vol. 10. N 1. Pp. 2507–2513.
- Starmans A. J., Walgers W. A., Thijs L., Gelder R. Azetidines based ligands in boron catalyzed asymmetric Diels–Alder reactions // *Tetrahedron.* 1998. Vol. 54. N 19. Pp. 4991–5004.
- Jiahang L., Zhang X.-J., Wang M., Zhao Y., Zhuangzhi S.  $\text{BBr}_3$ -Mediated P(III)-Directed C–H Borylation of Phosphines // *Chemistry.* 2022. Vol. 28. N 9. Pp. 4100–4112.
- Kobayashi S., Masatoshi M., Tsunehiro H., Teruaki M. The Asymmetric Diels–Alder Reaction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes with Dienes Using a Chiral Boron Reagent as a Catalyst // *Chemistry Letters.* 1991. Vol. 20. N 8. Pp. 1341–1344.
- Dias L. Chiral Lewis acid catalysts in Diels–Alder cycloadditions: mechanistic aspects and synthetic applications of recent systems // *Journal of the Brazilian Chemical Society.* 1997. Vol. 8. N 4. Pp. 289–332.
- Matsui K., Toh K., Hatano M., Ishihara K. Multiselective Diels–Alder Reaction of  $\alpha$ -Arylacroleins Catalyzed by Boron Tribromide-Assisted Chiral Phosphoric Acids // *Org. Lett.* 2022. Vol. 24. N 35. Pp. 6483–6488.
- Hajiyeva G. E., Mammadbayli E. H., Ibrahimli S. I., Talybov G. M. Norbornene containing Mannich bases on the basis of cyclic amines//*PPOR.* 2017. Vol. 18. No. 4. Pp. 331–340.
- Hajiyeva G. E., Mammadbayli E. H., Ibrahimli S. I., Jafarov I. A. Norbornene contain Mannich bases on the base of aliphatic amines//*Azerbaijan Chemical Journal.* 2018. No. 3. Pp. 50–56.
- Mammadbeyli E. G., Hajiyeva G. E., Ibragimli S. I., Jafarova N. A. Mannich bases based on bicyclo [2.2.1] hept-5-en-2-ylmethanol, secondary amines and formaldehyde//*Journal of Organic Chemistry.* 2018. Vol. 88. No. 10. Pp. 1718–1722.
- Mammadbayli E. H., Hajiyeva G. E., Ayyubov I. H. Chiral organic catalysts in the Diels–Alder reaction//*Kazakhstan Chemical Journal.* 2018. Vol. 61. No 1. Pp. 100–109.
- Hajiyeva G. E., Mammadbayli E. H., Ibrahimli S. I. Norbornene containing Mannich bases on the basis of cyclic amines//*Processes of Petrochemistry and oil Refining.* 2017. Vol. 18. No 4. Pp. 331–340.
- Hajiyeva G. E., Mammadbayli E. H., Ibrahimli S. I. Synthesis and properties of Mannich bases on the basis of norbornenylmethanol, aliphatic amines and benzaldehyde//*Processes of Petrochemistry and oil Refining.* 2020. Vol. 21. No 1. Pp. 36–44.
- Hajiyeva G. E. Synthesis of Mannich bases based on norbornenylmethanol, cyclic amines and benzaldehyde and their antimicrobial activity//*Azerbaijan Chemical Journal.* 2019. No 3. Pp. 68–74.

Поступила в редакцию 09.03.2023 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2023.2.5

**APPLICATION OF CHIRAL BORON BROMIDE COMPLEXES  
IN ASYMMETRIC SYNTHESIS**

© G. A. Hajiyeva

*Institute of Petrochemical Processes,  
Ministry of Science and Education of Azerbaijan  
30 Khojaly Avenue, AZ 1025 Baku, the Republic of Azerbaijan*

*Email: gulsum.mete@mail.ru*

Boron tribromide (BBr<sub>3</sub>) is an inorganic compound, colorless or slightly yellowish liquid. The compound is very unstable, smokes in air, actively reacts with water to form boric acid and hydrogen bromide; when mixed with methanol in air, the latter ignites. Used for demethylation and dealkylation. It is used in pharmacology, electronics. The maximum allowable concentration of boron tribromide in the air of the working area is 2 mg/m<sup>3</sup>. Refers to “moderately hazardous” substances (3rd class of toxicity).

Boron tribromide has the properties of a Lewis acid, which is due to the presence of a free electron orbital on the boron atom, which it can provide for filling with electrons from donor atoms. Usually such atoms are oxygen or sulfur atoms. The ability to form complex compounds makes it possible to use tribromide complexes as catalysts for various chemical processes, in particular, diene synthesis reactions (Diels-Alder reaction), aminomethylation reactions (Mannich reaction) and a number of other chemical reactions. The presented work shows the use of tribromide complexes as catalysts for the above reactions, as well as the results of the author’s own research. In this work, a complex catalyst based on boron tribromide was used in an asymmetric reaction of diene synthesis with the participation of cyclopentadiene and allyl alcohol to obtain chiral norbornenylmethanol, which was subsequently used in a three-component aminomethylation reaction with the participation of secondary amines and formaldehyde. The effect of various reaction parameters on the yield and enantioselectivity of this reaction was studied. The main fields of application of the synthesized adducts are shown.

**Keywords:** boron tribromide, diene synthesis reaction, Lewis acids, Diels-Alder reaction, enantiomeric purity.

*Received 09.03.2023*