

“Lligands hemilàbils en la reacció de Pauson-Khand  
intermolecular i asimètrica”

**Jordi Solà i Oller**

Departament de Química Orgànica

Programa de doctorat: Química Orgànica–Bienni 2002-2004

Director de tesi: Xavier Verdaguer i Espauella

# Capítol 2

---

## Antecedents

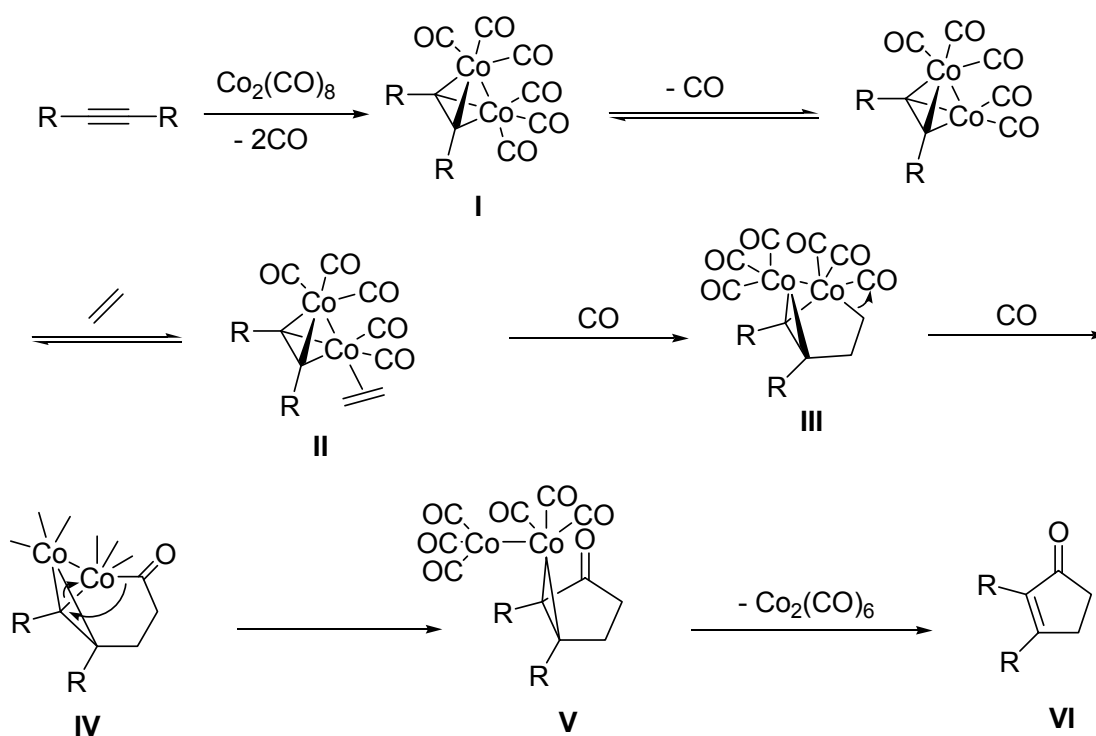
<b>2.1 Mecanisme.....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Reactivitat: condicions experimentals i ús d'additius.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 Reacció intermolecular .....</b>	<b>15</b>
<b>2.4 Reacció intramolecular .....</b>	<b>20</b>
<b>2.5 Versions asimètriques .....</b>	<b>23</b>
<b>2.6 Versions catalítiques.....</b>	<b>30</b>
<b>2.7 Versions amb altres metalls.....</b>	<b>32</b>



## 2.1 Mecanisme

El mecanisme de la reacció de Pauson-Khand fou originalment proposat per Magnus<sup>1</sup> a ran dels seus estudis de ciclació durant la síntesi de la ( $\pm$ )-coriolina. Aquest mecanisme ha estat posteriorment confirmat per diferents estudis teòrics, com són els realitzats per Nakamura,<sup>2</sup> Vázquez<sup>3</sup> i Gimbert.<sup>4</sup> Tal com s'ha dit anteriorment, la reacció comença amb la formació del complex de cobalt de l'alquí, d'estructura tetraèdrica **I**. Aquest complex consisteix en un clúster on els dos àtoms de cobalt i els dos àtoms de carboni de l'alquí ocupen els vèrtex del tetràedre. Aquesta espècie es pot aïllar en la majoria de casos i s'obtenen productes d'un color vermell intens.

**Esquema 2.1.** Mecanisme de la reacció de Pauson-Khand proposat per Magnus.



La pèrdua d'un lligand CO en el complex **I** deixa una vacant de coordinació que és ocupada per l'olefina per donar lloc al complex **II**; aquest pas és totalment reversible. A continuació, es produeix la inserció 1,2 de l'olefina. Aquesta inserció es produeix per la mateixa cara complexada amb l'anterior enllaç  $\pi$ , situant-se entre l'enllaç C-Co menys impedit del tetràedre que formaven els dos àtoms de Co i l'alquí. La inserció

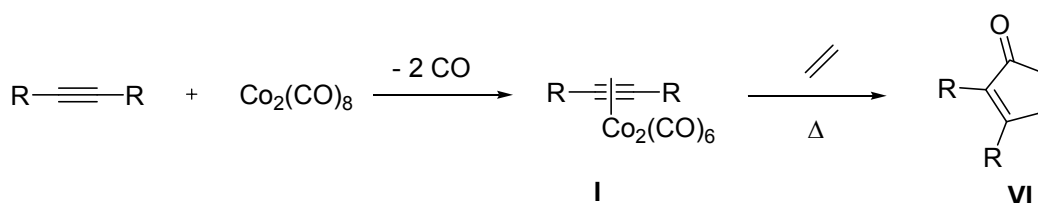
implica la coordinació d'una nova molècula de CO formant, d'aquesta manera, el cobaltacicle **III**. És en aquesta etapa on es forma l'enllaç C-C i, per tant, és el punt on queda determinada la regioquímica i l'estereoquímica del producte final. La coordinació d'una nova molècula de CO forma el complex acil **IV** el qual, per extrusió d'un fragment  $\text{Co}(\text{CO})_3$ , dóna lloc al cobaltaciclopropè **V**. Finalment es forma la ciclopentenona **VI** per eliminació reductiva de  $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ .

Aquest mecanisme ha servit de base per explicar la majoria dels resultats experimentals i, per explicar el comportament de la reacció de Pauson-Khand, ens hi referirem sovint.

## **2.2 Reactivitat: condicions experimentals i ús d'additius**

L'activació tèrmica és el mètode més emprat per a dur a terme la cicloaddició de Pauson-Khand. El primer pas sempre és la formació del complex hexacarbonílic de l'alquí **I** (vegeu esquemes 2.1 i 2.2). Aquesta reacció entre l'acetilè i el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  es sol dur a terme en dissolvents hidrocarbonats (benzè, toluè, hexà, etc.), a temperatura ambient, i en el seu transcurs s'allibera monòxid de carboni. Tot i que aquest complex sovint es pot aïllar amb facilitat i bons rendiments, en la majoria de casos és innecessari, ja que la reacció es pot fer *in situ*. Un cop format el complex, només cal fer-lo reaccionar amb un equivalent o més (sovint un excés) de l'alquè i escalfar (esquema 2.2).

**Esquema 2.2.** Reacció de Pauson-Khand.



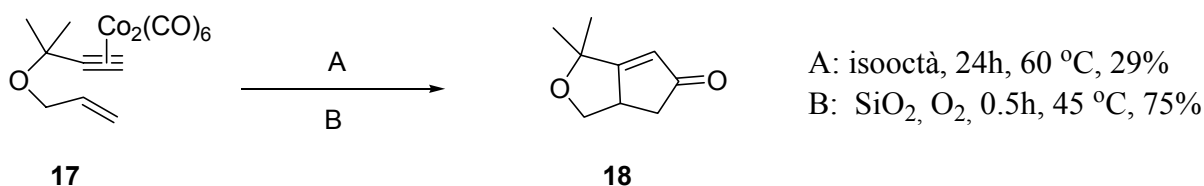
La versió anàloga intramolecular (la ciclació del complex hexacarbonílic d'un ení) també ha estat àmpliament estudiada i ha donat lloc a diverses aplicacions en síntesi. La reacció intramolecular requereix habitualment condicions més suaus i ofereix millors rendiments que la intermolecular.

Per tal de millorar els rendiments i realitzar la cicloadició en condicions més suaus, s'ha descrit un ampli ventall d'additius que acceleren la reacció i que es presenten a continuació.

### 2.2.1 Adsorció sobre sílica i alúmina

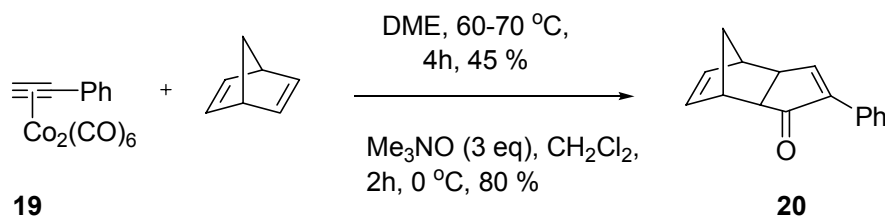
Un dels primers intents per tal de millorar la reactivitat fou descrit per Smit.<sup>5</sup> Quan s'adsorbeix el complex de cobalt de l'alquí **17** sobre sílica, i portant a terme la reacció en absència de dissolvent, el rendiment i la velocitat de reacció augmenten espectacularment (esquema 2.3). Tot i que aquesta metòdica es pot emprar en la versió intermolecular de la reacció, els millors resultats s'obtenen en la ciclacions intramoleculares.

**Esquema 2.3.** Reacció de PK sobre SiO<sub>2</sub>.

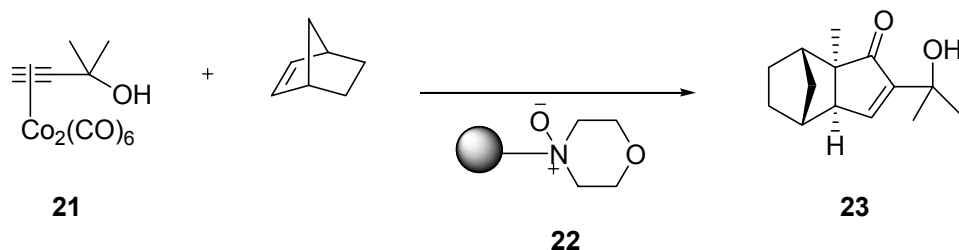


### 2.2.2 Òxids d'amina i fosfina

La creació d'una vacant de coordinació en el complex de dicobalt hexacarbonil de l'alquí que permeti la posterior coordinació de l'olefina, és un procés fortament endotèrmic. Per tant, afavorir aquest intercanvi de lligand suposa accelerar la reacció. Pauson observà que l'òxid de tributilfosfina augmenta, de forma general, els rendiments de les ciclacions intermoleculares (en les intramoleculares no s'observa cap millora). Més tard, Schreiber,<sup>6</sup> Krafft<sup>7</sup> i Chung<sup>8</sup> descrigueren l'acceleració de la reacció mitjançant l'ús d'òxids d'amina, d'aplicabilitat més general (Esquema 2.4). Els òxids més emprats són els d'*N*-metilmorfolina (NMO), introduït per Schreiber, i l'òxid de trimetilamina (TMANO), introduït per Chung.

**Esquema 2.4.** Acceleració per òxids d'amina.

L'efecte accelerant tant dels òxids d'amina com dels de fosfina és degut, probablement, a l'oxidació d'una molècula de CO a CO<sub>2</sub>, fet que provoca l'aparició de vacants de coordinació en el clúster de cobalt que poden ser ocupades per l'olefina. La reacció es sol realitzar en diclorometà a temperatura ambient. Cal treballar en atmosfera de nitrogen o oxigen, ja que si s'empra atmosfera de CO aquest redueix l'òxid d'amina. Usualment s'empren entre tres i sis equivalents de l'òxid i els rendiments solen ser superiors al 80%. Recentment, Kerr<sup>9</sup> ha desenvolupat un òxid de morfolina ancorat a resina (**22**) que permet la seva reutilització fins a 5 vegades sense pèrdua significant de rendiment. L'òxid es regenera per oxidació amb el reactiu de Davis (Taula 2.1).

**Taula 2.1.** Reacció de Pauson-Khand accelerada per òxid d'amina ancorat a resina.

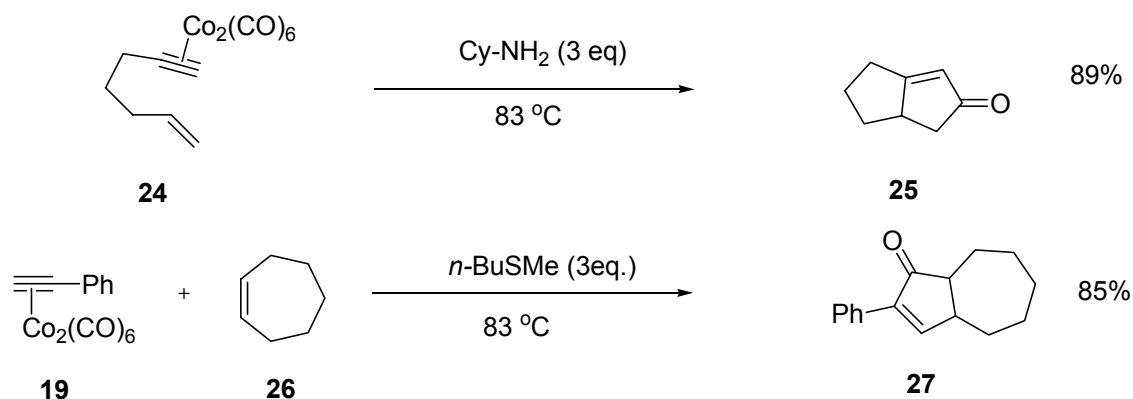
Reacció	1	2	3	4	5
Temps (min)	30	30	30	30	30
Rendiment (%)	91	72	77	74	86

### 2.2.3 Bases de Lewis i solvents electrodonadors

S'ha postulat que la reacció de Pauson-Khand es veu també accelerada per l'ús de bases de Lewis. Es creu que aquestes actuen com a lligands substituïts del CO facilitant l'intercanvi posterior per l'olefina i estabilitzant els intermedis. Recentment, però, Green,<sup>10</sup> en un estudi teòric, ha postulat que el seu paper accelerant no es troba tant en la

facilitació de la creació d'una vacant de coordinació, sinó en el fet que confereix irreversibilitat en la coordinació de l'olefina. En qualsevol cas, s'han descrit amb aquest objectiu reaccions en acetonitril o DME.<sup>11</sup> De la mateixa manera es poden emprar DMSO,<sup>12</sup> ciclohexilamina<sup>13-15</sup> i diversos sulfurs<sup>16</sup> com a additius (esquema 2.5).

**Esquema 2.5.** Ús de bases de Lewis en la reacció de PK.



## 2.3 Reacció intermolecular

### 2.3.1 Alquens: rang d'aplicabilitat

La reactivitat de l'alquè és una de les limitacions més grans en la reacció de Pauson-Khand. Les olefines cícliques i tensionades com norbornè, norbornadiè i els ciclobutens reaccionen tèrmicament amb relativa facilitat. Altres olefines menys reactives com ara ciclopentens i ciclohexens requereixen condicions de reacció més dràstiques,<sup>17</sup> amb temperatures força elevades, que pocs grups funcionals poden suportar. Els rendiments amb olefines poc reactives són força baixos.

L'augment de la congestió estèrica sobre l'alquè també fa disminuir els rendiments. Tot i això s'han ciclat amb èxit alquens tensionats di i trisubstituïts. Per contra els alquens no tensionats accepten com a màxim un parell de substituents a l'hora de realitzar la reacció. D'altra banda, si l'olefina és conjugada, s'obtenen també sistemes diènics per un acoblament alquè-alquí sense inserció de CO.<sup>18</sup>

Recentment Milet, Gimbert<sup>19</sup> i col·laboradors han relacionat la reactivitat dels alquens amb la retrodonació dels electrons dels orbitals d de l'àtom de cobalt sobre els orbitals



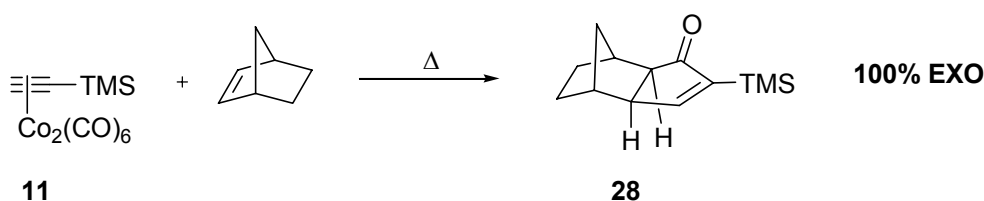
$\pi^*$  de l'alquè. A més retrodonació més reactivitat ja que baixa l'energia de l'orbital LUMO de l'alquè i es produeix una millor interpenetració amb l'orbital HOMO del complex de  $\text{Co}_2(\text{CO})_5$  de l'alquí i aquesta interacció és clau en la formació del nou enllaç C-C.

### 2.3.2 Estereoselectivitat respecte a l'alquè

Dins el comportament dels dobles enllaços podem destacar dos fenòmens:

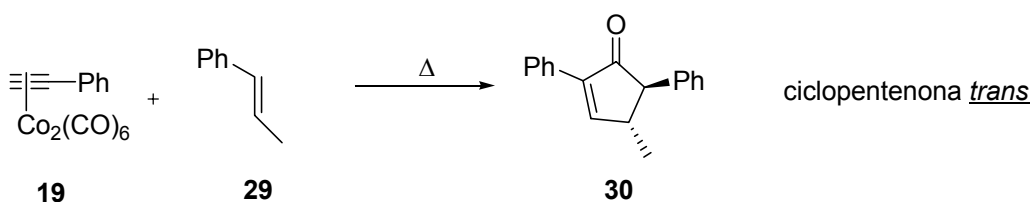
- Les olefines tendeixen a coordinar-se per la cara menys impedida: la reacció d'un complex de dicobalt hexacarbonil amb norbornè transcorre majoritàriament per la cara més assequible de l'enllaç  $\pi$ , és a dir, per la cara *EXO* (esquema 2.6).

**Esquema 2.6.** Estereoselectivitat en la reacció.



- La reacció és estereoespecífica respecte a l'olefina: l'enona resultant de la ciclació manté intacta l'estereoquímica original de l'alquè. D'aquesta manera, olefines *E* conduiran a l'obtenció de ciclopentenones on els substituents es disposaran de forma *trans* mentre que olefines *Z* conduiran a ciclopentenones amb la disposició dels substituents *cis* (esquema 2.7).

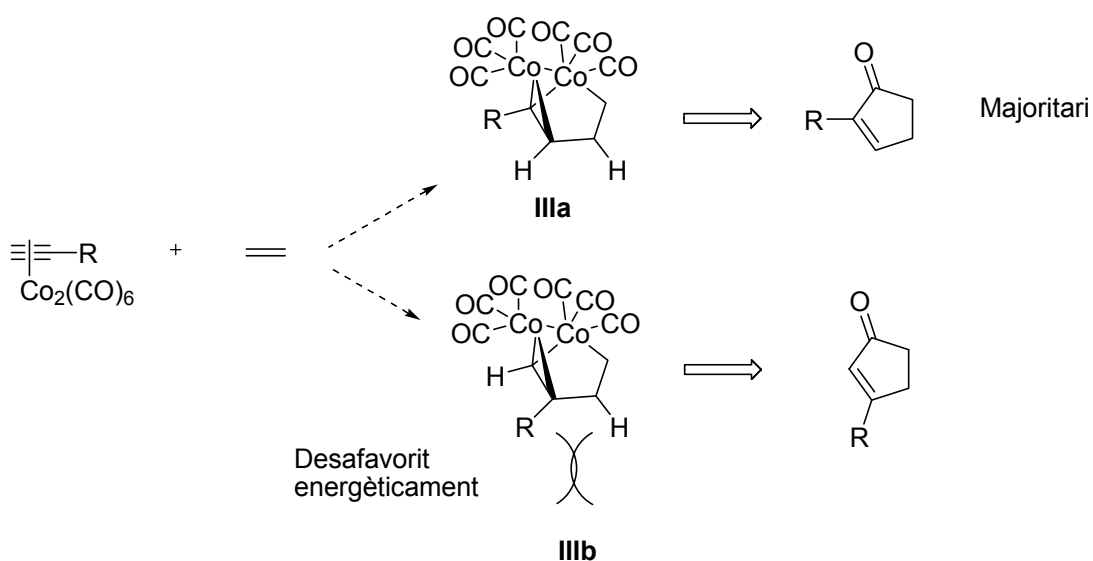
**Esquema 2.7.** Estereoespecificitat respecte a l'alquè.



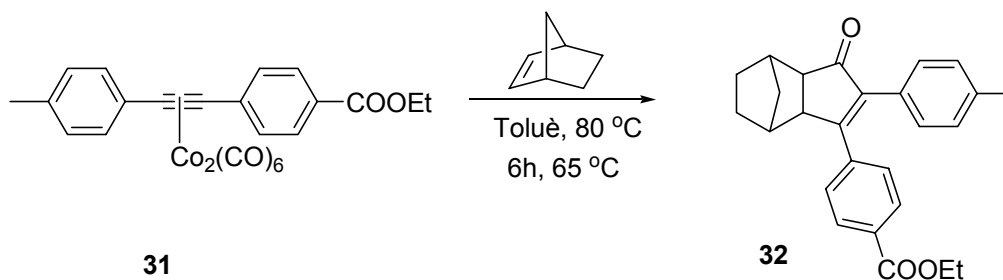
### 2.3.3 Regioselectivitat respecte l'alquí

Els acetilens terminals proporcionen únicament productes amb substitució en  $\alpha$  al carbonil de la ciclopentenona. En els alquins interns, el grup més voluminós es situarà preferiblement en la posició adjacent al carbonil. S'obté major regioselectivitat com més diferència de volum hi ha entre els dos substituents del triple enllaç. Aquest fenomen es deu a les interaccions estèriques existents en l'intermedi **III**. És més favorable la formació del cobaltacicle **IIIa** que la del **IIIb**, ja que les repulsions que afecten al grup R són majors en el segon cas. Això provoca que l'energia de **IIIa** i del seu corresponent estat de transició siguin menors, fet que condueix a la formació de la ciclopentenona amb el grup R en la posició  $\alpha$  del carbonil (esquema 2.8).

**Esquema 2.8.** Regioselectivitat respecte a l'alquí.

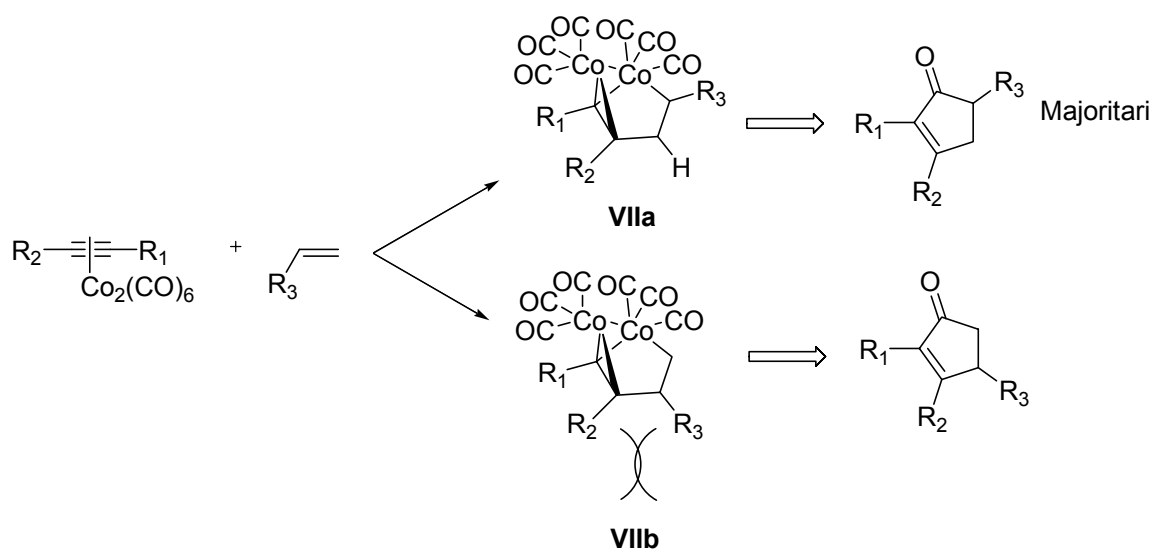


La regioselectivitat de la reacció també es veu governada en alguns casos per la polarització de l'alquí. Greene, Gimbert i col·laboradors van demostrar que en alquins interns amb un substituent electrodonador i un d'electroacceptor, el substituent donador es situa en  $\alpha$  del carbonil (esquema 2.9).<sup>20</sup>

**Esquema 2.9.** Regioselectivitat en alquins polaritzats.

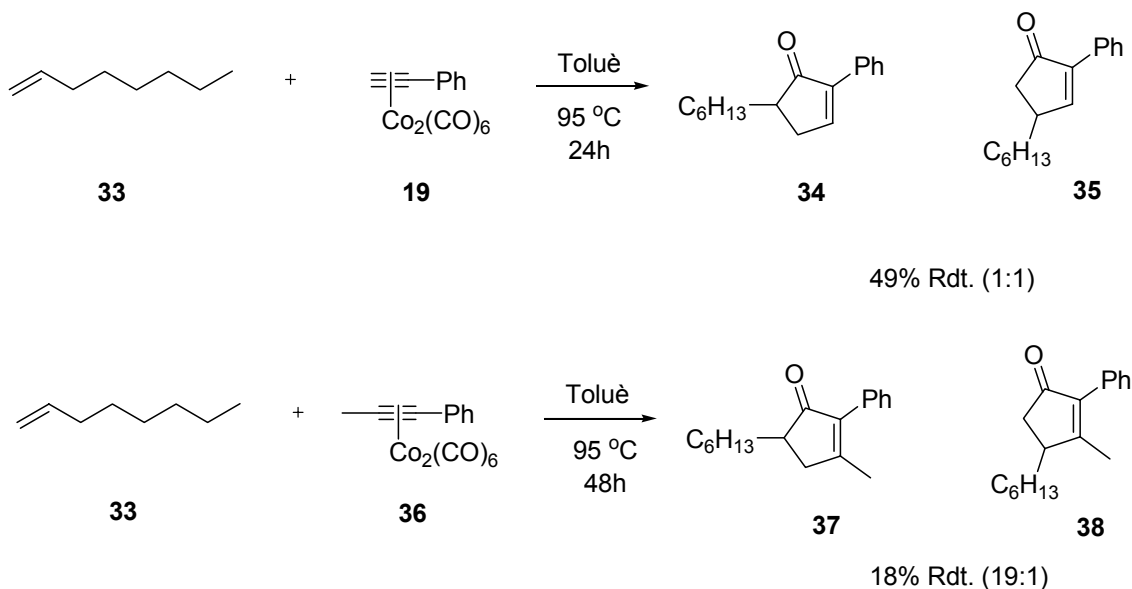
### 2.3.4 Regioselectivitat respecte a l'alquè

La regioselectivitat respecte a l'olefina és més complexa que no pas respecte a l'acetilè. En ella hi conflueixen factors estèrics i electrònics. En general, els grups aril o vinil tendeixen a situar-se en  $\alpha$  de carbonil. Per explicar el comportament degut a efectes purament estèrics es pot emprar un raonament similar al de l'anterior cas. Si es fixa la regioquímica de l'alquí de manera que el substituent més voluminós  $R_1$  es trobi en  $\alpha$  de carbonil, l'alquè es disposarà de manera que les interaccions entre els grups  $R_2$  de l'alquí i  $R_3$  de l'olefina siguin mínimes. La regioselectivitat serà més elevada com més voluminós sigui el grup  $R_2$  del triple enllaç.

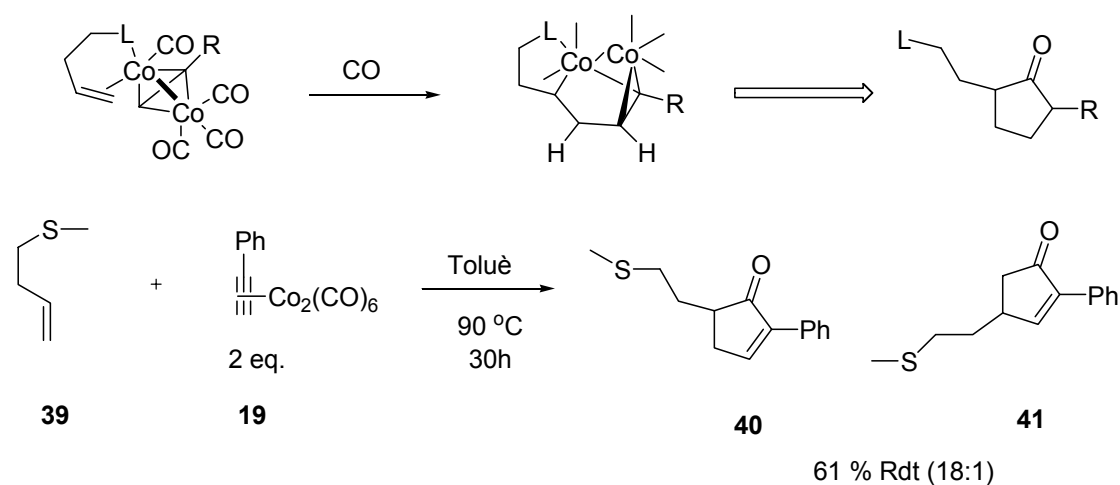
**Esquema 2.10.** Regioselectivitat respecte a l'alquè.

Especialment il·lustratiu és l'exemple que es mostra a l'esquema 2.11. Quan  $R_2 = H$ , en els acetilens terminals, la repulsió estèrica entre  $R_2$  i  $R_3$  no és prou gran i no s'observa selectivitat. En augmentar la repulsió entre ambdós grups, s'obté una ciclació més selectiva.<sup>21</sup>

**Esquema 2.11** Regioselectivitat respecte l'alquè: dependència del volum de l'alquí.



Per superar el problema que representa la regioselectivitat respecte a l'alquè, Krafft<sup>22</sup> va emprar olefines que contenen un heteroàtom (O, S, N) amb un parell d'electrons no enllaçants, en posició homoal·lilica. Aquests heteroàtoms es poden coordinar al cobalt dirigint, així, la regioquímica del procés (esquema 2.12). Per tal que aquesta aproximació funcioni, és molt important la distància entre l'heteroàtom i el doble enllaç. Estructuralment la distància òptima és una agrupació  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

**Esquema 2.12.** Reacció de Pauson-Khand dirigida per coordinació del substrat.

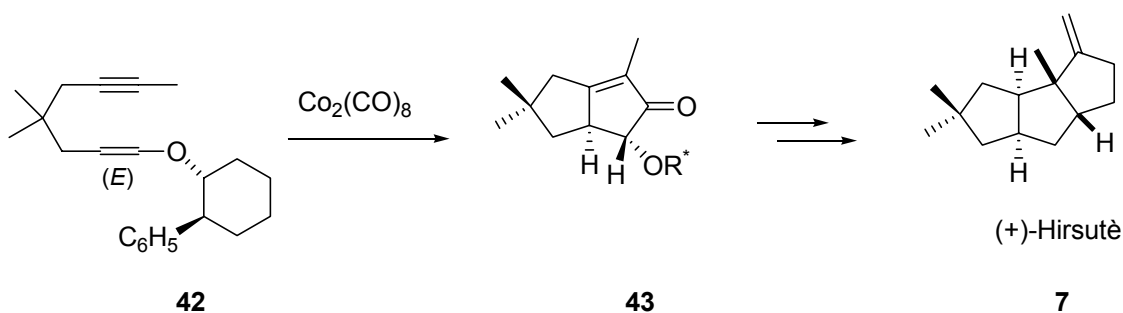
## 2.4 Reacció intramolecular

### 2.4.1 Característiques

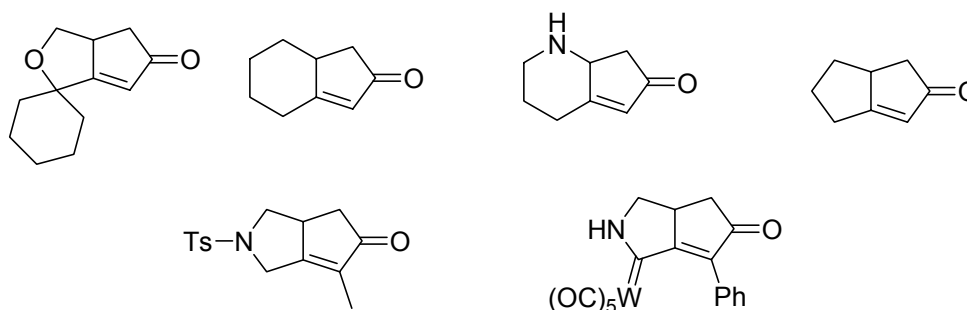
La reacció intramolecular presenta diferents avantatges respecte a la versió intermolecular que es poden resumir en els punts següents:

- Condicions de reacció més suaus i rendiments elevats.
- Eludeix el problema de la regioselectivitat, ja que aquesta vindrà determinada per l'estructura del substrat.
- Diastereoselectivitats molt elevades.
- Creació, en una sola etapa, de dos nous cicles en el sistema.

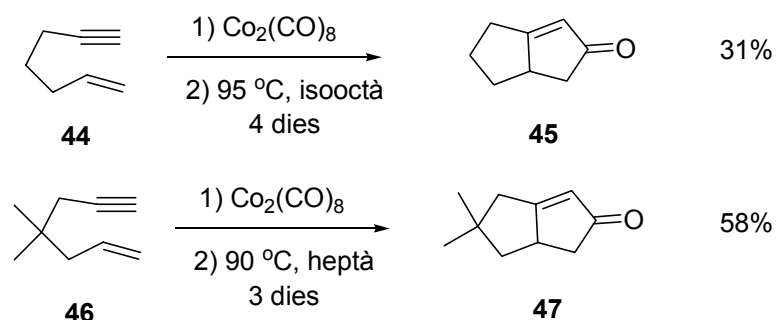
Aquest darrer punt és molt rellevant a l'hora de realitzar síntesis de sistemes policíclics condensats, ja que es pot aconseguir la síntesi de molècules de gran complexitat estructural. Un exemple n'és la síntesi del (+)-Hirsutè (esquema 2.13).<sup>23</sup>

**Esquema 2.13.** Síntesi del (+)-Hirsutè per reacció de PK intramolecular.

Mitjançant aquesta reacció es pot preparar un gran nombre d'estructures bicícliques. S'han documentat ciclacions d'enins de cadena carbonada,<sup>24, 25</sup> d'enins que contenen un heteroàtom pont entre l'alquí i l'alquè,<sup>6, 26, 27</sup> precursors de sistemes espirànics<sup>28</sup> i fins i tot enins que contenen carbens de Fisher<sup>29</sup> (Fig. 2.1). Aquesta varietat contrasta amb la gran restricció existent pel que fa a la distància entre el doble i el triple enllaç. Tan sols ciclaven amb bons rendiments enins que continguin tres o quatre baules i que, per tant, donin lloc a sistemes biciclo[3.3.0]octànics o biciclo[4.3.0]nonànics. La resta de sistemes o bé no reaccionen o bé ho fan amb dificultat.

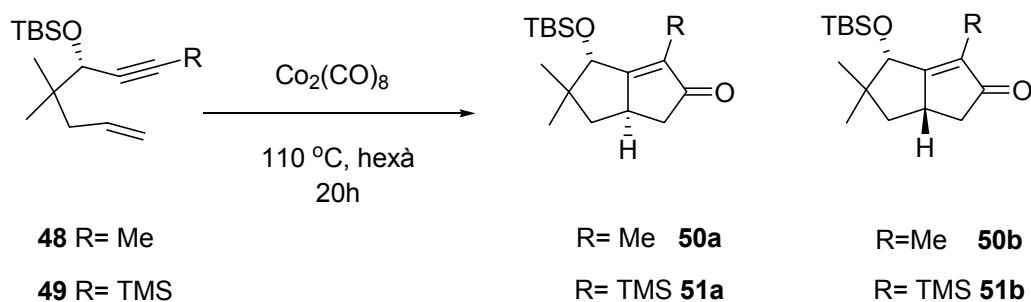
**Fig. 2.1.** Estructures bicícliques obtingudes per reacció de PK.

Una altra característica important en les reaccions intramoleculars és l'efecte dels substituents en la posició C4 de l'ení (C7 de la biciclooctenona). Un grup *gem*-dimetil provoca un acostament conformational entre l'alquè i el complex de l'alquí (efecte Thorpe-Ingold).<sup>30</sup> Aquest grup comporta un augment dels rendiments i una disminució dels temps de reacció.<sup>25,31</sup> D'altra banda també beneficia la reacció l'existència de grups silil sobre l'acetilè (esquema 2.14).

**Esquema 2.14.** Reacció intramolecular: efecte Thorpe-Ingold.

### 2.4.2 Diastereoselectivitat

La versió intramolecular de la reacció presenta en la majoria de casos elevada diastereoselectivitat. Magnus<sup>1,32</sup> va racionalitzar aquest fet basant-se amb els resultats obtinguts en la síntesi de la coriolina. L'elevada selectivitat es resumeix en les interaccions estèriques entre el substituent del triple enllaç i l'èter en el metal·locicle intermedi (Taula 2.2).

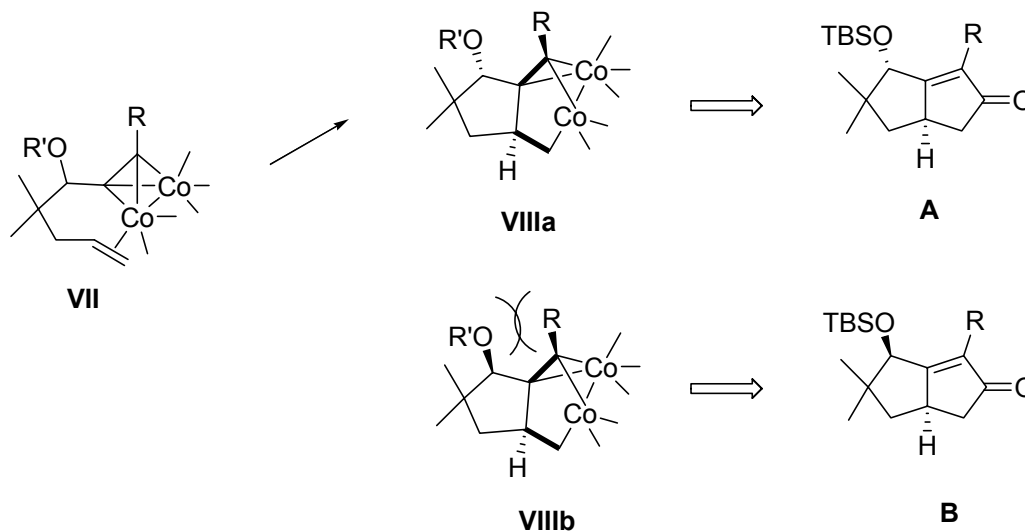
**Taula 2.2.** Diastereoselectivitat en la reacció intramolecular.

Ení	R	Rendiment	Relació (a:b)
48	Me	65%	3:1
49	TMS	80%	26:1

El complex de cobalt **VII** pot donar dos metal·locicles intermedis **VIIIa** i **VIIIb** per inserció de l'alquè en l'enllaç C-CO. En el metal·locicle **VIIIa** les repulsions entre R i OR' són mínimes, mentre que en **VIIIb** existeixen interaccions importants en la cara *endo*. És l'intermedi **VIIIa** que evoluciona cap a la biciclooctenona **A** de manera que **A**

és el producte majoritari quan el grup R és voluminós (esquema 2.15). En diverses síntesis de policicles on s'ha emprat la reacció de Pauson-Khand intramolecular (pentalè, àcid hirsútic, etc.), s'observen comportaments semblants.

**Esquema 2.15.** Diastereoselectivitat de la reacció: fonament mecanístic.



## 2.5 Versions asimètriques

Com ja s'ha comentat amb anterioritat, en la reacció de Pauson-Khand es poden arribar a formar fins a dos nous estereocentres. Per tal d'efectuar una aproximació asimètrica de la reacció, ens trobem, bàsicament, davant de quatre possibles alternatives:

- Col·locar un auxiliar quirals a l'alquè
- Col·locar un auxiliar quirals a l'alquí
- Emprar un lligand quirals sobre el complex cobalt
- Ús d'additius quirals

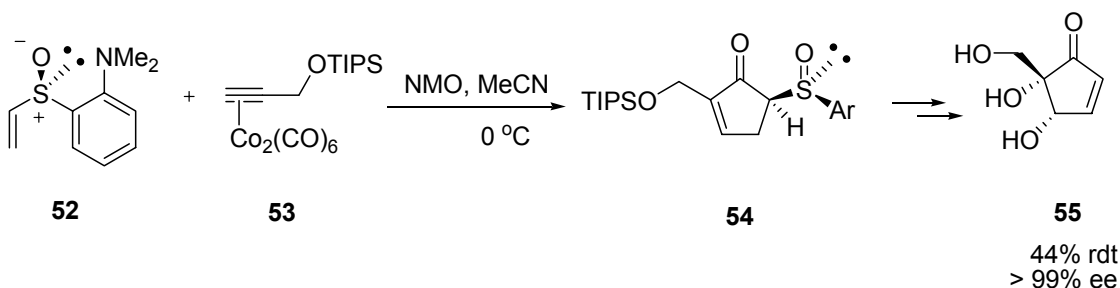
### 2.5.1 Auxiliars quirals

La majoria de reaccions de Pauson-Khand asimètriques s'ha basat en l'aproximació de l'auxiliar quirals. Per exemple Carretero<sup>33,34</sup> descriu l'ús de sulfòxids com a inductors de la quiralitat (esquema 2.16). Emprant l'arilvinilsulfòxid (*R*)-**52**, s'obté la ciclopentenona **54** amb bona diastereoselectivitat (93:7). Aquesta es pot convertir en tres passos en



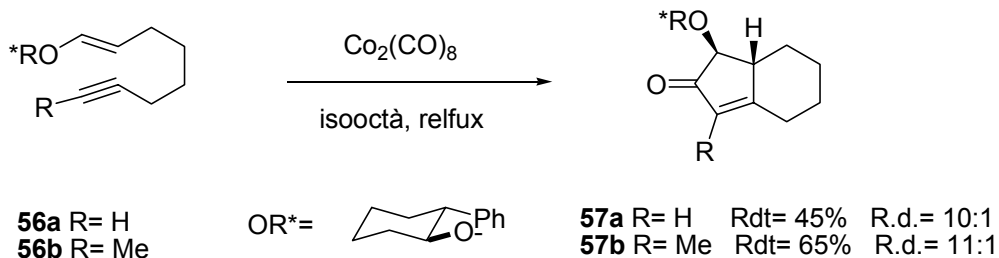
l'antibiòtic (-)-pentenomicina **55**. La coordinació del grup amino present en **52** sobre el complex de cobalt augmenta la reactivitat d'aquest tipus de substrats.

**Esquema 2.16.** Us de sulfòxids com a auxiliars quirals en l'alquè.



Altres elements quirals s'han emprat com a auxiliars. En el nostre grup, J. Castro<sup>23</sup> va estudiar la introducció de l'auxiliar en forma d'èter d'enol sobre el doble enllaç (esquema 2.17). Emprant el *trans*-2-fenilciclohexanol la diastereoselectivitat de la reacció és molt elevada i es pot arribar a adductes amb diferent configuració a C4 emprant una olefina *trans* o *cis* (esquema 2.17).

**Esquema 2.17.** Ús de *trans*-2-fenilciclohexanol com a inductor quiral.

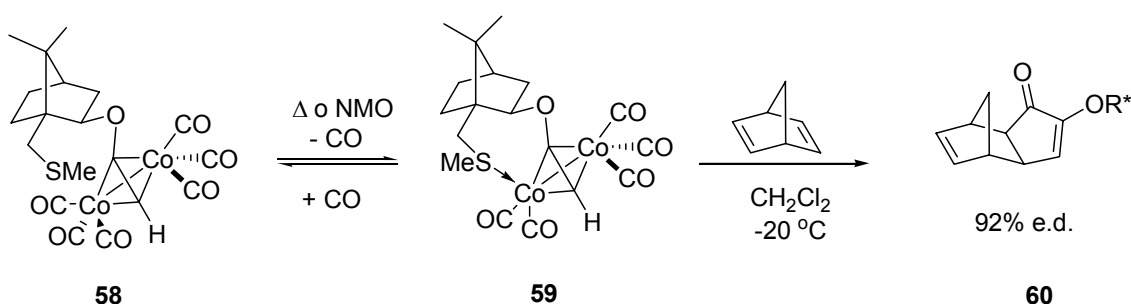


En el nostre grup de recerca s'ha descrit, també, l'ús d'aquest auxiliar unit a l'alquí, tot i que les diastereoselectivitats són més baixes.<sup>35</sup> Amb més èxit s'ha descrit l'ús d'altres inductors units al triple enllaç, com alcohols derivats de la càmfora,<sup>36</sup> sultames,<sup>37</sup> oxazolidin-2-ones<sup>38</sup> i inamines.<sup>39</sup> Tots aquests auxiliars basen el seu funcionament en interaccions estèriques.

Un nou avanç fou la introducció d'auxiliars quelants.<sup>40</sup> Aquests auxiliars contenen un heteroàtom capaç de coordinar-se al cobalt (concretament una unitat tioèter, esquema 2.18). En emprar el 10-metiltio-isborneol com a auxiliar unit a l'alquí, el sofre de l'auxiliar desplaça una molècula de CO en l'esfera de coordinació d'un dels cobalts i

forma el complex pentacarbonílic **59**. Estudis de  $^1\text{H}$ -RMN indiquen que la coordinació del tioèter és diastereoselectiva, de manera que es coordina majoritàriament a un únic àtom de cobalt. El sofre, però, és un lligand hemilàbil i això facilita l'entrada de l'olefina sobre aquest centre metàl·lic. D'aquesta manera s'obtenen elevats excessos diastereomèrics. Aquesta aproximació ha donat lloc a diversos treballs.<sup>40-45</sup>

**Esquema 2.18.** Auxiliars quelants en la reacció de PK.



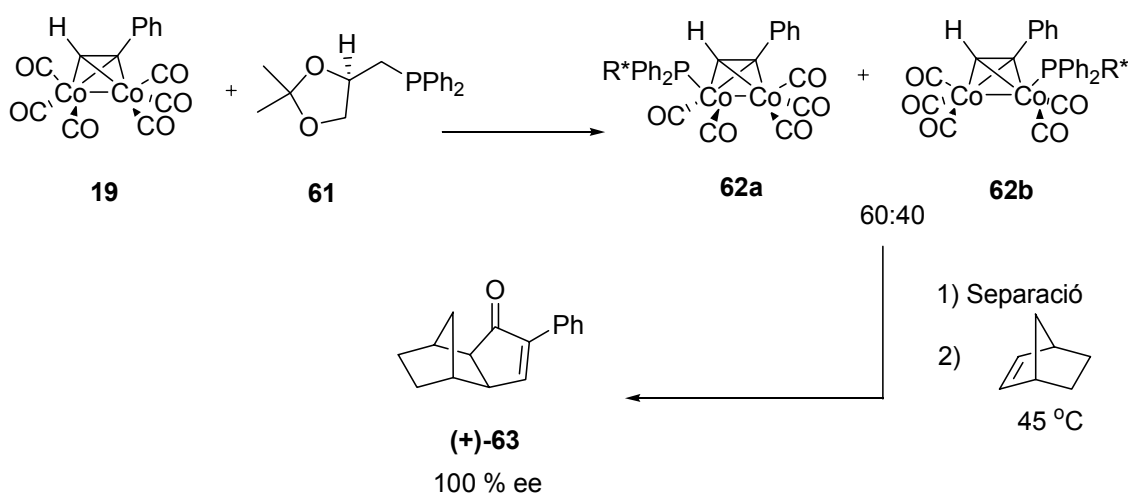
### 2.5.2 Lligands quirals

Una altra aproximació possible a l'hora d'assolir una reacció de Pauson-Khand asimètrica, és l'ús de lligands quirals sobre el clúster de cobalt. L'ús de lligands sobre el complex de cobalt presenta dos grans avantatges:

- En primer lloc hom s'estalvia les etapes d'introducció i eliminació de l'auxiliar quiral de manera que es redueixen els passos de síntesi.
- L'ús de lligands quirals podria conduir a una versió catalítica asimètrica de la reacció.

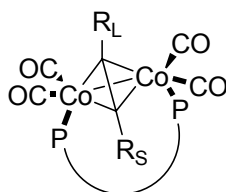
El primer intent en aquesta direcció fou realitzat per Brunner i Pauson.<sup>46</sup> En escalfar una mescla del complex de cobalt del fenilacetilè **19** amb la fosfina (*R*)-(+)-2,3-*O*-isopropilidengliceril-1-difenilfosfina (GLYPHOS) **61**, s'obté una mescla de complexos diastereomèrics **62a** i **62b** (60:40), els quals són separables per cromatografia (MPLC). Un cop separats, la reacció d'un diastereòmer amb norbornè a 45 °C proporciona la ciclopentenona **63** amb un 100% d'excés enantiomèric (esquema 2.19).

Esquema 2.19. Reacció de PK asimètrica emprant GLYPHOS.



Aquesta metodologia presenta limitacions importants: la primera és que en coordinar-se la fosfina no hi ha diferenciació entre els dos àtoms de cobalt enantiotòpics del complex proquiral de l'alquí; la selectivitat obtinguda és molt baixa. Una segona limitació és la dificultat de la separació, cosa que fa que sigui impracticable a gran escala. Finalment, si s'escalfa a temperatures de 60 °C o superiors, els complexos s'equilibren de manera que es tornen a tenir els dos diastereòmers en relació 3:2. Això implica que no es poden emprar olefines que necessitin temperatures de reacció més altes (en la majoria de casos es necessiten temperatures superiors a aquesta). Kerr<sup>47</sup> va modificar la metodologia emprant l'*N*-òxid d'*N*-metilmorfolina (NMO) que permet fer la reacció a baixes temperatures, de manera que s'evita l'equilibrament dels diastereòmers.

Per tal d'evitar l'equilibratge, S. Laschat<sup>48, 49</sup> va emprar com a lligands diverses difosfines quirals, com ara el (*R*)-BINAP, entre d'altres. Aquestes es coordinen de forma pont (*anti* basal) sobre el clúster de cobalt (cada àtom de fòsfor es coordina en un àtom de cobalt diferent, fig. 2.2).

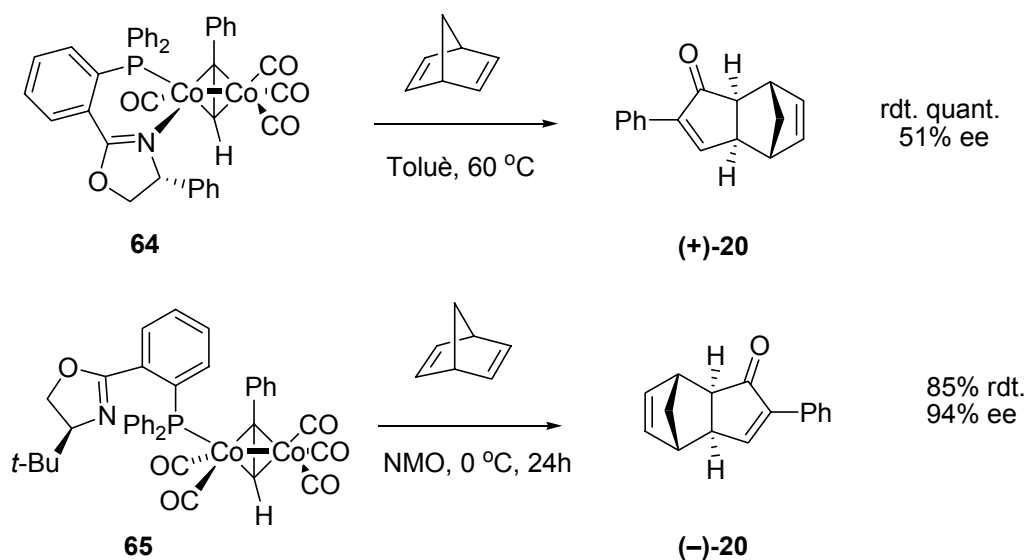
Fig. 2.2. Coordinació d'una difosfina en forma pont *anti* basal.

La coordinació de dues fosfines en forma pont, però, comporta la inactivació del complex en la reacció de PK. A causa de la major retrodonació del cobalt sobre els lligands CO, la primera etapa de descarbonilació no és possible, de manera que no té lloc la reacció. Posteriorment, Gimbert i Green<sup>50, 51</sup> van emprar lligands difosfinoamina. Situant substituents electroacceptors sobre els àtoms de fòsfor, aconseguiren que la reacció tingués lloc amb bons rendiments (superiors al 98%) però els excessos enantiomèrics obtinguts no passaren de pobres (16%). Tot i això, els excessos van augmentar fins al 38% en afegir dos equivalents de dietilfosforoamidit d'(*R*)-BINOL a la reacció.

Chung i col·laboradors<sup>52</sup> van descriure la coordinació d'un fosfit aquiral sobre un complex que tenia un derivat de mentol com a auxiliar quiral de l'acetilè. Els dos diastereòmers es separaven per cromatografia, i el complex quiral obtingut reaccionava amb bons rendiments i excessos tant en la reacció intermolecular com en la intramolecular. En la mateixa línia, Christie<sup>53</sup> emprà com a auxiliar el mentol en un complex en el qual coordinà un carbè. Els rendiments obtinguts foren excel·lents i les diastereoselectivitats força bones, però encara hi havia una parcial migració del lligand que feia disminuir l'estereoselectivitat del procés.

En el nostre grup, J. Castro<sup>54</sup> emprà fosfinooxazolines com a lligands. Depenent de l'impediment estèric dels substituents de l'oxazolina i de l'alquí s'obté un complex monodentat o quelat; de totes maneres, els complexos no quelats com **65**, donaren millor enantioselectivitat que els complexos quelats **64** (esquema 2.20).

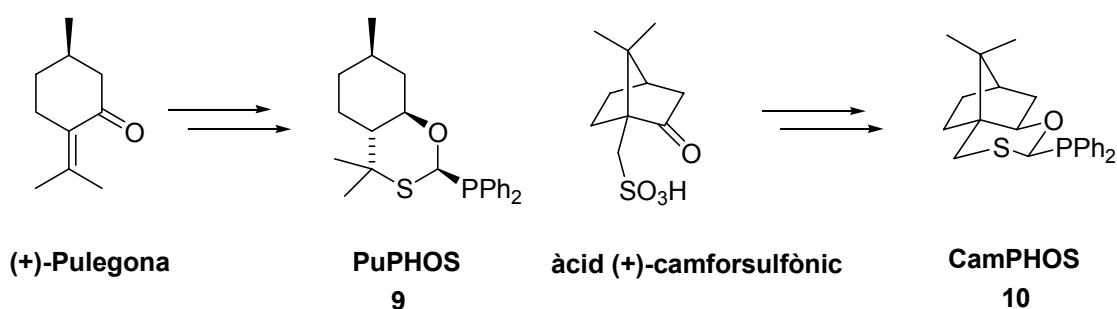
Esquema 2.20. Lligands bidentats P,N.



El grau d'epimerització de **65** és el que determina l'estereoselectivitat global de la reacció, ja que la reacció d'un diastereòmer pur és estereoespecífica.

Més tard, X. Verdaguer desenvolupà uns lligands hemilàbils (P,S) derivats de la pulegona<sup>55,56</sup> i de la càmfora<sup>57</sup> (PuPHOS **9** i CamPHOS **10**, esquema 2.21).

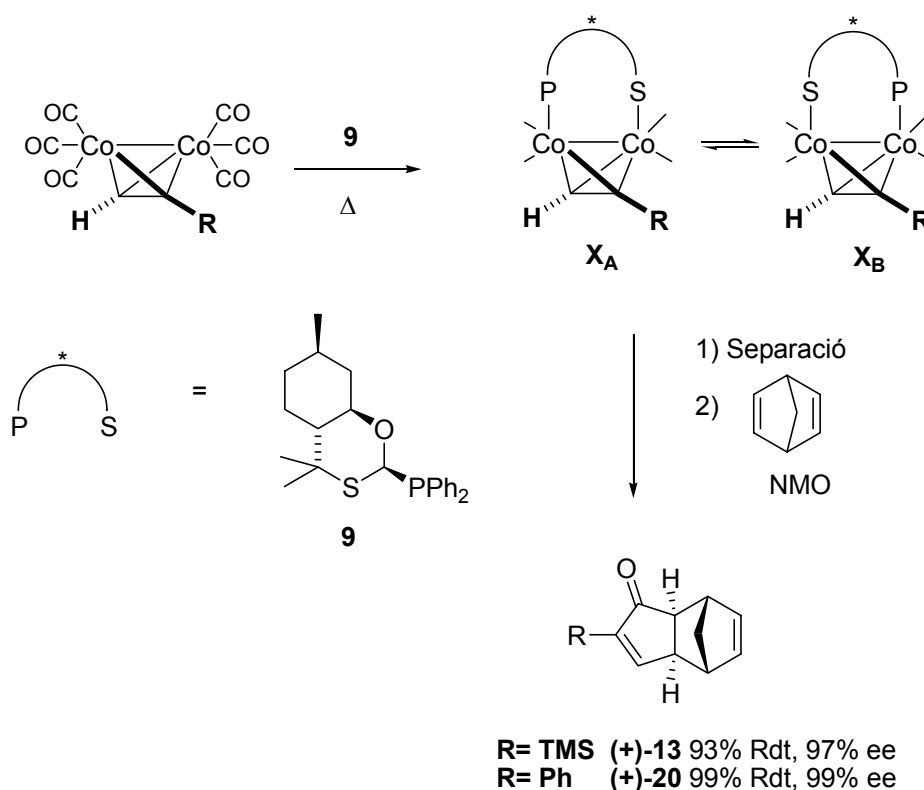
Esquema 2.21. Lligands bidentats P,S.



Aquests lligands es coordinen mitjançant el fòsfor a la posició axial d'un dels cobalts; el fòsfor, posteriorment, migra a la posició equatorial i, finalment, el sofre desplaça un lligand CO, de manera que es forma un complex on el lligand està coordinat en forma de pont (esquema 2.22). S'obtenen, així, dos diastereòmers ( $X_A/X_B$ ) en relacions que van d'1:1 fins a 20:1, depenent de les interaccions estèriques que es donin en cada cas. En el cas del PuPHOS, el diastereòmer majoritari es pot aïllar per cristal·lització, de manera que, en efectuar la ciclació en presència d'NMO a temperatura ambient,

s'obtenen excel·lents rendiments i enantioselectivitats (de fins el 99% ee) en la formació de la ciclopentenona. A més, com que la relació entre els dos complexos obtinguts és termodinàmica, un cop aïllada una fracció del complex majoritari, es poden escalfar les aigües mares de manera que s'arriba, novament, a la relació inicial i, llavors, es pot efectuar una nova cristallització. D'aquesta manera, després de quatre cicles, es pot arribar a obtenir el diastereòmer majoritari amb un 70% de rendiment.

Esquema 2.22. Lligands hemilàbils P,S en la reacció de PK.



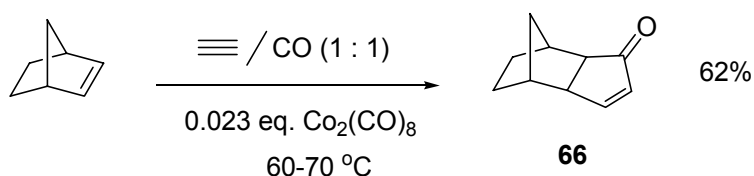
### 2.5.3 Additius quirals

Una aproximació completament diferent a la introducció d'elements quirals en forma d'auxiliars o de lligands en la reacció, és l'ús d'additius quirals, per exemple *N*-òxids d'amina quirals. Aquests poden provocar descarbonilació d'un complex de cobalt, preferentment sobre el centre de cobalt *pro-R* o el *pro-S*, i dirigeixen, així, la formació d'un enantiòmer o un altre. Diverses publicacions<sup>58-61</sup> han aparegut emprant aquesta aproximació, però els excessos obtinguts han estat, en el millor dels casos, moderats.

## 2.6 Versions catalítiques

Reduir els residus generats, així com el consum de matèria primera (que en el cas que ens ocupa es tracta de productes metàl·lics), és totalment necessari a l'hora de posar a punt una reacció a nivell industrial. En el cas de la reacció de Pauson-Khand, emprar quantitats equimolars de complex de cobalt (car i tòxic) per a reaccions a gran escala és impensable. Des del principi, la reacció de Pauson-Khand ha estat estudiada en la seva versió catalítica.<sup>62</sup> El mateix Pauson<sup>17</sup> va descriure els primers exemples de la cicloaddició catalítica emprant el dicobalt octacarbonil. En la reacció descrita, emprava olefines tensionades i precisava una aportació contínua d'acetilè.

**Esquema 2.23.** Reacció de Pauson-Khand catalítica.



Especialment al llarg dels darrers anys, s'han desenvolupat diverses metodologies amb diferents fonts de metall. En aquest apartat ens cenyirem estrictament a les versions catalítiques que usen espècies de cobalt.

Raustenstrauch<sup>63</sup> va descriure una cicloaddició catalitzada per dicobalt octacarbonil sota pressions molt altes de CO i etilè (que emprava com a olefina). S'aconseguien grans TONs però els resultats eren poc reproduïbles. Més tard, Livingstone i Pagenkov<sup>64</sup> van descriure una reacció de PK catalítica intramolecular emprant pressions de CO de només 1 bar i usant, també, dicobalt octacarbonil. Empraren tant l'activació tèrmica com la reacció fotoactivada, però remarcaren la importància de la puresa del dicobalt octacarbonil emprat a l'hora d'obtenir resultats reproduïbles.

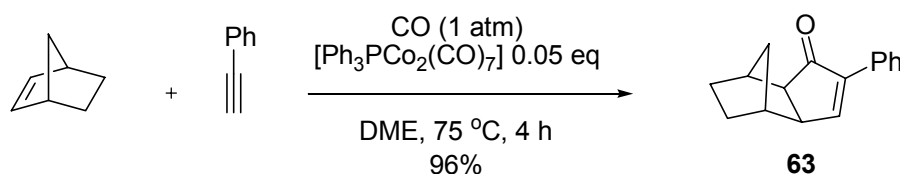
Diversos additius que actuen com a lligands s'han descrit a l'hora de millorar l'estabilitat i activitat del catalitzador. Pauson i Billington descriuen l'ús de fosfites i fosfats com a colligands en la versió estequiomètrica de la reacció.<sup>65</sup> Aquests foren

emprats en la versió catalítica per Jeong i Chung,<sup>66</sup> obtenint millors en la conversió sempre i quan s'empresin pressions més altes de 3 bar de CO.

Altres fonts més estables de cobalt han estat estudiades per diferents grups i s'han emprat en la reacció. Així Billington<sup>67</sup> va fer servir un complex d'acetilè com a catalitzador (no obstant, amb TONs molt baixos). Sugiara i Yamaguchi<sup>68</sup> usaren complexos de  $[\text{Co}_3\text{CH}(\text{CO})_9]$ . També s'ha emprat el complex de  $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$ , ja que és més estable a l'aire que el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ . Tot i que es creia que és inactiu vers la reacció de PK catalítica, Chung i Kim<sup>69</sup> en descrigueren l'ús en la reacció inter i intramolecular catalítica, ja que a altes pressions de CO s'estableix un equilibri amb el dicobalt octacarbonil. Jeong ha emprat  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ,  $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$ , i el complex de  $[\text{Co}_4(\text{CO})_{11}\{\text{P}(\text{OPh})_3\}]$  com a catalitzadors en etilè supercrític.<sup>70</sup> Més tard, Krafft i Boñaga<sup>14, 71</sup> van demostrar que el  $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$  actua com a catalitzador fins i tot a baixes pressions de CO (1 bar).

Tot i el descens de reactivitat en emprar lligands fosfina sobre el complex de l'alquí en la versió estequiomètrica, l'ús de  $(\text{PPh}_3)\text{Co}_2(\text{CO})_7$  ha demostrat ser eficaç i una de les espècies més robustes en catàlisi<sup>72</sup> (esquema 2.24). D'altra banda, el catalitzador és estable a l'aire i manté la seva activitat tot i ser emmagatzemat diversos mesos (a 4 °C).

**Esquema 2.24.** Reacció de PK catalitzada per  $(\text{PPh}_3)\text{Co}_2(\text{CO})_7$  realitzada per Gibson.



Altament, també s'han realitzat ciclacions amb el catalitzador suportat en fase sòlida, Cal destacar en aquest camp el treball de Gibson i col·laboradors, els quals empraren diferents complexos de cobalt suportats sobre resines (enllaçats mitjançant fosfines).<sup>73</sup> Els TONs, no obstant, són força baixos.

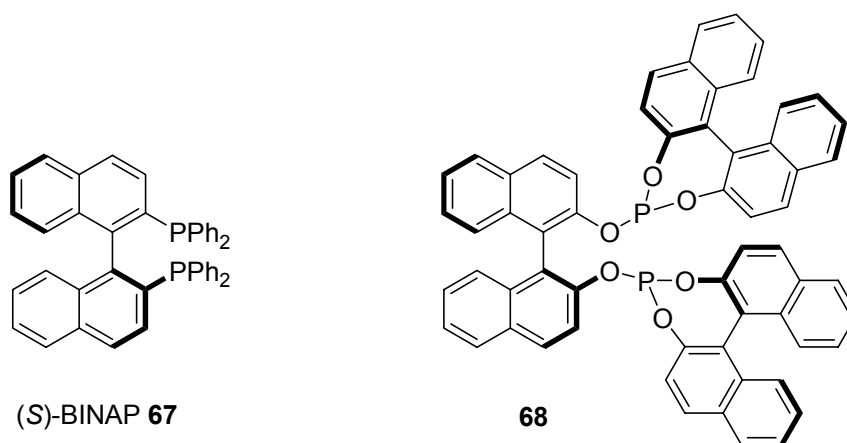
En una altra aproximació, Chung ha emprat cobalt suportat sobre sílica<sup>74</sup> o carbó actiu<sup>75</sup> sota grans pressions de CO. Més recentment ha descrit l'ús de nanopartícules



col·loïdals<sup>76</sup> a pressions moderades (5 bar) que poden ser reutilitzades diverses vegades (tot i que la càrrega de catalitzador sigui força elevada).

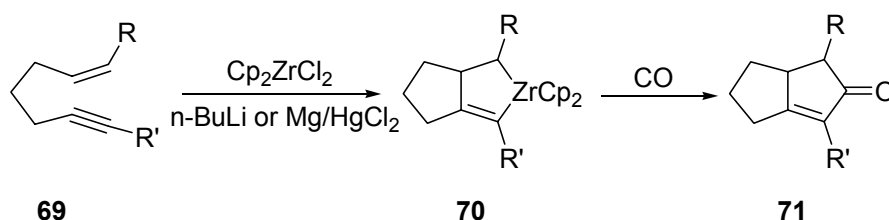
Pel que fa a les versions asimètriques de la reacció catalítica basada en cobalt, els resultats són poc prometedors. Hiroi<sup>77</sup> va emprar  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en presència de diferents difosfines quirals, com per exemple (*S*)-BINAP **67** i (*R,R*)-DIOP, com a lligands. Els rendiments són moderats però els excessos obtinguts per a la versió intramolecular arribaren al 90% (emprant el lligand **67**). En canvi, per a la versió intermolecular<sup>78</sup> els excessos no superaren el 10%. Altres grups també han publicat els seus resultats en la reacció de PK catalítica. Buchwald i Sturla<sup>79</sup> empraren el fosfit quirals **68** amb el qual aconseguiren excessos del 64% al 75%, també en la reacció intramolecular, però per només dos substrats (fig. 2.3).

**Fig. 2.3.** Lligands emprats en la reacció de PK catalítica asimètrica.

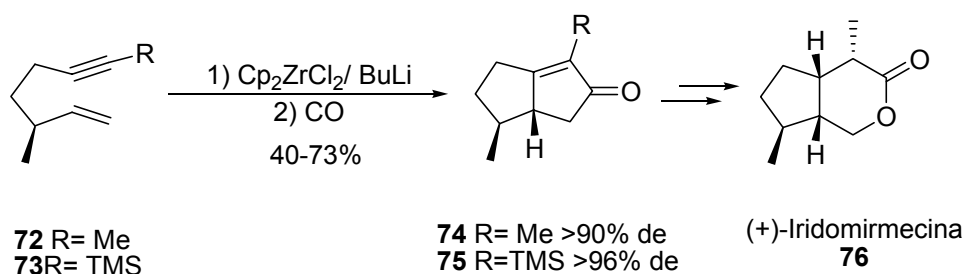


## 2.7 Versions amb altres metalls

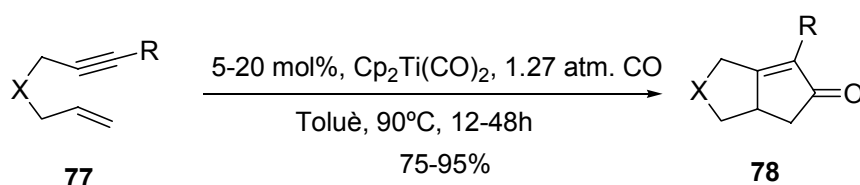
A banda dels complexos de cobalt diferents metalls de transició poden ser emprats en aquesta cicloadició. S'han descrit reaccions tipus Pauson-Khand amb complexos de Ni,<sup>80,81</sup> W, Ti,<sup>82</sup> Fe,<sup>83</sup> Mo,<sup>84</sup> Zr,<sup>85</sup> Ru,<sup>86</sup> Rh<sup>87</sup> i Ir.<sup>88</sup> Per exemple, Negishi<sup>85</sup> i col·laboradors descrigueren que el metal·lacicle **70**, el qual es comporta com un equivalent d'un dianió 1,2, pot ser carbonilat per arribar a ciclopentenones del tipus **71** (esquema 2.25).

**Esquema 2.25.** Reacció de Pauson-Khand amb  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ .

Aquesta reacció és altament diastereoselectiva: els substituents en  $\alpha$  de l'alquí o l'alquè es disposen a la cara convexa del bicicle.<sup>85b</sup>

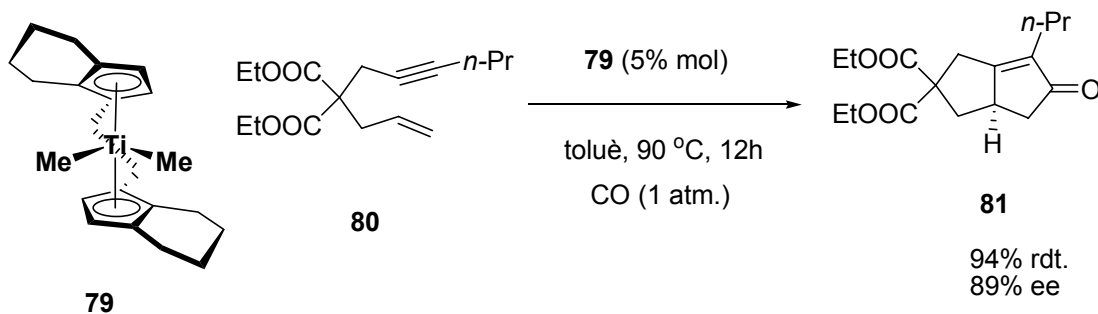
**Esquema 2.26.** Diastereoselectivitat en la ciclocarbonilació mediada per Zr.

Seguint amb el treball de Negishi, Buchwald i col·laboradors van descriure la ciclocarbonilació d'enins mediada<sup>89</sup> i fins i tot catalitzada<sup>90,91</sup> per titanocens. El primer catalitzador fou el  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{PMe}_3)_2$ , altament inestable i que no aconseguia ciclar els enins més comuns sota una atmosfera de CO. Les posteriors investigacions van conduir a l'ús del  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CO})_2$  comercial, que condueix a la ciclació d'un alt rang d'enins sota petites pressions de monòxid de carboni (1.22 atm.). Els TONs són força elevats i la reacció és compatible en presència de diferents grups funcionals (esquema 2.27).<sup>92</sup>

**Esquema 2.27.** Reacció de ciclocarbonilació catalitzada per Ti.

Aquests bons resultats van conduir al desenvolupament del catalitzador quiral **79**, el qual permeté la primera versió catalítica i enantioselectiva d'una reacció 'tipus' Pauson-Khand. Aquest titanocè permet la ciclació d'enins amb elevada enantioselectivitat.<sup>93,94</sup>

**Esquema 2.28.** Reacció de Pauson-Khand asimètrica catalitzada per Ti.

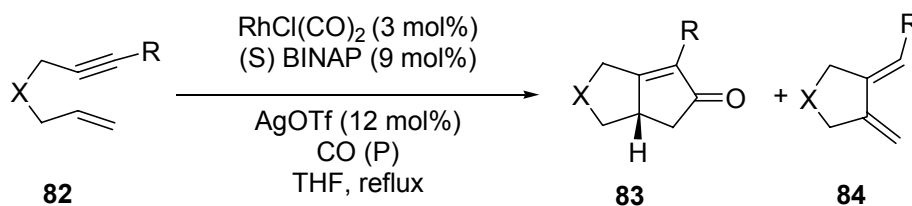


Aquests catalitzadors, no obstant, no són efectius a l'hora de catalitzar reaccions de Pauson-Khand intermoleculares.

Altres metalls de transició també catalitzen la reacció de Pauson-Khand. L'ús de ruteni (emprant  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  com a font) ha estat descrit per diferents grups. La pressió de monòxid necessària sol ser de 10 a 15 atmosferes. Murai<sup>86</sup> descriu la ciclació de diferents enins i més tard la ciclocarbonilació de carbonils amb dobles i triples enllaços ('hetero' Pauson-Khand).<sup>95</sup> D'altra banda, Mitsudo també descrigué la ciclocarbonilació d'enins (només amb alquins disubstituïts) emprant  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ , a 15 atm. de CO en *N,N*-dimetilacetamida.<sup>96</sup>

Un altre complex estudiat per a la cicloaddició de PK ha estat el  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ . Narasaka<sup>87</sup> l'emprà amb èxit en reaccions intramoleculares i obtingué rendiments excel·lents; per a la reacció intermolecular, però, els rendiments obtinguts són molt menors.

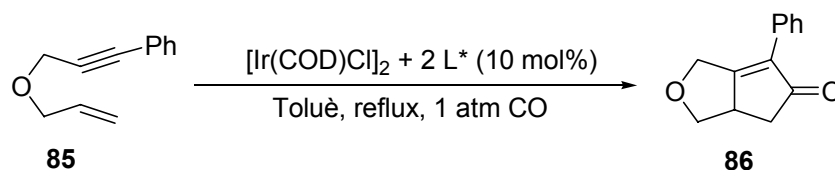
Per altra banda, Jeong<sup>97</sup> i col·laboradors desenvoluparen una ciclació asimètrica intramolecular emprant  $\text{RhCl}(\text{CO})_2$  en presència de BINAP. Els excessos enantiomèrics obtinguts oscil·len entre el 22 i el 96 %, però aquests depenen fortament del rendiment, de manera que, quan aquest augmenta, els excessos decauen. A pressions de CO més elevades s'obté un rendiment millor, però menys selectivitat (taula 2.3).

**Taula 2.3.** Cicloaddició realitzada per Jeong i col·laboradors.

X	R	CO (atm)	T (°C)	Temps (h)	Rdt. (%)	ee (%)
(EtOOC) <sub>2</sub> C	Ph	3	130	20	96	22
(EtOOC) <sub>2</sub> C	Ph	1	90	6	67	61
O	Me	2	130	20	85	86
O	Me	1	90	5	40	96

La baixa concentració efectiva de CO pot ser la causa de la formació del subproducte **84**. Shibata<sup>98</sup> desenvolupà una metodologia sense dissolvent on la font de CO era cinamaldehid. Emprant TolBINAP com a fosfina s'obtenen excessos de fins al 86%.

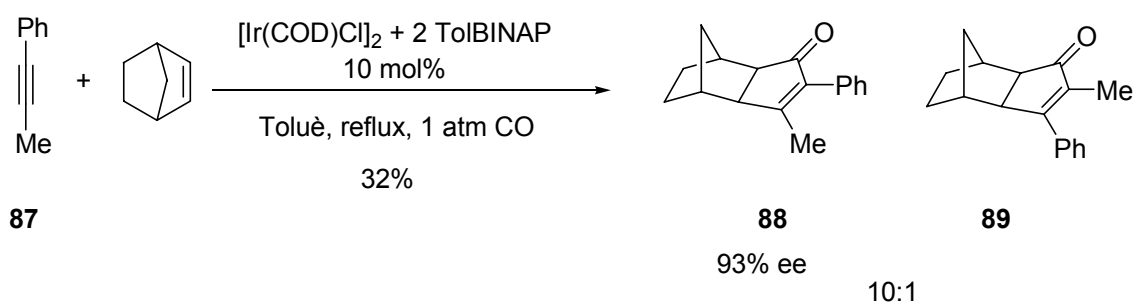
Finalment, també ha estat descrit l'ús d'Iridi. Shibata<sup>99,100</sup> i col·laboradors descrigueren la ciclació d'enins catalitzada per  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  en presència de  $(S)$ -TolBINAP. Aquesta reacció condueix a la formació de ciclopentenones amb bons rendiments i excessos enantiomèrics (taula 2.4).

**Taula 2.4.** Reacció de PK intramolecular catalitzada per Ir.

L*	Temps (h)	Rdt (%)	ee (%)
$(S)$ -BINAP	12	64	86 ( $S$ )
$(R)$ -BINAP	12	62	88 ( $R$ )
$(S)$ -TolBINAP	18	83	93 ( $S$ )
$(R)$ -TolBINAP	24	75	91 ( $S$ )

A més, a més cal destacar que aquesta metodologia ha permès l'únic exemple de reacció de Pauson-Khand intermolecular catalítica i asimètrica. L'excés obtingut és del 93%, si bé el rendiment és força baix, cosa que suposa un TON de 3 (esquema 2.29).

**Esquema 2.29.** Reacció de PK catalitzada per Ir desenvolupada per Shibata.



### Referències:

- (1) Magnus, P.; Exon, C.; Albaugh-Robertson, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5861-5869.
- (2) Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1703-1708.
- (3) Pericàs, M. A.; Balsells, J.; Castro, J.; Marchueta, I.; Moyano, A.; Riera, A.; Vázquez, J.; Verdaguer, X. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 167-174.
- (4) de Bruin, T. J. M.; Milet, A.; Robert, F.; Gimbert, Y.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7184-7185.
- (5) Simonian, S. O.; Smit, W. A.; Gybin, A. S.; Shashkov, A. S.; Mikaelian, G. S.; Tarasov, V. A.; Ibragimov, I. I.; Caple, R.; Froen, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1245-1248.
- (6) Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5289-5292.
- (7) Krafft, M. E.; Scott, I. L.; Romero, R. H.; Feibelman, S.; Van Pelt, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7199-7207.
- (8) Jeong, N.; Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Lee, S. H.; Yoo, S. E. *Synlett* **1991**, 204-206.
- (9) Kerr, W. J.; Lindsay, D. M. *Chem. Commun.* **1999**, 2551-2552.
- (10) Pérez del Valle, C.; Milet, A.; Gimbert, Y.; Greene, A. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 5717-5719.
- (11) Hoye, T. R.; Suriano, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1154-1156.

- (12) Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Jeong, N.; Hudecek, M.; Pauson, P. L. *Organometallics* **1993**, *12*, 220-223.
- (13) Sugihara, T.; Yamada, M.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *36*, 2801-2804.
- (14) Krafft, M. E.; Bonaga, L. V. R.; Hirosawa, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3004-3020.
- (15) Sugihara, T.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1589-1595.
- (16) Sugihara, T.; Yamada, M.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Synlett* **1999**, 771-773.
- (17) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977-981.
- (18) Khand, I. U.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 379.
- (19) de Bruin, T. J. M.; Milet, A.; Greene, A. E.; Gimbert, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1075-1080.
- (20) Robert, F.; Millet, A.; Gimbert, Y.; Konya, D.; Greene, A. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5396-5400.
- (21) Krafft, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 999-1002.
- (22) a) Krafft, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 968-970. b) Krafft, M. E.; Juliano, C. A.; Scott, I. L.; Wright, C.; McEachin, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1693-1703.
- (23) Castro, J.; Sorensen, H.; Riera, A.; Morin, C.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9388-9389.
- (24) Croudace, M. C.; Schore, N. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5357-5363.
- (25) Schore, N. E.; Croudace, M. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5436-5438.
- (26) Smit, V. A.; Simonyan, S. O.; Tarasov, V. A.; Mikaelyan, G. S.; Gybin, A. S.; Ibragimov, I. I.; Caple, R.; Froen, D.; Kreager, A. *Synthesis* **1989**, 472-476.
- (27) Jeong, N.; Yoo, S. E.; Lee, S. J.; Lee, S. H.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2137-2140.
- (28) Smit, W. A.; Gybin, A. S.; Shashkov, A. S.; Strychkov, Y. T.; Kyz'mina, L. G.; Mikaelian, G. S.; Caple, R.; Swanson, E. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1241-1244.
- (29) Camps, F.; Moreto, J. M.; Ricart, S.; Viñas, J. M. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1540-2; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1470-2.
- (30) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. In *Stereochemistry of Carbon Compounds*; McGraw-Hill: New York, 1962; pp 197-202.
- (31) Magnus, P.; Príncipe, L. M.; Slater, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1483-1486.
- (32) Exon, C.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2477-2478.

- 
- (33) Rivero, M. R.; De la Rosa, J. C.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992-14993.
- (34) Rivero, M. R.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5443-5459.
- (35) Poch, M.; Valenti, E.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Castro, J.; DeNicola, A.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7505-7508.
- (36) Verdager, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E.; Piniella, J. F.; Álvarez-Larena, A. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *433*, 305-310.
- (37) Fonquerna, S.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10225-10226.
- (38) Fonquerna, S.; Ríos, R.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3459-3478.
- (39) Balsells, J.; Vázquez, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7291-7302.
- (40) Verdager, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Bernardes, V.; Greene, A. E.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2153-2154.
- (41) Fonquerna, S.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4239-4254.
- (42) Montenegro, E.; Poch, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 335-338.
- (43) Verdager, X.; Vázquez, J.; Fuster, G.; Bernardes-Genisson, V.; Greene, A. E.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7037-7052.
- (44) Verdager, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. -. *Organometallics* **1999**, *18*, 4275-4285.
- (45) Marchueta, I.; Montenegro, E.; Panov, D.; Poch, M.; Verdager, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6400-6409.
- (46) Bladon, P.; Pauson, P. L.; Brunner, H.; Eder, R. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *355*, 449-454.
- (47) Hay, A. M.; Kerr, W. J.; Kirk, G. G.; Middlemiss, D. *Organometallics* **1995**, *14*, 4986-4988.
- (48) Derdau, V.; Laschat, S.; Dix, I.; Jones, P. G. *Organometallics* **1999**, *18*, 3859-3864.
- (49) Sell, T.; Laschat, S.; Dix, I.; Jones, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 4119-4124.

- (50) Gimbert, Y.; Robert, F.; Durif, A.; Averbuch, M. -.; Kann, N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3492-3497.
- (51) Konya, D.; Robert, F.; Gimbert, Y.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6975-6978.
- (52) Park, H.; Lee, B. Y.; Kang, Y. K.; Chung, Y. K. *Organometallics* **1995**, *14*, 3104-3107.
- (53) Poulton, A. M.; Christie, S. D. R.; Fryatt, R.; Dale, S. H.; Elsegood, M. R. J.; Andrews, D. M. *Synlett* **2004**, 2103-2106.
- (54) Castro, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. *F. J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7944-7952.
- (55) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242-10243.
- (56) Verdaguer, X.; Lledó, A.; López-Mosquera, C.; Maestro, M. A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053-8061.
- (57) Verdaguer, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868-1877.
- (58) Kerr, W. J.; Kirk, G. G.; Middlemiss, D. *Synlett* **1995**, 1085-1086.
- (59) Derdau, V.; Laschat, S.; Jones, P. G. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1445-1453.
- (60) Derdau, V.; Laschat, S. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *642*, 131-136.
- (61) Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Rankin, E. M.; Scott, J. S.; Watson, S. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3229-3233.
- (62) Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1800-1810.
- (63) Rautenstrauch, V.; Megard, P.; Conesa, J.; Kuester, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1413-1416.
- (64) Pagenkopf, B. L.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2285-2286.
- (65) Billington, D. C.; Helps, I. M.; Pauson, P. L.; Thomson, W.; Willison, D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *354*, 233-242.
- (66) Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159-3160.
- (67) Billington, D. C.; Kerr, W. J.; Pauson, P. L.; Farnocchi, C. F. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *356*, 213-219.
- (68) Sugihara, T.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10782-10783.
- (69) Kim, J. W.; Chung, Y. K. *Synthesis* **1998**, 142-144.



- (70) Jeong, N.; Hwang, S. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 636-638.
- (71) Krafft, M. E.; Bonaga, V. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3676-3680.
- (72) Gibson, S. E.; Johnstone, C.; Stevenazzi, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4937-4942.
- (73) Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Hales, N. J. *Chem. Commun.* **2000**, 305-306.
- (74) Kim, S. -.; Son, S. U.; Lee, S. I.; Hyeon, T.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1550-1551.
- (75) Son, S. U.; Lee, S. I.; Chung, Y. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4158-4160.
- (76) Kim, S.; Son, S. U.; Lee, S. S.; Hyeon, T.; Chung, Y. K. *Chem. Comm.* **2001**, 2212-2213.
- (77) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 891-895.
- (78) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 797-808.
- (79) Sturla, S. J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3398-3403.
- (80) Pages, L.; Llebaria, A.; Camps, F.; Molins, E.; Miravittles, C.; Moreto, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1192**, *114*, 10449-10461.
- (81) Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *Synlett* **1992**, 539-546.
- (82) Takahashi, T. *Kagaku (Kyoto)* **1997**, *52*, 67-68.
- (83) Pearson, A. J.; Dubbert, R. A. *Organometallics* **1994**, *13*, 1656-1661.
- (84) Rutherford, D. T.; Christie, S. D. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9805-9808.
- (85) a) Agnel, G.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7414-7426. b) Agnel, G.; Owczarczyk, Z.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1543-46.
- (86) Morimoto, T.; Chatani, N.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3762-3765.
- (87) Kobayashi, T.; Koga, Y.; Narasaka, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 73-87.
- (88) Shibata, T.; Kadowaki, S.; Hirase, M.; Takagi, K. *Synlett* **2003**, 573-575.
- (89) Grossman, R. B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 919-934.
- (90) Berk, S. C.; Grossman, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4912-4913.
- (91) Berk, S. C.; Grossman, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8593-8601.

- 
- (92) Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9450-9451.
- (93) Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11688-11689.
- (94) Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7026-7033.
- (95) Tobisu, M.; Chatani, N.; Asaumi, T.; Amako, K.; Ie, Y.; Fukumoto, Y.; Murai, S.
- (96) Kondo, T.; Suzuki, N.; Okada, T.; Mitsudo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6187-6188.
- (97) Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771-6772.
- (98) Shibata, T.; Toshida, N.; Takagi, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7446-7450.
- (99) Shibata, T.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852-9853.
- (100) Shibata, T.; Toshida, N.; Yamasaki, M.; Maekawa, S.; Takagi, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9974-9979.

