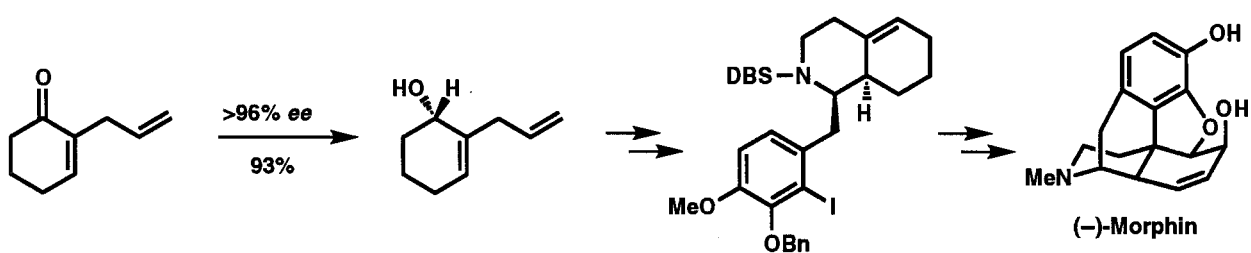
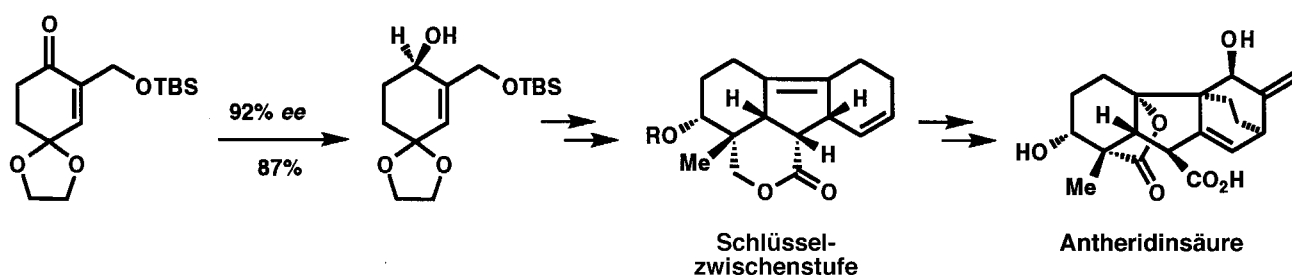


Die bemerkenswerten Fortschritte in den katalytischen Methoden zur enantioselektiven Synthese chiraler organischer Moleküle waren im vergangenen Jahrzehnt von großer Tragweite für die Organische Chemie. So wurden nicht nur neue und äußerst nützliche Reaktionen entdeckt, sondern auch das Verständnis der mechanistischen Grundlagen, auf denen die enantioselektive Katalyse beruht, erhöht.



Reduktion von Carbonylverbindungen mit chiralen Oxazaborolidin-Katalysatoren: eine neue enantioselektive Katalyse und leistungsfähige Synthesemethode**

Elias J. Corey* und Christopher J. Helal

Vor einem halben Jahrhundert wurden komplexe Metallhydride wie Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid als Reagentien in die organische Synthese eingeführt, was zu erheblichen Fortschritten in diesem Gebiet führte. Versuche, diese Reduktionsmittel durch chirale Liganden auch für asymmetrische Synthesen zu nutzen, blieben viele Jahre erfolglos. In den achtziger Jahren erzielten Itsuno und Mitarbeiter mit Gemischen aus chiralen 1,2-Aminoalkoholen und Bo-

ran jedoch vielversprechende Ergebnisse und ebneten damit den Weg für die Entdeckung der Oxazaborolidine als chirale Katalysatoren für die enantioselektive Reduktion zahlreicher achiraler Ketone durch Borane (CBS-Reduktion). Die genau definierte Struktur des Katalysators und der klare Reaktionsverlauf ermöglichten die rasche Erweiterung des Anwendungsbereichs dieser Reduktion und die Modifizierung des Katalysators, um für die einzelnen Edukte optimale

Enantioselektivitäten zu erzielen. Heute ist diese enantioselektive katalytische Reduktion eine der wichtigsten Methoden für die asymmetrische Synthese von chiralen Arzneimitteln, Katalysatorliganden, komplexen Naturstoffen und Synthese-Zwischenprodukten.

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse • Bor • Ketone • Reduktionen • Totalsynthesen

1. Einleitung

Die Einführung von Aluminium- und Borhydriden zur Reduktion von Carbonylverbindungen vor etwa fünfzig Jahren hatte beträchtliche Auswirkungen auf die Synthese und trug dazu bei, ein goldenes Zeitalter für den rational geplanten mehrstufigen Aufbau komplexer organischer Moleküle einzuläuten.^[1] Diese Reagentien ermöglichen nicht nur eine vorhersehbare Chemoselektivität bei Edukten mit mehreren funktionellen Gruppen, sondern oft auch eine voraussagbare Diastereoselektivität. Die vielseitig verwendbaren Stammverbindungen LiAlH_4 ,^[2] AlH_3 ,^[3] NaBH_4 ,^[4] und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ^[5] wurden auf nahezu jede mögliche Art modifiziert, so daß zahlreiche Derivate mit spezieller Reaktivität und Verwendungsmöglichkeit existieren, z. B. $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , $\text{LiBH}(\text{sBu})_3$, Cl_2BH , $(\text{Cyclohexyl})_2\text{BH}$, Catecholboran, $(\text{RS})_2\text{BH}$, $\text{NaBH}_4 \cdot \text{CeCl}_3$, $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$, $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$, $\text{NaAlH}_2(\text{OR})_2$ und $i\text{Bu}_2\text{AlH}$.^[6] Die Literatur über die Reduktion von Carbonylverbindungen mit

diesen Hydrid- und Wasserstoff-Donoren ist so umfangreich, daß eine umfassende Übersicht mehrere dicke Bände füllen würde. Trotz fünf Jahrzehnten Forschung und Tausender von Anwendungen der Hydridendonoren ist jedoch im Hinblick auf die genauen Reaktionsmechanismen und die Strukturen von Übergangszuständen noch vieles unbekannt.^[6, 7] Als Folge dieser geringen Kenntnisse über die Übergangszustände läßt sich das chemische Verhalten neuer Reagentien nur schwer vorhersagen.

Angesichts des beträchtlichen Nutzens der Aluminium- und Borhydride bei der Reduktion von Carbonylverbindungen liegt es nahe, diese Verbindungen durch chirale Liganden zu modifizieren, um chirale Alkohole unter Kontrolle der absoluten Konfiguration (*re*- oder *si*-Seitenselektivität) synthetisieren zu können. Seit über dreißig Jahren werden zahlreiche Gemische aus LiAlH_4 , NaBH_4 oder $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ mit chiralen 1,2-Diolen, 1,2-Aminoalkoholen oder 1,2-Diaminen als Reagentien zur enantioselektiven Reduktion von Carbonylverbindungen untersucht.^[8] Beispiele für derartige „Mischreagentien“ sind *cis*-2,3-Pinandiol/ LiAlH_4 ,^[9a] (2*S*,3*R*)-4-Dimethylamino-3-methyl-1,2-diphenyl-2-butanol (Darvonalkohol, Mosher-Reagens)/ LiAlH_4 ,^[9b,c,d] (–)-*N*-Methyl-*N*-phenethylamin · HCl/ LiAlH_4 ,^[9e] Hydroxymethyloxazoline/ LiAlH_4 ,^[9f] (–)-*N*-Methylephedrin/Phenol/ LiAlH_4 ,^[9g,h,i] (*S*)-Leucinmethylester · BH_3/BF_3 ,^[9j] 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl/Ethanol/ LiAlH_4 (BINAL-H),^[9k,l] (*S*)-2-(*N*-Arylamino-

[*] Prof. E. J. Corey, Dr. C. J. Helal
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-0376
E-mail: corey@chemistry.harvard.edu

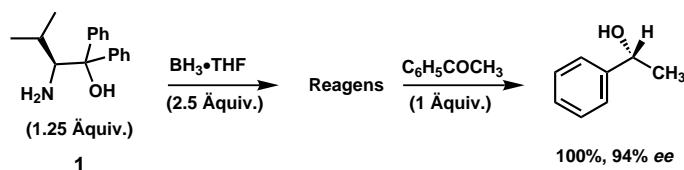
[**] Eine Liste verwendeter Abkürzungen ist im Anhang enthalten.

methyl)pyrrolidine/LiAlH₄,^[9m] (*S*)-4-Aniliny-3-methylamino-1-butanol/LiAlH₄,^[9n,o] 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethylbiphenyl/BH₃·THF/Amine,^[9p] (–)-*N*-Methylephedrin/2-Alkylaminopyridine/LiAlH₄,^[9q] *N*-Benzoylcystein/LiBH₄/*tert*-Butylalkohol^[9r] und (1*S*,2*S*)-2-Amino-3-methoxy-1-phenyl-1-propanol/BH₃·Me₂S.^[9s]

Obwohl bei einigen dieser frühen empirischen Untersuchungen gute Enantioselektivitäten beschrieben wurden, wurden diese Reduktionsmittel nur selten in der Synthese eingesetzt. Da die reaktiven Zwischenstufen im allgemeinen unbekannt und in vielen Fällen unlöslich sind, gibt es zudem keine verlässlichen Informationen über die mechanistische Grundlage der Enantioselektivität. Dies trifft auch für das wahrscheinlich bekannteste dieser Mischreagentien zu, den Darvonalkohol-LiAlH₄-Komplex, der von Mosher und Yamaguchi^[9b] eingeführt und von anderen mit einigem Erfolg verwendet wurde.^[9c,d] Auch das Noyori-Reagens BINAL-H,^[9k,l] das offensichtlich eine genauer definierte Struktur hat, wird nur sehr selten verwendet, obwohl es mit bestimmten Edukten sehr hohe Enantioselektivitäten ermöglicht. Die offensichtlichen Gründe hierfür sind die hohen Kosten und die geringe Anwendungsbreite.

Während der Durchsicht der umfangreichen Literatur zu diesen Mischreagentien und dem Versuch, eine rationale Basis für die beobachteten Enantioselektivitäten zu finden, wurde unser Interesse besonders für ein Reagens geweckt, das 1981 von Itsuno et al. beschrieben wurde.^[10] In dieser ersten Arbeit berichten die Autoren, daß 1:2-Gemische aus chiralen Aminoalkoholen, z.B. (*S*)-Valinol, und BH₃·THF in THF zahlreiche achirale Ketone bei 30 °C in nahezu 100 % Ausbeute mit *ee*-Werten von 10 bis 73 % zu chiralen sekundären Alkoholen reduzieren.^[11] Das am besten untersuchte Edukt Butyrophenon wurde dabei mit 69 % *ee* in (*R*)-1-Phenylbutan-1-ol überführt. Die systematische Untersuchung zahlreicher Aminoalkohole zeigte, daß die Reduktion von Acetophenon zu (*R*)-1-Phenylethanol mit dem aus (*S*)-Valin erhältlichen tertiären Aminoalkohol **1** und 2.5 Äquivalenten BH₃·THF bei –78 → 0 °C in einigen Stunden mit wesentlich

besserem Enantiomerenüberschuß (94 %) gelingt (Schema 1).^[12] Außerdem wurde untersucht, wie die Enantioselektivität dieser Methode von dem BH₃/Aminoalkohol-Verhältnis, dem Hydridanteil im Reagens und dem Raumanpruch



Schema 1. Hoch enantioselektive Ketonreduktion nach Itsuno.

der Substituenten am Keton abhängt. Itsuno et al. schlugen jedoch keinen Mechanismus vor, der die Richtung und die Größenordnung der überraschend guten Enantioselektivität erklärt. Anwendungen dieser Methode durch andere Arbeitsgruppen wurden nicht beschrieben. Unsere Gruppe initiierte weitere Untersuchungen dieser faszinierenden Reaktion auf der Grundlage mechanistischer Vorstellungen, die sich später bestätigten und schließlich zu einer neuen und leistungsfähigen katalytischen Variante der ursprünglich stöchiometrischen Itsuno-Reduktion führten.

2. Entwicklung der enantioselektiven katalytischen CBS-Reduktion^[13]

Von Anfang an war naheliegend, daß das primäre Reaktionsprodukt des tertiären Aminoalkohols **1** ein Oxazaborolidin der Struktur **2** sein könnte. Diese Annahme wurde 1986–1987 durch Bakshi und Shibata aus unseren Labors bestätigt. Sie fanden, daß bei der Umsetzung des Aminoalkohols **1** mit zwei Äquivalenten BH₃ in THF bei 35 °C zwei Äquivalente Wasserstoffgas entstehen. Nach Entfernen des Lösungsmittels und des BH₃-Überschusses im Vakuum erhielten sie das Oxazaborolidin **2** durch Sublimieren (105–130 °C, 0.05 Torr) in reiner Form (siehe Schema 2). Dessen

Elias J. Corey, geboren 1928 in Methuen ca. 50 km nördlich von Boston, studierte von 1945 bis 1950 Chemie am Massachusetts Institute of Technology, wo er bei John C. Sheehan über synthetische Penicilline promovierte. 1951 begann er an der University of Illinois at Urbana-Champaign als Chemie-„Instructor“ und wurde 1956 zum Full Professor ernannt. Seit 1959 ist er an der Harvard University tätig. Seine zahlreichen wissenschaftlichen Erfolge wurden 1990 mit dem Nobel-Preis für Chemie gekrönt. Solange er zurückdenken kann, haben ihm Studium, Abenteuer und Entdeckungen besondere Freude bereitet.

Christopher J. Helal, geboren 1969 in Columbus, Ohio, erhielt seinen Bachelor in Chemie 1991 an der Ohio State University. Sein Studium an der Harvard University über neue elektronische und sterische Effekte bei der enantioselektiven Oxazaborolidin-katalysierten Reduktion von Ketonen, das durch ein National Science Foundation Graduate Fellowship gefördert wurde, schloß er 1997 unter der Leitung von Professor E. J. Corey mit der Promotion ab. Derzeit arbeitet er in der Arzneimittelforschung bei Pfizer Central Research in Groton, Connecticut.

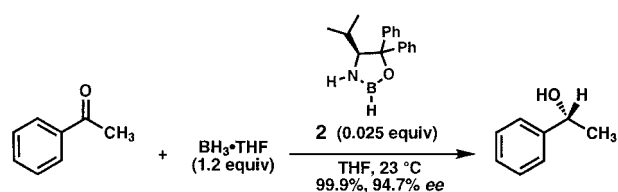


E. J. Corey



C. J. Helal

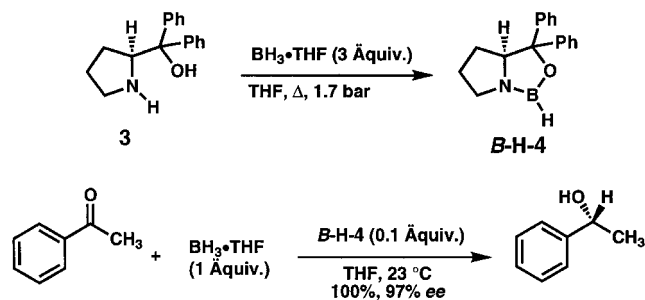
Struktur wurde ^1H -NMR-, ^{11}B -NMR-, massen- (EI) und FT-IR-spektroskopisch belegt. Obwohl **2** in THF Acetophenon auch nach mehreren Stunden bei 23°C nicht reduziert, wird letzteres durch eine Mischung aus **2** und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.6 Äquivalente) bei 23°C augenblicklich (< 1 min) mit 94.7% *ee* zu (*R*)-1-Phenylethanol reduziert, ähnlich den von Itsuno erhaltenen Ergebnissen.^[12] Ohne **2** wird Acetophenon durch $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ bei 23°C vergleichsweise langsam reduziert. Die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit mit **2** ließ sofort darauf schließen, daß substöchiometrische Mengen an **2** die asymmetrische Reduktion von Ketonen bewirken könnten. Dies wurde relativ leicht durch die Umsetzung mit 2.5–5 Mol-% **2** und 1.2 Äquivalenten $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ bestätigt, bei der (*R*)-1-Phenylethanol mit 94.7% *ee* entstand (Schema 2). Somit führte die



Schema 2. Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion mit Boran.

sorgfältige Überprüfung einer beeindruckenden, aber in der ursprünglichen Veröffentlichung noch wenig verstandenen Reaktion zur Entdeckung einer hoch enantioselektiven *katalytischen* Reduktion von Ketonen, die durch einen *isolierbaren* und *strukturell definierten* Katalysator vermittelt wird.

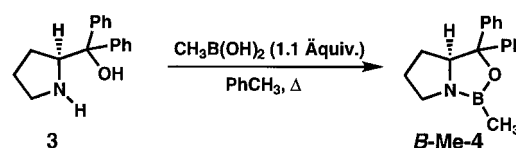
Die katalytische Aktivität des Oxazaborolidins **2** sowie mechanistische Betrachtungen (siehe Abschnitt 3) ließen erwarten, daß das Oxazaborolidin **4** ein noch besseres Reagens sein könnte (Schema 3). Die Umsetzung des Aminoalkohols **3**^[14a,b] mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ lieferte das Oxazaborolidin



Schema 3. Ein ausgezeichneter Oxazaborolidin-Katalysator zur enantioselectiven Reduktion von Ketonen.

B-H-4 (CBS-Katalysator, benannt nach Corey, Bakshi und Shibata), das ^1H -NMR-, ^{11}B -NMR- und massenspektrometrisch (EI) charakterisiert wurde. Tatsächlich erwies sich **4** als enantioselektiver Reduktionskatalysator, der **2** im allgemeinen überlegen ist. So wurde Acetophenon mit 1.2 Äquivalenten $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ und 0.1 Äquivalenten *B-H-4* in THF bei 25°C quantitativ und mit 97% *ee* zu (*R*)-1-Phenylethanol reduziert.

Das methylysubstituierte Oxazaborolidin *B-Me-4* wurde wie in Schema 4 gezeigt hergestellt und ^1H -NMR- und ^{11}B -NMR-spektroskopisch sowie durch EI-MS charakterisiert. Mit diesem Katalysator konnte die Selektivität und die praktische



Schema 4. Ein stabilerer und enantioselectiver Katalysator.

Durchführung der CBS-Reduktion gegenüber der mit dem *B-H*-Derivat verbessert werden. In Gegenwart von *B-Me-4* werden Ketone häufig mit deutlich höherer Enantioselectivität als mit *B-H-4* reduziert. Zudem ist *B-H-4* äußerst luft- und feuchtigkeitsempfindlich, und seine Herstellung erfordert längeres Erhitzen mit BH_3 unter erhöhtem Druck. *B-Me-4* ist dagegen weniger empfindlich, kann in geschlossenen Behältern aufbewahrt sowie an der Luft gewogen und umgefüllt werden. Es läßt sich leicht aus **3** und Dihydroxymethylboran durch vierstündiges Erhitzen in Toluol unter Entfernung des gebildeten Wassers herstellen.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Reduktion von Ketonen mit *B-Me-4* als Katalysator.^[13b] Daraus geht hervor, daß die

Tabelle 1. CBS-Reduktion von Ketonen.^[13b]

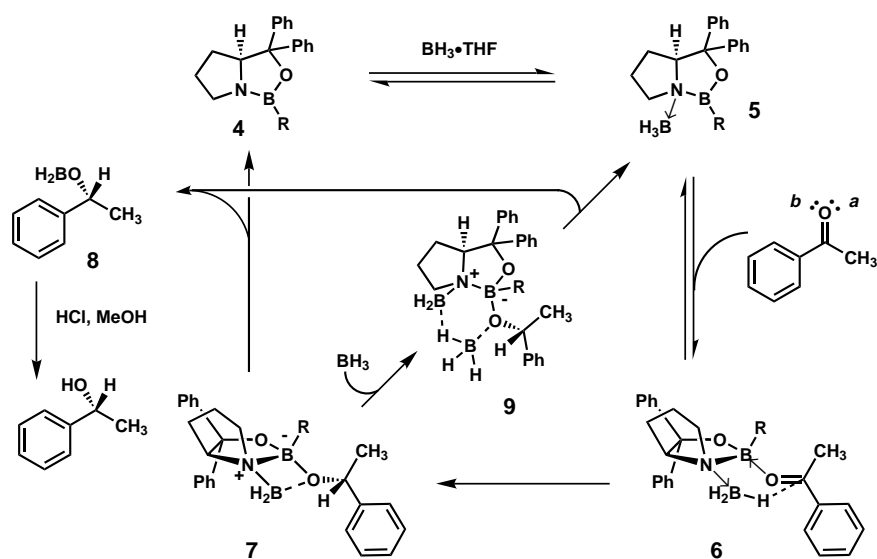
Keton	Konfig. (<i>ee</i> [%])	<i>T</i> [$^\circ\text{C}$]
	<i>R</i> (96.5)	2
	<i>R</i> (96.7)	−10
	<i>S</i> (95.3)	32
	<i>R</i> (97.3)	−10
	<i>R</i> (86) ^[a]	−15
	<i>R</i> (84)	−10
	<i>R</i> (91)	23
	<i>R</i> (97.6)	23
	<i>n</i> = 2 <i>R</i> (94) <i>n</i> = 3 <i>R</i> (96.7)	0 ^[b] 0 ^[b]

[a] 0.25 Äquiv. *B-Me-4*. [b] 25 min Reaktionszeit

CBS-Methode bei kurzen Reaktionszeiten mit ausgezeichneter Enantioselektivität nahezu quantitativ zu Produkten führt, deren absolute Konfiguration sich anhand der relativen räumlichen Ansprüche der beiden Carbonylsubstituenten leicht vorhersagen läßt. Bemerkenswert ist zudem, daß die Katalysatorvorstufe **3** effizient wiedergewonnen werden kann, indem sie als Hydrochlorid aus einem organischen Lösungsmittel ausgefällt wird.^[14c]

3. Mechanismus^[13, 15]

In Schema 5 ist der allgemeine Mechanismus wiedergegeben, der für die Reduktion von Ketonen mit dem Oxazaborolidin-Katalysator **4** (oder mit analogen Katalysatoren wie **2**)



Schema 5. Vorgeschlagener Mechanismus für die katalytische enantioselective Reduktion von Ketonen durch Oxazaborolidine **4**.

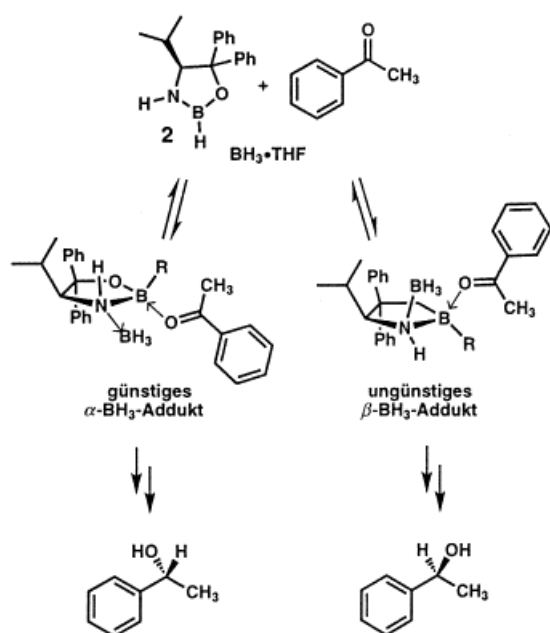
angenommen wird. Dieses Modell erklärt die absolute Konfiguration im Produkt, die hervorragende Enantioselektivität der Reduktion, die außergewöhnliche Steigerung der Reduktionsgeschwindigkeit und den Umsatz am Katalysator. Im ersten Reaktionsschritt koordiniert BH_3 rasch (und wahrscheinlich reversibel) an das als Lewis-Base wirkende Stickstoffatom auf der α -Seite des Oxazaborolidins **4**, wobei der *cis*-verknüpfte Oxazaborolidin- BH_3 -Komplex **5** entsteht. Für diesen Schritt spricht die ^{11}B -NMR-spektroskopisch^[16] nachgewiesene Bildung des 1:1-Komplexes *B*-H-**5** aus *B*-H-**4** und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ sowie die Isolierung der kristallinen Verbindung *B*-Me-**5** (**5**, $\text{R} = \text{Me}$), deren Struktur durch Röntgenstrukturanalyse^[17] bestimmt wurde. Die Koordination des elektrophilen BH_3 an das Stickstoffatom in **4** aktiviert BH_3 als Hydriddonor und erhöht die Lewis-Acidität des endocyclischen Boratoms deutlich. Der stark Lewis-acide Komplex **5** bindet dann leicht an das Keton, z.B. Acetophenon, über dessen sterisch besser zugängliches freies Elektronenpaar (*a* im Fall von Acetophenon) und *cis* zur benachbarten BH_3 -Gruppe (\rightarrow **6**). Diese Art der Bindung minimiert ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen dem Oxazaborolidin

und dem Keton und richtet das elektronenarme Carbonylkohlenstoffatom und das koordinierte BH_3 so aus, daß der stereoelektronisch bevorzugte seitenselektive Hydridtransfer über einen sechsgliedrigen Übergangszustand zum Reduktionsprodukt **7** führt. Folglich beruht die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit der Oxazaborolidin-katalysierten Reduktion darauf, daß das stöchiometrisch eingesetzte Reduktionsmittel BH_3 durch Koordination an das Lewis-basische Stickstoffatom in **4** aktiviert und gleichzeitig die Lewis-Acidität des Boratoms im Heterocyclen für die Koordinierung des Ketons erhöht wird. Dies begünstigt den anschließenden seitenselektiven intermolekularen Hydridtransfer im Hinblick auf Enthalpie und Entropie.^[18]

Die Abspaltung des Reduktionsprodukts aus **7**, bei der auch der Oxazaborolidin-Katalysator regeneriert wird, kann auf zwei Wegen erfolgen: 1. Durch eine Cycloeliminiierung wird der Alkoxyli-gand zusammen mit dem Boranfragment am Stickstoff in **7** abgespalten, wodurch **4** regeneriert und das Borinat **8** freigesetzt wird.^[13d, 15] 2. Durch Addition von BH_3 an **7** entsteht die sechsgliedrige, durch BH_3 -überbrückte Verbindung **9**, die in den Katalysator- BH_3 -Komplex **5** und das Borinat **8** zerfällt.^[19, 20] Durch die leichte Disproportionierung von **8** zum Dialkoxyboran $(\text{RO})_2\text{BH}$ und BH_3 lassen sich alle drei Wasserstoffatome des in stöchiometrischen Mengen verwendeten Reduktionsmittels effizient nutzen.^[21]

Der in Schema 5 gezeigte Mechanismus bietet auch eine einfache Erklärung für die höhere Wirksamkeit des Oxazaborolidins **4** gegenüber **2**. Wie aus Schema 6 hervorgeht, bindet BH_3 wegen der sterisch günstigeren *trans*-Anordnung zum Isopropylrest bevorzugt an eine Seite des Oxazaborolidins **2**. Die Konkurrenzreaktion zum *cis*-Addukt kann jedoch zu niedrigeren Enantioselektivitäten in den Reduktionen führen. Das starre [3.3.0]-Ringsystem in **4** erfordert dagegen die α -Koordination von BH_3 an das Lewis-basische Stickstoffatom (vgl. **6**); eine β -Koordination würde zu einem stark gespannten (um ca. 10 kcal mol^{-1} ungünstigeren) *trans*-verknüpften [3.3.0]Pentalan führen. Folglich ist mit dem CBS-Katalysator **4** die Bildung des unerwünschten enantiomeren Alkohols über eine diastereomere BH_3 -Koordination energetisch ausgeschlossen.

Schließlich ergibt sich aus dem Mechanismus in Schema 5 noch die Frage, ob der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reduktion die Komplexierung des Ketons durch **5** oder der anschließende Hydridtransfer (**6** \rightarrow **7**) ist. Um diese Frage zu beantworten, wurden die Geschwindigkeiten der durch *B*-Me-**4** katalysierten Reduktion von Acetophenon sowie von dessen *p*- NO_2 - und *p*- MeO -Derivat gemessen.^[22a] Die relativen Reduktionsgeschwindigkeiten waren 3.4 (*p*- NO_2), 1.8 (*p*- MeO) und 1.0 (*p*-H),^[22b] was darauf hinweist, daß die Koordination des Ketons an **5** bei diesen Edukten nicht der ausschließlich geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.



Schema 6. Möglicher Reduktionsmechanismus für den Katalysator **2** mit niedrigerer Enantioselektivität.

Weitere Informationen lieferte der kinetische $^1\text{H}/^2\text{H}$ -Isotopeneffekt ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$) des Hydridtransfers, der durch Umsetzung von B-Me-**4** (2 Äquivalente) und Acetophenon mit einem Überschuß einer 1:1-Mischung von B^1H_3 und B^2H_3 (je 6 Äquivalente) in THF gemessen wurde. Bei niedrigem Umsatz wurde massenspektrometrisch im Reduktionsprodukt 1-Phenylethanol ein $^1\text{H}/^2\text{H}$ -Verhältnis von 1.7 bestimmt, was dem ungefähren Wert von $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ entspricht.^[22a] Dieser niedrige Wert deutet auf einen frühen Übergangszustand des stark exothermen Hydridtransfers vom Boratom auf die Carbonylgruppe hin. Demnach sind wahrscheinlich sowohl die Anlagerung der Carbonylverbindung als auch der Hydridtransfer schnell und ähnlich geschwindigkeitsbestimmend. In Einklang mit diesen experimentell erhaltenen Ergebnissen sind semiempirische MO-Rechnungen unter Verwendung des AM1-Hamilton-Operators, die für die Aktivierungsenthalpien der Keton-Komplexierung und des Hydridtransfers ähnliche Werte ergeben.^[18c] Der dabei ebenfalls berechnete kinetische Isotopeneffekt für die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von 2-Propanon ist bei 23 °C 1.8 und stimmt mit dem experimentell erhaltenen Wert von 1.7 gut überein.^[23]

4. Weitere Untersuchungen zur Optimierung der CBS-Reduktion

Die hohe Enantioselektivität, die allgemeine Anwendbarkeit und das profunde Wissen über den Mechanismus der CBS-Reduktion führten zu einer Reihe weiterer Untersuchungen. Ziel war dabei, den Effekt von fünf Variationen in Zusammenhang mit dem Oxazaborolidin-Katalysator auf die Enantioselektivität für zahlreiche Edukte detailliert aufzuklären. Im folgenden werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen beschrieben, die Änderungen des Oxazaborolidin-ringsystems, der *gem*-Diphenylgruppen, des Substituenten am endocyclischen Boratom, des stöchiometrisch eingesetzten

Reduktionsmittels und der Art der Katalysatorherstellung betreffen.

4.1. Variation des Oxazaborolidinringsystems

Nach der Entdeckung, daß die von Prolin abgeleiteten Oxazaborolidin-Katalysatoren **4** bei der Reduktion von Ketonen mit BH_3 hohe Enantioselektivitäten bewirken, wurden viele andere bicyclische Oxazaborolidine von anderen und von unserer Gruppe hergestellt, um den Zusammenhang zwischen der Struktur des Katalysators und der Enantioselektivität nachzuweisen. Tabelle 2 zeigt die Wirk-

Tabelle 2. Durch bicyclische Oxazaborolidine katalysierte enantioselektive Reduktion von Acetophenon.

Nr.	Katalysator	R	ee [%]	Lsm., T [°C]
1		H	94	THF, 23
2		H	94	PhCH ₃ , 23
3		H Me	97 75	THF, 23 PhCH ₃ , 23
4		H Me	97 97	THF, 23 THF, 23
5		Me	98	THF, 0
6		H	87	THF, 0
7		H Me	96 92	THF, 23 PhCH ₃ , 27
8		Me	86	THF, 0
9		H Me	94 93	THF, 25–30 THF, 0–5

samkeit einiger Oxazaborolidin-Katalysatoren bei der enantioselektiven Reduktion von Acetophenon. So geben die Aziridin- (Nr. 1 und 2),^[24] Azetidin- (Nr. 3)^[25] und Pyrrolidin-Katalysatoren (**4**, Nr. 4)^[13] (*R*)-1-Phenylethanol in sehr hohem Enantiomerenüberschuß (94–97 %). Das starre tricyclische Oxazaborolidin in Nr. 5 gehört zu den wirksamsten bisher synthetisierten Oxazaborolidinen, wie die außergewöhnlich hohe Enantioselektivität der Reduktion von Acetophenon (98 % *ee*) und von zahlreichen anderen Edukten zeigt.^[26] Katalysatoren mit dem flexibleren [4.3.0]-Ringsystem (Nr. 6) ergeben geringere Enantioselektivitäten.^[27] Nr. 7 zeigt, daß sich die wegen der Konjugation mit dem Arenring niedrigere Lewis-Basizität des endocyclischen Stickstoffatoms nicht sehr auf die Enantioselektivität der Reduktion auswirkt (bis zu 96 % *ee* bei der Reduktion von Acetophenon).^[28] Da die Industrie an einer großtechnischen Anwendung der CBS-Reduktion interessiert ist, wurde nach anderen preiswerten und leicht zugänglichen enantiomerenreinen Aminoalkoholen als Vorstufen für chirale Oxazaborolidine gesucht. Es wurden daher auch ein enantiomerenreines *cis*-1-Amino-2-indanol (in vier Stufen aus Inden hergestellt)^[29] und ein aus α -Pinen hergestellter Aminoalkohol^[30] zur Synthese von Oxazaborolidin-Katalysatoren eingesetzt, die ebenfalls die Reduktion von Acetophenon in hoher Enantioselektivität (86 bzw. 94 % *ee*, Nr. 8 bzw. 9) ermöglichen.

4.2. Variation der Substituenten am Carbinolzentrum

Die Effekte der Substituenten am Carbinolzentrum (*R'*) auf die Enantioselektivität der Reduktion von Acetophenon zeigt Tabelle 3. Werden die beiden Phenylsubstituenten (*B*-Me-**4**, Nr. 1) durch etwas sperrigere β -Naphthylgruppen (Nr. 2) ersetzt, so nimmt die Enantioselektivität in dieser (98 % *ee*) und in einigen anderen Umsetzungen leicht zu.^[31] Sterisch noch anspruchsvollere Arylsubstituenten wie α -Naphthyl (Nr. 3),^[25c] *o*-Tolyl (Nr. 4)^[32] oder *o*-Anisyl (Nr. 5)^[32] bewirken jedoch ebenso wie der kleinere 2-Thienylrest (Nr. 6)^[32] erheblich niedrigere Enantioselektivitäten. Katalysatoren mit Alkyl- (Nr. 7)^[25c] und Spiroalkylsubstituenten (Nr. 8 und 9)^[33] sind wenig brauchbar. Dagegen ergibt ein Katalysator mit dem starren Spiro-2-indanylsubstituenten (Nr. 10) das Reduktionsprodukt in hoher Enantioselektivität (96 % *ee*).^[34] Zwei elektronenziehende Trifluormethylgruppen am Oxazaborolidinring (Nr. 11), die induktiv die Lewis-Acidität am Boratom des Heterocyclus verstärken sollten, ergeben einen vergleichsweise wenig enantioselektiven Katalysator.^[35, 36]

4.3. Variation des Substituenten am Boratom im Heterocyclus

Der Rest *R* am Boratom im Heterocyclus ist für die Selektivität, mit der der Katalysator im Komplexbildungsschritt zwischen den beiden freien Elektronenpaaren des Ketons unterscheidet, wichtig. So bewirken sterische Wechselwirkungen zwischen *R* und den Substituenten am Carbonylzentrum (siehe Struktur **6**, Schema 5) die für die Enantio-

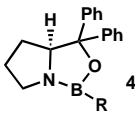
Tabelle 3. Einfluß der Substituenten *R'* am Carbinolzentrum.

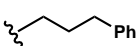

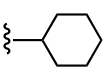
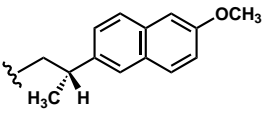
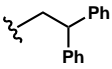


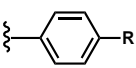
Nr.	<i>R'</i>	<i>ee</i> [%]
1		97
2		98
3		62
4		76
5		28
6		82
7	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	55
8 ^[a]		67
9 ^[a]		71
10 ^[a]		96
11 ^[b]	CF ₃	60

[a] Das Oxazaborolidin (0.15 Äquiv.) wurde aus den entsprechenden Vorstufen durch Reaktion mit BH₃·THF gebildet und enthielt statt der Methylgruppe ein Wasserstoffatom am Boratom. Die Temperatur bei der Reduktion war 0 °C. [b] Statt der Methylgruppe enthielt das Oxazaborolidin eine *n*-Pentylgruppe.

selektivität der Reduktion entscheidende Differenzierung. Tabelle 4 zeigt einige am Boratom substituierte Verbindungen **4**, die in unserer Gruppe für die CBS-Reduktion einer Reihe von Ketonen untersucht wurden.^[37] Neben den bereits besprochenen Verbindungen *B*-H-**4** und *B*-Me-**4** (Nr. 1 bzw. 2) wurden Derivate mit *n*-Alkyl- (Nr. 3,^[38] 4,^[39] 5^[35]), 3-Phenylpropyl- (Nr. 6),^[40] Allyl- (Nr. 7),^[37] *s*-Alkyl- (Nr. 8)^[40] und β -verzweigten Substituenten mit (Nr. 9)^[41] sowie ohne Chiralitätszentrum (Nr. 10^[40] und 11^[42]) synthetisiert und als Katalysatoren für die enantioselektive Reduktion erprobt. Im allgemeinen übt die Gruppe *R* einen sterischen Effekt auf die

Tabelle 4. Am Boratom substituierte CBS-Katalysatoren.



Nr.	R
1	H
2	CH ₃
3	CH ₂ CH ₃
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
5	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

nähere Umgebung des mit ihr verknüpften Boratoms aus und beeinflusst so die Selektivität der Bindung an eines der freien Elektronenpaare des Carbonylsauerstoffatoms. Darüber hinaus ist es möglich, Substituenten wie Trialkylsilylmethyl- (Nr. 12)^[43] oder *p*-substituierte Arylreste (Nr. 13)^[44] einzubauen, die mit entfernteren Positionen des koordinierten Ketons sterisch wechselwirken und so die Enantioselectivität der Reduktion wesentlich beeinflussen (siehe Abschnitt 5, 6.3 und 6.4). Wie in Abschnitt 5 gezeigt wird, hängt die für eine enantioselective Reduktion optimale Gruppe R von der Struktur des Edukts ab.

4.4. Variation des stöchiometrischen Reduktionsmittels

Neben BH₃·THF, dem ursprünglichen stöchiometrischen Reduktionsmittel der CBS-Reduktion, wurden zahlreiche BH₃-Komplexe, z. B. BH₃·Me₂S,^[44b] BH₃·1,4-Thioxan^[45] und BH₃·Diethylanilin,^[46] eingesetzt, die alle ähnliche Enantioselectivitäten ergaben. Diese Reagentien haben gegenüber BH₃·THF den Vorteil, daß sie gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff weniger empfindlich sind. Die Koordination von Me₂S, THF etc. an BH₃ beeinflusst die Enantioselectivität im allgemeinen nicht, außer bei Temperaturen unter –30 °C.^[47] Bei dieser Temperatur sind die Gleichgewichte zwischen BH₃,

dem koordinierten Liganden, dem Oxazaborolidin-Katalysator und dem Keton weit genug verschoben, so daß konkurrierende Reduktionswege möglich sind, die die Enantioselectivität vermindern können. Catecholboran,^[48] ein weniger reaktives Monohydrid-Reagens, das zur Stabilisierung keinen zusätzlichen Liganden benötigt, ermöglicht in nicht-koordinierenden Lösungsmitteln (CH₂Cl₂ oder Toluol) CBS-Reduktionen bei sehr tiefen Temperaturen (bis zu –126 °C) mit ausgezeichneten Enantioselectivitäten.^[31, 47] Durch die gegenüber BH₃ geringere Reaktivität von Catecholboran, besonders bei niedrigeren Temperaturen, werden außerdem die nichtkatalysierte Ketonreduktion und die Hydroborierung empfindlicher funktioneller Gruppen (z. B. C=C, C≡C und andere C=O) im Keton minimiert.

4.5. Variation der Oxazaborolidin-Synthese

Die Herstellung chiraler Oxazaborolidine in reiner Form war für die Entdeckung des CBS-Katalysators *B*-H-4 und den Beweis des in Schema 5 skizzierten Mechanismus essentiell. Die Reinheit des Katalysators ist entscheidend, um reproduzierbar hohe Enantioselectivitäten bei der Reduktion von Ketonen zu erzielen. Daher werden beträchtliche Anstrengungen unternommen, um effiziente Synthesen für reine Oxazaborolidine zu entwickeln, die ohne Reinigungsschritt auskommen. Der CBS-Katalysator der ersten Generation, *B*-H-4, wurde ursprünglich durch längeres Erhitzen des Aminoalkohols **3** mit drei Äquivalenten BH₃·THF unter Argon (1.7 bar) hergestellt und anschließend sublimiert.^[13a] Später wurde eine bequemere Synthesemethode für *B*-H-4 entwickelt, bei der der Aminoalkohol **3** mit BH₃·Me₂S in Toluol 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wird, ohne daß eine weitere Reinigung nötig ist.^[49, 50] Die alkyl- und arylsubstituierten Oxazaborolidine (siehe Abschnitt 4.3) lassen sich leicht herstellen, indem eine Lösung von **3** und der entsprechenden Boronsäure RB(OH)₂ oder des Boroxins (RBO)₃ in Toluol 12–24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dabei das entstehende Wasser aus dem rückfließenden Lösungsmittel mit Molekularsieb entfernt wird.^[51] Um die zur vollständigen Katalysatorbildung erforderliche Zeit zu verkürzen, wurden die Bis(trifluorethyl)alkylboronate, RB(OCH₂CF₃)₂, als reaktivere Boronsäureäquivalente entwickelt, mit denen die Oxazaborolidine in weniger als einer Stunde quantitativ entstehen.^[52]

5. Anwendungen der Oxazaborolidin-katalysierten Reduktionen

Der mechanistisch wohldefinierte Verlauf der enantioselectiven Reduktion von Ketonen durch das chirale Oxazaborolidin **4** erleichtert es erheblich, diese Reaktion auf viele Ketontypen anzuwenden und somit die Anwendungsbreite und Allgemeingültigkeit zu erweitern. Zahlreiche konjugierte Arylketone werden mit BH₃ oder Catecholboran in Gegenwart eines Oxazaborolidins **4** hoch enantioselectiv reduziert (Tabelle 5); dazu gehören Acetophenon^[46] und seine Derivate

Tabelle 5. Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Arylketonen.

Keton	ee [%]	Kat.	L ₂ BH	T [°C]	Keton	ee [%]	Kat.	L ₂ BH	T [°C]
	99 ^[46]	<i>B</i> -Me-4	BDEA	30		91 ^[53]	<i>B</i> -nBu-4	CB	– 20
	98 ^[44a]	<i>B</i> -Me-4	BDEA	31		99,7 ^[55a]	<i>B</i> -nBu-4	CB	– 78
	97 (X = F) ^[17b] 99 (X = OMe) ^[17b]	<i>B</i> -Me-4 · BH ₃	BMS	– 20		96 (X = Br) ^[54] 97 (X = OMe) ^[54]	<i>B</i> -Me-4	BTHF	23
	97 (X = OMe) ^[55b] 94 (X = H) ^[55b]	<i>B</i> -Me-4	BMS	23		96 (X = H) ^[54] 98 (X = OMe) ^[13b]	<i>B</i> -Me-4	BTHF	23
	≥ 99 ^[46]	<i>B</i> -Me-4	BDEA	20		98 ^[17b]	<i>B</i> -Me-4 · BH ₃	BMS	– 20
	99 ^[17b]	<i>B</i> -Me-4 · BH ₃	BMS	– 20		94 ^[56]	<i>B</i> -Me-4	BMS	25
	94 ^[56]	<i>B</i> -Me-4	BMS	25		99 ^[50a]	3 + (MeO) ₃ B	BMS	23

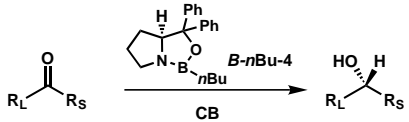
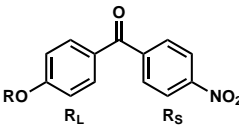
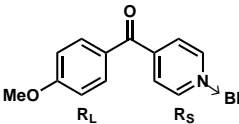
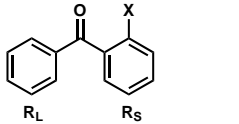
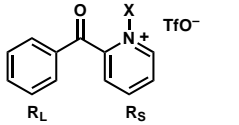
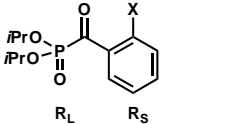
mit funktionellen Gruppen (z. B. P(O)(OiPr)₂^[53] oder Cl^[44a]) in der Alkylseitenkette sowie *p*-,^[17b] *m*-,^[13b, 54] und *o*-substituierte^[55] Arylketone und die cyclischen Arylketone 1-Tetralon,^[46] 1-Indanon^[17b] und 1-Benzosuberone.^[17b] Auch heterocyclische Arylketone können mit dem Oxazaborolidin-Katalysator reduziert werden, sie erfordern aber oft ein zusätzliches Äquivalent des stöchiometrischen Reduktionsmittels L₂BH, das an die Lewis-basische Position des Edukt-Heterocyclus koordiniert.^[50a, 56] Für typische Vorschriften zur CBS-Reduktion von Acetophenon und α -Chloracetophenon siehe Lit. [57].

Die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Benzophenonen, deren Arenringe im wesentlichen sterisch den gleichen Raumbedarf haben, aber elektronisch ungleich sind,^[58, 59] sowie von *o*-substituierten Benzophenonen^[59] und 2-Benzoylpyridiniumtriflaten^[59] verläuft bemerkenswert selektiv. Dafür werden Verzahnungseffekte zwischen den Arenringen verantwortlich gemacht. Optisch aktive Benzhydrole können so effizient erhalten werden (Tabelle 6).^[60] Des weiteren wurde gezeigt, daß ein *ortho*-Substituent am Aren-

ring für die enantioselektive Reduktion von Aryl(diisopropylphosphono)ketonen entscheidend ist.^[53]

Auch α,β -ungesättigte Ketone wurden als Edukte der CBS-Reduktion eingehend untersucht, da enantiomerenreine Allylalkohole äußerst vielseitige Zwischenstufen in vielen Synthesen sind. So ermöglichen sie in Claisen-Umlagerungen oder S_N2'-Reaktionen mit metallorganischen Reagentien Chiralitätstransfers, wobei eine C-O-Bindung gebrochen und eine C-C-Bindung am neuen Chiralitätszentrum geknüpft wird. Interessanterweise wirkt der Alkenylrest in acyclischen Enonen (Tabelle 7) im allgemeinen wie eine große Gruppe R_L – besonders in Gegenwart von β -Substituenten wie Aryl-,^[58] Trimethylsilyl-, Tri-*n*-butylstannyl-^[61] oder Alkylresten.^[62b-f] Auch ein α -Substituent^[62a,f] kann die entsprechende Präferenz der Koordination an eines der freien Elektronenpaare verstärken (siehe unten). Bei cyclischen α,β -Enonen ist ein α -Alkyl-^[47, 63] oder α -Halogen-Substituent^[64] an der C-C-Doppelbindung für die effektive sterische Differenzierung zwischen den beiden freien Elektronenpaaren des Carbonylsauerstoffatoms entscheidend (Tabelle 8). Die Reduktion von

Tabelle 6. Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Diaryl- und Aryl-(diisopropylphosphono)ketonen.^[a]

		
Keton	<i>ee</i> [%]	<i>T</i> [°C]
	95 ^[58]	– 78
	93 ^[59]	– 78
	97 (X = Br, Me) ^[59]	– 40
	> 90 (X = Me) ^[59] 99 (X = Allyl) ^[59]	– 40
	91–97 (X = F, Cl, Br, I, Me) ^[53]	– 20

[a] Für eine Vorschrift zur CBS-Reduktion von *N*-Allyl-2-(4-chlorbenzoyl)-pyridinium-trifluormethylsulfonat siehe Lit. [60].

Tabelle 8. Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von cyclischen α,β -Enonen.

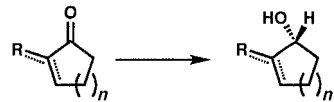
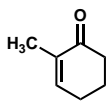
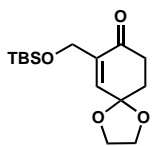
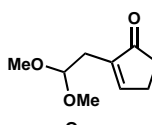
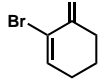
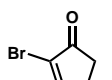
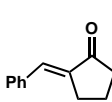
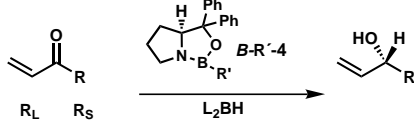
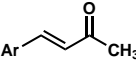
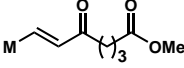
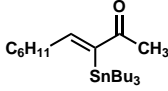
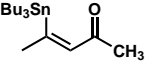
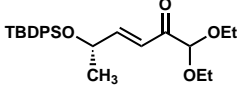

				
Enon	<i>ee</i> [%]	Kat.	L ₂ BH	<i>T</i> [°C]
	93 ^[47]	<i>B</i> - <i>n</i> Bu-4	CB	– 78
	92 ^[63a]	<i>B</i> - <i>n</i> Bu-4	BTHF	37
	93 ^[63b]	<i>B</i> -Me-4	BTHF	10
	96 ^[64a]	<i>B</i> -Me-4	BMS	– 15
	90 ^[64b]	<i>B</i> -Me-4	BTHF	23
	96 ^[65]	<i>B</i> -Me-4 · BH ₃	BMS	– 20

Tabelle 7. Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von acyclischen α,β -Enonen.^[a]

				
Enon	<i>ee</i> [%]	Kat.	L ₂ BH	<i>T</i> [°C]
	97 (Ar = Ph) ^[58] 95 (Ar = 4-MeOC ₄ H ₄) ^[58]	<i>B</i> - <i>n</i> Bu-4	CB	– 78
	94 (M = SiMe ₃) ^[61] 88 (M = SnBu ₃) ^[61]	<i>B</i> -CH ₂ SiMe ₃ -4	CB	– 78 – 60
	94 ^[62a]	<i>B</i> - <i>n</i> Bu-4	CB	– 78
	85 ^[62b,c]	<i>B</i> -Me-4	CB	– 30
	95 ^[62d,e]	<i>B</i> - <i>n</i> Bu-4	BMS	23
	92–97 ^[62f]	<i>B</i> -Me-4	BMS	– 30

[a] Für eine Vorschrift zur CBS-Reduktion von (*E*)-4-(4-Methoxyphenyl)-3-buten-2-on siehe Lit. [66].

α,β -Enonen mit exocyclischer Doppelbindung wurde noch nicht genauer untersucht; in diesem Fall sollte die β -Substitution zwar nicht ausschlaggebend für eine hohe Enantioselectivität sein, sie sollte aber dabei helfen, die Reduktion der konjugierten Doppelbindung zurückzudrängen.^[65, 66]

Für die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von α,β -Inonen zu Propargylalkoholen in hoher optischer Reinheit gibt es zwei Verfahren (Tabelle 9). Mit (*S*)-*B*-Me-4 und $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ als Reduktionsmittel entstehen in THF (*S*)-Alkohole, wobei der Ethinylrest als kleine Gruppe R_S wirkt.^[67] Triisopropylsilyl- oder Trimethylsilylacetylenketone werden dagegen mit Catecholboran und (*S*)-*B*-CH₂SiMe₃-4^[43] oder (*S*)-*B*-*p*-tBuC₆H₄-4^[44a] in CH₂Cl₂ zu (*R*)-Propargylalkoholen reduziert, wobei der Ethinylrest in seiner Wirkung einer großen Gruppe R_L entspricht.^[68] Diese eindrucksvolle Umkehr der Enantioselectivität beruht auf Abstoßungskräften zwischen den weiter entfernten raumfüllenden Substituenten an der Dreifachbindung und dem Boratom im Heterocyclus des Katalysators.^[43]

Auch Ketone mit zwei Substituenten am Carbonylzentrum, die mit sp³-hybridisierten Kohlenstoffatomen beginnen, können enantioselectiv reduziert werden, wenn sich der Zugang zu den beiden freien Elektronenpaare am Sauerstoffatom für die Koordination deutlich unterscheidet (Tabelle 10). So können Ketone mit einer tertiären Alkylgruppe und einem primären oder *n*-Alkyl-ähnlichen Rest an der Carbonylgruppe

Tabelle 9. Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von α,β -Inonen.

Inon	ee [%]	Kat.	L ₂ BH	T [°C]
	71–88 (R = <i>n</i> -Alkyl) ^[67] 94–96 (R = <i>s</i> -Alkyl) ^[67]	<i>B</i> -Me-4 ^[a]	BMS	–30
	95 (R = <i>n</i> -Alkyl) ^[67] 98 (R = <i>c</i> -Hexyl) ^[67]	<i>B</i> -Me-4 ^[a]	BMS	–30
	90–97 (R = <i>n</i> -, <i>s</i> -Alkyl) ^[43]	<i>B</i> -CH ₂ SiMe ₃ -4	CB	–78
	91–97 (R = CH ₃ , <i>n</i> -Alkyl) ^[44a]	<i>B</i> - <i>p</i> -tBuC ₆ H ₄ -4	CB	–40

[a] 2 Äquiv. *B*-Me-4.

Tabelle 10. Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Dialkylketonen.

Keton	ee [%]	Kat.	L ₂ BH	T [°C]	Keton	ee [%]	Kat.	L ₂ BH	T [°C]
	97.4 ^[46]	<i>B</i> -Me-4	BDEA	20		97 ^[44a]	<i>B</i> - <i>n</i> Bu-4	BMS	23
	97 ^[55a]	<i>B</i> -Me-4	BTHF	120		92 ^[69a]	<i>B</i> -Me-4	BMS	40
	93 ^[70]	<i>B</i> - <i>n</i> Bu-4	CB	25		≥ 99 ^[46]	<i>B</i> -Me-4	BDEA	20
	91 ^[46]	<i>B</i> -Me-4	BDEA	20		91 ^[58]	<i>B</i> - <i>n</i> Bu-4	CB	–78
	82 ^[71]	<i>B</i> -Me-4	BMS	–15		— ^[a]	<i>B</i> -Me-4	BTHF	23

[a] 70 % *de*.^[70]

pe im allgemeinen mit hoher Enantioselektivität reduziert werden.^[44a, 46] Bei einigen Ketonen, insbesondere solchen mit schwer zugänglicher Carbonylgruppe, verläuft die Reduktion bei höheren Temperaturen (30–120 °C) oft mit besserer Stereoselektivität; der Grund hierfür ist möglicherweise die schnellere Abspaltung des raumfüllenden Boronatprodukts vom Oxazaborolidin.^[55a, 69a,b] Kürzlich gelang auch die hoch enantioselektive Reduktion von *s*-Alkylmethylketonen wie Cyclohexylmethyl- und Isopropylmethylketon mit dem BH₃-Diethylanilin-Komplex als stöchiometrischem Reduktionsmittel.^[46] Die CBS-Reduktion von Cyclopropylisopropylketon wird stark durch elektronische Faktoren beeinflusst. So verhält sich die π -elektronenreiche Cyclopropylgruppe gegenüber dem sterisch ähnlichen Isopropylrest wie eine große Gruppe R_L.^[58] Methyl-*n*-alkylketone werden nur mit mäßiger Selektivität reduziert, wobei der *n*-Alkylrest als R_L wirkt.^[70] Die bei der Reduktion von *n*-Alkyl-*n*-alkylketonen für die Enantiodifferenzierung verantwortlichen Faktoren können sehr subtil sein;^[71] weitere Studien zur Reduktion derartiger Edukte sind ein reizvolles Gebiet für künftige Forschungen.

Die Ketogruppen in achiralen Liganden von Übergangsmetall- π -Komplexen lassen sich oft mit hoher Enantioselektivität reduzieren. So lieferte die CBS-Reduktion der entsprechenden Liganden in Chrom-,^[72] Cobalt-,^[58] Eisen-^[73] oder Rutheniumkomplexen^[73b] hervorragende Ergebnisse (Tabelle 11). Die optisch aktiven Produkte dieser Umsetzungen sind für die Synthese pharmazeutisch wichtiger Verbindungen^[72] und chiraler Liganden für die asymmetrische Katalyse nützlich.^[73]

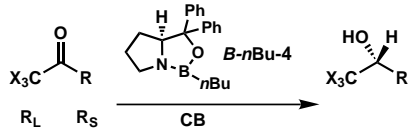
Die Untersuchung der Reduktion von Trihalogenmethylketonen ermöglichte Einblicke in den Zusammenhang zwischen Ketonkonformation und Reaktivität.^[22, 74] Der elektronenziehende Charakter der Trihalogenmethylgruppe bewirkt eine stereoelektronisch günstige Deformation der Carbonylgruppe in Richtung CX₃. Dies führt zusammen mit dem sterischen Anspruch der Trihalogenmethylgruppe dazu, daß der Katalysator hoch selektiv *anti* zu CX₃ gebunden wird und der anschließende Hydridtransfer^[22] rasch abläuft. Aus einer Vielzahl von Ketonen werden so in hoher Enantiomerenreinheit Trihalogenmethylcarbinole erhalten (Tabelle 12).^[75]

Tabelle 11. Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Ketonen in Liganden von Metallkomplexen.

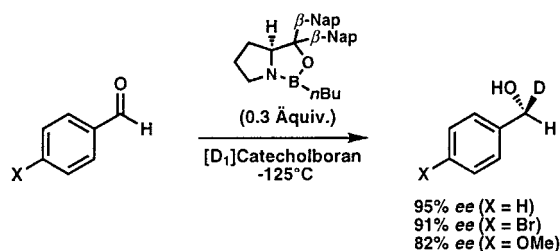
Komplex	ee [%]	Kat.	L ₂ BH	T [°C]
	98 ^[72]	<i>B</i> - <i>n</i> Bu-4	CB	– 40
	97 ^[58]	<i>B</i> -CH ₂ SiMe ₃ -4	CB	– 78
	> 95 (R = Me, Et, Ph, <i>i</i> Pr) ^[73a]	<i>B</i> -Me-4	BTHF	0
	> 99 (R = <i>n</i> -, <i>s</i> -Alkyl, Ph) ^{[a][73b]}	<i>B</i> -Me-4	BTHF	0
	> 98 ^{[b][73c]}	<i>B</i> -Me-4	BTHF	0
	> 99 (R = Me, <i>n</i> -Pentyl) ^{[c][73b]}	<i>B</i> -Me-4	BTHF	0

[a] 74–94 % de. [b] 74 % de. [c] 68–78 % de.

Tabelle 12. Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Trihalogenmethylketonen.

		
Keton	<i>ee</i> [%]	<i>T</i> [°C]
	90 ^[47]	– 78
	96 ^[22]	– 23
	98 ^[22]	– 23
	94 ^[47]	– 78
	100 ^[55a]	– 78
	92–98 (R = <i>n</i> -, <i>s</i> -, <i>t</i> -Alkyl) ^[75]	– 23 bis – 78

Primäre, an Position 1 deuterierte Alkohole wurden durch Reduktion von Aldehyden mit [D₁]Catecholboran bei niedriger Temperatur hergestellt (Schema 7).^[31] Auch 1-Octanal (90 % *ee*) und Cyclohexancarbaldehyd (92 % *ee*) wurden unter diesen Bedingungen hoch selektiv reduziert.



Schema 7. Herstellung primärer 1-deuterierter Alkohole.

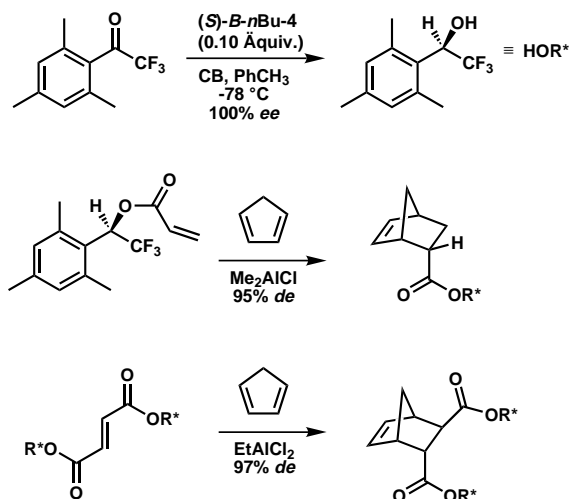
6. Anwendungen der Oxazaborolidin-katalysierten Reduktion von Ketonen

Durch den ständig wachsenden Bedarf, organische Verbindungen unter Kontrolle der absoluten Konfiguration aufzubauen, existieren zahlreiche Anwendungen der CBS-Reduktion in asymmetrischen Synthesen. Dazu gehören die Herstellung von chiralen Liganden für die enantioselektive

Synthese, von nützlichen chiralen Zwischenprodukten, von synthetischen bioaktiven Verbindungen und von Naturstoffen.

6.1. Herstellung enantiomerenreiner Liganden für asymmetrische Synthesen

Die CBS-Reduktion von 1-Mesityltrifluormethylketon liefert den entsprechenden (*R*)-Alkohol mit >99.8 % *ee* (Schema 8).^[55a] Dieser dient als chirale Hilfsgruppe bei Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen. So entstehen



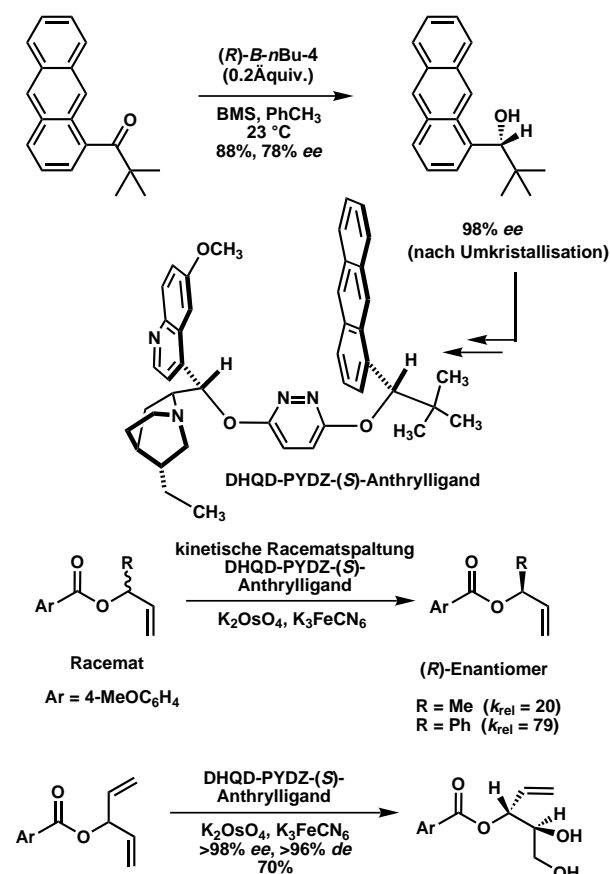
Schema 8. Synthese des hervorragenden Auxiliars (*R*)-(-)-Mesityl-2,2,2-trifluorethanol für Lewis-Säure-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen.

bei Reaktionen der Acryl- und Fumarsäureester dieses Alkohols mit Cyclopentadien Diels-Alder-Addukte mit ausgezeichneter Diastereoselektivität.^[76]

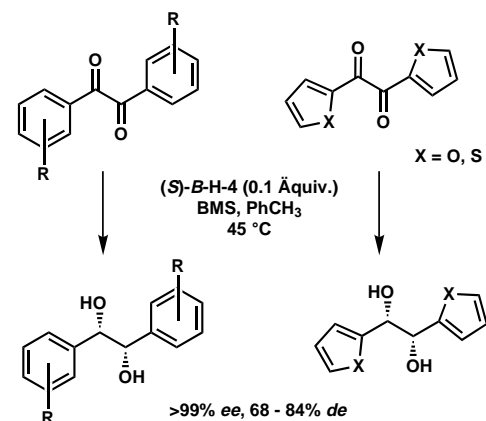
Die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) von Alkenen nach Sharpless ist in der organischen Synthese von großem Nutzen. Um den Anwendungsbereich dieser Reaktion zu vergrößern, wurde auf der Grundlage des Dihydroxylierungsmechanismus der DHQD-PYDZ-(*S*)-Anthrylligand entworfen und aus chiraalem *tert*-Butylanthrylalkohol hergestellt (Schema 9).^[77] Der Katalysator hat eine tiefe Bindungstasche, die Alkenedukte mit räumlich weiter entfernten Bindungsgruppen, z. B. 4-Methoxybenzoesäureallylester, aufnehmen kann.^[78] Dadurch ist eine effiziente kinetische Racematspaltung dieser Edukte möglich (Schema 9).

Chirale 1,2-Diole werden als Liganden und chirale Auxiliare bei der Herstellung von C-X- und C-C-Asymmetriezentren ausgiebig genutzt. Die CBS-Reduktion von 1,2-Diketonen, speziell von Benzil-Derivaten und ihren heterocyclischen Analoga, mit BH₃·Me₂S in Gegenwart von (*S*)-B-H-4 liefert optisch aktive (*S,S*)-Hydrobenzoine mit ausgezeichnetem Enantiomerenüberschuß und guter Diastereoselektivität (Schema 10).^[79]

Auch die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Ferrocenylketonen, F_cCOR, verläuft mit außergewöhnlich guter Enantioselektivität (> 95 % *ee*, Schema 11 und Tabelle 11).^[76] Die resultierenden optisch aktiven Ferrocenylcarbinole können unter vollständiger Retention der Konfiguration in



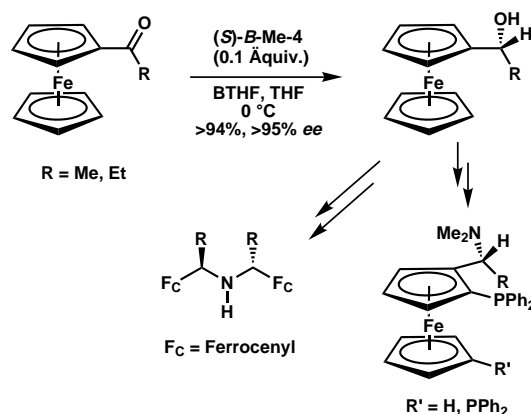
Schema 9. Hochselektive kinetische Racemattrennung von Allylalkohol-derivaten mit einem Katalysator für die asymmetrische Dihydroxylierung.



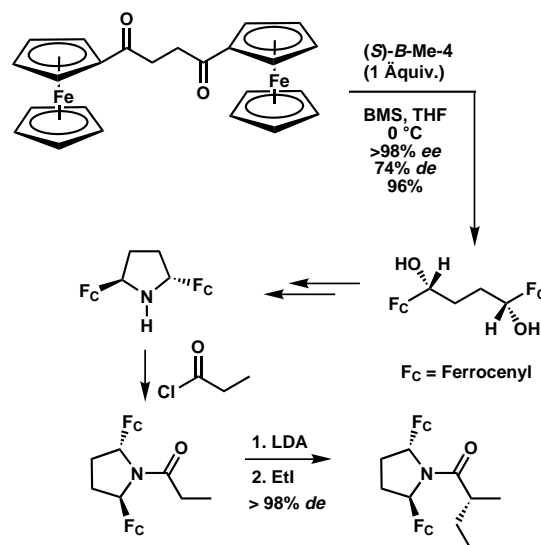
Schema 10. Enantioselektive Reduktion von 1,2-Diketonen zu nützlichen chiralen 1,2-Diolen.

chirale Ferrocenylamine überführt werden, wodurch chirale Basen für asymmetrische Deprotonierungen oder chirale Liganden für Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen erhalten werden.

Bei der asymmetrischen Reduktion von 1,2-Bis(ferrocenyl)ethan entsteht mit hoher Enantio- (> 98% ee) und Diastereoselektivität (74% de) ein Diol, das zu einem chiralen C₂-symmetrischen Pyrrolidin umgesetzt wurde; dieses wird als chirales Auxiliar bei diastereoselektiven Alkylierungen verwendet (Schema 12).^[73c]

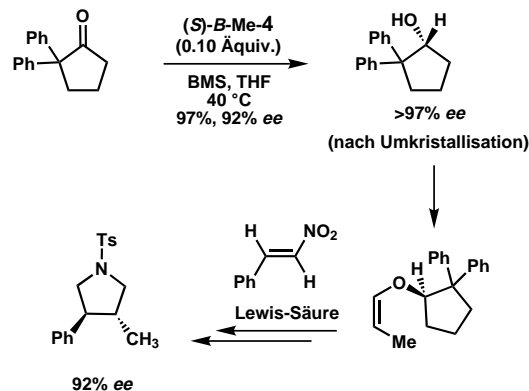


Schema 11. CBS-Reduktion von Acylferrocenen zu nützlichen chiralen Liganden.



Schema 12. Ein C₂-symmetrisches Ferrocenylpyrrolidin als leistungsfähiges chirales Auxiliar.

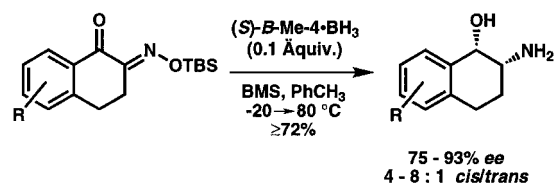
(*R*)-2,2-Diphenylcyclopentanol wurde durch Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion hergestellt (92% ee) und zu Vinylethern umgesetzt, die mit 2-substituierten 1-Nitroalkenen unter Lewis-Säure-Katalyse [4+2]-Cycloadditionen eingehen. Durch Hydrierung der Cycloaddukte entstehen chirale 3,4-disubstituierte Pyrrolidine (Schema 13).^[69a, 80]



Schema 13. Synthese eines nützlichen chiralen Auxiliars für Nitroalken-Vinylether-Cycloadditionen.

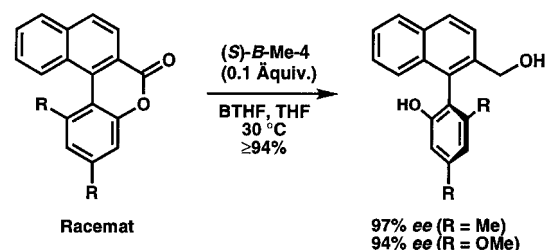
6.2. Herstellung chiraler Synthesebausteine

Enantiomerenreine Aminoalkohole sind wegen ihrer biologischen Aktivität und als chirale Liganden bei metallkatalysierten organischen Reaktionen interessant. Bei der Oxazaborolidin-katalysierten Reduktion von α -Ketooximen wird zuerst die C=O- und danach die C=N-Gruppe reduziert, als Hauptprodukt entsteht der *cis*-Aminoalkohol (Schema 14).^[81]



Schema 14. Einstufige Synthese von optisch aktiven *cis*-Aminoalkoholen.

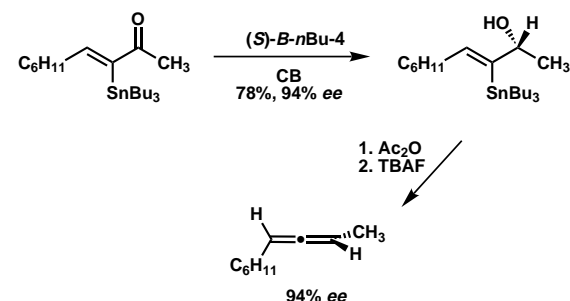
In einem besonders eindrucksvollem Beispiel für die breite Anwendbarkeit der CBS-Methode entstehen bei der enantioselektiven Reduktion von axial-prochiralen Biaryllactonen die Atropisomere im Verhältnis $\geq 97:3$ (Schema 15).^[82] Es



Schema 15. Selektive Ringöffnung zu einem Atropisomer von axial-chiralen Biaryllen.

wurde vorgeschlagen, daß die selektive Reduktion eines der beiden im Gleichgewicht stehenden enantiomeren Hydroxyaldehyde der produktbestimmende Schritt ist.

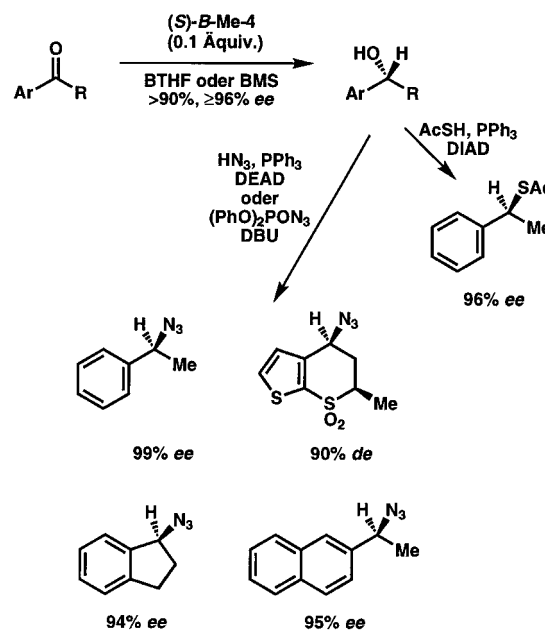
Auch der in Schema 16 gezeigte chirale Stannylallylalkohol läßt sich durch CBS-Reduktion leicht herstellen. Durch fluoridkatalysierte Eliminierung wird er in ein chirales Allen überführt.^[62a]



Schema 16. Ein alternativer Syntheseweg zu optisch aktiven Allenen.

Während chirale C-O-Stereozentren durch Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Ketonen leicht zugänglich sind, verläuft die asymmetrische Reduktion anderer Hete-

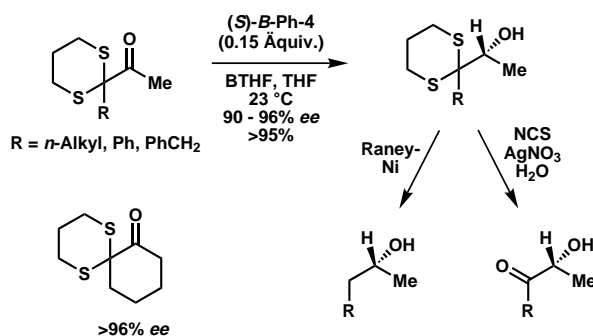
roatom-Kohlenstoff-Doppelbindungen nicht so effizient. Um diese Schwierigkeit zu überwinden, wird durch CBS-Reduktion zunächst ein chiraler sekundärer Alkohol gebildet und dessen OH-Gruppe anschließend durch Stickstoff- oder Schwefel-Nucleophile unter Mitsunobu-Bedingungen substituiert. Diese Reaktionen verlaufen über S_N2 -Inversionen, so daß optisch aktive Stickstoff-^[54, 83] und Schwefelverbindungen^[84] erhalten werden (Schema 17). Die Ergebnisse sind



Schema 17. Der Mitsunobu-Syntheseweg zu chiralen Stickstoff- und Schwefelverbindungen.

bemerkenswert, daß Benzylverbindungen zu S_N1 -Substitutionen unter Verlust der absoluten Konfiguration neigen.

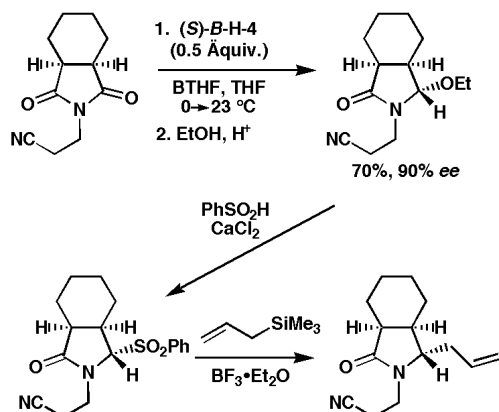
Die Dithian-Schutzgruppe für Ketone wird bei der CBS-Reduktion zur sterischen Kontrolle eingesetzt, um die freien Elektronenpaare an einem weiteren Carbonylsauerstoffatom zu differenzieren (Schema 18).^[85] Dadurch verlaufen Reduk-



Schema 18. Dithian als große Gruppe R_L bei der CBS-Reduktion.

tionen acyclischer und cyclischer Verbindungen hoch enantioselektiv. Die anschließende Entschwefelung (mit Raney-Nickel) liefert aliphatische Carbinole, während durch Hydrolyse α -Hydroxyketone entstehen.

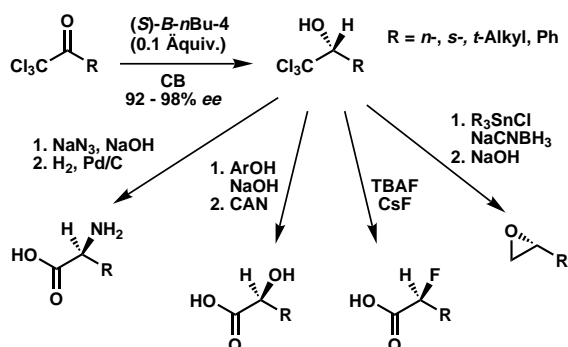
Bei der Aufhebung der Symmetrie eines *meso*-Imids durch selektive Umsetzung einer der beiden prochiralen Carbonylgruppen entstehen drei neue Chiralitätszentren in einem Schritt. Wie Schema 19 zeigt, gelingt diese Umwandlung



Schema 19. CBS-Reduktion von *meso*-Imiden zu chiralen Pyrrolidinonen.

durch Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion mit gutem Enantiomerenüberschuß (90 %) und ist damit ein Weg zu chiralen Ausgangsverbindungen für *N*-Acyliminium-Ionen.^[86]

Trichlormethylcarbinole, die durch asymmetrische Reduktion achiraler Trichlormethylketone in sehr hoher Enantioselektivität erhältlich sind,^[87] werden unter basischen Bedingungen über ein hochreaktives 1,1-Dichlorepoxyd leicht in α -Amino-,^[75] α -Hydroxy-^[88] und α -Fluorcarbonsäuren^[89] überführt (Schema 20). Auch ermöglichen sie durch selektive



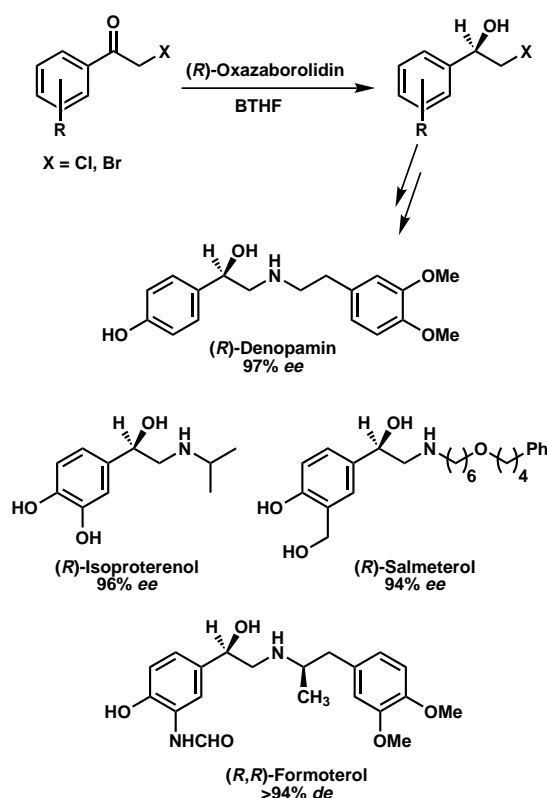
Schema 20. Trichlormethylcarbinole als Ausgangsverbindungen für viele nützliche chirale Zwischenstufen.

Entchlorierung zu Chlorhydrinen und anschließende Ringschlußreaktion einen einfachen Zugang zu optisch aktiven terminalen Oxiranen.^[90]

6.3. Synthese bioaktiver Verbindungen

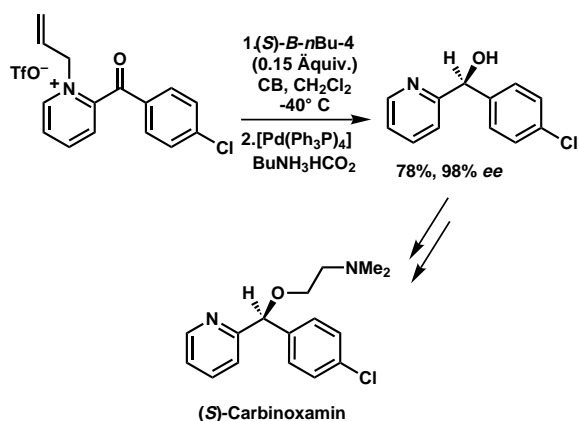
Viele β -Agonisten, die zur Behandlung von Asthma und Bronchitis dienen, werden zur Zeit noch als Racemate verkauft, obwohl die stärkere Wirksamkeit der (*R*)-Isomeren nachgewiesen ist. Die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von α -Halogenacetophenonen ermöglicht die besonders effiziente Synthese zahlreicher enantiomerenreiner β -Agoni-

sten, indem die erhaltenen optisch aktiven Styroloxide oder O-silylierten Halogenhydrine aminiert werden (Schema 21).^[91]



Schema 21. Enantioselektive Synthese von β -Agonisten.

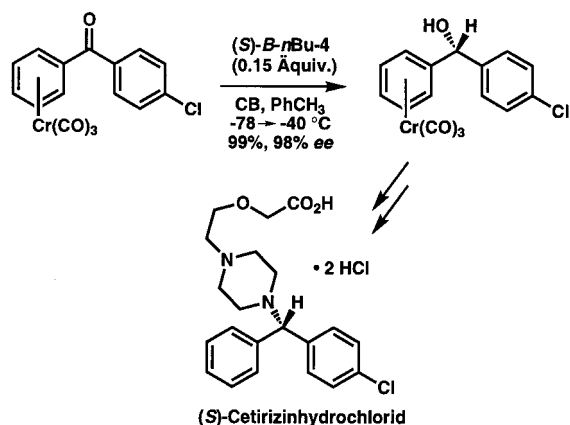
Die Schlüsselschritte bei der nahezu vollständig enantioselektiven Synthese (98 % *ee*) des Handelsprodukts Carbinoxamin, eines Histamin-Antagonisten, sind die CBS-Reduktion von *N*-Allyl-2-(4-chlorbenzoyl)pyridinium-trifluormethylsulfonat und die anschließende In-situ-Deallylierung (Schema 22).^[59, 60] Die Allylgruppe verhindert dabei die Koordi-



Schema 22. Enantioselektive Synthese von (*S*)-Carbinoxamin.

nation des Pyridinstickstoffatoms an das stöchiometrische Reduktionsmittel Catecholboran und/oder den Oxazaborolidin-Katalysator und ist gleichzeitig der sterische Grund für die selektive Bindung eines der freien Elektronenpaare des Carbonylsauerstoffatoms an den Katalysator.

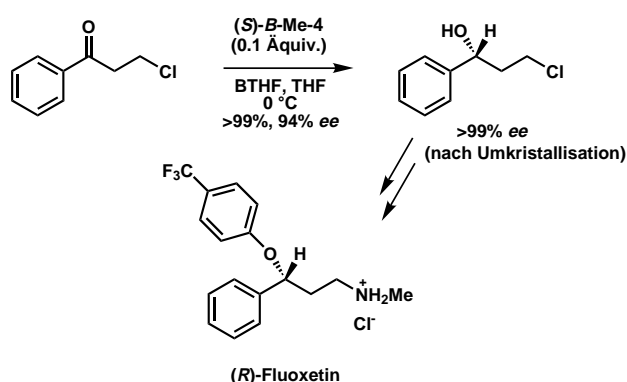
Cetirizinhydrochlorid (Zyrtec), ein Antihistaminikum mit nicht sedierenden Eigenschaften und hoher Wirksamkeit, enthält ein aminosubstituiertes asymmetrisches Benzhydrylzentrum, das durch hochselektive CBS-Reduktion eines Benzophenon-Cr(CO)₃- π -Komplexes eingeführt wird (Schema 23).^[75] Der Arenring mit der Cr(CO)₃-Einheit wirkt aus



Schema 23. Enantioselektive Synthese von (S)-Cetirizinhydrochlorid.

sterischen und elektronischen Gründen wie R_L und dient als regulierendes Element bei der enantiospezifischen Substitution der Hydroxygruppe durch ein Amin unter Retention der Konfiguration.

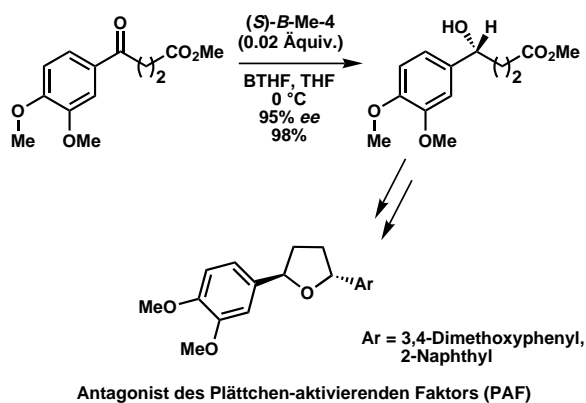
Die Synthese des enantiomerenreinen Antidepressivums Fluoxetinhydrochlorid (Prozac, Eli Lilly) nutzt die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von β -Chlorpropio-phenon im Schlüsselschritt (Schema 24).^[92] Die vierstufige Synthese verläuft mit hoher Gesamtausbeute (77–82 %) und erfordert keine chromatographische Reinigung.



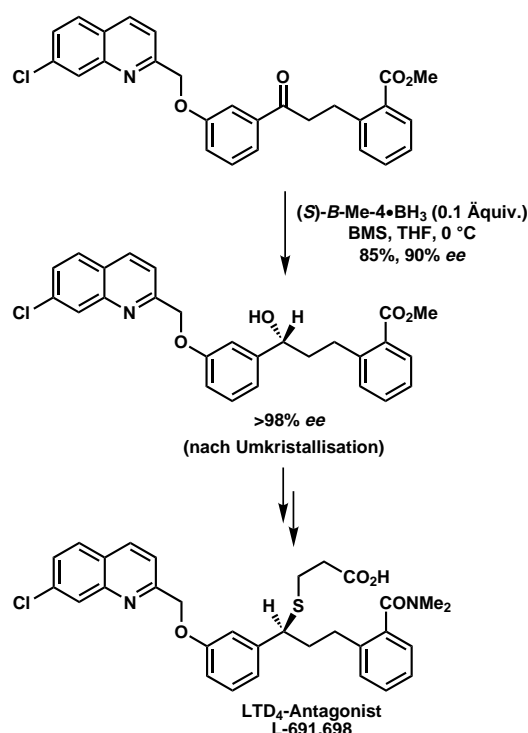
Schema 24. Enantioselektive Synthese von (R)-Fluoxetin.

Chirale *trans*-2,5-Diaryltetrahydrofurane, Inhibitoren des Plättchen-aktivierenden Faktors, werden durch CBS-Reduktion eines γ -Ketoesters mit anschließender Lactonisierung, Reduktion und stereoselektiver Arylierung hergestellt (Schema 25).^[93]

Ebenfalls durch Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion wird der chirale Thioether L-691,698, ein Leukotrien-D₄-Antagonist, synthetisiert (Schema 26).^[94]

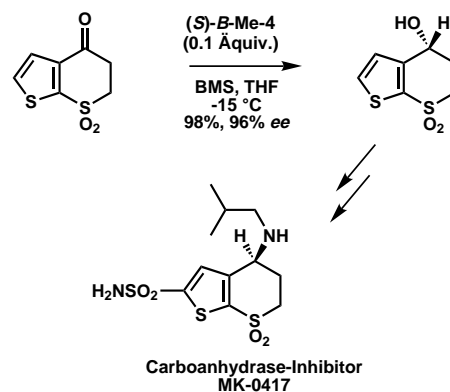


Schema 25. Enantioselektive Synthese von Antagonisten des Plättchen-aktivierenden Faktors (PAF).



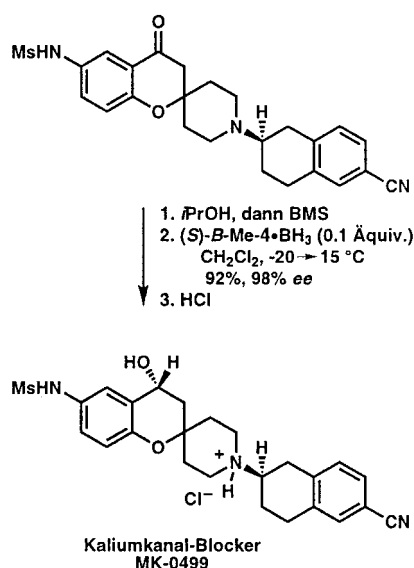
Schema 26. Enantioselektive Synthese eines Leukotrien-D₄-Antagonisten.

Der Carboanhydrase-Inhibitor MK-0417 wird in großem Maßstab durch Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion des in Schema 27 gezeigten heterocyclischen Ketons hergestellt.^[44b]



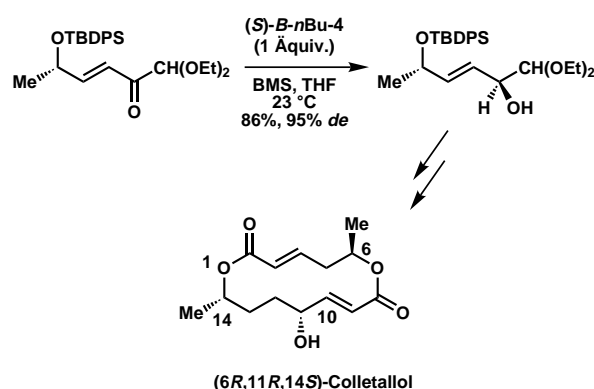
Schema 27. Enantioselektive Synthese eines Carboanhydrase-Inhibitors.

Bei der Synthese des Kaliumkanal-Blockers MK-0499 wird eine Variante der CBS-Reduktion, bei der zunächst ein Äquivalent 2-Propanol und danach das Reagens $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ zugegeben wird, genutzt (Schema 28).^[21] Durch das Additiv erhöht sich die Diastereoselektivität von 93 auf 98 %.



Schema 28. Enantioselective Synthese eines Kaliumkanal-Blockers.

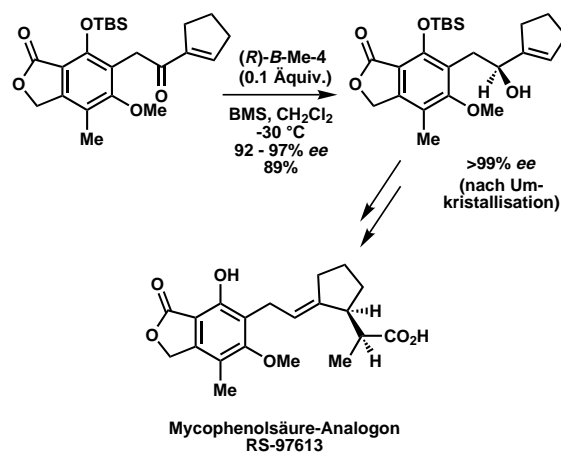
Die CBS-Reduktion des in Schema 29 gezeigten acyclischen α,β -Enons verläuft diastereoselektiv zum entsprechenden Allylalkohol, aus dem anschließend ein Colletallol-Isomer synthetisiert wird.^[62d,e]



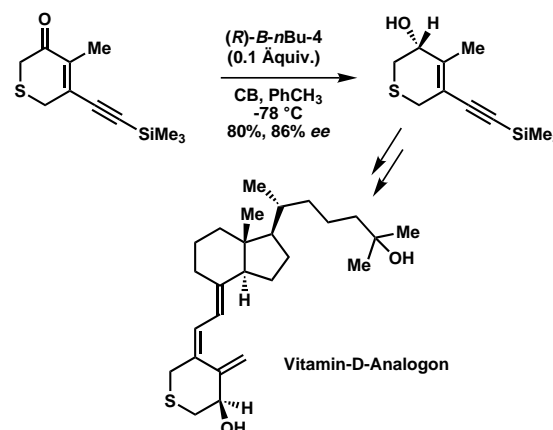
Schema 29. Asymmetrische Synthese von (6R,11R,14S)-Colletallol.

Das erste Chiralitätszentrum des entzündungshemmenden und immunsuppressiven Wirkstoffs RS-97613 entsteht durch Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion eines α,β -ungesättigten Ketons zum optisch reinen Allylalkohol (Schema 30).^[62f] Eine stereoselektive Johnson-Claisen-Orthoesterumlagerung sowie die diastereoselektive α -Methylierung und Hydrolyse der Estergruppe vervollständigen die Synthese dieser zur Mycophenolsäure analogen Verbindung.

Ein Schlüsselschritt der Synthese des 3-Desoxy-3-thia-Analogons von Vitamin D ist die in Schema 31 gezeigte



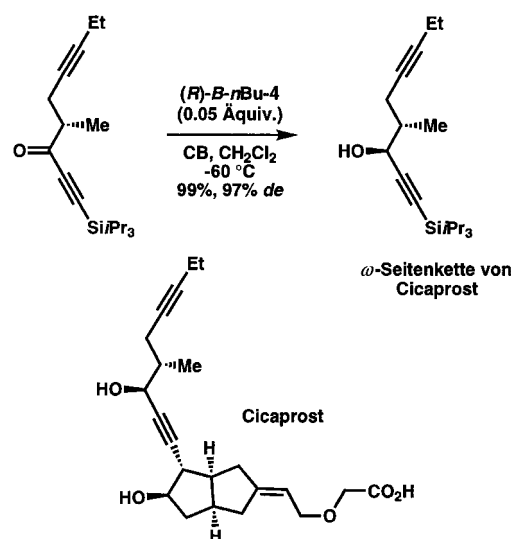
Schema 30. Enantioselective Synthese eines immunsuppressiven und entzündungshemmenden Wirkstoffs.



Schema 31. Asymmetrische Synthese eines Vitamin-D-Analogons.

CBS-Reduktion eines cyclischen α,β -Enons, die einen chiralen Allylalkohol als A-Ring-Baustein liefert.^[95]

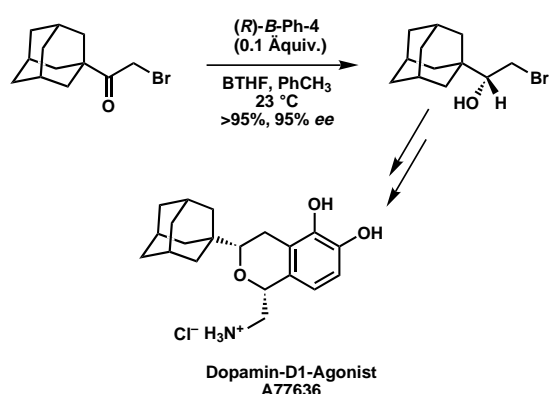
Cicaprost, ein oral wirksames, metabolisch stabiles Analogon von Prostaglandin I_2 (PGI_2), enthält eine komplexe Seitenkette, die durch Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion aufgebaut wird (Schema 32).^[96] Weitreichende sterische



Schema 32. Asymmetrische Synthese der ω -Seitenkette von Cicaprost.

Wechselwirkungen zwischen dem *n*-Butylrest am Boratom des Katalysators und der Triisopropylsilylgruppe des Edukts sind der Grund dafür, daß der Ethinylrest als großer Substituent R_L wirkt. Daß die Chiralität der Ausgangsverbindung keinen Einfluß auf die Selektivität der Reduktion hat, zeigt die Umsetzung mit dem enantiomeren (*S*)-Oxazaborolidin-Katalysator, die das andere Diastereomer mit 96% Diastereomerenüberschuß liefert.

Bei der Synthese des optisch reinen Dopamin-D1-Agonisten A77636 wird die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Adamantylbrommethylketon genutzt (Schema 33).^[97]

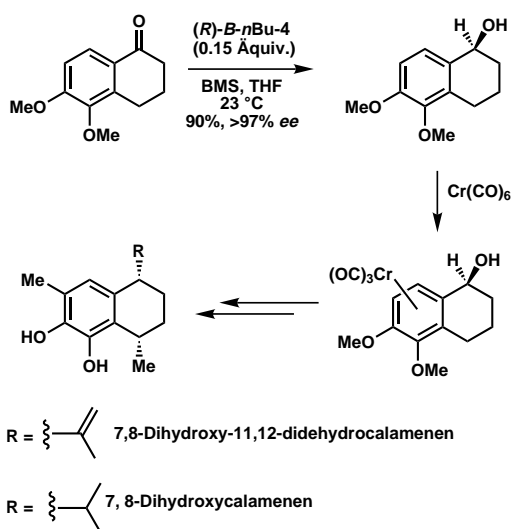


Schema 33. Asymmetrische Synthese von A77636.

Das erhaltene chirale Bromhydrin wird in das Epoxid überführt, aus dem durch Ringöffnung mit einem Aryllithium-reagens, intramolekulare Acetal-Cyclisierung und Abspaltung der Schutzgruppe das gewünschte Produkt in sehr guter Ausbeute hergestellt wird.

6.4. Synthese von Naturstoffen

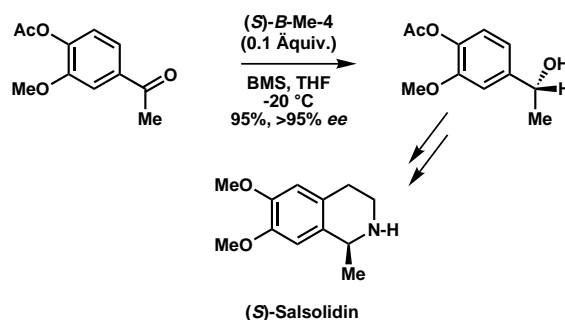
Im ersten Schritt der Synthese der potentiell infektions-hemmenden Verbindungen 7,8-Dihydroxycalamenen und 7,8-Dihydroxy-11,12-didehydrocalamenen wird 5,6-Dimethoxy-1-tetralon einer CBS-Reduktion unterworfen (Schema 34).



Schema 34. Enantio- und stereokontrollierte Synthese von chiralen anti-infektiv wirkenden Tetralinen.

Danach wird die $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Einheit mit einer durch die Hydroxygruppe gesteuerten seitenselektiven Komplexierung eingeführt. Anschließend folgen Hydrogenolyse, Metallierung/Alkylierung und Dekomplexierung.^[98]

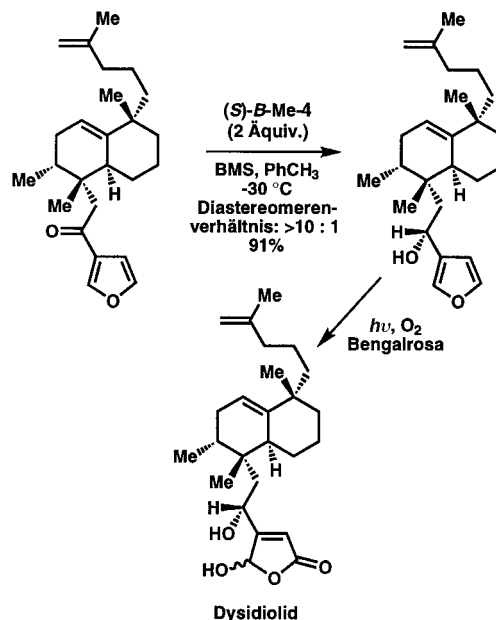
Das Tetrahydroisochinolin (*S*)-Salsolidin wird durch Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion eines substituierten Acetophenons, Mitsunobu-Substitution der Hydroxygruppe durch ein Sulfonamid und intramolekulare Cyclisierung hergestellt (Schema 35).^[99] Diese Methode sollte auch auf



Schema 35. Enantioselektive Synthese von (*S*)-Salsolidin.

die Synthese zahlreicher anderer enantiomerenreiner Tetrahydroisochinoline anwendbar sein.

Bei einer neuen Totalsynthese des Sesterterpens Dysidiolid, eines marinen Schwamm-Metaboliten mit Antitumorwirkung, führt eine Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion diastereoselektiv (>10:1) zum gewünschten Alkohol, wobei die 3-Furylgruppe als R_L und das bicyclische Ringsystem als R_S wirkt (Schema 36).^[100] Bei dieser Synthese ist besonders

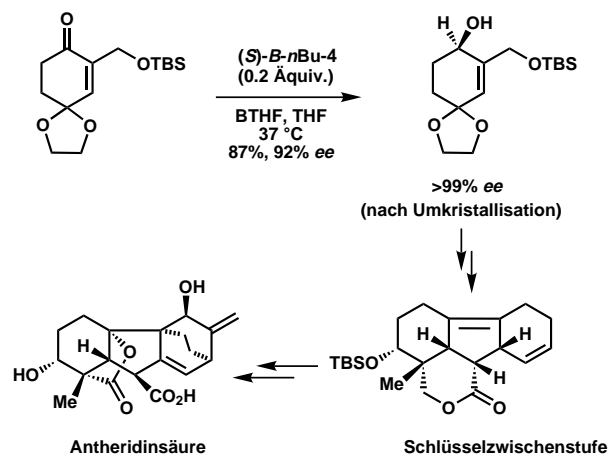


Schema 36. Enantioselektive Synthese von Dysidiolid.

interessant, daß das Diastereomer mit der (*S*)-Konfiguration am C-Atom der Alkoholgruppe durch Oxidation und anschließende asymmetrische Reduktion in das gewünschte (*R*)-Isomer überführt werden kann. Die Mitsunobu-Substitution

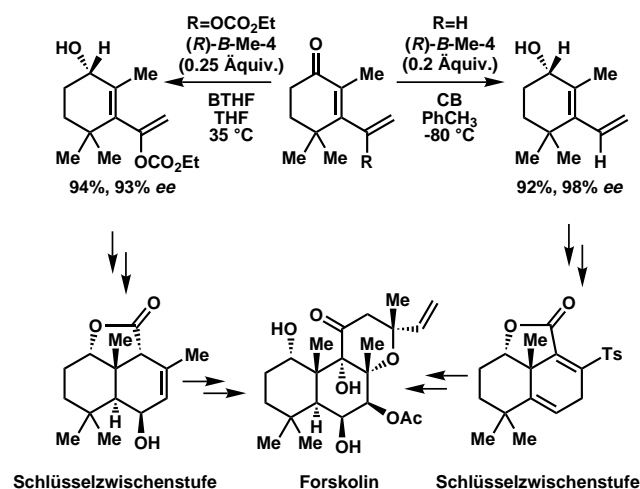
der Hydroxygruppe des „(S)-Diastereomers“ verläuft hingegen nicht stereoselektiv.

Das Farnhormon Antheridinsäure wurde zuerst als Racemat synthetisiert. Eine wichtige Zwischenstufe kann durch Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion enantioselectiv hergestellt werden (Schema 37).^[63a]



Schema 37. Enantioselective Synthese von Antheridinsäure.

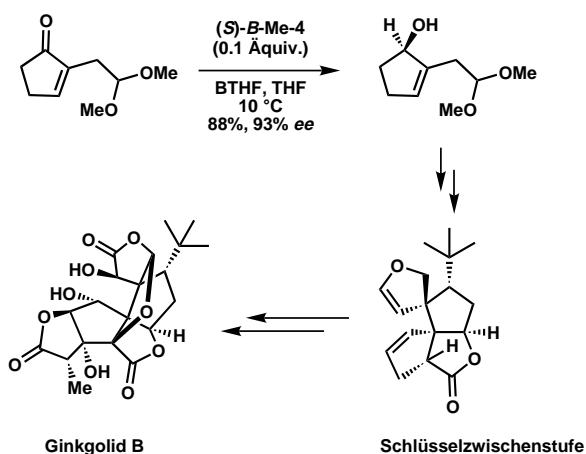
Zwei Synthesen von Forskolin, einem wirksamen Aktivator der Adenylatcyclase, nutzen die CBS-Reduktion von Enonen zur Herstellung optisch aktiver Zwischenstufen (Schema 38).^[101, 102]



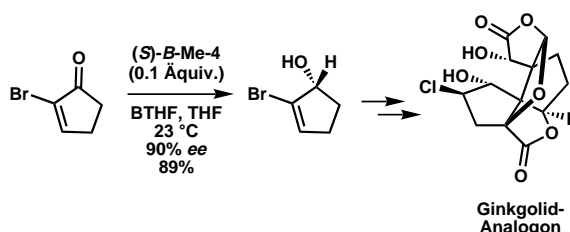
Schema 38. Enantioselective Synthese von Forskolin.

Bei einer enantioselectiven Synthese von Ginkgolid B, einem wirksamen Antagonisten des Blutplättchen-aktivierenden Faktors, wird das erste Chiralitätszentrum durch CBS-Reduktion eines α -funktionalisierten Cyclopentenons eingeführt (Schema 39).^[63b] Der so erhaltene optisch aktive Allylalkohol wird danach stereokontrolliert über ein tetracyclisches Lacton in Ginkgolid B überführt.

Eine CBS-Reduktion von 2-Brom-2-cyclopentenon ist der Schlüsselschritt bei der Synthese eines Analogons von Ginkgolid B (Schema 40).^[64b]

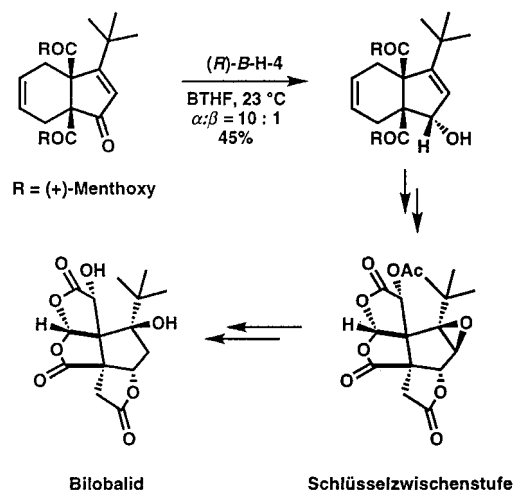


Schema 39. Enantioselective Synthese von Ginkgolid B.



Schema 40. Enantioselective Synthese eines Ginkgolid-Analogons.

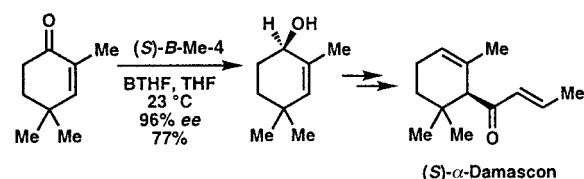
In Schema 41 ist, ausgehend von einem bicyclischen Enon, die asymmetrische Synthese von Bilobalid gezeigt, einem ungewöhnlichen Naturstoff aus dem Ginkobaum *Ginkgo*



Schema 41. Enantioselective Synthese von Bilobalid.

biloba.^[103] Zahlreiche Versuche, dieses chirale Keton mit Reagentien wie NaBH_4 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, SmI_2 in THF/MeOH , $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ oder Na -Pulver in 2-Propanol/Toluol zum α -Epimer zu reduzieren, lieferten unbefriedigende Ergebnisse. Dagegen entsteht in der Oxazaborolidin-vermittelten Reduktion das gewünschte α -Epimer mit einer Selektivität von $>10:1$. Über eine tetracyclische Trilacton-Zwischenstufe wird es dann in Bilobalid überführt.

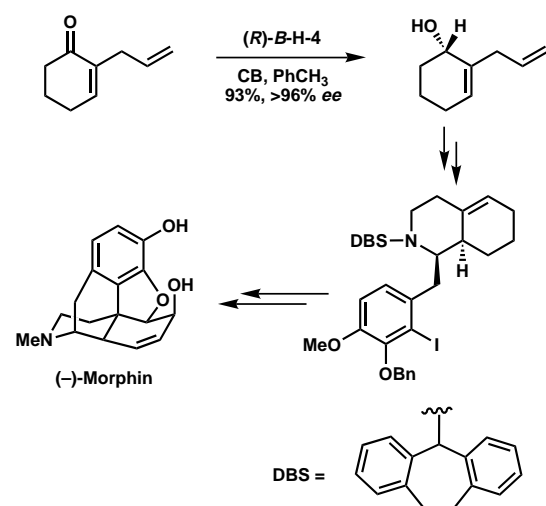
(*S*)- α -Damascon, ein wichtiger Duftstoff, kann durch eine Reaktionssequenz synthetisiert werden, die in Schema 42 gezeigte CBS-Reduktion eines cyclischen α -Methyl- α,β -



Schema 42. Enantioselective Synthese von (*S*)- α -Damascon.

enons enthält. Danach folgen der Aufbau des tertiären Chiralitätszentrums unter Chiralitätstransfer von der C-O-Bindung durch die Stille-Variante der [2,3]-Wittig-Umlagerung, eine Oxidation und die Einführung der Seitenkette.^[104]

Auch eine neuere elegante Synthese von (–)-Morphin nutzt die hoch enantioselective CBS-Reduktion (Schema 43).^[105] Durch die stereospezifische Umwandlung der ge-



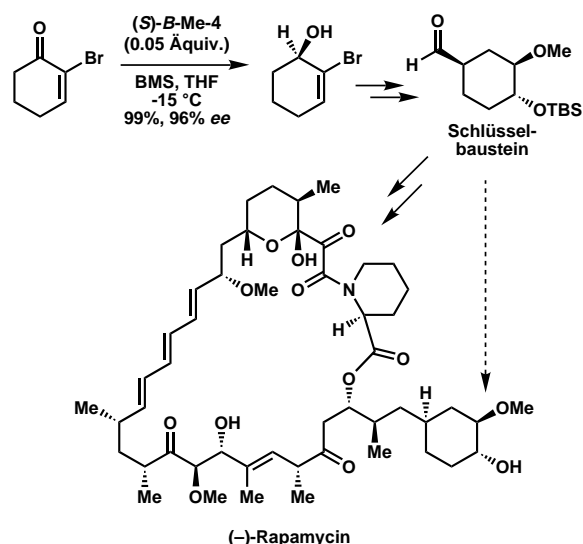
Schema 43. Enantioselective Synthese von (–)-Morphin.

bildeten Hydroxygruppe in eine Dimethylphenylsilylgruppe und des terminalen Vinylrestes in einen Aminosubstituenten (*N*-DBS) werden die Voraussetzungen für eine intramolekulare Iminium-Allylsilan-Cyclisierung geschaffen, die die in Schema 43 gezeigte bicyclische Verbindung ergibt. Das überbrückte Ringsystem entsteht schließlich durch intramolekulare Heck-Reaktion.

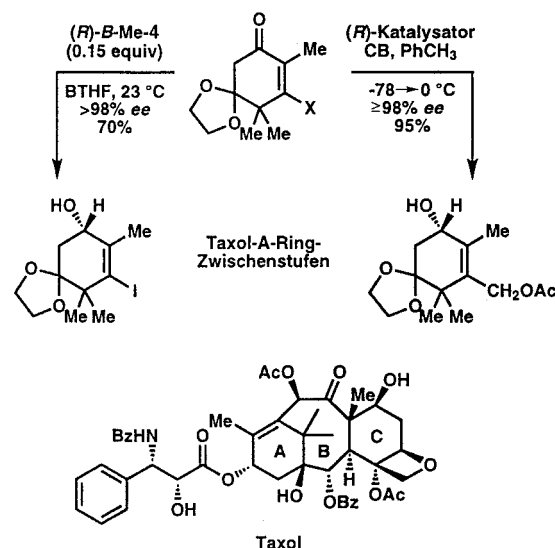
Bei der Synthese des hochwirksamen Immunsuppressivums (–)-Rapamycin wird der funktionalisierte Cyclohexyl-Baustein durch Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von 2-Brom-2-cyclohexen-1-on gebildet (Schema 44).^[64a, 106]

Zwei konzeptionell ähnliche Synthesewege zum Aufbau des A-Rings von Taxol nutzen ebenfalls die CBS-Reduktion funktionalisierter Cyclohexenone (Schema 45).^[107]

Während viele cyclische α,β -ungesättigte Ketone mit *endocyclischer* C-C-Doppelbindung (*s-trans*-Enone) in Gegenwart chiraler Oxazaborolidine zu Allylalkoholen reduziert werden, gelang die Reduktion von analogen Verbindungen mit *exocyclischer* Doppelbindung (*s-cis*-Enone) erst 1995 im

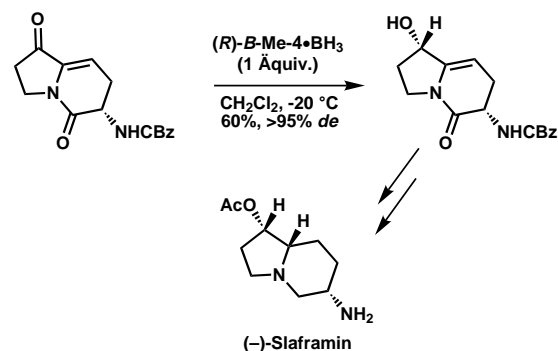


Schema 44. Asymmetrische Synthese des Cyclohexyl-Teils von (–)-Rapamycin.



Schema 45. Enantioselective Synthese von Zwischenstufen des A-Rings von Taxol.

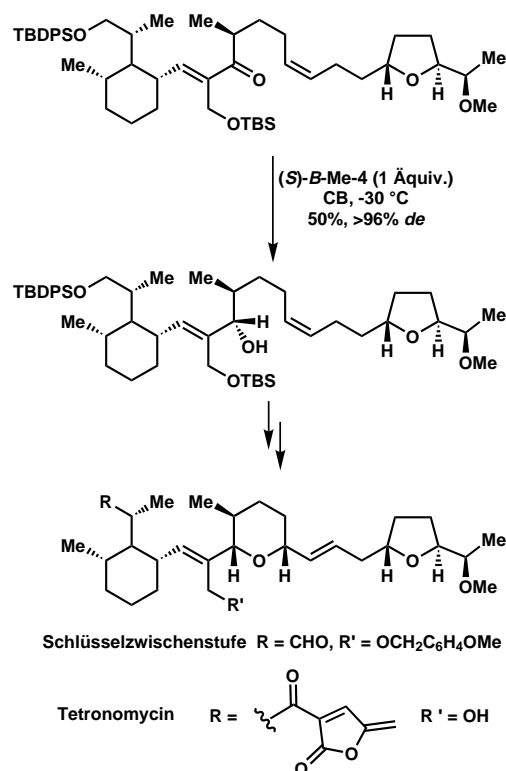
Zusammenhang mit der Synthese des Alkaloids (–)-Slaframin.^[108] Schema 46 zeigt die Reduktion des chiralen α,β -Enons mit dem Komplex (*R*)-*B*-Me-4·BH₃ (*B*-Me-5), die den gewünschten Allylalkohol mit ausgezeichneter Diastereomerenreinheit liefert. In Gegenwart des enantiomeren Oxaza-



Schema 46. Asymmetrische Synthese von (–)-Slaframin.

borolidin-BH₃-Komplexes entsteht das andere Diastereomer ebenfalls mit hoher Selektivität.

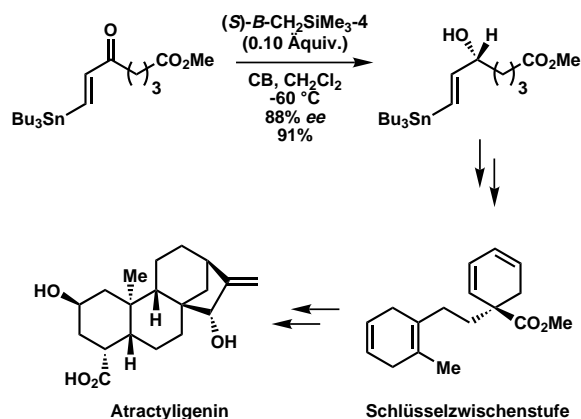
Auch bei einer Synthese des Ionophor-Antibiotikums Tetronomycin wird die CBS-Reduktion (>96% *de*) genutzt,^[109] an die sich eine intramolekulare Pd^{II}-katalysierte Cyclisierung zum zentralen *cis*-substituierten Tetrahydropyranring anschließt (Schema 47). Der Versuch, den gleichen



Schema 47. CBS-Reduktion auf dem Weg zum Ionophor-Antibiotikum Tetronomycin.

Allylalkohol durch Addition von Vinylolithium an einen Aldehyd herzustellen, ergibt ein 1:2-Diastereomergemisch zugunsten des nicht erwünschten Alkohols.

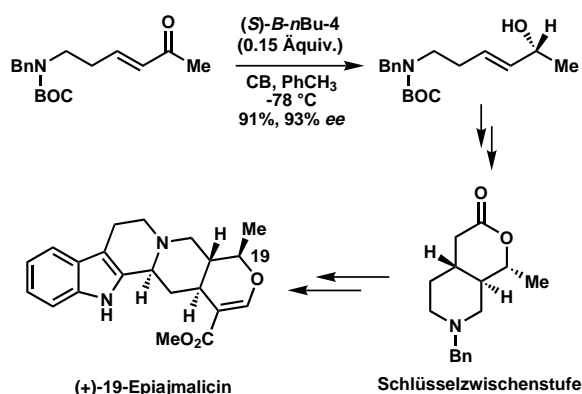
Atractylygenin, ein natürlich vorkommender Inhibitor des Adenosindiphosphat-Transports, wurde ursprünglich als Racemat synthetisiert; die erste über eine CBS-Reduktion enantioselektiv hergestellte Schlüsselzwischenstufe dieser Reaktionssequenz ist das in Schema 48 gezeigte substituierte



Schema 48. Enantioselective Synthese von Atractylygenin.

1,3-Cyclohexadien.^[61] Entscheidend für die hohe Enantioselektivität der Oxazaborolidin-katalysierten Reduktion waren der β -Trialkylstannyl-Substituent am Enon, der vorübergehend die Raumerfüllung erhöht, und die Me₃SiCH₂-Gruppe am Boratom des Katalysators, die die weitreichenden sterischen Wechselwirkungen verstärkt. Zu den nachfolgenden Syntheseschritten gehört eine Claisen-Umlagerung, die den Chiralitätstransfer von der C-O- auf eine C-C-Bindung und damit die Bildung des quartären Kohlenstoff-Stereozentrums der Schlüsselverbindung bewirkt.

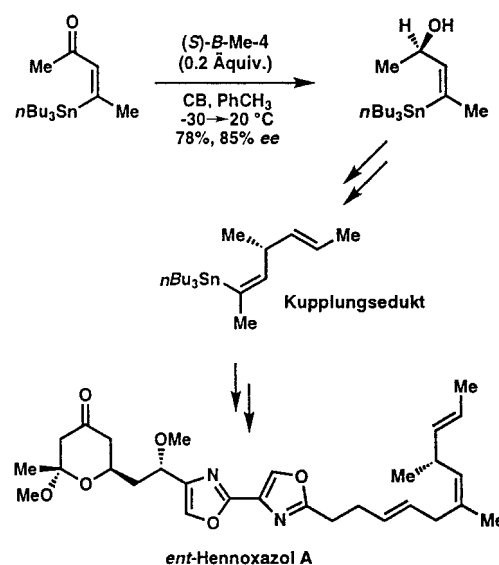
Bei der Synthese von Heteroyohimbin-Alkaloiden wird die CBS-Reduktion verwendet, um ein acyclisches α,β -Enon in den Allylalkohol zu überführen; hierbei ist das *B*-*n*Bu-Oxazaborolidin (93% *ee*) dem *B*-Me-Katalysator (81% *ee*) überlegen (Schema 49).^[110] Durch eine Orthoester-Johnson-



Schema 49. Asymmetrische Synthese einer Schlüsselzwischenstufe für (+)-19-Epiajmalicin.

Claisen-Umlagerung und eine Iminium-Biscyclisierung wird dann die bicyclische Aminolacton-Zwischenstufe erhalten.

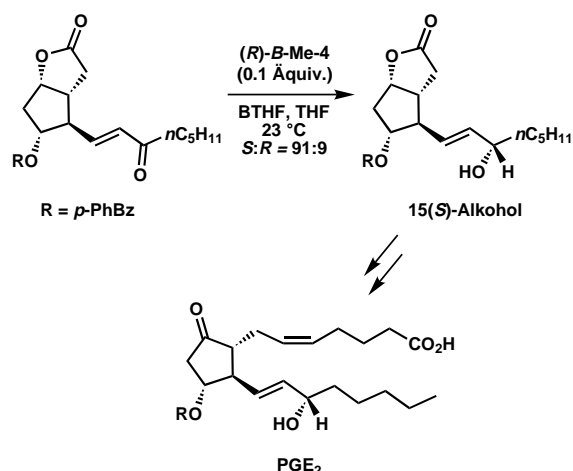
Die relative und absolute Konfiguration des marinen Alkaloids Hennoxazol A, das Herpes-simplex-Viren aktiv hemmt, wurde durch enantioselective Totalsynthese zweifelsfrei bestimmt. Die in Schema 50 gezeigte CBS-Reduktion eines *cis*- β -Stannyleneons, gefolgt von der Aktivierung der



Schema 50. Enantioselective Synthese von *ent*-Hennoxazol A.

Hydroxygruppe und der stereospezifischen Substitution durch ein Propenylcuprat liefert das gezeigte chirale 1,4-Dien.^[62b,c] Die Transmetallierung dieses Schlüsselbausteins vom Zinn zum Zinkderivat erleichtert die Palladium-katalysierte Kuppelung mit einem Allylbromid, wobei das Kohlenstoffgerüst des Naturstoffs gebildet wird.

Eine seit langem bestehende Herausforderung bei der Synthese von Prostanoiden ist die selektive Einführung des Hydroxy-substituierten C(15)-Stereozen-trums durch Reduktion des α,β -Enons. Für diese Umwandlung wurden zwar zahlreiche Reagentien und Reaktionsbedingungen entwickelt, die CBS-Reduktion ist jedoch eine bequeme katalytische Methode, die ein 10:1-Gemisch der diastereomeren Alkohole unter außerordentlich milden Bedingungen liefert (Schema 51).^[13b]

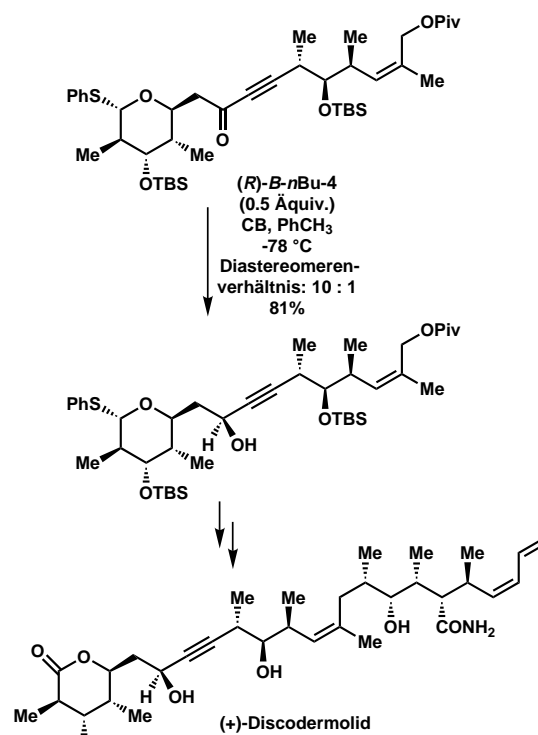


Schema 51. Asymmetrische Synthese von Prostaglandinen.

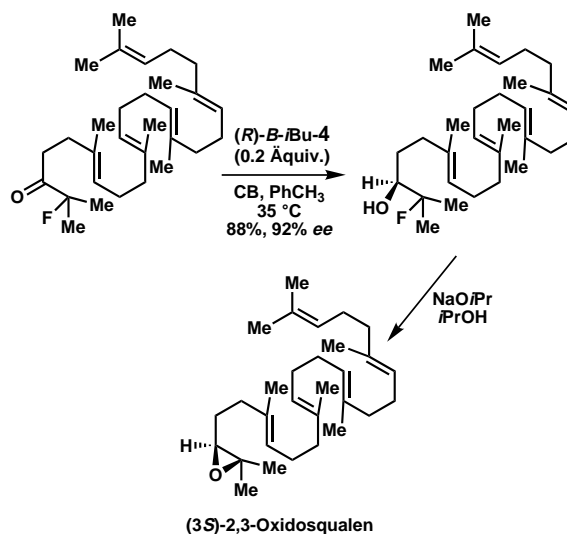
Der seltene marine Naturstoff (+)-Discodermolid wirkt stark immunsuppressiv und ist daher ein attraktives Zielmolekül für Totalsynthesen. Die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion des in Schema 52 abgebildeten Propargylketons ergibt ein 10:1-Gemisch zugunsten des gewünschten Diastereomers.^[111] Bemerkenswert ist, daß sich die Alkynylgruppe bei dieser CBS-Reduktion in einem unpolaren Lösungsmittel und mit Catecholboran als stöchiometrischem Reduktionsmittel wie ein großer Rest R_L verhält, was im Einklang mit anderen Untersuchungen ist (siehe Tabelle 9).^[43]

(3S)-2,3-Oxidosqualen ist die Vorstufe in der Biosynthese zahlreicher Steroide und polycyclischer Triterpenoide. Es kann durch asymmetrische Reduktion eines α -Fluorketons und nachfolgenden Ringschluß zum Oxiran mit 92 % *ee* erhalten werden (Schema 53).^[42] Die Wahl des α -Fluorketons ist für die hohe Enantioselectivität der Reduktion entscheidend, da die Reaktionen des α -Chlor- und des α -Bromketons langsam und nur mit mäßiger Enantioselectivität verlaufen. Wichtig ist auch die Temperatur, da das Ausmaß und die Richtung der Enantioselectivität stark temperaturabhängig sind: Das Enantiomerenverhältnis *S*:*R* ist bei 35 °C 96:4, bei 23 °C 93:7 und bei –23 °C 20:80.

Bei einer kürzlich verbesserten Synthese der rechten Hälfte von Halichondrin B, einem wirksamen Antitumormittel, ergibt die Nozaki-Kishi-Kupplung eines Vinyljodids mit einem Aldehyd ein 4:1-Diastereomergemisch zugunsten des ge-



Schema 52. Enantioselective Synthese von Discodermolid.

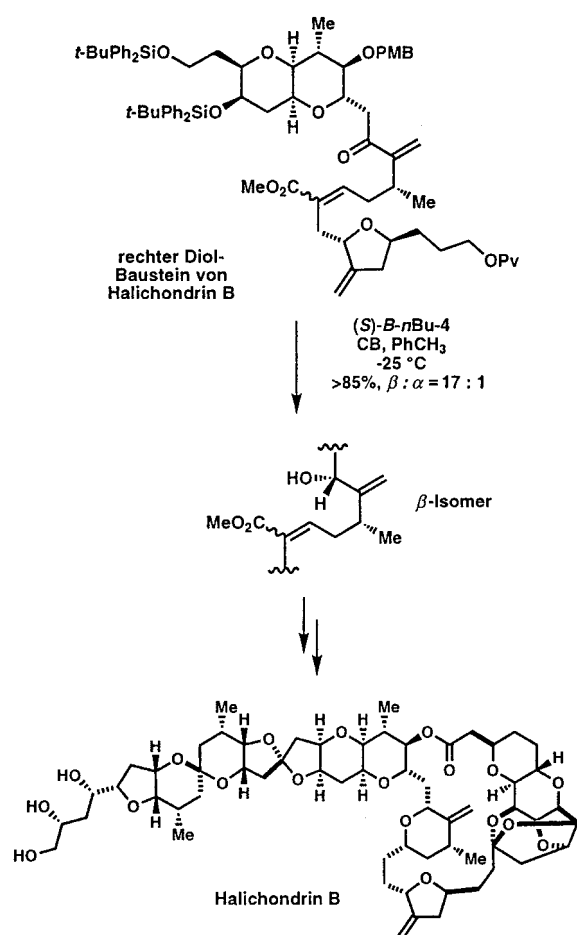


Schema 53. Enantioselective Synthese von (3S)-2,3-Oxidosqualen.

wünschten Alkohols.^[112] Durch Dess-Martin-Oxidation dieses Gemischs zum α -substituierten α,β -Enon und anschließende CBS-Reduktion werden die diastereomeren Alkohole in einem wesentlich besseren Verhältnis (17:1) erhalten (Schema 54), was die stereoselektive Synthese der zentralen Tetrahydropyraneinheit des rechten Diol-Fragments ermöglicht.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die durch chirale Oxazaborolidine katalysierte Reduktion von Ketonen mit koordiniertem Boran oder Catecholboran als stöchiometrischem Reduktionsmittel ermöglicht die Syn-



Schema 54. Asymmetrische Synthese von Halichondrin B.

these einer Vielzahl von chiralen sekundären Alkoholen. Diese Produkte können als Schlüsselzwischenstufen bei der Synthese von Verbindungen dienen, die hinsichtlich funktioneller Gruppen, Größe und topologischer Komplexität ein riesiges Gebiet bilden. Folglich können zahlreiche chirale Naturstoffe und bioaktive Moleküle effizient synthetisiert werden, ohne daß eine Enantiomerentrennung notwendig ist. Die Anwendungen der CBS-Methode nehmen weiter rasch zu und könnten auch kommerziell an Bedeutung gewinnen.

Anhang: verwendete Abkürzungen

BDEA = $\text{BH}_3 \cdot \text{Diethylanilin}$, BMS = $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, Bn = Benzyl, BOC = *tert*-Butoxycarbonyl, BTHF = $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, Bz = Benzoyl, CAN = Cerammoniumnitrat, CB = Catecholboran, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DEAD = Diethylazodicarboxylat, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, Ms = Methansulfonyl, Nap = Naphthyl, NCS = *N*-Chlorsuccinimid, Piv = Pivaloyl, PMB = *p*-Methoxybenzyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tf = Trifluormethylsulfonyl.

Wir danken den National Institutes of Health und der National Science Foundation für die finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 28. Oktober 1997 [A258]
Übersetzt von Dr. Petra Schmalz, Berlin

- [1] Allgemeine Übersichten: a) N. G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience, New York, **1956**; b) *Reduction Techniques and Applications in Organic Synthesis* (Hrsg.: R. L. Augustine), Marcel Dekker, New York, **1968**; c) A. Hajos, *Complex Hydrides in Organic Synthesis*, Elsevier, New York, **1979**; d) M. Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry, Vols. 1 and 2*, Ellis Horwood, Chichester, **1984**.
- [2] a) W. G. Brown, *Organic Reactions* **1951**, 6, 469–509; b) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 5* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 3009–3014.
- [3] a) K. N. Semenko, B. M. Bulychiev, E. A. Shevlyagina, *Russ. Chem. Rev.* **1966**, 35, 649–658; b) H. C. Brown, S. T. Krishnamurthy, *Tetrahedron* **1979**, 35, 567–607.
- [4] a) E. Schenker, *Angew. Chem.* **1961**, 73, 81–106; b) Lit. [3b].
- [5] H. C. Brown, *Boranes in Organic Synthesis*, Cornell University Press, Ithaca, NY, **1972**.
- [6] Für eine kurze Zusammenfassung der Verwendung derartiger Reagentien in der Synthese siehe: M. Greeves in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8* (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1–24.
- [7] D. C. Wigfield, *Tetrahedron* **1979**, 35, 449–462.
- [8] Übersichten: a) E. R. Grandbois, S. I. Howard, J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis, Vol. 2*, Academic Press, New York, **1983**, S. 71–90; b) J. W. ApSimon, T. L. Collier, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5157–5254; c) H. Haubenstock in *Topics in Stereochemistry, Vol. 14* (Hrsg.: N. L. Allinger, E. L. Eliel, S. H. Wilen), Wiley, New York, **1983**, S. 231–300; d) T. Mukaiyama, M. Asami in *Topics in Current Chemistry, Organic Chemistry, No. 127* (Hrsg.: F. L. Boschke), Springer, Berlin, **1985**, S. 133–167.
- [9] a) R. Haller, H. J. Schneider, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 1312–1318; b) S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1870–1877; c) R. S. Brinkmeyer, V. M. Kapoor, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8339–8341; d) N. Cohen, R. J. Lopresti, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 582–588; e) G. M. Giongo, F. Di Gregorio, N. Palladino, W. Marconi, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3195–3198; f) A. I. Meyers, P. M. Kendall, *ibid.* **1974**, 1337–1340; g) I. Jacquet, J. P. Vigneron, *ibid.* **1974**, 2065–2068; h) J. P. Vigneron, I. Jacquet, *Tetrahedron* **1976**, 32, 939–944; i) J. P. Vigneron, V. Bloy, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1735–1738; j) M. F. Grundon, D. G. McCleery, J. W. Wilson, *ibid.* **1976**, 295–296; k) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709–6716; l) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *ibid.* **1984**, 106, 6717–6725; m) M. Asami, H. Ohno, S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 1869–1873; n) T. Sato, Y. Goto, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4111–4112; o) T. Sato, Y. Gotoh, Y. Wakabayashi, T. Fujisawa, *ibid.* **1983**, 24, 4123–4126; p) H. Suda, S. Kanoh, N. Umeda, T. Nakajo, M. Motoi, *ibid.* **1983**, 24, 1513–1516; q) M. Kawasaki, Y. Suzuki, S. Terashima, *Chem. Lett.* **1984**, 239–242; r) K. Soai, T. Yamanoi, H. Oyamada, *ibid.* **1984**, 251–254; s) A. K. Mandal, T. G. Kasar, S. W. Mahajan, D. G. Jawalkar, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 563–574.
- [10] A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315–317.
- [11] S. Itsuno, A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1673–1676.
- [12] a) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 469–470; b) S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039–2044.
- [13] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *ibid.* **1987**, 109, 7925–7926; c) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861–2863; d) E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1209–1216.
- [14] Zu verbesserten Herstellungsmethoden für den Aminoalkohol **3** siehe: a) D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E. T. Turner Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 751–762; b) J. V. B. Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5127–5132; c) Für eine frühere Übersicht über die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Ketonen siehe: V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605–616.
- [15] J. O. Link, Dissertation, Harvard University (USA), **1992**.
- [16] Interessanterweise entstehen bei der Umsetzung des Oxazaborolidins **2** mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ unter den gleichen Bedingungen im Verhältnis zur

- freien Verbindung **2** nur geringe Mengen des $\text{BH}_3 \cdot 2$ -Komplexes. Siehe Lit. [13a].
- [17] a) E. J. Corey, M. Azimioara, S. Sarshar, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3429–3430. Wissenschaftler bei Merck setzten für die enantioselektive Reduktion von Ketonen den Komplex *B*-Me-**5** als stöchiometrisches Reagens sowie als Katalysator mit stöchiometrischen Mengen $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ ein: b) D. J. Mathre, A. S. Thompson, A. W. Douglas, K. Hoogsteen, J. D. Carroll, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2880–2888.
- [18] Es ist nicht erwiesen, ob der Hydridtransfer über einen Übergangszustand mit Boot- oder mit Sesselkonformation verläuft. Beide Konformationen sind aber mit dem in Schema 5 gezeigten Mechanismus in Einklang: a) D. A. Evans, *Science* **1988**, 240, 420–426. Für computergestützte Untersuchungen siehe: b) D. K. Jones, D. C. Liotta, I. Shinkai, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 799–801; c) L. P. Linney, C. R. Self, I. H. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1651–1652. Für computergestützte Untersuchungen von Oxazaborolidinen siehe: d) G. J. Quallich, J. F. Blake, T. M. Woodall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8516–8525.
- [19] Zum ersten Bericht, in dem die direkte Umwandlung von **7** in **5** vorgeschlagen wird, siehe: a) Lit. [13a]. Für computergestützte Untersuchungen siehe: b) V. Nevalainen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 289–296; c) Lit. [18c].
- [20] Auch eine neuere Tieftemperatur-NMR-Untersuchung gab keinen Aufschluß über den genauen Mechanismus, durch den aus **7** die aktive katalytische Spezies zurückgebildet wird: A. W. Douglas, D. M. Tschaen, R. A. Reamer, Y.-J. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1303–1308.
- [21] Für Untersuchungen, die detailliert auf die Rolle des Borinats **8** für den Enantiomerenüberschuß im Produkt eingehen, siehe: a) D. M. Tschaen, L. Abramson, D. Cai, R. Desmond, U.-H. Dolling, L. Frey, S. Karady, Y.-J. Shi, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4324–4330; b) Y.-J. Shi, D. Cai, U.-H. Dolling, A. W. Douglas, D. M. Tschaen, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6409–6412.
- [22] a) E. J. Corey, J. O. Link, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7107–7110. b) Ist die Keton-Komplexierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, so sollten die relativen Reduktionsgeschwindigkeiten der Reihe $p\text{-MeO} > p\text{-H} > p\text{-NO}_2$ entsprechen, ist aber der Hydrid-Transfer der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dagegen der Reihe $p\text{-NO}_2 > p\text{-H} > p\text{-MeO}$.
- [23] Der berechnete kinetische Isotopeneffekt für die direkte Reduktion von 2-Propanon mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ beträgt 1.3, siehe Lit. [18c].
- [24] J. G. H. Willems, F. J. Dommerholt, J. B. Hammink, A. M. Vaarhorst, L. Thijs, B. Zwaneburg, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 603–606.
- [25] R = H: a) A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, V. Kaiwar, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 859–862; b) W. Behnen, C. Dauelsberg, S. Wallbaum, J. Martens, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2143–2153; R = Me: c) E. J. Corey, V. K. Singh, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [26] E. J. Corey, C.-P. Chen, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5547–5550.
- [27] A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, P. A. Sharma, V. Kaiwar, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2341–2344.
- [28] R = H: a) Y. H. Kim, D. H. Park, I. S. Byun, I. K. Yoon, C. S. Park, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4511–4512; b) J. Martens, C. Dauelsberg, W. Behnen, S. Wallbaum, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 347–350. R = Me: c) Lit. [25c].
- [29] a) Y. Hong, Y. Gao, X. Nie, C. M. Zepp, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6631–6634; b) B. Di Simone, D. Savoia, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 301–306; c) C. M. Bellucci, A. Bergamini, P. G. Cozzi, A. Papa, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi, *ibid.* **1997**, 8, 895–902.
- [30] M. Masui, T. Shioiri, *Synlett* **1996**, 49–50.
- [31] E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6275–6278.
- [32] E. J. Corey, S. Shibata, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [33] A. S. Demir, E. Mecitoglu, C. Tanyeli, V. Gülbeyaz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3359–3364.
- [34] Die spektroskopische Charakterisierung des Spiro-2-indanyl-Katalysators (Nr. 10) wurde nicht veröffentlicht. Siehe Lit. [33].
- [35] E. J. Corey, J. O. Link, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [36] Ein in Toluol unter Rückfluß erhitztes Gemisch aus (*S*)-Prolinol ($\text{R}' = \text{H}$) und $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ reduziert Acetophenon enantioselektiv in mäßiger Ausbeute (95 % *ee*, (*R*)-Isomer, 59 % Ausbeute). Die genaue Art des Reduktionsmittels sowie der genaue Reduktionsverlauf unter diesen Bedingungen sind allerdings unklar, da sich bei der Umsetzung von (*S*)-Prolinol mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ dimere Verbindungen bilden: a) J. M. Brunel, M. Maffei, G. Buono, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2255–2260; b) A. Lang, H. Nöth, M. Schmidt, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 241–246.
- [37] Der Allylsubstituent (Nr. 7) wird durch $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ hydroboriert, wodurch ein neues, intern gebundenes Reduktionsmittel entsteht: R. Berenguer, J. Garcia, J. Vilarrasa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 165–168.
- [38] E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4141–4144.
- [39] E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 601–604.
- [40] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [41] E. J. Corey, C.-P. Chen, R. K. Bakshi, S. Shibata, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [42] E. J. Corey, K. Y. Yi, S. P. T. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2319–2322.
- [43] C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10938–10939.
- [44] a) E. J. Corey, C. J. Helal, unveröffentlichte Ergebnisse. b) Es wurden zahlreiche Oxazaborolidin-Katalysatoren mit *p*-substituierten Arylgruppen am Boratom des Katalysators hergestellt: T. K. Jones, J. J. Mohan, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, D. J. Mathre, P. Sohar, E. T. Turner Jones, R. A. Reamer, F. E. Roberts, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 763–769.
- [45] G. B. Stone, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 465–472.
- [46] A. M. Salunkhe, E. R. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1523–1526.
- [47] E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 611–614.
- [48] Für eine neuere In-situ-Herstellung von Catecholboran siehe: Y. Suseela, M. Periasamy, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 450, 47–52.
- [49] Synthese des Oxazaborolidin-Katalysators (*S*)-*B*-H-**4**: Zu **3** (126 mg, 0.5 mmol, mit 2×2 mL Toluol azeotrop getrocknet) in 3 mL wasserfreiem Toluol wurde bei 0 °C $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (110 μL , 1.1 mmol, 10 M, rein) getropft, wobei ein weißer Niederschlag gebildet wurde. Nach 20 min Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der weiße Feststoff wurde mit 3 mL wasserfreiem Toluol versetzt und die Mischung unter Rückfluß erhitzt, wobei sich der Feststoff löste. Nach 17 h wurde die Lösung auf 23 °C abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei ein klares Öl zurückblieb. Die Zugabe von 5 mL wasserfreiem Toluol ergab eine 0.1 M Lösung von *B*-H-**4**. ^1H -NMR-spektroskopisch wurde ein Umsatz von >95 % nachgewiesen. ^{11}B -NMR (96 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$. E. J. Corey, K. A. Cimprich, C. J. Helal, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [50] Zahlreiche Methoden zur In-situ-Herstellung von *B*-H-**4**, die zu ausgezeichneten Enantioselektivitäten bei der Reduktion vieler Ketone führten, wurden beschrieben. Dabei wurden die Katalysatoren aber nicht physikalisch charakterisiert: a) M. Masui, T. Shioiri, *Synlett* **1997**, 273–274; b) K. R. K. Prasad, N. N. Joshi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3147–3152; c) M. Periasamy, J. V. B. Kanth, A. S. B. Prasad, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6411–6416; d) G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Synlett* **1993**, 929–930.
- [51] a) Herstellung des Oxazaborolidin-Katalysators (*S*)-*B*-*n*Bu-**4**: In einem 25-mL-Rundkolben mit Wasserabscheider (Molekularsieb 4 \AA im Seitenarm) und Rückflußkühler wurden **3** (253 mg, 1 mmol), $n\text{BuB}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (164 mg) und 15–20 mL Toluol 12 h kräftig unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel über den Seitenarm des Wasserabscheiders bis auf ca. 3 mL abdestilliert. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde der Wasserabscheider durch ein Gummiseptum ersetzt und das restliche Toluol im Vakuum bei 40 °C entfernt. Durch Zugabe von 5.0 mL Toluol wurde eine 0.20 M Lösung des Katalysators (*S*)-*B*-*n*Bu-**4** erhalten, deren ^1H -NMR-Spektrum einen Umsatz von >95 % zeigte. Die spektroskopischen Daten entsprachen den Angaben in Lit. [14a]. Der Katalysator wurde aufbewahrt, indem man den Kolben mit einem zusätzlichen Gummiseptum verschloß und die Lösung anschließend unter Stickstoffüberdruck auf –78 °C kühlte. Nach Entfernen der Stickstoffquelle wurde die Katalysatorlösung bei –20 °C in einem Behälter mit Drierite aufbewahrt. Durch das Vorkühlen wird verhindert, daß infolge eines Druckunterschieds Luft in den Kolben eindringen kann. b) $n\text{BuB}(\text{OH})_2$ wurde nach H. C. Brown und T. E. Cole (*Organometallics* **1983**, 2, 1316–1319) hergestellt, wobei in der Aufarbeitung statt wasserfreier HCl wäßrige

- 1N HCl verwendet wurde. Anzumerken ist, daß der Wassergehalt bei dem nach dieser Methode hergestellten *n*BuB(OH)₂ variiert. Daher muß durch ¹H-NMR-spektroskopische Analyse der Katalysatorbildung der für eine vollständige Bildung des Katalysators erforderliche Boronsäureanteil bestimmt werden. Ist er für eine bestimmte Charge *n*BuB(OH)₂ bekannt, kann die entsprechende Menge Boronsäure (1.05 Äquivalente) zu Beginn der Reaktion zugesetzt werden.
- c) Herstellung des Oxazaborolidin-Katalysators (*S*)-*B*-Me-4: Wie für den Katalysator *B*-*n*Bu-4 beschrieben wurden **3** (253 mg, 1 mmol) und MeB(OH)₂ (72 mg, 1.2 mmol) umgesetzt, wobei das Reaktionsgemisch aber 1 h auf 60°C und anschließend 5 h unter Rückfluß erhitzt wurde. Die spektroskopischen Eigenschaften des so erhaltenen Produkts waren mit denen in Lit. [14a] identisch.
- [52] a) Lit. [38]. Für ein ähnliches Verfahren mit Alkylboronamiden RB(NR)₂ siehe: b) P. Y. Chavant, M. Vaultier, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 455, 37–46.
- [53] C. Meier, W. H. G. Laux, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1089–1092.
- [54] C.-P. Chen, K. Prasad, O. Repic, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7175–7178.
- [55] a) E. J. Corey, X.-M. Cheng, K. A. Cimprich, S. Sarshar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6835–6838; b) T. S. Kaufman, *ibid.* **1996**, 37, 5329–5332.
- [56] G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 785–788.
- [57] a) Reduktion von Acetophenon mit dem Katalysator (*R*)-*B*-Me-4 und BH₃·Diethylanilin (BDEA) als stöchiometrischem Reduktionsmittel (aus Lit. [46]): In einem trockenen 100-mL-Zweihalskolben mit Tropftrichter, Magnetührer, Temperaturfühler und Septumzugang wurde eine Lösung des Katalysators (*R*)-*B*-Me-4 (0.84 mmol, 0.084 M in Toluol, 10 mL) vorgelegt und mit BDEA (2.74 g, 16.8 mmol) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde in ein Wasserbad gesetzt, eine Lösung von Acetophenon (2.0 mL, 16.6 mmol) in 5 mL Toluol innerhalb von 1–1.5 h zugetropft und die Reaktionsmischung eine weitere Stunde gerührt. Danach wurden vorsichtig (Wasserstoffentwicklung) 5 mL MeOH und anschließend 10 mL wäßrige 1N HCl zugesetzt. Nach 15–20 min wurden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit Toluol oder Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wäßriger 1N HCl (2 × 10 mL), Wasser sowie NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die GC-Analyse (CDX-B-Säule, 30 m × 0.25 mm, J&W Scientific) der organischen Phase zeigte, daß es sich bei dem Produkt um (*S*)-1-Phenylethanol in 94.7% ee handelte, das durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Destillation isoliert wurde. Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen einer authentischen Vergleichsprobe überein. b) Reduktion von α -Chloracetophenon mit dem Katalysator (*S*)-*B*-*n*Bu-4 und BH₃·Me₂S (BMS) als stöchiometrischem Reduktionsmittel: Diese Vorschrift, die sich auch im Gramm-Maßstab durchführen läßt, erfordert die gleichzeitige Zugabe von Keton und BMS zu einer Lösung von 0.01 Äquivalenten des Katalysators, damit unkatalysierte Reduktionen unterdrückt werden. Zu einer mit 10 mL wasserfreiem THF verdünnten Lösung des Katalysators (*S*)-*B*-*n*Bu-4 (0.647 mmol, 0.2 M in Toluol, 3.2 mL) und BMS (65 μ L, 0.65 mmol, 10 M, rein) wurden gleichzeitig unter Stickstoff separate Lösungen von α -Chloracetophenon (10 g, 64.7 mmol, mit Benzol azeotrop getrocknet) und BMS (4.5 mL, 45 mmol, 10 M, rein) in je 40 mL wasserfreiem THF während 1 h getropft. Danach war das Ausgangsmaterial dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar. Eine Lösung von HCl in MeOH (0.5 M, 1.5 mL, 1.2 Äquiv; hergestellt durch Zugabe von Acetylchlorid zu MeOH bei 0°C) wurde langsam zugefügt (Wasserstoffentwicklung) und das Reaktionsgemisch weitere 30 min gerührt. Nach Entfernung des THF im Vakuum wurden 75 mL Et₂O zugegeben und das als weißer Feststoff ausgefallene Hydrochlorid des Aminoalkohols abfiltriert. Die Etherphase wurde mit gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (2 × 10 mL) und mit NaCl-Lösung (2 × 10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingengt. Die HPLC-Analyse (Chiralcel OD, 2-Propanol/Hexan (2.5/97.5), 1 mL min⁻¹, λ = 254 nm) ergab für das Produkt 98.5% ee; *t*_R: 17.2 und 22.5 min für Haupt- bzw. Nebenantiomer. Die Filtration durch eine dünne Kieselgelschicht mit Hexan/EtOAc (4/1) lieferte 10 g (99%) reines (*S*)-2-Chlor-1-phenylethanol. Zur ersten Beschreibung dieses Verfahrens mit dem Katalysator (*S*)-*B*-Me-4 und BH₃·THF (BTHF) siehe Lit. [13c].
- [58] E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9153–9156.
- [59] E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5675–5678.
- [60] CBS-Reduktion von *N*-Allyl-2-(4-chlorbenzoyl)pyridiniumtrifluormethylsulfonat und In-situ-Abspaltung der Allylgruppe: Von einer (*S*)-*B*-*n*Bu-4-Lösung (370 μ L, 0.074 mmol, 0.20 M in Toluol) wurde das Toluol im Vakuum entfernt und CH₂Cl₂ (370 μ L) sowie Catecholboran (104 μ L, 0.98 mmol) zugegeben. Bei –78°C wurde *N*-Allyl-2-(4-chlorbenzoyl)pyridinium-trifluormethylsulfonat (200 mg, 0.49 mmol, mit CH₂Cl₂ azeotrop getrocknet) hinzugefügt, die heterogene Reaktionsmischung nach 5 min auf –40°C erwärmt und 36 h bei dieser Temperatur kräftig gerührt. Die danach homogene Lösung wurde mit MeOH versetzt und auf 23°C erwärmt. Nach Zugabe von [Pd(PPh₃)₄] (30 mg, 0.025 mmol) und *n*-Butylammoniumformiat (300 μ L) wurde weitere 3 h gerührt und danach Et₂O (60 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde solange mit einer alkalischen Pufferlösung (pH = 13) gewaschen, bis die Waschlösungen klar waren. Danach wurde die Lösung mit Kochsalzlösung gewaschen (2 × 10 mL), getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 4/1 → 2/1) ergab 84 mg (78%) (*S*)-(4-Chlorphenyl)-2-pyridylmethanol als farbloses Öl. [α]_D²³ = +119 (*c* = 0.50 in CHCl₃, Literaturwert des (*R*)-Isomers: [α]_D¹⁶ = –132.5 (*c* = 0.7 in CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.33–7.28 (m, 4H), 7.20 (dd, *J* = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 0.4, 7.9 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.426, 147.987, 141.789, 137.023, 133.666, 128.774, 128.457, 122.678, 121.283, 74.338. Die HPLC-Analyse (Chiralpak AD, 2-Propanol/Hexan (5/95), 1 mL min⁻¹, λ = 254 nm) ergab für das Produkt 98% ee; *t*_R: 17.7 und 23 min für Haupt- bzw. Nebenantiomer.
- [61] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, S. E. Lazerwith, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [62] a) T. Konoike, Y. Araki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5093–5096; b) P. Wipf, S. Lim, *Chimia* **1996**, 50, 157–167; c) P. Wipf, S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 558–559; d) S. J. Amigoni, L. J. Toupet, Y. J. Le Floch, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6374–6378; e) H. Dumartin, Y. Le Floch, R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6681–6684; f) D. B. Smith, A. M. Waltos, D. G. Loughhead, R. J. Weikert, D. J. Morgans, Jr., J. C. Rohloff, J. O. Link, R. Zhu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2236–2241.
- [63] a) E. J. Corey, H. Kigoshi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5025–5028; b) E. J. Corey, A. V. Gavai, *ibid.* **1988**, 29, 3201–3204.
- [64] a) K. C. Nicolaou, P. Bertinato, A. D. Piscopio, T. K. Chakraborty, N. Minowa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 619–622; b) E. J. Corey, K. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4623–4626.
- [65] A. F. Simpson, P. Szeto, D. C. Lathbury, T. Gallagher, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 673–676.
- [66] CBS-Reduktion von *E*-4-(4'-Methoxyphenyl)-3-buten-2-on: Eine Mischung aus *E*-4-(4'-Methoxyphenyl)-3-buten-2-on (50 mg, 0.28 mmol, mit Toluol azeotrop getrocknet), (*S*)-*B*-*n*Bu-4 (86 μ L, 0.043 mmol, 0.20 M in Toluol) und Toluol (900 μ L) wurde auf –78°C gekühlt, wobei die Lösung heterogen wurde. Bei der anschließenden Zugabe von Catecholboran (51 mg, 46 μ L, 0.43 mmol) in Toluol (138 μ L) zur heftig gerührten Lösung wurde diese tiefrot (was nur bei 4-Aryl-3-buten-2-onen beobachtet wird) und während den folgenden 20 h bei –78°C schwach pinkfarben. Danach wurde MeOH (200 μ L) zugegeben, die Mischung auf 23°C aufgetaut und mit Et₂O verdünnt. Die organische Phase wurde solange mit einer alkalischen Pufferlösung (pH = 13, 1N NaOH/gesättigte NaHCO₃-Lösung 2/1) gewaschen, bis die Waschlösungen klar waren. Die schwarzen Waschlösungen wurden mit Et₂O (2 × 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen (2 × 5 mL), getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum auf ca. 10 mL eingengt. Nach Zugabe von HCl in MeOH (0.5 M, 86 μ L, 0.043 mmol) wurde das HCl-Salz des Aminoalkohols abfiltriert und die Lösung im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 4/1) ergab 44 mg (88%) des Alkohols als farblosen Feststoff. [α]_D²⁵ = +36.9 (*c* = 1.15 in CHCl₃); Schmp.: 96–97°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 6.6, 15.9 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.78 (br. s, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.25, 131.43, 129.44, 129.01, 127.65, 114.01, 69.11, 55.31, 23.48. Die HPLC-Analyse (Chiralcel OD, 2-Propanol/Hexan (2.5/97.5), 1 mL min⁻¹, λ = 254 nm) ergab für das

- Produkt 95 % ee; t_R : 42.2 und 49.3 min für Haupt- bzw. Neben- enantiomer.
- [67] K. A. Parker, M. W. Ledebor, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214–3217.
- [68] CBS-Reduktion von 1-Trimethylsilyl-1-octin-3-on: Von einer (*S*)-*B*-4-*t*Bu₃C₆H₄-4-Lösung (0.128 mmol, 1.28 mL, 0.1 M in Toluol) wurde das Toluol im Vakuum entfernt und 1-Trimethylsilyl-1-octin-3-on (500 mg, 2.55 mmol, mit Benzol azeotrop getrocknet) in CH₂Cl₂ (5 mL) zugegeben. Über 30 min wurde dann bei –40 °C Catecholboran (364 mg, 324 µL, 3.06 mmol) in CH₂Cl₂ (2.2 mL) hinzugefügt. Nach 1 h wurde die Mischung mit MeOH (2 mL) versetzt und auf 23 °C erwärmt. Nach Zugabe von Et₂O (150 mL) wurde die organische Phase solange mit einer alkalischen Pufferlösung (pH = 13) gewaschen, bis die Waschlösungen klar waren. Danach wurde die Lösung mit Kochsalzlösung gewaschen (10 mL), getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeengt. Durch Hinzufügen von Et₂O (10 mL) und HCl in MeOH (0.5 M, 256 µL, 0.128 mmol) fiel das HCl-Salz des Aminoalkohols aus und wurde abfiltriert. Nach Entfernung des Ethers im Vakuum wurde der Rückstand über eine kurze Säule chromatographiert (Kieselgel, Hexan/Et₂O, 10/1), was 480 mg (96 %) (*R*)-Trimethylsilyl-1-octin-3-ol als farbloses Öl ergab. $[\alpha]_D^{25} = +12$ ($c = 0.15$ in Benzol); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.34$ (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.05–2.00 (br. s, 1H), 1.73–1.62 (m, 2H), 1.50–1.40 (m, 2H), 1.35–1.25 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.16 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 107.08, 89.28, 62.94, 37.71, 31.45, 24.82, 22.56, 13.99, -0.08$. Nach Überführung des Alkohols in den *p*-Nitrobenzoesäureester ergab die HPLC-Analyse (Welk-O1, 2-Propanol/Hexan (0.5/99.5), 1 mL min^{–1}, $\lambda = 254$ nm) für das Produkt 94 % ee; t_R : 21.3 und 25.8 min für Haupt- bzw. Nebenantiomer. Die absolute Konfiguration des Produkts wurde nach Abspaltung der Silylgruppe (1.1 Äquiv. Tetrabutylammoniumfluorid, THF, 0 °C, 5 min, >95 %) durch Vergleich des Drehwerts ($[\alpha]_D^{25} = +6.0$ ($c = 2.25$ in CH₂Cl₂)) mit dem aus der Literatur ($[\alpha]_D^{25} = +6.5$ ($c = 2.0$ in CH₂Cl₂)) bestimmt. b) (*S*)-*B*-4-*t*BuPh-4 wurde aus **3** (1 Äquiv.) und *p*-tert-Butylphenylboroxin ((ArBO)₃, 0.35 Äquiv.) gemäß Lit. [51] hergestellt.
- [69] a) S. E. Denmark, M. E. Schnute, L. R. Marcin, A. Thorarensen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3205–3220; b) E. J. Corey, A. Huang, unveröffentlichte Ergebnisse. Für eine Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Enantioselektivität der Oxazaborolidin-katalysierten Reduktion von Acetophenon und Cyclohexylmethylketon siehe: c) Lit. [45].
- [70] M. Morr, C. Proppe, V. Wray, *Liebigs Ann.* **1995**, 2001–2004.
- [71] O. W. Gooding, R. P. Bansal, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1155–1166.
- [72] E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4837–4840.
- [73] a) J. Wright, L. Frambes, P. Reeves, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *476*, 215–217; b) L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 25–28; c) *ibid.* **1997**, *38*, 3711–3714; d) M. Woltersdorf, R. Kranich, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7219–7230; e) A. Ohno, M. Yamane, T. Hayashi, N. Oguni, M. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2495–2502.
- [74] E. J. Corey, J. O. Link, S. Sarshar, Y. Shao, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7103–7106.
- [75] E. J. Corey, J. O. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1906–1908.
- [76] E. J. Corey, X.-M. Cheng, K. A. Cimprich, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6839–6842.
- [77] E. J. Corey, M. C. Noe, M. J. Grogan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6427–6430.
- [78] E. J. Corey, M. C. Noe, A. Guzman-Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10817–10824.
- [79] K. R. K. Prasad, N. N. Joshi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3888–3889.
- [80] S. E. Denmark, L. R. Marcin, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3221–3235.
- [81] R. D. Tillyer, C. Boudreau, D. Tschäen, U.-H. Dolling, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4337–4340.
- [82] a) G. Bringmann, D. Vitt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7674–7681; b) G. Bringmann, T. Hartung, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7891–7902; c) *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 782–783; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 761–762.
- [83] A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. Demarco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886–5888.
- [84] E. J. Corey, K. A. Cimprich, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4099–4102.
- [85] a) M. P. DeNinno, R. J. Perner, L. Lijewski, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7415–7418; b) K. Kanematsu, A. Nishizaki, Y. Sato, M. Shiro, *ibid.* **1992**, *33*, 4967–4970.
- [86] a) M. Ostendorf, R. Romagnoli, I. Cabeza Pereiro, E. C. Roos, M. J. Moolenaar, W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1773–1789; b) R. Romagnoli, E. C. Roos, H. Hiemstra, M. J. Moolenaar, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1087–1090.
- [87] Zur Herstellung von Trichlormethylketonen siehe: E. J. Corey, J. O. Link, Y. Shao, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3435–3438.
- [88] E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3431–3434.
- [89] A. P. Khimian, J. E. Oliver, R. M. Waters, S. Panicker, J. M. Nicholson, J. A. Klun, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 37–40.
- [90] E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5227–5230.
- [91] Denopamin: a) E. J. Corey, J. O. Link, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 442–444; Isoproterenol: b) Lit. [39]; Salmeterol: c) R. Hett, R. Stare, P. Helquist, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9375–9378. Formoterol: Es wurde das *cis*-(1*R*, 2*S*)-Aminoindanol-Derivat des Oxazaborolidins (Tabelle 2, Nr. 8) verwendet: d) R. Hett, Q. K. Fang, Y. Gao, Y. Hong, H. T. Butler, X. Nie, S. A. Wald, *ibid.* **1997**, *38*, 1125–1128.
- [92] E. J. Corey, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5207–5210.
- [93] a) E. J. Corey, C.-P. Chen, M. J. Parry, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2899–2902; b) Lit. [13].
- [94] R. D. Larsen, E. G. Corley, A. O. King, J. D. Carroll, P. Davis, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, M. Labelle, J. Y. Gauthier, Y. B. Xiang, R. J. Zamboni, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3398–3405.
- [95] A. S. Lee, A. W. Norman, W. H. Okamura, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3846–3854.
- [96] E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [97] M. P. DeNinno, R. J. Perner, H. E. Morton, S. DiDomenico, Jr., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7115–7118.
- [98] a) H.-G. Schmalz, J. Hollander, M. Arnold, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6259–6262; b) H.-G. Schmalz, M. Arnold, J. Hollander, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 77–79; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 109–111.
- [99] V. L. Ponzo, T. S. Kaufman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9105–9108.
- [100] E. J. Corey, B. E. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [101] a) E. J. Corey, P. Da Silva Jardine, T. Mohri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6409–6412; b) D. Calvo, M. Port, B. Delpach, R. Lett, *ibid.* **1996**, *37*, 1023–1024.
- [102] E. J. Corey, P. Da Silva Jardine, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7297–7300.
- [103] E. J. Corey, W.-G. Su, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3423–3426.
- [104] K. Mori, M. Amaike, M. Itou, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1871–1878.
- [105] C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028–11029.
- [106] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**, S. 616–617.
- [107] a) M. J. DiGrandi, D. K. Jung, W. J. Krol, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4989–4992; b) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, E. J. Sorenson, C. F. Clairborne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1117–1118.
- [108] P. Szeto, D. C. Lathbury, T. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6957–6960.
- [109] M. F. Semmelhack, W. R. Epa, A. W.-H. Cheung, Y. Gu, C. Kim, N. Zhang, W. Lew, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7455–7456.
- [110] M. Lögers, L. E. Overman, G. S. Welmaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9139–9150.
- [111] a) D. T. Hung, J. B. Nerenberg, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054–11080; b) J. B. Nerenberg, D. T. Hung, P. K. Sommers, S. L. Schreiber, *ibid.* **1993**, *115*, 12621–12622.
- [112] D. P. Stamos, S. S. Chen, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, im Druck.