

Síntesis de heterociclos tipo 1,2 isopropiliden- α -D- ribofuranosa- triazol-prolina

Rodríguez Estrada Diana Berenice, Ramírez Domínguez Elsie*

Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02200. México.

*Autor para correspondencia: elrd@azc.uam.mx

Recibido:

30/junio/2022

Aceptado:

28/septiembre/2022

Palabras clave:

carbohidratos,
triazol- aminoácido,
 α , D- ribofuranosa

Keywords:

Carbohydrates,
triazole- aminoacid,
 α , D- ribofuranose

RESUMEN

Los carbohidratos contienen grupos hidroxilos primarios y secundarios que pueden transformarse en otros grupos mediante reacciones entre las que podemos resaltar la oxidación - reducción. En este trabajo se obtuvo un heterociclo híbrido 1,2,3-triazol 1,4-disustituido a partir de la α , D glucofuranosa y la *trans*-4-hidroxi-*L*-Prolina mediante una reacción de ciclo adición [3+2] en condiciones térmicas empleando como catalizador yoduro de cobre (I), seguido de una secuencia de reacciones de desprotección- oxidación- reducción para la obtención del derivado triazol-aminoácido α , D-ribofuranosa producto con potencial actividad como organocatalizador y de inhibición de la corrosión y/o biológica. Los productos obtenidos fueron caracterizados mediante espectroscopia de infrarrojo y resonancia magnética nuclear de hidrogeno y carbono 13.

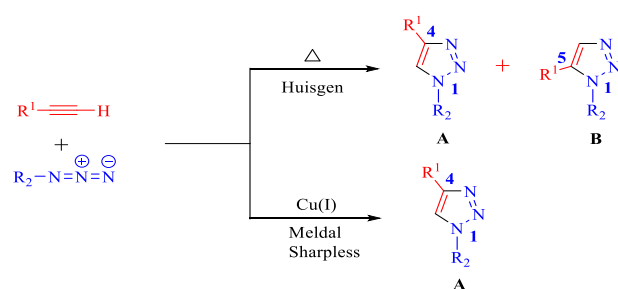
ABSTRACT

Carbohydrates contain primary and secondary hydroxyl groups that can be transformed into other groups by reactions among which we can highlight the oxidation-reduction. In this work, a 1,2,3-triazole 1,4-disubstituted hybrid heterocycle was obtained from α D-glucofuranose and *trans*-4-hydroxy-*L*-Proline by a [3+2] cycloaddition reaction under thermal conditions using copper(I) iodide as catalyst, followed by a sequence of deprotection-oxidation-reduction reactions to obtain the triazole-amino acid derivative, α D-ribofuranose, a product with potential organocatalytic, corrosion inhibition and/or biological activity. The obtained products were characterized by infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance of hydrogen and carbon 13.

Introducción

La química de carbohidratos es relevante en biología y en síntesis orgánica por su inherente quiralidad, razón por la cual han sido ampliamente utilizados en la obtención de nuevos compuestos mediante la transformación química de sus grupos hidroxilos primarios y secundarios, siendo la oxidación - reducción una de las reacciones más empleadas para la transformación de los grupos hidroxilos y han servido como intermediarios en numerosas aplicaciones (Bashiardes et al; 2005).

Otro grupo de compuestos con gran interés son los 1, 2, 3 triazoles, ya que forman parte de moléculas con actividad farmacológica: Actividad anti-VIH (Álvarez et al; 1994), antibacteriana (Genin et al; 2000) y anticáncer (Fan y Katritzky, 1996), etc. Estos compuestos heterociclos han sido empleados como intermediarios en aplicaciones industriales tales como la preparación de tintes, agentes anticorrosivos, foto estabilizadores, materiales fotográficos y agroquímicos (Fan y Katritzky, 1996). En nuestro laboratorio de química de materiales, hemos demostrado su utilidad como inhibidores orgánicos de la corrosión de metales (Hernández et al; 2020). En 1963 Huisgen (Huisgen, 1963) describió la reacción, que permitió la primera síntesis de 1, 2, 3-triazoles, mediante una reacción de ciclo adición [3+2] entre una azida orgánica y un alquino terminal, en condiciones térmicas, posteriormente y casi simultáneamente Meldal (Tornoe et al; 2002) y Sharpless (Rostovtsev et al; 2002) de manera independiente publicaron una metodología regioselectiva del 1,2,3-triazol 1,4 disustituido, usando como catalizador al cobre primero usando directamente el CuI y el segundo generándolo "in situ" mediante la reducción de una sal de cobre (II) con ascorbato de sodio, (Esquema 1).



Esquema 1. Reacciones de ciclo adición [3+2].

Bajo el mismo contexto podemos resaltar a los aminoácidos como moléculas de gran importancia para los seres vivos, la estructura general de un alfa-aminoácido se establece por la presencia de un carbono central (alfa) unido a un grupo carboxilo, un grupo amino, un hidrógeno y una cadena lateral R. Figura 1.

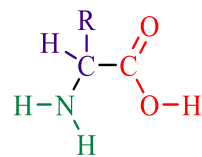
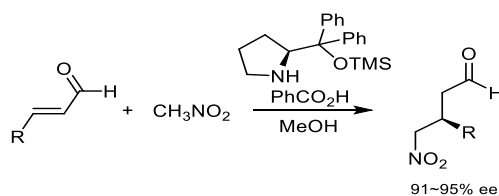


Figura 1. Estructura de un alfa aminoácido.

Los aminoácidos, a menudo conocidos como bloques de construcción de las proteínas, son compuestos que desempeñan muchas funciones biológicas. Son necesarios para procesos vitales como la construcción de proteínas y la síntesis de hormonas y neurotransmisores. Algunos también pueden tomarse en forma de suplemento para aumentar el rendimiento deportivo o mejorar el estado de ánimo. Se clasifican como esenciales, condicionalmente esenciales o no esenciales dependiendo de varios factores. Todos los aminoácidos, excepto la prolina, contienen un grupo amino primario. La prolina contiene un grupo amino secundario incorporado a un anillo de cinco miembros. Diferentes grupos de investigación han reportado derivados de prolina como organocatalizadores en reacciones orgánicas asimétricas y moléculas con actividad biológica (Seeberger y Werz, 2005; Garcia, 2009; Mager y Zeitler, 2010).

Un organocatalizador se define, como una molécula orgánica que no contiene un metal que en cantidades subestequiométricas acelera una reacción. La organocatálisis es una de las áreas de más rápido crecimiento en la química preparativa moderna los organocatalizadores suelen ser productos naturales. A manera de ejemplo podemos mencionar una adición catalítica enantioselectiva directa de nitroalcanos a aldehídos α, β -insaturados utilizando difenilprolinol silil éter como organocatalizador (Gotoh, 2007) (Esquema 2).



Esquema 2. Adición enantioselectiva catalizada por un derivado de L-prolina.

En este trabajo se describe la obtención de una molécula híbrida derivada de carbohidrato-triazol-prolina con el objetivo de emplearlo como organocatalizador e inhibición de corrosión.

Metodología

Las temperaturas de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se obtuvieron a temperatura ambiente en el espectrómetro Bruker Ascend-400 trabajando a 400 y 100 MHz, respectivamente empleando CDCl_3 como disolvente.

Síntesis del precursor 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-azida- α -D-alofuranosa 1

En un matraz de bola, se preparó una solución de (630 mg, 2.42 mmol) de 1,2:5,6- Di-O-isopropiliden-a-D-glucofuranosa (**4**) en 8 mL de diclorometano seco y se llevó a una temperatura de $-10\text{ }^\circ\text{C}$, después se agregaron (0.3 mL, 3.63 mmol) de $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ y posteriormente (0.5 mL, 2.90 mmol) de anhídrido triflico, TfO_2 , la reacción se dejó a esta temperatura por 1 hora, se filtró y se evaporó a presión reducida. Enseguida el triflato se disolvió en 3.5 mL de DMF seca y se agregaron (1.2 mL, 1.21 mmol) de TBAF y (449.5 mg, 7.26 mmol) de NaN_3 , la reacción se llevó a reflujo por 1 hora y posteriormente se extrajo con una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ 1:1, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando una mezcla de Hex/ EtOAc 9:1, obteniendo 460 mg de azida **1**. Líquido incoloro, rendimiento de 40%. Los datos espectroscópicos coinciden, con los reportados previamente (Pacheco, 2020).

Síntesis de etil-(2S,4S)-4-azida 2(hidroxicifenilmetilo)-pirrolidina-1-carboxilato 2

Siguiendo la metodología (Yan-Ning et al. 2008) se sintetizó el compuesto **2**.

Preparación de (6R)-1,1-difenil-6-(prop-2-yn-1-ilo) tetrahidro-1H,3H-pirrol[1,2-c]oxazol-3-ona 3

En un matraz de bola se depositó el derivado **2** bajo atmosfera de nitrógeno, (0.4 g, 1.1716 mmol), se disolvió el producto con THF anhidro (3 mL), se llevó a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ en agitación y se adicionó el hidruro de sodio (0.06 g, 0.3514 mmol) la reacción se dejó a esta temperatura por 5 minutos y posteriormente se agregó el bromuro de propargilo (0.12 mL, 0.3514 mmol), la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 4 horas, monitoreándose por TLC, obteniéndose el producto **3**, la mezcla de reacción se neutraliza con agua y se extrae 3 x 10 mL con acetato de etilo, la mezcla se filtra y se hacen lavados con Acetato de etilo, el disolvente se eliminó al vacío, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando una mezcla de Hex/ EtOAc 20:1.

Se obtuvieron 0.1469 g del derivado propargilado **3**. Líquido blanco, con un rendimiento del 38%, muy superior al 19% descrito previamente. Los datos espectroscópicos coinciden, con los reportados previamente (Mihali et al; 2014).

Síntesis del carbohidrato- triazol-prolina

En un tubo de reacción sellado provisto con una barra de agitación magnética se adicionó la azida **1** (0.09 g, 0.3156 mmol), la prolina propargilada **3** (0.1 g, 0.357 mmol), el yoduro de cobre (0.01 g, 0.0701 mmol) la disopropiletilamina (0.7 mL, 0.1427 mmol) y el ascorbato de sodio (0.006 g, 0.035) posteriormente se disolvió en una mezcla $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 (2.5 mL) y se llevó a agitación en un baño de aceite a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas, monitoreándose por TLC. La reacción extrajo con acetato de etilo 3 x 5 mL el disolvente se eliminó al vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando una mezcla de Hexano/Acetato de etilo 2:1, obteniendo 0.1884 g del triazol **4**, como un aceite amarillo, en rendimiento del 95%. Los datos espectroscópicos coinciden, con los reportados previamente (Farfán, 2021)

Síntesis del diol

Obtención de 1-((3aR,5S,6R,6aR)-6-(4-(((3R,5S)-5-(hidroxidifenilmetil)pirrolidin-3-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)etano-1,2-dio 5

En un tubo de reacción con una barra de agitación magnética se adicionó el triazol **4** (0.1648 g, 0.2982 mmol) y 2 mL de una solución de $\text{HCl}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:25:24), la mezcla de reacción se puso en agitación a temperatura ambiente por 12 horas, monitoreándose por TLC. La mezcla de reacción se llevó a $\text{pH}=7$, mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae 3 veces con acetato de etilo y el disolvente se eliminó al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando una mezcla de Hexano/Acetato de etilo 2:1, obteniendo 0.100 g del Producto **5**. Sólido blanco, rendimiento de 62%. p.f. $87\text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H) 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 8H), 6.26 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 1H), 5.13 (dd, $J = 4, 8\text{ Hz}$, 2H), 4.86 (dd, $J = 8, 12\text{ Hz}$, 1H), 4.61 (dd, $J = 12, 32\text{ Hz}$, 2H), 4.44 (dd, $J = 4, 12\text{ Hz}$, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 4, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 4, 12\text{ Hz}$, 1H), 3.25 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.94 (dd, $J = 8, 16\text{ Hz}$, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160.44, 142.84, 139.99,

128.81, 128.63, 128.49, 127.88, 126.03, 125.41, 112.60, 106.59, 86.15, 83.31, 79.01, 78.88, 68.92, 67.35, 67.93, 63.86, 62.80, 60.42, 53.67, 38.74, 35.96, 26.65, 26.18

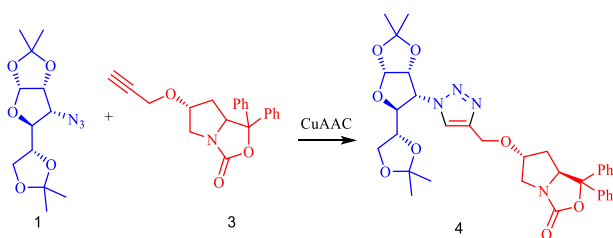
Síntesis del heterociclo ribofuranosa-triazol-prolina

En un tubo de reacción con una barra de agitación magnética se adiciona el derivado **5** 0.1g (0.1809 mmol), y se disuelve en etanol (2 mL) y se agregó el peryodato de sodio 0.05g (0.2352 mmol), y agua destilada (0.5 mL), la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 30 minutos, monitoreándose por TLC una vez que se obtiene el aldehído correspondiente se adiciona "in situ" borohidruro de sodio 0.013g (0.3619 mmol) y etanol (1 mL), la reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 15 minutos más, monitoreándose, se adiciona agua (1 mL) y se extrae 3 x 2 mL con acetato de etilo, el disolvente se eliminó al vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando una mezcla de Hexano/Acetato de etilo 1:1, obteniendo 0.052 g. de producto **6**. Líquido amarillo, rendimiento de 55%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H) 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 8H), 6.25 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 4, 12 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 8, 12 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 4, 12 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.93 (dd, 8, 12 Hz, 1H), 1.77 (s, J = 8, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 160.41, 144.58, 142.87, 139.99, 128.63, 128.49, 128.47, 127.87, 126.04, 123.48, 112.69, 105.56, 85.93, 83.72, 79.05, 78.82, 67.34, 65.65, 62.72, 59.70, 53.70, 23.63, 26.22.

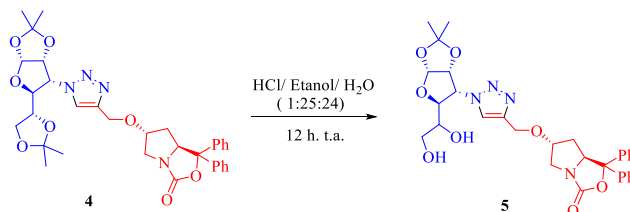
Resultados y discusión

Se obtuvieron los productos de partida **1**, **3** y **4** utilizando la metodología previamente reportada en un proyecto de integración en ingeniería química desarrollado en el laboratorio de química de materiales (Farfán, 2021; Pacheco, 2020), mejorando el rendimiento del producto de partida **3** en un aumento del 19% al 38%. Esquema 3.



Esquema 3. Síntesis de un nuevo triazol.

La formación del reactivo intermedio glucoconjugado **5**, se llevó a cabo mediante la hidrólisis ácida del producto de partida **4**, que generó el diol correspondiente. Esquema 4.



Esquema 4. Obtención del reactivo intermedio glucoconjugado **5** por medio de hidrólisis ácida del producto de partida **4**.

La caracterización del diol **5** se corroboró mediante espectroscopia de infrarrojo en donde se observa una señal ancha en 3461.02 cm⁻¹ correspondiente a los dos grupos hidroxilos de los carbonos 5 y 6 respectivamente, así como una banda débil 2251.81 cm⁻¹ de los nitrógenos que forman parte del anillo triazólico y una banda de intensidad media en 1748.44 cm⁻¹ correspondiente al grupo carbonilo que pertenece a la oxazolidinona del producto **5** (Figura 1).

En la elucidación también se analizó mediante resonancia magnética nuclear de hidrogeno donde se observó solo dos señales pertenecientes a los grupos metilos en 1.31 y 1.51 partes por millón del carbono 1 y 2 del anillo del carbohidrato con lo que se comprobó la desprotección de los carbonos 1 y 2 además de aparición de las 26 señales de hidrógenos correspondientes al compuesto **5** (Figura 2).

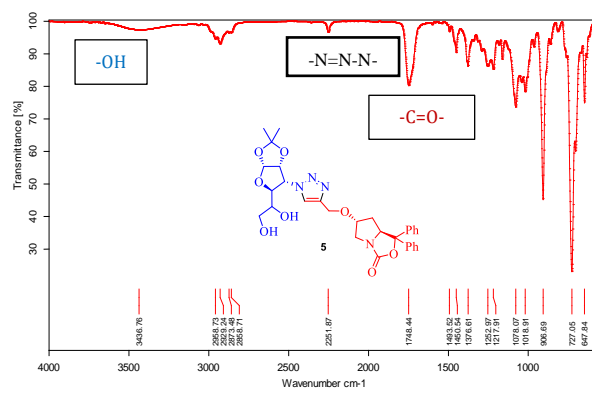
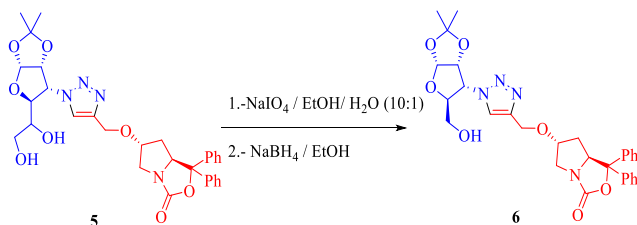


Figura 2. Espectro de IR del compuesto desprotegido **5**.

El producto final heterociclo híbrido (glucoconjugado) ribofuranosa-triazol-prolina **6** se preparó mediante una reacción de deshomologación (oxidación-reducción) del reactivo intermedio **5** empleando como agente oxidante al peryodato de sodio y como agente reductor borohidruro de sodio en etanol. Esquema 5.



Esquema 5. Deshomologación del reactivo intermedio **5** para la obtención del heterociclo híbrido ribofuranosa-triazol-prolina **6**.

La estructura del producto **6** se elucidó también mediante espectroscopia de infrarrojo donde se observa una disminución en la banda ancha correspondiente al grupo hidroxilo generado en la deshomologación observándose en 3461.02 cm^{-1} en donde se siguen manteniendo las señales observadas para el derivado **5** como son una banda débil en 2251 cm^{-1} de los nitrógenos que forman parte del anillo triazólico y una señal en 1748.78 cm^{-1} que pertenece al carbonilo de la oxazolidinona (Figura 3).

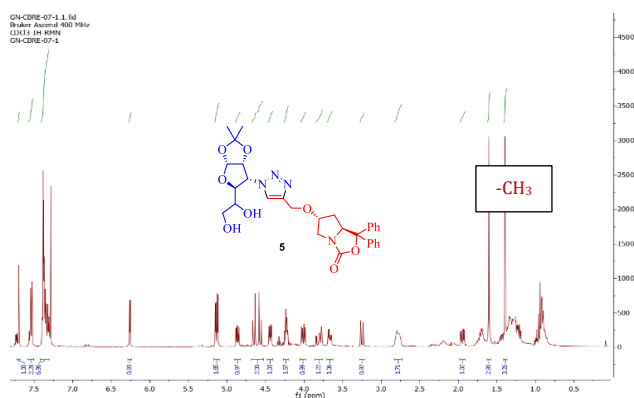


Figura 3. Espectro de resonancia magnética nuclear de hidrogeno del diol **5**.

La figura 4 muestra el Espectro de Infrarrojo del derivado ribofuranosa-triazol- L-prolina **6**.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrogeno se pueden observar 2 señales múltiples en 3.0 y 3.6 partes por millón que equivalen a los dos hidrógenos correspondientes al carbono 5 del derivado **6** y ya no se observan las 2 señales en 3.65 y 3.84 partes por millón que aparecen en el carbono 6 del derivado **5** obtenido mediante una secuencia de oxidación-reducción corroborando así, que se logró transformar la α -D glucofuranosa al derivado α -D ribofuranosa, ver figura 5.

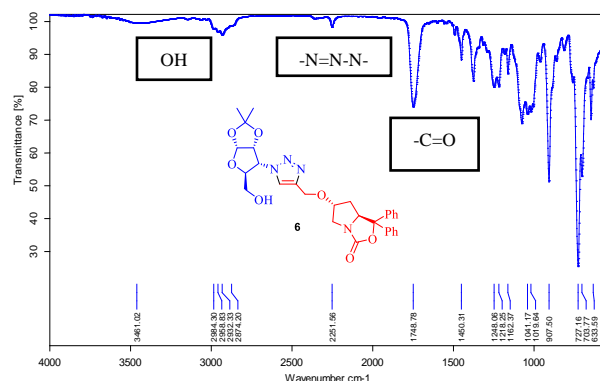


Figura 4. Espectro de Infrarrojo del derivado ribofuranosa-triazol- L-prolina **6**.

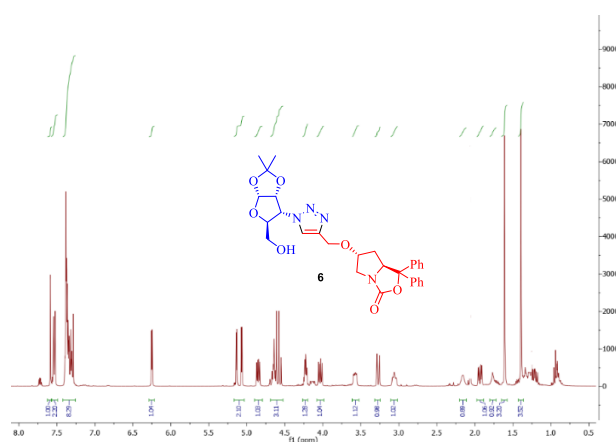


Figura 5. Espectro de resonancia magnética nuclear de hidrogeno del Heterociclo híbrido 1,2,3-triazol 1,4 disustituido **6**.

Conclusiones

Se mejoró el rendimiento del producto de partida alquino terminal (6R)-1,1-difenil-6-(prop-2-yn-1-iloxi) tetra hidro -1H, 3H-pirrolol[1,2-c]oxazol-3-ona **3**

Se obtuvo en buen rendimiento y alta pureza el glucoconjugado, como un heterociclo híbrido ribofuranosa-triazol-L prolina **6**, como producto final, en buen rendimiento y alta pureza.

Se sintetizó un potencial organocatalizador.

La estructura del glucoconjugado **4**, permite futuras funcionalizaciones, que darían origen a una gran variedad de compuestos de nuevos heterociclos.

Agradecimientos

Agradecimiento a la UAM-I, BUAP, UAM-A por el apoyo brindado para la determinación de RMN de ^1H y ^{13}C en un equipo Bruker de 500 MHz, 400 MHz y al laboratorio de docencia, por el apoyo para determinar los espectros de IR en el equipo Bruker Ascend-400.

Referencias

- Álvarez, R, Velázquez S, San-Felix, A. Aquaro, S. Clerc E, De. Perno C. F, Karlsson A, Balzarini J, Camarasa M. J. (1994). 1,2,3-Triazole-[2',5'-bis-O-(tert-butylidimethyl silyl)-beta-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) analogues: synthesis and anti-HIV-1 activity. *J. Med. Chem.* 3, 4185.
- Bashiardes G, Cano C, Mauzé B, (2005). Regio- and Enantioselective Synthesis of Novel Functionalized Pyrano-pyrrolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbohydrates. *Synlett Curr. Org. Chem.* 4, 587-590.
- Fan W. Q, Katritzky A. R., (1996). Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, ElsevierScience: Oxford, p. 1. Vol. 4, (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. Scriven).
- Farfán C. Y. (2021). Síntesis del heterociclo alofuranosa-triazol-prolina usando como catalizador a yoduro de cobre (I). Proyecto de Integración en Ingeniería Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco.
- García D. Elisa. (2009). Síntesis de nuevos catalizadores basados en prolina y evaluación de su actividad en la reacción aldólica. Universidad Autónoma de Madrid. España.
- Genin, M. J, Allwine, D. A, Anderson, D. J, Barbachyn, M. R, Emmert, D. E, Garmon S. A. R, Graber D, Grega K. C, Hester J. B, Hutchinson D. K, Morris J, Reischer R. J, Ford C.W, Zurenko G. E, Hamel J. C, Schaadt R. D, Stapert D, Yagi B. H, (2000). Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen-carbon-linked (azolyphenyl)oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *J. Med. Chem.* 9, 43(5), 953-970.
- Gotoh H, Ishikawa H, Hayashi Y. (2007). Diphenylprolinol Silyl Ether as Catalyst of an Asymmetric, 3Catalytic, and Direct Michael Reaction of Nitroalkanes with α , β -Unsaturated Aldehydes. *Org. Lett.* 9, 25, 5307-5309.
- Hernández E. F, Espinoza A, Rodríguez F. J, Figueroa I. A, Negrón G. E., Ángeles D. (2020). Corrosion protection of AS21 alloy by coatings containing Mg/Al hydrotalcites impregnated with the organic corrosion inhibitor 2-mercaptobenzimidazole. *Int. J. Electrochem. Sci.* 15, 10028-10039.
- Huisgen, R. (1963). Centenary Lecture - 1,3-Dipolar Cycloadditions. Proceedings of the Chemical Society of London. *Angew. Chem. Int.* 2, 633.
- Mager I., Zeidler K. (2010). Efficient, Enantioselective Iminium Catalysis with an Immobilized, Recyclable Diarylprolinol Silyl Ether Catalyst. *Organic Letters*, 12(7), 1480-1483.
- Mihali V., Foschi F., Penso M., Pozzi G. (2014). Chemoselective Synthesis of N-Protected Alkoxyprolines under Specific. *Eur. J. Org. Chem.* 24, 5351-5355.
- Pacheco J. O. (2020). Síntesis de di-isopropiliden-a-D-glucofuranosa-triazol-teobromina, como potencial inhibidor de la corrosión. Proyecto de Integración en Ingeniería Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco.
- Rostovtsev V. V, Green L. G, Fokin V. V, Sharpless K. B, (2002). A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem.* 41, 2596.
- Seeberger, P. H.; Werz, D. B. (2005). Automated synthesis of oligosaccharides as a basis for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4, 751-763.
- Tornøe, C. W. Christensen C, Meldal. M. J. (2002). Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *Org. Chem.* 67, 9, 3057-3064.
- Yan-Ning N, Ze-Yi Yan, Gao-Qiang Li, Hai-Long Wei, Guo-Lin Gao, Lu-Yong Wu and Yong-Min Liang. (2008). 1,2,3-Triazole-linked dendrimers as a support for functionalized and recoverable catalysts for asymmetric borane reduction of prochiral ketones. *Tetrahedron: Asymmetry*, 19(8), 912-920.