

Хиральные 1,3,2-оксазаборолитины в асимметрическом синтезе: последние достижения

В.А.Глушков, А.Г.Толстик

Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук
614990 Пермь, ул. Ленина, 13, факс (342) 212–6237

Рассмотрено применение хиральных 1,3,2-оксазаборолитинов в асимметрическом органическом синтезе, в частности для энантиоселективного восстановления кетонов, иминов, эфиров оксимов; при проведении асимметрических реакций Дильса–Альдера и альдольной конденсации; для атропоселективного восстановления лактонов. Обсуждаются также реакции иммобилизованных 1,3,2-оксазаборолитинов.
Библиография — 266 ссылок.

Оглавление

I. Введение	632
II. 1,3,2-Оксазаборолитины — катализаторы энантиоселективного восстановления кетонов	632
III. Восстановление оксимов и иминов	646
IV. Применение 1,3,2-оксазаборолитинов в других реакциях	648
V. Восстановление иммобилизованными 1,3,2-оксазаборолитинами	654
VI. Аналоги 1,3,2-оксазаборолитинов	656

I. Введение

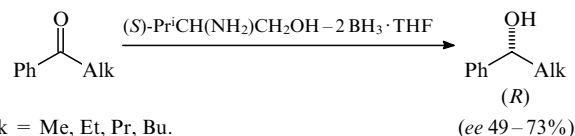
Энантиоселективное восстановление кетонов, иминов и оксимов боранами в присутствии хиральных катализаторов — 1,3,2-оксазаборолитинов — один из самых удобных препаративных методов получения энантиомерно обогащенных вторичных спиртов и аминов. Этому динамично развивающемуся направлению посвящен ряд обзоров,^{1–7} однако ранние обзоры^{1–4} охватывают литературу только до 1993 г., а обзор 1998 г.⁵ и избранные главы монографий^{6,7} посвящены исключительно энантиоселективному восстановлению кетонов с помощью катализаторов Кори–Бакши–Шибаты (CBS-катализаторы).

В последнее время опубликовано много новых работ на эту тему. Появились также работы, в которых сообщается о возможности использования хиральных 1,3,2-оксазаборолитинов в качестве кислот Льюиса, что существенно расширяет области применения этих производных в синтетической органической химии. Мы предприняли попытку систематизировать результаты исследований в этой области за послед-

ние 10 лет (в ряде случаев, имеющих принципиальное значение, приводятся ссылки на более ранние публикации).

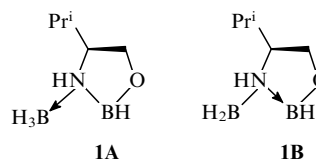
II. 1,3,2-Оксазаборолитины — катализаторы энантиоселективного восстановления кетонов

Начало этому направлению асимметрического синтеза положил Итсунэ,^{6–10} который в 1981 г. сообщил о восстановлении прохиральных кетонов смесью (*S*)-валинол– $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (в соотношении 1:2) до оптически активных вторичных спиртов с выходами до 100% и энантиомерным избытком (*ee*) до 73%.⁸



Alk = Me, Et, Pr, Bu.

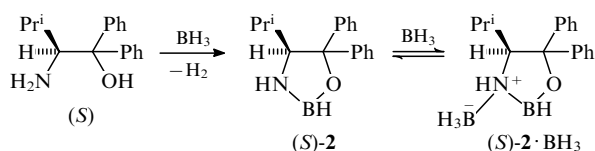
Итсунэ предположил, что катализатором данной реакции является 1,3,2-оксазаборолитин (**1**) в форме **A** или **B**.



Позже Кори¹¹ показал, что при взаимодействии (*S*)-дифенилвалинола с 2 экв. борана в ТГФ при 35°C выделяется 2 экв. водорода. После удаления остаточных количеств борана и растворителя в вакууме и двукратной возгонки остатка (105–130°C, 0.05 Торр) было получено бесцветное кристаллическое вещество с молекулярной массой 265.16365 (данные масс-спектрометрии, вычислено 265.16379). Образовавшемуся соединению была приписана структура **2**· BH_3 .

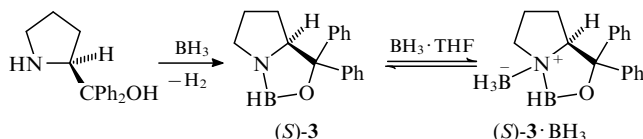
В.А.Глушков. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИТХ УрО РАН. Телефон: (342)239–6301, e-mail: cheminst@mpm.ru
Область научных интересов: химия азотсодержащих гетероциклов, асимметрический синтез.
А.Г.Толстик. Член-корреспондент РАН, заместитель Главного ученого секретаря РАН. Телефон: (095)420–2143, e-mail: tagtolst@presidium.ras.ru
Область научных интересов: химия природных соединений, тонкий органический синтез, асимметрический синтез и катализ.

Дата поступления 27 февраля 2003 г.



Рентгеноструктурное исследование последнего соединения показало, что оно имеет форму **A**.

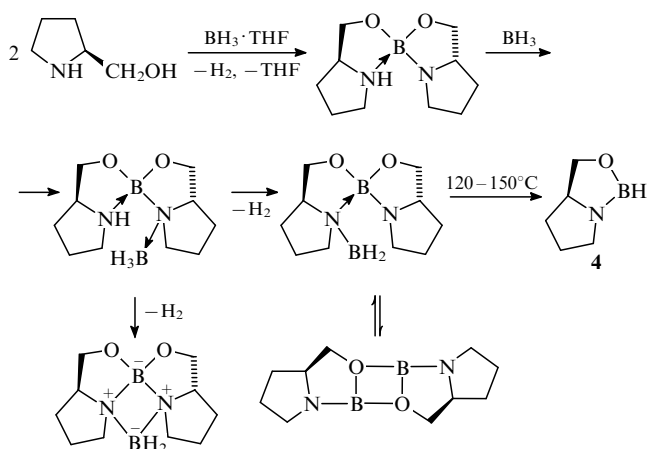
Этой же группой авторов были получены 1,3,2-оксазaborолидин **3**·BH₃ и его В-метильное производное.¹²



Было показано, что (*S*)-пергидро-3,3-дифенилпирроло-[1,2-с][1,3,2]оксазaborолидин-боран ((*S*)-**3**·BH₃) и его В-метильное производное являются еще более эффективными катализаторами энантиоселективного восстановления кетонов, чем (*S*)-4-изопропил-5,5-дифенил-1,3,2-оксазaborолидин-боран ((*S*)-**2**·BH₃). Они восстанавливают ацетофенон до (*R*)-1-фенилэтанола с выходом более 99% и *ee* 97%.^{12,13} В работе¹⁴ изучено строение В-метильного производного методом РСА.

В общем случае синтез 1,3,2-оксазaborолидинов со связью В—Н сопровождается образованием различных димеров (схема 1), что подтверждается данными спектроскопии ЯМР ¹¹B (см.^{15–17}) и рентгеноструктурного анализа.¹⁶

Схема 1



Если в спектре ЯМР ¹¹B соединения **2** (в ТГФ при 23°C)¹¹ содержится широкий сигнал при 28.1 м.д. (относительно Et₂O·BF₃, внешний стандарт), то в спектре ЯМР ¹¹B соединения **3** (0.17 М раствор в ТГФ, 23°C) имеются сигналы при 28.3 и 7.6 м.д., которые были приписаны соответственно мономеру и димеру. Димеры переходят в мономеры (например, **4**) при нагревании, поэтому для каталитического восстановления карбонильных соединений большое значение имеет конкретная методика синтеза замещенного 1,3,2-оксазaborолидина (температурный режим реакции и растворитель, см. ниже).

Метилзамещенный 1,3,2-оксазaborолидин **5** был получен двумя способами: из метилборной кислоты¹³ и из триметилбороксина.¹⁸ Появление дополнительных сигналов в спектрах ЯМР ¹¹B при получении 1,3,2-оксазaborолидина (*S*)-**5** из (*S*)-дифенилпропианола и триметилбороксина объясняется образованием побочных продуктов типа **6** и **7** (схема 2).¹⁸

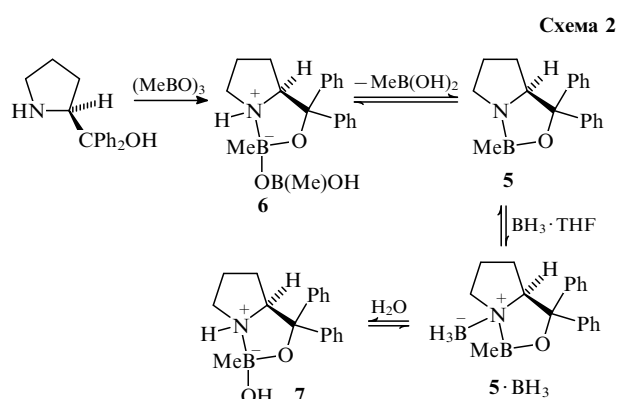


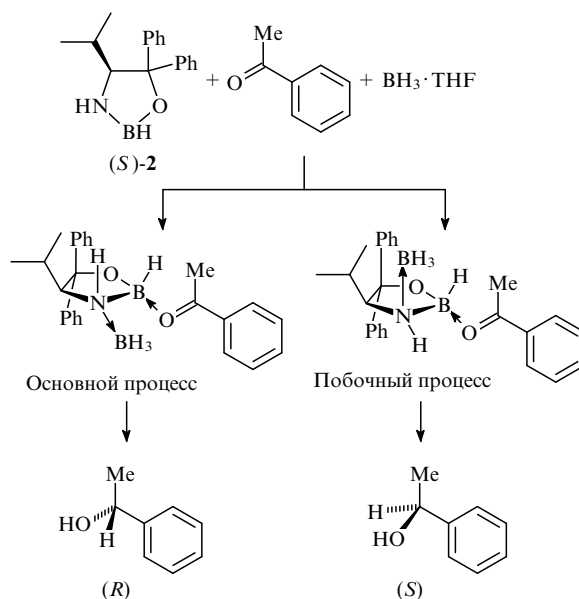
Схема 2

В отличие от соединений **2** и **3**, соединение **5** более устойчиво к действию кислорода воздуха,¹³ но гидролизруется под действием влаги. Следует отметить, что гидролизу подвержены все 1,3,2-оксазaborолидины, поэтому работа с ними требует тщательного обезвоживания растворителей.

1. Механизм восстановления

Механизм восстановления ацетофенона комплексом (*S*)-**2**·BH₃ представлен на схеме 3.

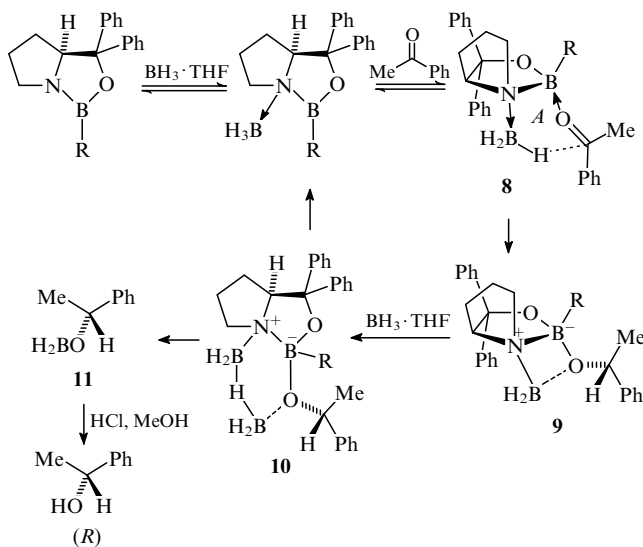
Схема 3



Принципиально важным является тот момент, что сам 1,3,2-оксазaborолидин **2** не способен к восстановлению кетонов и становится активным только после присоединения к нему второго эквивалента борана.¹¹ При образовании каталитического комплекса боран координирует атом азота 1,3,2-оксазaborолидина так, что сам оказывается в *транс*-положении к изопропильной группе (*цис*-расположение борана приводит к стерическому напряжению в комплексе). Дальнейшая координация ацетофенона и перенос гидриона происходят также стереоспецифично, что и приводит к (*R*)-1-фенилэтанолу с высокой *ee* (до 99%). Стереоспецифичность действия CBS-катализатора сравнима со стереоспецифичностью ферментов, поэтому Кори назвал его «хемзим» («chemzyme» — химическая каталитическая система, подобная ферментной).¹⁹ Если взять катализатор на основе (*R*)-аминокислоты, то при восстановлении кетона образуется (*S*)-спирт. Данная возможность управления стереоселективностью является привлекательной чертой восстановления с использованием CBS-катализаторов.

Для объяснения высокой стереоспецифичности восстановления кетонов была построена механизмическая модель взаимодействия активного каталитического комплекса с субстратом.^{5–7} Рассмотрим более подробно механизм восстановления кетонов на примере использования в качестве катализатора (*S*)-дифенилпролинола (схема 4).

Схема 4



R = H, Me.

Механизмическая модель подразумевает, что восстановление ацетофенона осуществляется в несколько стадий. На первой стадии образуется каталитический активный комплекс 1,3,2-оксазаборолидина с BH_3 . Отмечается,⁵ что координация атома азота бораном сильно увеличивает льюисовскую кислотность атома бора гетероцикла, в результате чего он становится способен к координации с карбонильной группой ацетофенона. После этого осуществляется перенос гидрид-иона с атома бора борана на атом углерода карбонильной группы (непосредственно восстановление).

Было высказано предположение, что при координации кетона образуется переходное состояние (комплекс 8) с шестичленным квазигетероциклом А, в котором более объемный заместитель кетона (фенильный радикал) занимает экваториальное положение. Иными словами, атом бора 1,3,2-оксазаборолидинового цикла координируется с той электронной парой атома кислорода кетона, которая занимает *анти*-положение к фенильной группе, что и приводит к высокой энантиоселективности восстановления, приближающейся к энантиоселективности ферментативных систем.⁵ Эта гипотеза подтверждается также данными квантово-химических расчетов.^{20–25}

На последней стадии происходит распад комплекса 9 (вероятно, через промежуточное формирование комплекса 10), в результате которого образуются исходный каталитически активный комплекс и эфир 11. Последний превращается в конечный продукт — (*R*)-1-фенилэтанол.

Обсуждалась также конформация переходного состояния. Согласно полумпирическим расчетам (метод MNDO), переходное состояние 8 с гетероциклом А в форме кресла имеет значительно меньшую энергию, чем с гетероциклом в форме ванны.²⁰ В литературе можно найти подробный анализ данных квантово-химических расчетов *ab initio* в базисах 3-12G, 4-31G, 6-31G, 4-31G* и 6-31G* разнообразных конформаций всех промежуточных продуктов 8–11.^{23–27} В работе²⁴ показано, что переходное состояние 8 может иметь две стабильные конформации — *твист-ванна* и *твист-кресло*.

Согласно квантово-химическим расчетам,²¹ потенциальная энергия образования переходного состояния 8 (координация кетона) оказалась близкой к таковой для переходного состояния 9 (перенос гидрид-иона), а значение кинетического изотопного эффекта $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.8$ (23°C), рассчитанное для восстановления ацетона комплексом (*S*)-5· BH_3 , практически совпадало с экспериментальным значением $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.7$, полученным для восстановления ацетофенона.²⁸ На этом основании было высказано предположение, что стадией, определяющей скорость реакции, является стадия переноса гидрид-иона.²⁸ Для установления лимитирующей стадии во всем каталитическом процессе была изучена кинетика восстановления *пара*-замещенных ацетофенонов. Отношения скоростей восстановления *n*-нитро- и *n*-метоксизамещенных ацетофенонов к скорости восстановления незамещенного ацетофенона составили 3.4 и 1.8 соответственно.²⁸ Это означает, что стадия переноса гидрид-иона ответственна за скорость процесса в целом так же, как стадия комплексообразования кетона с катализатором.⁵

Образование промежуточных структур типа 8, 9 и 10 было подтверждено также данными спектров ЯМР ^{11}B (см.²⁹).

2. Структурные типы 1,3,2-оксазаборолидинов

Усовершенствование структуры катализаторов энантиоселективного восстановления кетонов (CBS-катализаторов) шло по нескольким направлениям: в направлении модификации жесткого остова хирального аминоспирта, а также в направлении подбора заместителей в спиртовой группе исходного аминоспирта[†] и у атома бора борана. Так, наряду с *Me*-замещенным катализатором 5 был синтезирован *Ви*-замещенный 1,3,2-оксазаборолидин (12).³⁰

Влияние характера заместителя при атоме углерода аминоспирта, связанного с *HO*-группой, на энантиоселективность CBS-катализаторов рассмотрено в обзорах^{5–7}. Объемные заместители обеспечивают стереохимический контроль реакции, но затрудняют подход кетона к 1,3,2-оксазаборолидину для комплексообразования. Кроме того, они понижают оптический выход вследствие конкурентного некаталитического восстановления. В некоторых случаях объемные заместители приводят к «обращению селективности» и получению *S*-энантиомера вместо *R*-энантиомера.

Исследовано влияние характера заместителя R у атома бора на энантиоселективность процесса. Следует отметить, что согласно механизмической модели переходного состояния 8 (см. схему 4), стерическое напряжение между заместителем R у атома бора и заместителями при карбонильной группе кетона играет принципиально важную роль в дискриминации различных типов координации кетона. Так, наличие у атома бора объемных ароматических заместителей благоприятствует их стерическому взаимодействию с удаленными частями молекулы координированного кетона,⁵ что в некоторых случаях значительно повышает энантиоселективность восстановления. Таким образом, в каждом конкретном случае, в зависимости от природы субстрата (кетона), нужно подбирать оптимальный заместитель R у атома В борана. Однако на практике обычно органичиваются применением 1,3,2-оксазаборолидинов с *H*-, *Me*- и *Ви*-заместителями у атома бора (из-за удобства приготовления этих катализаторов).

Репрезентативная выборка CBS-катализаторов, используемых для получения различных хиральных аминоспиртов, представлена в табл. 1. Исходными соединениями для полу-

[†] Исходные (*S*)- и (*R*)-дифенилпролинолы, наиболее часто используемые для синтеза 1,3,2-оксазаборолидинов, могут быть получены различными способами (см., например, работы^{13,31–33}).

чения многих катализаторов, приведенных в табл. 1, послужили природные аминокислоты или их аналоги.^{27, 35–38} Приведены данные для реакций в каталитическом варианте (восстановление кетона с помощью 0.6–1.0 экв. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ или $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ при содержании катализатора (1,3,2-оксаборолидина) 0.05–0.10 экв.), хотя в некоторых случаях для достижения высокой энантиоселективности требуется использовать равные количества катализатора, восстановителя и субстрата. Восстановитель (боран) обычно берут в количестве 0.6–0.7 экв. на каждую карбонильную группу

кетона, поскольку в реакции происходит перенос двух эквивалентов гидрид-иона.^{5–7} Химические выходы вторичных спиртов, как правило, >90%.

Наибольшее число работ по энантиоселективному восстановлению кетонов посвящено восстановлению ацетофенона. Из приведенных в табл. 1 данных видно, что лучшими катализаторами восстановления ацетофенона являются 1,3,2-оксаборолидины **26** и **30** на основе производных пролинола.

Таблица 1. Каталитическое энантиоселективное восстановление карбонильных соединений (в ТГФ).

Кетон	Катализатор	Количество катализатора ^a	Количество восстановителя ^a		T, °C	Конфигурация спирта	ee, %	Ссылки
			$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	$\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$				
PhC(O)Me	 (13, R = Me)	0.1		0.7	25	R	92	34
	 (14, R = Ph)	0.05		0.7	25	R	82	35
	 (15, R = C ₆ H ₄ Cl-o)	0.1	Избыток		30	R	94.6	36
	 (16, R = SPh)	0.1	1		50–65	R	74.5	37
	 (17)	1	1		25	S	84	38
	 (18)	0.05		1 ^b	25	R	94	39
	 (19)	0.1	0.6		0	R	87	40
	 (20)	0.1	Избыток		30	R	91	41
	 (21)	0.1	1.1		50	R	51	42
	 (22)	0.1	1		25	S	61	43
	 (23)	0.1		1.1	25	R	59	44
	 (24)	0.1		1.1	25	R	8	41
	 (25)	0.1		1.1	25	R	82	45
	 (26)	0.1	1		25	S	90	45
	 (27)	0.1	1.1		50	R	71	42
	 (28)	0.1	0.6		0	R	98	46
	 (29)	0.1	0.6		0	R	98	46
	 (30)	0.1	0.6		0	R	98	46

Таблица 1 (продолжение).

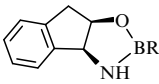
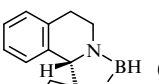
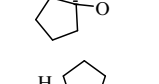
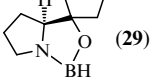
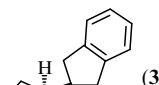
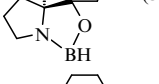
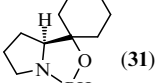
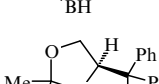
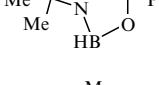
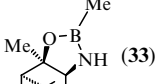
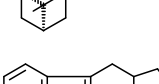
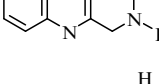
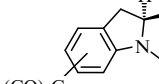
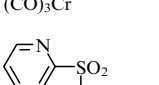
Кетон	Катализатор	Количество катализатора ^a	Количество восстановителя ^a		T, °C	Конфигурация спирта	ee, %	Ссылки
			BH ₃ ·THF	BH ₃ ·Me ₂ S				
PhC(O)Me	 (27, R = H)	0.1		0.6	25	<i>S</i>	88	47
	 (27, R = Me)	0.1	2		0	<i>S</i>	84	48, 49
	 (28)	0.05	1		30	<i>R</i>	88	50
	 (29)	0.16	Избыток		0	<i>S</i>	67	51
	 (30)	0.16	»		0	<i>S</i>	96	51
	 (31)	0.16	»		0	<i>S</i>	71	51
	 (32)	0.2	1.1 ^c		20	<i>R</i>	49	52
	 (33)	0.1		0.6	0–5	<i>R</i>	93	53, 54
	 (34)	0.1	0.6		50	<i>R</i>	88	55
	 (35)	0.1	Избыток		25	<i>R</i>	20	56
	 (36)	0.1		1	40	<i>R</i>	80	57
	 (37)	0.1		1	40	<i>R</i>	24	57
	 (38)	0.1	0.6		23	<i>S</i>	97	58
PhC(O)CH ₂ Cl	5	0.5	0.5		30	<i>S</i>	97	11
	 (38)	0.1	0.6		23	<i>S</i>	97	58

Таблица 1 (продолжение).

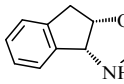
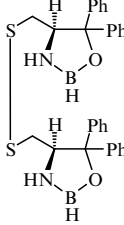
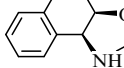
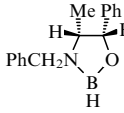
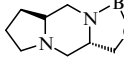
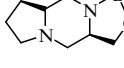
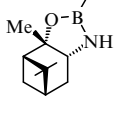
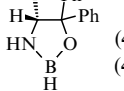
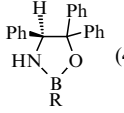
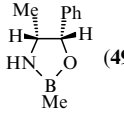
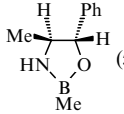
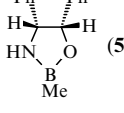
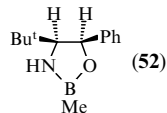
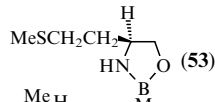
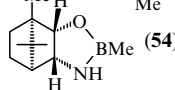
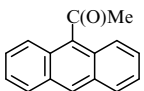
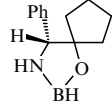
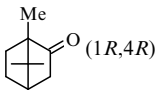
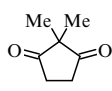
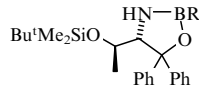
Кетон	Катализатор	Количество катализатора ^a	Количество восстановителя ^a		T, °C	Конфигурация спирта	ee, %	Ссылки
			BH ₃ ·THF	BH ₃ ·Me ₂ S				
PhC(O)CH ₂ Cl	 (39, R = H) (39, R = Me)	0.1 0.1		1	0–25 0	<i>S</i> <i>S</i>	92 94	59 49
PhC(O)CH ₂ Br	 (40)	0.05	1		50–65	<i>S</i>	87	37
	 (41)	0.05		0.65	25	<i>S</i>	90	60
	27 (R = Me)	0.1	2		0	<i>R</i>	96	61
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ C(O)CH ₂ Br	 (42)	0.05	1		0	<i>R</i>	91	62–64
PhC(O)Et	1	1.25	1.25		30	<i>R</i>	61	9
	2	1.25	1.25		30	<i>R</i>	94	10
	 (43)	0.2	1.1 ^c		20	<i>S</i>	78	52
	 (44)	0.2	1.1 ^c		20	<i>S</i>	58	52
	 (45)	0.1		0.6	0–5	<i>S</i>	92	53, 54
PhC(O)Pr ⁿ	 (46, R = 1-нафтил) (47, R = 2-нафтил)	0.05 0.05	1 1		39 39	<i>S</i> <i>S</i>	58.6 100	65 65
PhC(O)Pr ⁱ	44	0.2	1.1 ^c		20	<i>R</i>	29	52
MeC(O)Bu ⁿ	 (48, R = Me)	0.1		1.2	0	<i>S</i>	70	66
	 (49)	0.05		0.7	25	<i>S</i>	94	27, 67
	 (50)	0.05		0.7	25	<i>S</i>	2	27
	 (51)	0.1		0.7	25	<i>R</i>	94	34

Таблица 1 (окончание).

Кетон	Катализатор	Количество катализатора ^a	Количество восстановителя ^a		T, °C	Конфигурация спирта	ee, %	Ссылки
			BH ₃ ·THF	BH ₃ ·Me ₂ S				
	 (52)	0.05		0.7	25	R	82	27
	 (53)	0.05		0.7	25	R	36	27
	 (54)	0.05		0.7	25	R	78	27
	 (55)	0.1	0.9		30	S	90	68
 (1R,4R)	55	0.1	1		30	См. ^d		69
	 (56, R = Me) ^c	1	5		0–25	См. ^f	> 99	70
PhC(O)CH ₂ OSiMe ₂ Bu ^t	13 (R = H)	0.1	0.6		25	S	74	71
	48 (R = H)	0.1	0.6		25	S	52	71
	27 (R = H)	0.1	0.6		25	S	84	71

^a Количество катализатора и восстановителя — в экв.·(экв.кетона)^{–1}; ^b реакция идет в толуоле; ^c реакция идет в присутствии 0.2 экв. диэтиланилина; ^d получена смесь изомеров (1R,2R,4R) и (1R,2S,4R) в соотношении 6:94; ^e о других реакциях с этим катализатором см. в работах ^{72, 73}; ^f получена смесь *dl*- и *meso*-изомеров с преобладанием *dl*-изомера (*dl*:*meso* > 99:1).

Использование катализаторов на основе фенилаланина в реакции энантиоселективного гидрирования ацетофенона также дает хорошие результаты, причем катализатор на основе *o*-хлорфенилаланина **15** проявляет несколько большую энантиоселективность, чем его незамещенный аналог **14**. По мнению авторов работы ³⁶, это вызвано образованием дополнительной координационной связи между атомами бора и хлора.

1,3,2-Оксазаборолитины **13** и **51** на основе двух диастереомеров 1,2-дифенил-2-аминоэтанола являются эффективными катализаторами восстановления многих карбонильных соединений (см., например, ^{34, 71}), а катализатор на основе 1,1,2-трифенил-2-аминоэтанола **48** (R = Me) оказался пригодным для восстановления алкилметилкетонов ⁶⁶ (ee продукта 70%).

Весьма эффективными оказались катализаторы на основе диастереомерных 1-аминоиндан-2-олов (соединения **27**, **39**) ^{47–49, 59, 61, 71} и 1-амино-2-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталина **41**, ⁶⁰ а также на основе спиропроизводных (**28–31**, **55**). ^{50, 51, 68, 69}

Из приведенных в табл. 1 данных следует, что использование катализатора **49**, полученного на основе норэфедрина, при восстановлении тетралона приводит к хорошим результатам, ^{27, 67} в то время как применение его аналога **50**,

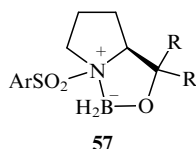
полученного на основе псевдоэфедрина, дает плохие результаты. ²⁷

Катализатор **46** с 1-нафтильной группой менее эффективен при восстановлении бутирофенона, чем катализатор **47** с 2-нафтильной группой. ⁶⁵ Отмечено, что при введении 2-нафтильной группы к атому углерода C–O-фрагмента 1,3,2-оксазаборолитина стереоселективность реакции увеличивается. ¹⁹ Катализаторы **18** и **38** с азиридиновым ³⁹ и азетидиновым ⁵⁸ остовом соответственно оказались активнее катализатора **19** с пиридиновым остовом. ⁴⁰ Энантиоселективность катализатора **23** ниже, чем его дифенилзамещенного (**20**) и полностью гидрированного (**24**) аналогов.

Стремление к поиску дешевых и возобновляемых источников сырья для промышленного выпуска CBS-катализаторов стимулировало синтез 1,3,2-оксазаборолитинов **33**, **45** и **54** из хиральных аминоспиртов терпенового ряда, которые показали весьма неплохие результаты (ee 80–93%). ^{27, 53, 54} Попытка увеличить ee, применяя вместо 1,3,2-оксазаборолитинов их хромтрикарбонильные комплексы, ⁵⁶ не привела к успеху (сравни ee, полученные с использованием катализаторов **35** и **20**, **23**).

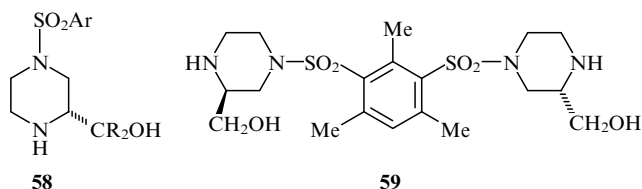
В последнее время возрос интерес к сульфонилированным 1,3,2-оксазаборолитинам, что объясняется их большей устойчивостью, легкостью очистки и регенерации по сравне-

нию с классическими CBS-катализаторами. Предполагается, что такие катализаторы образуют более прочные комплексы за счет дополнительной координации гетероатома с атомом бора в каталитическом комплексе.⁵⁷ Например, *N*-арилсульфониловый (*S*)-дифенилпролиол является хорошим катализатором восстановления бромацетофенона. При проведении реакции в кипящем толуоле выход (*R*)-2-бром-1-фенилэтанола составляет 96%, *ee* 91%.⁷⁴ Можно предположить, что аминспирт вступает в реакцию в виде комплекса 57.



R = H: Ar = *p*-MeC₆H₄, 1-нафтил, 2-нафтил, 2,4,6-Pr₃C₆H₂;
R = Ph: Ar = *p*-MeC₆H₄.

Предполагается, что при использовании в качестве катализаторов энантимерно чистых 2-гидроксиметилпиперазинов (58 и 59) происходит образование димерных 1,3,2-оксазаборолидинов.⁷⁵

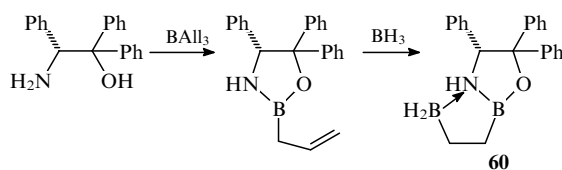


R = H, Ph; Ar = *p*-MeC₆H₄, 1-нафтил, 2-нафтил, 2,4,6-Pr₃C₆H₂.

1,3,2-Оксазаборолидин, полученный на основе соединения 59, катализирует восстановление ацетофенона до (*S*)-1-фенилэтанола с *ee* 71%.

Димерные 1,3,2-оксазаборолидины, по-видимому, образуются и при восстановлении с применением (1*R*,4*R*,2*S*,3*S*)-1,4-диамино-1,4-добензилбутан-2,3-диола и BH₃.⁷⁶

В работе⁶⁶ сообщается об образовании своеобразного хелатного 1,3,2-оксазаборолидина 60:

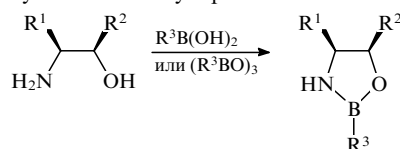


Изучено восстановление ацетофенона бораном в присутствии бинарных смесей гомохиральных аминспиртов: (1*S*,2*R*)-1-амино-2-инданола, (*S*)-пролиола и (*S*)-фенилглицинола.⁷⁷

В целом из анализа литературных данных следует, что самыми эффективными из относительно доступных катализаторов восстановления кетонов являются предложенные Кори^{5, 11–13} 1,3,2-оксазаборолидины 3 и 5, полученные на основе (*S*)-дифенилпролиола. В последнее время появились сообщения об использовании при восстановлении кетонов других замещенных по атому бора 1,3,2-оксазаборолидинов на основе производных (*S*)-дифенилпролиола. Все эти катализаторы отличаются большой энантиоселективностью при восстановлении разнообразных карбонильных соединений и, как будет показано ниже, с успехом используются также в асимметрических реакциях Дильса–Альдера, альдольной конденсации, в реакции энантиоселективного расщепления ацеталей и др.

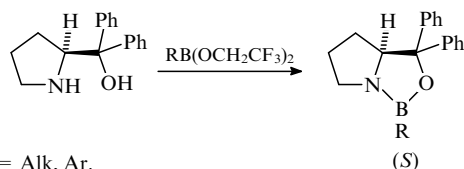
3. Влияние особенностей приготовления катализатора, температуры, растворителя и характера восстановителя на энантиоселективность восстановления кетонов

Как отмечали многие исследователи,^{5, 7, 18, 33, 76} чистота катализатора имеет принципиальное значение для достижения высоких значений *ee* при энантиоселективном каталитическом восстановлении карбонильных соединений. Наличие примесей исходного аминспирта и бороновых кислот снижает величину *ee*. Некоторые фирмы (Aldrich, Lancaster и др.) уже наладили коммерческий выпуск CBS-катализаторов, однако выпускаемые ими катализаторы не всегда удовлетворяют необходимым требованиям.^{18, 78} Их применение в лабораторной практике дает невоспроизводимые результаты вследствие наличия значительного количества примесей и нестабильности катализатора при хранении.⁷⁸ Приготовление катализатора — одна из ключевых стадий процесса восстановления. 1,3,2-Оксазаборолидины могут быть получены несколькими способами: а) кипячением аминспирта в атмосфере аргона с 3 экв. BH₃·THF или BH₃·Me₂S в ТГФ или толуоле с последующим удалением растворителя в вакууме (образовавшийся продукт используют без дополнительной очистки^{7–10} или очищают возгонкой^{11–13}); б) кипячением аминспирта и соответствующей алкилбороновой кислоты RB(OH)₂ в толуоле с отгонкой выделяющейся воды;³⁰ в) кипячением аминспирта и бороксина (RBO)₃^{18, 27, 30} в толуоле с отгонкой выделяющейся воды в присутствии молекулярных сит 3 Å–5 Å.



R¹, R² = Alk, Ar; R³ = Me, Bu, Ar.

Во многих случаях катализатор готовят *in situ* перемешиванием аминспирта и Me₂S·BH₃ или BH₃·THF при комнатной температуре, что особенно подходит для получения незамещенных по атому бора 1,3,2-оксазаборолидинов на основе производных нециклических аминокислот. В работе⁷⁹ был предложен ускоренный метод синтеза 1,3,2-оксазаборолидинов с замещенным атомом В (время реакции — 1 ч). По этому методу аминспирт смешивают с бис(2,2,2-трифторэтил)алкилборонатом в толуоле, отгоняют толуол, трифторэтанол и избыток RB(OCH₂CF₃)₂ в вакууме и после нагревания (110°C) при 0.07 Торр получают достаточно чистый 1,3,2-оксазаборолидин.



Как уже отмечалось выше, особенно тщательно следует добиваться удаления из катализатора, а также из вводимых в реакцию реагентов и растворителей следов влаги, поскольку вода разрушает 1,3,2-оксазаборолидиновый цикл.³³ В работе⁶¹ показано, что добавление 2.5 мг H₂O на 1 г бромацетофенона снижает *ee* образующегося (*R*)-1-фенил-2-бромэтанола с 96 до 85%, а добавление 10 мг H₂O на 1 г субстрата — до 50%. Содержание воды в реакционной смеси не должно превышать 40 мкг·мл^{–1} при концентрации кетона 70 мкг·мл^{–1} (см.⁷⁸), а максимально возможная величина *ee* достигается при содержании H₂O не более 20 мкг·мл^{–1} (см.¹⁸). Добавление пропан-2-ола или другого алифатического спирта, напротив, увеличивает величину *ee*,^{80, 81} что

связывают с участием последнего в разрушении интермедиатов **9** и **10** (см. схему 4).

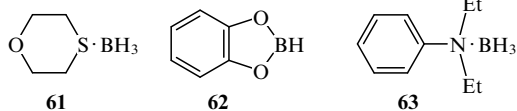
Влиянию температуры на процесс энантиоселективного восстановления посвящено несколько работ.^{76, 82, 83} Было показано, что зависимость *ee* от температуры обычно описывается кривой с максимумом при 30–50°C. Такой ход кривой наблюдается при получении катализатора *in situ*. При температурах ниже –30°C 1,3,2-оксазаборолдин образуются слишком медленно, реакционная смесь содержит много каталитически неактивных компонентов и преобладает конкурентный процесс неселективного восстановления карбонильного соединения бораном.⁵ Низкие значения *ee* при высоких температурах (превышающих оптимальную температуру, отвечающую максимальному значению *ee*) объясняются термическим разрушением каталитического комплекса (например, соединение **5** распадается при 124–126°C с выделением B₂H₆).¹⁸

Однако однозначного ответа на вопрос о влиянии температуры на величину *ee* нет: в одних случаях высокие значения *ee* были получены при проведении реакции в толуоле при температуре ниже –10°C с добавлением в реакционную смесь в процессе восстановления дополнительного количества свежеприготовленного катализатора **5**·BH₃,^{18, 78} в других — наибольшие величины *ee* достигались при проведении реакции в кипящем толуоле.^{15, 74} Таким образом, для каждой конкретной реакции и конкретного катализатора требуется подбирать оптимальную температуру.

На величину *ee* могут влиять также скорость прибавления кетона и природа растворителя. Так, чем медленнее прибавляют кетон, тем выше *ee*. В растворителях, способных к координации борана (например, в ТГФ), только 10% катализатора участвует в образовании комплекса с BH₃. Этот фактор также необходимо учитывать при оптимизации процесса восстановления.¹⁸

Как правило, для достижения высокой энантиоселективности достаточно взять 0.05–0.1 экв. комплекса BH₃·Cat (Cat — 1,3,2-оксазаборолдин) на 1 экв. субстрата (кетона). Однако в некоторых случаях количество катализатора оказывает влияние на оптический выход продукта. Так, при восстановлении ацетофенона комплексом BH₃·THF в присутствии катализатора **4** значение *ee* (*R*)-1-фенилэтанола увеличивается от 63 и 89 до >95% при увеличении содержания катализатора от 2 и 4 до 10 мол. % соответственно.¹⁵

Кроме BH₃·THF и BH₃·SMe₂, при восстановлении кетонов используют и другие восстановители, например комплекс борана с 1,4-тиоксаном (**61**),⁸³ катехолборан (**62**) и комплекс *N,N*-диэтиланилина с бораном (**63**). Соединения **61**–**63** являются менее реакционноспособными по сравнению с BH₃·THF и BH₃·SMe₂, однако в некоторых случаях их применение позволяет добиться хороших результатов.



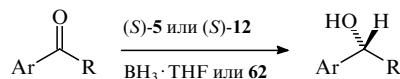
В частности, применение катехолборана **62**, не требующего дополнительных лигандов для своей стабилизации, позволяет проводить восстановление кетонов в некоординирующих растворителях (толуол, CH₂Cl₂) с высокой энантиоселективностью.^{5, 30} Этот метод был использован для восстановления тригалогенкетон^{73, 84} α,β-инонов,⁸⁵ кетофосфонатов,⁸⁶ а также в синтезе (3*S*)-2,3-оксидосквалена⁸⁷ и неприродных аминокислот.⁸⁸ Проведение реакции при температуре –78°C и ниже позволяет восстанавливать карбонильные соединения, не затрагивая другие функциональные группы (C=C, C≡C), чувствительные к гидроборированию в обычных условиях.⁵

В некоторых случаях увеличения энантиоселективности можно достичь, добавляя в реакционную смесь третичные амины.^{38, 52, 70} В работе⁸⁹ было изучено каталитическое восстановление ароматических кетонов оксазаборолдинами, полученными *in situ* из аминспиртов и комплексов борана с третичными аминами. Так, при восстановлении ацетофенона комплексом **63** в присутствии катализатора **3** удалось увеличить *ee* (*R*)-1-фенилэтанола до 99% (см.^{90, 91}).

Следует отметить также влияние примесей в продажных реактивах восстановителей на величину *ee* продукта. Согласно последним данным,⁹² примеси NaBH₄, добавляемые в продажный реактив BH₃·THF для его стабилизации, способствуют некаталитическому пути восстановления и снижают *ee* продукта восстановления. Для увеличения *ee* рекомендуется использовать обратное прибавление реагентов (добавлять кетон к катализатору и восстановителю).⁹² Это обстоятельство следует иметь в виду и в том случае, когда боран получают *in situ* (с помощью системы I₂–NaBH₄ (см.⁸⁹) или Me₃SiCl–NaBH₄).

4. Примеры восстановления карбонильных соединений

Рассмотрим характерные особенности энантиоселективного восстановления некоторых карбонильных соединений (главным образом, не вошедших в табл. 1). Наиболее полно изучено восстановление ароматических кетонов с помощью BH₃·THF или катехолборана (**62**) в присутствии катализаторов (*S*)-**5** или (*S*)-**12** на основе (*S*)-дифенилпропианола.

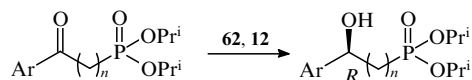


R = CH₂Cl,^{82, 90} CH₂Br,^{90, 93, 94} CH₂OTHP (THP — тетрагидропиранил),⁹⁵ CH₂N₃ (*ee* 91–100%),⁹⁶ (CH₂)_nC(O)R (R = Me, Bu^t, Ph; n = 0–4, происходит одновременное восстановление обеих карбонильных групп),⁹⁷ CH₂SO₂Ar,⁹⁸ (CH₂)_nP(O)(OPrⁱ)₂ (n = 1, 2),^{86, 99} CF₃,^{57, 84} CCl₃,^{28, 84, 88}

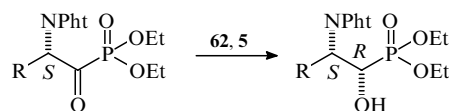
Ar = Ph, *m(p)*-R'C₆H₄ (R' = Alk, Hal),^{100–103} α(β)-C₁₀H₇ и др.

На основании многочисленных экспериментальных данных выведено общее правило: чем больше разница в объеме (стерическая дискриминация) между группами Ar и R, тем выше величина *ee* в реакциях энантиоселективного восстановления кетонов.^{5–7} Энантиоселективность восстановления ацетофенона, пропиофенона и других алкиларилкетон⁵ боранами очень высокая (*ee* 94–98%, см. табл. 1).

Катехолборан в присутствии катализатора **12** восстанавливает α-, β- и γ-кетофосфонаты до α-, β- и γ-гидроксифосфонатов с *ee* 51–99% в зависимости от заместителей в ароматическом ядре (следует отметить, что фосфонатная группа считается более объемной, чем ароматический радикал).⁸⁶ (2*S*)-Фталимидо-1-оксофосфонаты восстанавливаются катехолбораном с выходами 63–77% исключительно до (1*R*)-гидроксид-(2*S*)-фталимидофосфонатов.⁹⁹

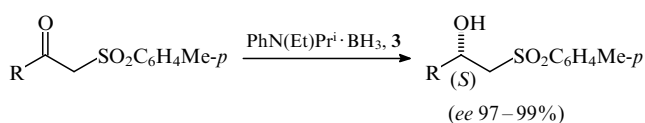


Ar = Ph, XC₆H₄ (X = Hal, Me, OMe); n = 0–2.



R = PhCH₂, PrⁱCH₂, Me, *p*-BnOC₆H₄CH₂; Pht — фталимидо.

В отличие от кетофосфонатов в β -кетосульфонах арилсульfonyльная группа считается менее объемной, чем ароматический остаток, и такие соединения восстанавливаются бораном в присутствии катализатора **3**, как и положено, до (*S*)-энантиомеров β -гидроксисульфонов.⁹⁸



R = Ar, Alk.

Для восстановления 2-ацетилнафталина использовали $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (в присутствии катализатора **5**)¹⁰⁰ и катехолборан **62** (в присутствии катализатора **3**, генерированного *in situ* из (*S*)-дифенилпролинола и $\text{NaBH}_4 \cdot \text{Me}_3\text{SiCl}$).¹⁰¹ Величина *ee* образовавшегося нафтилэтанола составила 96–98%. В этих условиях хорошо восстанавливаются также циклические кетоны: 1-тетралон (см. табл. 1), 1-инданон,¹⁸ 1-суберон.¹⁸

Если в восстанавливаемом субстрате присутствует нитрогруппа¹⁰⁴ или другие функциональные группы, способные к координации с атомом бора,¹⁰⁵ то в таких случаях требуется брать большее количество восстанавливающего агента (один дополнительный (по стехиометрии) эквивалент). Из 2-ацилфуранов,^{16, 106} 3-ацетилпиридина⁵ и 2-ацилтиофенов^{96, 106} получены соответствующие хиральные спирты, содержащие гетероциклический заместитель.

При восстановлении замещенных бензофенонов¹⁰⁴ и трифлатов 2-бензоилпиридиния¹⁰⁷ образуются оптически активные бензгидролы. Обнаружено, что введение заместителей в *ortho*-положение ароматического ядра алкиларилкетонов (MeCOAr и EtCOAr) снижает *ee* образующихся при восстановлении системой $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ спиртов в следующем ряду Ar: Ph > *o*-Tol > Mes.¹⁰⁸

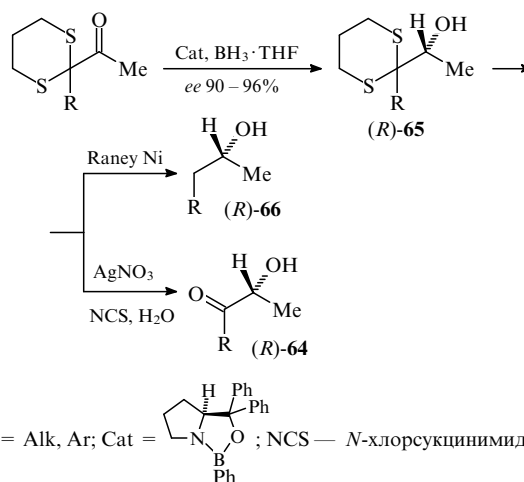
Более скромные результаты получены при энантиоселективном восстановлении алифатических кетонов. Только в случае пространственно затрудненных кетонов, когда стерические различия между двумя алкильными заместителями велики, удается достичь значительных величин *ee*: так, при восстановлении изопропилметилкетона и *трет*-бутилметилкетона были получены соответствующие спирты с *ee* 91% и 93–97.3% соответственно.^{13, 66, 90} Высоких значений *ee* (99%) удалось достичь и при восстановлении циклогексилметилкетона комплексом **63**.⁹⁰

Следует отметить, что продукт восстановления изопропилциклопропилкетона имеет конфигурацию, отвечающую случаю, когда циклопропильная группа играет роль объемного заместителя (R_L), а изостерная ей изопропильная — маленького заместителя (R_S).⁵ Это связано с тем, что циклопропильная группа является лучшим донором электронов, чем изопропильная, поэтому она увеличивает электронную плотность свободной электронной пары карбонильной группы, находящейся к ней в *анти*-положении (интермедиат **8** на схеме 4).¹⁰⁴

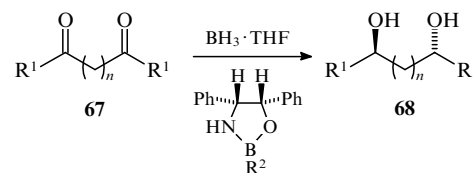
Использование 1,3,2-оксаборолидинов для энантиоселективного восстановления алканонов не дает хороших результатов,^{109, 110} и только алкилметилкетоны с алкильными заместителями $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ с $n \geq 4$ восстанавливаются с удовлетворительной энантиоселективностью (*ee* спирта (*R*)- $\text{MeCH}(\text{OH})\text{Bu}^n$ составляет 47% (см. ³⁴) или 66%,¹⁰⁵ *ee* (*R*)- $\text{MeCH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_{13-n}$ — 70%⁶⁶). Восстановление фенилacetона протекает со средней стереоселективностью: при использовании $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ и катализатора **48** (2*R*)-фенилпропан-2-ол образуется с *ee* 61%,⁶⁶ а при применении $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ и катализатора **4** — с *ee* 81%.¹⁵

Восстановление кетонов, содержащих алкильные и 1,3-дитианильные заместители, — удобный метод синтеза оптически активных кетолов **64**.^{72, 111} Объемный 1,3-дитианиль-

ный заместитель обладает хорошей дискриминирующей способностью, что повышает *ee* кетолов **64**. Реакция идет через образование спирта **65**. При обессеривании спирта **65** никелем Ренея образуются вторичные спирты **66**.



Известно, что при некаталитическом восстановлении дикарбонильных соединений бораном образуются диолы в *мезо*-форме.⁹⁷ При каталитическом восстановлении дифенилдикетонов **67** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$) (10 мол.% катализатора **51**) соотношение *мезо*:*R,R* (или *S,S*) изменяется в пределах от 48:52 ($n = 1$) до 21:79 ($n = 2$), 9:91 ($n = 3$) или 2:98 ($n = 4$).^{112–114}

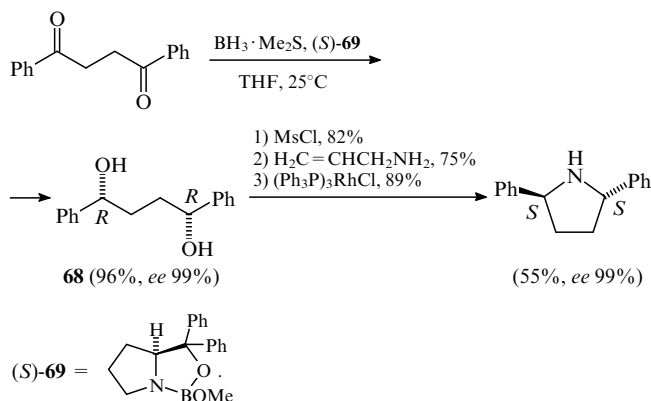


$n = 1-4$; $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Bu}^t, \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$.

После кристаллизации диола **68** *ee S,S*-энантиомера составил 99% (содержание *мезо*-формы < 1%). (При $n = 1$ конфигурация образующегося диола *R,R*.)

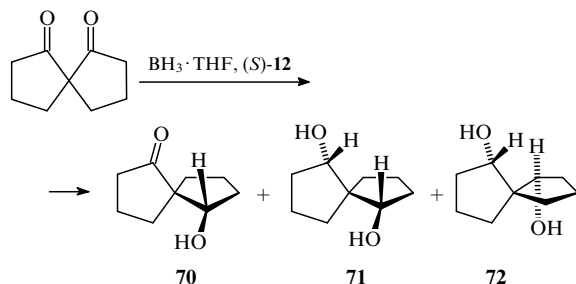
α -Дикетоны $\text{RC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ (R — гетероциклический заместитель) восстанавливаются $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ в присутствии катализатора (*S*)-**3** до (*S,S*)- $\text{RCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ с *ee* 99%.¹¹³

Восстановление 1,4-дифенилбутан-1,4-диона комплексом $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ в присутствии 1,3,2-оксаборолидина (*S*)-**69** протекает с высокой селективностью. Образовавшийся диол **68** (*ee* 99%) легко превращается в хиральный 2,5-дифенилпиридин с высоким *ee*.¹¹⁴ Катализатор (*S*)-**69** получали *in situ* из (*S*)-дифенилпролинола и триметилбората.



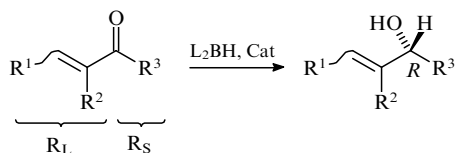
Восстановление гексан-2,5-диона в тех же условиях приводит к соответствующему диолу с *ee* 33%.¹¹⁴

Восстановление спиро[4.4]нонан-1,6-диона (1.5 экв. борана, катализатор — 0.1 экв. (*S*)-**12**) при -78°C приводит к кетолу **70** (60%) и *транс, транс*-спиродиолю **71** (40%). При повышении температуры реакции до 22°C и увеличении количества борана до 2 экв. образуется смесь *цис, транс*-спиродиола **72** (83%) и *транс, транс*-изомера **71** (17%).¹¹⁵



Недавно был предложен простой метод синтеза (1*S*,2*R*)-инденоксида с *ee* > 99% и (1*S*,2*S*)-*транс*-2-бром-1-инданол с *ee* 87%. Для энантиоселективного восстановления 2-*n*-толилсульфониокси-1-инданона использовали комплекс борана с *N*-этил-*N*-изопропиланилином в присутствии катализаторов **5** и **39** ($\text{R} = \text{Me}$).¹¹⁶

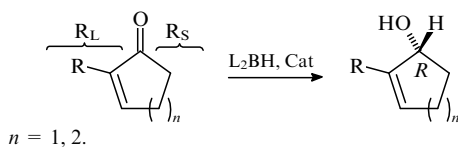
Восстановление енонов подробно рассмотрено в обзорах^{5–7}. Для предотвращения некаталитического восстановления двойной связи еноны чаще всего восстанавливают катехолбораном **62** при низких температурах в присутствии катализаторов **5** и **12**. Необходимо отметить, что в ациклических енонах олефиновый остаток играет роль большого заместителя (R_L).^{5–7, 112, 117} В соответствии с этим правилом при каталитическом восстановлении енонов с использованием 1,3,2-оксаборолидинов (*S*)-**5** и (*S*)-**12** образуются (*R*)-энантиомеры замещенных аллильных спиртов.^{5, 30, 103, 118–123}



Образование (*S*)-энантиомеров возможно только в том случае, когда имеются α -заместители в группах R^2 и R^3 (см.¹¹⁷).

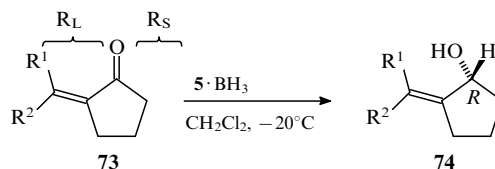
Энантиоселективному каталитическому восстановлению алк-2-ен-1,4-дионов посвящены работы^{112, 124}.

Восстановление циклических енонов с эндоциклической двойной связью в каталитических условиях приводит к аллильным спиртам с *ee* > 90%. В этом случае главную роль в управлении селективностью играет характер заместителя R у α -атома углерода.⁵



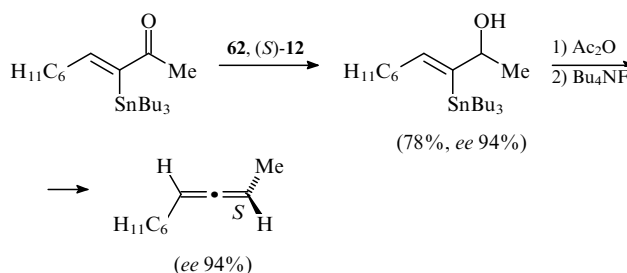
При восстановлении енонов с $\text{R} = \text{Me}$,³⁰ Br ,^{13, 125–127} $\text{Bu}^t\text{Me}_2\text{SiOCH}_2$,¹²⁸ $(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2$ ¹²⁹ в присутствии катализаторов (*S*)-**5** и (*S*)-**12** были получены исключительно (*R*)-энантиомеры циклических аллиловых спиртов.

В циклических енонах с экзоциклической двойной связью олефиновый остаток также играет роль объемной группы R_L .¹³⁰

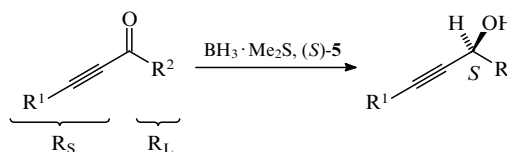


При восстановлении кетона **73** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) выход соответствующего спирта **74** составил 84%, а его энантиомерный избыток — 96%. Для достижения высокой селективности восстановление проводили при пониженной температуре в дихлорметане, медленно прибавляя раствор енона к восстановителю ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) (соотношение енон : восстановитель : катализатор 1 : 1 : 0.2).¹³⁰

Разработан способ синтеза хиральных алленов из α -трибутилстанилированных аллиловых спиртов:¹¹⁸

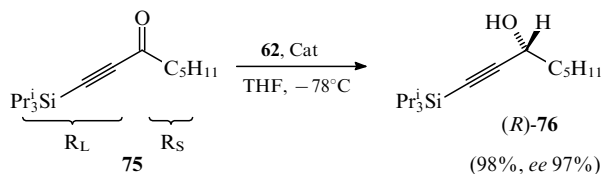


Восстановление ацетиленовых кетонов привело к неожиданным результатам. Оказалось, что независимо от объема заместителя R^1 ацетиленовый остаток играет роль меньшего заместителя R_S , в результате чего при восстановлении ацетиленовых кетонов образуются (*S*)-энантиомеры ацетиленовых спиртов.^{124, 131}

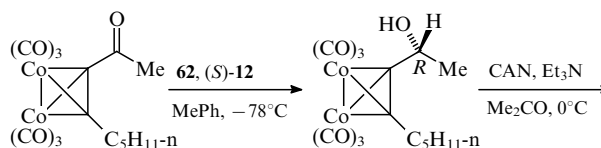


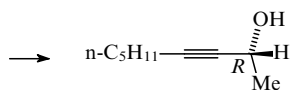
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, n\text{-C}_6\text{H}_{13}, \text{Pr}^i, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$.

Только введение в ацетиленовый остаток объемной группы SiPr_3 обращает ее из R_S в R_L . Так, восстановление кетона **75** катехолбораном **62** в присутствии 1,3,2-оксаборолидина на основе (*S*)-дифенилпропинола с триметилсилильным заместителем у атома В приводит к образованию (*R*)-ацетиленового спирта **76**.⁸⁵



Для того чтобы ацетиленовый заместитель играл роль объемной группы R_L , можно превратить его в π -комплекс с гексакарбонилем дикобальта. После завершения восстановления комплекс переводят (в результате окислительной декомплексации) в ацетиленовый спирт.¹⁰⁴

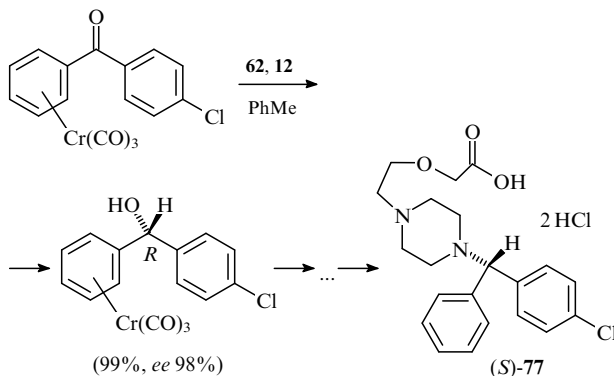




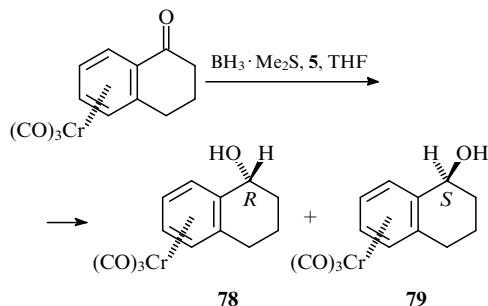
CAN = $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$.

В работе¹²⁴ описано энантиоселективное восстановление ацетиленовых дикетонатов и их π -комплексов с гексакарбонил-ом дикообальта.

Восстановление 4-(η^6 -хромтрикарбонилбензоил)хлор-бензола¹⁰⁴ было использовано для синтеза антагониста гистамина второго поколения — цетиризина (**77**).¹³²

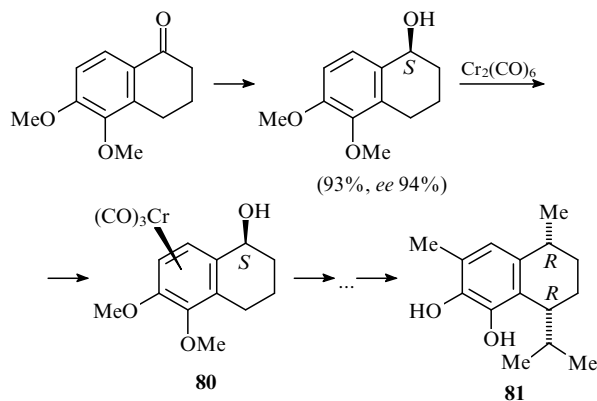


Попытка кинетического расщепления η^6 -хромтрикарбонильных комплексов 1-тетралона в процессе CBS-восстановления окончилась неудачей.¹³³ Ожидалось, что реакция завершится преимущественным образованием *эндо*-изомера **78** (это соответствовало бы переносу гидрид-иона со стороны, противоположной лиганду $\text{Cr}(\text{CO})_3$), но в условиях кинетического разделения (0.3 экв. восстанавливающего реагента) в реакционной смеси были обнаружены исходный кетон (44–54%), *эндо*-изомер **78** (36–42%) и *экзо*-изомер **79** (10–14%), а при избытке восстановителя и полной конверсии исходного комплекса была получена смесь спиртов **78** и **79** в соотношении 52:48.

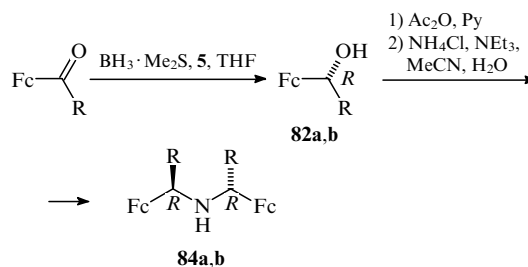


Авторы объясняют такие результаты переносом гидрид-иона со стороны группы $\text{Cr}(\text{CO})_3$. Более эффективным оказался подход, заключающийся в первоначальном каталитическом восстановлении тетралона[‡] и последующем образовании хромтрикарбонильного комплекса **80** (комплекс **80** был применен для синтеза (1*R*,4*R*)-7,8-дигидроксикаламена **81**).¹³⁴ Восстановление диметокситетралона проводили с помощью $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ в ТГФ в присутствии 0.2 экв. катализатора на основе (*R*)-пролина, что обеспечивало (*S*)-конфигурацию замещенного тетралола. Стереоспецифичное образование хромтрикарбонильного *эндо*-комплекса **80** объясняется направляющим влиянием гидроксигруппы, которая комплексуется с атомом хрома. Дальнейшее стерео-

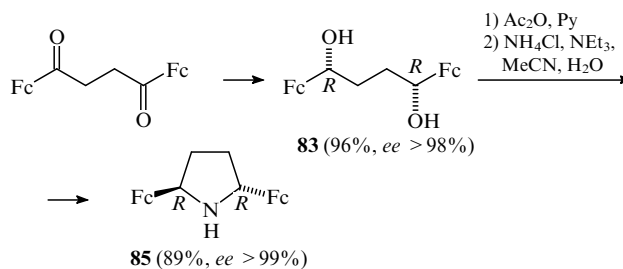
селективное алкилирование комплекса **80** хорошо известно в химии $\eta^6\text{-Cr}(\text{CO})_3$ -ареновых комплексов.



Каталитическое восстановление ферроценовых производных^{135–137} в присутствии 1,3,2-оксаборолидинов приводит к хиральным спиртам **82a,b** и **83**, из которых были получены хиральные амины **84a,b** и **85**.⁸ Последние применяются в реакциях энантиоселективного депротонирования и алкилирования.¹³⁶

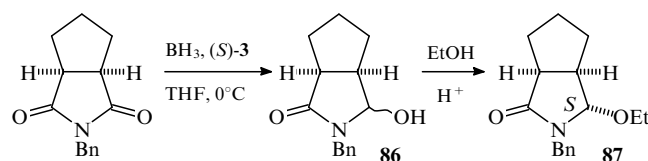


Соединение	R	Выход, %	ee, %
82a	Me	97	98
82b	Ph	94	97
84a	Me	52	> 99
84b	Ph	90	> 99



Fc = $\text{C}_5\text{H}_5\text{FeC}_5\text{H}_4$.

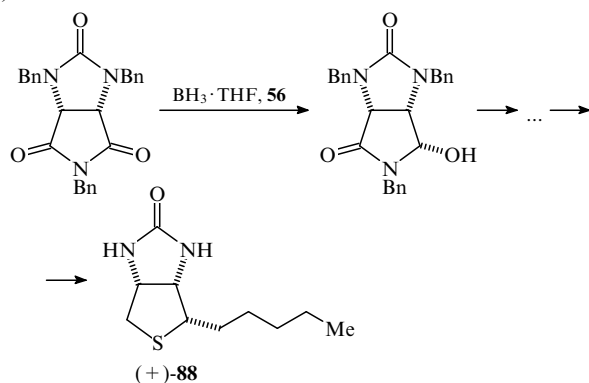
Восстановление циклических *мезо*-имидов в присутствии катализатора (*S*)-**3** приводит к смеси *цис*- и *транс*-5-гидрокси-пирролидонов **86**, но если их быстро обработать смесью $\text{EtOH} - \text{H}_2\text{SO}_4$, то образуется преимущественно *транс*-этоксисилактам **87** с выходом 73% и *ee* 75%.^{138, 139}



‡ Энантиомерный избыток (*S*)-тетралола в этой реакции составил 94%, а после перекристаллизации из EtOAc — 99%.

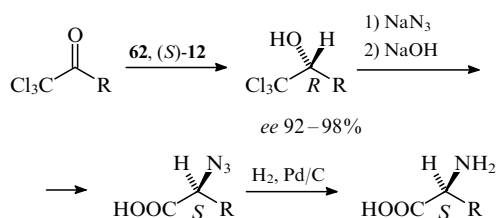
§ Данная реакция аналогична реакции с участием диолов **68**.¹¹⁴

Восстановление имидов в присутствии 1,3,2-оксазаборолитина **56** ($R = H$) было использовано в синтезе (+)-дезоксипибутина **88**.¹⁴⁰



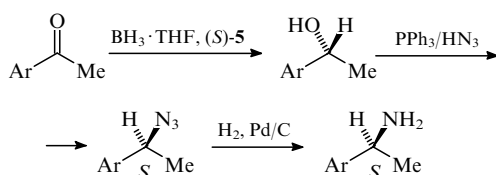
5. Синтез биологически активных веществ и природных соединений

Каталитическое восстановление трихлорметилкетонов катехолбораном **62** в присутствии 0.1 экв. (*S*)-**12** может быть использовано в синтезе как природных, так и не природных (*S*)- или (*R*)-аминокислот.⁸⁸



$R = \text{Alk, Ph.}$

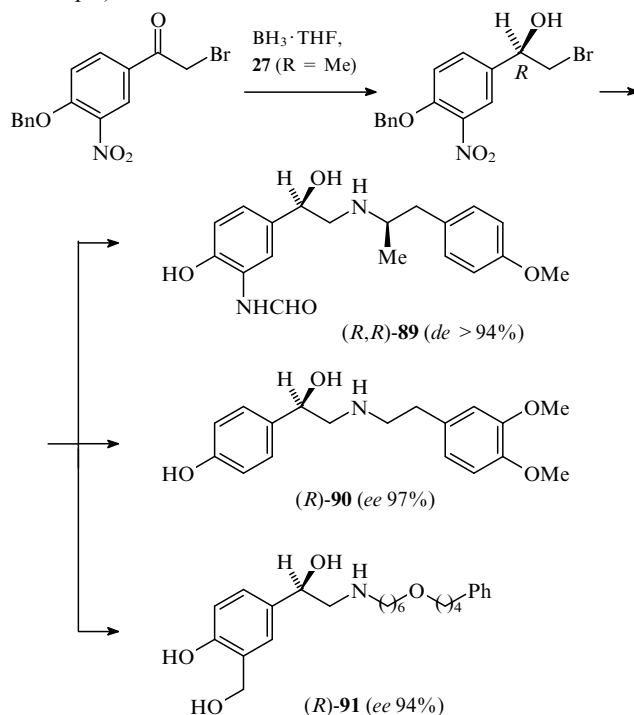
Сочетание энантиоселективного восстановления с реакцией Мицунобу открывает путь к энантиомерно чистым азидам¹⁴¹ и замещенным 1-арилэтиламинам.¹⁰⁰



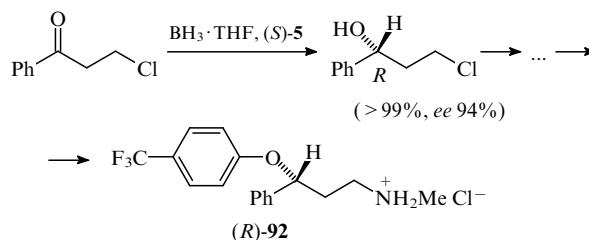
$Ar = C_6H_4Br-m, C_6H_4OH-m, C_6H_4OMe-m.$

Катализируемое 1,3,2-оксазаборолитинами восстановление α -галогенацетофенонов бораном — самый эффективный путь к вторичным аминоспиртам, (*R,R*)-формотеролу (**89**),^{61, 94} (*R*)-денопамину (**90**),¹⁴² (*R*)-сальметеролу (**91**),⁹³

которые являются агонистами β -адренорецепторов (биологическую активность проявляют преимущественно (*R*)-энантиомеры).

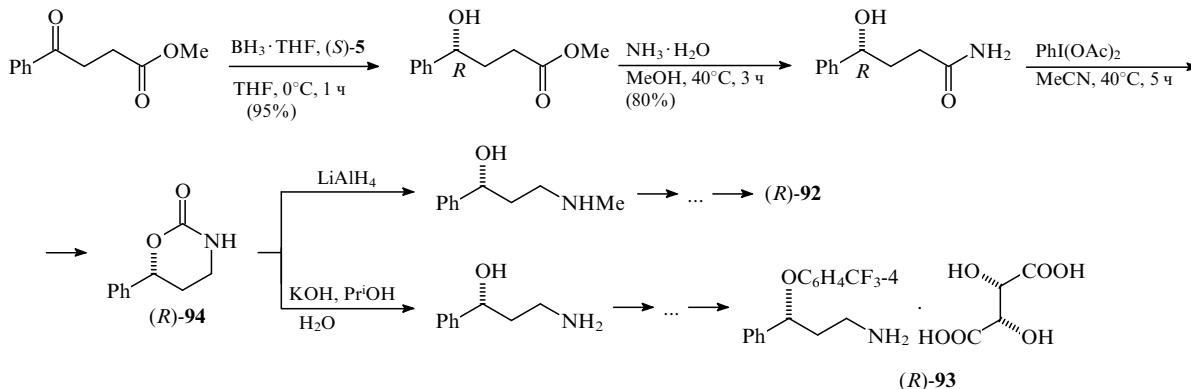


Антидепрессант флуоксетин (**92**) (Prozac[®]) является мощным селективным ингибитором обратного захвата серотонина и широко применяется в медицине¹⁴³ (о методах синтеза флуоксетина и его метаболитов см. цитированную в работе¹⁴⁴ литературу). Установлено, что активным является (*R*)-энантиомер **92**, первая стадия синтеза которого — CBS-восстановление β -хлорпропиофенона.¹⁴³



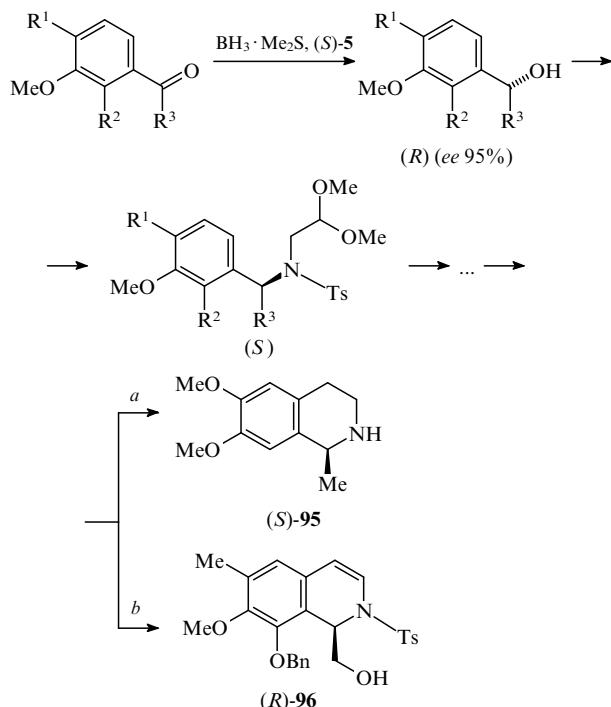
Усовершенствованный метод синтеза (*R*)-флуоксетина **92** и его главного метаболита (*R*)-норфлуоксетина **93** (выделен в виде D-тарtrate) включает стадии CBS-восстановления, перегруппировки Гофмана под действием диацетоксидобензола и расщепления промежуточного циклического карбамата **94** (схема 5).¹⁴⁴

Схема 5



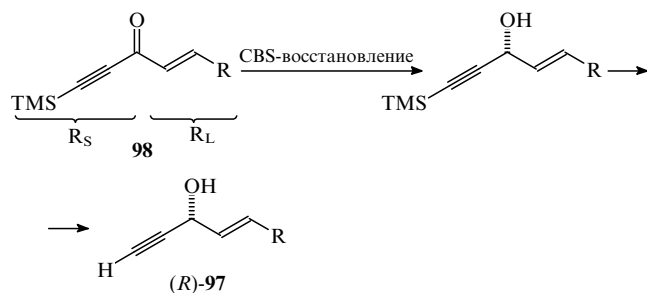
Каталитическое CBS-восстановление было использовано Кауфманом для синтеза хиральных 1,2,3,4-тетрагидро- и 1,2-дигидроизохинолинов: (*S*)-(-)-сальсолидина (**95**)¹⁴⁵ и интермедиата (*R*)-**96**, применяемого в синтезе антагониста β -адренорецепторов МУ336-а (схема 6).¹⁰²

Схема 6



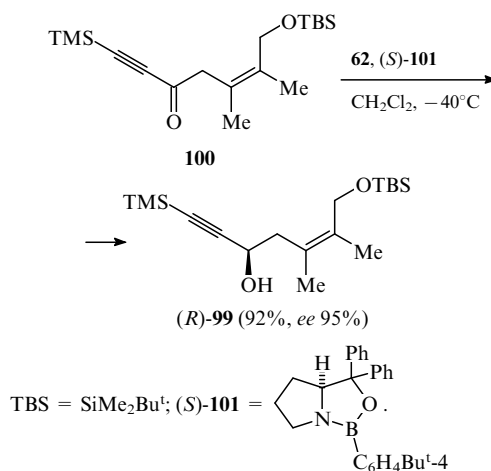
a — $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$;
b — $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{OBn}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{OBn}$.

Описан стереоселективный (*ee* 94%) синтез (3*R*,4*E*)-19-метилэйкоз-4-ен-1-ин-3-ола (**97**) (метаболита из морской губки *Cribrochalina vasculum*), обладающего иммуносупрессивным и противоопухолевым действием.¹⁴⁶ Данный пример интересен тем, что в молекуле исходного соединения **98** одновременно присутствуют связи $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}\equiv\text{C}$. В этом случае роль малого заместителя R_S выполняет ацетиленовый фрагмент. В качестве восстановителя используют комплекс боран – диметилсульфид (ТГФ, 0°C), а в качестве катализаторов — (*R*)-**5** или (*R*)-**48** ($R = \text{Me}$).

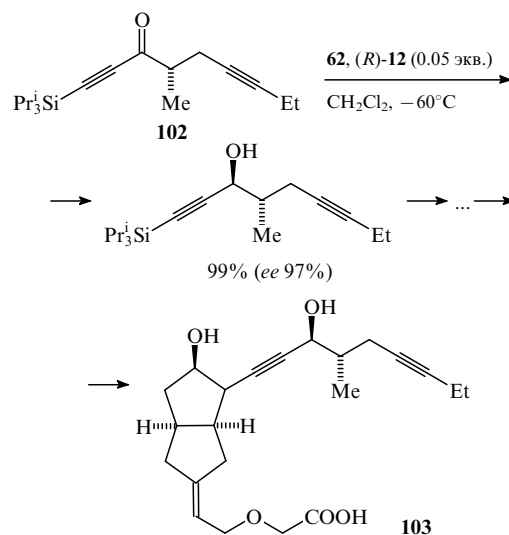


$R = (\text{CH}_2)_{13}\text{Pr}^i$, $\text{TMS} = \text{SiMe}_3$.

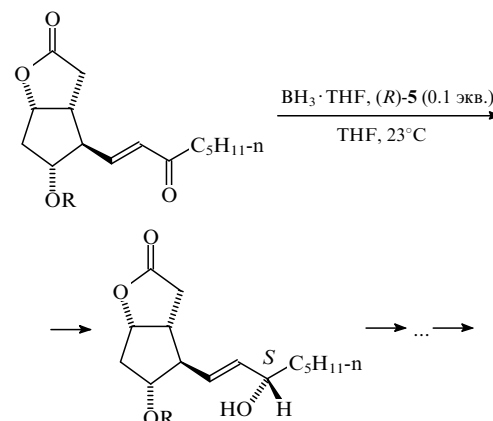
Ключевой синтон (*R*)-**99**, используемый в синтезе никандренонов, был получен в результате CBS-восстановления кетон **100** с помощью катализатора (*S*)-**101**.¹⁴⁷

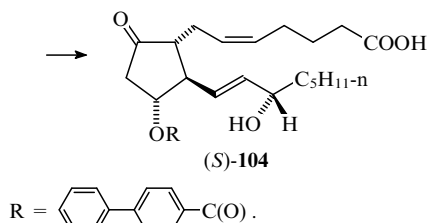


Мягкие условия проведения CBS-восстановления обеспечили широкое применение этого метода в химии простагландинов. Так, энантиоселективное каталитическое восстановление диинона **102** катехолбораном (**62**) было применено для синтеза ω -цепи орально активного кикапроста **103** — метаболически стабильного аналога простагландина I_2 .⁵



Аналогично осуществляют стереоселективное введение гидроксигруппы к атому C(15) при получении защищенного простагландина PGE_2 **104** (отношение (*S*):(*R*) $\approx 10:1$).¹³



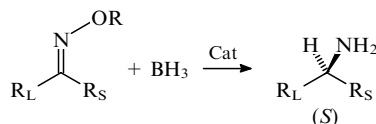


Другие примеры синтеза биологически активных и природных веществ энантиоселективным восстановлением карбонильных соединений можно найти в обзорах^{5,6}.

Из сказанного выше следует, что CBS-восстановление прохиральных кетонов имеет следующие преимущества перед другими методами восстановления: универсальность (возможность восстановления разных типов карбонильных соединений), предсказуемая стереохимия образующегося спирта, относительная доступность катализатора в любой из энантиомерных форм, легкая регенерация аминспирта — предшественника катализатора, экономичность процесса, высокие выходы и относительная простота эксперимента.

III. Восстановление оксимов и иминов

Неослабевающий интерес исследователей к оптически активным аминам связан с их широким практическим применением: они используются для разделения энантиомеров,¹⁴⁸ для получения лекарственных препаратов¹⁴⁹ и как вспомогательные реагенты в асимметрическом синтезе и катализе.¹⁵⁰ Поэтому неудивительно, что была предпринята попытка распространить методику энантиоселективного восстановления кетонов с участием хиральных оксазаборолитинов на синтез оптически активных аминов. В качестве исходных соединений были использованы эфиры оксимов.^{10,151}



$R = \text{Me, Et, Bn, SiMe}_3$; $R_L = \text{Ph, 1(2)-нафтил}$; $R_S = \text{Me, Alk}$.

В целом выходы продуктов и стереоселективность процесса восстановления эфиров оксимов ниже, чем кетонов.[¶]

Отметим отличия в условиях синтеза оптически активных спиртов и аминов.

Во-первых, при синтезе аминов в реакцию необходимо вводить только индивидуальные геометрические изомеры оксимов, поскольку стереохимия конечного продукта (амин) зависит от конфигурации взятого предшественника (например, из *E*-изомера оксима при небольших по размеру R_L и R_S обычно образуется (*S*)-энантиомер амина).^{2,152} Во-вторых, для увеличения эффективности каталитического процесса (для достижения высокой величины *ee*) обычно требуется увеличивать время реакции до 20–70 ч и брать эквивалентное количество 1,3,2-оксазаборолитина¹⁵³ (известно лишь несколько примеров эффективных каталитических процессов^{154,155}). В-третьих, в случае эфиров оксимов величина *ee* продукта сильно зависит от характера замести-

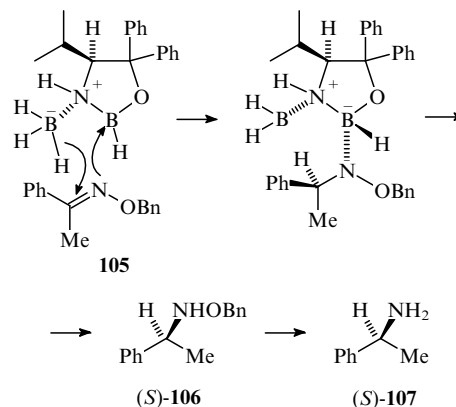
¶ Первоначальные методики^{10,151} в дальнейшем были усовершенствованы, и в настоящее время появилась возможность получать замещенные (*S*)-1-фенилэтиламины с *ee* 90–99% в полупрепаративных количествах.¹⁵² Таким образом, энантиоселективное восстановление эфиров оксимов и иминов боранами в присутствии хиральных 1,3,2-оксазаборолитинов — один из самых эффективных методов синтеза оптически активных аминов.

теля R (незамещенные по атому кислорода оксими восстанавливаются неселективно (*ee* 0.6%), наилучшие результаты достигаются при $R = \text{Me}$ или CH_2Ph) и от типа взятого катализатора.^{10,75}

Обычно на 0.8–1 экв. эфира оксима берут 2 экв. борана и 1 экв. катализатора (2,^{151–153} 3^{151,153} или 1,3,2-оксазаборолитина на основе норэфедрина¹⁵²),[†] реакцию ведут в ТГФ при 30°C в течение 24 ч.

Рассмотрим механизм восстановления эфиров оксимов (схема 7).¹⁵²

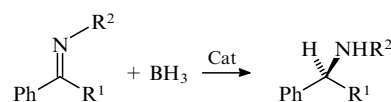
Схема 7



Как было показано выше (при рассмотрении модели Кори для кетонов,⁵ см. раздел II), присоединение борана к хиральному 1,3,2-оксазаборолитину 2 происходит со стороны, противоположной изопропильной группе. Атом азота *E*-изомера эфира оксима свободной электронной парой координирует эндоциклический атом бора, в результате чего образуется шестичленное переходное состояние 105, в котором более объемный фенильный радикал оксима занимает экваториальное положение. Последующий стереоселективный перенос гидрид-иона приводит к образованию защищенного (*S*)-гидроксиламина 106, который восстанавливается до *S*-энантиомера амина 107. В ряде случаев гидроксиламинами (*S*)-106 были выделены наряду с аминами (*S*)-107.¹⁵²

Несколько по-иному, но по сути так же, объясняет образование (*S*)-энантиомера Итсуну.¹⁵⁶ Он отмечает, что стерические взаимодействия между *O*-бензильной группой и находящейся в *транс*-положении к ней фенильной группой являются решающим фактором стереоселективности (энантиоселективное восстановление эфиров кетоксимов твердофазными реагентами^{157,158} будет рассмотрено в разделе V).

Аналогично протекает восстановление иминов.



$R^1 = \text{Me, Et, Pr}^i$; $R^2 = \text{Ph, Bn, Alk}$.

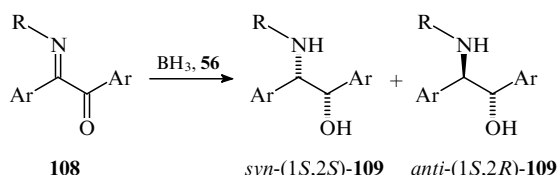
Лучше всего восстанавливаются имины с $R^2 = \text{Ph}$ (выходы соответствующих аминов 96–98%, *ee* 71–88%).^{153,159} Несколько хуже восстанавливаются *N*-алкилетимины (*ee* 46–52%), а селективность восстановления иминов на основе диалкилкетонов совсем низкая (*ee* 7.4–24%).¹⁵³ Увеличение объема радикала R^1 также приводит к увеличению *ee*.

О влиянии структуры катализатора на ход восстановления эфиров оксимов и иминов свидетельствуют данные

† В работе¹⁵² описаны экспериментальные приемы регенерации катализатора 2 в виде солянокислой соли.

работы⁷⁵. Показано, что в присутствии *N*-арилсульфонированного 1,3,2-оксазаборолитина **58** восстановление *O*-метилоксима ацетофенона одним эквивалентом $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ до 1-фенилэтиламина завершается образованием либо (*S*)-, либо (*R*)-энантиомера в зависимости от природы заместителей в соединении **58**. Так, при $\text{Ar} = \text{Tol-}p$, $\text{R} = \text{H}$ образуется (*S*)-энантиомер (выход 61%, *ee* 84%), а при $\text{Ar} = 1$ -нафтил, $\text{R} = \text{H}$ — (*R*)-1-фенилэтиламин (выход 31%, *ee* 84%).⁷⁵ Это яркий пример обращения стереоселективности при замене заместителя в арилсульфонильной группе с толильного на нафтильный. Аналогичная зависимость наблюдается и при восстановлении прохиральных кетонов.⁷⁵

Изучена также возможность получения хиральных аминоспиртов, являющихся ценными полупродуктами в асимметрическом синтезе, путем диастереоселективного восстановления оксоимин и *O*-эфиров α -оксооксимов.^{154, 160–163} В первоначальных опытах энантиоселективность и диастереоселективность были низкими.¹⁶⁰ Так, восстановление оксоимина **108** ($\text{R} = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = \text{Ph}$) бораном $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ в присутствии 0.2 экв. катализатора **56** ($\text{R} = \text{H}$) (см. табл. 1) приводило с выходом 88% к смеси *syn*-(1*S*,2*S*)- и *anti*-(1*S*,2*R*)-изомеров **109** в соотношении 58:42 с энантиомерной чистотой продуктов < 14%.¹⁶²

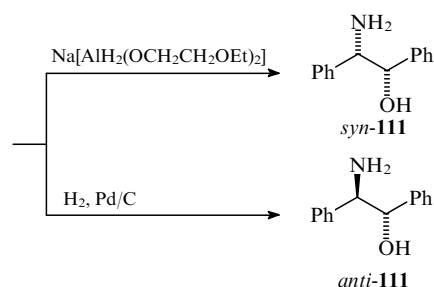


$\text{R} = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, BnO , $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$;

$\text{Ar} = \text{Ph}$, $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, 2-фурил.

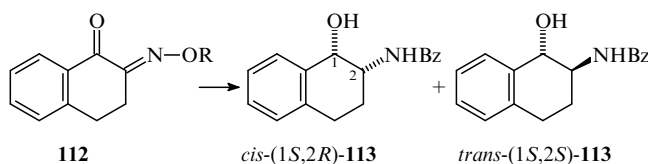
При переходе от α -оксоимин ($\text{R} = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) к эфирам α -оксооксимов ($\text{R} = \text{OBn}$) стереоселективность повышалась: энантиомерная чистота целевого продукта достигала 88%. При использовании 1 экв. катализатора **56** и добавлении $\text{Al}(\text{OPr}^i)_3$ энантиоселективность возрастала до 90%, однако диастереоселективность не повышалась (отношение *syn*:*anti* = 47:53). Авторами был сделан вывод, что в данных условиях после каталитического восстановления кетогруппы происходило неселективное восстановление оксимной группы бораном.¹⁶² Процесс осложнялся образованием побочного 1,3,2-оксазаборолитина (из BH_3 и возникающего аминоспирта), неселективно катализирующего процесс восстановления.¹⁶⁰

Экспериментально было установлено, что кето-группа восстанавливается легче оксимной.^{154, 160} Для увеличения стереоселективности проводили поэтапное восстановление с оптимальным подбором условий на каждой стадии.^{162, 163} Восстановление эфира оксооксима **108** ($\text{R} = \text{OBn}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$) в присутствии 1 экв. катализатора **56** ($\text{R} = \text{H}$) при комнатной температуре приводило к (*S*)-гидроксиоксиму **110** с выходом 78% и *ee* 98%.¹⁶²



Последующее восстановление оксимной функции проводили без участия 1,3,2-оксазаборолитина. *syn*-Изомер **111** получали действием на соединение **110** комплексного гидрида $\text{Na}[\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt})_2]$, а *анти*-изомер **111** — каталитическим восстановлением соединения **110** водородом в присутствии 10% Pd/C .^{162, 163}

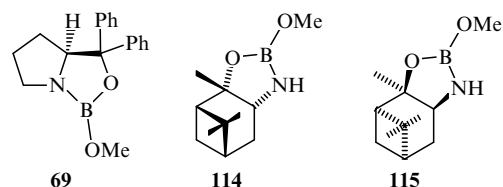
При восстановлении эфиров циклических α -оксооксимов **112** преимущественно образуются *цис*-аминоспирты *cis*-(1*S*,2*R*)-**113**: отношение *цис*:*транс* = 10:1 (при $\text{R} = \text{Bu}^t\text{Ph}_2\text{Si}$, *ee* 96%, после перекристаллизации *ee* > 99%),¹⁵⁴ или 9:1 (при $\text{R} = \text{CPh}_3$, *ee* 90%).¹⁶⁰



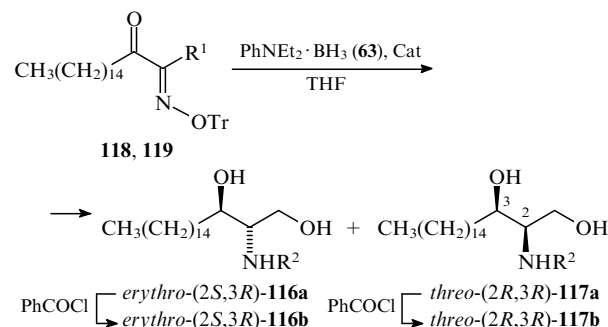
$\text{R} = \text{Bu}^t\text{Ph}_2\text{Si}$, Ph_3C .

Восстановление соединений **112** с менее объемными группами в эфирном остатке происходит с меньшей стереоселективностью.

Описано восстановление эфиров кетоксимов комплексом борана с диметилсульфидом в присутствии хиральных 1,3,2-оксазаборолитинов **69**, **114**, **115**, синтезированных из триметилбората и соответствующих спиртов.¹⁶⁰



Другим подходом к увеличению стереоселективности восстановления α -кетоксимов является введение в оксими объемной *O*-триметилсилильной (*Tr*) группы.^{160, 161} Этот подход был применен в диастереоселективном синтезе сфинганина (дигидросфингозина).¹⁶¹

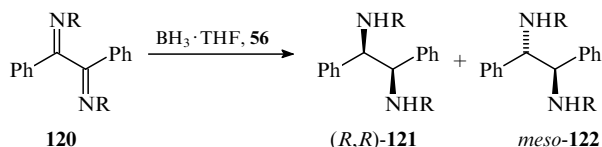


$\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ (**118**), $\text{CH}_2\text{OSiMe}_2\text{Bu}^t$ (**119**); $\text{R}^2 = \text{H}$ (**116a**, **117a**), PhCO (**116b**, **117b**); Cat = **69**, **114**, **115**.

В зависимости от взятого субстрата, катализатора и условий восстановления можно получать либо *эритро*-(2*S*,3*R*)-изомер **116**, либо *трео*-(2*R*,3*R*)-изомер **117** (природный сфингозин имеет *эритро*-(2*S*,3*R*)-конфигурацию). Эти превращения — характерный пример так называемого «контроля субстратом».

Субстрат	Катализатор	Восстановитель	Отношение <i>эритро</i> : <i>трео</i>	<i>ee</i> , %
118	69	63	13:87	89 (<i>threo</i>)
119	115	63 + BH ₃ ·SMe ₂	98:2	97 (<i>erythro</i>)

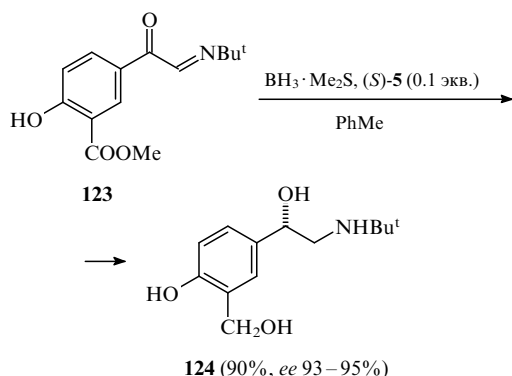
Описано каталитическое восстановление дииминов типа **120**, идущее с 0.05 экв. катализатора **56** и дающее замещенные (*R,R*)-1,2-дифенилэтилендиамин с *ee* 99%, соотношение (*R,R*)-**121**:*meso*-**122** = 95:5.¹⁵⁵



R = *p*-MeOC₆H₄.

Попытка восстановления 1,2-диоксимов этим методом оказалась неудачной.¹⁵⁵

Восстановление α-кетоимина **123** — ключевая стадия в синтезе β-блокатора (*S*)-альбутерола (**124**).¹⁶⁴



Несмотря на ряд успехов, в области восстановления иминов и эфиров оксимов выявлен ряд ограничений. Так, пока не найдено 1,3,2-оксаборолидина, способного эффективно катализировать восстановление 3,4-дигидроизохинолинов и карболинов.² Практически отсутствуют публикации, посвященные масштабному полупромышленному синтезу хиральных аминов, весьма необходимых для получения ряда лекарственных препаратов (α- и β-адреноблокаторов, антидепрессантов и др.).¹⁴⁹

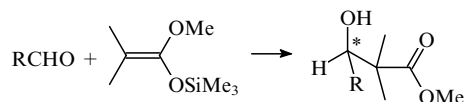
IV. Применение 1,3,2-оксаборолидинов в других реакциях

Кроме процессов восстановления кетонов, иминов и оксимов, хиральные 1,3,2-оксаборолидины используются и в других областях синтетической органической химии. В обзорной работе¹⁶⁵ рассмотрены отдельные примеры применения этих катализаторов в реакциях Дильса–Альдера, альдольной конденсации и некоторых других, однако в ней рассмотрены статьи, опубликованные до 1991 г., поэтому мы сочли необходимым систематизировать литературные данные, появившиеся в последние 10 лет.

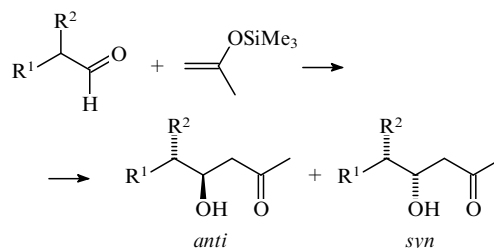
1. Альдольная конденсация

В конце двадцатого века усилия многих химиков были направлены на разработку методов энантиоселективной и диастереоселективной альдольной конденсации^{166–168} ввиду универсальности этой реакции и широкой применимости ее в синтезе природных соединений, в частности в синтезе макролидных антибиотиков.

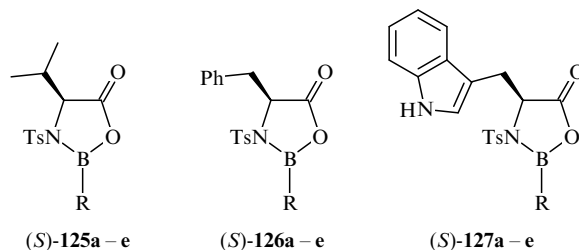
Так, альдольная конденсация альдегидов с силиловыми эфирами енолов или силилацетальными кетенов, катализируемая кислотами Льюиса (реакция Мукаймы),^{169–171} может быть реализована в асимметрическом варианте.¹⁷²



Если вводимый в реакцию альдегид имеет хиральный α-атом углерода, то продукт конденсации будет иметь уже два хиральных центра.^{172, 173}

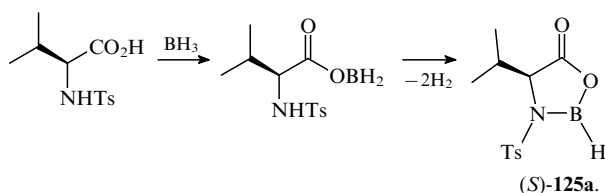


В общем случае образуется смесь диастереомеров. Недавно появилось сообщение¹⁷⁴ о возможности эффективного управления *син*- и *анти*-селективностью путем изменения пространственного строения катализатора (последний берут в количестве не более 20 мол.%). Оказалось, что подобрав правильный катализатор (с учетом природы заместителей R¹ и R² в исходном альдегиде), можно добиться высокой энантиоселективности (*син*:*анти* > 98:2).^{175, 176} Такой тип реакции можно отнести к «каталитически контролируемым».¹⁷² (Не все рассматриваемые в данном разделе реакции можно проводить в условиях «каталитического контроля»; зачастую приходится брать эквимольное количество катализатора.) Диастереомер, образующийся в меньшем количестве, легко отделяется хроматографией.¹⁷² Подходящими катализаторами для таких превращений оказались хиральные *N*-ацил- и *N*-тозил-1,3,2-оксаборолидин-5-оны. Использовать эти соединения в качестве катализаторов предложили практически одновременно несколько исследователей: Кори,^{177, 178} Ямамото,¹⁷⁹ Хэлмчен^{180, 181} и Масамуне.¹⁸² Чаще всего применяют катализаторы на основе природных (*S*)-энантиомеров аминокислот: **125a–e**,^{172, 183} **126a–e**,¹⁸⁴ **127a–e**.¹⁸⁵

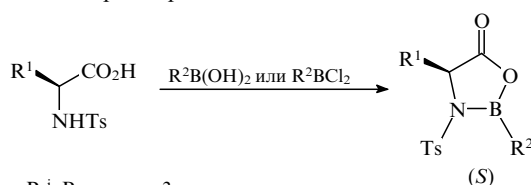


R = H (**a**), Me (**b**), Bu (**c**), Ph (**d**), 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (**e**).

Соединения **125a**, **126a** и **127a** были получены действием борана на соответствующую *N*-тозилрованную аминокислоту.¹⁸⁶ Например,



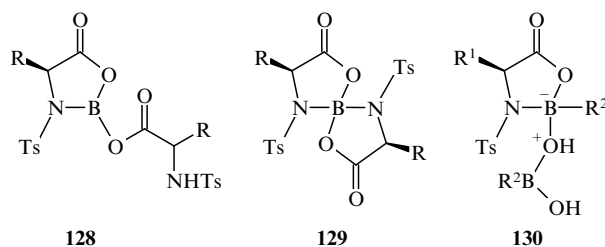
Для синтеза соединений **125b–e**, **126b–e** и **127b–e** со связью B–Alk или B–Ag вместо BH₃ использовали эфиры алкил- или арилбороновой кислоты.^{184, 185}



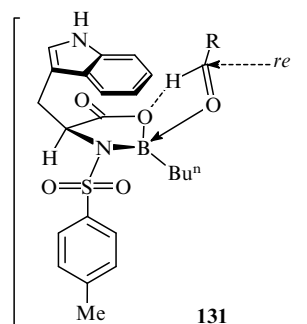
R¹ = Prⁱ, Bn, индол-3-илметил;

R² = Me, Bu, Ph, 3,5-(CF₃)₂C₆H₃, CH₂Bn.

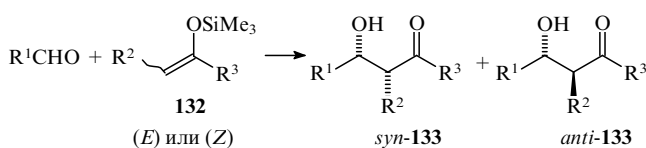
С помощью метода масс-спектрометрии отрицательных ионов^{186, 187} установлено, что эта реакция сопровождается образованием ряда побочных продуктов **128** и **129** (при R = H) или **130** (при R¹, R² = Alk, Ar).



Методами квантовой химии изучены аддукты, образующиеся при координации формальдегида с *N*-тозил-1,3,2-оксазаборолитин-5-онами,^{183, 188} и вычислены их энергии образования.¹⁸⁹ В результате расчетов было подтверждено высказанное ранее предположение¹⁹⁰ о возможности образования в них связей B–O···H–C и B···O=C. Структура аддуктов альдегидов с *N*-тозил-1,3,2-оксазаборолитин-5-онами окончательно прояснилась лишь после выхода в свет работы Кори,¹⁹¹ посвященной анализу данных рентгеноструктурных исследований некоторых стабильных аддуктов, в которых подтверждено наличие водородной связи B–O···H–C между атомом кислорода 1,3,2-оксазаборолитинового цикла и атомом водорода альдегидной группы. По мнению Кори и соавт.,¹⁹¹ образование такой нетривиальной водородной связи становится возможным вследствие увеличения кислотности атома водорода группы H–C(O) после координации атома кислорода этой группы по атому бора. Эта водородная связь является организующим элементом жесткой структуры **131**, образующейся при *re*-фронтальной атаке нуклеофила и управляющей энантиоселективностью катализируемых 1,3,2-оксазаборолитинами (в данном случае, соединением **127c**) реакций альдольной конденсации и Дильса–Альдера (см. ниже).¹⁹¹



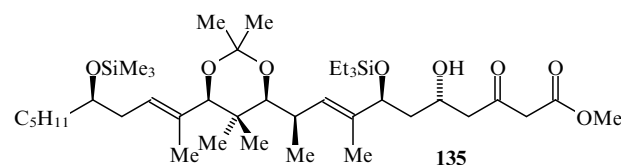
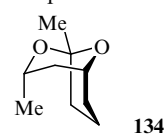
В работе¹⁸⁵ рассмотрены также другие примеры альдольной конденсации по Мукайме ряда альдегидов R¹CHO (R¹ = Ph, Prⁿ, Prⁱ, PhC≡C) с (*Z*)- и (*E*)-силиленольными эфирами **132**.



R¹ = Ph, Prⁿ, Prⁱ, PhC≡C; R² = Me, R³ = Ph, R²–R³ = (CH₂)₄.

В соответствии с моделью переходного состояния **131** в реакции наблюдалось преимущественное образование *син*-изомеров **133**. Так, при конденсации бензальдегида с триметилсилилоксициклогексеном (R²–R³ = (CH₂)₄, *E*-изомер) в присутствии катализатора **127e** соотношение продуктов *syn*-**133**:*anti*-**133** составило 78 : 22 при общем выходе 99% (*ee* соединения *syn*-**133** 89%),¹⁸⁵ а при конденсации пропаналь с (*Z*)-изомером триметилсилилового эфира **132** (R² = Me, R³ = Ph) — > 99 : 1 при общем выходе 99% (*ee* соединения *syn*-**133** > 99%). Реакции проводили в пропионитриле при –78°C в течение 12 ч в присутствии 5–10 мол.% катализаторов **127a–e** (самую высокую эффективность показал катализатор **127e**).

Киёока с соавт.^{172, 192–204} всесторонне изучил катализируемую 1,3,2-оксазаборолитин-5-онами реакцию Мукаймы и применил данную методологию к синтезу бициклических ацеталей (например, соединения **134**)¹⁹⁵ и ряда природных соединений (например, соединения **135** — предшественника макролида акутифицина — ключевого интермедиата полиенового макролида филипина и непротеиногенной *N*-бензил-оксикарбонилгалактиновой кислоты).^{201, 205–207}



Реакции проводили в присутствии стехиометрических количеств 1,3,2-оксазаборолитина (*S*)-**125a** и его (*R*)-энантиомера (схемы 8 и 9).

Схема 8

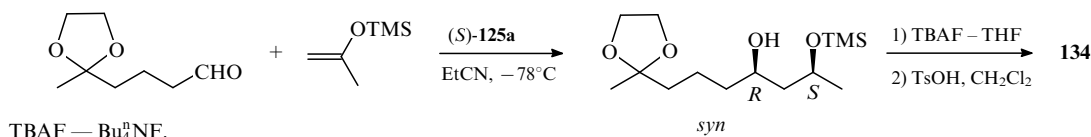
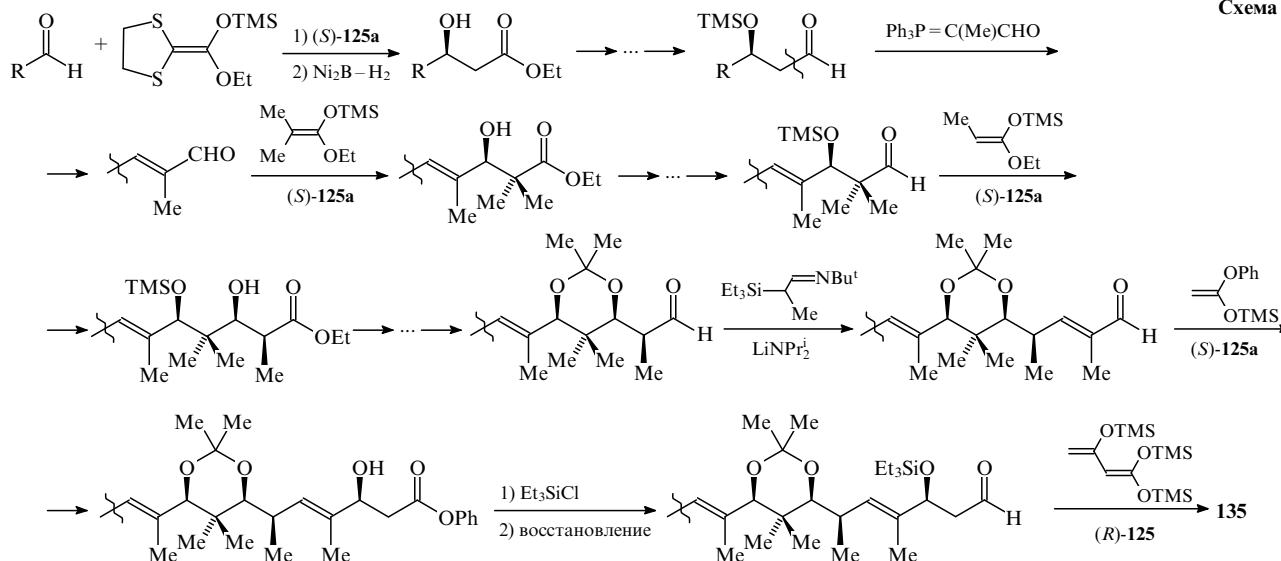


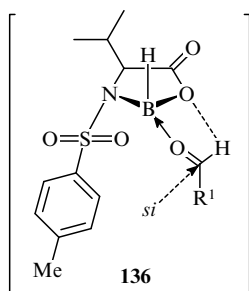
Схема 9



R = CH₃(CH₂)₄.

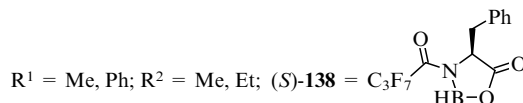
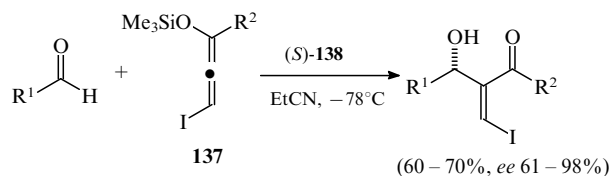
В многостадийном синтезе соединения **135** (схема 9) три альдольные конденсации осуществляли в присутствии катализатора *(S)*-**125a**, а последнюю конденсацию — в присутствии *(R)*-**125a**, что обеспечивало необходимую ориентацию асимметрических центров в молекуле **135**.

Было найдено, что относительная конфигурация стереоцентров контролируется стереохимией оксазаборолитина и практически не зависит от природы субстрата. Согласно Кори,¹⁹¹ переходный комплекс **136** в реакции Мукаймы, катализируемой соединением *(S)*-**125a**, имеет строение, отличное от строения комплекса **131**. В этом случае реализуется *si*-фронтальная атака нуклеофила и образуются преимущественно *анти*-изомеры.

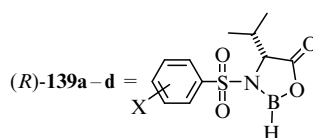
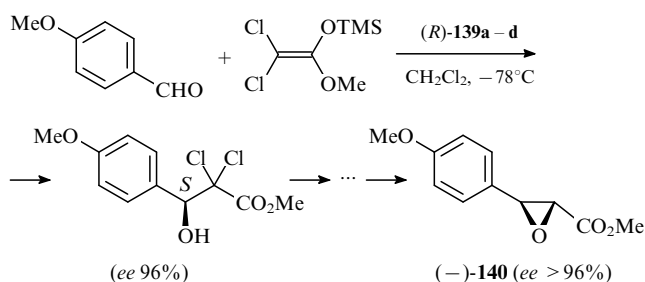


Соотношение *анти*:*син* варьирует от 2:1 до 10:1 (при использовании *(R)*-**125a** образуются преимущественно *син*-изомеры).^{172, 204} В комплексе **136** изопропильная группа находится в *транс*-положении к тозилльной группе и в *цис*-положении к связи В—Н; возникающая водородная связь С—Н...О—В фиксирует присоединение альдегида к катализатору **125a**, обеспечивая высокую диастереоселективность его конденсации с силиленольными эфирами.

В качестве катализатора энантиоселективной альдольной конденсации силилового эфира **137** был использован 1,3,2-оксазаборолитин **138** в количестве 0.2 экв.²⁰⁸



Реакция Мукаймы в присутствии хиральных 1,3,2-оксазаборолитин-5-онов **139a–d** применяется для получения (2*R*,3*S*)-3-(4-метоксифенил)глицидата **140** — ключевого интермедиата в синтезе антагониста кальция — дилтиазема.²⁰⁹



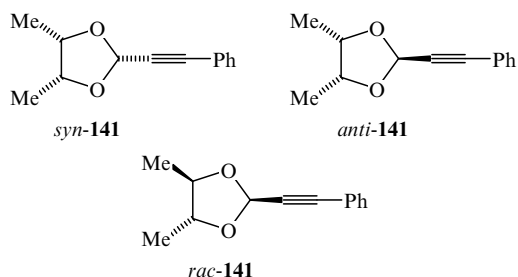
(X = *p*-Me (**a**), *o*-NO₂ (**b**), *p*-NO₂ (**c**), *p*-OMe (**d**)).

2. Энантиоселективное раскрытие диоксоланового кольца

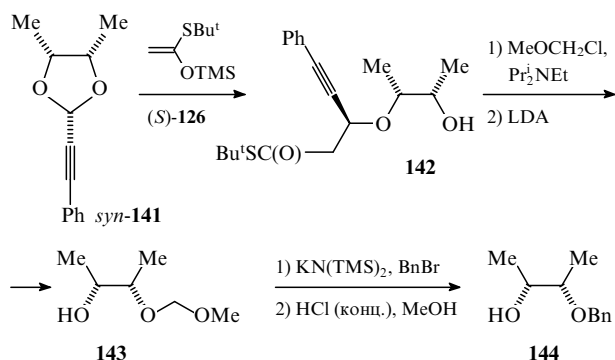
Десимметризации *мезо*-1,2-диолюв путем асимметрического раскрытия цикла 1,3-диоксоланов и других циклических ацеталей под действием хиральных 1,3,2-оксазаборолитин-5-

онов посвящено несколько работ Харады и соавт.^{210–215} В этих реакциях 1,3,2-оксаборолидин-5-он (например, (*S*)-**126**) играет роль стереодифференцирующего агента по отношению к энантиотопным атомам кислорода в циклическом ацетале. Он координируется преимущественно одним из них. При действии на такой комплекс нуклеофила происходит раскрытие диоксоланового цикла.

Если взять продажный 2,3-бутандиол, состоящий из смеси *мезо*- и *dl*-изомеров в соотношении ~2:1, и подействовать на него 3-фенилпропином, то в результате ацетализации с выходом 68% образуется смесь изомеров 2-фенилэтинил-1,3-диоксолана — *syn*-**141**, *anti*-**141** и *rac*-**141** в соотношении 63:3:34.²¹⁰

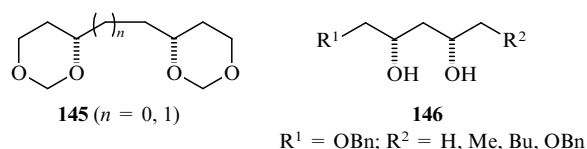


При действии на эту смесь $\text{Me}_2\text{C}=\text{C}(\text{SBu}^t)\text{OSiMe}_3$ в присутствии 10 мол.% катализатора (*S*)-**126** при -78°C происходит расщепление ацетального цикла *syn*-**141** с образованием продукта **142** с выходом 64% и *ee* 96% (диастереомерный ацеталь *anti*-**141** в этих условиях не расщепляется).[‡] После окончания реакции выделяют смесь *anti*-**141** и *rac*-**141** (7:93).



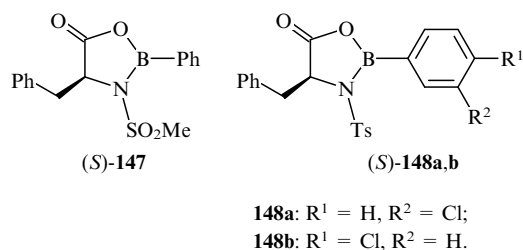
Таким образом, из рацемической смеси *мезо*- и *dl*-форм бутандиола можно получить производные оптически активных диолов **143** и **144**.²¹⁰ Такая десимметризация *мезо*-ацеталей, несомненно, полезна, поскольку разнообразные 1,2-диолы легко доступны в виде смеси *мезо*- и *dl*-форм (например, они могут быть получены восстановительной димеризацией альдегидов под действием SmI_2).²¹⁰

Описана также десимметризация бисацеталей **145**²¹² и диолов **146**.²¹³



[‡] Фенилэтинильный заместитель оказался подходящей функциональной группой, позволяющей проводить все превращения с наибольшим оптическим выходом.

В качестве катализаторов помимо (*S*)-**126** можно использовать также (*S*)-**147** и (*S*)-**148a,b**.^{212, 214}

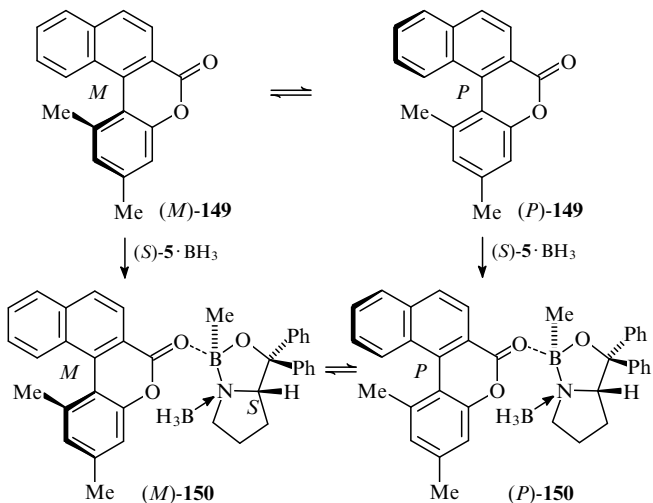


Все эти катализаторы играют роль контактных ионных пар в процессе энантиодифференцирующей координации ацеталей с хиральными замещенными 1,3,2-оксаборолидин-5-онами.²¹⁵

3. Атропоселективное раскрытие лактонного цикла

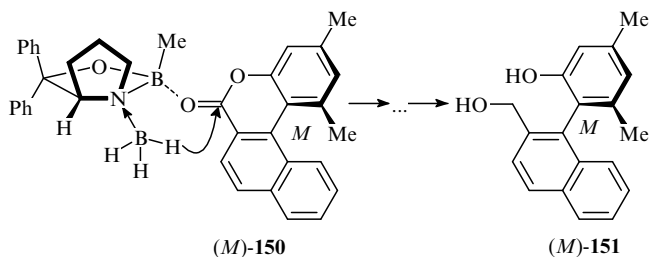
При разработке методов синтеза природных нафтилтетрагидроизохинолиновых алкалоидов Брингманом и соавт.^{216–221} было предложено использовать атропоселективное раскрытие лактонного цикла 1,3-диметилбензо[*b*]-нафто[1,2-*d*]пиран-6-она (**149**). Это эффективный метод образования атропоизомеров.

Первоначально было изучено атропоселективное восстановление лактона **149** комплексом (*S*)-**5**· BH_3 .^{216–218} Данный лактон существует в виде двух форм (*P*)-**149** и (*M*)-**149** (см.[§]), которые являются конфигурационно нестабильными и легко переходят друг в друга. С катализатором (*S*)-**5**· BH_3 эти формы образуют комплексы (*P*)-**150** и (*M*)-**150** соответственно.

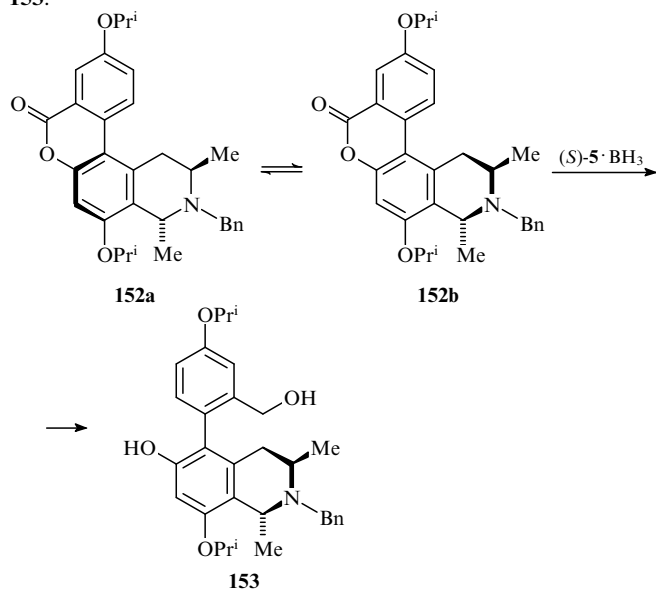


Экспериментально показано, что в силу особенностей пространственного строения комплекса (*M*)-**150** только в нем при температуре -78°C осуществляется энантиоселективный гидридный перенос с последующим образованием соединения (*M*)-**151**. Изомерный комплекс (*P*)-**150** в этих условиях не восстанавливается; он сначала превращается в (*M*)-**150** и далее в (*M*)-**151**. Таким образом, происходит кинетическое разделение двух атропоизомеров с превращением их в один и тот же продукт (*M*)-**151** с *ee* 97%.^{216–218}

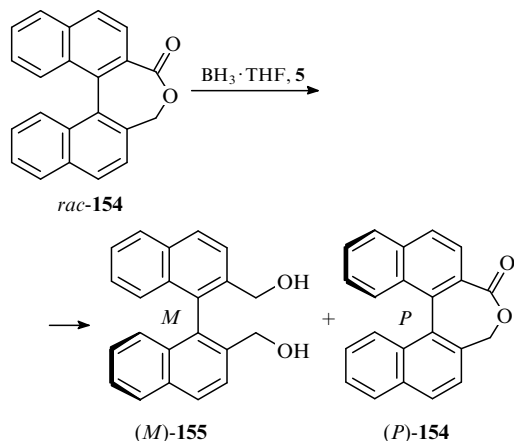
[§] (*P*)- и (*M*)-Номенклатура атропозатрудненных биариллов приведена в работе²²².



Разработанная методология была использована Брингманом для полного синтеза нафтилизохинолиновых алкалоидов корупенсаминов. В качестве исходных соединений была взята смесь лактонов **152a** и **152b** (отношение **152a** : **152b** = 4 : 96), которая в результате кинетического расщепления при восстановлении дает ключевой интермедиат **153**.²¹⁹



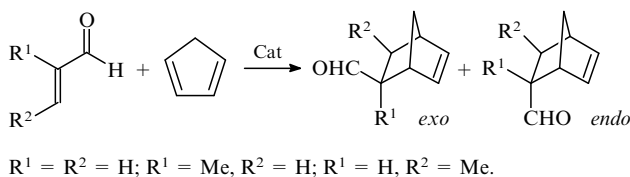
Аналогично с высокой энантиоселективностью ($k_{\text{отн}} = 50$) идет восстановление рацемического лактона **154**.²²⁰ Как и в случае соединения **149**, восстанавливается только (*M*)-изомер, при этом конфигурационно стабильный изомер (*P*)-**154** остается в реакционной смеси и может быть отделен. Авторы разработали методику, которая позволяет при конверсии ~33% разделять продукт (*M*)-**155** и исходный (*P*)-**154** с выходами 33% и 30% и *ee* 93% и 95% соответственно.²²⁰ После разделения энантиомер (*P*)-**154** можно восстановить LiAlH_4 до (*P*)-**155**. Таким образом, данное превращение позволяет получать оба энантиомера 2,2'-дигидроксиметил-1,1'-бинафтила **155**.



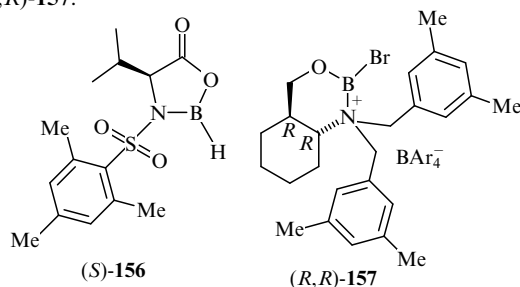
Процессы, описанные в данном разделе, изучались также квантово-химическими методами.^{218, 221}

4. Реакции циклоприсоединения

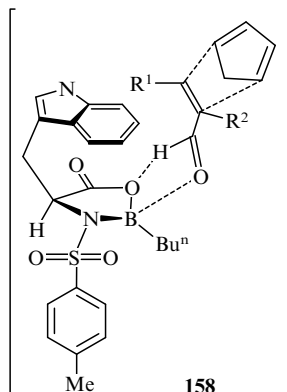
Реакция Дильса–Альдера — одна из самых востребованных в органическом синтезе. Известно, что кислоты Льюиса, образуя комплексы по атому кислорода карбонильной группы диенофила, увеличивают его электрофильность и облегчают реакцию. В связи с этим логичной кажется идея управления энантиоселективностью реакции Дильса–Альдера с помощью хиральных 1,3,2-оксаборолидинов. В одной из первых работ,¹⁸⁴ посвященной использованию 1,3,2-оксаборолидинов в реакции Дильса–Альдера, были изучены модельные реакции акролеина, метакролеина и кротонового альдегида с цикlopentadiеном.



Для метакролеина ($R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$) соотношение *экзо* : *эндо* составило 99 : 1 (*ee* *экзо*-изомера 86%), для кротонового альдегида ($R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$) — 7 : 93 (*ee* *эндо*-изомера 59%). Катализаторами этих реакций служили соединения (*S*)-**125a** и (*S*)-**156**. Наилучшие результаты получены при использовании пространственно затрудненного катализатора (*S*)-**156**. Кори предложил применять при проведении реакций Дильса–Альдера катализаторы (*S*)-**127a–c**¹⁸¹ и (*R,R*)-**157**.²²³

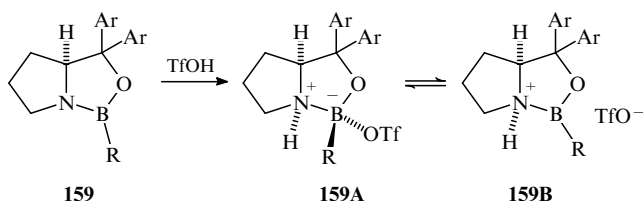


Выше отмечалось, что высокая энантио- и диастереоселективность альдольных конденсаций по Мукаме объясняется комплексообразованием 1,3,2-оксаборолидин-5-онов с альдегидами, а также образованием прочной внутримолекулярной водородной связи $\text{C}—\text{H} \cdots \text{O}—\text{B}$.¹⁹¹ Подобная картина наблюдается и для реакции альдегидов $\text{R}^2\text{CH}=\text{CR}^1\text{CHO}$ с цикlopentadiеном в присутствии катализатора (*S*)-**127c** (в этом случае образуется интермедиат **158**, строение которого близко к строению интермедиата **131**).



Структура комплекса **158** определяет регио- и стереоселективность реакции Дильса–Альдера.

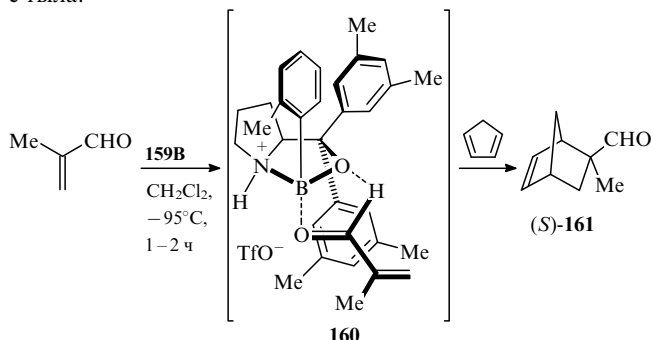
Повышение льюисовской кислотности катализатора приводит к увеличению стабильности комплекса 1,3,2-оксазаборолитин–альдегид, что повышает энантиоселективность реакции. Недавно Кори показал,²²⁴ что к такому эффекту может привести добавка к реакционной смеси 1 экв. $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (TfOH).



R = Me, Bu, Ph, 2-MeC₆H₄, 1-нафтил;
Ar = Ph, 2-нафтил, 3,5-Me₂C₆H₃.

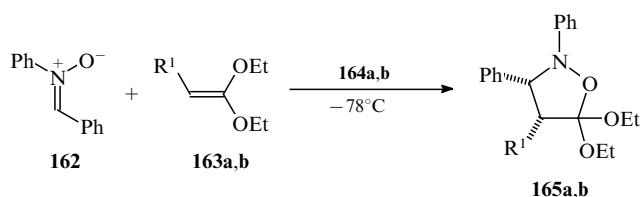
При -78°C в присутствии TfOH в растворе методом ЯМР ^1H удалось обнаружить две формы катализатора **159** — А и В, — находящиеся в равновесии.²²⁴

Координация электронодефицитного метакролеина в комплексе **160** происходит таким образом, что становится возможным его донорно-акцепторное π – π -взаимодействие с π -электронами ароматического кольца Ag-заместителя, находящегося в *цис*-положении у атома C(5) 1,3,2-оксазаборолитина **159**.²²⁴ Это приводит к повышению энантиоселективности реакции. Так, объемная 3,5-диметилфенильная группа (Ar-заместитель) эффективно экранирует атаку еналя с тыла.



Было установлено, что для достижения хороших результатов достаточно добавить 6 мол.% TfOH. Выходы продуктов **161** — 73–98%, отношение *экзо*:*эндо* — от 83:17 до 93:7, *ee* — 75–91%. Наилучший результат достигнут при использовании катализатора **159** с R = 2-MeC₆H₄ и Ar = 3,5-Me₂C₆H₃. В этом случае выход продукта **161** составил 99%, *ee* 96%, отношение *экзо*:*эндо* = 89:11. В присутствии пространственно затрудненных катализаторов **159** (R = 2-PrⁱC₆H₄, 2,6-Me₂C₆H₃) реакция не идет. Добавка MeSO₃H вместо CF₃SO₃H не облегчает протекание реакции (в этом случае выходы продуктов не превышают 30%).

Наряду с реакцией [4+2]-циклоприсоединения изучалась также реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения.^{180, 183, 225–230} Надо признать, что применение 1,3,2-оксазаборолитин-5-онов в реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения не привело к заметным успехам. При проведении реакции дифенилнитрона **162** с ацетальми кетена **163a,b** в присутствии катализаторов (*S*)-**164a,b** (20 мол.%) выходы продуктов **165a,b** не превышали 10%, хотя энантиоселективность реакции оказалась довольно высокой: *ee* 74% (в случае **165a**) и 62% (в случае *цис*-изомера **165b**).^{226, 227}



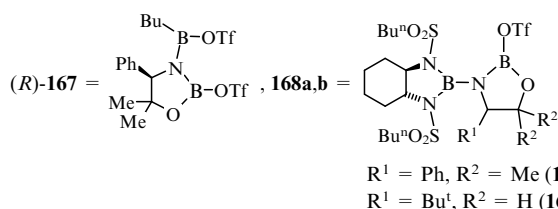
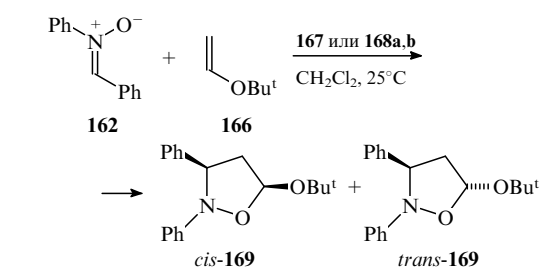
R¹ = H (**163a**, **165a**), Me (**163b**, **165b**);

164a,b = BnO-C₆H₄-CH₂-C(=O)-N(Ts)-B(O^{R2})₂ (R² = H (**164a**), Bu (**164b**)).

1,3-Дипольное циклоприсоединение нитрона **162** к электронообогатненному алкену **163** — это реакция с обратными электронными требованиями. Катализатор **164** был взят с целью контроля энантиоселективности, поскольку, по мнению авторов, в этих реакциях большую роль играет донорно-акцепторное π – π -взаимодействие катализатора и реагента в переходном состоянии, а бензилоксигруппа катализатора **164** как раз может взаимодействовать с фенильными группами нитрона **162**.²²⁷

Энантиоселективность реакции падает с повышением температуры: если при -78°C соединение **165b** образуется с *ee* 62%, то при 25°C — с *ee* 38%. Выходы продуктов и стереоселективность этой реакции зависят также от растворителя.²²⁷ Так, при проведении реакции в ТГФ в присутствии катализатора **164a** образуется изомер (–)-**165b** с *ee* 62%, а в дифениловом эфире, нитробензоле или нитроэтано — изомер (+)-**165b** с *ee* 79%. Выходы (–)- и (+)-**165b** равны 33% и 60% соответственно.

Реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрона **162** к еналю **166** в присутствии катализатора (*R*)-**167** или **168a,b**²³⁰ приводит к смеси изомеров *cis*-**169** и *trans*-**169** в соотношении *цис*:*транс* 1:(8–9). В этом случае выходы продуктов составляют 44–67%. Энантиоселективность реакции невысока: энантиомерный избыток *cis*-**169** при использовании катализатора (*R*)-**167** равен 57%, а энантиомерный избыток *trans*-**169** при использовании катализаторов **168a** и **168b** составляет 8 и 19% соответственно.



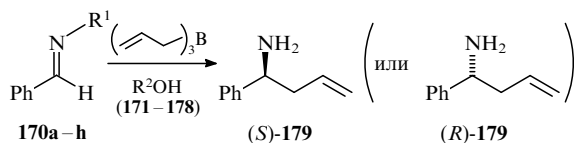
R¹ = Ph, R² = Me (**168a**);

R¹ = Bu^t, R² = H (**168b**).

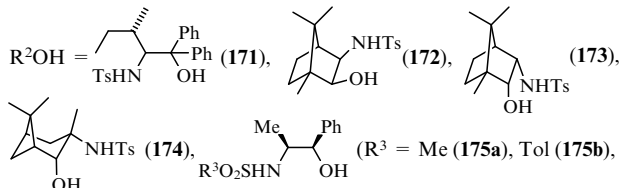
Возможен также катализ реакции Дильса–Альдера 1,3,2-оксазаборолитинами, ковалентно связанными с полимерной матрицей.^{231, 232}

5. Другие реакции

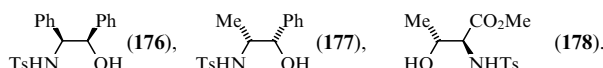
Асимметрическое аллилирование иминов **170a–h** триаллилбораном в присутствии хиральных аминоспиртов R^2OH (**171–178**) описано Игсуно с сотр.²³³



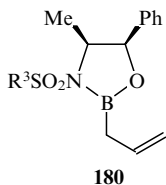
$R^1 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**170a**), Tr (**170b**), OMe (**170c**), OAc (**170d**), SPh (**170e**), Ts (**170f**), P(O)Ph₂ (**170g**), SiMe₃ (**170h**);



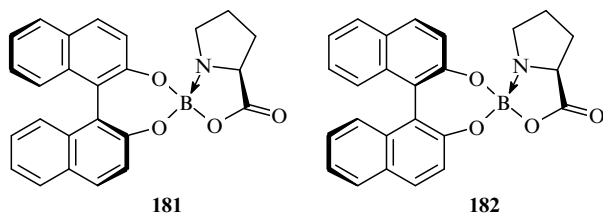
$o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**175c**), 1-нафтил (**175d**), 2-нафтил (**175e**),



Выходы 1-фенилбут-3-енамина (**179**) изменяются от 12% до 90%. В зависимости от природы взятого имиона образуется либо (*S*)-, либо (*R*)-изомер **179** с *ee* 10–72%. Наилучшие выходы (*S*)-фенилбут-3-енамина (**179**) (64–93%, *ee* 78–96%) были достигнуты при использовании в качестве катализаторов производных (1*R*,2*S*)-норэфедрина **175a–d**. По мнению авторов, в этом случае реакция протекает через промежуточное образование 2-аллилорксазаборолитидинов типа **180**.



Внутрикомплексные соединения **181** и **182** на основе боратов, включающих (*S*)-Про, были использованы для эффективного разделения рацемического 1,1'-би-2-нафтола на энантиомеры.²³⁴

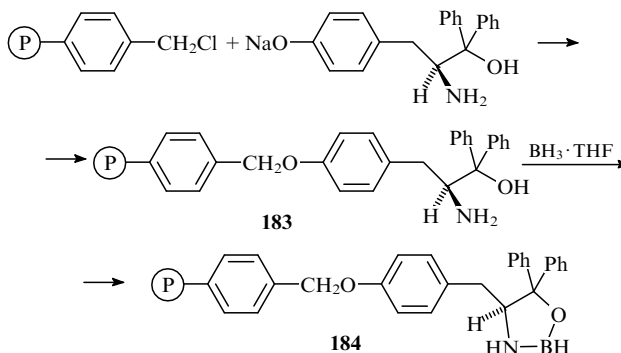


Описано применение оксазаборолитидинов для энантиомерного расщепления эпоксидов аминами.²³⁵

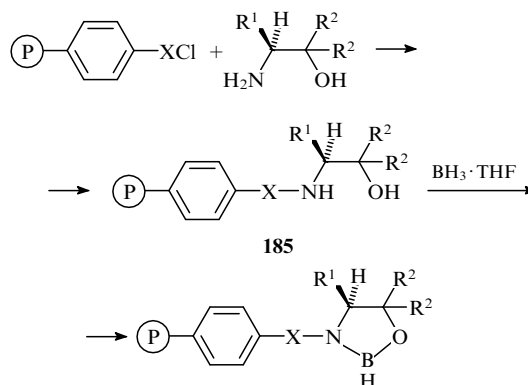
V. Восстановление иммобилизованными 1,3,2-оксазаборолитидинами

Иммобилизованные (полимерсвязанные или твердофазные) катализаторы имеют ряд преимуществ перед гомогенными, в частности, они легко отделяются от реакционной массы и их можно использовать многократно.¹⁵⁸

Известно несколько путей синтеза иммобилизованных оксазаборолитидинов. Во-первых, взаимодействие хлорметилированного поперечно-сшитого полистирола с аминокислотами, содержащими линкеры фенольного типа (в частности, с производными тирозина^{156, 231, 236, 237}), с образованием иммобилизованного аминокислоты **183**, реакция которого с $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ приводит к иммобилизованному оксазаборолитидину **184**.

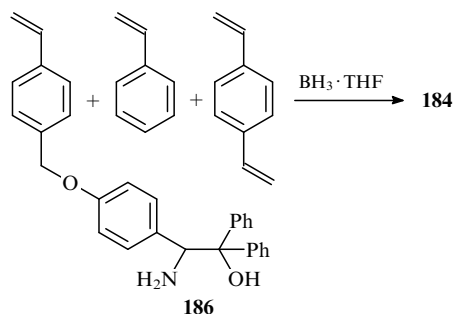


Во-вторых, алкилирование или ацилирование активным полимерным реагентом хиральных аминоспиртов по аминокислоте с последующим взаимодействием образовавшегося интермедиата **185** с $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$.^{231, 232, 237–241}

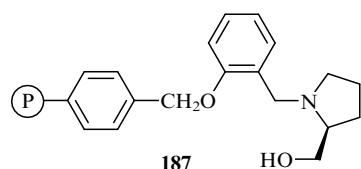


$X = \text{CH}_2, \text{SO}_2$; $R^1 = \text{Alk}$; $R^2 = \text{H, Alk, Ar}$.

В-третьих, суспензионная радикальная сополимеризация хирального мономера **186**, содержащего аминокислотный фрагмент, со стиролом и дивинилбензолом^{156, 231, 232, 242–244} в присутствии $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$.

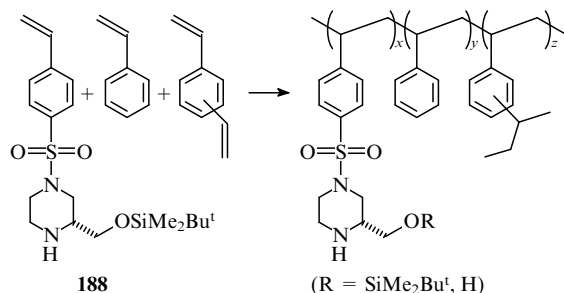


При восстановлении бутирофенона с помощью $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ до (*R*)-1-фенилбутан-1-ола с использованием системы **183** энантиомерный избыток составил 88%. Лучшие результаты (*ee* 92–97%) были достигнуты при восстановлении ацетофенона в присутствии катализатора **187**.¹⁵⁶

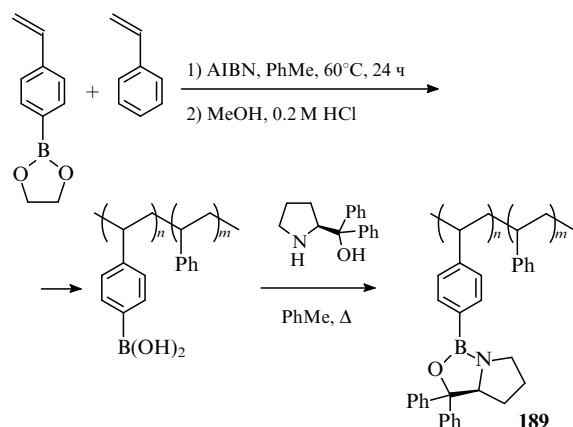


Иммобилизованный реагент **184** был применен также для восстановления эфиров кетоксимов,¹⁵⁶ однако оптический выход в этом случае не превышал 26%. Добавление кислот Льюиса (AlCl_3 , ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) ускорило восстановление и повышало оптический выход до 42–67%.¹⁵⁸

В дальнейшем¹⁵⁸ был получен сополимер хирального мономера **188** со стиролом и дивинилбензолом, который при мольном содержании хирального лиганда 20% и дивинилбензола 10% (или 2%) (степень поперечной сшивки) катализировал асимметрическое восстановление реагентом $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ *O*-метилоксима ацетофенона до (*R*)-1-фенилэтиламина с выходами 60 (или 65%) и *ee* 82% (или 96%). В случае 2%-ного содержания дивинилбензола возможно пятикратное повторное использование катализатора без потери стереоселективности (около 95% *ee*).

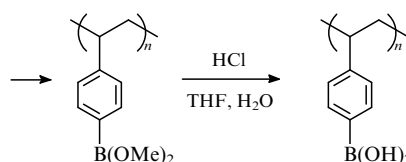
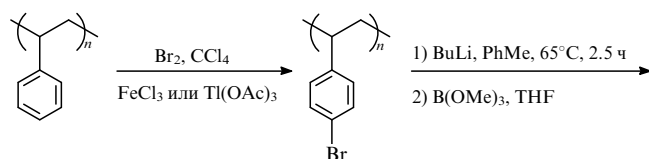


Иммобилизованные 1,3,2-оксаборолидины **189** могут быть получены также на основе иммобилизованной бороновой кислоты.^{237, 245–247}



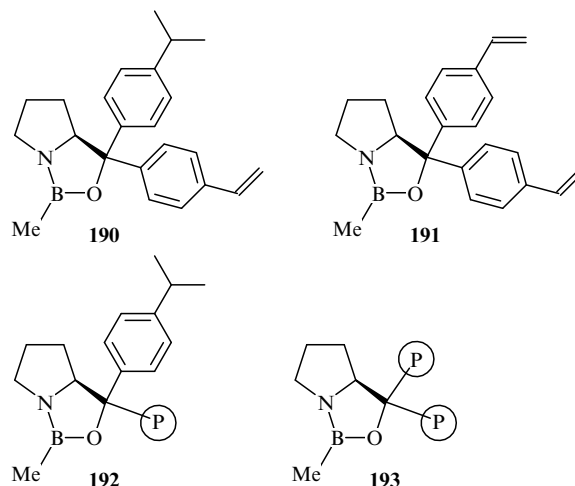
AIBN — азобисизобутиронитрил.

Остаток бороновой кислоты может быть введен в полистирол через следующую последовательность реакций:^{245–247}



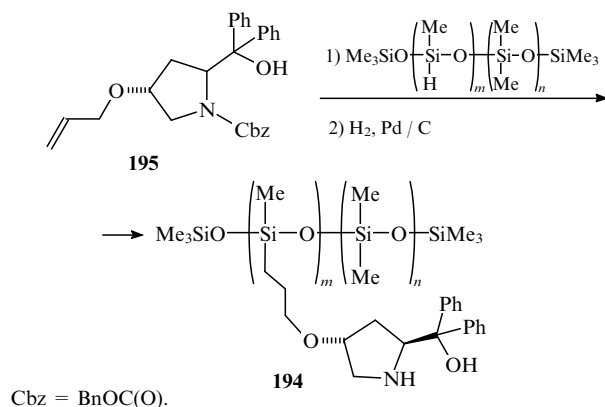
Для синтеза иммобилизованной бороновой кислоты используют также сополимеризацию смеси 2-винилтиофена, стирола и *n*-дивинилбензола.^{247, 248} Полученный таким путем тиофенсодержащий полимер легко реагирует по тиофеновому кольцу с *n*-бутиллитием с образованием соответствующего литированного продукта, что делает ненужной стадию бромирования и, в конечном счете, повышает выход катализатора. Дальнейший синтез полимера с оксаборолидиновыми группами возможен *in situ* действием системы $\text{NaBH}_4 - \text{Me}_3\text{SiCl}$ (или $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$).²³⁹ Восстановление кетонов в присутствии этой каталитической системы проводят в ТГФ^{239–241, 247} или в толуоле²⁴¹ (оптимальные температуры 60–110°C, количество катализатора 0.1–0.2 экв. на 1 экв. субстрата, выходы вторичных спиртов 87–98%, оптическая чистота 86–96%).^{240, 249} Восстановление с помощью гетерогенных полимерных катализаторов обычно ведут в проточных реакторах, иначе требуется отделение катализатора фильтрованием. Возможно повторное использование²⁵⁰ и пятикратная регенерация²⁴¹ катализатора с незначительной (до 5% *ee*) потерей энантиоселективности.

Недавно описано получение иммобилизованных 1,3,2-оксаборолидинов сополимеризацией соединений **190** или **191** со стиролом и *n*-дивинилбензолом, приводящей к полимерным катализаторам **192** и **193**.²⁴⁹ Восстановление ацетофенона комплексом $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ в присутствии катализатора **193** приводило к (*R*)-1-фенилэтанолу с выходом 100% и *ee* 84.8%, а восстановление пинаколина — к (*R*)-изомеру соответствующего вторичного спирта с *ee* 88.4%.



Можно видеть, что гетерогенные полимерсвязанные 1,3,2-оксаборолидины в ряде случаев по эффективности не уступают гомогенным катализаторам.^{240, 245} Вместе с тем следует отметить, что высокие значения *ee* были получены только для полимеров с незначительной (до 2%) степенью поперечной сшивки, т.е. с низкой механической прочностью, что ограничивает их промышленное применение.^{238, 241} Увеличение доли поперечных сшивок затрудняет диффузию субстрата и восстановителя в полимере, что увеличивает долю конкурентного некаталитического восстановления субстрата и уменьшает энантиоселективность.²⁴⁵ Вероятно, в силу этих причин при использовании гетерогенных катализаторов, приготовленных методом суспензионной

сополимеризации, наблюдалась низкая селективность восстановления.²⁴⁵ Поэтому возникла идея использовать в качестве носителей оксаборолидина гомогенные, растворимые в органических растворителях (ТГФ, толуол) микрогели.^{237, 245, 251, 252} С этой целью был получен полимер **194**, который может быть превращен *in situ* в гомогенный иммобилизованный оксаборолидин с эффективным каталитическим действием. Полимер **194** образуется в результате катализируемого палладием гидросилилирования производного аллилоксипропианола (2*S*,4*R*)-**195** сополимером метилгидросилоксана и диметилсилоксана. Ароматические кетоны восстанавливаются в присутствии этого катализатора до вторичных спиртов с *ee* 89–98% и выходами 83–89%.²⁵¹



Отделение продуктов реакции от полимерного катализатора осуществляют нанофильтрацией в мембранном реакторе.^{237, 252} Поскольку конверсия кетона достигает ~100%, на выходе из реактора отгоняют растворитель и выделяют продукты вакуумной перегонкой.²⁵² Катализатор остается в реакторе и может использоваться в дальнейшем цикле превращений.

Большим успехом группы Вульфа²⁴⁵ явилось приготовление гомогенного полимерного микрогеля, содержащего оксаборолидиновый фрагмент на основе дешевого (*S*)-дифенилаланинола. Во избежание образования макрогеля радикальную полимеризацию вели в сильно разбавленных растворах, а в качестве реагента поперечной сшивки использовали этилендиметакрилат. Восстановление ароматических кетонов в присутствии этого катализатора дает спирты с *ee* 87–94%.²⁴⁵ Узким местом в технологии получения микрогелей пока остается их незначительная активность (количество молей продукта на моль катализатора, или число оборотов, составляет 10–50). Группе Краглы²³⁷ удалось увеличить оборачиваемость катализатора до 560. Впоследствии производительность мембранного реактора была доведена до 1.4 кг·л⁻¹·сут⁻¹, дезактивация катализатора составляла 1.8% в час.²⁵² Об эффективности данной каталитической системы свидетельствует тот факт, что производительность ферментативного восстановления тех же кетонов алкогольдегидрогеназой гораздо ниже (88 г·л⁻¹·сут⁻¹), что объясняется невысокой растворимостью алкогольдегидрогеназы в воде.²⁵² В целом направление по использованию гомогенных микрогелей в асимметрическом катализе находится на подъеме, и в ближайшее время следует ожидать больших успехов в этой области.

С целью объединения преимуществ гетерогенного (легкое отделение катализатора) и гомогенного (высокая эффективность) катализа был создан гетерогенный катализатор на основе оксаборолидина, нанесенного на наночастицы борида никеля.²⁵³ Катализатор формулы NiB₂-_{0.1}(оксаборолидин)_{0.1} синтезирован *in situ* из (1*S*,2*R*)-(+)-2-амино-1,2-дифенилэтанола или (1*R*,2*S*)-(-)-норэфедрина и солей

никеля NiI₂·6H₂O или NiCl₂·6H₂O. Катализатор быстро восстанавливает ацетофенон с высокой энантиоселективностью (*ee* спиртов 90%) и может быть использован повторно. Для достижения хорошей селективности необходимо очень медленно прибавлять кетон к смеси катализатора и BH₃·THF.

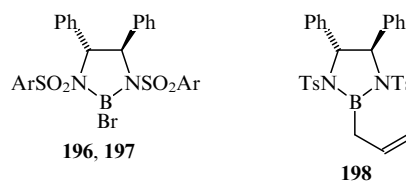
Описано каталитическое восстановление ароматических кетонов комплексом BH₃·SMe₂ в присутствии 0.1 экв. хирального дендримера на основе 3,5-дигидроксибензилового спирта или 4,4-бис(4-гидроксифенил)пентанола с присоединенным к дендримеру через фенольную группу (*S*)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)-1,1-дифенилпропан-1-олом.²⁵⁴ Выходы спиртов 75–82%, *ee* 82–96%. Гомогенные дендримерные катализаторы кажутся перспективными, так как их применение позволяет добиться в ряде случаев более высоких значений *ee*, чем при использовании гетерогенных полимерных систем.²⁵⁴

Описано также применение иммобилизованных катализаторов типа **187** для осуществления энантиоселективных реакций Дильса–Альдера,^{231, 232} альдольной конденсации²⁴² и присоединения диэтилцинка к альдегидам.²⁴⁷

VI. Аналоги 1,3,2-оксаборолидинов

1. 1,3,2-Диазборолидины

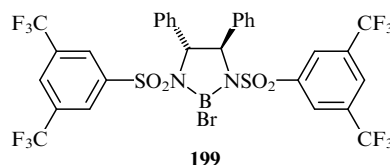
Из аналогов 1,3,2-оксаборолидинов в асимметрическом синтезе используют, например, предложенные Кори^{255, 256} диазборолидины **196**–**198**.



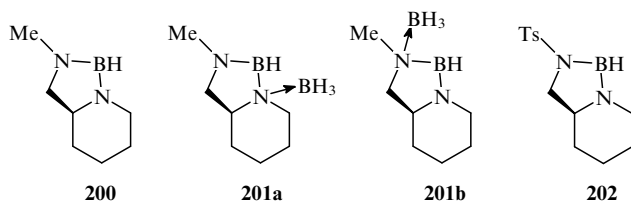
Ar = *p*-MeC₆H₄ (**196**), *p*-NO₂C₆H₄ (**197**)

Соединения **196** и **197** являются катализаторами стереоселективной альдольной конденсации,²⁵⁵ а соединение **198** — высокоэффективный энантиоселективный аллилирующий реагент (синтез хиральных аллиловых спиртов с *ee* > 90%).²⁵⁶

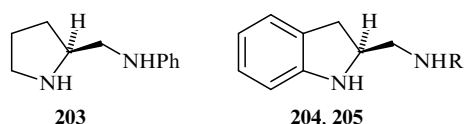
Известно, что введение трифторметильных групп в ароматическое кольцо арилсульфонильного остатка увеличивает lyonсовскую кислотность атома бора. Этот факт был использован при создании эффективных катализаторов альдольной конденсации **199**. Кори с соот. использовал соединение **199** в энантиоселективных синтезах альдегидов^{257, 258} и *D*-*treo*-*N*-ацетилсфингозина.²⁵⁹



1,3,2-Диазборолидин **200** был предложен в качестве катализатора энантиоселективного восстановления прохиральных кетонов бораном,²⁶⁰ однако восстановление ацетофенона протекало лишь с *ee* 40%. Методом ЯМР ¹¹B в растворе ТГФ были обнаружены две формы комплексов соединения **200** с бораном: **201a** и **201b**, конкуренцией между которыми авторы и объясняют низкий оптический выход спирта в данной реакции. Использование в качестве катализатора соединения **202** с тозилльной группой у атома азота привело к увеличению энантиоселективности (выход (*S*)-1-фенилэтанола 95%, *ee* 72%).



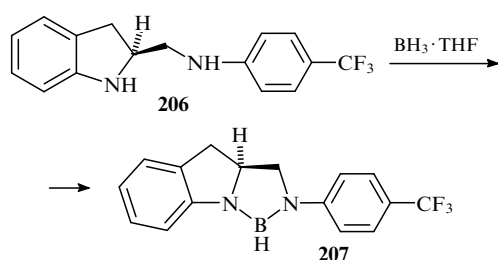
Как альтернативу аминспиртам, для энантиоселективного восстановления прохиральных кетонов было предложено применять хиральные диамины **203**–**205**.²⁶¹



R = Ph (**204**), cyclo-C₆H₁₁ (**205**).

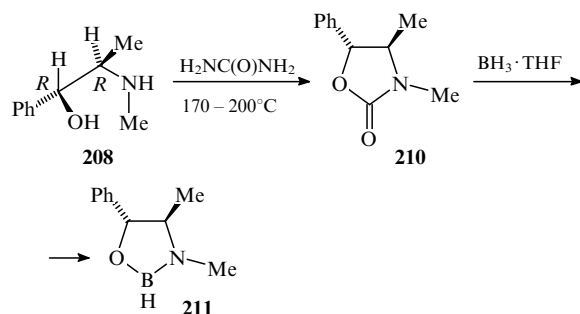
Наилучшие результаты среди них показало соединение **204**.

Введение электроакцепторных групп (например, CF₃) в ароматическое кольцо привело к получению более эффективных катализаторов, среди которых наилучшим при восстановлении ацетофенона оказалось соединение **206** (при его использовании выход (*S*)-1-фенилэтанола составил 88%, *ee* 92%).



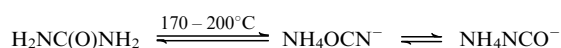
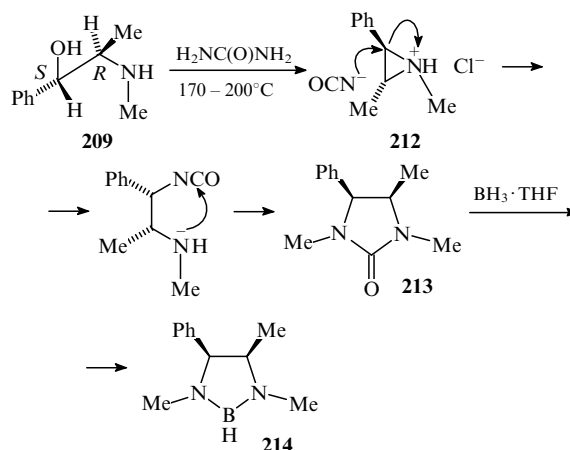
Восстановление проводили в ТГФ при –15°C, используя 0.15 экв. хирального диамина и 1 экв. BH₃·THF, время реакции — 2 ч. В этой реакции предполагается образование 1,3,2-диазаборолидина **207** *in situ*. Другие ароматические кетоны восстанавливались с выходами 88–96% и *ee* 82–92%.²⁶¹ Таким образом, электроакцепторные группы увеличивают кислотность атома бора, что ведет к его лучшей координации по кетонному карбонилу и, как следствие, к повышению оптического выхода продукта.

Описан синтез гетероборолидинов из псевдоэфедрина (**208**) и эфедрина (**209**).^{262–264} Установлено, что из псевдоэфедрина при реакции с мочевиной образуется оксазолидин **210**, который при последующей обработке бораном превращается в 1,3,2-оксазаборолидин **211** (эта реакция — еще один метод синтеза 1,3,2-оксазаборолидинов).



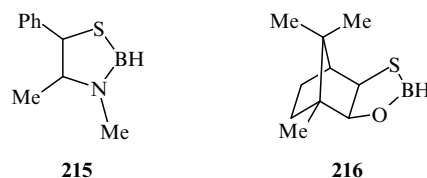
Иначе взаимодействует с мочевиной эфедрин. В результате внутримолекулярной циклизации эфедрина **209** и после-

дующей нуклеофильной атаки образовавшегося интермедиата **212** цианат-ионом (продуктом превращения мочевины при 170–200°C) получается *cis*-имидазолидинон **213**, дающий после восстановления бораном 1,3,2-диазаборолидин **214**.²⁶² Stereoхимия соединений **212** и **214** подтверждена методом гетероядерного ЯМР ¹H/¹³C, а соединения **213** — методом PCA.



2. 1,3,2-Оксатиа- и 1,3,2-азатиаборолидины

В качестве катализаторов энантиоселективных реакций восстановления кетонов помимо 1,3,2-оксазаборолидинов могут использоваться также 1,3,2-азатиаборолидины (например, **215**)^{263, 264} и 1,3,2-оксатиаборолидины (например, **216**).^{265, 266} 1,3,2-Азатиаборолидин **215** был синтезирован из псевдоэфедрина.^{263, 264}



Соединение **216** катализирует восстановление ацетофенона комплексом BH₃·SMe₂ до (*S*)-1-фенилэтанола с *ee* 92%.

* * *

В настоящем обзоре показано, что хиральные 1,3,2-оксазаборолидины благодаря своей высокой эффективности энантиоселективного восстановления прохиральных кетонов, иминов, эфиров оксимов занимают достойное место в арсенале современных методов асимметрического синтеза. Будучи хиральными кислотами Льюиса, 1,3,2-оксазаборолидины способны служить также эффективными катализаторами стереоселективных реакций Дильса–Альдера, альдольной конденсации, расщепления ацеталей, атропоселективного расщепления пространственно-затрудненных лактонов. В последнее время это направление интенсивно развивается: ведется поиск новых высокоэффективных катализаторов, осуществляется их внедрение в производство энантиомерно чистых лекарственных средств, производится их модификация путем закрепления на полимерах и дендримерах, расширяется возможный круг катализируемых ими реакций.

Литература

1. S.Wallbaum, J.Martens. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1475 (1992)
2. L.Deloux, M.Srebnik. *Chem. Rev.*, **93**, 763 (1993)
3. V.K.Singh. *Synthesis*, 605 (1992)
4. M.Wills, J.K.Studley. *Chem. Ind.*, 552 (1994)
5. E.J.Corey, C.J.Helal. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 1986 (1998)
6. S.Itsuno. In *Organic Reactions. Vol. 52*. Wiley, New York, 1998. Ch. 2. P. 395
7. S.Itsuno. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*. (Eds E.N.Jacobsen, A.Pfaltz, H.Yamamoto). Springer-Verlag, Berlin, 1998. Ch. 6.4. P. 290
8. A.Hirao, S.Itsuno, S.Nakahama, N.Yamazaki. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 315 (1981)
9. S.Itsuno, A.Hirao, S.Nakahama, N.Yamazaki. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1673 (1983)
10. S.Itsuno, M.Nakano, K.Miyazaki, H.Masuda, K.Ito, A.Hirao, S.Nakahama. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2039 (1985)
11. E.J.Corey, R.K.Bakshi, S.Shibata. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5551 (1987)
12. E.J.Corey, S.Shibata, R.K.Bakshi. *J. Org. Chem.*, **53**, 2861 (1988)
13. E.J.Corey, R.K.Bakshi, S.Shibata, C.P.Chen, V.K.Singh. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7925 (1987)
14. E.J.Corey, M.Azimioara, S.Sarshar. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3429 (1992)
15. J.M.Brunel, M.Maffei, G.Buono. *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 2255 (1993)
16. A.Lang, H.Nöth, M.Schmidt. *Chem. Ber.*, **130**, 241 (1997)
17. Дж.Эмсли, Дж.Финей, Л.Сатклиф. В кн. *Спектроскопия ЯМР высокого разрешения. Т. 2*. Мир, Москва, 1969. С. 285
18. D.J.Mathre, A.S.Thompson, A.W.Douglas, K.Hoogsteen, J.D.Carroll, E.G.Corley, E.J.J.Grabowski. *J. Org. Chem.*, **58**, 2880 (1993)
19. E.J.Corey, J.O.Link. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6275 (1989)
20. D.K.Jones, D.C.Liotto, I.Shinkai, D.J.Mathre. *J. Org. Chem.*, **58**, 799 (1993)
21. L.P.Linney, C.R.Self, I.H.Williams. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1651 (1994)
22. V.Nevalainen. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1563 (1992)
23. V.Nevalainen. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 289 (1994)
24. M.Li, A.Tian. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **544**, 25 (2001)
25. M.Li, A.Tian. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **544**, 37 (2001)
26. V.Nevalainen, R.Uggla, M.R.Sundberg. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1431 (1995)
27. G.J.Quallich, J.F.Blake, T.M.Woodall. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8516 (1994)
28. E.J.Corey, J.O.Link, R.K.Bakshi. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7107 (1992)
29. A.W.Douglas, D.M.Tschaen, R.A.Reamer, Y.-J.Shi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 1303 (1996)
30. E.J.Corey, R.K.Bakshi. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 611 (1990)
31. S.T.Kerrick, P.Beak. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9708 (1991)
32. J.V.B.Kanth, M.Periasamy. *Tetrahedron*, **49**, 5127 (1993)
33. D.J.Mathre, T.K.Jones, L.C.Xavier, T.J.Blacklock, R.A.Reamer, J.J.Mohan, E.T.T.Jones, K.Hoogsteen, M.W.Baum, E.J.J.Grabowski. *J. Org. Chem.*, **56**, 751 (1991)
34. G.J.Quallich, T.M.Woodall. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4145 (1993)
35. C.Daelsberg, J.Martens. *Synth. Commun.*, **23**, 2091 (1993)
36. Z.-X.Shen, J.Lu, Q.Zhang, Y.-W.Zhang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2287 (1997)
37. X.Li, R.Xie. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2283 (1997)
38. S.Hanessian, E.Jnoff, A.M.Griffin. *Can. J. Chem.*, **80**, 885 (2002)
39. J.G.H.Willems, F.J.Dommerholt, J.B.Hammink, A.M.Vaarhorst, L.Thijs, B.Zwanenburg. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 603 (1995)
40. A.V.Rama Rao, M.K.Gurjar, P.A.Sharma, V.Kaiwar. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2341 (1990)
41. J.Martens, C.Daelsberg, W.Behnen, S.Wallbaum. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 347 (1992)
42. K.Stingl, J.Martens, S.Wallbaum. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 223 (1992)
43. S.Wallbaum, J.Martens. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 1093 (1991)
44. I.K.Youn, S.W.Lee, C.S.Pak. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4453 (1988)
45. Y.H.Kim, D.H.Park, I.S.Byun. *J. Org. Chem.*, **58**, 4511 (1993)
46. E.J.Corey, C.-P.Chen, G.A.Reichard. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5547 (1989)
47. B.D.Simone, D.Savoia, E.Tagliavini, A.Umani-Ronchi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 301 (1995)
48. S.Jones, J.C.C.Atherton. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 4543 (2000)
49. Y.Hong, Y.Gao, X.Nie, C.M.Zepp. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6631 (1994)
50. I.Reiners, J.Martens. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 277 (1997)
51. A.S.Demir, I.Mecitoglu, C.Tanyeli, V.Gülbeyaz. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 3359 (1996)
52. M.Falorni, C.Collu, G.Giacomelli. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2739 (1996)
53. M.Masui, T.Shioiri. *Tetrahedron*, **51**, 8363 (1995)
54. M.Masui, T.Shioiri. *Synlett*, 49 (1996)
55. M.Nakagawa, T.Kawate, T.Kakikawa, H.Yamada, T.Matsui, T.Hino. *Tetrahedron*, **49**, 1739 (1993)
56. G.B.Jones, S.B.Heaton, B.J.Chapman, M.Guzel. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 3625 (1997)
57. M.P.Sibi, G.R.Cook, P.Liu. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2477 (1999)
58. A.V.Rama Rao, M.K.Gurjar, V.Kaiwar. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 859 (1992)
59. WO PCT 9532937; *Chem. Abstr.*, **124**, 231486 (1996)
60. C.M.Bellucci, A.Bergamini, P.G.Cozi, A.Papa, E.Tagliavini, A.Umani-Ronchi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 895 (1997)
61. R.Hett, C.H.Senanayake, S.A.Wald. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1705 (1998)
62. Пат. 6005133 США; *РЖХим.*, 19H27П (2001)
63. H.Tlahuext, R.Contreras. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1145 (1992)
64. Пат. 713848 Европа; *Chem. Abstr.*, **125**, 114285 (1996)
65. Z.Shen, W.Huang, J.Feng, Y.Zhang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1091 (1998)
66. R.Berenguer, J.Garcia, J.Vilarrasa. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 165 (1994)
67. H.Tlahuext, R.Contreras. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 727 (1992)
68. I.Reiners, J.Martens. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 27 (1997)
69. I.Reiners, J.Wilken, J.Martens. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 3063 (1995)
70. M.Shimizu, S.Yamada, Y.Fujita, F.Kobayashi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 3883 (2000)
71. B.T.Cho, Y.S.Chun. *J. Org. Chem.*, **63**, 5280 (1998)
72. M.Shimizu, Y.Ikari, A.Wakabayashi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2519 (2001)
73. T.Fujisawa, Y.Onogawa, M.Shimizu. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6019 (1998)
74. G.-S.Yang, J.-B.Hu, G.Zhao, Y.Ding, M.-H.Tang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 4307 (1999)
75. T.Inoue, D.Sato, K.Komura, S.Itsuno. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5379 (1999)
76. J.Zhao, X.Bao, X.Liu, B.Wan, X.Han, C.Yang, J.Hang, Y.Feng, B.Jiang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 3351 (2000)
77. B.Kapteijn, H.Elsenberg, A.J.Minnaard, Q.B.Broxterman, L.A.Hulshof, J.Koek, T.R.Vries. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1413 (1999)
78. T.K.Jones, J.J.Mohan, L.C.Xavier, T.J.Blacklock, D.J.Mathre, P.Sohar, E.T.T.Jones, R.A.Reamer, F.E.Roberts, E.J.J.Grabowski. *J. Org. Chem.*, **56**, 763 (1991)
79. E.J.Corey, J.O.Link. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4141 (1992)
80. Y.-J.Shi, D.Cai, U.-H.Dolling, A.W.Douglas, D.M.Tschaen, T.R.Verhoeven. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6409 (1994)
81. D.M.Tschaen, L.Abrahamson, D.Cai, R.Desmond, U.-H.Dolling, L.Frey, S.Karady, Y.-J.Shi, T.R.Verhoeven. *J. Org. Chem.*, **60**, 4324 (1995)
82. K.R.K.Prasad, N.N.Joshi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 3147 (1996)
83. G.B.Stone. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 465 (1994)
84. E.J.Corey, J.O.Link, S.Sarshar, Y.Shao. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7103 (1992)
85. C.J.Helal, P.A.Magriotis, E.J.Corey. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10938 (1996)
86. C.Meier, W.H.G.Laux. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1089 (1995)

87. E.J.Corey, K.Y.Yi, S.P.T.Matsuda. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2319 (1992)
88. E.J.Corey, J.O.Link. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1906 (1992)
89. M.Periasamy, J.V.B.Kanth, A.S.B.Prasad. *Tetrahedron*, **50**, 6411 (1994)
90. A.M.Salunke, E.R.Burkhardt. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1523 (1997)
91. B.T.Cho, W.K.Yang, O.K.Choi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1204 (2001)
92. S.M.Nettles, K.Matos, E.R.Burkhardt, D.R.Rouda, J.A.Corella. *J. Org. Chem.*, **67**, 2970 (2002)
93. R.Hett, R.Stare, P.Helquist. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9375 (1994)
94. R.Hett, Q.K.Fang, Y.Gao, Y.Hong, H.T.Butler, X.Nie, S.A.Wald. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1125 (1997)
95. B.T.Cho, Y.S.Chun. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1843 (1999)
96. J.S.Yadav, P.T.Reddy, S.R.Hashim. *Synlett*, 1049 (2000)
97. G.J.Quallich, K.N.Keavey, T.M.Woodall. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4729 (1995)
98. B.T.Cho, D.J.Kim. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 2043 (2001)
99. A.Barco, S.Benetti, P.Bergamini, C.De Risi, P.Marchetti, G.P.Pollini, V.Zanirato. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7705 (1999)
100. C.-P.Chen, K.Prasad, O.Repic. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7175 (1991)
101. B.Jiang, Y.Feng, J.Zheng. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 10281 (2000)
102. T.S.Kaufman. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5329 (1996)
103. C.E.Garrett, K.Prasad, O.Repic, T.J.Blacklock. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 1347 (2002)
104. E.J.Corey, C.J.Helal. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9153 (1995)
105. G.J.Quallich, T.Woodall. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 785 (1993)
106. K.R.K.Prasad, N.N.Joshi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 173 (1997)
107. E.J.Corey, C.J.Helal. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5675 (1996)
108. K.Manju, S.Trehan. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3365 (1998)
109. M.Morr, C.Prophe, V.Wray. *Leibigs Ann.*, 2001 (1995)
110. O.W.Goging, R.P.Bansal. *Synth. Commun.*, **25**, 1155 (1995)
111. M.P.DeNinno, R.J.Perner, L.Lijewski. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7415 (1990)
112. J.Bach, R.Berenguer, J.Garcia, M.Lypez, J.Manzanal, J.Vilarrasa. *Tetrahedron*, **54**, 14947 (1998)
113. K.P.K.Prasad, N.N.Joshi. *J. Org. Chem.*, **61**, 3888 (1996)
114. D.J.Aldous, W.M.Dutton, P.G.Steel. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 2455 (2000)
115. C.-W.Lin, C.-C.Lin, Y.-M.Li, A.S.C.Chan. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4425 (2000)
116. O.K.Choi, B.T.Cho. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 903 (2001)
117. J.Bach, R.Berenguer, J.Farrás, J.Garcia, J.Meseguer, J.Vilarrasa. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2683 (1995)
118. T.Konoike, Y.Araki. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5093 (1992)
119. H.Dumartin, Y.Le Floch, R.Grée. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6681 (1994)
120. P.Wipf, S.Lim. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 558 (1995)
121. S.J.Amigoni, L.J.Toupet, Y.Le Floch. *J. Org. Chem.*, **62**, 6374 (1997)
122. D.B.Smith, A.M.Waltos, D.G.Loughead, R.J.Weikert, D.J.Morgans Jr., J.C.Rohloff, J.O.Link, R.Zhu. *J. Org. Chem.*, **61**, 2236 (1996)
123. R.Berenguer, M.Cavero, J.Garcia, M.Muñoz. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2183 (1998)
124. J.Bach, R.Berenguer, J.Garcia, T.Loscerales, J.Manzanal, J.Vilarrasa. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1091 (1997)
125. K.C.Nicolaou, P.Bertinato, A.D.Piscopio, T.K.Chakraborty, N.Minowa. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 619 (1993)
126. E.J.Corey, K.S.Rao. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4623 (1991)
127. L.F.Tietze, H.Shirok. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10264 (1999)
128. E.J.Corey, H.Kigoshi. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5025 (1991)
129. E.J.Corey, A.V.Gavai. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3201 (1988)
130. A.F.Simpson, P.Szeto, D.C.Lathbury, T.Gallagher. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 673 (1997)
131. K.A.Parker, M.W.Ledeboer. *J. Org. Chem.*, **61**, 3214 (1996)
132. E.J.Corey, C.J.Helal. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4837 (1996)
133. H.-G.Schmalz, H.Jope. *Tetrahedron*, **54**, 3457 (1998)
134. H.-G.Schmalz, J.Hollander, M.Arnold, G.Dürner. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6259 (1993)
135. J.Wright, L.Frambes, P.Reeves. *J. Organomet. Chem.*, **476**, 215 (1994)
136. L.Schwink, P.Knochel. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3711 (1997)
137. E.J.Corey, X.-M.Cheng, K.A.Cimprich. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6839 (1991)
138. R.Romagloni, E.C.Roos, H.Hiemstra, M.J.Moolenaar, W.N.Speckamp, B.Kaptein, H.E.Shoemaker. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1087 (1994)
139. M.Ostendorf, R.Romagloni, I.C.Pereiro, E.C.Roos, M.J.Moolenaar, W.N.Speckamp, H.Hiemstra. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1773 (1997)
140. M.Shimizu, Y.Nishigaki, A.Wakabayashi. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8873 (1999)
141. A.S.Thompson, G.R.Humphrey, A.M.DeMarco, D.J.Mathre, E.J.J.Grabowski. *J. Org. Chem.*, **58**, 5886 (1993)
142. E.J.Corey, J.O.Link. *J. Org. Chem.*, **56**, 42 (1991)
143. E.J.Corey, G.A.Reichard. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5207 (1989)
144. J.W.Hilborn, Z.-H.Lu, A.R.Jurgens, Q.K.Fang, P.Byers, S.A.Wald, C.H.Senanayake. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8919 (2001)
145. V.L.Ponzo, T.S.Kaufman. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9105 (1995)
146. J.Garcia, M.López, J.Romeu. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2617 (1999)
147. B.M.Stoltz, T.Kano, E.J.Corey. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9044 (2000)
148. Асимметрический синтез. Аналитические методы. (Под ред. Дж.Моррисона). Мир, Москва, 1987
149. D.Enders, U.Reinhold. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1895 (1997)
150. F.Fache, E.Schulz, M.L.Tommasino, M.Lamaire. *Chem. Rev.*, **100**, 2159 (2000)
151. S.Itsuno, Y.Sakurai, K.Ito, A.Hirao, S.Nakahama. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 395 (1987)
152. E.Fontaine, C.Namane, J.Meneyrol, M.Geslin, L.Serva, E.Roussey, S.Tissandé, M.Maftouh, P.Roger. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 2185 (2001)
153. B.T.Cho, Y.S.Chun. *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1583 (1992)
154. R.D.Tillyer, C.Boudreau, D.Tschaen, U.-H.Dolling, P.J.Reider. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4337 (1995)
155. M.Shimizu, M.Kamei, T.Fujisawa. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8607 (1995)
156. S.Itsuno, M.Nakano, K.Ito, A.Hirao, M.Owa, N.Kanda, S.Nakahama. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2615 (1985)
157. S.Itsuno, Y.Sakurai, K.Shimizu, K.Ito. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1859 (1990)
158. S.Itsuno, T.Matsumoto, D.Sato, T.Inoue. *J. Org. Chem.*, **65**, 5879 (2000)
159. B.T.Cho, Y.S.Chun. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3200 (1990)
160. M.Masui, T.Shioiri. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5195 (1998)
161. M.Masui, T.Shioiri. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5199 (1998)
162. M.Shimizu, K.Tsukamoto, T.Fujisawa. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5193 (1997)
163. M.Shimizu, K.Tsukamoto, T.Matsutani, T.Fujisawa. *Tetrahedron*, **54**, 10265 (1998)
164. Пат. 5442118 США; *Chem. Abstr.*, **124**, 55545 (1996)
165. B.B.Lohray, V.Bhusan. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 729 (1992)
166. C.H.Heathcock. In *Asymmetric Synthesis. Vol. 3*. (Ed. J.D.Morrison). Academic Press, New York, 1984. P. 111
167. C.H.Heathcock. In *Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 2*. (Eds B.M.Trost, I.Fleming). Pergamon Press, Oxford, 1991. P. 133
168. M.Kim, S.F.Williams, S.Masamune. In *Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 2*. (Eds B.M.Trost, I.Fleming). Pergamon Press, Oxford, 1991. P. 239
169. T.Mukaiyama, K.Banno, K.Narasaka. *Chem. Lett.*, 1011 (1973)
170. T.Mukaiyama, K.Banno, K.Narasaka. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7503 (1974)
171. T.Mukaiyama. In *Organic Reactions. Vol. 28*. Wiley, New York, 1974. P. 203
172. S.Kiyooka, H.Kira, M.A.Hena. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2597 (1996)
173. T.Bach. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 417 (1994)
174. C.Gennari, G.Pain, D.Moresca. *J. Org. Chem.*, **60**, 6248 (1995)
175. E.M.Carreira, R.A.Singer, W.Lee. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8837 (1994)

176. K.Furuta, T.Maruyama, H.Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1041 (1991)
177. E.J.Corey, T.P.Loh, T.D.Roper, M.D.Azimioara, M.C.Noe. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8290 (1992)
178. E.J.Corey, T.P.Loh. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8966 (1991)
179. M.Takasu, H.Yamamoto. *Synlett*, 194 (1990)
180. D.Sartor, J.Saffrich, G.Helmchen. *Synlett*, 197 (1990)
181. D.Sartor, J.Saffrich, G.Helmchen, C.J.Richards, H.Lambert. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 639 (1991)
182. E.R.Parmee, O.Tempkin, S.Masamune, A.Abiko. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9365 (1991)
183. I.Simpura, V.Nevalainen. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 7 (1999)
184. C.-M.Yu, J.-Y.Lee, K.Chun, I.-K.Choi, S.-K.Kang. *Chem. Commun.*, 2698 (2001)
185. K.Ishihara, S.Kondo, H.Yamamoto. *J. Org. Chem.*, **65**, 9125 (2000)
186. T.Mansikka, V.Nevalainen, I.Simpura, J.Kokkonen, R.Kostiainen. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1437 (1999)
187. V.Nevalainen, T.Mansikka, R.Kostiainen, I.Simpura, J.Kokkonen. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1 (1999)
188. Y.Kaneko, S.-i.Kiyooka. *Mem. Fac. Sci. Kochi Univ. C*, **15**, 9 (1994); *РЖХим.*, 23Б297 (1995)
189. L.Salvatella, M.F.Ruiz-López. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10772 (1999)
190. E.J.Corey, J.J.Rohde. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 37 (1997)
191. E.J.Corey, T.W.Lee. *Chem. Commun.*, 1321 (2001)
192. S.-i.Kiyooka, Y.Kaneko, M.Komura, H.Matsuo, M.Nakano. *J. Org. Chem.*, **56**, 2276 (1991)
193. S.-i.Kiyooka, Y.Kaneko, K.-i.Kume. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4927 (1992)
194. Y.Kaneko, H.Matsuo, S.-i.Kiyooka. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4107 (1994)
195. S.-i.Kiyooka, Y.Kaneko, Y.Harada, H.Matsuo. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2821 (1995)
196. S.-i.Kiyooka, M.A.Hena. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2181 (1996)
197. S.-i.Kiyooka, T.Yamagichi, H.Maeda, H.Kira, M.A.Hena, M.Horiike. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3553 (1997)
198. S.-i.Kiyooka, H.Maeda. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 3371 (1997)
199. M.A.Hena, S.Terauchi, C.-S.Kim, M.Horiike, S.-i.Kiyooka. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1883 (1998)
200. S.-i.Kiyooka, H.Maeda, M.A.Hena, M.Uchida, C.-S.Kim, M.Horiike. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8287 (1998)
201. M.A.Hena, C.-S.Kim, M.Horiike, S.-i.Kiyooka. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1161 (1999)
202. S.-i.Kiyooka, K.A.Shahid. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2633 (2000)
203. S.-i.Kiyooka. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **55**, 313 (1997); *РЖХим.*, 9Ж278 (1998)
204. S.-i.Kiyooka. *Rev. Heteroat. Chem.*, **17**, 245 (1997)
205. S.-i.Kiyooka, M.A.Hena. *J. Org. Chem.*, **64**, 5511 (1999)
206. S.-i.Kiyooka, M.A.Hena, F.Goto. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2871 (1999)
207. S.-i.Kiyooka, K.Goh, Y.Nikamura, H.Takesue, M.A.Hena. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6599 (2000)
208. G.Li, H.-X.Wei, B.S.Phelps, D.W.Purkiss, S.H.Kim. *Org. Lett.*, **3**, 823 (2001)
209. R.Imashiro, T.Kuroda. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1313 (2001)
210. M.Kinugasa, T.Harada, A.Oku. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4529 (1998)
211. T.Harada, T.Egusa, M.Kinugasa, A.Oku. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5531 (1998)
212. T.Harada, T.Egusa, A.Oku. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5535 (1998)
213. T.Harada, T.Nakamura, M.Kinugasa, A.Oku. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 503 (1999)
214. T.Harada, H.Yamanaka, A.Oku. *Synlett*, 61 (2001)
215. T.Harada, T.Nakamura, M.Kinugasa, A.Oku. *J. Org. Chem.*, **64**, 7594 (1999)
216. G.Bringmann, T.Hartung. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 761 (1992)
217. G.Bringmann, T.Hartung. *Tetrahedron*, **49**, 7891 (1993)
218. G.Bringmann, D.Vitt. *J. Org. Chem.*, **60**, 7674 (1995)
219. G.Bringmann, M.Ochse, R.Gotz. *J. Org. Chem.*, **65**, 2069 (2000)
220. G.Bringmann, J.Hinrichs. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 4121 (1997)
221. G.Bringmann, J.Hinrichs, J.Kraus, A.Wuzik, T.Shulz. *J. Org. Chem.*, **65**, 2517 (2000)
222. М.Ногради. *Стереохимия*. Мир, Москва, 1984
223. Y.Hayashi, J.J.Rohde, E.J.Corey. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 5502 (1996)
224. E.J.Corey, T.Shibata, T.W.Lee. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3808 (2002)
225. K.V.Gothelf, K.A.Jørgensen. *Chem. Commun.*, 1449 (2000)
226. J.-P.G.Seerden, A.W.A.S.Reimer, H.W.Scheeren. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4419 (1994)
227. J.-P.G.Seerden, M.M.M.Kuypers, H.W.Scheeren. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1441 (1995)
228. J.-P.G.Seerden, M.M.M.Boeren, H.W.Scheeren. *Tetrahedron*, **53**, 11843 (1997)
229. M.Meske. *J. Prakt. Chem.*, **339**, 426 (1997)
230. P.Bayón, P.de March, M.Figueroa, J.Font, J.Medrano. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 4269 (2000)
231. S.Itsuno, K.Kamahori, K.Watanabe, T.Koizumi, K.Ito. *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 523 (1994)
232. K.Kamahori, K.Ito, S.Itsuno. *J. Org. Chem.*, **61**, 8321 (1996)
233. S.Itsuno, K.Watanabe, T.Matsumoto, S.Kuroda, A.Yokoi, A.El-Shehawy. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2011 (1999)
234. Z.Shan, Y.Xiong, D.Zhao. *Tetrahedron*, **55**, 3893 (1999)
235. C.Puigianer, A.Vidal-Ferran, A.Moyano, M.A.Pericas, A.Riera. *J. Org. Chem.*, **64**, 7902 (1999)
236. S.Itsuno, K.Ito, T.Maruyama, N.Kanda, A.Hirao, S.Nakahama. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 3329 (1986)
237. G.Giffels, J.Beliczy, M.Felder, U.Kragl. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 691 (1998)
238. S.Itsuno, K.Ito, A.Hirao, S.Nakahama. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2887 (1984)
239. B.Altava, M.I.Burguete, M.Collado, E.García-Verdugo, S.V.Luis, R.V.Salvador, M.J.Vicent. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1673 (2001)
240. J.Hu, G.Zhao, Z.Ding. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 1109 (2001)
241. J.Hu, G.Zhao, G.Yang, Z.Ding. *J. Org. Chem.*, **66**, 303 (2001)
242. S.-i.Kiyooka, Y.Kido, Y.Kaneko. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5243 (1994)
243. S.Itsuno, Y.Sakurai, K.Ito, A.Hirao, S.Nakahama. *Polymer*, **28**, 1005 (1987)
244. C.Caze, N.ElMoualij, P.Hodge, C.J.Lock, J.Ma. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 345 (1995)
245. C.Schunicht, A.Biffs, G.Wulff. *Tetrahedron*, **56**, 1693 (2000)
246. C.Caze. *React. Funct. Polym.*, **26**, 85 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 144896 (1996)
247. N.ElMoualij, C.Caze. *Eur. Polym. J.*, **31**, 193 (1995)
248. C.Caze, N.ElMoualij, P.Hodge, C.J.Lock. *Polymer*, **36**, 621 (1995)
249. M.D.Price, J.K.Sui, M.J.Kurth, N.E.Schore. *J. Org. Chem.*, **67**, 8086 (2002)
250. C.Franot, G.B.Stone, P.Engeli, C.Spöndlin, E.Waldvogel. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2755 (1995)
251. M.Felder, G.Giffels, C.Wandrey. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1975 (1997)
252. S.Rissom, J.Beliczy, G.Giffels, U.Kragl, C.Wandrey. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 923 (1999)
253. K.Movlinger, M.Lopez, J.Court. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 2263 (2000)
254. C.Bolm, N.Derrien, A.Seger. *Chem. Commun.*, 2087 (1999)
255. E.J.Corey, R.Imwinkelried, S.Pikul, Y.B.Xiang. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5493 (1989)
256. E.J.Corey, R.S.Kania. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1229 (1996)
257. E.J.Corey, C.M.Yu, S.S.Kim. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5495 (1989)
258. E.J.Corey, S.Choi. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2769 (2000)
259. E.J.Corey, S.Choi. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2765 (2000)
260. O.Froelich, M.Bonin, J.-C.Quirion, H.-P.Husson. *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 2335 (1993)
261. M.Asami, S.Sato, H.Watanabe. *Chem. Lett.*, 990 (2000)
262. A.Cruz, E.Geniz, R.Contreras. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3991 (1998)
263. A.Cruz, A.Flores-Parra, H.Tlahuext, R.Contreras. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1933 (1995)

264. A.Cruz, D.Macias-Mendoza, E.Barragan-Rodriguez, H.Tlahuext, H.Nöth, R.Contreras. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 3903 (1997)
265. T.-K.Yang, D.-S.Lee. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 405 (1999)
266. J.-C.Fiaud, F.Mazé, H.B.Kagan. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3647 (1998)

CHIRAL 1,3,2-OXAZABOROLIDINES IN ORGANIC SYNTHESIS: RECENT ADVANCES

V.A.Glushkov, A.G.Tolstikov

*Institute of Technical Chemistry, Urals Branch of the Russian Academy of Sciences
13, Ul. Lenina, 614990 Perm, Russian Federation, Fax +7(342)212–6237*

This article reviews progress to date on the application of chiral 1,3,2-oxazaborolidines in asymmetric organic synthesis, including enantioselective reduction of ketones, imines, oxime esters, asymmetric Diels–Alder reaction, aldol condensation, atropo-enantioselective reduction of lactones. Reactions of polymer-bounded 1,3,2-oxazaborolidines are also discussed.

Bibliography — 266 references.

Received 27th February 2003