

*Journal of Organometallic Chemistry*, 390 (1990) 1–6  
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne – Printed in The Netherlands  
JOM 20407

## **Modifizierte Isopinocampheylidibromborane; selektive Katalysatoren für asymmetrische Diels–Alder-Reaktionen**

**Gerhard Bir und Dieter Kaufmann \***

*Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg, Martin-Luther-King-Platz 6,  
D-2000 Hamburg 13 (B.R.D.)*

(Eingegangen den 4. September 1989)

### **Abstract**

The synthesis of C-10 phenyl- and t-butyl modified isopinocampheylidibromboranes is described. Their ability to act as chiral catalysts in asymmetric Diels–Alder reactions has been investigated as exemplified by the reaction of cyclopentadiene with methylacrylate.

### **Zusammenfassung**

Die Synthese C-10 phenyl- und t-butylmodifizierter Isopinocampheylidibromborane wird beschrieben. Deren Fähigkeit, als chirale Katalysatoren in asymmetrischen Diels–Alder-Reaktionen zu wirken, wurde am Beispiel der Reaktion von Cyclopentadien mit Methylacrylat untersucht.

---

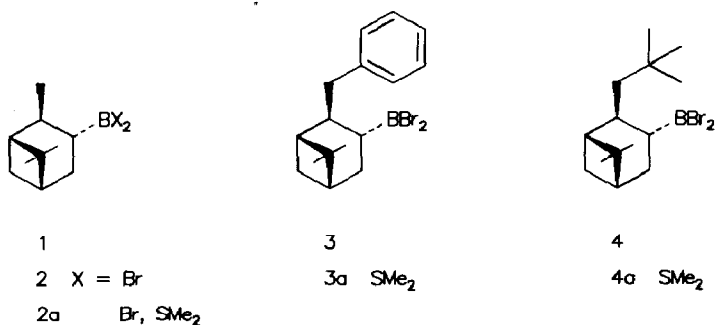
### **Einleitung**

Die vom  $\alpha$ -Pinen abgeleiteten Isopinocampheylborane (Ipc-Borane) haben seit vielen Jahren einen festen Platz in der asymmetrischen Synthese erobert [1]. Seitdem das  $\alpha$ -Pinen praktisch enantiomerenrein bereits durch Umkristallisation bei tiefen Temperaturen gewonnen werden kann [2], haben asymmetrische Synthesen über Ipc-gestützte Borane weiter an Attraktivität gewonnen. Neben ihrer breiten Verwendung als asymmetrische Reduktionsmittel [3] wurden sie in den letzten Jahren beispielweise zur enantioselektiven Ringöffnung von Epoxiden [4], der Allylborierung von Carbonylverbindungen [5], in Aldolreaktionen [6] oder zur asymmetrischen Synthese von primären Aminen [7], Aminosäuren [8] und Ketonen [9] eingesetzt.

### **Ergebnisse und Diskussion**

Uns gelang 1987 der Nachweis [2], dass die Mono- und Diisopinocampheylidibromborane **1** auch zur asymmetrischen Katalyse von Diels–Alder-Reaktionen [10]

verwendet werden können. Aus der Reihe der hergestellten Borane erwies sich das  $\text{IpcBBr}_2\text{SMe}_2$  **2** als effektivster Katalysator.



Da einzig die zur Borylgruppe  $\beta$ -ständige Methylgruppe das für eine diastereotopie Seitendifferenzierung entscheidende Strukturelement ist, sollte eine Vergrößerung des Substituenten in C-2-Stellung auch zu einer Erhöhung des Enantiomerenüberschusses führen.

Da die Reaktion von Cyclopentadien mit Methacrolein in Gegenwart der Ipc-halogenborane selbst bei  $-78^\circ\text{C}$  offenbar noch zu rasch für eine effektive Stereodifferenzierung verlief, wurde die Cycloaddition von Cyclopentadien mit Acrylsäuremethylester als Testreaktion ausgewählt. Als Katalysator wurde neben **2** auch das phenyl-3 bzw. das t-butyl-modifizierte System **4** eingesetzt. Die korrespondierenden Kohlenwasserstoffe (1*S*)-2-Benzyl- (**6**) [11] und das (1*S*)-2-Neopentylapopin (**8**) waren in reiner Form unbekannt. Zur regioselektiven Darstellung waren am besten die Umsetzungen von (1*R*)-Myrtenylchlorid (**5**) mit Phenylmagnesiumbromid in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  bzw. mit Lithium-di-t-butylcuprat [12] in Ether bei  $-78^\circ\text{C}$  geeignet.

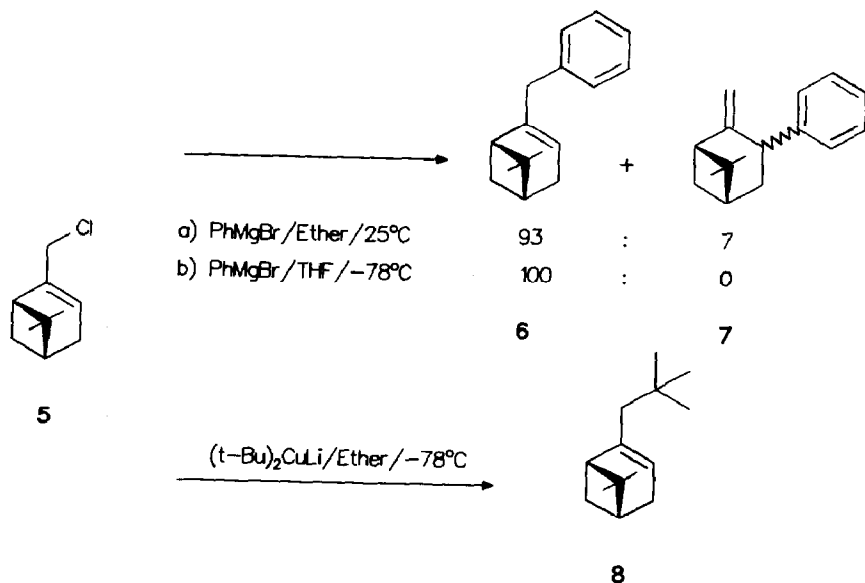


Tabelle 1

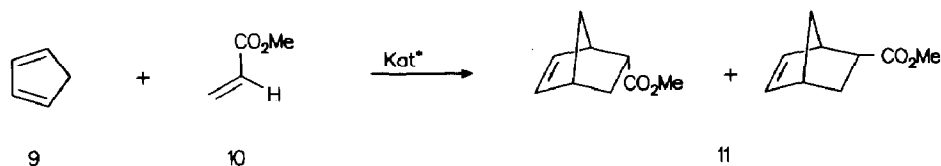
Enantiomerenüberschüsse an *endo*-11 bei der katalysierten Reaktion von 9 mit 10 in Methylenechlorid bei  $-78^{\circ}\text{C}$

Katalysator	Mol-%	Reaktionszeit (h)	<i>endo</i> -Selektivität (%)	Drehrichtung	ee (%)
2	10.8	60	98	(-)	4.2
2a	9.0	61	99	(-)	4.2
3	8.0	21	96	(-)	11.8
3a	7.4	24	99	(-)	16.0
4	10.3	62	96	(-)	31.1
4a	8.4	63	99.3	(-)	48.2

Die von Rupe [11] beschriebene Kupplung von Myrtenylchlorid (5) mit Phenylmagnesiumchlorid in Ether bei Raumtemperatur führte entgegen den Angaben zu einem schwer trennbaren 93/7-Gemisch der Regioisomeren 6 und 7.

Die Hydroborierung der Kohlenwasserstoffe mit Dibromboran-Dimethylsulfid gelang in siedendem Methylenechlorid unter Bildung der stabilen Organyldibromboran-Komplexe 3a und 4a in Form feiner farbloser Kristalle.

Die katalysierten Cycloadditionen von Cyclopentadien (9) mit Acrylsäuremethyl-ester (10) wurden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in Methylenechlorid durchgeführt.



Die Produktausbeuten lagen bei allen katalysierten Reaktionen über 75%. In allen Fällen nahm die *endo*-Selektivität bei der Katalyse stark zu (unkatalysiert bei  $20^{\circ}\text{C}$  72%). Die Isomerenreinheit betrug mindestens 96%, bei Einsatz der entkomplexierten Katalysatoren wurden sogar 99% erreicht bzw. überschritten.

Zur polarimetrischen Bestimmung der Enantiomerenausbeuten des Hauptproduktes wurde der Drehwert  $[\alpha]_{\text{D}} = -141$  (in 95 proz. Ethanol) [13] des optisch reinen Cycloaddukts (1*S*)-*endo*-11 verwendet.

Ohne Ausnahme wurden Überschüsse an negativ drehendem Ester erhalten. Offenbar ist zur Ausbildung einer stabilen Konformation des Dienophil-Katalysator-Komplexes lediglich der sterische Einfluss des jeweiligen Substituenten an C-10 im Terpengerüst des Katalysators entscheidend und ein "π-stacking" zwischen der Phenylgruppe des Katalysators 3 und dem Dienophil unwichtig. Die Tatsache, dass die Cycloaddition bei Einsatz des entkomplexierten Katalysators 4a mit einem Enantiomerenüberschuss von 48.2% deutlich selektiver wurde, muss als starkes Indiz für eine Beteiligung des Thioetherliganden am Übergangszustand der Cycloaddition gewertet werden. Das Boran 4a ist bei dieser Diels-Alder-Reaktion damit katalytisch vergleichbar selektiv wie der bisher beste Katalysator, ein β-binaphtholgestütztes Titanchlorid [14].

Der Katalysator 4a ist bei  $-78^{\circ}\text{C}$  schwerlöslich in Dichlormethan. Erst die Zugabe von Tribromboran führte zu einer homogenen Lösung, und der Zusatz von

Dimethylsulfid gegen Reaktionsende bewirkte wiederum die Ausfällung des Katalysators. Damit bietet sich eine besonders einfache Möglichkeit der Rückgewinnung an.

Die  $\alpha$ -Pinenderivative **6** und **8** bzw die abgeleiteten Borane **3** und **4** verdienen über die beschriebene Anwendung hinaus vielfältiges Interesse. So dürften die korrespondierenden Hydroborane deutlich stereoselektivere Hydroborierungsreaktionen sein als die bereits gut eingeführten Ipc-hydroborane [3].

Durch Umwandlung der Borane sind auch die entsprechenden Alkohole als neue chirale Steuergruppen leicht zugänglich.

An der breiten Anwendung des Konzeptes der C-10-modifizierten Ipc-borane wird gearbeitet.

### Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ : Bruker WM 400; Chemische Verschiebungen bezogen auf  $\delta = 0$  für  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O-BF}_3$ . MS: Varian MAT CH 7 und Varian MAT 311A (Hochauflösung). Polarimeter: Perkin-Elmer 243.

Alle Reaktionen wurden in wasserfreien Lösungsmitteln unter Reinststickstoff durchgeführt.

#### *(1S)*-2-Benzyl-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en (**6**)

Durch Umsetzen von 2.92 g (120.1 mmol), mit 100  $\mu\text{l}$  Dibromethan aktivierten Magnesiumspänen mit 15.85 g (101.0 mmol) Brombenzol in 200 ml siedendem THF wurde eine Lösung von Phenylmagnesiumbromid hergestellt, die nach dem Absetzen von festen Partikeln langsam zu einer bei  $-78^\circ\text{C}$  magnetisch gerührten Lösung von 10.12 g (59.3 mmol) (*1R*)-Myrtenylchlorid (**5**) in 200 ml THF getropft wurde. Dabei wurde die Mischung heterogen. Man hielt 4 h bei  $-78^\circ\text{C}$ , erwärmte in 30 h bis auf  $60^\circ\text{C}$  und hielt 6 h bei dieser Temperatur. Nach der Hydrolyse bei Raumtemperatur mit 120 ml Wasser wurde viermal mit je 250 ml Petrolether (Siedebp.  $30-50^\circ\text{C}$ ) extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser wurde alles Flüchtige im Wasserstrahlvak. abgezogen. Der Rückstand wurde über Nacht bei  $20^\circ\text{C}/0.05$  Torr magnetisch gerührt und anschliesslich bei  $58^\circ\text{C}/0.005$  Torr destilliert. Ausb. 12.2 (97%) **6**.  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -37.4$  (unverd.).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.74$  (s, 3H), 1.15 (d, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.98 (dd, 1H), 2.05 (mc, 1H), 2.15–2.36 (m, 3H), 3.28 (AB-System,  $J_{\text{AB}} = 15.0$  Hz, 2H), 5.22 (mc, 1H), 7.13–7.21 (m, 3H), 7.23–7.30 (m, 2H). MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 212 (4,  $M^+$ ), 197 (1), 168 (17), 121 (12), 93 (15), 91 (100), 79 (9), 77 (8), 65 (8), 43 (11), 41 (10), 39 (6). Gef.: C, 90.36; H, 9.56.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}$  (212.3) ber.: C, 90.51; H, 9.49%.

#### *(1S)*-6,6-Dimethyl-2-neopentylbicyclo[3.1.1]hept-2-en (**8**)

Zu einer aus 100 ml Ether, 60 ml Dimethylsulfid und 6.42 g (31.23 mmol) Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid bereiteten, bei  $-78^\circ\text{C}$  magnetisch gerührten Suspension wurden innerhalb von 1.5 h 59.2 mmol einer Lösung von t-Butyllithium in n-Pentan getropft, wobei sich die Mischung zuletzt nahezu schwarz färbte und homogen wurde. Man liess weitere 0.5 h rühren, setzte danach 5.34 g (31.29 mmol) (*1R*)-Myrtenylchlorid zu und hielt weitere 5 h bei  $-78^\circ\text{C}$ . Man liess den Ansatz über 12 h auf Raumtemp. erwärmen, verdünnte die Reaktionsmischung mit Ether auf das doppelte Volumen und hydrolysierte mit 40 ml gesätt. Ammoniumchlorid-

lösung. Die organische Phase wurde mit konz. Ammoniaklösung gewaschen, bis diese farblos blieb, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurden flüchtige Anteile bei Atmosphärendruck abdestilliert. Anschliessend destillierte man das Produkt bei 42° C/0.4 Torr. Ausb. 3.90 g (65%).  $[\alpha]_D^{22} = -26.6$  (unverd.).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 0.91$  (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.27 (d, 1H), 1.87 (AB-System,  $J_{\text{AB}} = 13.5$  Hz, 2H), 2.01 (mc, 1H), 2.08 (dd, 1H), 2.22 (AB-System,  $J_{\text{AB}} = 18.0$  Hz, 2H), 2.35 (ddd, 1H), 5.19 (bs, 1H). MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 192 (11,  $M^+$ ), 177 (3), 149 (15), 148 (11), 136 (11), 121 (24), 107 (17), 105 (14), 93 (63), 92 (39), 91 (37), 79 (36), 77 (23), 71 (100), 57 (52), 43 (82), 41 (58). Gef.: C, 87.51; H, 12.68.  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}$  (192.3) ber.: C, 87.42; H, 12.58%.

*{(1S,2R,3S)-2-Benzyl-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl}dibromboran-Dimethylsulfid (3)*

Eine magnetisch gerührte Lösung von 8.55 g (36.6 mmol) Dibromboran-Dimethylsulfid in 25 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemp. tropfenweise mit 7.80 g (36.7 mmol) **6** versetzt. Man erhitzte 15 h unter Rückfluss und engte danach i. Vak. ein, zuletzt bei 0.005 Torr. Der schwerflüchtige viskose Rückstand wurde zweimal mit 50 ml n-Pentan verrührt, dann filtriert und bei 0.005 Torr getrocknet, feinkristalliner farbloser Feststoff, Schmp. 158–160° C (Zers., zugeschr. Röhrchen). Ausb. 12.08 g (74%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.17$  (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.30 (d, 1H), 1.47 (q, 1H), 1.77 (dd, 1H), 1.90 (mc, 1H), 1.95–2.12 (m, 3H), 2.40 (mc, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.67 (t, 1H), 3.22 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.18–7.32 (m, 4H).  $^{11}\text{B-NMR}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ):  $\delta = 6.6$ . MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 384 (4,  $M^+ - \text{SMe}_2$ ), 341 (2), 293 (22), 251 (8), 237 (18), 171 (9), 129 (17), 91 (100), 82 (20), 80 (20), 69 (49), 62 (42), 47 (44), 45 (31), 41 (38).

Gef.: 384.0089 (MS);  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BBr}_2$  ber.: 384.0083.

*{(1S,2R,3S)-6,6-Dimethyl-2-neopentylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl}dibromboran-Dimethylsulfid (4)*

Eine magnetisch gerührte Lösung von 18.8 g (80.4 mmol) Dibromboran-Dimethylsulfid in 50 ml Dichlormethan wurde mit 15.7 g (81.6 mmol) **8** versetzt und 40 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein farbloser klebriger Rückstand, der lt.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu gleichen Teilen aus **4** und **8** bestand. Das Gemisch wurde in 90 ml Dichlormethan aufgenommen und langsam auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Die feinen farblosen Kristalle wurden in der Kälte zügig abfiltriert und bei 0.005 Torr getrocknet, Schmp. 144–149° C (Zers., zugeschr. Röhrchen). Ausb. 15.7 g (46%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.93$  (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.22–1.35 (m, 2H), 1.48 (d, 1H), 1.60 (t, 1H), 1.85 (mc, 1H), 1.95 (mc, 2H), 2.05–2.20 (m, 2H), 2.31 (mc, 1H), 2.43 (s, 6H).  $^{11}\text{B-NMR}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ):  $\delta = 6.9$ . MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 364 (0.2,  $M^+ - \text{SMe}_2$ ), 321 (1), 308 (5), 293 (3), 252 (13), 139 (7), 96 (8), 83 (13), 81 (10), 69 (38), 62 (21), 57 (100), 47 (19), 43 (16), 41 (32).

Gef.: 364.0390 (MS);  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BBr}_2$  ber.: 364.0396.

*Arbeitsvorschrift zur von 4a katalysierten Umsetzung von 9 mit 10*

Eine Suspension von 1.092 g (2.563 mmol) **4** in 40 ml Dichlormethan wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  tropfenweise mit 0.515 g (2.057 mmol) Tribromboran versetzt. Es entstand eine farblose, klare Lösung. Man erwärmte 30 min auf  $-20^\circ\text{C}$  und kühlte dann

wieder auf  $-78^{\circ}\text{C}$ . Dann wurden 2.10 g (24.37 mmol) **10** zugetropft, gefolgt von 1.76 g (26.63 mmol) **9**. Nach 62 h Rühren bei  $-78^{\circ}\text{C}$  setzte man 0.423 g (6.81 mmol) Dimethylsulfid hinzu, worauf der Katalysator-Komplex **4** spontan wieder ausfiel. Man liess den Ansatz auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmen und desaktivierte mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung. Im Wasserstrahlvakuum wurde bei Raumtemp. alles Flüchtige GC-kontrolliert abgezogen, danach in 50 ml n-Pentan aufgenommen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Man bestimmte das *endo/exo*-Produktverhältnis gaschromatographisch (99.3/0.7), engte wiederum bei Raumtemp. i. Wasserstrahlvak. ein und kondensierte den Rückstand bei 0.005 Torr und max.  $50^{\circ}\text{C}$  Badtemperatur um. Dabei blieb der hydrolysierte Katalysator zurück. Das Hauptprodukt wurde gaschromatographisch abgetrennt und der Enantiomerenüberschuss polarimetrisch zu 48.2% bestimmt ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67.9$  ( $c = 11.6$  in 95 proz. Ethanol)).

### Dank

Unser Dank gilt dem Fonds der Chemischen Industrie und der Bayer AG, Leverkusen für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Literatur

- 1 H.C. Brown, P.K. Jadhav und A.K. Mandal, *Tetrahedron*, 37 (1981) 3547.
- 2 G. Bir und D. Kaufmann, *Tetrahedron Lett.*, 28 (1987) 777.
- 3 (a) M.M. Midland in J.D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, S. 45, Academic Press, New York, 1983; (b) J. Chandrasekharan, P.V. Ramachandran und H.C. Brown, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 5446; (c) H.C. Brown, B.T. Cho und W.S. Park, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 4020.
- 4 N.N. Joshi, M. Srebnik und H.C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 6246.
- 5 H.C. Brown, K.S. Bhat und R.S. Randad, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 319.
- 6 (a) A.I. Meyers und Y. Yamamoto, *Tetrahedron*, 40 (1984) 2309; (b) I. Paterson, M.A. Lister und C.K. McClure, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 4787.
- 7 H.C. Brown, K.-W. Kim, T.E. Cole und B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 6761.
- 8 N. Hirowatari und H.M. Walborsky, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 604.
- 9 H.C. Brown, M. Srebnik, R.K. Bakshi und T.E. Cole, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 5420.
- 10 (a) K. Krohn, *Nachr. Chem. Techn. Lab.*, 35 (1987) 836; (b) K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa und H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 1483.
- 11 H. Rupe, *Liebigs Ann. Chem.*, 459 (1927) 171.
- 12 H.O. House und J.M. Wilkins, *J. Org. Chem.*, 43 (1978) 2443.
- 13 S. Hashimoto, N. Komeshima und K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1979) 437.
- 14 D. Seebach, A.K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo und A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta*, 70 (1987) 954.