

CAPÍTOL V:

**COMPLEXOS NEUTRES DE Ru(II) AMB  
LLIGANDS QUIRALS *P*-ESTEREOGÈNICS I LLUR  
APLICACIÓ EN LA CICLOPROPANACIÓ I LA  
TRANSFERÈNCIA D'HIDROGEN ASIMÈTRIQUES**



# Capítol V. Complexos neutres de Ru(II) amb lligands fosforats *P*-estereogènics i llur aplicació en la ciclopropanació i la transferència d'hidrogen asimètriques

## PART I. Síntesi i caracterització de complexos neutres de ruteni(II)

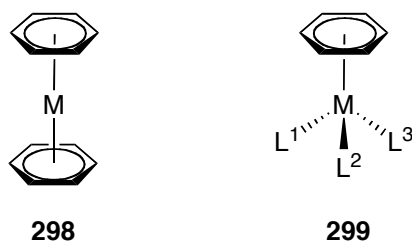
### 1. Introducció

Els complexos de metalls –habitualment de transició– amb lligands arens són un tipus més d'un grup més ampli de compostos organometàl·lics que hom ha anomenat tradicionalment complexos amb lligands  $\beta$ -donadors<sup>1-3</sup>. Aquests lligands són aquells en què l'enllaç metall-ligand es forma per cessió dels electrons  $\beta$  del lligand insaturat orgànic, enlloc d'emprar els electrons d'un parell no enllaçant de l'àtom donador de L.

En aquest tipus de complexos el grup arè està coordinat de forma  $\beta^6$ , malgrat que també es coneixen coordinacions de tipus  $\beta^2$  i  $\beta^4$ . Al lligand arè no li cal cap electró adicional per atènyer l'aromaticitat i per tant en principi cal considerar-lo un lligand neutre de 6 electrons. Aquest tipus de complexos són bastant més reactius que els anàlegs aniònics que tenen el lligand Cp i alliberen el metall amb relativa facilitat, per desplaçament amb un altre lligand, fotòlisi o termòlisi. L'enllaç entre l'arè i el metall té dues components: l'arè és alhora  $\beta$ -donador i  $\beta$ -acceptor, encara que en aquest tipus de complexos sol predominar la segona component de l'enllaç. Aquest fet propicia que els arens siguin bons lligands quan el metall és electrònicament ric i per això els metalls amb nombres d'oxidació baixos són bons candidats per a estabilitzar complexos d'aquest tipus.

Existeix un nombre considerable de complexos amb lligands  $\beta^6$ -arens descrits a la bibliografia, per a molts dels metalls de transició. L'ur classificació, síntesi, propietats i reactivitat es troben extensament descrits en els textos dedicats a la química organometàlica i les referències allí indicades<sup>1-3</sup>.

Els complexos arens es poden subdividir en dos subgrups (**298** i **299**), representats a la **Figura 1**. En aquesta figura, el lligand arè és el benzè, però s'ha d'entendre que pot representar un anell benzènic substituït o fusionat (com el naftalè).

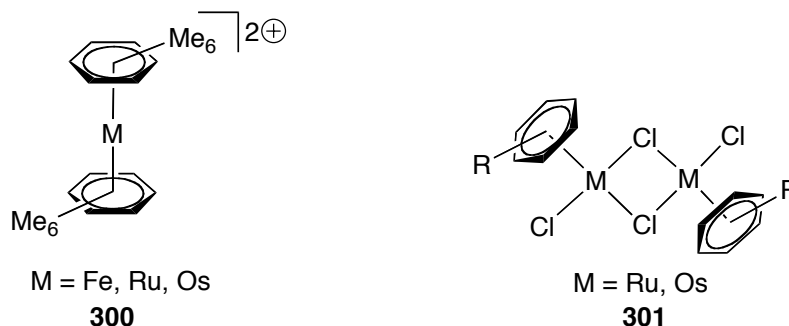


**Figura 1.** Dos dels tipus més importants de complexos que incorporen un lligand arè.

Els compostos  $[M(\text{arè})_2]$ , **298**, poden ésser considerats, estructuralment, anàlegs als metal·locents  $[MCp_2]$ , amb dos anells benzènics paral·lels i equidistants a l'àtom metàl·lic, amb les distàncies C-C equivalents. Els compostos organometàlics de tipus *bis*(arens) han estat intensament estudiats i es coneixen per a molts metalls del bloc *d*.

L'altre gran grup de complexos hexacoordinats, representats com a **299**, inclou tots aquells que contenen un grup arè i tres lligands més. Cal puntualitzar que els tres lligands del metall poden representar tres lligands monodentats diferents, iguals o bé formar part d'un mateix lligand tridentat. Fins i tot hi ha bastants exemples de compostos tipus “sandvitx asimètric” del tipus  $[M(\beta^6\text{-arè})(\beta^5\text{-Cp})]$ . Un cas particular són els carbonils d'arens metàl·lics, exemplificat amb el compost de  $[\text{Cr}(\beta^6\text{-benzè})(\text{CO})_3]$ , l'estructura del qual fou batejada amb el nom de “tamboret de piano de tres potes” (*three-legged piano stool* o *three-legged piano chair*) i per extensió les estructures dels altres complexos monoarè amb altres lligands també reben aquest nom.

Una classe important de complexos arens són els del grup 8 de la taula periòdica (Fe, Ru, Os). A la bibliografia hom troba una gran quantitat d'aquests complexos<sup>4,5</sup>, especialment de Ru i Os, que són els més estables. La **Figura 2** mostra dues de les famílies més estudiades d'aquest tipus de complexos.

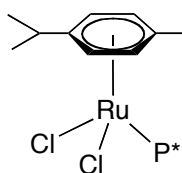


**Figura 2.** Alguns tipus importants de complexos arens del grup 8 de la taula periòdica.

Cal dir que els compostos dinuclears **301** sofreixen escissió, fornint complexos mononuclears, quan són exposats a bases de Lewis com fosfines o amines<sup>6</sup>.

D'entre els complexos arens del grup 8, els més investigats són els de ruteni(II), car són suficientment estables per poder ésser estudiats amb les tècniques habituals<sup>7,8</sup> i alhora són suficientment reactius per poder ésser usats en catàlisi homogènia, com per exemple en processos de hidrogenació, transferència d'hidrogen, ciclopropanació o metàtesi entre d'altres<sup>9,10</sup>. La seva fàcil accessibilitat i la varietat de transformacions que poden sofrir són raons afegides que han afavorit una intensa recerca al voltant de la química dels compostos organometàl·lics de tipus arè de Ru(II).

En aquest TREBALL s'han estudiat els complexos mononuclears pseudotetraèdrics representats a la **Figura 3**. El fragment arè és el *p*-isopropilmetilbenzè (*p*-cimè).



P\*: Lligand fosforat monodentat i *P*-estereogènic

**Figura 3.** Estructura general dels complexos que es tracten en aquest capítol

A la part **I** d'aquest capítol es discuteix la síntesi i caracterització d'aquests complexos, la part **II** està dedicada a llur aplicació en la reacció de ciclopropanació asimètrica de l'estirè i de l' $\beta$ -metilestirè i finalment la part **III** versa sobre llur aplicació en la reacció de transferència d'hidrogen asimètrica de l'acetofenona.

## 2. Síntesi

En aquest apartat es descriu la síntesi de complexos arens neutres de ruteni amb alguns dels lligands monodentats i *P*-estereogènics descrits en el capítol II. Aquests complexos, representats esquemàticament a la **Figura 3**, s'han preparat –formalment– d'una manera molt similar als complexos neutres de Pd(II) descrits al capítol III, a partir dels corresponents clorocomplexos dímers de ruteni.

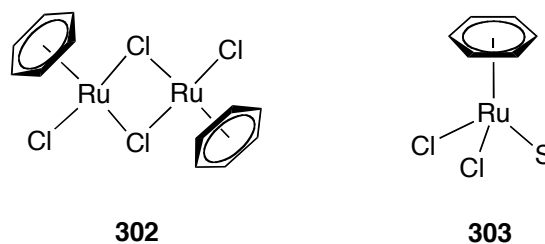
La preparació dels dímers de ruteni [ $\{\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-arè})\}_2$ ] té una llarga història, que va començar a finals de la dècada de 1950 amb els treballs de Bennet, en els que descrivia la preparació de compostos de ruteni(II) amb el norboradiè –i altres olefines– per reacció directa de  $\text{RuCl}_3$  i l'olefina en etanol<sup>11</sup>. Aquests compostos es van preparar amb la intenció d'ampliar el nombre de compostos organometàl·lics metall-diolefina, que llavors es coneixien per al rodi i l'iridi. Basant-se en el seu caràcter diamagnètic, es va postular que els complexos [ $\text{RuCl}_2(\text{diolefina})$ ] havien d'ésser polimèrics per tal de correspondre a la coordinació sis, habitual per al ruteni. Aquests compostos estan relacionats amb els dímers **301**, ja que aquests últims es preparen de la mateixa manera.

Una dècada més tard Winkhaus i el seu grup van estudiar la reacció del  $\text{RuCl}_3$  amb diferents diolefines i triolefines cícliques en etanol<sup>12</sup>, entre elles l'1,3-ciclohexadiè. En aquest darrer cas, s'obtingué un compost marró insoluble en benzè, però soluble en dimetilsulfòxid. Els autors, tenint en compte l'estructura dels complexos Ru-diolefina suara descrits, van considerar que el compost en qüestió era polimèric i el formularen com a [ $\{\text{RuCl}_2(\text{benzè})\}_n$ ], on el benzè actuava com a lligand bidentat, usant dos dels tres dobles enllaços que formalment posseeix. La deshidrogenació del ciclohexadiè per donar benzè en presència de metalls de transició era ja un fet conegut amb complexos de Ru i Mn.

L'elucidació de la veritable estructura d'aquests compostos hagué d'esperar els treballs de Zelonka i Baird, a la dècada de 1970. Aquests autors estudiaren amb detall la interacció entre diferents cations metàl·lics de transició, entre els quals hi havia el Ru(II), i certes molècules aromàtiques<sup>6,8,13</sup>.

Així doncs, van escalfar ciclohexadiè en presència de triclorur de ruteni en etanol i van obtenir el suposat complex polimèric esmentat més amunt. Després de dur a terme un estudi minuciós del l'espectre IR però, van acabar deduint que l'estructura del complex era dimèrica, [ $\{\text{RuCl}_2(\text{benzè})\}_2$ ]. També van concloure, estudiant els espectres d'RMN, que aquest dímer s'escindia formant dos monòmers de fórmula [ $\text{RuCl}_2(\text{benzè})\text{S}$ ] quan era dissolt en un dissolvent coordinant S, com l'aigua, el dimetilsulfòxid o l'acetonitril.

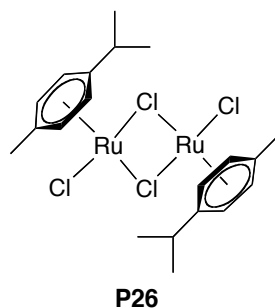
Així doncs, van proposar l'estructura **302** per al dímer i **303** per al monòmer (**Figura 4**).



**Figura 4.** Estructures dels complexos de Ru(II) amb benzè deduïdes per Zelonka i Baird.

Després de l'elucidació d'aquestes estructures amb el lligand benzè coordinat de forma *hexahapto*, el grup de Bennet preparà altres compostos dimèrics similars a **302** amb altres lligands arens, com el toluè, el *p*-xilè, el *p*-cimè i l'anisole<sup>7,14</sup>. Altres autors també van preparar dímers amb arens estèricament més impeditos com el mesitilè o l'1,3,5-trifenilbenzè<sup>15</sup>. La síntesi d'aquests dímers era similar i es basava en la reducció del triclorur de ruteni amb l'1,3-hexadiè o l'1,4-hexadiè corresponent, en etanol. Quan l'hexadiè no era un compost disponible comercialment, es preparava fàcilment mitjançant la coneguda reducció de Birch del compost aromàtic corresponent.

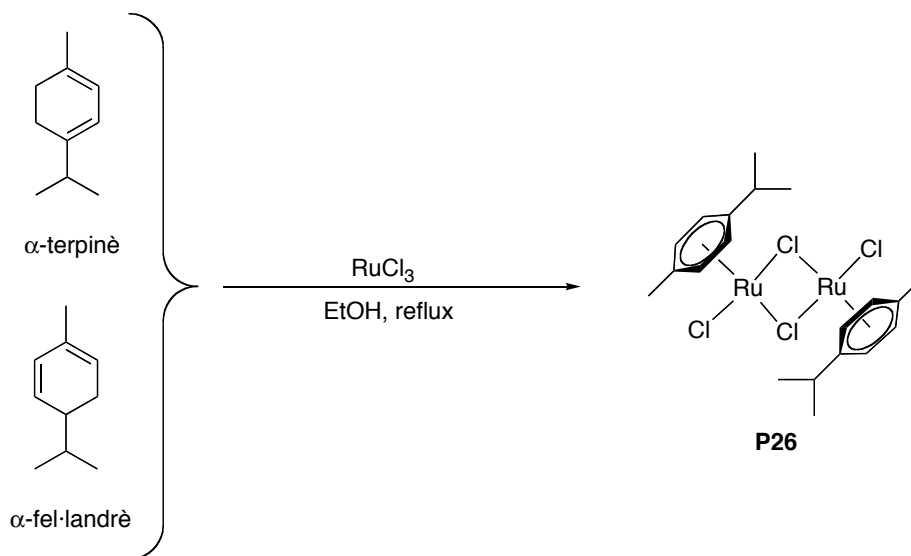
De tots els dímers amb lligands arè similars al **302**, el que ha estat més emprat des que fou preparat per primera vegada el 1972, ha estat el que incorpora el fragment *p*-cimè. Aquest compost, **P26**, es troba representat a la **Figura 5**.



**Figura 5.** Dímer de Ru(II) amb el lligand arè *p*-cimè.

Aquest dímer és el que hom utilitza habitualment com a precursor per la síntesi d'una gran varietat de complexos de ruteni(II) amb lligands arens. Presenta dos avantatges importants respecte el compost més simple **302**. En primer lloc, és molt més soluble en els dissolvents orgànics habituals emprats en síntesi. En segon lloc en els complexos amb fosfines, el fragment *p*-cimè pot ésser desplaçat fàcilment per molts altres arens (mitjançant activació fotoquímica o tèrmica), cosa que fa de **P26** un punt de partida òptim per a la síntesi de molts altres complexos arens de Ru(II)<sup>16</sup>.

La síntesi del dímer **P26** es pot fer a partir de l' $\beta$ -fel·landrè<sup>17</sup> o bé a partir de l' $\beta$ -terpinè<sup>18</sup>, com s'indica a l'**Equació 1**.



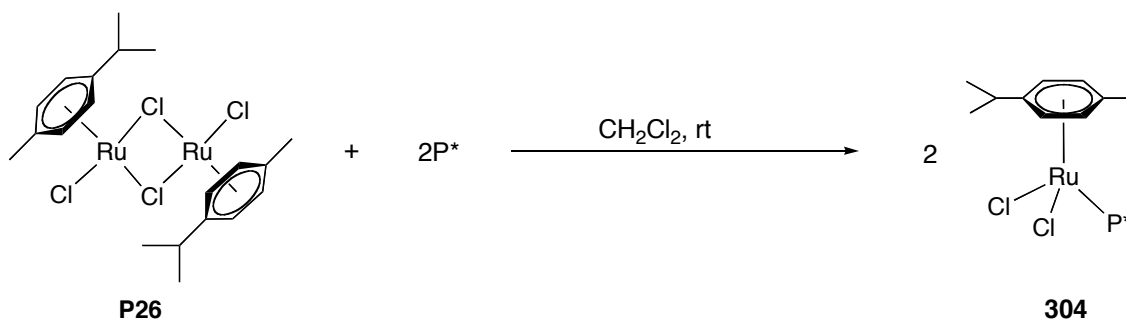
**Equació 1.** Síntesi del dímer **P26**.

En aquest TREBALL, s'ha preparat el compost **P26** en forma de sòlid cristal·lí de color porpra, amb un 77% de rendiment utilitzant el mètode clàssic de Bennet, que parteix de l' $\beta$ -fel·landrè. Cal dir que avui en dia el dímer **P26** es troba disponible comercialment.

Els dímers de ruteni com **P26** reaccionen fàcilment amb una gran varietat de bases de Lewis, L, produint compostos mononuclears de tipus  $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-arè})\text{L}]$  amb bon rendiment (**Figura 4**). Aquesta reacció ha estat descrita per a lligands de tipus fosfina, fosfit, arsina, estibina, amina, isonitril, carbonil i sulfòxid entre d'altres. Un repàs bibliogràfic mostra que el primer exemple d'aquesta reacció fou donat pel grup de Winkhaus el 1967, quan van preparar el complex  $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{P}(n\text{-Bu})_3]$ <sup>12</sup>. En aquella època es desconeixia l'estructura veritable dels dímers de ruteni i van postular, incorrectament, que el compost era un polímer. Anys més tard, Zelonka i Baird<sup>6</sup> van preparar compostos similars amb altres fosfines, fosfinites i arsines i van deduir que llur estructura era constituïda per unitats monomèriques de tipus **303**. Aquest fet quedà completament demostrat el 1972, en un treball del grup de Bennet, en el qual es presentaren les estructures cristal·lines per als complexos  $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{PMePh}_2]$  i  $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-}p\text{-cimè})\text{PMePh}_2]$ <sup>14</sup>. Les dues substàncies eren estructuralment similars als complexos de Cr(0) certs compostos de Cr(0) prèviament estudiats, amb la important diferència que en aquest darrer cas l'anell arè coordinat era totalment pla, mentre en els de ruteni van trobar-hi petites distorsions.



Seguint el mètode descrit en tots aquests treballs, s'empregué la síntesi de complexos neutres mononuclears de Ru(II) amb els lligands fosforats *P*-estereogènics descrits en el capítol II. La síntesi d'aquests complexos es representa a l'**Equació 2**.



**Equació 2.** Preparació dels complexos neutres de Ru(II) que es tracten en aquest capítol.

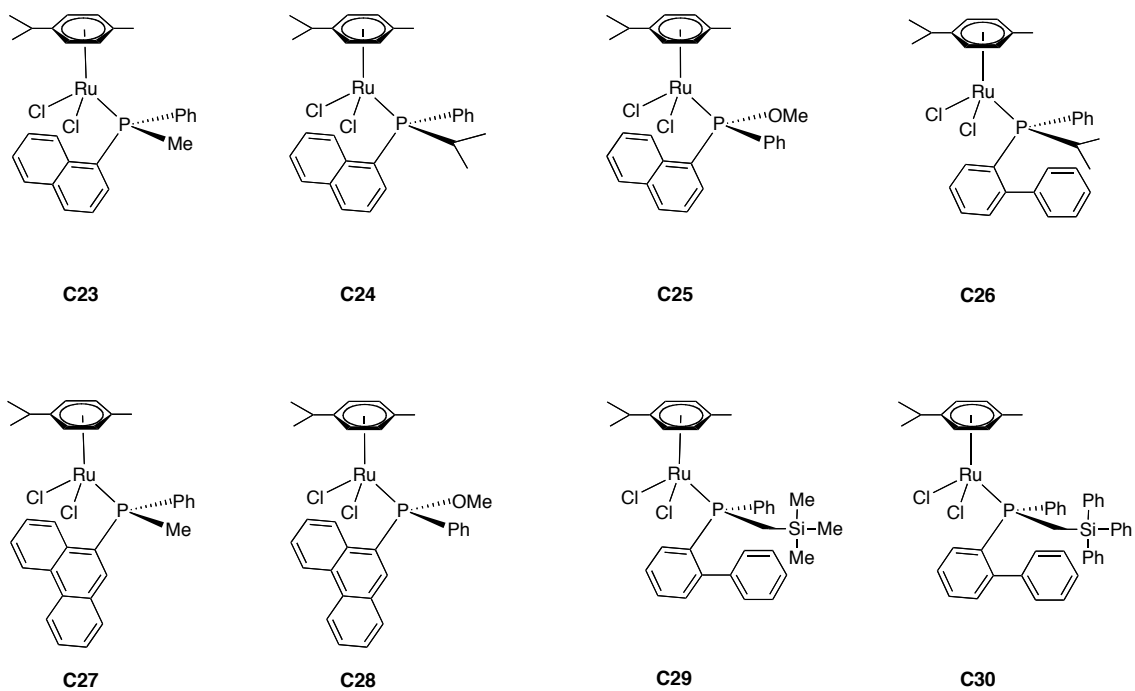
La reacció es pogué seguir fàcilment mitjançant l'espectroscòpia d'RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , la qual mostrava la desaparició del pic corresponent a la fosfina lliure i l'aparició del pic corresponent al producte **304**. El temps de reacció es va fixar, en tots els casos, en una hora, malgrat que la reacció era completa molt abans segons l'RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ .

Els complexos desitjats, del tipus **304**, s'obtingueren en forma de sòlids marronosos o vermells després d'evaporar el diclorometà i rentar el producte amb èter dietílic i pentà.

Els productes de tipus **304** són sòlids perfectament estables a l'aire, però en alguns d'ells s'observa una petita quantitat de lligand lliure –a l'RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ – fet que implica un cert equilibri entre **P26** i **304**. Aquesta dissociació a la llarga provoca l'oxidació de la fosfina si no es treballa en atmosfera inerta. A la bibliografia hom disposa de diversos treballs que tracten els complexos neutres amb un lligand fosforat monodentat i en diversos casos se'n descriu l'estructura cristal·lina.

El grup de Nolan ha dut a terme estudis molt amplis de la termoquímica dels complexos de Ru(II) amb el lligand ciclopentadiè<sup>19-23</sup>, però també ha dedicat part dels esforços a estudiar els aspectes termoquímics de l'**Equació 2**<sup>24,25</sup>. Quant als complexos de tipus **304**, una de les conclusions a què arriba és que l'energia d'enllaç del lligand fosforat depèn fortament de factors estèrics (fosfines més voluminoses s'enllacen de forma més feble), però també depèn de factors electrònics de forma igualment important.

En total, s'han preparat vuit complexos del tipus **304**, que es troben llistats a la **Figura 6**.



**Figura 6.** Complexos neutres de Ru(II) del tipus **304** que s'han preparat.

### 3. Caracterització

#### 3.1. Caracterització per anàlisi elemental i IR

La caracterització dels complexos de la **Figura 6** s'inicià amb les anàlisis elementals. Els resultats que es van obtenir, així com també els rendiments vénen donats a la **Taula 1**.

<i>Compost</i>	<i>Rendiment (%)</i>	<i>Anàlisi elemental</i>	
		<i>Calculat (%)</i>	<i>Trobat (%)<sup>1</sup></i>
		<i>C</i> <i>H</i>	<i>C</i> <i>H</i>
<b>C23</b>	60	58.28 5.25	58.2 5.7
<b>C24</b>	41	59.59 5.69	59.8 5.3
<b>C25</b>	92	56.55 5.27	56.0 5.5
<b>C26</b>	63	60.98 5.78	60.5 6.4
<b>C27</b>	87	61.39 5.15	61.8 5.8
<b>C28</b>	36	59.81 5.02	59.6 5.2
<b>C29</b>	47	58.70 6.00	58.4 6.3
<b>C30</b>	66	67.13 5.39	69.5 5.8

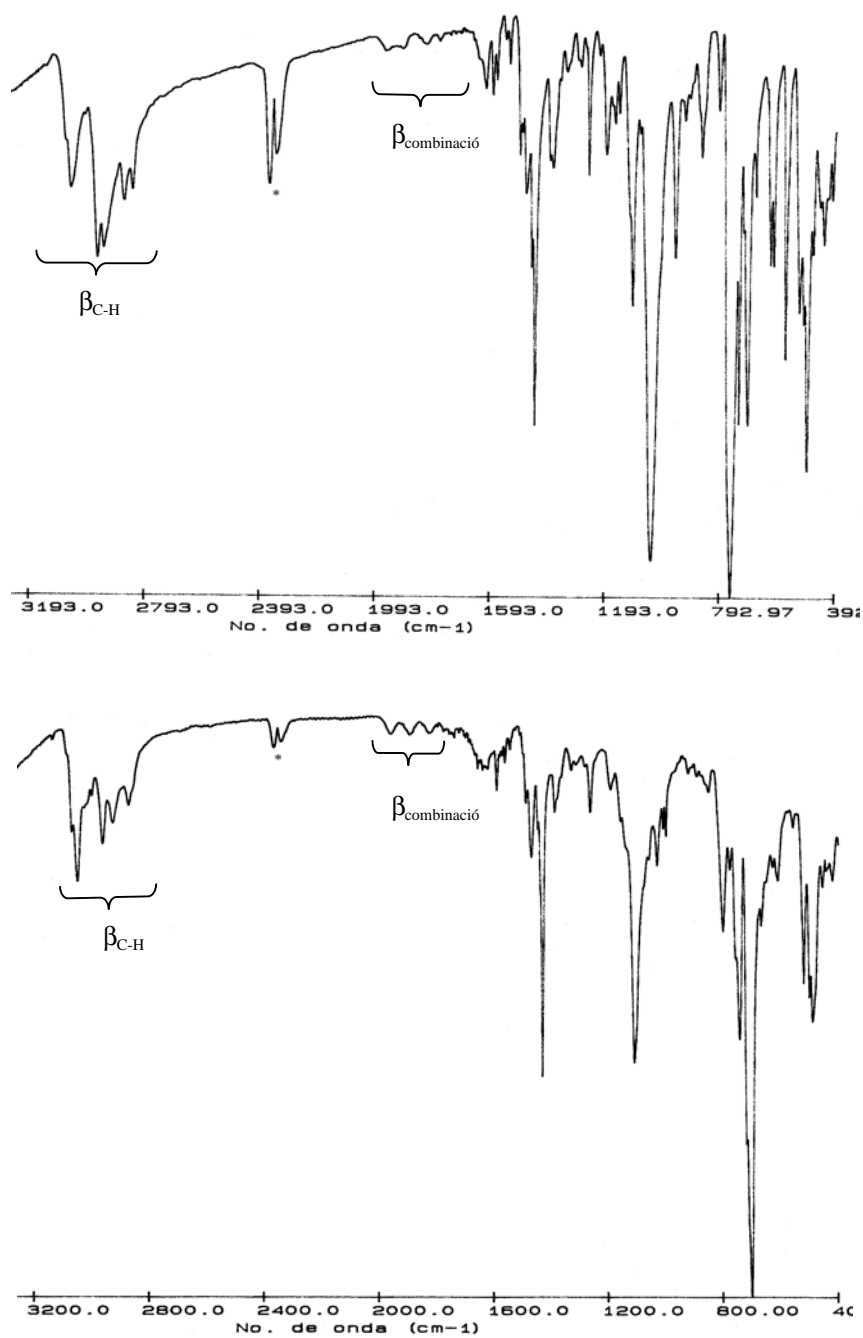
<sup>1</sup>: Mitjana d'almenys dos duplicats.

**Taula 1.** Rendiments i anàlisis elementals per als complexos de la **Figura 6**.

Com es desprèn de la taula, els complexos s'han obtingut en la majoria de casos amb rendiments moderats o bons. Les anàlisis elementals concorden bé amb l'estructura esperada, sobretot pel que fa al carboni. Només el compost **C30** es desvia significativament dels percentatges esperats, fet que es pot atribuir a la presència de dissolvents, que malgrat tots els esforços no pogueren ser eliminats del sòlid.

La caracterització dels complexos prosseguí amb l'enregistrament de llurs espectres d'infraroig. En tots els casos s'observaren les bandes de tensió dels enllaços C-H, al voltant de 3000 cm<sup>-1</sup> i les bandes de combinació dels grups aromàtics entre 1600 cm<sup>-1</sup> i 2000 cm<sup>-1</sup>.

Les bandes degudes a la tensió Ru-P i Ru-Cl no s'observen<sup>26</sup>, ja que apareixen a nombres d'ona inferiors a  $400\text{ cm}^{-1}$  i per tant queden fora del rang de l'aparell. Com a exemples d'espectres infrarojos d'aquests complexos, la **Figura 7** mostra els de **C28** i **C30**.



**Figura 7.** Espectre infraroig (en KBr) dels compostos **C28** i **C30**. \*:  $\text{CO}_2$ .

### 3.2. Caracterització per RMN

La caracterització per RMN ha comprès l'enregistrament i l'assignació dels espectres de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  i  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ . A continuació es llista la informació més rellevant mitjançant diverses taules. La primera, la **Taula 2**, llista les dades espectroscòpiques dels protons i els carbonis de la part del lligand fosforat. La **Taula 3** presenta les dades de l'espectre de  $^1\text{H}$  per al fragment *p*-cimè mentre la **Taula 4** fa el mateix per les dades de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ .

Compost	RMN $^{31}\text{P}$ $\beta(\text{ppm})^{1,4}$	RMN $^1\text{H}$ $\beta(\text{ppm})^{2,4}$		RMN $^{13}\text{C}$ $\beta(\text{ppm})^{3,4}$	
		<i>P-CH<sub>n</sub></i>	<i>P-X-CH<sub>3</sub></i>	<i>P-CH<sub>n</sub></i>	<i>P-X-CH<sub>3</sub></i>
<b>C23</b>	14.5 (s)	2.12 (d, 10.7)	–	14.8 (d, 35.5)	–
<b>C24</b>	30.4 (s, sa)	3.65 (m, sa)	1.03-1.10 (m, sa)	– <sup>5</sup>	
<b>C25</b>	116.6 (s)	–	3.56 (d, 11.4)	–	55.9 (d, 7.5)
<b>C26</b>	29.2 (s)	2.85-2.93 (m)	0.66-0.70 (m)	25.4 (d, 22.1)	19.2 (d, 2.3)    20.0 (d, 6.9)
<b>C27</b>	16.5 (s)	2.25 (d, 10.5)	–	15.8 (d, 13.3)	–
<b>C28</b>	114.9 (s)	–	3.59 (d, 11.6)	–	56.3 (d, 7.7)
<b>C29</b>	24.2 (s)	2.19 (t, 14.0)	–0.18 (s)	12.1 (d, 18.4)	1.7 (d, 2.5)
<b>C30</b>	27.4 (s)	2.51-2.63 (m)	–	12.2 (d, 24.0)	–

<sup>1</sup>: Condicions d'adquisició:  $\text{CDCl}_3$ , 298 K, equip de 101.1 MHz o de 121.5 MHz. Desacoblat de  $^1\text{H}$ .

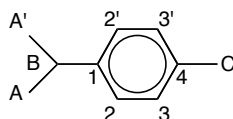
<sup>2</sup>: Condicions d'adquisició:  $\text{CDCl}_3$ , 298 K, equip de 250.1 MHz, 300.1 MHz o 400.1 MHz.

<sup>3</sup>: Condicions d'adquisició:  $\text{CDCl}_3$ , 298 K, equip de 50.0 MHz, 62.9 MHz o 100.0 MHz. Desacoblat de  $^1\text{H}$ .

<sup>4</sup>: Multiplicitat i constants d'acoblament donades a sota, entre parèntesis i en Hertz.

<sup>5</sup>: L'espectre presentà senyals molt amples, que no es van poder assignar.

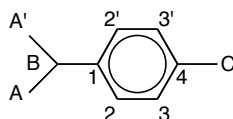
**Taula 2.** Dades d'RMN de la part del lligand fosforat per als complexos de la **Figura 6**.



Compost	RMN <sup>1</sup> H							
	$\beta$ (ppm) <sup>1</sup>							
	A	A'	B	C	2	2'	3	3'
<b>P26</b>	1.28 (d, 6.8)		2.92 (m, 6.8)	2.16 (s)	5.34 (d, 5.8)		5.48 (d, 6.0)	
<b>C23</b>	0.71 (d, 6.9)	0.89 (d, 7.0)	2.52-2.61 (m, 6.9)	1.91 (s)	4.97-5.05 (m)		5.18 (d, 6.3)	5.36 (d, 6.2)
<b>C24</b>	1.03-1.10 (m, sa)		2.55-2.64 (m)	1.69 (s)	4.74 (d, 5.7)		4.92 (s, sa)	5.10 (s, sa)
<b>C25</b>	1.03 (d, 6.6)	1.12	2.73 (m, 6.6)	1.75 (s)	4.43 (s, sa)		5.19 (s, sa)	5.31 (s, sa)
<b>C26</b>	1.11 (d, 7.2)	1.19	2.50-2.60 (m, 7.2)	2.02 (s)	4.74 (d, 6.0)	5.13	5.43-5.47 (m)	
<b>C27</b>	0.89 (d, 6.9)	0.94	2.61-2.66 (m, 6.9)	1.92 (s)	4.95 (d, 5.4)		5.12-5.18 (m)	5.33 (d, 6.0)
<b>C28</b>	1.03 (d, 6.8)	1.14 (d, 6.4)	2.75-2.81 (m)	1.74 (s)	4.45 (s, sa)	5.17 (d, 6.0)	5.23 (d, 5.2)	5.34 (d, 6.4)
<b>C29</b>	0.65 (d, 6.8)	1.06	2.48-2.59 (m)	2.03 (s)	4.60 (d, 5.5)		5.32-5.37 (m)	
<b>C30</b>	0.95 (d, 6.5)	1.02	2.51-2.63 (m)	1.88 (s)	5.19 (s, sa)		5.31 (s, sa)	

<sup>1</sup>: Condicions d'adquisició: CDCl<sub>3</sub>, 298 K, equip de 250.1 MHz, 300.1 MHz o 400.1 MHz. Multiplicitat i constants d'acoblament donades a sota, entre parèntesis i en Hertz. Les dades per A i A' i pels protons aromàtics del *p*-cimè són arbitràries i s'han col·locat en comparació amb valors de la bibliografia.

**Taula 3.** Dades d'RMN de <sup>1</sup>H del fragment *p*-cimè per als complexos de la **Figura 6**.



Compost	RMN $^{13}\text{C}$									
	$\beta(\text{ppm})^1$									
	A	A'	B	C	1	2	2'	3	3'	4
<b>P26</b>	22.2 (s)		30.6 (s)	18.9 (s)	101.2 (s)	80.5 (s)		81.3 (s)		96.7 (s)
<b>C23</b>	20.4 (s)	22.4 (s)	30.0 (s)	17.6 (s)	95.0 (s)	82.8 (d, 4.6)	87.7 (d, 2.7)	88.6 (d, 7.3)	91.8 (d, 5.9)	107.5 (s)
<b>C24</b>						- <sup>2</sup>				
<b>C25</b>	20.9 (s)	22.4 (s)	29.9 (s)	17.6 (s)	97.5 (s)	85.4 (d, 4.9)	90.4 (d, 3.1)	90.9 (d, 6.8)	92.6 (d, 5.9)	108.9 (s)
<b>C26</b>	22.1 (s)	22.6 (s)	29.8 (s)	18.1 (s)	97.5 (s)	84.9 (d, 3.8)	88.6 (d, 5.3)	89.8 (d, 5.4)	89.9 (d, 3.8)	106.9 (s)
<b>C27</b>	20.9 (s)	22.4 (s)	30.1 (s)	17.7 (s)	95.3 (s)	83.5 (d, 4.9)	88.2 (d, 6.4)	88.4 (d, 3.4)	91.3 (d, 5.5)	107.9 (s)
<b>C28</b>	21.0 (s)	22.7 (s)	30.1 (s)	17.9 (s)	91.5 (s)	85.4 (s, sa)	90.7 (s, sa)	93.2 (s, sa)	97.5 (s, sa)	109.0 (s)
<b>C29</b>	20.0 (s)	22.9 (s)	29.7 (s)	17.2 (s)	101.3 (s)	85.4 (d, 4.2)	86.8 (d, 3.4)	87.2 (d, 7.5)	93.4 (d, 6.0)	107.7 (s)
<b>C30</b>	21.5 (s)	22.0 (s)	29.9 (s)	17.2 (s)	94.5 (s)	85.5 (d, 6.7)	85.9 (d, 4.8)	89.1 (d, 5.0)	90.1 (d, 4.2)	107.5 (s)

<sup>1</sup>: Condicions d'adquisició:  $\text{CDCl}_3$ , 298 K, equip de 50.0 MHz, 62.9 MHz o 100.0 MHz. Desacoblat de  $^1\text{H}$ . Multiplicitat i constants d'acoblament donades a sota, entre parèntesis i en Hertz. Les dades per A i A' i pels carbonis aromàtics del *p*-cimè són arbitràries i s'han col·locat en comparació amb valors de la bibliografia.

<sup>2</sup>: L'espectre presentà senyals molt amples, que no es van poder assignar.

**Taula 4.** Dades d'RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del fragment *p*-cimè per als complexos de la **Figura 6**.

Les taules s'han confeccionat prenent com a model compostos similars, amb lligands fosforats monodentats, descrits en treballs previs de la bibliografia<sup>7,24,25,27-32</sup>.

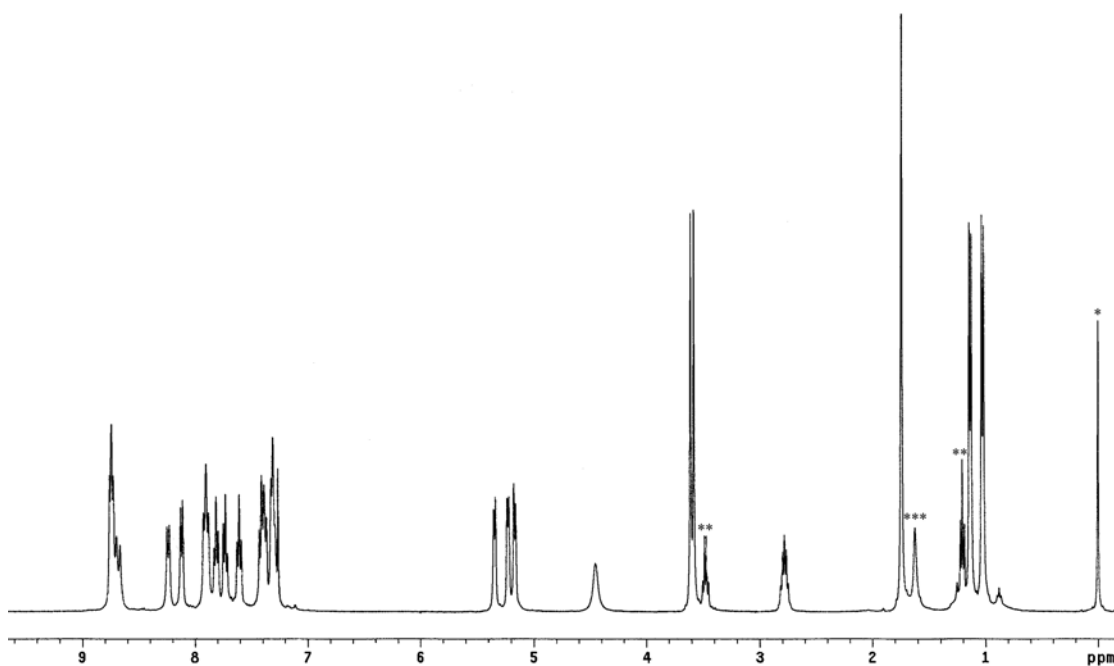
Dels valors de les taules es desprèn una notable similaritat entre els complexos, sobretot quan es comparen les dades del fragment *p*-cimè. Aquest fet permet assignar fàcilment totes les ressonàncies d'aquest fragment, tant a l'RMN de  $^1\text{H}$  com al de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ . Comparant les dades del dímer **P26** amb les dels complexos mononuclears, es pot veure com, en general, en els darrers les ressonàncies dels protons es desplacen cap a camps més alts mentre s'observa

l'efecte contrari en les ressonàncies dels carbonis. També cal destacar que la quiralitat del lligand es reflecteix en la no-equivalència dels metils A/A' i dels grups CH 2/2' i 3/3'.

Un aspecte interessant, que ja ha estat esmentat abans, és la presència de lligand lliure en el cas dels complexos **C26** i **C30**, possiblement a causa de la voluminositat de la fosfina, que fa que una petita proporció es descoordini. Aquest fet ha estat observat molt recentment per Mezzetti i el seu grup<sup>32</sup>, quan usà un fosforamidit molt voluminós per obtenir compostos anàlegs als presentats aquí.

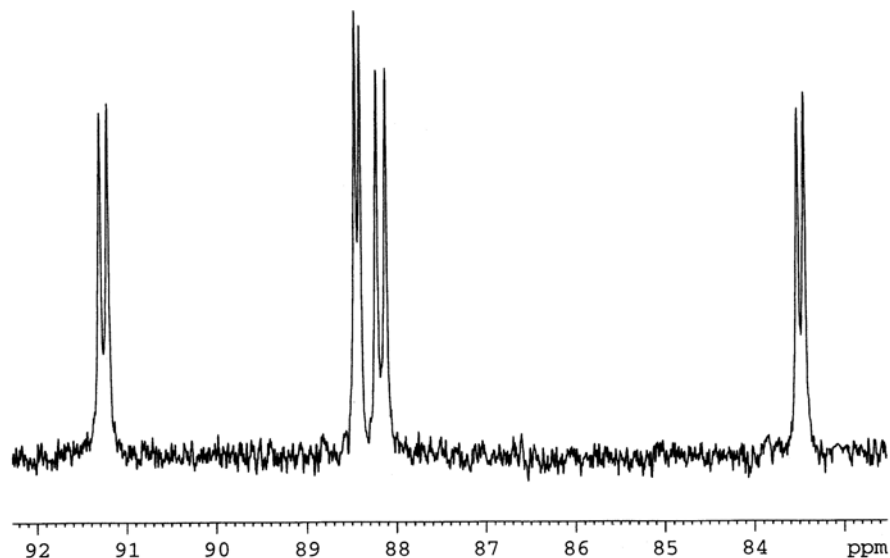
També és destacable el comportament del complex **C24**, que presenta senyals amples a l'espectre de  $^1\text{H}$  i molt amples i difícilment assignables en el de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ . Aquests senyals amples semblen indicar moviments fluxionals del complex, però no s'han dut a terme experiments addicionals per confirmar-ho.

Tot seguit i com a exemple es mostren, en les següents figures, l'espectre d'RMN de  $^1\text{H}$  de **C28** i part de l'espectre de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **C27**.



**Figura 8.** Espectre d'RMN de  $^1\text{H}$  (298 K, 400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compost **C28**. \*: TMS, \*\*: dietilèter, \*\*\*:  $\text{H}_2\text{O}$ .





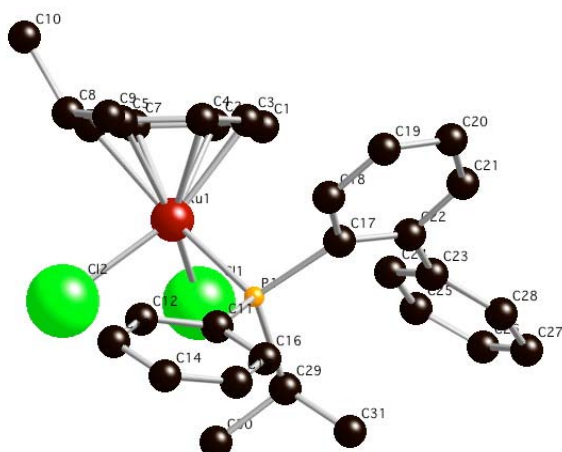
**Figura 9.** Espectre d'RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (298 K, 62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compost **C27**. Només es mostra la part corresponent als carbonis 2, 2', 3 i 3'.

### 3.3. Estructura cristal·lina de C26

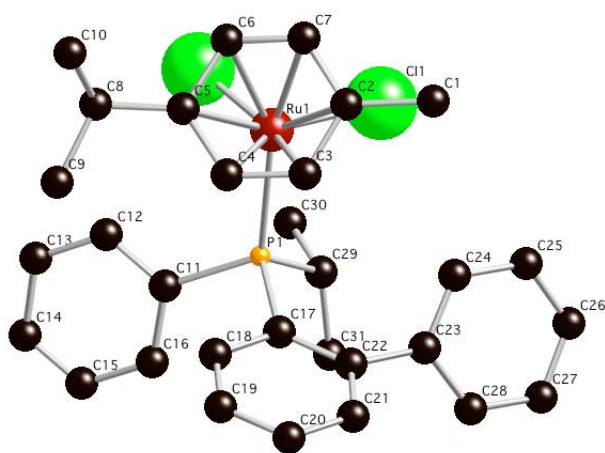
Malgrat que els compostos de ruteni amb lligands monodentats han estat poc estudiats, a la bibliografia hom troba un cert nombre d'estructures cristal·lines per a complexos del tipus  $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-}p\text{-cimè})\text{L}]$ , on L és un lligand monodentat fosforat<sup>14,25,28,29,31-35</sup>. Així doncs, per comparar l'estructura dels complexos d'aquest capítol amb els descrits a la bibliografia, s'intentaren obtenir monocristalls aptes per resoldre'n l'estructura cristal·lina per difracció de raigs X. Es va trobar, però, que en la majoria de casos era difícil fer créixer monocristalls adequats ja que o bé s'obtenien cristalls maclats o bé làmines cristal·lines molt fines, les difraccions de les quals eren poc intenses i no permetien la resolució de l'estructura. Això no obstant, després de moltes proves, s'aconseguí obtenir cristalls vàlids del complex **C26**, en una mescla diclorometà/hexà, a 4 °C. Tot seguit se'n presenta l'estructura cristal·lina.

Hi ha dues molècules cristal·logràficament independents del complex a la cel·la unitat. De la comparació entre llurs els paràmetres estructurals n'ix que només es diferencien en lleugeres variacions d'alguna longitud d'enllaç i angle d'enllaç. És per això que aquí només se'n discuteix una.

Les figures següents mostren dues vistes de l'estructura molecular de **C26**. Per claredat, s'han omès els àtoms d'hidrogen així com també les molècules de diclorometà presents. La numeració dels àtoms és arbitrària.



**Figura 10.** Estructura molecular per a C26.



**Figura 11.** Estructura molecular per a C26 vista perpendicularment al pla de l'anell del *p*-cimè.

La **Taula 5** llista alguns dels paràmetres estructurals més rellevants per al compost **C26**.

<i>Enllaç</i>	<i>Longitud (Å)<sup>a</sup></i>	<i>Angle</i>	<i>Valor (°)<sup>a</sup></i>
Ru-C(2)	2.233(8)	P-Ru-Cl(1)	90.07(7)
Ru-C(3)	2.175(8)	P-Ru-Cl(2)	93.41(7)
Ru-C(4)	2.171(8)	Cl(1)-Ru-Cl(2)	85.22(7)
Ru-C(5)	2.222(8)		
Ru-C(6)	2.205(9)		
Ru-C(7)	2.247(8)		
Ru-Cl(1)	2.4160(19)		
Ru-Cl(2)	2.4248(19)		
Ru-P	2.4336(19)		
C(1)-C(2)	1.523(14)		
C(5)-C(8)	1.529(14)		
C(2)-C(3)	1.422(12)		
C(3)-C(4)	1.377(13)		
C(4)-C(5)	1.428(13)		
C(5)-C(6)	1.436(11)		
C(6)-C(7)	1.360(12)		
C(7)-C(2)	1.410(13)		
P-C(11)	1.851(6)		
P-C(17)	1.862(6)		
P-C(29)	1.851(6)		
C(22)-C(23)	1.471(10)		

<sup>a</sup>: Les desviacions estàndard es mostren entre parèntesis.

**Taula 5.** Distàncies i angles seleccionats per a l'estructura de **C26**.

L'estructura del complex **C26** consisteix en unitats moleculars  $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-}p\text{-cimè})((R)\text{-PPh}(2\text{-bifenil}))(\text{Pr})]$  discretes unides per forces de van der Waals. La geometria és del tipus de “tamboret de piano amb tres potes”, o bé, si hom considera que el ruteni està unit al centre geomètric del *p*-cimè, es pot dir que la geometria és pseudotetraèdrica. En general les longituds dels enllaços i els valors dels angles estan en el mateix rang que els descrits per a altres estructures similars.

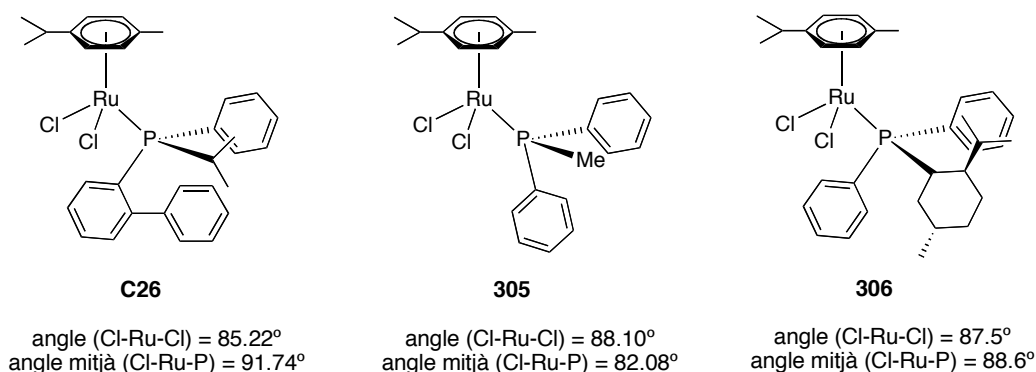
El fragment de *p*-cimè està coordinat de forma *hexahapto*, encara que hi ha lleugeres diferències en les distàncies Ru-C<sub>arè</sub>. Aquestes diferències ja han estat observades en complexos similars i han estat atribuïdes a efectes estèrics i electrònics. La distància mitjana és de 2.209 Å, molt similar a altres complexos descrits. Les distàncies es poden dividir en dos grups: dos enllaços més curts (amb els carbonis 3 i 4, la mitjana és de 2.173 Å) i els altres quatre enllaços més llargs (mitjana de 2.227 Å). Les distàncies més curtes corresponen a les longituds d'enllaç Ru-C(3) i Ru-C(4), que són els carbonis *cis* a la fosfina. Aquest fet suggereix que els efectes

electrònics poden jugar un paper important en la diferència entre les distàncies, de forma similar a l'efecte *trans* en els complexos al·lèlics neutres de pal·ladi (capítol III). L'estructura mostra que l'anell de *p*-cimè es col·loca de manera que es minimitzi la repulsió estèrica entre la fosfina i els substituents metil i isopropil de l'anell.

Les dues distàncies Ru-Cl són lleugerament diferents, com s'ha trobat en altres compostos amb fosfines voluminoses<sup>34</sup> i contrasta amb els resultats amb fosfines no tant voluminoses<sup>14</sup>.

Els enllaços C-C que formen l'anell de *p*-cimè també sofreixen lleugeres variacions, encara que la mitjana és de 1.405 Å, molt pròxima a la del benzè, que és de 1.39 Å. Les dues longituds d'enllaç més curtes –entre C(3)-C(4) i C(6)-C(7)– corresponen als carbonis que no tenen units els substituents de l'anell de *p*-cimè.

Un fet que posa de manifest la voluminositat de la fosfina són els tres angles d'enllaç llistats a la taula. L'angle Cl-Ru-Cl és de 85.22° mentre la mitjana dels dos angles Cl-Ru-P és de 91.74°. Fent un repàs d'aquests angles a la bibliografia, hom s'adona que la voluminositat de la fosfina *obliga* a tancar l'angle d'enllaç Cl-Ru-Cl i a *obrir* els angles d'enllaç Cl-Ru-P, com demostren les dades de la **Figura 12**, que comparen els angles del compost **C26** amb els de dos complexos amb dues fosfines estèricament diferents de la bibliografia<sup>14,34</sup>.



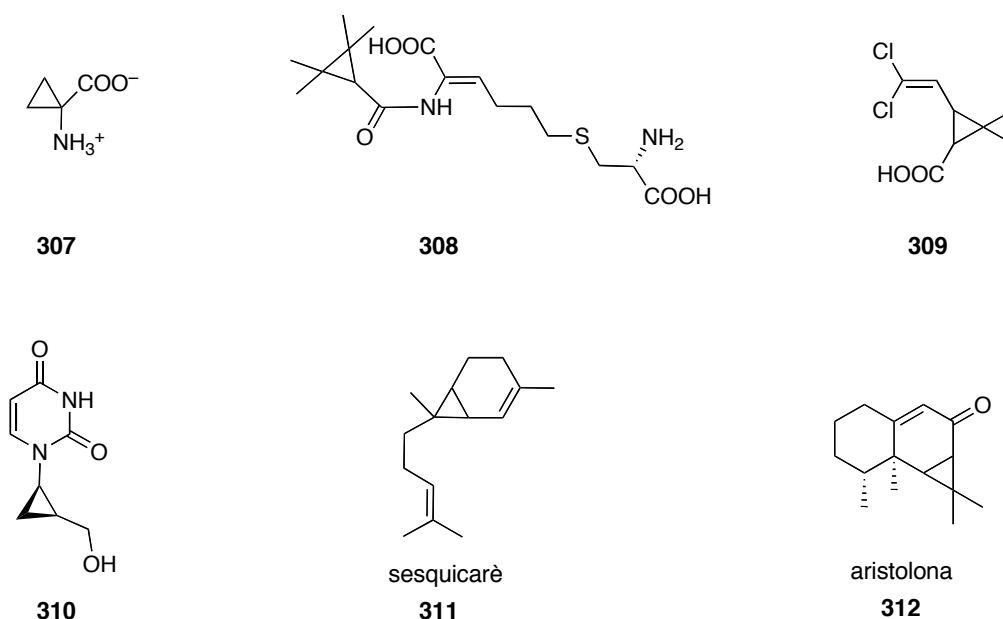
**Figura 12.** Comparació entre els angles Cl-Ru-Cl i Cl-Ru-P en tres complexos neutres de Ru(II).

## PART II. Ciclopropanació asimètrica

### 4. Introducció

La reacció de ciclopropanació constitueix una transformació fonamental dins la química orgànica<sup>36</sup>. Això es deu a diferents factors. En primer lloc, l'anell de ciclopropà està molt tensionat, de forma que, en principi, els enllaços C-C del cicle formen angles pròxims a 60°, quan en un carboni tetraèdric –de tipus  $sp^3$ – haurien de ser de 109°. Aquesta gran tensió d'anell dóna lloc a una reactivitat molt peculiar dels complexos ciclopropànics, que ha estat aprofitada en múltiples ocasions per efectuar gran varietat de transformacions sintètiques. En particular, s'ha de remarcar que, en general, la química de l'anell de ciclopropà està dominada per la tendència que presenta a obrir-se amb facilitat, per tal d'alliberar la gran quantitat d'energia que conté a causa de la tensió dels enllaços. Així doncs els ciclopropans són molt reactius envers els electròfils<sup>37</sup> i en moltes ocasions presenten una reactivitat similar a les olefines. No és d'estranyar, doncs, que els compostos ciclopropànics hagin rebut molta atenció des del punt de vista teòric i fonamental, a causa de la particularitat, pel que fa a l'enllaç que presenten.

Una segona raó, més pragmàtica, que augmenta encara més l'interès en les molècules que incorporen anells carbonats de tres baules és que es troben sovint en productes naturals i en substàncies d'interès farmacològic<sup>38</sup>. No cal dir que en la majoria d'ocasions aquestes molècules són quirals i òpticament pures. Alguns exemples, dels molts que es poden trobar, es representen a la **Figura 13**.

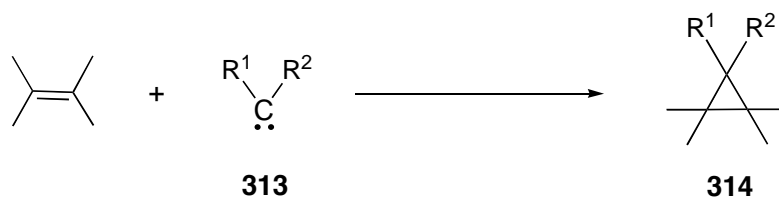


**Figura 13.** Molècules d'interès amb un anell ciclopropànic en llur estructura.

Alguns tipus de molècules d'interès inclouen aminoàcids (**307**, **308**)<sup>39</sup> i nucleòsids carbocíclics (**310**)<sup>40</sup>.

Tenint en compte la importància dels anells carbonats de tres baules en química orgànica, és comprensible que hom hagi esmerçat un gran esforç per tal de desenvolupar metodologies sintètiques per obtenir aquest tipus de compostos. D'entre les existents la més habitual és aquella en què el precursor del compost ciclopropànic és una olefina.

La reacció de ciclopropanació, representada a l'**Equació 3**, consisteix –formalment– en l'addició d'un carbè, **313**, a una olefina originant el ciclopropà **314**. El carbè també es pot addicionar a alquins per donar lloc a ciclopropens o a compostos carbonílics, formant epòxids.



**Equació 3.** Representació formal de la reacció de ciclopropanació d'una olefina.

A la reacció de la figura es poden produir diversos isòmers segons la substitució de l'olefina i del carbè i es pot ja anticipar que dirigir la reacció envers un d'ells és un dels màxims reptes de la ciclopropanació.

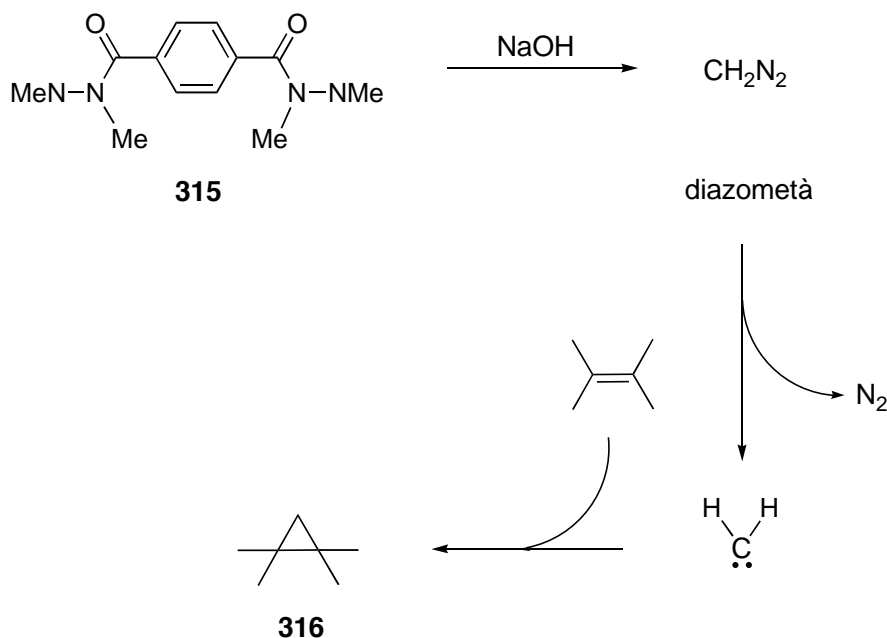
Els carbens són espècies que contenen un àtom de carboni divalent neutre amb sis electrons i són uns intermedis molt importants en una varietat considerable de reaccions orgàniques<sup>41</sup>. Cal dir que els dos electrons no enllaçants del carbè poden trobar-se en estat triplet (desaparellats) o singlet (aparellats) i que el carboni té hibridació  $sp^2$ . A causa de la deficiència electrònica que presenten, els carbens són espècies extraordinàriament reactives i la majoria d'ells tenen temps de semivida inferiors a un segon. Els carbens lliures es poden observar només en casos especials: alguns carbens estan estabilitzats *cinèticament* per efecte electrònic o estèric o bé se'ls ha de detectar sota condicions extremes, com per exemple atrapats en matrius inertes a baixa temperatura. És per això que els carbens no es poden usar com a reactius i han d'ésser preparats *in situ* i usats immediatament o bé estabilitzats abans de ser utilitzats.

Des de la primera descripció de la reacció de ciclopropanació catalitzada per un metall de transició, el 1906<sup>42</sup>, s'han desenvolupat diverses estratègies sintètiques per aquesta reacció, que només difereixen en la manera com s'estabilitza el carbè o espècie relacionada.

**1. Ciclopropanació amb diazometà *in situ*.** L'agent ciclopropanant més simple que hom pot concebre és el carbè o metilè,  $\text{CH}_2$ . Aquest intermedi es pot generar a partir d'un nombre considerable de precursors, encara que el més conegut és el diazometà. Aquesta substància ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) és un gas a temperatura ambient i pressió atmosfèrica i constitueix l'exemple més simple de diazocompost ( $\text{RN}_2$ ). Com tots els diazocompostos, té la tendència de perdre una molècula de nitrogen i generar el carbè lliure. El principal

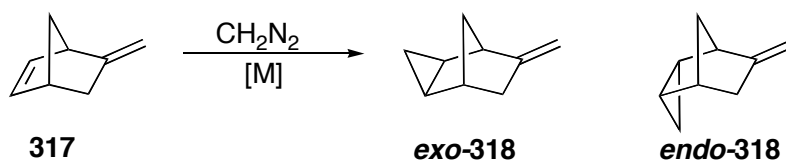
problema del diazometà és que és tòxic i explosiu, cosa que en fa molt perillosa la manipulació, sobretot en grans quantitats. És per això que hom ha desenvolupat substàncies menys perilloses que el generen sota certes condicions i llavors s'usa immediatament<sup>43</sup>.

Un exemple d'aquesta metodologia es troba representat a l'**Esquema 1**.



**Esquema 1.** Ciclopropanació d'olefines amb diazometà.

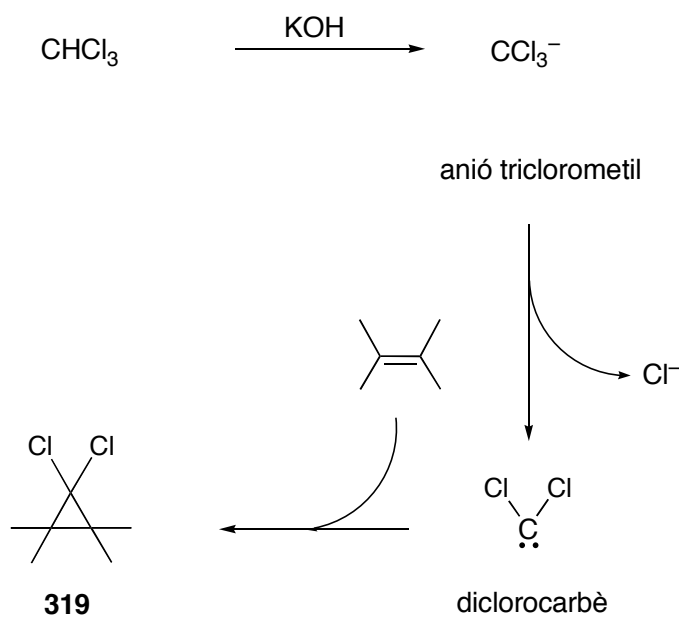
El compost **315** és perfectament estable, però genera diazometà quan es tracta amb hidròxid de potassi. L'eliminació de nitrogen a partir del diazometà forneix el carbè que acaba ciclopropanant l'olefina per generar el producte desitjat **316**<sup>44</sup>. Normalment aquest tipus de reaccions es fan amb un utilatge de vidre especial, assequible comercialment, dissenyat per tal de minimitzar el risc d'explosió. Per tal que es produeixi l'eliminació de la molècula de nitrogen hom escalfa o irradia el diazometà, amb el perill que això comporta. També hi ha descrits exemples que empren catalitzadors metàl·lics i així s'eviten condicions més dràstiques<sup>36</sup>. En particular s'han emprat complexos de Cu<sup>45,46</sup>, Rh<sup>47,48</sup> i Pd<sup>49</sup>. En el cas que el substrat sigui quiral, a vegades es pot obtenir una bona selectivitat. Un exemple, la ciclopropanació del derivat del norbornè **317**, ve donat a l'**Equació 4**.



**Equació 4.** Ciclopropanació de **317** amb diazometà.

Es troba que usant com a catalitzador  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  s'obté el producte **exo-318** exclusivament, mentre emprant sals de Cu(I) o Rh(III) s'obté una mescla dels productes *exo* i *endo*. En tots els casos, però, només es ciclopropana l'olefina interna, més rica electrònicament i més tensionada, que fa que sigui més reactiva<sup>45</sup>.

**2. Ciclopropanació amb dihalocarbens.** Un altre tipus de carbens que es poden generar fàcilment són els dihalocarbens ( $\text{CX}_2$ ), en particular el diclorocarbè i el dibromocarbè. Aquests carbens es generen a partir de compostos perhalogenats, que, a causa de l'efecte inductiu dels àtoms d'halogen, permeten la formació d'un anió que sofreix  $\beta$ -eliminació per generar el carbè. Aquest mètode s'il·lustra a l'**Esquema 2**.

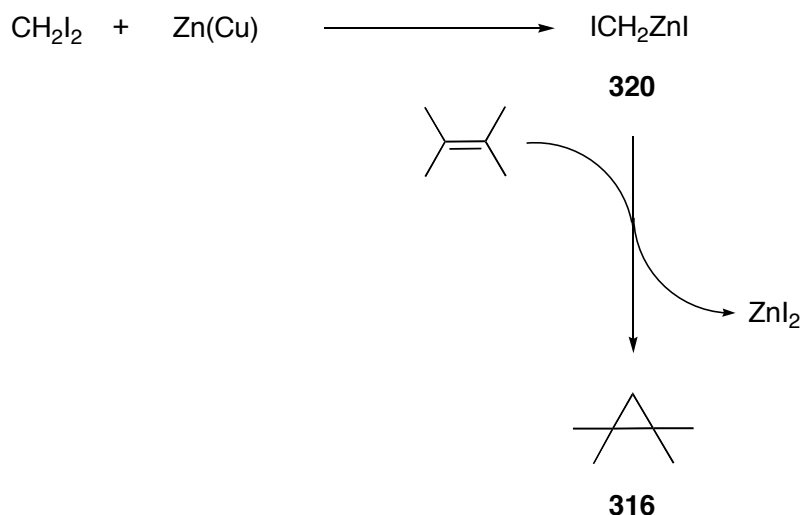


**Esquema 2.** Ciclopropanació d'olefines amb diclorocarbè.

La formació de diclorocarbè té lloc en desprotonar el cloroform amb una base forta<sup>50-52</sup>. Condicions de transferència de fase, com l'ús d'èters corona, afavoreixen l' $\beta$ -eliminació i la generació del diclorocarbè.



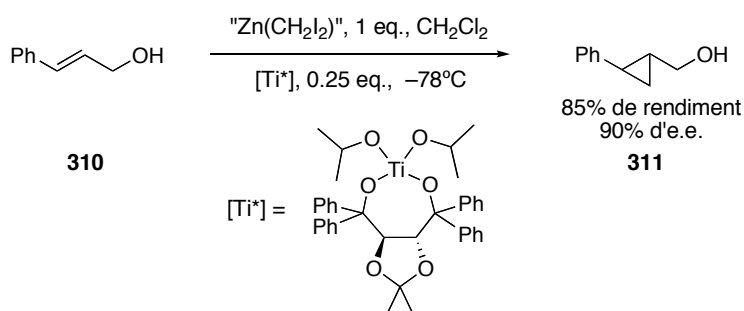
**3. Reacció de Simmons-Smith.** Dos investigadors de l'empresa DuPont (H. E. Simmons i R. D. Smith) van desenvolupar un dels mètodes més emprats per a la síntesi de ciclopropanos no halogenats<sup>53,54</sup>. Aquest procés es troba il·lustrat a l'**Esquema 3** i es basa en el reactiu **320**, el iodur de iodometilzinc<sup>55</sup>, generat a partir de diiodometà i un aliatge zinc-coure.



**Esquema 3.** Reacció de Simmons-Smith.

El reactiu **320** actua com si fos un carbè i per això se li ha donat el nom de *carbenoide*. En els darrers anys hom ha introduït variacions en la reacció de Simmons-Smith per accelerar la reacció i ampliar-ne l'aplicabilitat<sup>56-58</sup>.

També s'han emprat additius quirals per permetre la ciclopropanació asimètrica d'alguns substrats<sup>59,60</sup>. La reacció de Simmons-Smith no és però catalítica i en principi requereix quantitats estequiomètriques de zinc, encara que hom ha usat quantitats subestequiomètriques d'inductor quiral amb bons resultats, com a l'exemple de l'**Equació 5** en què es ciclopropana l'alcohol al·lílic **321**<sup>61</sup>.



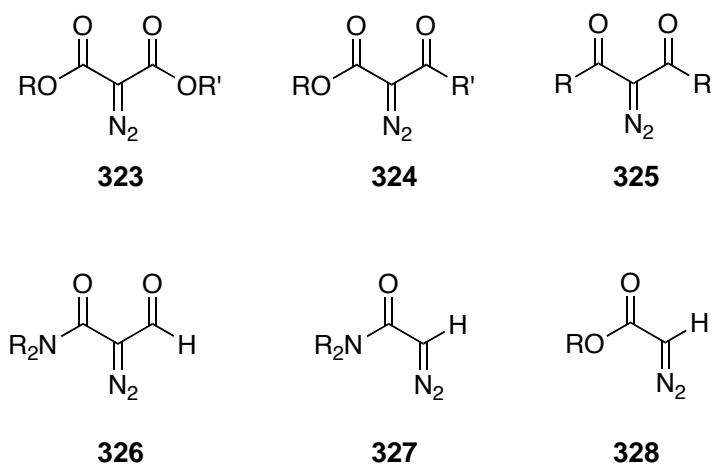
**Equació 5.** Exemple de versió asimètrica de la reacció de Simmons-Smith.

**4. Descomposició catalitzada de diazocompostos.** Finalment, un grup molt important de mètodes es basen en la descomposició de diazocompostos catalitzada per metalls de transició<sup>62,63</sup>. S'han usat sals i complexos de Cu, Rh, Co, Pd, Ru i altres metalls. Aquest procediment s'ha desenvolupat enormement en les darreres dècades, sobretot en la vessant enantioselectiva i és el mètode que s'ha emprat en aquesta TESI amb els complexos de ruteni discutits a la part **I** d'aquest capítol.

## 5. Antecedents bibliogràfics

### 5.1. Introducció

Els diazocompostos simples, com el diazometà, són substàncies altament actives en la ciclopropanació però molt perilloses. Això féu que hom busqués diazocompostos més estables, però igualment efectius com a agents ciclopropanadors<sup>47,62-64</sup>. Es va trobar que un grup carbonil en  $\beta$  a la funció diazo estabilitzava els compost i ràpidament es va reconèixer la importància, com a intermedis sintètics, dels compostos diazocarbonílics<sup>64</sup>. És per això que avui en dia es coneixen moltes rutes sintètiques per preparar gran varietat de diazocompostos carbonílics. Aquests compostos es trobà que eren estables, front la pèrdua de nitrogen, fins almenys 100 °C, però aviat s'observà que aquesta temperatura de descomposició es podia reduir substancialment en presència d'un catalitzador adequat. Actualment hi ha una varietat considerable de diazocompostos carbonílics descrits; algunes de les famílies més importants d'aquestes substàncies es troben representades a la **Figura 14**.

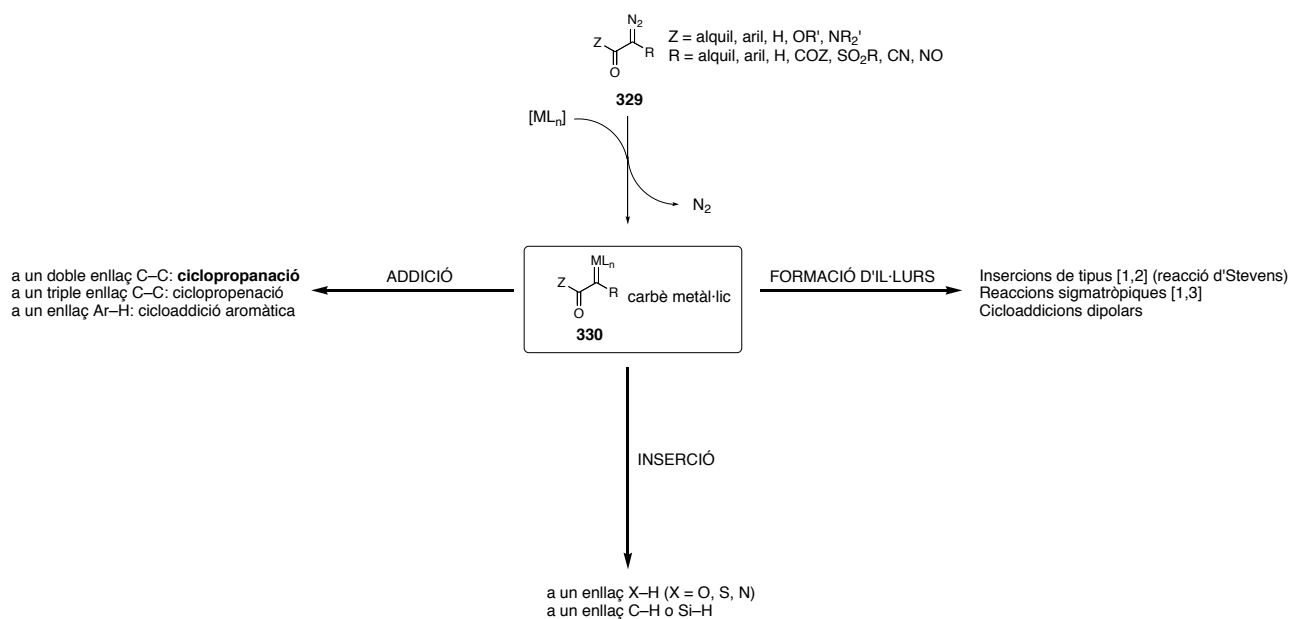


**Figura 14.** Alguns dels diazocompostos descrits a la bibliografia.

Cada família de compostos té una diferent estabilitat i activitat en la ciclopropanació. Els diazocompostos carbonílics més emprats són els diazoesters, que responen a la fórmula estructural **328**. Hi ha exemples on s'ha introduït un grup quiral (com per exemple el mentil) en el diazocompost per estudiar l'estereoselectivitat de la reacció.

El paper del catalitzador metàl·lic és de fer d'acceptor del carbè que es genera quan s'elimina el nitrogen, amb la formació d'un carbè metàl·lic. Els carbens metàl·lics són substàncies molt més estables que els carbens lliures. Els carbens metàl·lics d'elements de transició tenen una química molt rica i variada, que els fan un intermedis imprescindibles en moltes transformacions orgàniques<sup>62</sup>.

La major part d'aquestes transformacions es resumeixen a l'**Esquema 4**.

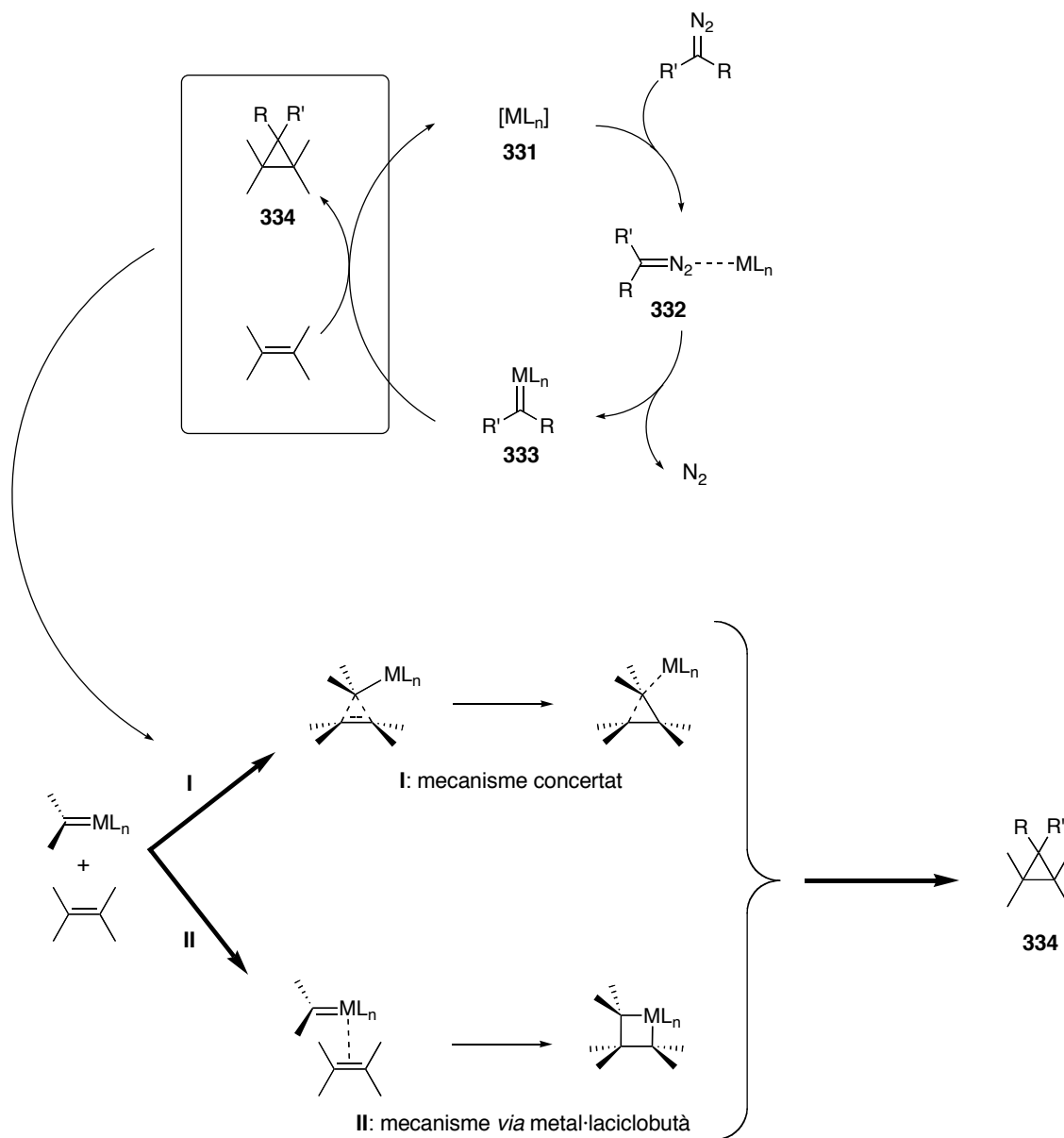


**Esquema 4.** Formació i reaccions dels carbens metàl·lics **330**.

En certs casos els carbens metàl·lics **330** es poden aïllar i caracteritzar amb les tècniques habituals. A partir d'ara es tractarà només la reacció de ciclopropanació d'olefines amb diazocompostos carbonílics catalitzada per complexos de metalls de transició.

El cicle catalític que hom accepta per la reacció de ciclopropanació es coneix relativament bé, encara que hi ha bastants detalls que romanen encara poc definits<sup>47,65-69</sup>.

El que sí és segur és que el carbè es transfereix a l'olefina des del metall, mitjançant un cicle catalític que, de forma simplificada, es representa a l'**Esquema 5**.



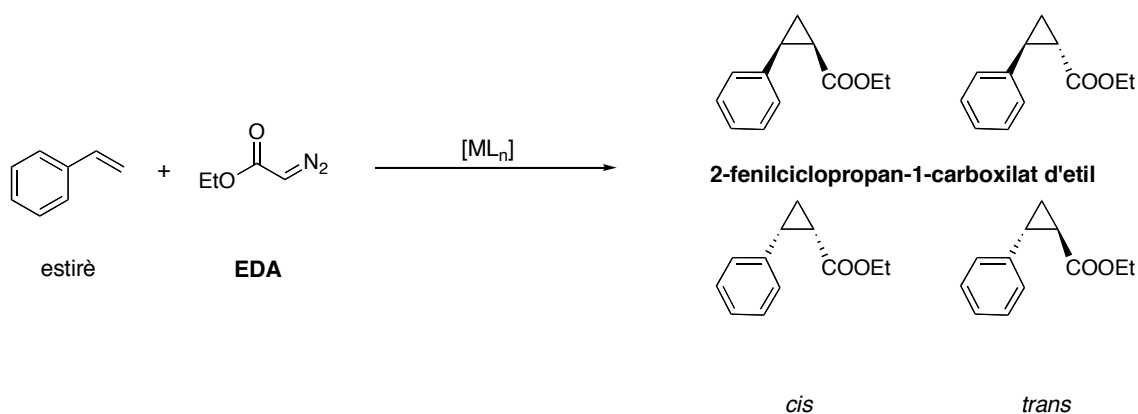
**Esquema 5.** Cicle catalític, simplificat, de la ciclopropanació d'olefines amb diazocompostos.

S'ha comprovat que alguns carbens metàl·lics del tipus **333** ciclopropanen, estequiòmicament, olefines, reforçant així el cicle proposat<sup>70-76</sup>.

El pas clau és el de transferència del carbè des del metall a l'olefina (**333-334**). En aquest pas hom ha imaginat dos mecanismes extrems<sup>77</sup>. En primer lloc, el concertat (**I**), que implica la formació de l'anell ciclopropanic sense coordinació prèvia de l'olefina al metall i sense intermedis. En segon lloc, hom també ha imaginat un mecanisme (**II**) en el qual hi ha una coordinació prèvia de l'olefina al metall i posteriorment es forma un intermedi de tipus metal·laciobutà que, per eliminació reductora, forneix el producte **334** i regenera el catalitzador. En certs casos, el mecanisme que opera en aquest tipus de reaccions sembla ser el

primer i per aquesta raó hom inclou, habitualment, les reaccions de ciclopropanació entre les de transferència atòmica<sup>47,67</sup>. En aquestes reaccions, entre les quals destaca l'epoxidació, no hi ha precoordinaió de l'olefina al metall i per tant constitueixen un repte en catàlisi asimètrica, puix la reacció té lloc relativament lluny del centre metàl·lic, que se suposa que controla l'estereoselectivitat. No obstant tot això, en altres casos hom postula un intermedi de tipus ciclobutà i per tant l'altre mecanisme<sup>78,79</sup>.

Fent un repàs bibliogràfic hom troba les que es podrien considerar les condicions estàndard de la ciclopropanació catalítica asimètrica. Aquestes condicions són la ciclopropanació de l'estirè amb diazoacetat d'etil (EDA) catalitzada per un complex metàl·lic. En aquesta reacció, representada a l'**Esquema 6**, es poden originar fins a quatre productes de ciclopropanació, que corresponen als diferents isòmers del 2-fenilciclopropan-1-carboxilat d'etil. Hom diferencia els *cis* dels *trans* segons la posició relativa del grup fenil i ester. Si s'empra un catalitzador quiral es pot esperar un cert excés en cadascun dels dos tipus de productes. Cal dir que la majoria de sistemes estan esbiaixats envers els isòmers *trans*, per raons estèriques.



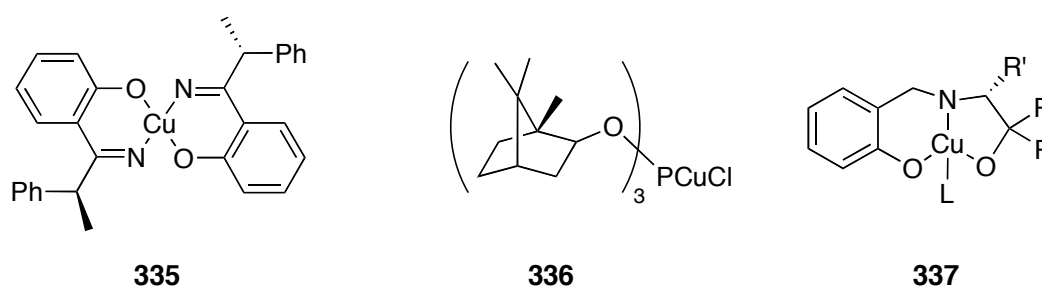
**Esquema 6.** Ciclopropanació de l'estirè amb EDA.

En els següents apartats es descriuran els principals antecedents bibliogràfics de la reacció de ciclopropanació d'olefines mitjançant la descomposició, catalitzada per complexos metàl·lics, de diazocompostos –principalment diazoesters–. Es prestarà especial atenció a la ciclopropanació de l'estirè i derivats amb complexos quirals que contenen lligands fosforats.

## 5.2. Primers antecedents

La primera referència a la reacció de descomposició catalítica d'un diazocompost és de fa gairebé un segle<sup>42</sup>. Molt poc després, hom ja reconegué que el coure metàl·lic i les seves sals facilitaven una gamma de reaccions de formació d'enllaços C-C, com l'addició o la inserció<sup>80</sup>. A partir de llavors, es sintetitzaren molts altres compostos diazocarbonílics<sup>64</sup> i es començà a investigar llur interacció amb els metalls de transició. No obstant això, l'estudi de la descomposició de diazoacetats catalitzada per metalls de transició no començà de forma sistemàtica fins la dècada de 1960, amb la introducció de complexos de Cu(I) que posseïen lligands ben definits.

Com ja s'ha comentat en altres capítols, fou el grup de Nozaki el primer a descriure una reacció catalitzada homogèniament per un complex quirals en la qual es produïa un producte òpticament enriquit<sup>81</sup>. Aquest és el primer exemple de catàlisi asimètrica de la història i precisament fou en la ciclopropanació de l'estirè amb EDA. El lligand utilitzat per Nozaki era una imina derivada de la condensació entre l'aldehid salicílic i l'1-amino-1-feniletà òpticament pur. La regioselectivitat (*cis/trans*) i l'enantioselectivitat (6% d'e.e.) eren baixes, però demostraren que la quiralitat es podia amplificar mitjançant la catàlisi asimètrica. El complex de Nozaki, **335**, es mostra a la **Figura 15**.



**Figura 15.** Primers catalitzadors emprats a la ciclopropanació asimètrica.

Poc temps després del treball pioner de Nozaki, hom troba el primer exemple de ciclopropanació asimètrica amb lligands fosforats, donat per Moser<sup>82</sup> quan va usar el complex **336**, amb el tribornilfosfit, en la ciclopropanació de l'estirè amb EDA. En aquest cas la inducció asimètrica encara fou menor que l'obtinguda per Nozaki.

Uns anys més tard Aratani, partint del treball de Nozaki, preparà complexos del tipus **337** i els emprà a la ciclopropanació<sup>83-86</sup>. Amb aquests complexos s'obtingueren, per primera vegada, excessos enantiomèrics molt elevats, superiors al 90% en la ciclopropanació de 2,5-dimetil-2,4-hexadiè i de l'isobutilè.

Durant els següents anys es continuaren desenvolupant catalitzadors quirals per la ciclopropanació asimètrica, però durant un lapse de temps considerable cap pogué igualar els resultats dels catalitzadors d'Aratani<sup>47,66,82,87,88</sup>.

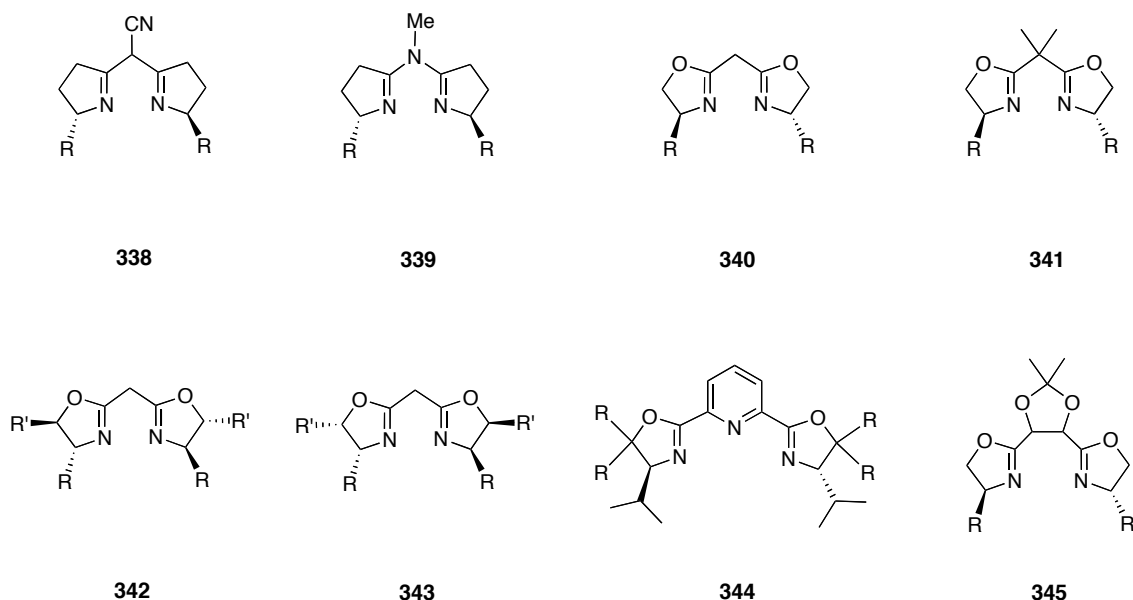
Aquesta situació ha canviat radicalment en els darrers quinze anys, quan s'han desenvolupat catalitzadors altament regioselectius i enantioselectius que es discuteixen tot seguit.

### 5.3. Complexos de Cu, Rh i altres metalls de transició

#### 5.3.1. Complexos de Cu

La ciclopropanació amb complexos de Cu(I) fou la primera en desenvolupar-se i la que ha donat millors resultats. Després dels treballs preliminars vistos a la secció anterior, hi va haver una gran activitat a finals de la dècada de 1980 i principis de la de 1990. Diversos autors<sup>89-92</sup>, entre els que destaquen Pfaltz<sup>93-96</sup> i Ito<sup>97-99</sup> trobaren que certs lligands dinitrogenats quirals formaven, amb el Cu(I), uns complexos excel·lents per a la ciclopropanació de l'estirè i altres olefines. Alguns d'aquests lligands són els mateixos que s'han discutit en el capítol IV (§ 7.3) i que havien donat molt bon resultat a la substitució al·fílica catalitzada per Pd.

Alguns exemples d'aquests lligands estan representats a la **Figura 16**. Entre ells destaquen les semicorrines, 5-azasemicorrines i bis(oxazolines) (**340-345**).



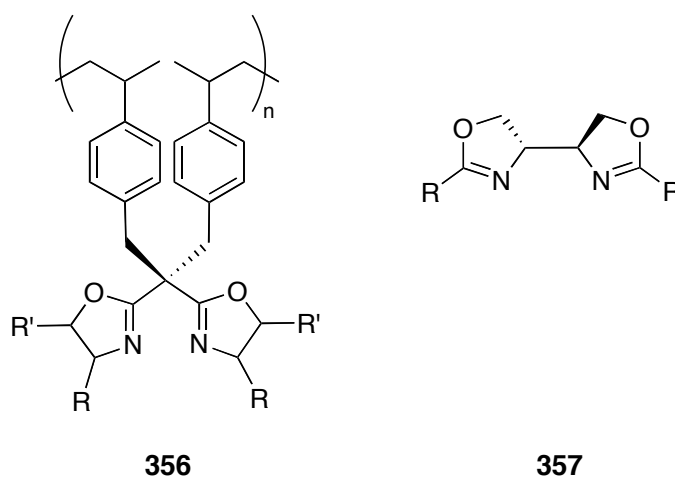
**Figura 16.** Alguns dels lligands dinitrogenats emprats en la ciclopropanació amb Cu(I).

Amb aquests sistemes s'han obtingut molt bons resultats en la reacció model de descomposició de diazocompostos (estirè, EDA), amb regioselectivitats –sempre envers els isòmers *trans*– superiors al 80% en molts casos i amb excessos enantiomèrics de fins al 99% per a l'isòmer *trans* i 97% per al *cis*. En general, quan hom utilitza un diazocompost més voluminós



(com el diazoacetat de *tert*-butil o de mentil) la regioselectivitat –afavorint els isòmers *trans*– i l'enantioselectivitat són millors, per raons purament estèriques. Un problema d'aquests catalitzadors és la regioselectivitat, ja que malgrat estar esbiaixats envers l'isòmer *trans* no el forneixen exclusivament llevat si s'utilitzen diazoacetats molt voluminosos. En els darrers anys altres autors han continuat optimitzant l'estructura dels lligands fins a assolir resultats més acceptables de regioselectivitat i excel·lents d'enantioselectivitat<sup>100-110</sup>.

Més recentment hom ha continuat explorant la ciclopropanació amb Cu(I) i lligands nitrogenats i ja han aparegut exemples de sistemes selectius envers els isòmers *cis* en la ciclopropanació de l'estirè. Dos exemples de lligands d'aquest tipus vénen donats a la **Figura 17**.



**Figura 17.** Lligands utilitzats en la ciclopropanació selectiva *cis* amb complexos de Cu(I).

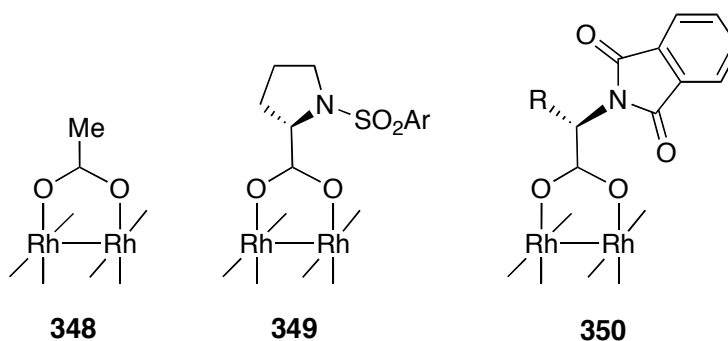
En la reacció model, Burguete<sup>111</sup> va obtenir una relació *cis:trans* de 68:32 amb una excessos enantiomèrics del 70%:79% amb el lligand **346**, mentre Boulch<sup>112</sup> va obtenir una relació similar amb uns e.e. del 9%:26% amb el lligand **347**. Comparant aquests resultats amb els obtinguts amb els lligands de la **Figura 16** queda palès com la modificació del pont entre els dos fragments nitrogenats pot afectar de manera crucial el resultat de la reacció. Hom també ha investigat altres tipus de lligands per a dur a terme ciclopropanacions regioselectives envers els isòmers *cis* amb complexos de Cu(I). Destaquen els lligands homoescorpionat desenvolupats per Pérez i col·laboradors en els darrers anys<sup>113,114</sup>.

També cal dir que els compostos de coure han estat usats per a ciclopropanar altres olefines, com alguns hexadiens i per a dur a terme ciclopropanacions intramoleculares<sup>115</sup>, aquestes darreres d'especial interès en síntesi orgànica.

En els darrers anys hi ha hagut estudis amb sistemes de Cu(I) enfocats a dur a terme la reacció en líquids iònics<sup>116</sup> en comptes d'usar dissolvents halogenats com es fa habitualment. Aquests estudis, amb resultats prometedors, es poden considerar emmarcats en el camp de la Química Verda.

### 5.3.2. Complexos de Rh

Després dels complexos de Cu(I), el metall més utilitzat en la ciclopropanació asimètrica ha estat el Rh. El primer exemple el trobem en el treball de Teyssie amb el diacetat de rodi(II) el 1973<sup>117</sup>. L'estructura d'aquesta sal correspon a unitats dinuclears amb enllaç Rh-Rh pontejades amb quatre lligands acetat, per això normalment es formula com  $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ . De forma independent diversos autors canviaren l'acetat per altres carboxilats quirals. L'estructura de l'acetat de rodi(II) (**348**) així com també d'algun dels seus derivats quirals ve donada a la **Figura 18**.

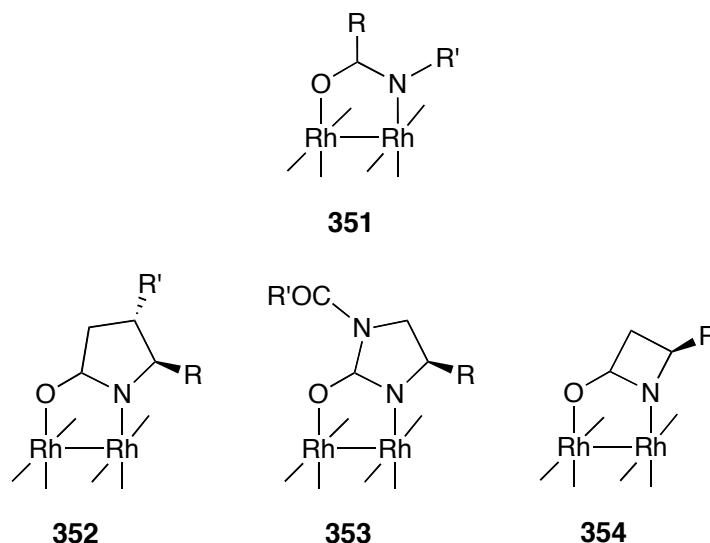


**Figura 18.** Estructura del  $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$  (**356**) i de dos derivats quirals. Només es mostra un dels lligands pont.

Els primers resultats, amb diversos carboxilat-derivats, foren obtinguts per Brunner<sup>118</sup> amb excessos enantiomèrics que no superaren el 12%. Més endavant McKerney<sup>119,120</sup> obtingué els complexos de tipus **349** i Ikegami i Hashimoto<sup>121,122</sup> els de tipus **350**. Amb aquests dos tipus de sistemes s'obtingueren millors resultats.

Els millors sistemes, però, foren desenvolupats per Doyle<sup>36,123-126</sup> i consisteixen en complexos carboxamidats de dirodi(II). Aquests compostos contenen dos àtoms de nitrogen i dos àtoms d'oxigen coordinats a cada rodi de manera que els dos àtoms de nitrogen es troben en posició adjacent.

L'estructura general així com també algunes de les famílies més importants<sup>127-131</sup> d'aquests lligands es recullen a la **Figura 19**.



**Figura 19.** Complexos de rodi amb lligands carboxamida. Només es mostra un dels lligands pont.

Aquest tipus de complexos, representats genèricament per **351**, són bons catalitzadors per la ciclopropanació de l'estirè, encara que les enantioselectivitats que s'atenyen solen ésser moderades, no sobrepasant, habitualment el 60% d'e.e. En aquest aspecte són inferiors als catalitzadors de coure amb lligands dinitrogenats discutits a la secció anterior. Com a contrapartida, els complexos són fàcilment modulables i perfectament estables a l'aire.

A part dels catalitzadors comentats, també s'han descrit sistemes similars amb lligands de tipus fosfat biarílic (amb la mateixa estructura que la BINAP)<sup>132,133</sup> i amb lligands macrocíclics de tipus porfirina, amb quatre àtoms de nitrogen coordinadors situats de forma coplanar<sup>134-136</sup>. En tots dos casos, s'han assolit només enantioselectivitats baixes, encara que el segon cas destaca per la preferència envers els isòmers *cis* en la ciclopropanació de l'estirè.

### 5.3.3. *Altres metalls de transició*

A part del coure, el rodi i el ruteni, hom ha estudiat esporàdicament altres metalls, encara que hi ha molt pocs exemples descrits a la bibliografia, exceptuant la reacció de Simmons-Smith amb Zn, comentada anteriorment.

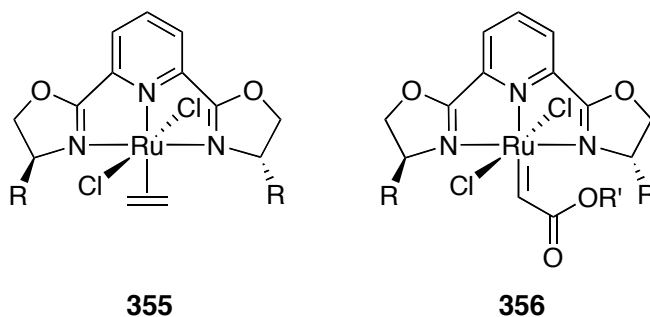
Així doncs, es poden trobar alguns exemples bastant antics amb cobalt(II) que han fornit bons excessos enantiomèrics<sup>137-139</sup> i algun de més recent amb cobalt(III) i lligands amb un *core* N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que han fornit l'isòmer *cis* en la reacció model amb excel·lent regioselectivitat<sup>140,141</sup>. No obstant això, no s'ha investigat més en aquest tipus de complexos. També s'ha investigat la ciclopropanació, amb diazometà, en presència de complexos de Pd(II) amb *bis*(oxazolines), però no s'ha observat cap mena d'inducció asimètrica<sup>142</sup>.

Són destacables també els treballs de Hossain amb complexos heterobimetàl·lics que contenen un fragment  $\beta^6$ -(benzè)tricarbonilcrom(0) i un altre  $\beta^5$ -(ciclopentadiè)ferrodicarbonil<sup>143-145</sup>. Aquests catalitzadors a més d'ésser bastant enantioselectius (amb excessos enantiomèrics superiors al 95% en alguns casos) són notablement regioselectius envers l'isòmer *cis* en la reacció model amb estirens substituïts a l'anell i al fragment vinil.

## 5.4. Complexos de Ru(II)

La ciclopropanació amb complexos de ruteni(II) ha atret un interès considerable<sup>36,146</sup> en els darrers anys, a causa de la manca d'estereoselectivitat dels complexos de rodi i de l'alt preu d'aquest metall noble comparat amb el ruteni. El ruteni també és interessant des del punt de vista químic car presenta una reactivitat molt rica i variada amb lligands N, O i P donadors en diversos estats d'oxidació. Malgrat que és una àrea sota un intens estudi, es pot dir que en general els complexos de ruteni(II) són sistemes molt actius en la ciclopropanació d'olefines, encara que solen ser, però, menys regioselectius que els complexos de rodi.

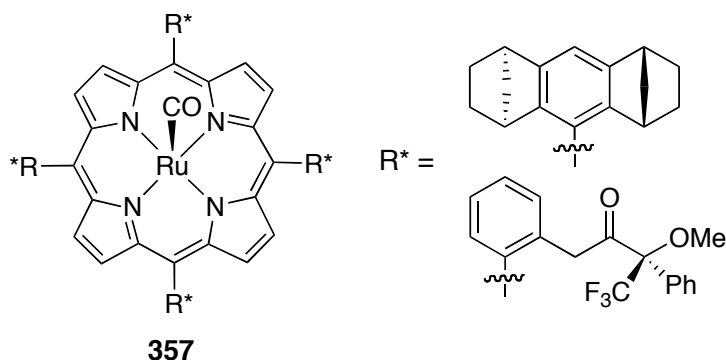
Un dels primers exemples de ciclopropanació asimètrica amb complexos de ruteni fou donat pel grup de Nishiyama fa uns deu anys<sup>72,147,148</sup>. Empraren sistemes amb el lligand tridentat Pybox, **355**, representat a la **Figura 20**, que ja havien donat bons resultats amb Cu(I).



**Figura 20.** Complexos de Ru(II) amb el lligand Pybox.

Amb aquests sistemes, preparats de forma senzilla sota atmosfera d'etilè, aconseguiren una excel·lent regioselectivitat (97%-100% envers l'isòmer *trans*) i una molt bona enantioselectivitat (superior al 90% d'e.e.) en la reacció model amb diversos diazoesters. Aquests catalitzadors també s'han usat amb altres substrats amb resultats variables. Addicionalment, s'ha aïllat el carbè **356**<sup>147,148</sup>, un dels intermedis postulats del cicle catalític (§ 5.1).

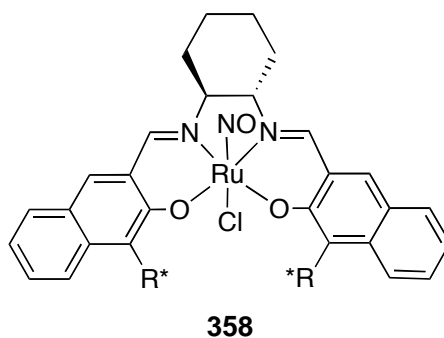
Una altra família de complexos de ruteni(II) molt estudiada és aquella que conté lligands de tipus porfirina amb substituents quirals. L'estructura d'un dels tipus existents d'aquests complexos, els **357**, ve donada a la **Figura 21**.



**Figura 21.** Complexos de Ru(II) amb lligands quirals porfirínics.

Amb aquest tipus de complexos, molt actius, hom ha aconseguit molt bones regioselectivitats (96% *trans*) i enantioselectivitats (87% e.e. en l'isòmer *trans*) en la reacció model<sup>149-152</sup>.

També s'han desenvolupat sistemes que, en la reacció model, estan esbiaixats envers l'isòmer *cis*. Així doncs Katsuki ha utilitzat complexos de ruteni amb el lligand nitrosil i un lligand tetradentat *bis*(N,O) donador<sup>153-155</sup>. L'estructura d'una família d'aquests complexos ve donada a la **Figura 22**.



**Figura 22.** Primers complexos selectius en *cis* de Ru(II).

Amb els complexos **358** i similars (optimitzant la configuració absoluta relativa del fragment quiral R\* i de l'anell ciclohexànic) s'han assolit regioselectivitats envers l'isòmer *cis* de fins el 97% amb un 99% d'e.e. en la reacció model amb diazoacetat de *tert*-butil.

Com s'ha vist, i al contrari que en moltes altres reaccions catalítiques homogènies, els lligands fosfina han estat tradicionalment molt poc emprats en la reacció de ciclopropanació. Aquest fet ha començat a canviar en els darrers anys, quan s'han començat a utilitzar en sistemes de ruteni(II).

Es va trobar que el complex pentacoordinat  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  era un bon catalitzador per la reacció model, però en canvi donà resultats poc prometedors en usar-lo en olefines alifàtiques<sup>156</sup>. Amb la idea de millorar els resultats hom modificà el catalitzador de diverses formes. Inicialment, s'usaren complexos de tipus carborà<sup>157,158</sup>, hidrido, silil<sup>79</sup> i amb el grup ciclopentadiè<sup>159</sup>; tots ells amb fosfines monodentades, però no s'observà cap millora significativa en els resultats.

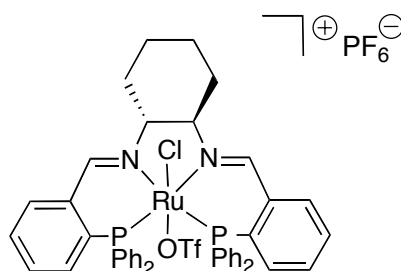
Aquests resultats modestos empenyeren a diversos autors a utilitzar complexos de Ru(II) amb lligands fosforats polidentats. Així doncs Bianchi i Jia<sup>160</sup> empraren complexos amb diverses trifosfines quirals en la reacció model de ciclopropanació. Comprovaren que la dimerització de l'EDA era la reacció majoritària (per donar fumarat i maleat de dietil), per sobre de la reacció de ciclopropanació. A més, la regioselectivitat i enantioselectivitat romangueren baixes, amb un 17% d'e.e. per l'isòmer *cis* i un 40% per al *trans*.

A la mateixa època, el grup de Mezzetti utilitzà complexos de ruteni del tipus  $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})_2]$ , on P-P és una difosfina quiral, concretament la CHIRAPHOS i la BNPE. Aquest treball marca el primer ús de difosfines en la ciclopropanació i també és primer ús descrit de lligands fosforats *P*-estereogènics en aquesta reacció<sup>161</sup>. Es trobà que aquests sistemes eren poc actius, regioselectius i enantioselectius, car s'obtingueren enantioselectivitats de gairebé del 25% d'e.e. en l'isòmer *trans* i del 35% en el *cis*; en el producte de la reacció model.

Poc després Pfaltz i Braunsetin han usat també lligands tridentats junt amb el ruteni, però de tipus NPN on l'àtom de fòsfor és de tipus fosfinit i els àtoms de nitrogen pertanyen a dos fragments oxazolina<sup>162</sup>. Amb aquest tipus de sistemes, però, només s'obtingué un 15% de rendiment en ciclopropà per la reacció model.

Aproximadament al mateix temps, Song i el seu grup<sup>163</sup> van desenvolupar un sistema catalític de ruteni basat en lligands ferrocenil amb un *core* d'àtoms donadors PNNP, que coordinen l'àtom de Ru de forma tetradentada i plana, per formar complexos octaèdrics  $[\text{RuCl}_2(\text{PNNP})]$ , on els àtoms de Cl es troben en disposició relativa *trans* mentre els de N i els de P es troben en *cis*. Amb aquest sistema, un cop extret un dels àtoms de Cl per donar sistemes catiònics, s'assoliren bones conversions, regioselectivitats (93% envers l'isòmer *trans*) i enantioselectivitats (en alguns casos l'e.e. fou del 95%), comparables a les que s'obtingueren amb els complexos amb el lligand Pybox, suara esmentats. Aquests bons resultats feren que immediatament després apareguessin altres sistemes de Ru(II) amb lligands de tipus PNNP.

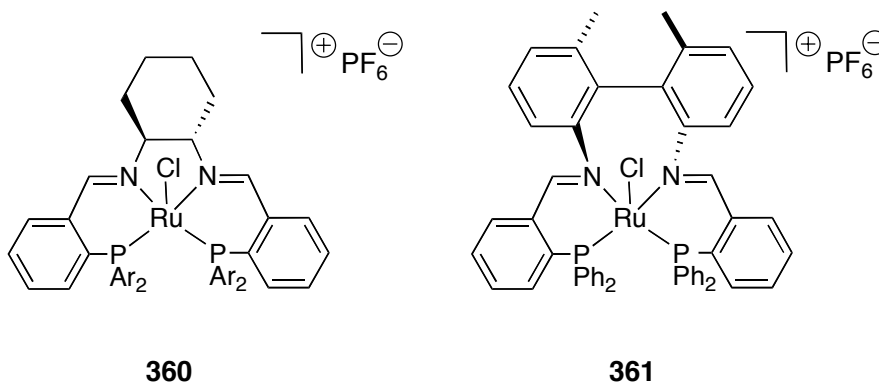
En particular, Hu va emprar el sistema catiònic **359**, de la **Figura 23**, que preparà a partir del corresponent diclorocomplex per extracció d'un àtom de Cl mitjançant triflat d'argent<sup>164</sup>.

**359**

**Figura 23.** Estructura dels sistemes usats pel grup de Hu en la ciclopropanació de l'estirè.

Amb aquest sistema i afegint certs additius s'obtingué un 81% de rendiment combinat, amb un 70% d'isòmer *cis* (82% d'e.e.) i un 30% d'isòmer *trans* (79% d'e.e.).

Esperonat per aquests resultats, el grup de Mezzetti ha investigat de forma sistemàtica amb sistemes similars en els darrers anys<sup>165-167</sup>. Després d'usar sistemes anàlegs a **358** en l'epoxidació<sup>168-170</sup>, ha continuat amb l'estudi de la ciclopropanació asimètrica. Concretament, utilitzà els complexos catiònics de Ru(II) que es mostren a la **Figura 24**.

**360****361**

**Figura 24.** Complexos de ruteni introduïts pel grup de Mezzetti en la ciclopropanació asimètrica.

Els complexos es preparen de forma habitual a partir dels corresponents complexos dicloro neutres octaèdrics, per extracció de l'halur amb diferents agents, com sals de plata o de trietiloxoni. Es féu un estudi de diferents agents extractors per escollir el millor en cada cas.

Contrastant amb el que sol ésser habitual, es trobà que aquests sistemes eren altament regioselectius envers l'isòmer *cis* en la reacció model de ciclopropanació. Així doncs, s'aconseguí un 95% de regioselectivitat amb excessos enantiomèrics superiors al 90% (i del 99% en alguns casos) dependent de quin diazoacetat s'utilitzava. Aquests bons resultats es repetiren també en estirens substituïts, tant a l'anell aromàtic com en el fragment al·lílic i en el

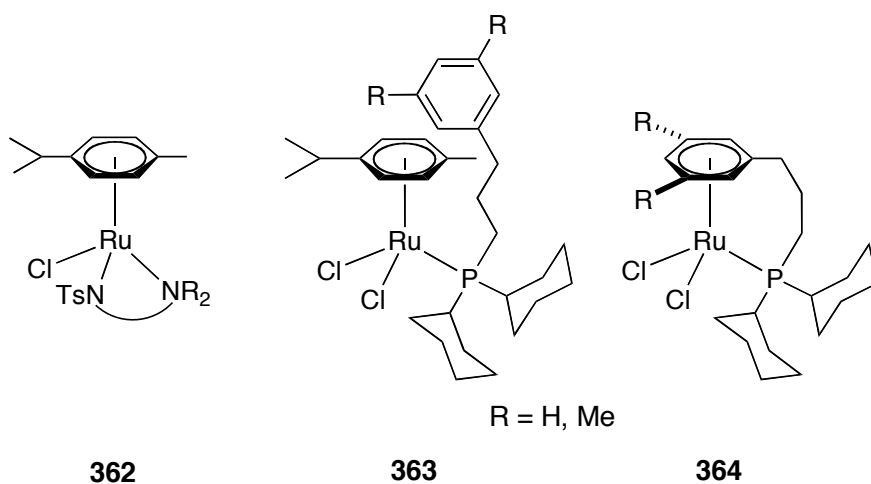
2,5-dimetil-2,4-hexadiè (precursor de l'àcid crisantèmic)<sup>165</sup>. Es trobà que les olefines electrònicament més riques són els millors substrats per a la ciclopropanació, en termes d'activitat, regioselectivitat i enantioselectivitat. Modificant els grups aril del catalitzador **360** es deduí que quan aquests grups eren electrònicament atractors l'eficiència del catalitzador millorava considerablement<sup>167</sup>.

Per tal de justificar aquests resultats, es dugué a terme la síntesi del carbè que hom suposa que és l'intermedi clau de la reacció<sup>165</sup>. Aquest carbè pogué ésser identificat espectroscòpicament en solució i en fer-lo reaccionar amb estirè donà el producte de ciclopropanació amb un resultat concordant amb la reacció catalítica. Finalment, l'estudi es completà amb càlculs teòrics que permeteren justificar el perquè de la regioselectivitat i enantioselectivitat observades i mostrà que els catalitzadors **358**, **360** i **361** actuen amb mecanismes de regiodiferenciació i estereodiferenciació similars. Trobaren que era clau la presència de l'anell ciclohexànic quiral per assolir bons resultats.

Finalment i entroncant amb el tema d'aquest capítol s'han usat alguns complexos de ruteni *p*-cimè en la ciclopropanació asimètrica de l'estirè, encara que és un camp molt poc explotat.

El 1997 Davies i el seu grup<sup>171</sup> van usar el dímer de ruteni **P26** en presència de lligands quirals de tipus Pybox en la reacció model. Amb aquest tipus de sistemes s'obtingueren regioselectivitats, envers l'isòmer *trans* de fins al 84% i excessos enantiomèrics de fins el 84%. Un any més tard, Nishiyama *et al.* ampliaren l'estudi amb altres lligands<sup>76</sup> i diazoacetats obtenint, en alguns casos, regioselectivitats gairebé totals envers l'isòmer *trans* i excessos superiors al 90%.

Aproximadament a la mateixa època, Demonceau i col·laboradors van usar altres complexos amb ruteni *p*-cimè (i altres arens) neutres per la ciclopropanació de l'estirè<sup>159,172</sup>. Aquests complexos es mostren a la **Figura 25**.



**Figura 25.** Complexos neutres de Ru(II) lligands arens emprats en ciclopropanació.



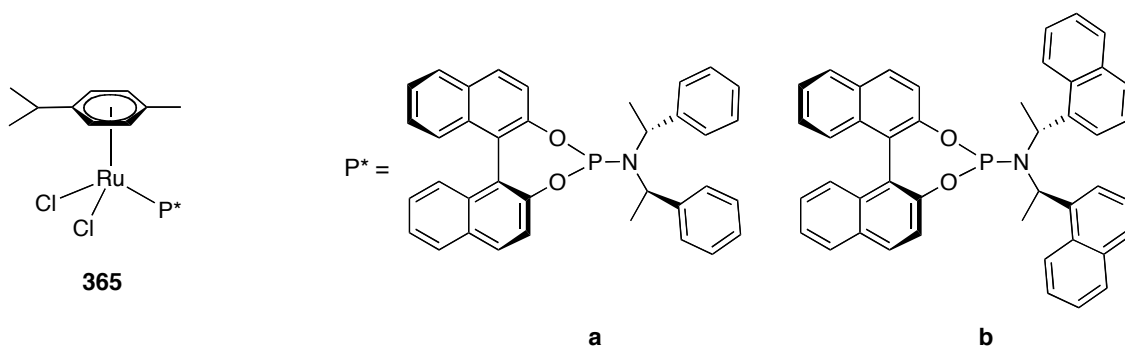
Els complexos de tipus **362** incorporen lligands nitrogenats bidentats amina-amina tosílada<sup>172</sup>. A l'utilitzar aquests complexos (que no són quirals amb els lligands que s'empraren) en la reacció model es comprovà que eren actius i moderadament regioselectius envers els isòmer *trans*. També es provà la reacció amb altres estirens substituïts a l'anell i en el fragment vinil amb una bona activitat i una regioselectivitat variable segons el substrat exacte.

Els complexos de tipus **364** es prepararen per substitució, afavorida tèrmicament, de l'anell del *p*-cimè en el corresponent complex **363**<sup>159</sup>. A l'utilitzar aquests complexos en la reacció model es trobà que calia escalfar per tal que comencés a produir-se la reacció i que la temperatura a què s'iniciava depenia del complex estudiat, essent molt més gran en els complexos de tipus **364**.

Aquest fet feren pensar que la vacant de coordinació necessària per tal que es formés el carbè de ruteni i s'iniciés el cicle catalític venia donada per la descoordinació de l'arè, que, lògicament era molt més fàcil en els complexos de tipus **363**. Es postulà que en aquests complexos després de la dissociació de l'arè es produïen espècies de 14 electrons que formaven el carbè i coordinaven l'olefina donant un rutenaciclobutà la descomposició del qual, per eliminació reductora, fornïa el producte ciclopropanat o altres reaccions no desitjades (homologació d'olefines i metàtesi), disminuint la selectivitat envers la ciclopropanació.

En canvi en els complexos de tipus **364**, que no descoordinen l'arè, per algun mecanisme no aclarit es formaven complexos de 16 electrons que formaven un carbè saturat de 18 electrons, que per tant no podia coordinar l'olefina i així doncs ciclopropanava l'estirè sense coordinació prèvia, però amb una selectivitat envers la ciclopropanació major. En resum doncs, es postulà que el mecanisme de la ciclopropanació (§ 5.1) era de tipus **II** per als complexos **364** i de tipus **I** per als complexos **363**.

Gairebé tots aquests complexos de ruteni anteriorment descrits contenien lligands bidentats o bé, en el cas dels complexos amb el Cp dos lligands fosforats monodentats. Molt recentment el grup de Mezzetti ha emprat<sup>32</sup>, per primera vegada, lligands fosforats monodentats quirals, de tipus fosforamidit, en la reacció de ciclopropanació. Els sistemes en qüestió es mostren a la **Figura 26**.



**Figura 26.** Complexos neutres de Ru(II) amb lligands fosforats monodentats usats en ciclopropanació.

A partir del dímer **P26** es prepararen els complexos **365** per als dos lligands i posteriorment un extractor de clorur generà, *in situ*, els corresponents complexos catiónics pentacoordinats que, malgrat que no foren aïllats, es creu que són els veritables catalitzadors. S'investigaren dos substrats, l'estirè i l' $\beta$ -metilestirè. Els resultats obtinguts es resumeixen a la **Taula 6**.

<i>Entrada</i>	<i>Sistema</i>	<i>Substrat</i>	<i>MPF<sub>6</sub></i> <i>M</i>	<i>Conversió</i> %	<i>Rendiment</i> %	<i>Cis:trans</i> <sup>1</sup>	<i>e.e. (cis)</i>	<i>e.e. (trans)</i>
1	<b>365a</b>	estirè	Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	37	25	42:58	8	3
2	<b>365a</b>	estirè	Tl <sup>+</sup>	30	15	40:60	2	5
3	<b>365a</b>	$\beta$ -Me-estirè	Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	31	31	60:40	0	0
4	<b>365a</b>	$\beta$ -Me-estirè	Tl <sup>+</sup>	31	29	61:39	8	0
5	<b>365b</b>	estirè	Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	6	5	45:55	77	68
6	<b>365b</b>	estirè	Tl <sup>+</sup>	9	5	46:54	74	59
7	<b>365b</b>	$\beta$ -Me-estirè	Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	19	19	57:43	86	87
8	<b>365b</b>	$\beta$ -Me-estirè	Tl <sup>+</sup>	19	19	57:43	83	84

<sup>1</sup>: Aquesta nomenclatura es refereix a la posició relativa del grup fenil i el grup COOEt a l'anell ciclopropanic, *vid. Esquema 6*.

**Taula 6.** Resultats obtinguts en la reacció model per Huber i Mezzetti amb els sistemes **365**.

Com es pot veure a la taula, els sistemes són moderadament enantioselectius per als dos regioisòmers en la ciclopropanació de l'estirè. En general, s'obtenen millors resultats amb la sal de trietiloxoni que amb la de tal·li. En la mateixa reacció per l' $\beta$ -metilestirè els resultats són millors pel que fa a l'enantioselectivitat.

Augmentar el volum del fosforamidit (**365a** *vs.* **365b**) és beneficiós per l'enantioselectivitat, però no per l'activitat, que és baixa per a tots dos sistemes, igual que la regioselectivitat.

En resum doncs, encara que els resultats són modestos, els sistemes de tipus **365** proporcionen resultats interessants, sobretot si es té en compte que el lligand és monodentat.

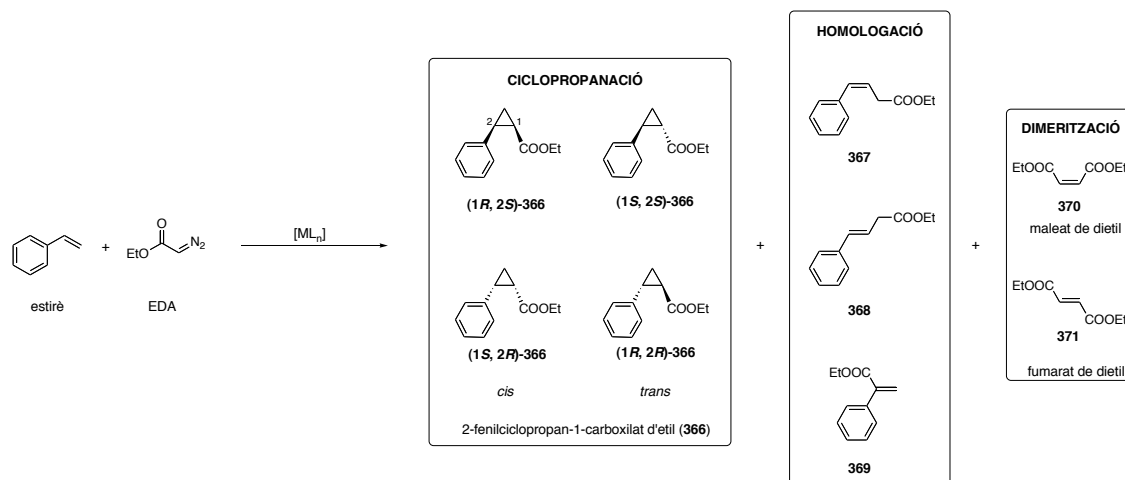
Els resultats amb aquests compostos de ruteni amb lligands monodentats foren el que induí l'ús dels complexos descrits a la part **I** d'aquest capítol en la reacció de ciclopropanació de l'estirè i l' $\beta$ -metilestirè, que es discuteix en les següents seccions.

## 6. Ciclopropanació de l'estirè

### 6.1. Introducció

Els complexos de ruteni de tipus  $[MCl_2(\beta^6\text{-arè})P]$  ( $P$  = lligand fosforat monodentat) són precatalitzadors en la reacció de ciclopropanació d'olefines, encara que el seu ús ha estat molt restringit. Per explorar la utilitat dels lligands fosforats monodentats  $P$ -estereogènics en la ciclopropanació catalitzada per ruteni, es van emprar els complexos de la **Figura 6**.

Encara que en el repàs bibliogràfic només s'ha fet esment de la ciclopropanació d'olefines, ja s'ha comentat a la introducció (§ 5.1) que els carbens metàl·lics són capaços de dur a terme moltes altres transformacions i per tant hom pot esperar que no només es formin productes ciclopropanats quan es duu a terme la reacció. En el cas de la reacció model, amb l'estirè, un estudi bibliogràfic mostra que es poden formar tres tipus de productes, representats a l'**Equació 6**<sup>159</sup>.



**Equació 6.** Productes que s'han descrit en ciclopropanar l'estirè amb EDA.

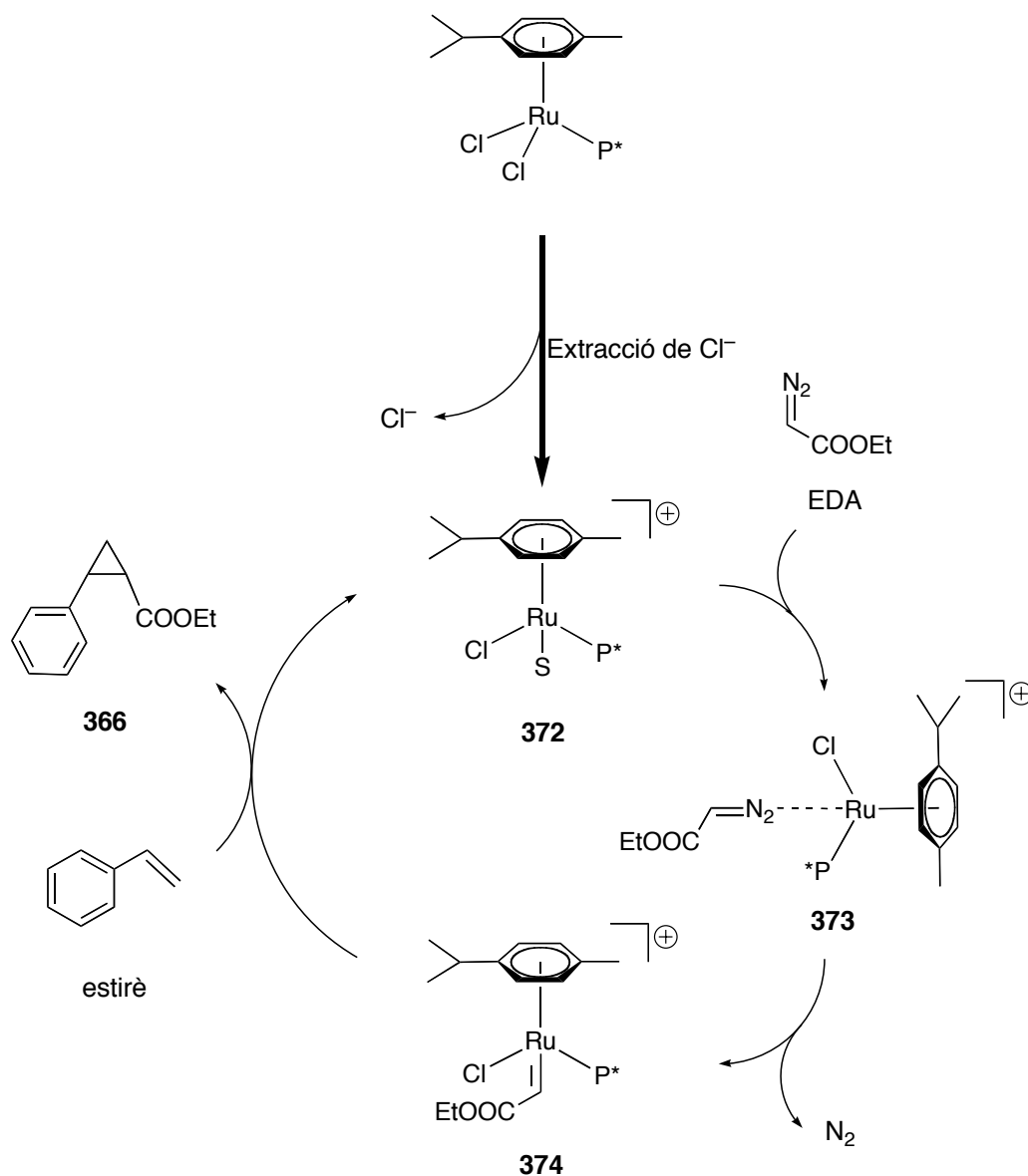
En primer lloc hi ha els quatre isòmers possibles del 2-fenilciclopropan-1-carboxilat d'etil (**366**), el producte de la ciclopropanació del doble enllaç vinílic de l'estirè. Aquest és el producte desitjat, i en el millor dels casos, només s'ha de formar un dels quatre isòmers possibles. Els quatre isòmers s'agrupen en dues parelles d'enantiòmers, que habitualment s'anomenen *cis* i *trans* segons la posició relativa del grup carboxilat i el grup fenil.

En segon lloc hom també ha observat productes que conserven el doble enllaç vinílic de l'estirè però que incorporen el fragment carboxilat de l'EDA. Aquests productes, **367**, **368** i **369** s'anomenen productes d'homologació. Només han estat observats en comptades ocasions quan s'empren catalitzadors de ruteni(II) i no han estat detectats amb els sistemes estudiats en aquest capítol.

Finalment, hi ha els dos possibles productes de dimerització de l'EDA, el maleat de dietil (*cis*) i el fumarat de dietil (*trans*). Aquests productes solen estar presents al final de la reacció en menor o major proporció, encara que a vegades esdevenen majoritaris. Per minimitzar-ne la formació, hom ha recorregut a diferents mètodes, encara que el més habitual és mantenir baixa la concentració d'EDA lliure mitjançant una addició lenta d'aquest reactiu en el medi de reacció, de forma que vagi reaccionant tant bon punt s'afegeix.

En alguns casos, molt aïllats, també s'han detectat altres productes, com etilè, estilbens, acrilats i cinamats<sup>159</sup>.

En el cas d'emprar complexos com de tipus  $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-p-cimè})\text{P}^*]$  ( $\text{P}^*$  = lligand fosforat monodentat), el cicle catalític de la reacció de ciclopropanació, de forma simplista, es pot representar com a l'**Esquema 7**.



**Esquema 7.** Cicle catalític per la ciclopropanació amb un complex del tipus  $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-p-cimè})\text{P}^*]$ .

Es parteix d'un complex neutre de 18 electrons i per tal que s'inciï el cicle és necessari extreure un dels clorurs per tenir un complex electrònicament insaturat, com **372**, on S significa dissolvent o un altre lligand làbil. Encara que no hi ha descrits complexos pentacoordinats del tipus **372**, hi ha evidències de la seva formació, puix hom els ha descrit amb S = *p*-cianopiridina<sup>173</sup>. Aquests complexos interaccionen amb el diazoacetat d'etil i n'afavoreixen l'eliminació de la molècula de nitrogen tot i fornint els carbens metàl·lics **374** que ciclopropanen l'estirè (*vid. Esquema 5*) per donar els productes **366** i regenerar els catalitzadors **372**.

Com es pot observar en el cicle, l'espècie carbènica **374** és estereogènica en el Ru. El pas següent de transferència del fragment carbènic a l'estirè, sigui quin sigui el mecanisme exacte, és el que determina l'estereoselectivitat de la reacció.

Tot seguit es presenten i discuteixen els resultats obtinguts amb els complexos de ruteni que s'han descrit a la primera part d'aquest capítol.

## 6.2. Resultats obtinguts

La reacció de ciclopropanació de l'estirè es dugué a terme sota les condicions habituals que han donat millor resultat a la bibliografia recent<sup>32</sup>. Aquestes condicions inclouen l'addició lenta de l'EDA dissolt en diclorometà sobre una solució de l'estirè i en presència d'un 5% de catalitzador de tipus **372**, preparat *in situ* a partir del diclorocomplex neutre i un extractor de clorur.

Abans de provar tots els complexos sintetitzats calgué fer uns experiments previs per tal d'escollir l'extractor idoni del clorur. A la bibliografia hom troba descrites diverses substàncies per dur a terme aquesta tasca: sals amb anió no coordinant d'argent, de tal·li o bé l'hexafluorofosfat de trietiloxoni (sal de Meerwein)<sup>32,165,167</sup>. En el cas de les sals d'argent o de tal·li, hom obté un compost de tipus **372** que en principi, és un complex catiònic pentacoordinat –estabilitzat pel dissolvent– mentre si s'empra la sal de Meerwein queda un complex catiònic hexacoordinat amb el dietilèter com a lligand.

Es va escollir el complex  $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-}p\text{-cimè})\{\text{PPh}(2\text{-bifenil})(\text{Pr})\}]$  (**C26**) i es va dur a terme la reacció de ciclopropanació de l'estirè tractant una solució d'aquest complex amb  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{TIPF}_6$  i  $(\text{Et}_3\text{O})\text{PF}_6$ . Posteriorment s'analitzaren els productes de la reacció per GC. Els resultats obtinguts es resumeixen a la **Taula 7**.

Entrada	Extractor	Temps h	Conversió <sup>1</sup> %	Rendiment <sup>1</sup> %	cis:trans <sup>1</sup>	e.e. (%) <sup>1,3</sup>	
						cis	trans
1 <sup>2</sup>	–	3	1	0.6	37:63	–	–
2 <sup>2</sup>	–	20	2	0.7	43:57	–	–
3	$\text{AgSbF}_6$	3	7	6.0	40:60	27.8 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	21.8 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )
4	$\text{AgSbF}_6$	20	21	18.3	38:62	8.8 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	5.5 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )
5	$\text{TIPF}_6$	3	5	3.0	38:62	–	–
6	$\text{TIPF}_6$	20	19	9.7	32:68	≈ 0 (–)	≈ 0 (–)
7	$(\text{Et}_3\text{O})\text{PF}_6$	3	12	10.6	46:54	<b>57.8</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	<b>58.9</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )
8	$(\text{Et}_3\text{O})\text{PF}_6$	20	<b>26</b>	<b>21.7</b>	42:48	<b>37.0</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	<b>31.2</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )

Resultats obtinguts a partir de dos duplicats com a mínim. Condicions de reacció: Es dissol el complex neutre de ruteni (24 μmmol) en 1 ml de diclorometà en una cambra seca. S'hi afegeix l'extractor de clorur (24 μmmol de  $\text{TIPF}_6$  o  $\text{AgSbF}_6$  o 26 μmmol de sal de Meerwein) i es deixa agitant durant 14 hores. Es filtra i el líquid es transfereix a un *schlenk*, on també s'hi afegeix l'estirè (0.48 mmol) i *n*-decà com a patró intern. La reacció es duu a terme a temperatura ambient, i protegint el sistema de la llum, afegint l'EDA (0.48 mmol) –dissolt en 1 ml de diclorometà– durant 6 h amb una xeringa equipada amb un injector automàtic. Es treuen alíquotes a 3 h i 20 h que s'analitzen per GC.

<sup>1</sup>: Determinat per GC.

<sup>2</sup>: El precatalitzador emprat fou **C23** ( $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-}p\text{-cimè})\{\text{PPhMe}(1\text{-naftil})\}]$ ).

<sup>3</sup>: La configuració absoluta es determinà per comparació amb dades de la bibliografia.

**Taula 7.** Resultats obtinguts, per a diferents extractors d'halur, en la reacció de ciclopropanació de l'estirè amb el complex **C26**.

De la taula es desprèn que la reacció transcorre amb molt petita extensió si s'empra el complex neutre  $[\text{RuCl}_2(\beta^6\text{-}p\text{-cimè})\{\text{PPhMe}(1\text{-naftil})\}]$  (**C23**) sense extractor d'halur (entrades 1 i 2). Aquest fet no és sorprenent si es té en compte que el complex és neutre i possiblement hagi de descoordinar el lligand *p*-cimè per tal d'esdevenir coordinativament insaturat i iniciar la reacció, tal i com es troba postulat a la bibliografia<sup>159</sup>. En presència d'extractors d'halur la reacció transcorre lentament, però de forma definida. El millor extractor d'halur és la sal de Meerwein, en termes d'activitat i enantioselectivitat, fet que concorda amb els resultats recentment publicats per Mezzetti amb els complexos **365**<sup>32</sup>.

Vistos aquests resultats es féu un estudi amb els altres complexos de ruteni, utilitzant en tots els casos la sal de Meerwein. Els resultats obtinguts es troben llistats a la **Taula 8**.

Entrada	Complex	Temps h	Conversió <sup>1</sup> %	Rendiment <sup>1</sup> %	cis:trans <sup>1</sup>	e.e. (%) <sup>1,2</sup>	
						cis	trans
0	–	3	0.2	–	–	–	–
0'	–	20	2	0.7	–	–	–
1	C23	3	11	7.4	43:57	4.6 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	12.4 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )
2	C23	20	23	15.1	43:57	6.5 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	11.1 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )
3	C24	3	16	11.7	43:57	38.4 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	22.6 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )
4	C24	20	32	26.1	41:59	22.2 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	22.0 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )
5	C25	3	20	5.8	46:54	9.7 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	2.9 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )
6	C25	20	38	19.5	44:56	10.8 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	5.4 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )
7	C27	3	8	5.4	43:57	7.4 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	7.2 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )
8	C27	20	18	12.6	43:57	8.3 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	6.9 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )
9	C26	3	12	10.6	42:58	<b>57.8</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	<b>58.9</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )
10	C26	20	26	21.7	42:58	<b>37.0</b> (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	<b>31.2</b> (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )
11	C29	3	9	7.4	35:65	8.2 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	5.7 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )
12	C29	20	23	21.0	35:65	3.8 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	≈ 0 (–)
13	C30	3	9	8.6	35:65	24.4 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	8.6 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )
14	C30	20	29	29.0	33:67	25.4 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )	8.5 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )

Resultats obtinguts a partir de dos duplicats com a mínim. Condicions de reacció: Es dissol el complex neutre de ruteni (24 μmmol) en 1 ml de diclorometà en una cambra seca. S'hi afegeixen 26 μmmol de sal de Meerwein i es deixa agitant durant 14 hores, passades les quals es transfereix a un *schlenk*, on també s'hi afegeix l'estirè (0.48 mmol) i *n*-decà com a patró intern. La reacció es duu a terme a temperatura ambient, i protegint el sistema de la llum, afegint l'EDA (0.48 mmol) –dissolt en 1 ml de diclorometà– durant 6 h amb una xeringa equipada amb un injector automàtic. Es treuen alíquotes a 3 h i 20 h que s'analitzen per GC.

<sup>1</sup>: Determinat per GC.

<sup>2</sup>: La configuració absoluta es determinà per comparació amb dades de la bibliografia.

**Taula 8.** Resultats obtinguts en la ciclopropanació de l'estirè.

L'anàlisi de les dades de la taula permet extreure'n diverses conclusions. En primer lloc, les entrades 0 i 0' mostren que la reacció no catalitzada, malgrat ésser detectable, és molt més lenta que la reacció catalitzada i per tant no interfereix de forma apreciable en la resta de les dades. Cal puntualitzar que per GC es detectaren, a part dels productes de ciclopropanació, quantitats variables de productes de dimerització de l'EDA (**370** i **371**). Nogensmenys, no es pogué determinar quina proporció d'aquests productes es generava durant la reacció, ja que es comprovà que injectar EDA en el cromatògraf produïa, *in situ*, maleat i fumarat de dietil, a causa de l'elevada temperatura de la injecció.

En general, les conversions i els rendiments, al cap de 20 hores, oscil·len entre baixos i moderats, ja que s'assoleix, com a màxim, un rendiment del 29% (entrada 14). Pel que fa a la diastereoselectivitat, cal dir que es troben lleugerament afavorits els isòmers *trans*, encara que es pot dir que els catalitzadors són poc selectius, car la proporció *cis:trans* es mou al voltant del

43:67. Tot i això, es detecta certa diferència entre els resultats obtinguts amb els complexos **C29** i **C30**, que incorporen fosfines sililades molt voluminoses, i la resta. Així doncs mentre a les entrades 1-10 no hi ha diferències significatives entre les proporcions *cis:trans*, a les entrades 11-14 es veu com les fosfines molt voluminoses afavoreixen encara més els isòmers *trans*, com és d'esperar per motius estèrics.

L'enantioselectivitat oscil·la també entre baixa i moderada (entrades 3-4, 9-10, 13-14). Els catalitzadors més enantioselectius són aquells que incorporen una fosfina amb un grup isopropil (complexos **C24** i **C26**, entrades 3-4 i 9-10) i el complex **C30** amb una fosfina sililada molt voluminosa (entrades 13-14). El millor resultat s'obté amb el complex **C26** a 3 hores (57.8% d'e.e. per als isòmers *cis* i 58.9% per als *trans*, entrada 9), encara que els resultats empitjoren al passar el temps (entrada 10), com s'ha descrit també a la bibliografia<sup>32</sup>. En general, els excessos són millors en el cas dels isòmers *cis*, encara que a la taula hom pot observar-hi algunes excepcions (entrades 1, 2 i 9). Un fet destacable és que els complexos que incorporen una fosfina amb el grup 2-bifenil (entrades 9-14) dirigeixen, preferentment, la formació de l'enantiòmer (*R,R*) dels isòmers *trans*, al contrari que els altres catalitzadors. També destaquen els resultats modestos, quant a l'enantioselectivitat, del complex **C29** (entrades 11-12), que contrasten amb els bons resultats –relativament– obtinguts amb els complexos similars **C26** (entrades 9-10) i **C30** (entrades 13-14).

Com a conclusió sobre l'enantioselectivitat, sembla ser doncs que per obtenir bons resultats amb els sistemes que es discuteixen en aquest capítol cal que en el lligand fosforat hi hagi, a part del fenil i d'un grup arílic voluminos (bifenil, naftil, fenantril), un altre tercer grup com a mínim de la mida de l'isopropil, ja que quan hi ha un metil o un metoxi els resultats són molt discrets (entrades 1, 2, 5-8).

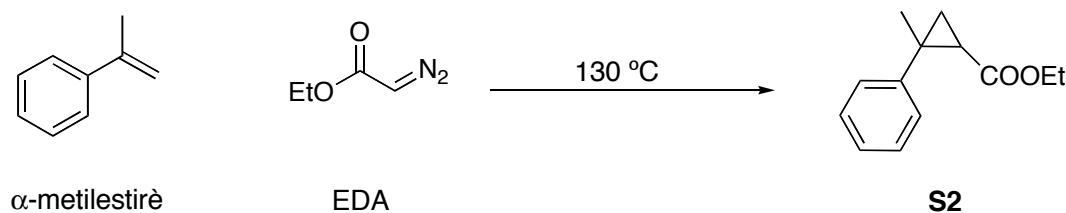


## 7. Ciclopropanació de l' $\beta$ -metilestirè

Després de dur a terme la reacció de ciclopropanació de l'estirè, es dugué a terme un treball similar amb el substrat  $\beta$ -metilestirè. Aquest substrat ha estat utilitzat a la bibliografia<sup>32,167</sup> i sovint s'han obtingut millors resultats que amb l'estirè. Les causes són que l' $\beta$ -metilestirè és més ric electrònicament cosa que facilita la reacció de ciclopropanació, fet que incideix positivament en els rendiments i activitats del catalitzador. Addicionalment, estèricament és més impedit, que fa que la regioselectivitat sigui també diferent.

Abans de començar els experiments, s'hagué de preparar una mostra del producte ciclopropanat de l' $\beta$ -metilestirè, ja que era necessària per dur a terme el càlcul del factor del seu factor de resposta per avaluar les dades cromatogràfiques. Aquest producte, **S2**, no és comercial com passava amb **366**.

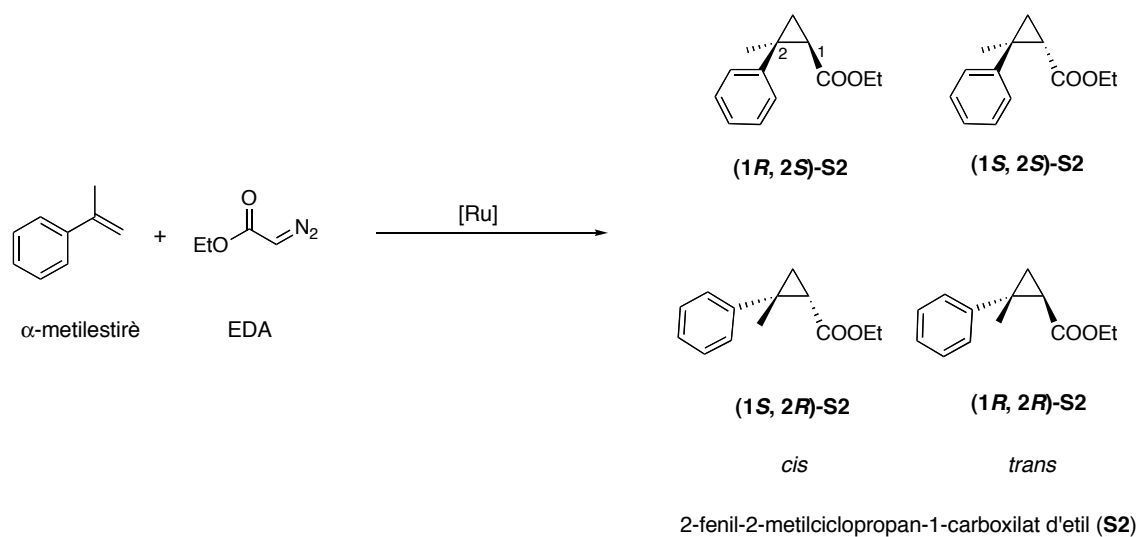
La reacció es dugué a terme, simplement, escalfant el diazoacetat d'etil en presència de l'olefina per donar el producte desitjat **S2**, com mostra l'Equació 7<sup>174,175</sup>.



Equació 7. Preparació de **S2**.

El cru de la reacció es destil·là a pressió reduïda i les diferents fraccions obtingudes s'analitzaren per RMN de  $^1\text{H}$  i GC. Es trobà que la segona fracció era gairebé pura i s'emprà per a obtenir el factor de resposta del producte **S2**. Aquesta fracció, constituïda pels quatre isòmers possibles de **S2**, contenia un 29% d'isòmers *u* (el grup carboxilat i el grup fenil en disposició relativa *cis*) i un 71% d'isòmers *l* (el grup carboxilat i el grup fenil en disposició relativa *trans*).

Tot seguit s'estudià l'eficàcia dels diferents catalitzadors en la reacció ciclopropanació de l' $\beta$ -metilestirè. De forma idèntica a la reacció amb l'estirè, es poden trobar quatre productes de ciclopropanació, que vénen donats a l'**Equació 8**.



**Equació 8.** Productes de ciclopropanació de l' $\beta$ -metilestirè.

Com es veu a l'equació, hom divideix els quatre isòmers possibles en dos grups: els *cis* i els *trans*, aquestes designacions es refereixen a la disposició relativa entre el grup fenil i el grup carboxilat. La cromatografia de gasos separa perfectament els quatre pics possibles de **S2**, però al contrari del que passava en la ciclopropanació de l'estirè, no es coneix el temps de retenció de cada enantiòmer. Això fa que es designin els quatre isòmers com a *cis*-I, *cis*-II, *trans*-I i *trans*-II, on les xifres romanes simplement indiquen l'ordre segons el temps de retenció.

Els resultats obtinguts es resumeixen a la **Taula 9**.

Entrada	Complex	Temps h	Conversió <sup>1</sup> %	Rendiment <sup>1</sup> %	cis:trans <sup>1</sup>	e.e. (%) <sup>1</sup>	
						cis	trans
0	–	3	13	0.2	–	–	–
0'	–	20	15	1.2	–	–	–
1	<b>C23</b>	3	18	15.2	69:31	3.7 (cis-I) <sup>2</sup>	10.4 (trans-I)
2	<b>C23</b>	20	52	49.3	67:33	3.4 (cis-I) <sup>2</sup>	10.2 (trans-I)
3	<b>C24</b>	3	25	24.6	64:36	13.7 (cis-II)	14.8 (trans-I)
4	<b>C24</b>	20	56	55.7	62:38	21.1 (cis-II)	20.8 (trans-I)
5	<b>C26</b>	3	33	33.0	71:29	<b>66.5</b> (cis-I)	<b>68.6</b> (trans-II)
6	<b>C26</b>	20	58	58.0	68:32	<b>58.7</b> (cis-I)	<b>52.9</b> (trans-II)
7	<b>C29</b>	3	19	18.0	63:37	37.5 (cis-I)	23.1 (trans-II)
8	<b>C29</b>	20	50	46.6	59:41	24.8 (cis-I)	11.7 (trans-II)
9	<b>C30</b>	3	14	14.0	69:31	60.8 (cis-I)	60.9 (trans-II)
10	<b>C30</b>	20	41	41.0	62:38	40.7 (cis-I)	28.0 (trans-II)

Resultats obtinguts a partir de dos duplicats com a mínim. Condicions de reacció: Es dissol el complex neutre de ruteni (24 μmol) en 1 ml de diclorometà en una cambra seca. S'hi afegeixen 26 μmol de sal de Meerwein i es deixa agitant durant 14 hores, passades les quals es transfereix a un *schlenk*, on també s'hi afegeix l'β-metilestirè (0.48 mmol) i *n*-dodecà com a patró intern. La reacció es duu a terme a temperatura ambient, i protegint el sistema de la llum, afegint l'EDA (0.48 mmol)–dissolt en 1 ml de diclorometà– durant 6 h amb una xeringa equipada amb un injector automàtic. Es treuen alíquotes a 3 h i 20 h que s'analitzen per GC.

<sup>1</sup>: Rendiment en productes de ciclopropanació, determinat per GC.

<sup>2</sup>: L'excés enantiomèric és molt baix per assegurar que *cis*-I és l'enantiòmer majoritari.

**Taula 9.** Resultats obtinguts en la ciclopropanació de l'β-metilestirè.

El primer que cal dir és que la reacció no catalitzada té certa importància, ja que consumeix un 15% de l'olefina inicial en 20 h (entrada 0').

De la comparació de les dades entre la **Taula 9** i la **Taula 8** n'ixen algunes diferències significatives. En primer lloc l'β-metilestirè és un substrat considerablement més actiu que l'estirè, a causa que és més ric electrònicament. Així doncs amb aquest substrat s'atenyen rendiments de producte ciclopropanat propers o superiors al 50% en 20 hores (entrades 2, 4, 6, 8 i 10), mentre que amb l'estirè només s'arribà al 29% (entrada 14 de la **Taula 8**). L'β-metilestirè és estèricament diferent a l'estirè i aquest efecte repercuteix en la regioselectivitat inversa que s'observa. En la ciclopropanació de l'β-metilestirè els isòmers afavorits són els *cis*, al contrari de quan el substrat era l'estirè. Tot i això, els catalitzadors són poc regioselectius i en el millor dels casos s'arriba a una proporció *cis:trans* 71%:29% (entrada 5).

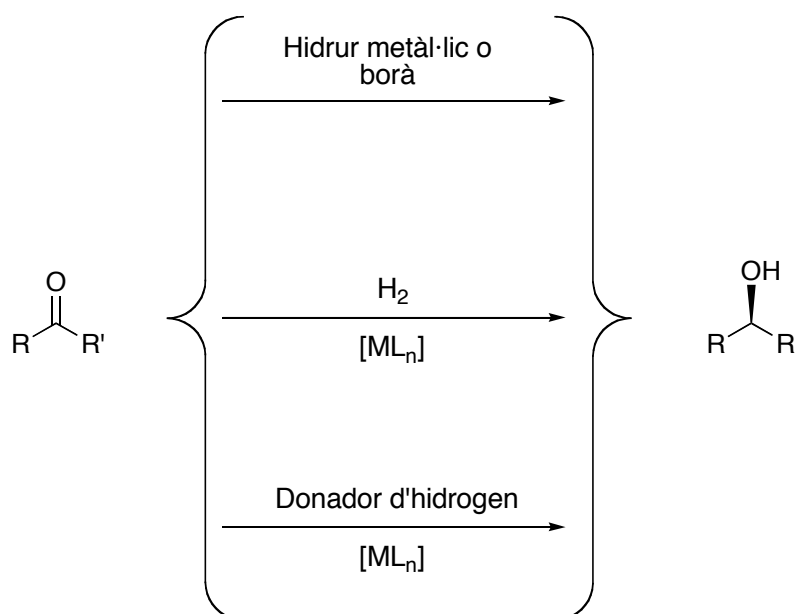
Pel que fa a l'enantioselectivitat amb l'β-metilestirè s'obtenen millors resultats que amb l'estirè ja que s'ateny gairebé un 70% d'e.e. amb el catalitzador **C26** a les 3 hores (entrada 5). Els altres catalitzadors que incorporen un grup 2-bifenil a la fosfina també mostren bons excessos (entrades 7-10), en canvi, el grup 1-naftil presenta resultats molt més modestos

(entrades 1-4), com en el cas de l'estirè, encara que milloren al canviar el grup metil per l'isopropil (entrades 1 i 2 vs. 3 i 4). En molts casos s'observa una disminució de l'enantioselectivitat al comparar les dades de 3 h i 20 h (entrada 5 vs. 6, entrada 7 vs. 8 i entrada 9 vs. 10), encara que aquest fet no s'observa pels catalitzadors **C23** i **C24**, que incorporen un grup 1-naftil a la fosfina (entrades 1-4). És possible que la competència de la reacció no catalitzada i/o la descomposició del catalitzador siguin els responsables d'aquesta disminució. Quant al sentit de la inducció asimètrica, els catalitzadors **C23** i **C24** –que incorporen un grup 1-naftil a la fosfina– forneixen preferentment els enantiòmers *cis*-I i *trans*-I, mentre els complexos **C26**, **C29** i **C30** –que incorporen un grup 2-bifenil a l'estructura– forneixen *cis*-I i *trans*-II. Aquest canvi d'enantiòmer majoritari en el producte *trans* ja s'ha observat en la ciclopropanació de l'estirè (*vid.* **Taula 8**).

# PART III. Transferència d'hidrogen asimètrica

## 8. Introducció

Una de les transformacions més importants de la química orgànica és la reducció de compostos carbonílics, particularment cetones, a alcohols. Aquesta important transformació<sup>176,177</sup> es pot dur a terme de tres maneres diferents en medis homogenis, segons d'on provenguin els dos àtoms d'hidrogen necessaris. A l'**Esquema 8** es mostren, esquemàticament, els tres processos en el cas en què el compost carbonílic estigui asimètricament substituït i per tant origini un alcohol quiral en reduir-se.



**Esquema 8.** Reducció asimètrica d'una cetona (o aldehyd) a alcohol.

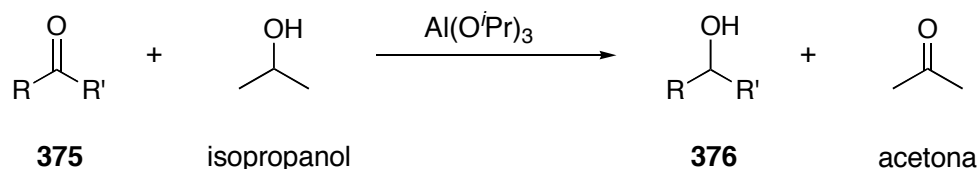
En primer lloc, els compostos carbonílics es poden reduir als corresponents alcohols mitjançant un hidruir metàl·lic o bé un borà. Avui en dia a part dels hidrurs metàl·lics *clàssics* (LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>) hi ha una gran varietat d'hidrurs comercials modificats de manera que hom pot escollir el que presenta l'activitat idònia segons el substrat exacte que cal reduir<sup>178</sup>. De forma similar, hi ha una gran varietat de reactius de bor modificats amb la mateixa idea, a més, hom pot adquirir molts borans quirals per tal d'efectuar la transformació de l'**Esquema 8** de forma enantiospecífica. Les reaccions amb aquests reactius són, òbviament, estequiomètriques i per tant cal un equivalent d'hidruir o de borà per cada equivalent de cetona que es vulgui reduir.

La segona opció és emprar el mètode que, *a priori*, es pot considerar més simple: la hidrogenació amb hidrogen molecular en presència d'un catalitzador. De fet, la hidrogenació enantioselectiva d'alquens és un dels processos més importants de la catàlisi asimètrica i per tant hom pot pensar en catalitzadors homogenis quirals per dur a terme la reducció de cetones a alcohols enantioselectivament. S'ha trobat que per hidrogenar cetones calen pressions bastant més elevades d'hidrogen (de fins a 100 atm) que les requerides per hidrogenar olefines, per tal que la reacció es produeixi a una velocitat raonable. S'han emprat catalitzadors de Ru(II), Rh(I) i Ir(I) majoritàriament. Per tal d'aconseguir una bona enantioselectivitat, habitualment és necessària la presència, en el substrat, d'un grup coordinant addicional (èster, alcohol, àcid o un altre grup cetona), per tal que es formi un quelat entre el metall i el substrat que dirigeixi l'enantioselectivitat del procés. L'obtenció de bons resultats en la hidrogenació de cetones simples és encara una qüestió oberta, encara que en els darrers deu anys s'han fet progressos molt importants, emprant sobretot complexos de Ru(II) i Ir(I) amb lligands difosfina, *bis*(oxazolina) i fosfinooxazolina<sup>179-182</sup>.

La tercera via per reduir una cetona a un alcohol és la que s'anomena transferència d'hidrogen, que és el tema d'aquesta part **III** del capítol **V**. Aquesta metodologia es pot considerar complementària i una alternativa important a la hidrogenació clàssica<sup>183,184</sup>. La reacció de transferència d'hidrogen consisteix en la transferència dels dos àtoms d'hidrogen necessaris, catalitzada per un complex metàl·lic, des d'un donador d'hidrogen –que no és l'H<sub>2</sub>– cap a la cetona, de forma que s'obté l'alcohol desitjat i s'oxida, concomitantment, el donador d'hidrogen. El donador d'hidrogen normalment és una espècie totalment soluble en el medi de reacció.

El principal avantatge de la transferència d'hidrogen vers la hidrogenació clàssica és que amb la primera s'evita l'ús de l'hidrogen molecular i de sistemes a pressió. Addicionalment, hom pot modular les condicions de reacció canviant el donador d'hidrogen i això fa que la transferència d'hidrogen sigui una reacció més versàtil que no pas la hidrogenació.

El primer exemple de transferència d'hidrogen es va descriure fa uns 80 anys. Aquests primers treballs establiren que l'isopropòxid d'alumini indueix la transferència de dos àtoms d'hidrogen des de l'isopropanol vers una cetona, com es representa a l'**Equació 9**.



**Equació 9.** Primer exemples de reacció de transferència d'hidrogen.

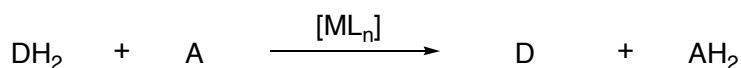
Aquests treballs pioners foren desenvolupats pels equips de H. Meerwein<sup>185</sup>, A. Verley<sup>186</sup> i W. Ponndorf<sup>187</sup> i en reconeixement la reacció de transferència d'hidrogen des d'alcohols a cetones també s'anomena reacció de Meerwein-Ponndorf-Verley.

Pocs anys més tard, Oppenauer<sup>188</sup> demostrà que la reacció inversa també era possible i al final es determinà que de fet les reaccions de transferència d'hidrogen estaven en equilibri i que podien ésser desplaçades envers un sentit o l'altre usant un gran excés d'alcohol o cetona.

Aquests primers exemples de transferència d'hidrogen tenien l'inconvenient que eren estequiòmètrics i per tant es necessitava un mol de sal d'alumini per cada mol de cetona que es reduïa, fet que planteja seriosos problemes per l'aplicació industrial del procés. Per aquesta raó, es començà a desenvolupar la versió catalítica de la reacció de transferència d'hidrogen. Hi ha diversos metalls els complexos dels quals catalitzen la reacció de transferència d'hidrogen. Dels elements del bloc *d* destaquen, en ordre creixent d'importància, el Rh, l'Ir i el Ru mentre que el Sm és el més emprat del bloc *f*.

Abans de començar el repàs bibliogràfic de la reacció de transferència d'hidrogen, es descriuen, breument, les condicions habituals de la reacció.

En general la transferència d'hidrogen es defineix com un procés redox, catalitzat per complexos metàl·lics, on un substrat insaturat és reduït per un donador d'hidrogen que s'oxida durant el procés. Aquest procés pot ésser representat formalment com a l'**Equació 10**.



DH<sub>2</sub>: donador d'hidrogen

A: substrat (acceptor d'hidrogen)

D: donador d'hidrogen oxidat

AH<sub>2</sub>: substrat hidrogenat (acceptor d'hidrogen reduït)

**Equació 10.** Reacció general de transferència d'hidrogen.

Els substrats (A) més estudiats han estat les cetones, especialment les alquilarilcetones, que a part d'ésser bons substrats per la reacció permeten estudiar-ne l'enantioselectivitat, puix en reduir-se originen un alcohol quirals. També s'han estudiat però altres substrats com olefines activades (les olefines no activades no reaccionen), majoritàriament àcids carboxílics β,β-insaturats<sup>183</sup>. Recentment, també s'han emprat com a substrats imines proquirals que en reduir-se forneixen amines quirals<sup>189</sup>.

Els donadors d'hidrogen (DH<sub>2</sub>) més àmpliament usats han estat tradicionalment els alcohols i l'àcid fòrmic. Dintre els alcohols, els més usats han estat els secundaris, particularment l'isopropanol. Aquest reactiu té diversos avantatges: és barat, té bones propietats de solubilització, un punt d'ebullició adequat per dur a terme les reaccions a reflux (82 °C) i en deshidrogenar-se forneix acetona, que pot ésser fàcilment eliminada si és necessari. S'han emprat més esporàdicament formiats d'amoni, ciclohexè i ciclohexadiè.

Habitualment hom també afegeix bases fortes, com NaOH, KOH o alcòxids ja que aquests additius afavoreixen la transferència d'hidrogen i tenen un efecte beneficiós en la

velocitat de reacció. Quan s'utilitza isopropanol, la base és essencial, ja que habitualment la reacció no es produeix si la concentració de base és massa baixa.

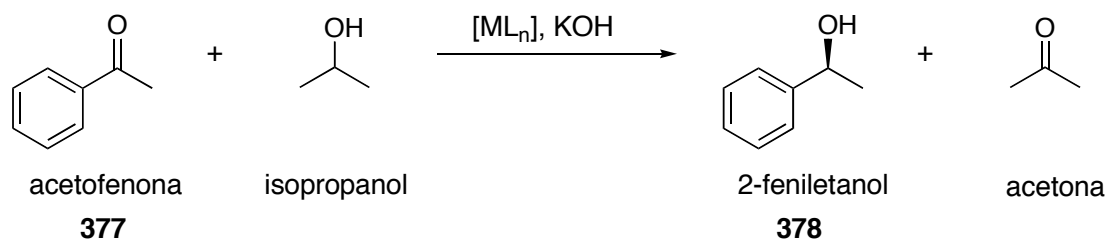
Quant als aspectes asimètrics, la reacció presenta certa complicació ja que la quiralitat pot residir al catalitzador, al substrat, al donador d'hidrogen o en més d'un d'ells simultàniament<sup>183</sup>. Això pot provocar processos de resolució cinètica en el substrat i en el donador d'hidrogen. S'han descrit exemples on s'introdueixen elements quirals en cadascun dels elements esmentats, encara que el més habitual és emprar un catalitzador quiral i enantiopur per dur a terme la transferència d'hidrogen sobre un substrat proquiral, de forma que origina un producte de transferència quiral i susceptible d'obtenir-se enantiomèricament pur. En resum doncs, i tornant a l'**Equació 10**, el catalitzador ha de discriminar entre les dues cares enantiotòpiques del substrat A per tal de fornir preferentment un dels dos enantiòmers del producte hidrogenat AH<sub>2</sub>.



## 9. Antecedents bibliogràfics

En els darrers anys hi ha hagut un auge considerable en l'estudi de reaccions de transferència d'hidrogen, impulsat per la cerca de catalitzadors enantioselectius. D'entre tots els processos estudiats, la reducció de cetones a alcohols és sens dubte el que ha despertat més interès, a causa de la facilitat experimental de manipulació i de la importància dels productes obtinguts<sup>184</sup>.

Dins la gran varietat de cetones que han estat hidrogenades mitjançant condicions de transferència, l'acetofenona (fenilmetilcetona) és el substrat més estudiat. En reduir-se produeix l'alcohol quiral 2-feniletanol. La reacció de reducció de l'acetofenona en isopropanol a reflux és la reacció que s'ha pres com a model per estudiar l'activitat i enantioselectivitat en la reacció de transferència d'hidrogen. Aquesta reacció model es presenta a l'**Equació 11**.



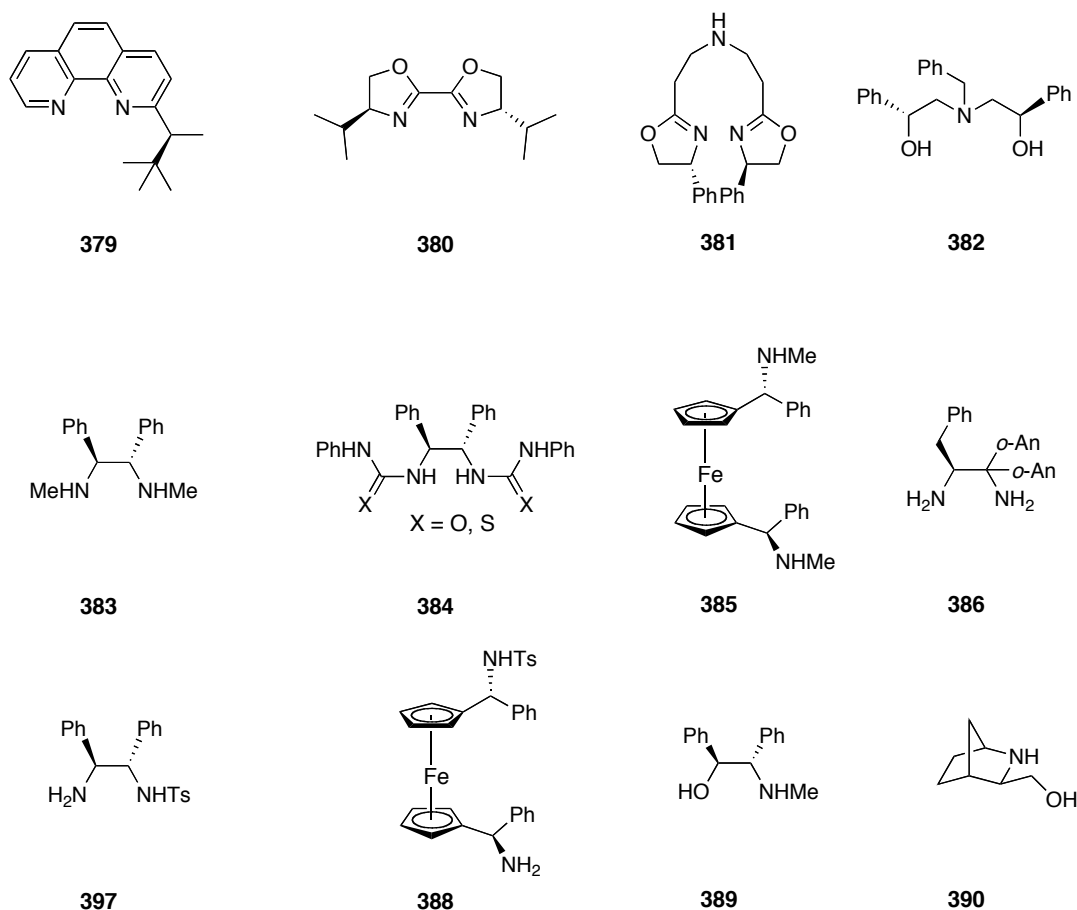
**Equació 11.** Reacció de transferència d'hidrogen asimètrica de l'acetofenona.

La reacció se sol dur a terme en isopropanol com a dissolvent, evitant així que la reversibilitat del procés jugui un paper important, ja que la reacció inversa a la plantejada faria disminuir la puresa òptica de **378** a mesura que avança la reacció.

En aquest repàs bibliogràfic només es farà esment de les contribucions més importants a les reaccions de transferència d'hidrogen sobre cetones per fornir alcohols, catalitzades per complexos de rodi, iridi però majoritàriament per complexos de ruteni, destacant els aspectes asimètrics de la reacció.

## 9.1. Lligands nitrogenats

Les fosfines, sobretot bidentades, són els lligands més emprats en hidrogenació amb dihidrogen; en canvi, en la transferència d'hidrogen els lligands nitrogen-donadors són els que han donat millors resultats<sup>100,183,184</sup>. A causa de l'enorme gamma de compostos orgànics que pot formar el nitrogen, actualment hi ha una gran varietat de lligands nitrogenats que han estat utilitzats amb èxit en la reacció de transferència d'hidrogen. La major part d'aquests lligands són bidentats o tridentats. Alguns d'ells són lligands amb simetria  $C_2$ , però tampoc es pot dir que siguin majoritaris. Un bon nombre són lligands  $N,N$  donadors però també n'hi ha molts  $N,O$  i  $N,P$ ; aquests darrers es discutiran junt amb els lligands fosforats. En aquest breu repàs bibliogràfic s'intenten donar uns exemples de cada gran família de lligands a fi i efecte d'apreciar la gran diversitat d'estructures existents. Alguns lligands nitrogenats emprats en la transferència d'hidrogen asimètrica es mostren a la **Figura 27**.



**Figura 27.** Alguns lligands nitrogenats emprats en la transferència d'hidrogen asimètrica.

Una de les primeres famílies de lligands que hom assajà per la reacció de transferència d'hidrogen asimètrica fou la que incloïa anells piridínics, com bipyridines i fenantrolines quirals. Amb el lligand **379**, el 1990 el grup de Gladiali va obtenir per primera vegada excessos

superiors al 60% en la reacció model, mentre que amb altres fenantrolines quirals amb simetria  $C_2$  no es detectà cap inducció asimètrica<sup>190</sup>.

Poc més tard, Pfaltz usà la *bis*(oxazolina) **380** en sistemes d'iridi i obtingué excessos enantiomèrics pròxims o superiors al 90% per a diverses cetones<sup>96</sup>. Més recentment també s'han utilitzat altres oxazolines com **381**, que actua com a lligand tridentat i amb la qual s'han obtingut enantioselectivitats excel·lents (> 99% d'e.e.) en la reducció de diverses alquilarilcetones amb complexos de Ru(II)<sup>191</sup>. En el cas de l'acetofenona, es forma el producte de reducció **378** en cinc minuts amb un rendiment i enantioselectivitat del 96% i del 98% respectivament. Es comprovà que el fragment NH era clau per obtenir bons resultats, a causa de l'enllaç d'hidrogen entre el protó amínic i el carboni de la cetona. Sorprenentment es va trobar que altres *bis*(oxazolines) derivades de l'àcid oxàlic com **260** (*vid.* capítol IV, § 7.3) eren totalment inactives en la reducció amb iridi.

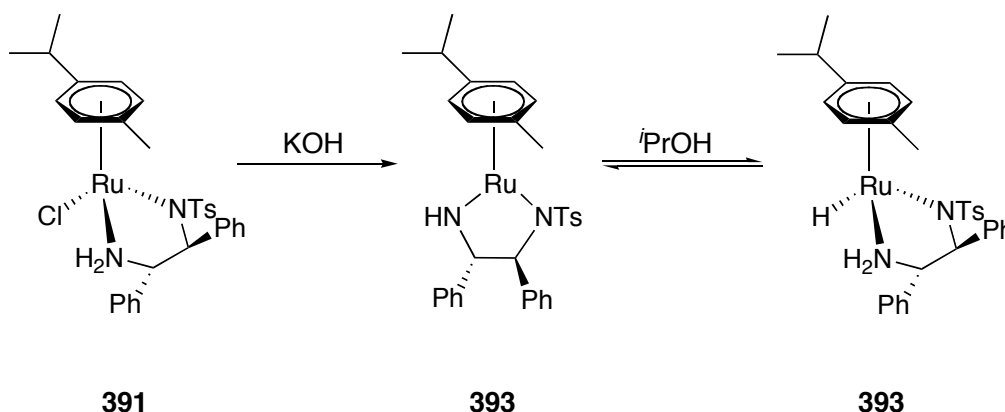
Una altra família important és la dels aminodiols, representada per **382**. Aquest lligand forma complexos molt estables amb el Sm(III) que han donat molt bon resultat en la reducció de diverses cetones amb isopropanol<sup>192</sup>. S'han desenvolupat altres sistemes similars amb Er<sup>193</sup> i Zr<sup>194,195</sup>.

Els lligands **383-386** són exemples de lligands diamina o diurea, que han estat explorats amb cert grau d'èxit en els darrers anys. En aquest aspecte, Lemaire i el seu grup van començar a treballar amb la diamina **383** com a lligand pel Rh(I), però van obtenir resultats modestos<sup>196-198</sup>. Més endavant van usar el cobalt obtenint excessos de fins el 58%<sup>199</sup>. L'optimització d'aquests lligands continuà amb la preparació de **384**, que usats com a lligands del Ru(II) reduïren la propiofenona amb el 96% de rendiment i el 91% d'e.e.<sup>200,201</sup>. Altres lligands diamina, com **385**, van ser desenvolupats i utilitzats junt al dímer de Ru **P26** als laboratoris de Knochel<sup>202</sup> fornint uns excessos enantiomèrics excel·lents, amb l'avantatge addicional que la reacció transcorria fins i tot a -30 °C. Amb la diamina **386** com a lligand de l'Ir(I), Noyori i el seu equip foren capaços de reduir una gran varietat de cetones amb uns resultats molt bons<sup>203</sup>.

Els lligands **387** i **388** són representatius de la família d'1,2-diamines monotosilades. La utilització d'aquestes diamines, particularment de **387** (derivat de **383**), en la reacció de transferència d'hidrogen asimètrica és segurament el fet més important d'aquest camp en els darrers anys<sup>204-210</sup>. Aquest desenvolupament, liderat pel grup de Noyori, ha permès reduir una gran varietat de cetones aromàtiques amb conversions i enantioselectivitats excepcionals, emprant complexos de Ru(II). De fet el lligand **387** és considerat el més efectiu que s'ha descrit per la reacció i conseqüentment també ha estat el més estudiat des del punt de vista mecanístic.

Amb el lligand **387** i el dímer de ruteni **P26** la reacció model produeix **378** amb un 97% d'e.e. Moltes altres cetones són hidrogenades amb igual o millor enantioselectivitat.

L'estudi del procés catalític amb el lligand **387** ha permès aïllar i caracteritzar diversos intermedis, que es troben representats a l'**Esquema 9**.



**Esquema 9.** Complexos que es formen amb el lligand **3987** i el dímer **P26**.

La reacció del dímer **P26** amb el lligand **387** forneix el complex de 18 electrons **391**, que en tractar-lo amb hidròxid de potassi produeix el complex insaturat de 16 electrons **392**. Noyori<sup>207</sup> considerà el complex **392** com el veritable catalitzador de la reacció i demostrà que aquest complex forma, en fer-lo reaccionar amb isopropanol, el compost estable ruteni-hidrur **393**, en forma d'un únic diastereòmer. Tant **393** com **394** reaccionen estequiomètricament amb l'acetofenona per donar el 2-feniletanol amb enantioselectivitats similars a les observades en la reacció catalítica. Amb aquestes i altres dades, s'ha deduït que la transferència d'hidrogen en aquests sistemes té lloc a través d'un hidrur metàl·lic similar a **393**.

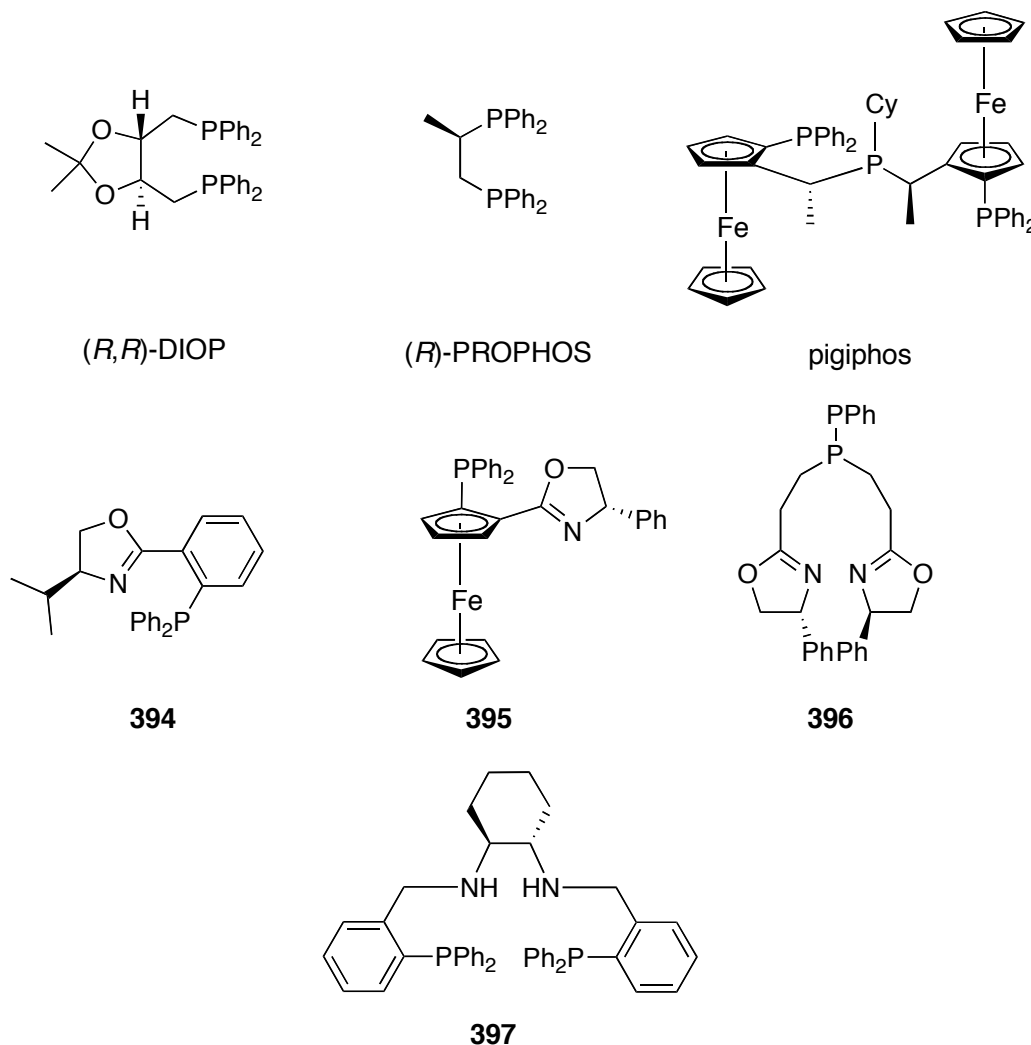
Aquests resultats tan bons han fet que altres autors, com Knochel, preparessin altres diamines monotosilades<sup>202</sup>, com **388**, que han donat uns resultats equiparables als obtinguts amb **387**. Més recentment, el mateix grup de Noyori ha treballat amb aquest tipus de lligands en la reacció catalitzada per Ir(III) o Rh(III) amb el lligand Cp<sup>211-213</sup> i també ancorant el lligand **387** en suports sòlids per tal de facilitar la separació del producte de reacció i el catalitzador<sup>214,215</sup>, encara que els resultats són més modestos que els obtinguts amb el sistema homogeni.

La darrera família de lligands nitrogenats de la **Figura 27** és la dels  $\beta$ -aminoalcohols, exemplificada amb els compostos **389** i **390**. El 1996 Noyori publicà un treball<sup>216</sup> en el qual estudiava com afectava la presència de lligands a la velocitat de la reacció de transferència d'hidrogen catalitzada per diferents dímers de Ru(II) similars a **P26**. Trobà que els  $\beta$ -aminoalcohols simples, com l'etanolamina, acceleraven la reacció dos ordres de magnitud<sup>204</sup>, seguits de les diamines monotosilades vistes en el paràgraf anterior. Així doncs hom també ha utilitzat diversos aminoalcohols com a lligands en complexos Ru- $\beta^6$ -arè, amb uns resultats excel·lents en molts casos. El millor lligand ha estat el **389**, amb el qual Noyori i el seu grup assoliren un rendiment del 90% amb un e.e. del 92% per a la reacció model i un 75% d'e.e. en la reducció de la ciclohexilmetilcetona, un valor particularment alt si es té en compte que les dialquilcetones són les més difícils de reduir enantioselectivament. Amb altres aminoalcohols, com **390**, també s'han obtingut resultats similars<sup>217</sup>.

En els últims anys el nostre grup<sup>218</sup> i altres<sup>219-232</sup> han continuat ampliant les llistes de lligands nitrogenats útils en la reacció de transferència d'hidrogen asimètrica.

## 9.2. Lligands fosforats

Històricament, els primers lligands que es van emprar en la reacció de transferència d'hidrogen asimètrica foren les fosfines quirals clàssiques<sup>233-235</sup>, que havien donat resultats excel·lents en la hidrogenació. Els resultats però foren molt modestos i requerien condicions de reacció bastant dràstiques. Tot i això, s'ha desenvolupat una segona generació de lligands fosforats, habitualment *N,P* heterodonadors, amb resultats molt interessants. Una selecció de lligands fosforats de primera i segona generació es troben representats a la **Figura 28**.



**Figura 28.** Lligands fosforats emprats en la transferència d'hidrogen asimètrica.

Genêt i el seu grup han descrit<sup>236</sup> una família de catalitzadors de fórmula general [RuBr<sub>2</sub>P<sub>2</sub>], on P representa una difosfina quiral clàssica com la DIOP o la PROPHOS.

Amb aquests sistemes, s'obtingueren molt bones activitats en la reacció model, encara que en el millor dels casos s'arribà tan sols a un 52% d'e.e. Una millora important usant lligands fosforats ha vingut, més recentment, gràcies al treball de Togni i el seu equip, que han estat treballant amb sistemes de ruteni amb la trifosfina pigiphos<sup>237</sup>. S'han assolit excessos enantiomèrics de fins al 72% en la reacció model.

Els lligands fosforats més adequats han estat però els de tipus *P,N*, la majoria en complexos de Ru(II). Així doncs, Helmchen, seguint el seu estudi dels lligands fosfinooxazolina, ha emprat el lligand **394** en la reacció model obtenint una gran activitat i un excés enantiomèric excel·lent (94%)<sup>238</sup>. Aquest lligand també ha donat bons resultats en la reducció de la ciclohexilmetilcetona (60% d'e.e.) una de les més difícils de reduir estereoselectivament. Poc més tard també s'ha emprat el lligand fosfinooxazolina **395**, que incorpora el grup ferrocè<sup>239</sup>. Ha donat resultats molt bons en la transferència d'hidrogen de la reacció model i altres alquilarilcetones (84%-96% d'e.e.). Un altre lligand interessant és el tridentat **396**<sup>240</sup>, que té la particularitat que exhibeix més enantioselectivitat en la reducció de dialquilcetones que no pas en la d'alquilarilcetones, al contrari del que sol ser habitual. En la reducció de la *tert*-butilmetilcetona, per exemple, produeix un excés del 92% (85% de conversió, 25 h a temperatura ambient), que constitueix un dels millors resultats obtinguts en la transferència d'hidrogen d'una dialquilcetona.

Finalment, despunten també els lligands similars a **397**, que recorden al lligand de Trost vist al capítol **IV**, emprats pel grup de Noyori fa uns deu anys. El lligand tetradentat **397** ha estat usat amb èxit en sistemes de Ru(II), donant un 97% d'e.e. en la reacció model<sup>241</sup>. Sembla ser que els grups amínics NH són crucials per obtenir activitat, ja que s'ha vist que el lligand anàleg a **397** però amb grups imínics és totalment ineficaç en la reacció.

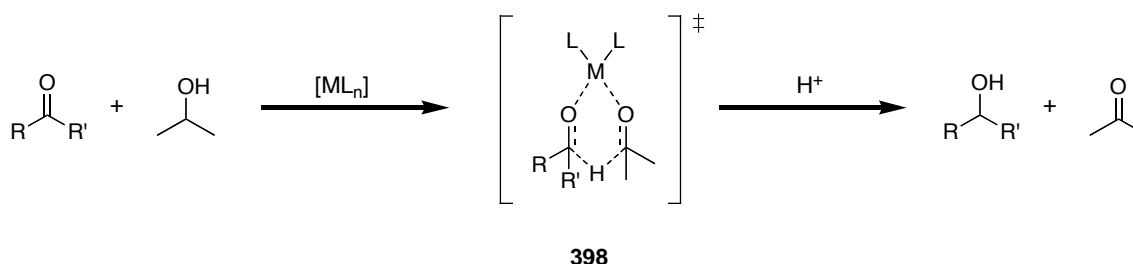
Anàlogament al que passava amb els lligands nitrogenats, hom ha continuat optimitzant l'estructura dels lligands de la figura i desenvolupant-ne de nous tipus, tot i que, avui en dia, es pot dir que la reacció de transferència d'hidrogen amb lligands fosforats és un camp encara poc explotat<sup>242-247</sup>. En els darrers anys hi ha hagut un interès creixent en els dendrímers solubles com a suports per als sistemes catalítics. Els dendrímers compten amb l'avantatge de tenir una estructura ben definida amb un gran nombre de punts actius a la perifèria per ancorar-hi el metall, mentre retenen la major part de les propietats d'una espècie molecular simple. A més, presenten grans avantatges pel que fa a la recuperació i reciclatge del catalitzador. Així doncs, l'aplicació catalítica dels dendrímers no ha passat per alt la reacció de transferència d'hidrogen, fonamentalment gràcies al grup de Deng<sup>221,228,232</sup>, que ha preparat i usat diversos dendrímers amb fragments donadors diamina o aminoalcohol quirals. Aquests dendrímers en presència del dímer de ruteni **P26**, han resultat ser catalitzadors excel·lents en la transferència d'hidrogen asimètrica.

### 9.3. Aspectes mecànístics

El ràpid desenvolupament de la reacció de reducció de cetones mitjançant la transferència d'hidrogen ha vingut acompanyat, lògicament, d'un gran interès per escatir el mecanisme exacte de la transferència dels dos àtoms d'H des del donador fins la cetona. És per això que han aparegut moltes publicacions debatent aspectes concrets sobre aquest assumpte, amb arguments teòrics i experimentals<sup>204,209,210,231,248-255</sup>.

Sense entrar en gran detall, a la bibliografia hom ha identificat, tradicionalment, dos mecanismes diferents: el mecanisme anomenat de *transferència d'hidrogen directa* i el de la *ruta d'hidrur*. Més recentment, Noyori<sup>204</sup> ha proposat un tercer mecanisme que transfereix en un sol pas els dos àtoms d'hidrogen a la cetona, un d'ells des del lligand. A continuació es descriuen breument els tres mecanismes.

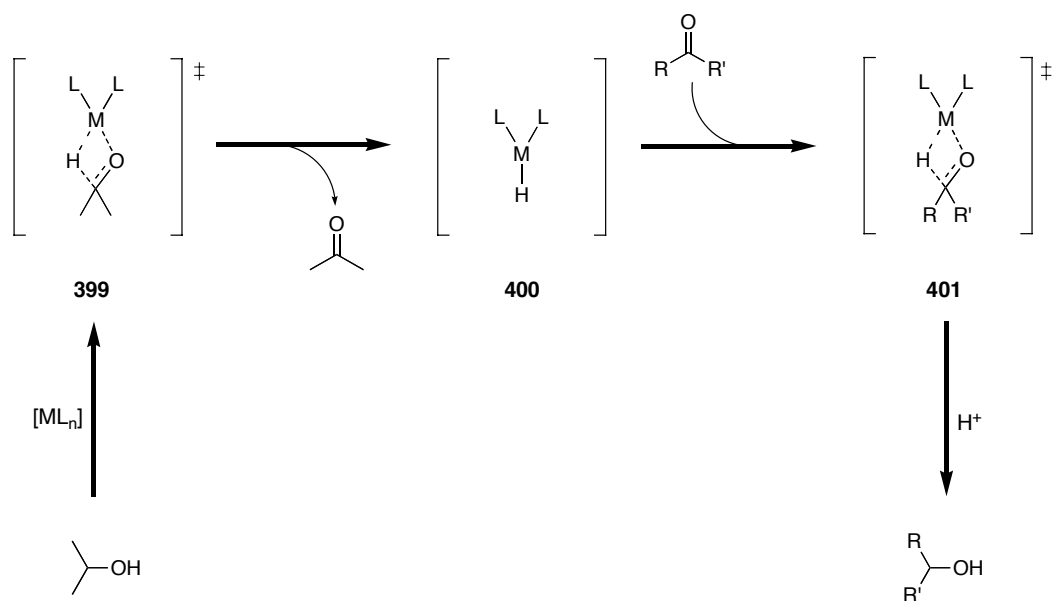
El mecanisme de transferència d'hidrogen directa suposa que, com diu el seu mateix nom, la transferència d'hidrogen té lloc de manera directa gràcies a la intervenció del complex metàl·lic, que fa de plantilla. En el cas de la reducció d'una cetona amb l'isopropanol com a donador d'hidrogen, aquest mecanisme es pot representar tal i com es fa a l'**Esquema 10**.



**Esquema 10.** Mecanisme de transferència d'hidrogen directa.

La clau d'aquest mecanisme és l'estat de transició **398**, en el qual hi ha coordinats sobre el metall tant l'acceptor com el donador d'hidrogen formant un cicle de sis baules similar al que hom proposa per a la reacció de Meerwein-Ponndorf-Verley<sup>256-259</sup>. El paper del metall és acostar en l'espai el donador i l'acceptor d'hidrogen per tal de permetre la transferència de l'hidrogen d'un a l'altre. Un cop transferit aquest hidrur, l'alcòxid generat es protona per donar el producte de transferència.

El mecanisme de la ruta d'hidrur pressuposa la formació d'un hidrur metàl·lic com a intermedi que hidrogena la cetona<sup>260-262</sup>. Aquest mecanisme es troba representat a l'**Esquema 11**.

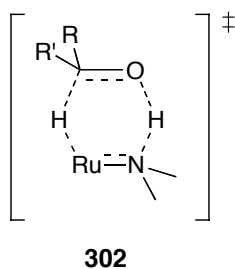


**Esquema 11.** Mecanisme de transferència d'hidrogen *via* un hidrur metàl·lic.

Segons aquest mecanisme, la interacció entre el complex metàl·lic i el donador d'hidrogen forma l'hydrur metàl·lic **400**, que hidrogena donant l'alcòxid que en protonar-se forneix el producte hidrogenat.

El mecanisme exacte que té lloc per a cada sistema depèn del catalitzador metàl·lic que s'utilitza i també del donador d'hidrogen. En general, es considera que en reaccions catalitzades per elements dels blocs *s* i *p* és operatiu el mecanisme de transferència d'hidrogen directa<sup>204</sup>, a diferència d'aquelles catalitzades per elements de transició, que segueixen el mecanisme a través de l'hydrur metàl·lic.

Recentment, Noyori i altres autors han plantejat un tercer mecanisme<sup>204,207</sup> per als metalls del bloc *d* (en principi comprovat almenys per alguns complexos de Ru(II)), basat en l'estat de transició **402**, representat a l'**Esquema 12**. Aquest estat de transició cíclic està estabilitzat per enllaç d'hidrogen del fragment NH amb l'àtom d'oxigen carbonílic.



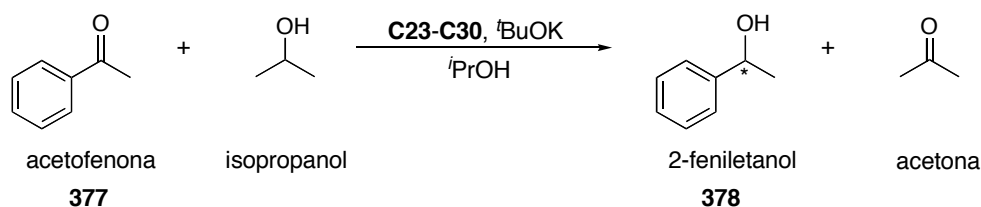
**Esquema 12.** Estat de transició proposat per Noyori.



Aquest estat de transició es creu que és el responsable de la transferència dels dos àtoms d'hidrogen en sistemes amb diamines monotosilades, (**Esquema 9**), i també quan el lligand és un  $\beta$ -aminoalcohol. En certa manera, aquest tercer mecanisme és similar a la ruta d'hidrur, ja que en primer lloc es forma un hidrur metàl·lic, encara que després aquest hidrur transfereix els dos àtoms d'hidrogen a la cetona a través de l'estat de transició **410**. Formalment, es pot considerar com una transferència concertada d'un protó i un hidrur des del donador d'hidrogen vers l'acceptor. Diferents tècniques (RMN<sup>263</sup>, difracció de raigs X<sup>264,265</sup>, electroesprai<sup>266</sup> i càlculs teòrics<sup>248</sup>) donen suport indirecte a aquesta proposta. Òbviament, aquest mecanisme només és operatiu en aquells casos en els quals lligand té un fragment NH coordinant l'àtom de ruteni.

## 10. Transferència d'hidrogen a l'acetofenona

La transferència d'hidrogen de l'acetofenona es dugué a terme en les condicions similars a les ja usades en treballs previs<sup>218,267</sup>. Així doncs, es reduí l'acetofenona a 2-feniletanol en presència d'un 20% de *tert*-butòxid potàssic i un 1% d'un dels complexos neutres de ruteni C23-C30, tot dissolt en isopropanol. L'equació general de la reacció ve donada a l'Equació 12.

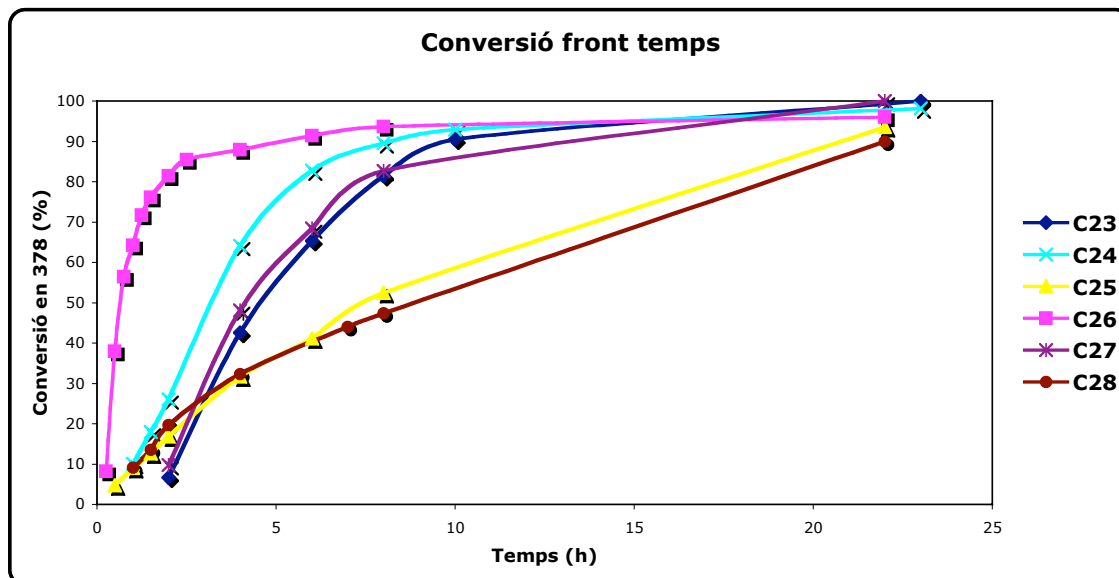


**Equació 12.** Reacció de transferència d'hidrogen a l'acetofenona.

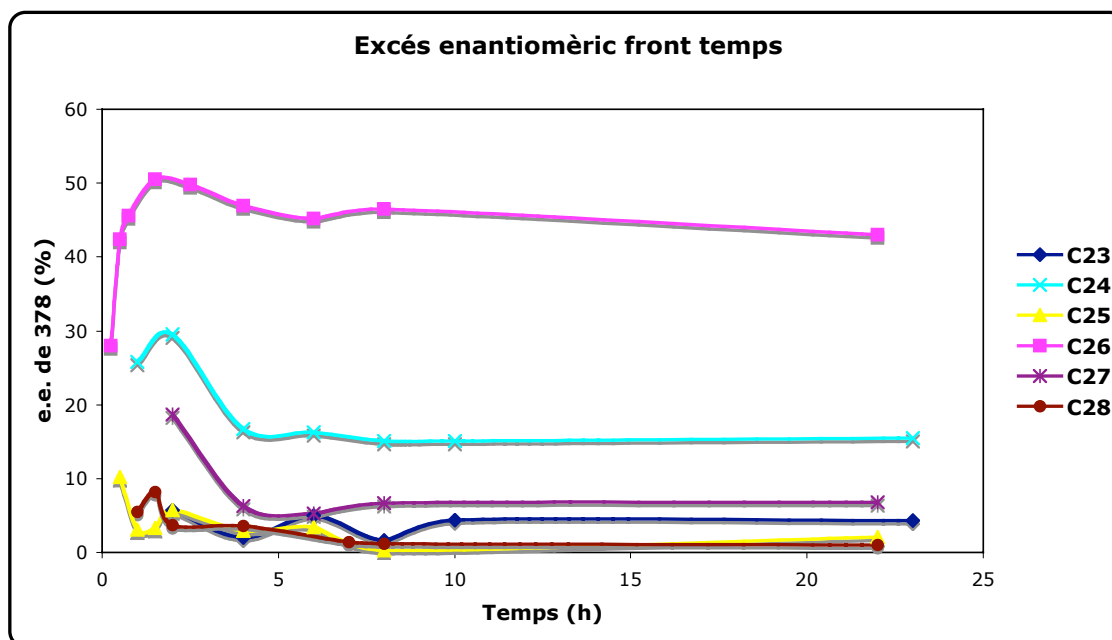
Abans d'afegir l'acetofenona i començar la reacció, es deixà agitant 30 minuts el precursor catalític en una solució  $0.02 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$  de *tert*-butòxid de potassi en isopropanol.

La reacció es dugué a terme sota nitrogen i a reflux d'isopropanol ( $82 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ). A intervals regulars de temps, es van extreure alíquotes que foren analitzades per cromatografia de gasos per avaluar la conversió i l'enantioselectivitat de la reacció. Només es detectaren el substrat **377** i els dos enantiòmers del producte **378**.

El gràfic de la **Figura 29** representa la conversió envers el producte **378** front el temps per als precursors **C23-C28**, mentre el de la **Figura 30** mostra l'evolució de l'e.e. en front el temps.



**Figura 29.** Gràfic que representa la conversió en **378** respecte el temps per als sistemes **C23-C28**.



**Figura 30.** Gràfic que representa l'e.e. de **378** respecte el temps per als sistemes **C23-C28**.

El primer gràfic mostra que tots els catalitzadors són actius en la reacció, que en tots els casos és completa al cap de 24 hores. Un altre comentari general és que tots els sistemes es fan menys actius al passar el temps, probablement a causa que els catalitzadors es van descomponent en les condicions de reacció. Tot i aquestes semblances, també hi ha diferències importants entre els diferents sistemes.

El més ràpid és, amb diferència, el precursor **C26**, amb el qual la reacció és gairebé completa a les vuit hores. El segueix el precursor **C24** i després, molt junts, **C23** i **C27**. Finalment, els precursors que catalitzen la reacció més lentament són **C25** i **C28**, amb velocitats molt similars. Els catalitzadors més ràpids, **C24** i **C26**, incorporen les fosfines amb el grup isopropil, que són les més voluminoses que s'han assajat per la reacció de transferència d'hidrogen. Després vénen **C23** i **C27**, que incorporen fosfines electrònicament similars però menys voluminoses, amb el grup metil. Finalment, **C25** i **C28**, que incorporen fosfinites que són estèricament similars a les fosfines de **C26** i **C24**, però electrònicament són més  $\beta$ -àcids. Sembla ser doncs, que els catalitzadors més actius són aquells que contenen una fosfina bàsica i voluminosa, que augmenten la densitat electrònica a l'àtom de ruteni. Aquest fet ja ha estat observat amb sistemes similars<sup>267</sup>.

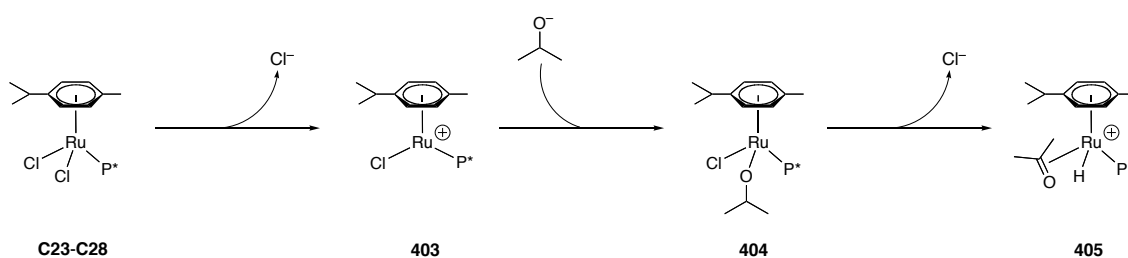
El segon gràfic mostra l'evolució de l'excés enantiomèric en funció del temps per a cada sistema. Es pot veure que a temps curts de reacció l'excés enantiomèric presenta un comportament en certa manera caòtic, fet que es pot atribuir al fet que a conversions baixes l'avaluació de l'e.e. amb la cromatografia de gasos és poc fiable. A l'augmentar la conversió però, l'e.e. s'estabilitza i és aquest valor el que es comentarà.

Es pot dir que l'enantioselectivitat segueix exactament la mateixa pauta que l'observada amb l'activitat. Així doncs el sistema més enantioselectiu és **C26**, amb el qual s'ateny un e.e.

del 45% aproximadament, que disminueix lleugerament al passar el temps. El segueix, a molta distància, el precursor **C24**, amb el qual s'arriba al 15% d'e.e. i després **C27** i **C23** amb amb un 5% escàs d'excés. Finalment, amb els precursors **C25** i **C28** la inducció asimètrica és gairebé nul·la.

Els gràfics reflecteixen que els mateixos factors que afecten l'activitat determinen també l'estereoselectivitat del procés.

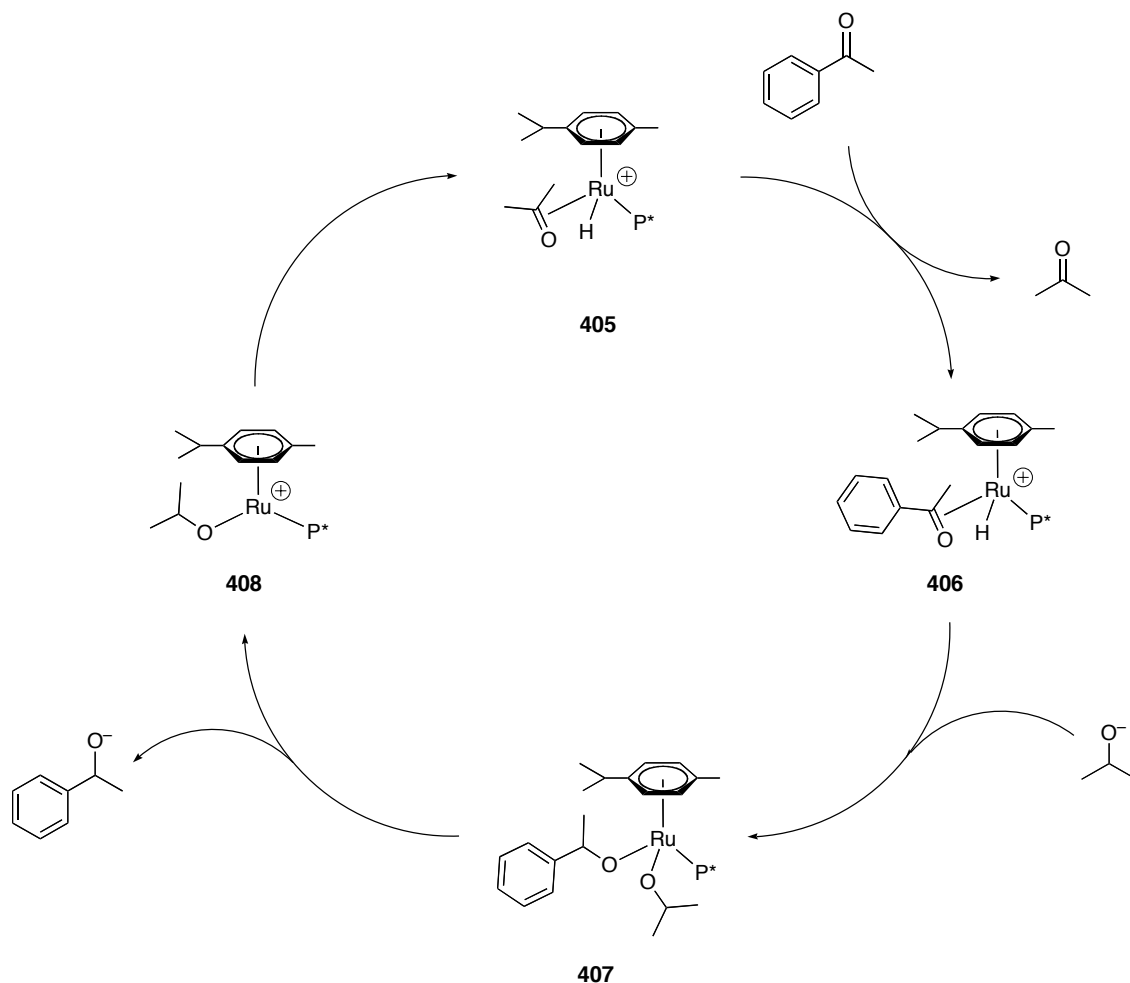
Per tal d'intentar justificar aquests resultats, caldria saber quin és el mecanisme pel qual té lloc la reacció. En un treball previ<sup>267</sup>, s'ha interpretat la reacció a través del mecanisme clàssic, amb el qual es forma un hidrur de ruteni que és el veritable catalitzador. Una possible via de formació d'aquest hidrur ve donada a l'**Esquema 13**.



**Esquema 13.** Formació de l'espècie activa en la transferència d'hidrogen.

Es parteix d'un precursor saturat electrònicament (de 18 electrons) que perd un clorur i genera l'espècie de 16 electrons **403**, aquesta espècie coordina l'anió isopropòxid, generat, en petita quantitat, a causa de la presència en el medi del *tert*-butòxid de potassi. L'isopropòxid del complex **404** sofreix una  $\beta$ -eliminació que concomitantment elimina l'ió clorur que li quedava fornint l'hidrur metàl·lic **405** que s'encarregarà de transferir l'àtom d'hidrogen a l'acetofenona. Les fosfines més bàsiques i voluminoses estableixen millor els intermedis insaturats, cosa que explicaria els millors resultats obtinguts amb **C26**. A més, un lligand més voluminoso facilita l'expulsió del primer i el segon clorur, de forma que augmenta la velocitat de reacció.

Un cop generat aquest hidrur de Ru(II), es pot concebre el mecanisme per la reducció de l'acetofenona que es representa a l'**Esquema 14**.



**Esquema 14.** Mecanisme proposat per la transferència d'hidrogen.

A la primera etapa té lloc el bescanvi de l'acetona  $\beta$ -coordinada per l'acetofenona per fornir l'hidrur **406**. A la segona etapa té lloc la inserció de l'acetofenona en l'enllaç Ru-H i la coordinació d'una molècula d'isopropòxid, amb la formació del dialcòxid **407**. Finalment, la descoordinació de l'anió del 2-feniletanol i la  $\beta$ -eliminació de l'isopropòxid coordinat acaben fornint el producte i regenerant el catalitzador respectivament.

Un altre mecanisme alternatiu que hom pot concebre i que no fa necessària la descoordinació dels clorurs és el que implica el canvi d'hapticitat del fragment *p*-cimè, passant de  $\beta^6$  a  $\beta^4$  o  $\beta^2$  i alliberant d'electrons l'àtom de Ru. Hi ha càlculs teòrics que demostren, però, que aquest mecanisme és altament desfavorable<sup>248</sup>.

Probablement l'explicació exposada més amunt és massa simplista per explicar els resultats que s'han obtingut tot i que dóna una pauta a seguir per al disseny de millors lligands per aquesta reacció.

És remarcable com un sistema relativament simple com **C26** condueix a resultats modestos però comparables a altres obtinguts amb lligands polidentats molt més complexos. És doncs necessari fer estudis més aprofundits per tal d'escatir quin és el potencial real de sistemes de Ru(II) amb lligands monodentats en la reacció de transferència d'hidrogen asimètrica.

## 11. Bibliografia

- (1) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; Wiley & Sons: New York, 1987.
- (2) Powell, P. *Principles of Organometallic Chemistry*; Chapman & Hall: London, 1988.
- (3) Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics. A Concise Introduction*; VCH: Weinheim, 1989.
- (4) Silverthorn, W. E. *Adv. Organomet. Chem.* **1975**, *13*, 48-137.
- (5) Le Bozec, H.; Touchard, D.; Dixneuf, P. H. *Adv. Organomet. Chem.* **1989**, *29*, 163-247.
- (6) Zelonka, R. A.; Baird, M. C. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *35*, C43-C46.
- (7) Bennet, M. A.; Smith, A. K. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 233-241.
- (8) Zelonka, R. A.; Baird, M. C. *Can. Jour. Chem.* **1972**, *50*, 3063-3072.
- (9) Consiglio, G.; Morandini, F. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 761-778.
- (10) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599-2660.
- (11) Abel, E. W.; Bennett, M. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3178-3182.
- (12) Winkhaus, G.; Singer, H. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *7*, 487-491.
- (13) Zelonka, R. A.; Baird, M. C. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 383-389.
- (14) Bennet, M. A.; Robertson, G. B.; Smith, A. K. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *43*, C41-C43.
- (15) Iwata, R.; Ogata, I. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2753-2758.
- (16) Bennett, M. A. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 225-254.
- (17) Bennet, M. A.; Huang, T.; Matheson, T. W.; Smith, A. K. *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 74.
- (18) Jensen, S. B.; Rodger, S. J.; Spicer, M. D. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *556*, 151-158.
- (19) Luo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1994**, *13*, 4781-4786.
- (20) Cucullu, M. E.; Luo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1995**, *14*, 289-296.
- (21) Serron, S. A.; Luo, L.; Li, C.; Cucullu, M. E.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1995**, *14*, 5290-5297.
- (22) Serron, S. A.; Luo, L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1996**, *15*, 5209-5215.
- (23) Smith, D. C.; Haar, C. M.; Luo, L.; Li, C.; Cucullu, M. E.; Mahler, C. H.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 2357-2361.
- (24) Nolan, S. P.; Serron, S. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 4611-4616.
- (25) Serron, S.; Nolan, S. P.; Abramov, Y. A.; Brammer, L.; Peterson, J. L. *Organometallics* **1998**, *17*, 104-110.

- (26) Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1986.
- (27) Arthur, T.; Robertson, D. R.; Tocher, D. A.; Stephenson, T. A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 389-400.
- (28) Smith, P. D.; Wright, A. H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *559*, 141-147.
- (29) Therrien, B.; Ward, T. R.; Pilkington, M.; Hoffmann, C.; Gilardoni, F.; Weber, J. *Organometallics* **1998**, *17*, 330-337.
- (30) Demonceau, A.; Stumpf, A. W.; Saive, E.; Noels, A. F. *Macromolecules* **1997**, *30*, 3127-3136.
- (31) Moldes, I.; de la Encarnación, E.; Ros, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *566*, 165-174.
- (32) Huber, D.; Mezzetti, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2193-2197.
- (33) Salvadori, P.; Pertici, P.; Marchetti, F.; Lazzaroni, R.; Vitulli, G.; Bennett, M. A. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 155-171.
- (34) Pertici, P.; Pitzalis, E.; Marchetti, F.; Rosini, C.; Salvadori, P.; Bennett, M. A. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *466*, 221-231.
- (35) Yamamoto, Y.; Sato, R.; Matsuo, F.; Sudoh, C.; Igoshi, T. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2329-2336.
- (36) Doyle, M. P.; McKervey, A. M.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazocompounds, from Cyclopropanes to Ylides*; 1st. Ed. ed.; Wiley: New York, 1998.
- (37) Noels, A. F.; Demonceau, A. In *Applied Homogeneous Catalysis by Organometallic Complexes*; Cornils, B., Herrmann, W. A., Eds.; Verlag, 1996, pp 733-747.
- (38) Salaün, J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1247-1270.
- (39) Noyori, R. *Science* **1990**, *248*, 1194-1199.
- (40) Lee, M.; Lee, D.; Zhao, Y.; Newton, M. G.; Chun, M. W.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3499-3502.
- (41) Carey, F. A.; Sundberg, J. *Advanced organic chemistry*; Kuwer Academic, Plenum Press: New York, 2000.
- (42) Silberrad, O.; Roy, C. S. *J. Chem. Soc.* **1906**, *89*, 179.
- (43) Nefedov, O. M.; Tomilov, Y. V.; Kostitsyn, A. B.; Dzhemilev, U. M.; Dokichev, V. A. *Mendeleev Commun.* **1992**, *13*.
- (44) de Boer, T. J.; Backer, H. J. *Org. Synth.* **1963**, *IV*, 250.
- (45) Dzhemilev, U. M.; Dokichev, V. A.; Maidanova, I. O.; Nefedov, O. M.; Tomilov, Y. V. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 697-700.
- (46) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345.
- (47) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919-939.



- (48) Doyle, M. P.; Tamblyn, W. H.; Bagheri, V. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5094-5102.
- (49) Tomilov, Y. V.; Dokichev, V. A.; Dzhemilev, U. M.; Nefedov, O. M. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 629.
- (50) Hine, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2438-2445.
- (51) Hine, J.; Dowell, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2688-2692.
- (52) Regen, S. L.; Singh, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1587-1588.
- (53) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324.
- (54) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.
- (55) Charette, A. B.; Marcoux, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4539-4549.
- (56) Friedrich, E. C.; Lunetta, S. E.; Lewis, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2388-2390.
- (57) Friedrich, E. C.; Lewis, E. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2491-2494.
- (58) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2671-2673.
- (59) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651-2652.
- (60) Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327-10328.
- (61) Charette, A. B.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367-11368.
- (62) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911-935.
- (63) Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091-1160.
- (64) Regitz, M.; Maas, G. *Aliphatic Diazo Compounds-Properties and Synthesis*; Academic Press: New York, 1986.
- (65) Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376-5381.
- (66) Maas, G. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *137*, 76.
- (67) Brookhart, M.; Studabader, W. B. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411-432.
- (68) Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8162-8163.
- (69) Bartley, D. W.; Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1656-1660.
- (70) Collman, J. P.; Rose, E.; Venburg, G. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 934-935.
- (71) Smith, D. A.; Reynolds, D. N.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2511-2513.
- (72) Park, S.; Sakata, N.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 303-306.
- (73) Demonceau, A.; Lemoine, C. A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1025-1026.
- (74) Nishiyama, H.; Aoki, K.; Itoh, H.; Iwamura, T.; Sakata, N.; Kurihara, O.; Motoyama, Y. *Chem. Lett.* **1996**, 1071-1072.
- (75) Park, S.; Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Itoh, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1315-1316.
- (76) Nishiyama, H.; Soeda, N.; Naito, T.; Motoyama, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2865-2869.

- (77) Pfaltz, A. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 1999, pp 513-603.
- (78) Demonceau, A.; Saive, E.; de Froidmont, Y.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Chizhevsky, I. T.; Lobanova, I. A.; Bregadze, V. I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2009-2012.
- (79) Demonceau, A.; Dias, A. E.; Lemoine, C. A.; Stumpf, A. W.; Noels, A. F.; Pietraszuk, C.; Gullinski, J.; Marciniak, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3519-3522.
- (80) Marchand, A. P.; Brockway, N. M. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 431-469.
- (81) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *43*, 5239-5244.
- (82) Moser, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1141-1146.
- (83) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1707-1710.
- (84) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2599-2602.
- (85) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 685-688.
- (86) Aratani, T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839-1844.
- (87) Brunner, H.; Miehling, W. *Monatsh. Chem.* **1984**, *115*, 1237.
- (88) Daniewski, A. R.; Kowalczyk-Przewloka, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2976-2980.
- (89) Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005-6008.
- (90) Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373-7376.
- (91) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.
- (92) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Scott, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430-432.
- (93) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1005-1006.
- (94) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Siegmann, K.; Pfaltz, A.; Keller, W.; Kratky, C. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1541-1552.
- (95) Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; von Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143-2156.
- (96) Müller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232-240.
- (97) Ito, K.; Yoshitake, M.; Katsuki, T. *Heterocycles* **1996**, *42*, 305.
- (98) Ito, K.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 638-640.
- (99) Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2661-2664.
- (100) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231.
- (101) Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4073-4076.
- (102) Bedekar, A. V.; Koroleva, E. B.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2518-2526.

- (103) Harm, A. M.; Knight, J. G.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6189-6192.
- (104) Imai, Y.; Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2453-2462.
- (105) Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kishi, E.; Kitayama, K.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1603-1606.
- (106) Kim, S.; Cho, C.; Ahn, K. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1023-1026.
- (107) Chelucci, G.; Cabras, M. A.; Saba, A. *J. Mol. Catal. A* **1995**, *95*, L7-L10.
- (108) Lo, M. M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10270-10271.
- (109) Chelucci, G.; Sanna, M. G.; Gladiali, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2889-2893.
- (110) Chelucci, G.; Gladiali, S.; Sanna, M. G.; Brunner, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3419-3426.
- (111) Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Garcia-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3905-3908.
- (112) Boulch, R.; Scheurer, A.; Mosset, P.; Saalfrank, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1023-1026.
- (113) Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3167-3168.
- (114) Díaz-Requejo, M. M.; Caballero, A.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 978-983.
- (115) Gant, T. G.; Noe, M. C.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745-8748.
- (116) Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A.; D., C.; Vaultier, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1891-1894.
- (117) Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2233-2236.
- (118) Brunner, H.; Kluschanzoff, H.; Wutz, K. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1989**, *98*, 63.
- (119) Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. R.; Roos, G. H. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 361-362.
- (120) Doyle, M. P.; McKervey, M. A. *Chem. Commun.* **1997**, 983-989.
- (121) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173-5175.
- (122) Watanabe, J.; Ogawa, T.; Ohtake, Y.; Ikegami, S.; Hashimoto, S. *Synlett* **1996**, 85-86.
- (123) Doyle, M. P. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; 1st ed.; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993; Vol. 1, p 63.
- (124) Doyle, M. P. *Rec. Trav. Pays-Bas.* **1991**, *110*, 305.
- (125) Doyle, M. P. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, *43*, 1770.
- (126) Singh, V. K.; DattaGupta, A.; Sekar, G. *Synthesis* **1997**.

- (127) Doyle, M. P.; Dyatkin, A. B.; Protopopova, M. N.; Yang, C. Y.; Miertschin, C. S.; Winchester, W. R.; Simonsen, S. H.; Lynch, V.; Ghosh, R. *Rec. Trav. Pays-Bas*. **1995**, *114*, 163.
- (128) Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Protopopova, M. N.; Müller, P.; Bernardinelli, G.; Ene, D.; Motallebi, S. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2227-2235.
- (129) Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatkin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalman, C. J.; Pieters, R. J.; Protopopova, M. N.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Zhou, Q.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763-5775.
- (130) Doyle, M. P.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Lynch, V.; Simonsen, S. H. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *266*, 13-18.
- (131) Doyle, M. P.; Zhou, Q.; Simonsen, S. H.; Lynch, V. *Synlett* **1996**, 697-698.
- (132) McCarthy, N.; McKervey, M. A.; Ye, T.; McCann, M.; Murphy, E.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5983-5986.
- (133) Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987-5990.
- (134) Callot, H. J.; Piechocki, C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3489-3492.
- (135) O'Malley, S.; Kodadek, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2445-2448.
- (136) Maxwell, J. L.; O'Malley, S.; Brown, K. C.; Kodadek, T. *Organometallics* **1992**, *11*, 645-652.
- (137) Nakamura, A.; Konishi, A.; Tatsuno, Y.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3443-3448.
- (138) Nakamura, A.; Konishi, A.; Tatsuno, Y.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6544-6546.
- (139) Nakamura, A.; Konishi, A.; Tsujitani, R.; Kudo, M.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3449-3461.
- (140) Fukuda, T.; Katsuki, T. *Synlett* **1995**, 825-826.
- (141) Fukuda, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3435-3438.
- (142) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Faucher, A.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3375-3389.
- (143) Seitz, W. J.; Saha, A. K.; Hossain, M. M. *Organometallics* **1993**, *12*, 2604-2608.
- (144) Wang, Q.; Försterling, F. H.; Hossain, M. M. *Organometallics* **2002**, *21*, 2596-2598.
- (145) Wang, Q.; Mayer, M. F.; Brennan, C.; Fukang, Y.; Hossain, M. M.; Grubisha, D. S.; Bennet, D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4881-4891.
- (146) Noels, A. F.; Demonceau, A. In *Catalytic Cyclopropanation*; Cornils, B., Herrmann, W. A., Eds.; VCH: Weinheim, 1996; Vol. 2, p 733.
- (147) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223-2224.

- (148) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Sugawara, Y.; Matsumoto, H.; Aoki, K.; Itoh, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247-1262.
- (149) Lo, W.; Che, C.; Cheng, K.; Mak, T. C. W. *Chem. Commun.* **1997**, 1205-1206.
- (150) Berkessel, A.; Frauenkron, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7175-7176.
- (151) Galardon, E.; Le Maux, P.; Simoneaux, G. *Chem. Commun.* **1997**, 927-928.
- (152) Galardon, E.; Roué, S.; Le Maux, P.; Simoneaux, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2333-2334.
- (153) Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1999**, 1163-1165.
- (154) Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1999**, 1793-1795.
- (155) Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3501-3509.
- (156) Demonceau, A.; Lemoine, C. A.; Noels, A. F.; Chizhevsky, I. T.; Sorokin, P. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8419-8422.
- (157) Demonceau, A.; Simal, F.; Noels, A. F.; Viñas, V.; Nuñez, R.; Teixidor, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4079-4082.
- (158) Tutusaus, O.; Defosse, S.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Nuñez, R.; Viñas, C.; Teixidor, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 983-987.
- (159) Simal, F.; Jan, D.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1653-1656.
- (160) Bianchini, C.; Lee, H. M.; Jia, G.; Barbaro, P. *Organometallics* **1999**, *18*, 1961-1966.
- (161) Stoop, R. M.; Bauer, C.; Setz, P.; Wörle, M.; Wong, T. Y. H.; Mezzetti, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 5691-5700.
- (162) Braunstein, P.; Naud, F.; Pfaltz, A.; Rettig, S. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 2676-2683.
- (163) Song, J.; Cho, D.; Jeon, S.; Kim, Y.; Kim, T.; Jeong, J. H. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 893-896.
- (164) Zheng, Z.; Yao, X.; Li, C.; Hu, X. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2847-2849.
- (165) Bachmann, S.; Furler, M.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2001**, *20*, 2102-2108.
- (166) Bachmann, S.; Mezzetti, A. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3063-3074.
- (167) Bonaccorsi, C.; Bachmann, S.; Mezzetti, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 845-854.
- (168) Stoop, R. M.; Mezzetti, A. *Green Chemistry* **1999**, 39-41.
- (169) Stoop, R. M.; Bachmann, S.; Valentini, M.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2000**, *19*, 4117-4126.
- (170) Bachmann, S.; Eigenössischen Technischen Hochschule Zürich: Zürich, 2002, p 220.
- (171) Davies, I. W.; Gerena, L.; Cai, D.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1145-1148.
- (172) Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3493-3496.

- (173) Singh, A.; Sahay, N.; Pandey, D. S.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *605*, 74-81.
- (174) Tilford, C. H.; van Campen, M. G.; Shelton, R. S. *J. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2902-2906.
- (175) Kaiser, C.; Lester, B. M.; Zirkle, C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1243-1265.
- (176) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *37*, 1986.
- (177) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley and Sons, Inc.: New York, 1994.
- (178) Simon, J. W.; Collier, T. L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5157.
- (179) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350.
- (180) Gozzi, P. G.; Zimmermann, N.; Hilgraf, R.; Schaffner, S.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 450.
- (181) Takahashi, H.; Sakuraba, S.; Takeda, H.; Achiwa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5876-5878.
- (182) Ohkuma, T.; Ooka, S.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675-2676.
- (183) Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051-1089.
- (184) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045-2061.
- (185) Meerwein, H.; Schmidt, R. *Liebigs Ann. chem.* **1925**, *444*, 221.
- (186) Verley, A. *Bull. Soc. Fr.* **1925**, *37*, 537.
- (187) Ponndorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138-143.
- (188) Oppenauer, R. V. *Rec. Trav. Pays-Bas.* **1937**, *56*, 137.
- (189) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J. E. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2955-2961.
- (190) Gladiali, S.; Pinna, L.; Delogu, G.; De Martin, S.; Zassinovich, G.; Mestroni, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 635-648.
- (191) Jiang, Y.; Jiang, Q.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3817-3818.
- (192) Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagné, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800-9801.
- (193) Hu, X.; Kellogg, R. M. *Rec. Trav. Pays-Bas.* **1996**, *115*, 410.
- (194) Krohn, K.; Knauer, B. *Rec. Trav. Pays-Bas.* **1996**, *115*, 140.
- (195) Knauer, B.; Krohn, K. *Liebigs Ann.* **1995**, 677-683.
- (196) Gamez, P.; Fache, F.; Mangeney, P.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6897-6898.
- (197) Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705-718.
- (198) Bernard, M.; Guiral, V.; Delbecq, F.; Fache, F.; Sautet, P.; Lemaire, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1441-1446.

- (199) Halle, R.; Breheret, A.; Schulz, E.; Pinel, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2101.
- (200) Gamez, P.; Dunjic, B.; Lemaire, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5196-5197.
- (201) Touchard, D.; Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2275-2278.
- (202) Schwinck, L.; Ireland, T.; Püntener, K.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1143-1163.
- (203) Inoue, S.; Nomura, K.; Hashiguchi, S.; Noyori, R.; Izawa, Y. *Chem. Lett.* **1997**, 957-958.
- (204) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.
- (205) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.
- (206) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
- (207) Haack, K.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285-288.
- (208) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739.
- (209) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466-1478.
- (210) Yamakawa, M.; Yamada, I.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818-2821.
- (211) Mashima, K.; Abe, T.; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1199-1200.
- (212) Mashima, K.; Abe, T.; Tani, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1201-1202.
- (213) Murata, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2186-2187.
- (214) Halle, R.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Synlett* **1997**, 1257.
- (215) Bayston, D. J.; Travers, C. B.; Polywka, M. E. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2015-2018.
- (216) Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1996**, 233-234.
- (217) Alonso, D. A.; Guijarro, D.; Pinho, P.; Temme, O.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2749-2751.
- (218) Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Bonnet, M. C.; Breuzard, J. A. J.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *659*, 186-195.
- (219) Debono, N.; Besson, M.; Pinel, C.; Djakovitch, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2235-2238.
- (220) Hannedouche, J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 986-987.

- (221) Chen, Y.; Wu, T.; Deng, J.; Liu, H.; Jiang, Q.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2001**, 1488-1489.
- (222) Éll, A. H.; Johnson, J. B.; Bäckvall, J. E. *Chem. Commun.* **2003**, 1652-1653.
- (223) Faller, J. W.; Lavoie, A. R. *Organometallics* **2001**, *20*, 5245-5247.
- (224) Poyatos, M.; Mata, J. A.; Falomir, E.; Crabtree, R. H.; Peris, E. *Organometallics* **2003**, *22*, 1110-1114.
- (225) Brunner, H.; Henning, F.; Weber, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 37-42.
- (226) Zhou, Y.; Tang, F.; Xu, H.; Wu, X.; Ma, J.; Zhou, Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 469-473.
- (227) Sterk, D.; Stephan, M. S.; Mohar, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2605-2608.
- (228) Chen, Y.; Wu, T.; Deng, J.; Liu, H.; Cui, X.; Zhu, J.; Jiang, Y.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5301-5306.
- (229) Mas-Marzá, E.; Poyatos, M.; Sanaú, M.; Peris, E. *Organometallics* **2004**, *23*, 323-325.
- (230) Cuervo, D.; Gamasa, M. P.; Gimeno, J. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 425-432.
- (231) Carmona, D.; Lamata, M. P.; Oro, L. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2239-2251.
- (232) Liu, P. N.; Chen, Y. C.; Li, X. Q.; Tu, Y. Q.; Deng, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2481-2485.
- (233) Bianchi, M.; Matteoli, U.; Menchi, G.; Frediani, P.; Pratesi, S.; Piacenti, F.; Botteghi, C. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *198*, 73-80.
- (234) Spogliarich, R.; Kaspar, J.; Graziani, M.; Morandini, F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *306*, 407-412.
- (235) Krause, H. W.; Bhatnagar, A. K. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, 265-267.
- (236) Genêt, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Pinel, C. *Synlett* **1993**, 478-480.
- (237) Barbaro, P.; Bianchini, C.; Togni, A. *Organometallics* **1997**, *16*, 3004-3014.
- (238) Langer, T.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381-1384.
- (239) Sammakia, T.; Strangeland, E. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6104-6105.
- (240) Jiang, Y.; Jiang, Q.; Zhu, G.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 215-218.
- (241) Gao, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 1087-1089.
- (242) Cadierno, V.; Crochet, P.; García-Álvarez, J.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *663*, 32-39.
- (243) Cadierno, V.; Crochet, P.; Díez, J.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J. *Organometallics* **2004**, *23*, 4836-4845.
- (244) Braunstein, P.; Graiff, C.; Naud, F.; Pfaltz, A.; Tiripicchio, A. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4468-4475.
- (245) Ghebreyessus, K. Y.; Nelson, J. H. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *669*, 48-56.



- (246) Dai, H.; Hu, X.; Chen, H.; Bai, C.; Zheng, C. *J. Mol. Catal., A: Chem.* **2004**, *209*, 19-22.
- (247) Carriedo, G. A.; Crochet, P.; García Alonso, F. J.; Gimeno, J.; Presa-Soto, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3668-3674.
- (248) Alonso, D. A.; Brandt, P.; Nordin, S. J. M.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580-9588.
- (249) Johnson, J. B.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7681-7684.
- (250) Brandt, P.; Roth, P.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4885-4890.
- (251) Pàmies, O.; Bäckvall, J. E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052-5058.
- (252) Rautenstrauch, V.; Hoang-Cong, X.; Churlaud, R.; Abdur-Rashid, K.; Morris, R. H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4954-4967.
- (253) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944.
- (254) Bäckvall, J. E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105-111.
- (255) Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201-2237.
- (256) de Graauw, C. F.; Peters, J. A.; van Bekkum, H.; Huskens, J. *Synthesis* **1994**, 1007-1017.
- (257) Moulton, W. N.; Van Atta, R. E.; Ruch, R. R. *J. Org. Chem.* **1960**, *26*, 290.
- (258) Schiner, V. J.; Wittaker, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 394-398.
- (259) Hach, V. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 293-299.
- (260) Morton, D.; Cole-Hamilton, D. J.; Utuk, I. D.; Paneque-Sosa, M.; Lopez-Poveda, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 489-495.
- (261) Chowdhury, R. L.; Bäckvall, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *1991*, 1063-1064.
- (262) Sasson, Y.; Blum, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 1887.
- (263) Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; van Loon, A. M.; de Vries, J. G.; Schoemaker, H. E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2335-2341.
- (264) Eveaeree, K.; Bulliard, M.; Brusse, J.; van der Gen, A.; Nowogrocki, G.; Carpentier, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 275.
- (265) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466-1478.
- (266) Kenny, J. A.; Versluis, K.; Heck, A. J. R.; Walsgrove, T.; Wills, M. *Chem. Commun.* **2000**, 99-100.
- (267) Angurell, I.; Muller, G.; Rocamora, M.; Rossell, O.; Seco, M. *Dalton Trans.* **2004**, 2450-2457.

