

# ENANTIOSELEKTIVNÍ REDUKCE PROCHIRÁLNÍCH KETONŮ POMOCÍ OXAZABOROLIDINŮ

MICHAL TARABA<sup>a</sup> a JAROSLAV PALEČEK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Spolana a.s., Závod kvalifikované chemie, 277 11 Neratovice, <sup>b</sup>Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Došlo dne 5.VIII.1996

**Obsah** -diolů: aluminiumhydridový

1. Úvod
2. Stechiometrické redukce prochirálních ketonů
3. Katalytické redukce prochirálních ketonů borolidinů
4. Mechanismus redukcí pomocí oxazaborolidinových katalyzátorů
5. Syntetická analoga prolinolu
6. Syntetické využití oxazaborolidinových redukcí
7. Závěr

## 1. Úvod

Současné trendy rozvoje syntetické organické chemie ukazují, že asymetrické syntézy jsou středem zájmu nejen vedoucích akademických institucí ale i předních průmyslových výzkumných ústavů. Jedná se především o přípravu enantiomerně čistých biologicky účinných substancí užívaných v humánní a veterinární medicíně, v potravinářském průmyslu (pochutiny, vonné látky, barviva), prostředků na ochranu rostlin a podobně. Příklady odlišných vlastností jednotlivých enantiomerů jsou četné a často mají nedozírné následky<sup>1</sup>. Dodnes patří mezi zvláště traumatizující příklady tragický případ teratogenního poškození plodu vyvolaný anxiolytikem thalidomidem<sup>2</sup>. Tyto skutečnosti byly bezesporu významným impulsem k zahájení intenzivních výzkumů, zvláště asymetrických syntéz, směřujících k přípravě čistých enantiomerů. O významu této problematiky svědčí mimo jiné velké množství publikovaných původních sdělení a přehledných referátů<sup>3-8</sup> i kompendií<sup>9,10</sup>.

V současné době disponuje organická chemie řadou rozmanitých postupů a činidel umožňujících syntézu opticky

aktivních sekundárních alkoholů. Zájem chemiků se soustředil převážně na dva následující typy činidel (Schéma 1):

1. Organoborany odvozené a) od chirálních  $\beta$ -aminoalkoholů a oxazaborolidiny<sup>5</sup>, b) deriváty na bázi  $\alpha$ -pinenu, a to: B-isopinokamfeyl-9-borabicyklo[3.3.1]nonan<sup>11</sup> (Alpine-Borane<sup>TM</sup>) a chlordiisopinokamfeylboran<sup>12</sup> (Ipc<sub>2</sub>BCl, DIP-Chloride<sup>TM</sup>)
2. Komplexy využívající opticky aktivních 1,1'-binaftyl-2,2-komplex<sup>13</sup> (BINAL-H) a rutheniový komplex<sup>14</sup> (BINAP-Ru)

Cílem tohoto článku je podat stručný přehled o skupině látek odvozených od chirálních  $\beta$ -aminoalkoholů a oxazaz hlediska jejich katalytické účinnosti indukovat optickou aktivitu, o běžně užívaných reakčních podmínkách, chemických a optických výtěžcích a tím poskytnout čtenáři základní informace při plánování vlastních syntetických záměrů.

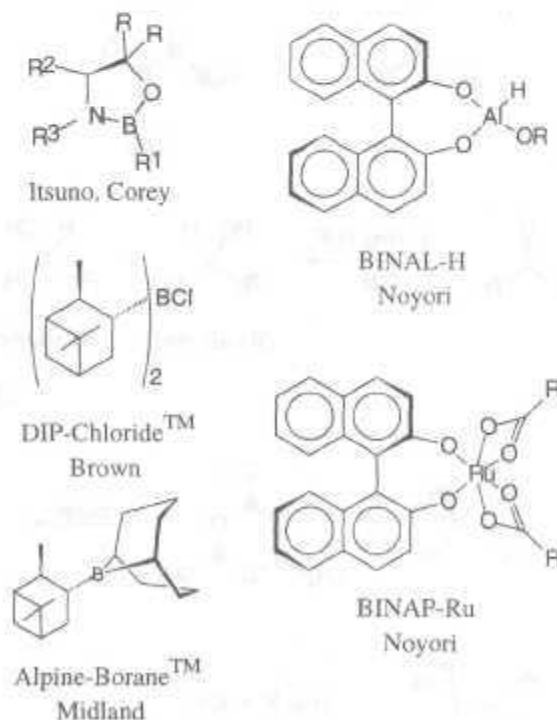
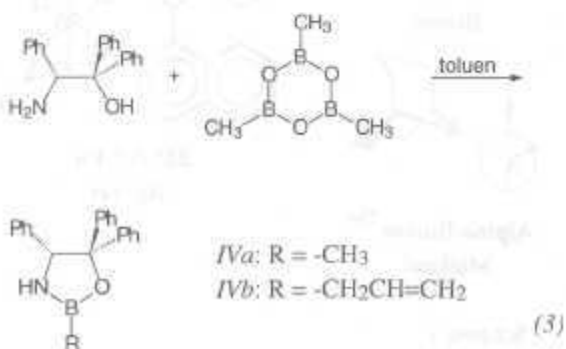
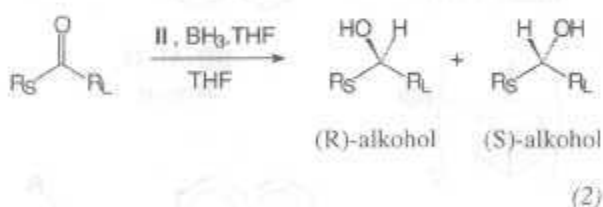
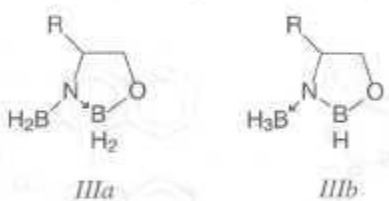
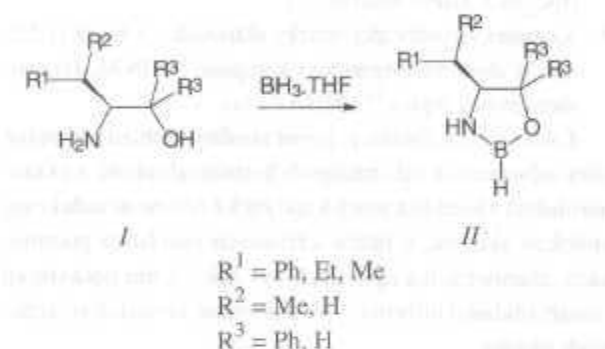


Schéma 1

## 2. Stechiometrické redukce prochirálních ketonů

První pokusy s použitím chirálních komplexů odvozených od aminoalkoholu a boranu, za použití efedrinu jako pomocné chirální látky, testované na acetofenonu, poskytly očekávaný 1-fenylethanol pouze v 3,5 až 5 % optickém výtěžku<sup>15</sup>. Skutečný rozvoj této metodiky iniciovaly až práce Itsuno a spol.<sup>16</sup>, kteří použili komplexů vicinálních 2-amino-1-alkanolů (*I*), získaných z přírodních aminokyselin, s boranem (i). Autoři předpokládali, že účinným redukčním činidlem je komplex odpovídajícího aminoal-



koholu s boranem (BH<sub>3</sub>.THF, BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> a další) v poměru 1:1, který po zahřátí uvolňuje vodík a tvoří *in situ* oxazaborolidinový derivát *II*. Další studie<sup>17</sup> však prokázaly, že účinným redukčním činidlem je komplex 1:2, charakterizovaný vzorci *IIIa* a *IIIb*.

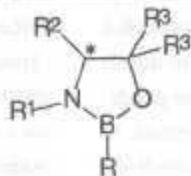
Při těchto stechiometrických redukcích (2) bylo dosaženo nejlepších optických výtěžků při použití reakčních složek aminoalkohol : BH<sub>3</sub> : keton v poměru 1 : 2 : 0,8 v prostředí tetrahydrofuranu při teplotě cca 30 °C a reakční době 1 až 60 hodin<sup>18</sup>. Jiná rozpouštědla jako benzen, dichlormethan či methanol/voda se ukázala méně vhodná. Většina redukcí uvedených v tabulce I byla proto provedena za těchto podmínek. Tato skupina autorů<sup>18,19</sup> dále prokázala, že účinnost katalyzátoru se značně zvýší při použití *tert.* aminoalkoholů. Tak např. při redukcí prochirálních fenolů komplexem připraveným z (*S*)-2-amino-3-methyl-1,1-difenylbutan-1-olu (tabulka I: vstupy 9-10) byly získány odpovídající (*R*)-1-fenylalkanoly takřka ve 100 % výtěžcích a s 94 či 100 % ee<sup>19</sup>. Za analogických podmínek proběhla redukce nesymetrických dialkylketonů s nižší, ale přesto relativně velmi dobrou enantioselektivitou<sup>20</sup> (55-78 % ee; tabulka I: vstupy 11-13). Dobrých výsledků bylo dosaženo také pomocí oxazaborolidinů na bázi 1,2-aminocyklopentanolu, indolu, efedrinu a dalších, jež připravil Didier a spol.<sup>21</sup> (tabulka I, vstupy 14-16). Zavedením derivátů substituovaných na atomu boru a to: (*R*)-*B*-methyl- a (*R*)-*B*-allyl-4,5,5-trifenyl-1,3,2-oxazaborolidinů (*IVa*, *b*) došlo k dalšímu zvýšení optických výtěžků (3). Při použití těchto katalyzátorů lze redukcí ketonů získat (*S*)-sek. alkoholy v dobrém až výborném chemickém výtěžku s vysokou optickou čistotou (61-96 % ee). Podle Berenguera a spol.<sup>22</sup> se tyto oxazaborolidiny osvědčily zvláště při redukcí alkylmethylketonů, kdy dosažené výsledky představují v současné době bezesporu špičkové hodnoty (tabulka I: vstupy 19, 20). Tyto látky se ukázaly také jako výhodné katalyzátory (viz tabulka III, vstupy 32-35) zvláště methyl- $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných ketonů.

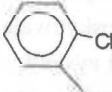
V nedávné době skupina kolem Delaira<sup>23</sup> zkoušela vliv připojení lipofilních řetězců k molekule oxazaborolidinu na redukcí alifatických ketonů. Soustředili se na modifikaci karbinolového uhlíku valinolu (R<sup>3</sup> = Ar, n-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>), kde hledali nejučinnější katalyzátor tohoto typu. V tabulce I (vstupy 21-25) je několik reprezentativních příkladů, které prokazují jejich relativně nízkou účinnost.

Itsuno a spol.<sup>24,25</sup> dále rozšířili tuto sérii o katalyzátory se zakotveným chirálním aminoalkoholem na polymerním nosiči polystyrenového typu. Katalyzátory na této bázi však nepřinesly v podstatě žádné výhody. Ukázalo se, že stereo-

Tabulka I

Stereoselektivní redukce prochirálních ketonů komplexy boran - oxazaborolidin připravované *in situ* za stechiometrických podmínek



Vstup	Keton			R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%	Odkaz
	RL	RS	Konfigurace						
1	Ph	Me	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	H	49(R)	16
2	Ph	Me	(S)	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	44(R)	16
3	Ph	Et	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	H	60(R)	16
4	Ph	Et	(S)	H	H	Bz	H	37(R)	16
5	Hex	Me	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	H	10(?)	17
6	Hex	Me	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	Ph	58(?)	18
7	Bu	Me	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	Ph	78 <sup>a</sup> (R)	18
8	Ph	Pr	(?)	H	H	<b>i-Pr</b>	Ph	91 <sup>b</sup> (S)	18,19
9	Ph	CH <sub>3</sub>	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	Ph	94(?)	19
10	Ph	n-Bu	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	Ph	100(?)	19
11	<i>i</i> -Pr	Me	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	Ph	60(?)	20
12	<i>i</i> -Bu	Me	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	Ph	61(?)	20
13	<i>f</i> -Bu	Me	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	Ph	78 <sup>a</sup> (R)	20
14	Ph	Me	(1S,2R?)	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	76,7(5)	21
15	Ph	Me	(1S,2R)	H	H		H	86,9(?)	21
16	Ph	Me	(1R,2S)	H	Me	Me	Ph <sup>c</sup>	78,7(?)	21
17	Ph	Me	(?)	CH <sub>3</sub>	H	Ph	Ph	96 <sup>a</sup> (S)	22
18	PhCH <sub>2</sub>	Me	(?)	CH <sub>3</sub>	H	Ph	Ph	67 <sup>a</sup> (S)	22
19	Hex	Me	(?)	CH <sub>3</sub>	H	Ph	Ph	72 <sup>a</sup> (S)	22
20	<i>ř</i> -Bu	Me	(?)	CH <sub>3</sub>	H	Ph	Ph	93 <sup>a</sup> (S)	22
21	Ph	Me	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	4-F-Ph	93(?)	23
22	Ph	Me	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	C10H <sub>2</sub> 1	63(?)	23
23	Me	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	4-F-Ph	60(?)	23
24	Me	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	C10H <sub>2</sub> 1	20(?)	23
25	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	(S)	H	H	<b>i-Pr</b>	4-F-Ph	72(?)	23

<sup>a</sup> Reakce při 0 °C, <sup>b</sup> optický výtěžek po úpravě na opt. čistotu výchozího aminoalkoholu byl 97 %, <sup>c</sup> pouze jeden Ph (druhý je H)

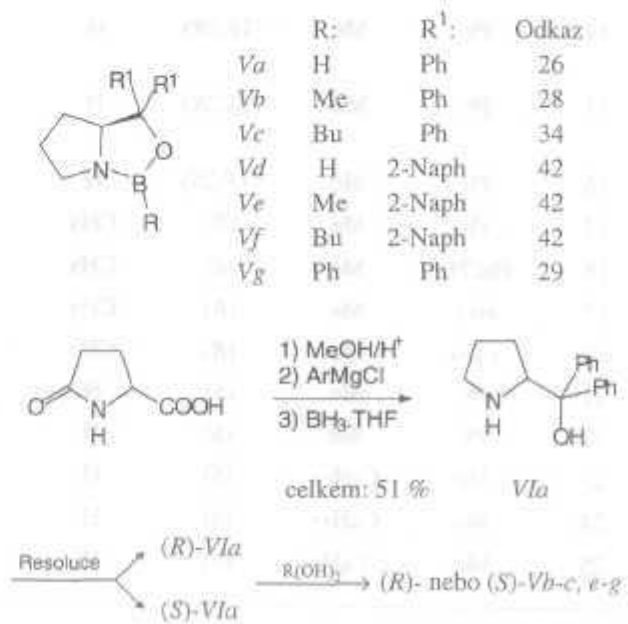
selektivita těchto katalyzátorů je ve většině případů srovnatelná s klasickými katalyzátory rozpustnými v běžných rozpouštědlech<sup>16,24</sup> a závisí značně na zesílení polymerní matrice a substituci aminoalkoholu. Další nevýhodou je pomalý průběh reakce. Z doposud publikovaných výsledků se zdá, že oxazaborolidiny zakotvené na polymerním nosiči mají pro enantioselektivitu redukce ketonů omezené použití. Na druhé straně, enantioselektivní redukce ketonů za použití modifikovaných chirálních komplexů borohydridů v roztocích zaznamenává neustálý extenzivní a intenzivní rozmach. K jejich hlavním výhodám patří snadná oddělitelnost katalyzátoru od reakční směsi a jeho následná několikanásobná recyklovatelnost.

### 3. Katalytické redukce prochirálních ketonů

Vskutku dramatický průlom ve využívání enantioselektivních redukcí pomocí oxazaborolidinů nastal v roce 1987, kdy skupina vedená prof. Coreyem<sup>26</sup> (Corey, Bakshi, Shibata = CBS proces), v návaznosti na práce publikované Itsuno a spol.<sup>27</sup>, připravila, izolovala a identifikovala skupinu chirálních oxazaborolidinů *V* na bázi přirozeného prolinu. Nevýhodou těchto katalyzátorů, kde R = H, byla relativně malá stálost na vzduchu zvláště v přítomnosti vlhkosti a často nereprodukovatelné výsledky. Ukázalo se, že B-alkyloxazaborolidiny<sup>28</sup> (*Vb*, R = Me) jsou z hlediska stability, selektivity i snadnosti přípravy výhodnějšími katalyzátory. Původní syntéza založená na reakci odpovídajícího prolinolu *VI* salkylboronovou kyselinou RB(OH)<sub>2</sub> za současného odstraňování vody<sup>28</sup>, poskytovala katalyzátor, který nezaručoval reprodukovatelné výsledky. Např. v přítomnosti 1 mg vody na 1 g ketonu byl zaznamenán pokles optického výtěžku z 95 % na cca 50 %<sup>29</sup>. Modifikovaný způsob přípravy vysoce čistého katalyzátoru publikoval v roce 1991 Mathre a spol.<sup>30</sup> Tato skupina použila místo alkyboronové kyseliny odpovídající trialkylboroxin a zbytky nezreagované výchozí látky včetně vody odstranili několikanásobnou azeotropní destilací s toluenem. Další možností je náhrada alkyboronových kyselin za reaktivnější bis(trifluoethyl)alkylboronáty<sup>31</sup> RB(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (pro R = Et, Bu), která umožnila připravit *in situ* B-alkylderiváty *V* (R = alkyl) se srovnatelnou účinností, tj. s minimálním množstvím vody a vedlejších produktů snižujících enantiomerní výtěžky.

V porovnání s konvenčním provedením redukce jsou oba postupy používané při asymetrických reakcích prochirálních ketonů těmito činidly relativně velmi jednoduché.

Jako redukční agens je možno použít rozmanité zdroje boranu: BH<sub>3</sub>.THF, BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub>, BH<sub>3</sub>.1,4-thioxan či katecholboran. Reakce probíhá v bezvodém prostředí tetrahydrofuranu za přítomnosti 5-10 % množství katalyzátoru nejčastěji při 30 °C, výjimečně při jiných teplotách. Ve většině případů je redukce ukončena po 2 až 20 minutách, přičemž lze použitý katalyzátor snadno úspěšně regenerovat a opakovaně využít<sup>32</sup>. Bylo prokázáno, že v přítomnosti malého množství katalyzátoru a vysoké koncentraci redukčního činidla probíhá současně nekatalyzovaná redukce a tím dochází ke snížení enantioselektivního výtěžku produktu. Rovněž snížení reakční teploty pod 0 °C má ve většině případů negativní důsledky. V nedávné době publikoval Stone<sup>33</sup> rozsáhlou studii o vlivu teploty na průběh redukce acetofenonu a cyklohexylmethylketonu katalyzovanou třemi různými B-alkyloxazaborolidiny v prostředí THF a toluenu. Tato studie prokázala, že optické výtěžky vzrůstají s teplotou a dosahují maxima při 30-50 °C. V řadě případů bylo také pozorováno, že při snížení množství katalyzátoru (vzhledem k redukovanému ketonu) z 10 na 1 mol. % poklesne optický výtěžek pouze neznatelně (z 96 % na 94 % ee)<sup>33</sup>. Poněkud odlišné podmínky platí ovšem při použití B-butylových katalyzátorů *Vc, f* v spojení s katecholboranem jako redukčním činidlem. Tato kombinace je účinná v prostředí toluenu při nízkých teplotách (-78 °C) a umožňuje redukci např. α,β-enonů<sup>34</sup>, či ketonů s π-koordinovanými tranzitními kovy a ketony s napnutými kruhy<sup>35</sup>. Několik reprezentativních příkladů re-



(4)

dukcce jednoduchých (modelových) prochirálních ketonů za použití výše zmíněných katalyzátorů je uvedeno v tabulce II.

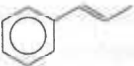
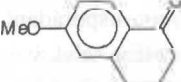
Rozsáhlé možnosti využití katalyzátorů na bázi (*S*)-(-)-2-(difenyhydroxymethyl)pyrrolidinu (*VI*) byly impulsem pro hledání vhodných syntéz přípravy obou enantiomerně čistých izomerů. Většina doposud publikovaných syntéz<sup>26,27,32</sup> vychází ze snadno dostupného (*S*)-prolinu, který byl sledem reakcí převeden na žádaný produkt ve výtěžcích do 50 % a s 80 až 100 % ee. Vzhledem k tomu, že (?) -prolin

je velmi drahý vyvinul Corey a spol.<sup>28</sup> alternativní syntézu vycházející ze snadno dostupné a levné racemické kyseliny pyroglutamové, kterou převedli sledem reakcí (esterifikace, Grignarova syntéza, redukce boranem) na racemický prolinol *VIa*(4). Rezolucí tohoto racemátu pomocí kyseliny (*S*)-(+)- a (*R*)-(-)-*O*-acetylmandlové získali v 60 % výtěžku (*S*)-*VI* (s 99,3 % ee) a 65 % výtěžku (*R*)-*VI* (s 99,5 % ee).

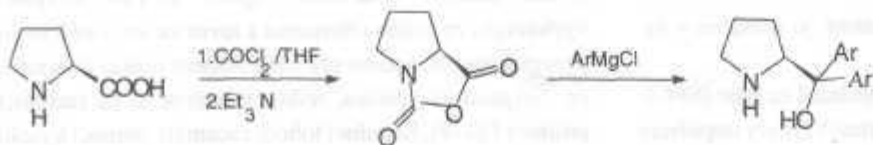
Kerrick a Beak<sup>36</sup> publikovali další elegantní metodu přípravy *R*-izomeru, jež vychází z *N*-*B* oc-pyrrolidinu a umožňuje získat (*R*)-*VI* v 63 % celkovém výtěžku a s > 99 % ee.

Tabulka II

Přehled redukcí pomocí katalyzátorů *Va-g*

Vstup	Keton		Katalyzátor	kat./BH <sub>3</sub> .X <sup>a</sup>		Teplota °C	Produkt <sup>b</sup> % ee	Literatura
	R	R <sup>1</sup>			mol. %			
1	Ph	Me	<i>Va</i>	10/100	A	25	97( <i>R</i> )	26
2	Ph	Me	<i>Va</i>	5/120A		25	95( <i>R</i> )	26
3	Ph	Et	<i>Va</i>	5/60A		25	90( <i>R</i> )	26
4	<b>ř-Bu</b>	Me	<i>Va</i>	10/60	A	-10	92( <i>R</i> )	26
5	$\alpha$ -tetralon		<i>Va</i>	5/60A		25	89( <i>R</i> )	26
6	Ph	Me	<i>Vb</i>	10/60A		2	96,5( <i>R</i> )	28
7	Ph	Et	<i>Vb</i>	10/60A		-10	96,7(?)	28
8	<i>r</i> -Bu	Me	<i>Vb</i>	10/60A		-10	97,3(?)	28
9	$\alpha$ -tetralon		<i>Vb</i>	10/60A		-10	83,3(?)	28
10	$\alpha$ -tetralon		<i>Vb</i>	10/70B		-15	94(?)	29
11	Ph	Me	<i>Vb</i>	10/70B		-15	98(?)	29
12	Ph	Me	<i>Vc</i>	10/70B		-15	92(?)	29
13	$\alpha$ -tetralon		<i>Vc</i>	10/70B		-15	96(?)	29
14		Me	<i>Vc</i>	15/100C		-78	97(?)	35
15	C-C3H5	<i>i</i> -Pr	<i>Vc</i>	15/100C		-78	91(?)	35
16			<i>Vc</i>	15/100C		-78	99(?)	35
17	Ph	Me	<i>Vd</i>	10/60A		23	97,8(?)	42
18	$\alpha$ -tetralon		<i>Vd</i>	10/60A		23	95,3(?)	42
19	Ph	Me	<i>Ve</i>	10/70B		-15	78(?)	29
20	$\alpha$ -tetralon		<i>Ve</i>	10/70B		-15	92(?)	29
21	Ph	Me	<i>Ve</i>	10/60	A	23	97,8(?)	42
22	$\alpha$ -tetralon		<i>Ve</i>	10/60A		31	94,5(?)	42
23	<i>f</i> -Bu	Me	<i>Ve</i>	10/60A		0	92,7(?)	42
24	Ph	Me	<i>Vg</i>	10/70B		-15	72(?)	29
25	$\alpha$ -tetralon		<i>Vg</i>	10/70B		-15	94(?)	29

<sup>a</sup> A: BH<sub>3</sub>.THF, B: BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub>, C: katecholboran, <sup>b</sup> v závorce abs. konfigurace produktu



*Via*: Ar = Ph  
*Vib*: Ar = 4-F-Ph  
*Vic*: Ar = 4-Cl-Ph  
*Vid*: Ar = 4-Me-Ph  
*Vle*: Ar = 3,5-diCl-Ph  
*Vif*: Ar = 2-naftyl (5)

dem (5). Tímto způsobem připravil řadu substituovaných derivátů *Via-f* ve vysokých chemických i optických výtěžcích, které sloužily pro přípravu odpovídajících oxazaborolidinů.

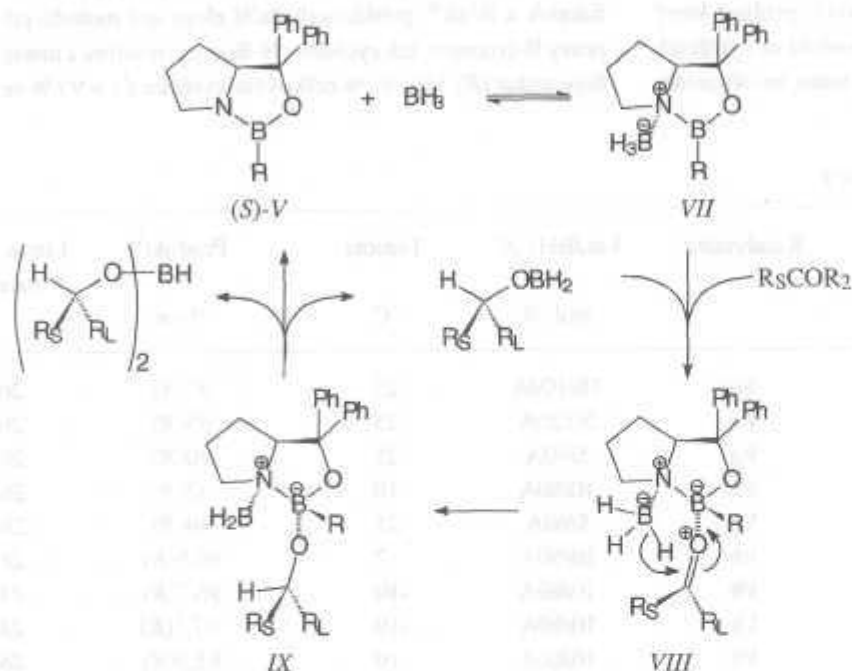


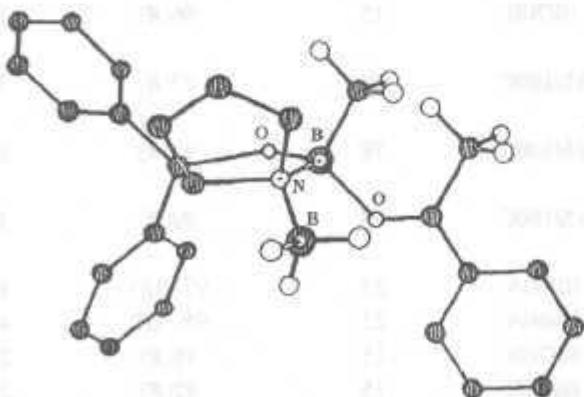
Schéma 2

#### 4. Mechanismus redukce pomocí oxazaborolidinových katalyzátorů

Mechanismus redukce katalyzovaných oxazaborolidinů navrhli nezávisle Itsuno a spol.<sup>27</sup> a Corey a spol.<sup>3,26</sup> na základě <sup>11</sup>BNMR studií, který později ověřil Mathre a spol.<sup>30</sup> pomocí NOE <sup>1</sup>HNMR spekter. Mechanismus, který navrhla Coreyho skupina je znázorněn na schéma 2. Komplex vznikající z (*S*)-oxazaborolidinu *V* a boranu

tvoří ideálně strukturované činidlo *VII*, které se po přidání karbonylové sloučeniny  $R_SCOR_L$  koordinuje elektrofilním atomem boru na CO skupinu s řízenou geometrií směrem k většímu substituentu za vzniku komplexu *VIII* tak, že se oba reaktanty ( $BH_3$  a CO skupina) navzájem přiblíží a tím aktivují chemickou reakci. Transfer vodíku z  $BH_3$  skupiny proběhne v přesném prostorovém uspořádání (*re-face*) přes šestičlenný tranzitní stav a vznikne selektivně (*R*)-enantiomer alkoholátu *IX*. Následující výměna ligandů pak vede k uzavření cyklu. Tento mechanistický model umožňuje předem předpovědět s vysokou pravděpodobností stereochemii nově vzniklého chirálního centra. Na základě tohoto katalytického chování Corey a spol. charakterizoval tyto malé molekuly jako určitý druh chemických enzymů a jsou tedy často označovány jako „chemoenzymy“ nebo „molekulární roboty“. V roce 1992 byla trojrozměrná struktura komplexu oxazaborolidinu s acetofenonem potvrzena také pomocí rentgenové strukturní analýzy<sup>37</sup> (obr. 1).

Experimentální důkaz průběhu reakce uvedeným způ-



Obr. 1. Struktura komplexu oxazaborolidinu s acetofenonem

V nedávné době publikoval Mathre a spol.<sup>30</sup> jednoduchou dvoustupňovou syntézu 2-(diarylhoxymethyl) pyrrolidinu, která vychází z prolinu a je založena na reakci odpovídajícího Grignarova činidla s prolin-N-karboxanhidri-

sobem přes tranzitní stav *VIII* publikoval Corey a spol.<sup>35</sup> až v roce 1995. Tento důkaz vychází z poznatku, že vysoká enantioselektivita oxazaborolidiny katalyzovaných redukcí achirálních ketonů závisí na stereochemických efektech zahrnující neplanární *p*-substitované aromatické ketony, ketony obsahující  $\pi$ -koordinované tranzitní kovy nebo napnuté (strained) cyklické ketony. V poslední době bylo prokázáno, že stereoselektivitu redukcí může pozitivně ovlivnit i přítomnost jednoduchých alkoholů<sup>38</sup> (např. EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH), které v některých případech prokazatelně zvyšují enantiomerní výtěžky. Také reakční podmínky (teplota, rozpouštědlo, činidlo) mohou významně změnit průběh reakce dokonce tak, že v některých případech vzniká *nepředpokládaný enantiomer*<sup>39</sup>.

Mechanismus oxazaborolidinových redukcí byl ověřen také pomocí *ab initio* výpočtů molekulárních orbitalů. Nevalainen v sérii článků<sup>40</sup> uvádí výsledky výpočtů slučovacíh energií a strukturních parametrů některých modelových systémů. Také Jones a spol.<sup>41</sup> se pokusili objasnit pomocí MNDO hamiltoniánů mechanismus průběhu oxazaborolidiny katalyzovaných redukcí.

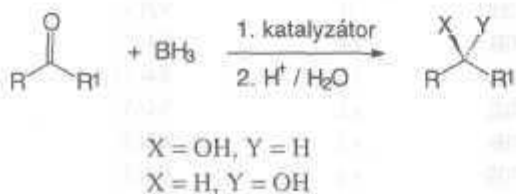
## 5. Syntetická analoga prolinolu

Úspěšné aplikace CBS procesu, které umožnily relativně jednoduchou přípravu řady důležitých klíčových meziproduktů, zvláště pro syntézu biologicky účinných substrátů, iniciovaly intenzivní i extenzivní rozvoj této oblasti organické chemie. V posledních letech byla publikována řada nových syntéz a aplikací  $\beta$ -aminoalkoholů velmi rozmanitých struktur. Pro testování jejich účinnosti (6) byl většinou jako modelová látka používán acetofenon, nicméně byly vyzkoušeny i další typy ketonů. V tabulce III jsou uvedeny reprezentativní příklady těchto studií.

Skupina kolem Martense<sup>43,45–49</sup> se velmi významně podílela na výzkumu a zavedení nových typů oxazaborolidinů na bázi derivátu *t*-leucinu<sup>43</sup> (*X*) a hlavně kyseliny (*S*)-azetidinové<sup>43,44</sup> (*XI*). S těmito katalyzátory byly za

podmínek *in situ* provedených redukcí získány sekundární alkoholy ve výborných enantioselektivních výtěžcích (tabulka III, vstupy 1–5). Analogické výsledky byly dosaženy i s deriváty kyseliny (*S*)-2-indolinkarboxylové<sup>45</sup> (*XIIa*, tabulka III, vstupy 6–8) a kyseliny (*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisochinadinové<sup>46</sup> (*XIII*, tabulka III, vstupy 9–12), které se zvláště dobře osvědčily na redukcí vybraných modelových prochirálních ketonů. Mehler a Martens<sup>47</sup> publikovali také vynikající výsledky redukcí  $\omega$ -haloacetofenonů (97–100 % ee) pomocí katalyzátorů vycházejících z *S*-alkylovaných-L-cysteinů *XIVa,b*. Dauelsberg a spol.<sup>48</sup> studovali vliv jednak fenylových skupin v různých polohách oxazaborolidinu *XIVc,d* a dále cyklopentanového derivátu *XV* (tabulka III, vstupy 18–21). Cho a spol.<sup>49</sup> publikoval srovnávací studii účinnosti *in situ* připraveného oxazaborolidinu *XVIa* odvozeného od efedrinu a porovnal jeho účinnost s dalšími katalyzátory (*Va*, *X*, atd.). Jak je vidět z tabulky III (vstupy 22–24), tento typ katalyzátoru nepatří sice mezi nejefektivnější z hlediska selektivity, ale jeho podstatnou výhodou je snadná dostupnost a nízká cena efedrinu. Strukturálně podobný katalyzátor *XIVe* použil také Bach a spol.<sup>50</sup> při redukcích  $\alpha,\beta$ -nenasycených ketonů, kde autoři dosáhli překvapivě vysokých chemických i optických výtěžků také u ketonů obsahující alifatické řetězce (tabulka III, vstupy 25–29). Neočekávaný průběh reakce byl pozorován v případě  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných ketonů, kdy byl místo očekávaného (*S*)-enantiomeru získán sekundární alkohol s opačnou (*R*)-konfigurací (tabulka III, vstupy 30, 31). Autoři se tento jev pokusili vysvětlit pomocí výpočtů komplexů boranu s ketonem a oxazaborolidinem<sup>50</sup>. Quallich a Woodall<sup>51,52</sup> prokázali, že tento typ oxazaborolidinů *XVIIb* a *XVIIc*, připravených *in situ* z erythro-2-amino-1,2-difenyloethanolu resp. norefedrinu, představuje vhodné a praktické činidlo pro enantioselektivní redukce rozmanitých skupin prochirálních ketonů (tabulka III, vstupy 36–40). V této studii sledovali také vliv rozpouštědla (THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, toluen) z hlediska optických výtěžků a srovnávali je s oxazaborolidiny (*S*)-*Va* a *X*.


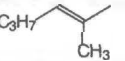
Youn a spol.<sup>53</sup> připravil jako první oxazaborolidiny na bázi 2-indolinolu (*XIIb*), které při redukcí alifatických a aromatických ketonů za optimálních stechiometrických podmínek (keton : *XIIb* : BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S = 1 : 1 : 2; THF) poskytly sekundární alkoholy v mírné až vysoké optické čistotě (46–97 % ee) a velmi dobrých chemických výtěžcích (tabulka III, vstupy 41, 42). Analogické výsledky za katalytických podmínek (0,1 ekvivalentu) katalyzátoru *XIIb* dosáhl Kim a spol.<sup>54</sup> při redukcí acetofenonu. Rovněž s (*S*)-(2-difenylylhydroxymethyl)analogem *XIIa* byly získány



(6)

Tabulka III

Příklady redukce prochirálních ketonů katalyzovaných různými typy oxazaborolidinových katalyzátorů (6).

Vstup	Keton		Kataly- zátor	kat./BH <sub>3</sub> .X <sup>a</sup> mol. %	Teplota °C	Produkt <sup>b</sup> % ee	Litera- tura	
	R	R <sup>1</sup>						
1	Ph	Me	X	10/100A	30	89(?)	43	
2	Ph	Me	XI	10/100A	30	98(R)	43	
3	Ph	Et	XI	10/100A	30	99(R)	43	
4	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	XI	10/60A	23	97(5)	44	
5	3-MeO-Ph	Me	XI	10/60A	0	95(R)	44	
6	Ph	Me	XIIa	10/100 A	-	91(R)	45	
7	Ph	Et	XIIa	10/100A	-	88(R)	45	
8		α-tetralon	XIIa	2/100A	-	79(R)	45	
9	Ph	Me	XIIIa	10/100 A	45	71(?)	46	
10		a-tetralon	XIIIa	10/100 A	45	44(?)	46	
11	Ph	Me	XIIIb	10/100A	50	51(?)	46	
12		a-tetralon	XIIIb	10/100A	50	35(?)	46	
13	Ph	Me	XIVa	5/-A	30	83(?)	47	
14	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	XIVa	5/-A	30	97(5)	47	
15	Ph	CH <sub>2</sub> Br	XIVa	5/-A	30	100(?)	47	
16	Ph	Me	XIVb	5/-A	30	70(5)	47	
17	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	XIVb	5/- A	30	100	47	
18	Ph	Me	XIVc	10/100 A	30	79(5)	48	
19	Ph	Me	XIVd	10/100 A	30	82(5)	48	
20	Ph	Me	XV	10/100 A	30	88(5)	48	
21	Ph	Et	XV	10/100A	30	85(5)	48	
22	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	XVIa	10/100	28	32(5)	49	
23	ř-Bu	Me	XVIa	10/100	28	59(?)	49	
24	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	XVIa	10/100	28	32(5)	49	
25	CH <sub>3</sub> CH=CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	XIVe	10/-B	~ 0	80(5)	50	
26	CH <sub>3</sub> CH=CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	XIVe	100/-B	~ 0	85(5)	50	
27	PhCH=CH	Me	XIVe	10/-B	~ 0	82(5)	50	
28	PhCH=CH	Me	XIVe	100/-B	~ 0	88(5)	50	
29	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	XIVe	10/-B	~ 0	91(5)	50	
30		c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	1	XIVe	10/-B	~ 0	63(?)	50
31		c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		XIVe	100/-B	~ 0	88(?)	50
32	Ph	Me	XIVe	10/120B	0	96(5)	22	
33	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	XIVe	10/120B	0	70(5)	22	
34	PhCH <sub>2</sub>	Me	XIVe	10/120B	0	61(5)	22	
35	t-Bu	Me	XIVe	10/120B	0	92(5)	22	
36	Ph	Me	XVIIb	5/70B	r.t.	94(5)	51	
37	Ph	Me	XVIIc	5/70B	r.t.	84(5)	51	
38		a-tetralon	XVIIb	5/70B	r.t.	94(5)	51	
39		a-tetralon	XVIIc	5/70B	r.t.	82(5)	51	
40	ř-Bu	CH <sub>3</sub>	XVIIb	10/70B	r.t.	92(5)	51	
41	Ph	Me	XIIb	100/200B	r.t.	97(?)	53	



Tabulka III - pokračování

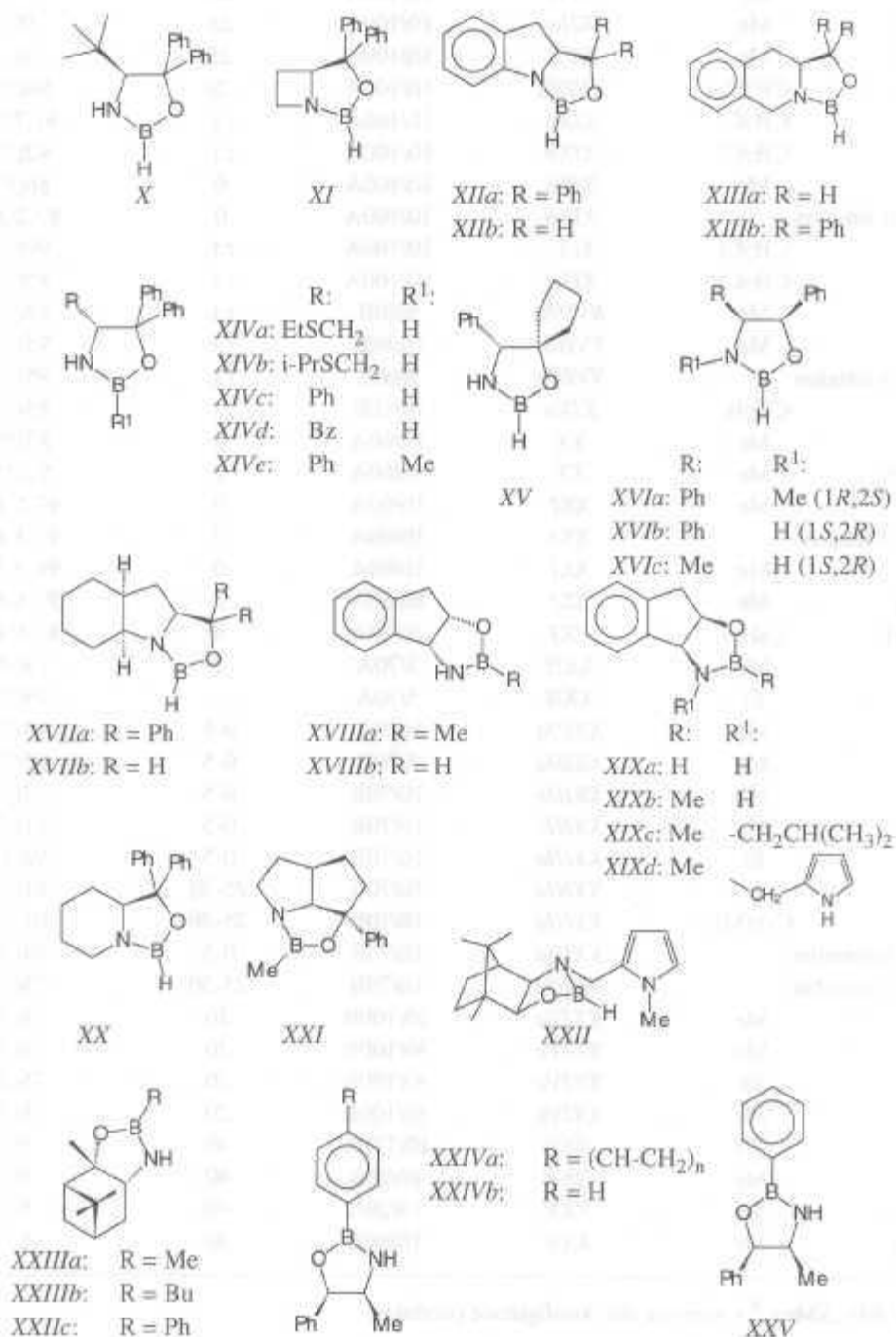
Vstup	Keton		Kataly- zátor	kat./BH <sub>3</sub> .X <sup>a</sup>		Teplota °C	Produkt <sup>b</sup> % ee	Litera- tura
	R	R <sup>1</sup>		mol. %				
42	Ph	Me	<i>XIIb</i>	10/11	OB	r.t.	59(R)	53
43	Ph	Me	<i>XIIa</i>	10/100	A	25	96	54
44	Ph	Me	<i>XVII</i>	10/100	A	25	90	54
45	PhCH <sub>2</sub>	Me	<i>XIIa</i>	10/100	A	25	92	54
46	PhCH <sub>2</sub>	Me	<i>XVII</i>	10/100	A	25	86	54
47	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	<i>XVIIIa</i>	10/100	A	-20	96(R)	55
48	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	<i>XIXa</i>	10/100	A	r.t.	91,7(5)	55
49	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	<i>XIXb</i>	10/100	A	r.t.	92(5)	55
50	Ph	Me	<i>XIXb</i>	10/100	A	0	86(R)	55
51	α-tetralon		<i>XIXb</i>	10/100	A	0	<b>83,2(??)</b>	55
52	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	<i>XIXc</i>	10/100	A	r.t.	90(5)	55
53	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	<i>XIXd</i>	10/100	A	r.t.	89(5)	55
54	Ph	Me	<i>XVIIIb</i>	5/60	B	r.t.	88(5)	56
55	<b>f-Bu</b>	Me	<i>XVIIIb</i>	10/60	B	r.t.	95(5)	56
56	a-tetralon		<i>XVIIIb</i>	5/60	B	r.t.	95(5)	56
57	Ph	CH <sub>2</sub> Br	<i>XIXa</i>	10/60	B	r.t.	85(5)	56
58	Ph	Me	<i>XX</i>	10/60	A	0	87(R)	57
59	3-MeO-Ph	Me	<i>XX</i>	10/60	A	0	92(R)	57
60	Ph	Me	<i>XXI</i>	10/60	A	0	97,5(R)	58
61	a-tetralon		<i>XXI</i>	10/60	A	0	95,3(R)	58
62	<i>i</i> -Bu	Me	<i>XXI</i>	10/60	A	0	98,3(R)	58
63	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	<i>XXI</i>	10/60	A	0	91,8(R)	58
64	<i>l</i> -CH=CH	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<i>XXI</i>	10/60	A	0	87,6(??)	58
65	Ph	Me	<i>XXII</i>	5/70	A	-	73(R)	60
66	Ph	Et	<i>XXII</i>	5/70	A	-	79(??)	60
67	Ph	Me	<i>XXIIIa</i>	10/70	B	0-5	93(5)	61
68	Ph	Me	<i>XXIIIa</i>	5/70	B	0-5	92(5)	61
69	Ph	Me	<i>XXIIIb</i>	10/70	B	0-5	92(5)	61
70	Ph	Me	<i>XXIIIc</i>	10/70	B	0-5	91(5)	61
71	Ph	Et	<i>XXIIIa</i>	10/70	B	0-5	92(5)	61
72	Ph	Et	<i>XXIIIa</i>	10/70	B	25-30	81(5)	61
73	Ph	CO <sub>2</sub> Me	<i>XXUla</i>	10/70	B	25-30	61(5)	61
74	a-tetralon		<i>XXIIIa</i>	10/70	B	0-5	94(5)	61
75	a-tetralon		<i>XXIIIa</i>	10/70	B	25-30	78(5)	61
76	Ph	Me	<i>XXIVa</i>	10/100	B	20	58(5)	62
77	Ph	Me	<i>XXIVa</i>	30/100	B	20	74(5)	62
78	Ph	Et	<i>XXIVa</i>	30/100	B	20	75(5)	62
79	Ph	Me	<i>XXIVb</i>	30/100	B	20	78(5)	62
80	Ph	Me	<i>XXV</i>	10/120	A	40	95	63
81	Ph	Me	<i>XXV</i>	10/60	B	40	98	63
82	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	<i>XXV</i>	10/20	A	40	67	63
83	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	<i>XXV</i>	10/60	B	40	83	63

<sup>a</sup> A: BH<sub>3</sub>.THF, B: BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub>, <sup>b</sup> v závorce abs. konfigurace produktu

vysoké chemické (90-96 %) i optické výtěžky (88-96 % ee) 1-fenylalkanolů a mírné v případě alifatických alkoholů<sup>54</sup>. Překvapivá změna byla zaznamenána v enantioselektivní preferenci při redukcí asymetrických ketonů katalyzované oxazaborolidinem *XIIIa* a jeho hexahydroanalogem *XVIIb*. V případě *XIIIa* všechny ketony poskytly po redukcí odpovídající (*R*)-alkoholy, zatímco za katalýzy *XVIIb* byly

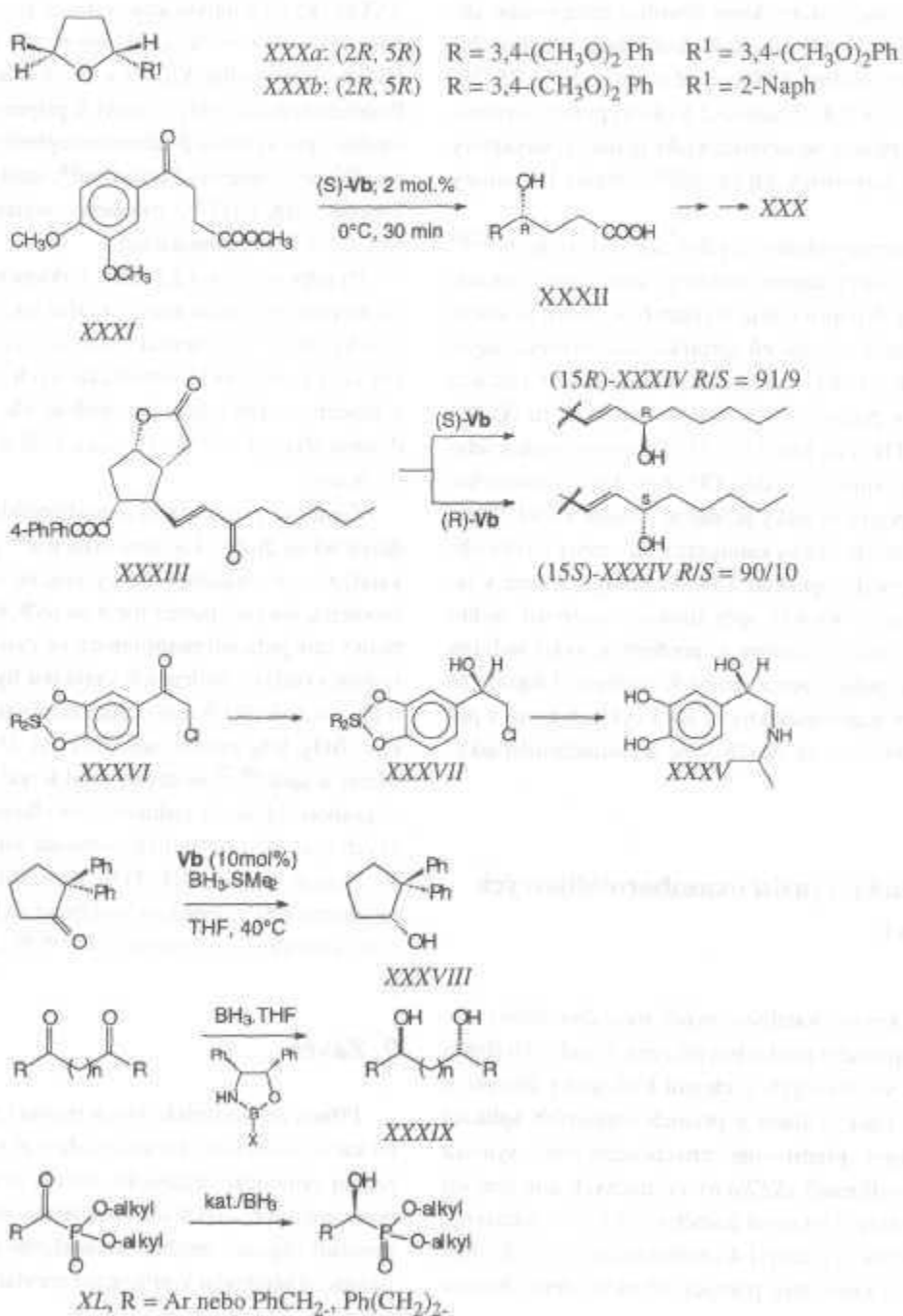
získány ve vysokém optickém výtěžku (až 90 % ee) příslušné (*S*)-alkoholy (tabulka III, vstupy 43-46). Jedná se pravděpodobně o první případ, kdy katalyzátor odvozený od (*S*)-aminoalkoholu poskytl (*S*)-alkohol ve vysokém enantiomerním nadbytku<sup>54</sup>.

První enantioselektivní redukcí acetofenonu *in situ* připraveným 1,3,2-oxazaborolidinem na bázi (1*S*,1*R*)-*cis*-1-



amino-2-indanolu (XVIII) a  $\text{BH}_3$ , THF popsal Didier a spol.<sup>21</sup> ve stechiometrickém uspořádání (viz tabulka I, vstup 15). Později provedená modelová studie<sup>55</sup> na sérii snadno dostupných prochirálních ketonů s katalyzátorem XVIII a jeho enantiomerem (*R,S*) XIX prokázala, že se jedná o novou třídu velmi účinných oxazaborolidinů. Vysoké optické výtěžky byly dosaženy i při redukcích katalyzovaných oxaza-

borolidiny XIXb-d (tabulka III, vstupy 49-53). Podobné výsledky se stejnými katalyzátory XVIII a XIX získal také Di Simone a spol.<sup>56</sup> s redukčním činidlem  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (tabulka III, vstupy 54-57). Velmi dobré chemické (85-95 %) a optické výtěžky (~90 % ee) byly dosaženy i s katalyzátory na bázi 2-(difenylmethyl) piperidinolu XX<sup>57</sup>. Jako velmi účinný katalyzátor se ukázal rovněž tricyklický oxazabo-



rolidin *XXI*<sup>58</sup> (tabulka III, vstupy 60-64), který ve většině případů poskytuje vysoké optické výtěžky (>90 % ee) sekundárních alkoholů.

Při použití oxazaborolidinů na bázi derivátů exo- a endo-3-amino-1,7,7-trimethyl-bicyklo[2,2,1]heptan-2-olu *XXII*, který lze snadno připravit z D-kafru<sup>59</sup>, bylo dosaženo jen průměrných optických výtěžků (~70 % ee) sek. alkoholů. Autoři<sup>60</sup> se domnívají, že se jedná o první případ enantio-kontrolované redukce využívající snadno dostupné diastereoselektivní katalyzátory, které dovolují předpovídat absolutní konfiguraci sek. alkoholů. Také další skupina chirálních oxazaborolidinů *XXIIIa-c* odvozená od (1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*)- a (1*R*, 2*R*, 3*S*, 5*R*)-3-amino-2-hydroxypinanu, syntetizovaných z  $\alpha$ -pinenu, se osvědčila jako účinné katalyzátory při redukcích asymetrických ketonů<sup>61</sup> (tabulka III, vstupy 67-75).

V minulém roce publikovaly dvě nezávislé skupiny<sup>62,63</sup> chirální oxazaborolidinové systémy, které jsou součástí polystyrenových maticí. Jejich cílem bylo ověřit účinnost a výhody těchto katalyzátorů oproti klasickým rozpustným formám<sup>62</sup>. Jak je vidět z tabulky III (vstupy 76-79) redukce  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  za použití polymerního katalyzátoru *XXIVa* (30 % mol., THF) na bázi (1*R*, 2*S*)-(-)-norefedrinu a jeho nezakotvený rozpustný analog *XXIVb* poskytly srovnatelné chemické i optické výtěžky produktu. Franot a spol.<sup>63</sup> připravil a otestoval podobný katalyzátor odvozený od (5)-(-)-difenyldihydroxymethylprolinu *XXV*. Příklady uvedené v tabulce III (vstupy 80-83) opět ilustrují možnosti těchto katalyzátorů. Jejich výhodou je především vyšší stabilita a snadná manipulace bez zvláštních opatření. Ukázalo se však, že jejich enantioselektivita po 3 cyklech klesá z původních 95-98 % ee na 70-78 % ee u sekundárních alkoholů.

## 6. Syntetické využití oxazaborolidinových redukcí

Redukce ketonů katalyzovaných oxazaborolidiny našly široké uplatnění především při syntéze řady chirálních intermediátů využívaných v chemii biologicky aktivních a přírodních látek. Jednou z prvních úspěšných aplikací tohoto postupu představuje enantioselektivní syntéza *trans*-2,5-diarylfuranů (*XXXa,b*) významných antagonistů faktoru ovlivňujícího krevní destičky (PAF)<sup>28</sup>, vycházející z 4-[3,4-(dimethoxy)fenyl]-4-oxobutonoátu (*XXXI*). Redukcí tohoto  $\gamma$ -ketoesteru pomocí 0,6 ekvivalentů boranu

v přítomnosti 2 mol. % (*S*)-*Vb* byl získán v 98 % výtěžku s 95 % ee klíčový (*R*)-alkohol *XXXII*. Analogickým postupem (0,6 mol  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  a 0,1 mol katalyzátoru, 23 °C) byly připraveny z enonu *XXXIII*, který je základním intermediátem v chemii prostaglandinů, odpovídající (1*S*)-*XXXIV* a (1*S*)-*XXXIV* alkoholy<sup>28</sup> ve vysokých výtěžcích. Také významné antihistaminikum Isoprenalin<sup>64</sup> (*XXXV*; antagonist P-adrenoreceptorů) bylo připraveno v 97 % ee čistotě vycházející z příslušného derivátu chloracetofenonu *XXXVI*, který katalytickou redukcí boranem (60 mol. %  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ , 10 mol. % katalyzátoru (*R*)-*Vf*, 23 °C) poskytl klíčový intermediát *XXXVI* v 96 % výtěžku a s 97 % ee. Podobné redukce byly využity k přípravě klíčových intermediátů pro syntézu  $\beta$ -adrenoreceptorů na bázi katecholaminů<sup>65</sup>, antidepresiva fluoxetinu<sup>66</sup>, inhibitoru karbonát anhydrosy MK-0417<sup>31</sup>, možného antiarytmického léčiva MK-0499<sup>38</sup> a mnoha dalších.

Při přípravě (*R*)-(-)-2,2-difenylyclopentanolu<sup>67</sup> (*XXXVIII*), od kterého jsou odvozeny chirální enoletery poskytující vysoký stupeň asymetrické indukce při tandemových inter[4+2] / intra[3+2] nitroalkanových cykloadicích, bylo s úspěchem užito oxazaborolidinu *Vb* produkující požadovaný alkohol v 97 % výtěžku a 92 % ee (po rekrystalizaci 97 % ee).

Zajímavé využití našly oxazaborolidiny také při redukcí diketonů na dioly s  $\text{C}_2$  osou symetrie<sup>68</sup> (*XXXIX*). Redukce katalyzované oxazaborolidiny značně zlepšují (oproti samotnému boranu) poměr mezi *meso*/*R,R* + *S,S* a upřednostňují vznik jednoho enantiomeru ve vysokém enantioselektivním výtěžku. Nejlepších výsledků bylo dosaženo pro  $\text{R} = \text{Ph}$ ,  $n = 3$  se 100 % mol. katalyzátoru (*in situ*,  $\text{X} = \text{H}$ ) a 1,4 ekv.  $\text{BH}_3$ , kdy poměr *meso*/*S,S* byl 2/98 % a s 99 % ee. Meier a spol.<sup>69,70</sup> nedávno publikoval syntetické využití oxazaborolidinů na redukcí dialkylketofosfonátů *XL*. Ve svých rozsáhlých studiích porovnal vliv katalyzátorů *Vb*, *Vc* a zdroje boranu ( $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ,  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ , katecholboran) na chemickou a optickou výtěžnost redukce, jež se pohybují často na vysoké úrovni (60-98 %, 50-97 % ee).

## 7. Závěr

Přínos enantioselektivních redukcí prochirálních ketonů katalyzovaných oxazaborolidiny je v současné době pro rozvoj syntetické organické chemie nesporný. Bohatý experimentální materiál shromážděný v posledních 10 letech umožnil objasnit mechanismus těchto redukcí a tím i jednoznačně předvídat konfiguraci převládajícího enantiome-

ru. Vybrané příklady redukcí uvedené v tomto přehledném referátu ukazují možnosti využití této perspektivní metody pro přípravu opticky čistých izomerů chirálních alkoholů.

## LITERATURA

1. Crosby J.: *Tetrahedron* 47, 4789(1991).
2. Blaschke G., Kraft H. P., Fickentscher K., Koehler F.: *Arzneim. - Forsch.* 29, 1640 (1979).
3. Corey E. J.: *Pure Appl. Chem.* 62, 1209 (1990).
4. Singh V. K.: *Synthesis* 1992, 605.
5. Wallbaum S., Martens J.: *Tetrahedron: Asymmetry* 3, 1475 (1992).
6. Deloux L., Srebnik M.: *Chem. Rev.* 93, 763 (1993).
7. Dhar R. K.: *Aldrichimica Acta* 27, 43 (1994).
8. Genet J. P.: *Acros Org. Acta* 1, 4 (1995).
9. Helmchen G., Hoffmann R. W., Mulzer J., Schaubmann E.: *Methods of Organic Chemistry* (Houben - Weyl), Vol. E21, Stereoselective Synthesis. Thieme Verlag, Stuttgart - New York 1995.
10. Atkinson R. S.: *Stereoselective Synthesis*. Wiley, New York 1995.
11. Miland M. M.: *Chem. Rev.* 89, 1553 (1989).
12. Brown H. C., Ramachandran P. V.: *Acc. Chem. Res.* 25, 16 (1992).
13. Noyori R.: *Pure Appl. Chem.* 53, 2315 (1981).
14. Noyori R.: *Chemtech* 1992, 360.
15. Fiaud J. C., Kagan H. B.: *Bull. Chem. Soc. Fr.* 7969, 2742.
16. Hirao A., Itsuno S., Nakahama S., Yamazaki N.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1981, 315.
17. Itsuno S., Hirao A., Nakahama S., Yamazaki N.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1983, 1673.
18. Itsuno S., Nakano M., Miyazaki K., Masuda H., Ito K., Hirao A., Nakahama S.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1985, 2039.
19. Itsuno S., Ito K., Hirao A., Nakahama S.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 7983, 469.
20. Itsuno S., Ito K., Hirao A., Nakahama S.: *J. Org. Chem.* 49, 555 (1984).
21. Didier E., Loubinoux B., Ramos Tombo G. M., Rihs G.: *Tetrahedron* 47, 4941 (1991).
22. Berenguer R., Garcia J., Vilarrasa J.: *Tetrahedron: Asymmetry* 5, 165 (1994).
23. Delair P., Einhorn C., Einhorn J., Lunche J. L.: *Tetrahedron* 51, 165 (1995).
24. Itsuno S., Nakano M., Ito K., Hirao A., Owa M., Kanda N., Nakahama S.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1985, 2615.
25. Itsuno S., Ito K.: *Trends in Org. Chem.* 1, 199 (1990).
26. Corey E. J., Bakshi R. K., Shibata S.: *J. Am. Chem. Soc.* 109, 5551 (1987).
27. Itsuno S., Sakurai Y., Ito K., Hirao A., Nakahama S.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 60, 395 (1987).
28. Corey E. J., Bakshi R. K., Shibata S., Chen Ch.-P., Singh V.K.: *J. Am. Chem. Soc.* 109, 1925 (1987).
29. Jones T. K., Mohan J. J., Xavier L. C., Blacklock T. J., Mathre D. 1, Sohar P., Jones E. T. T., Reamer R. A., Roberts F. E., Grabowski E. J. J.: *J. Org. Chem. Soc.* 56, 763 (1991).
30. Mathre D. J., Jones T. K., Xavier L. C., Blacklock T. J., Reamer R. A., Mohan J. J., Jones E. T. T., Hoogsteen K., Baum M. W., Grabowski E. J. J.: *J. Org. Chem. Soc.* 56, 751 (1991).
31. Corey E. J., Link J. O.: *Tetrahedron Lett.* 33, 4141 (1992).
32. Corey E. J., Shibata S., Bakshi R. K.: *J. Org. Chem.* 53, 2861 (1988).
33. Stone G. B.: *Tetrahedron: Asymmetry* 5, 465 (1994).
34. Corey E. J., Bakshi R. K.: *Tetrahedron Lett.* 31, 611 (1990).
35. Corey E. J., Helal Ch. J.: *Tetrahedron Lett.* 36, 9153 (1995).
36. Kerrick S. T., Beak P.: *J. Am. Chem. Soc.* 113, 3429 (1991).
37. Corey E. J., Azimiora M., Sarshar S.: *Tetrahedron Lett.* 33, 3429 (1992).
38. Shi Y.-J., Cai D., Dolling U.-H., Douglas A. W., Tschaen D. M., Verhoeven T. R.: *Tetrahedron Lett.* 35, 6409 (1994).
39. Douglas A. W., Tschaen D. M., Reamer R. A., Shi Y.-J.: *Tetrahedron: Asymmetry* 7, 1303 (1996).
40. Nevalainen V.: *Tetrahedron: Asymmetry* 3, 933 (1992) (a citace zde uvedené).
41. Jones D. K., Liotta D. C., Shinkai I., Mathre D. J.: *J. Org. Chem.* 58, 799 (1993).
42. Corey E. J., Link J. O.: *Tetrahedron Lett.* 30, 6275 (1989).
43. Behnen W., Dauelsberg Ch., Wallbaum S., Martens J.: *Synth. Commun.* 22, 2143 (1992).
44. Rao A. V. R., Gurjar M. K., Kaiwar V.: *Tetrahedron: Asymmetry* 3, 859, (1992).
45. Martens J., Dauelsberg Ch., Behnen W., Wallbaum S.: *Tetrahedron: Asymmetry* 3, 347 (1992).
46. Stingl K., Martens J., Wallbaum S.: *Tetrahedron: Asymmetry* 3, 223 (1992).

47. Mehler T., Martens J.: *Tetrahedron: Asymmetry* 4, 2299 (1993).
48. Dauelsberg Ch., Martens J.: *Synth. Commun.* 23, 2091 (1993).
49. Cho B. T., Chun Y. S., Dauelsberg Ch., Wallbaum S., Martens J.: *Bull. Korean Chem. Soc.* 75, 101 (1994).
50. Bach J., Berenguer R., Farrás I, Garcia I, Meseguer J., Vilarrasa J.: *Tetrahedron: Asymm.* 6, 2683 (1995).
51. Quallich G. J., Woodall T. M.: *Synlett* 1993, 929.
52. Quallich G. J., Woodall T. M.: *Tetrahedron Lett.* 34, 4145 (1993).
53. Youn I. K., Lee S. W., Pak Ch. S.: *Tetrahedron Lett.* 29, 4453 (1988).
54. Kim Y. H., Park D. H., Buyn I. S., Youn I. K., Pak C. S.: *J. Org. Chem.* 58, 4511 (1993).
55. Hong Y., Gao Y., Nie X., Zepp Ch. M.: *Tetrahedron Lett.* 35, 6631 (1994).
56. Di Simone B., Savoia D., Tagliavini E., Umani-Ronchi A.: *Tetrahedron: Asymmetry* 6, 301 (1995).
57. Rao A. V. R., Gurjar M. K., Sharma P. A., Kaiwar V.: *Tetrahedron Lett.* 31, 2341 (1990).
58. Corey E. J., Chen C.-P., Reichard G. A.: *Tetrahedron Lett.* 30, 5547 (1989).
59. Tanaka K., Ushio H., Kawabata Y., Suzuki H.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 7997, 1445.
60. Tanaka K., Matsui J., Suzuki H.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 7997, 1311.
61. Masui M., Shioiri T.: *Synlett* 1996, 49.
62. Caze C., Moulaj N.E., Hodge P., Lock Ch. J., Ma J.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 7995, 345.
63. Franot Ch., Stone G. B., Engeli P., Spöndlin Ch., Waldvogel E.: *Tetrahedron: Asymm.* 6, 2755 (1995).
64. Corey E. J., Link J. O.: *Tetrahedron Lett.* 31, 601 (1990).
65. Corey E. J., Link J. O.: *J. Org. Chem.* 56, 442 (1991).
66. Corey E. J., Reichard G. A.: *Tetrahedron Lett.* 30, 5207 (1989).
67. Denmark S. E., Schute M. E., Marcin L. R., Thorarensen A.: *J. Org. Chem.* 60, 3205 (1995).
68. Quallich G. J., Keavey K. N., Woodall T. M.: *Tetrahedron Lett.* 36, 4729 (1995).
69. Meier Ch., Laux W. H. G., Bats J. W.: *Liebigs Ann.* 1995, 1963.
70. Meier Ch., Laux W. H. G.: *Tetrahedron* 52, 589 (1996).

**M. Taraba<sup>a</sup> and J. Paleček<sup>b</sup>** (<sup>a</sup>*Spolana, ZKCH, Neratovice*, <sup>b</sup>*Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Enantioselective Reductions of Prochiral Ketones by Means of Oxazaborolidines**

The possibilities of synthetic utilization of enantioselective reductions of prochiral ketones catalyzed by 1,2,3-oxazaborolidines are shown on a series of representative pattern reactions. The presented reactions are evaluated from the point of view of reaction conditions, i.e. type and amount of the used catalyst, reduction agent (BH<sub>3</sub>.THF, BH<sub>3</sub>.SMe<sub>3</sub>, catecholborane), solvent (THF, toluene, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, i.a.) or activator (simple alcohols or ethanolamine).