

“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 4

***N*-fosfinosulfinamides:**

Vers una nova família de l·ligands.

| | |
|--|------------|
| 4.1 Introducció | 111 |
| 4.2 Síntesi d'una nova generació de l·ligands..... | 118 |
| 4.3 Estudi i avaluació dels nous l·ligands..... | 128 |
| 4.4 Síntesi i avaluació de nous l·ligands <i>N</i>-fosfinosulfinamida | 139 |
| 4.5 Reaccions de Pauson-Khand catalítiques emprant els nous complexos com a catalitzadors | 151 |
| 4.6 Conclusions i perspectives de futur..... | 154 |

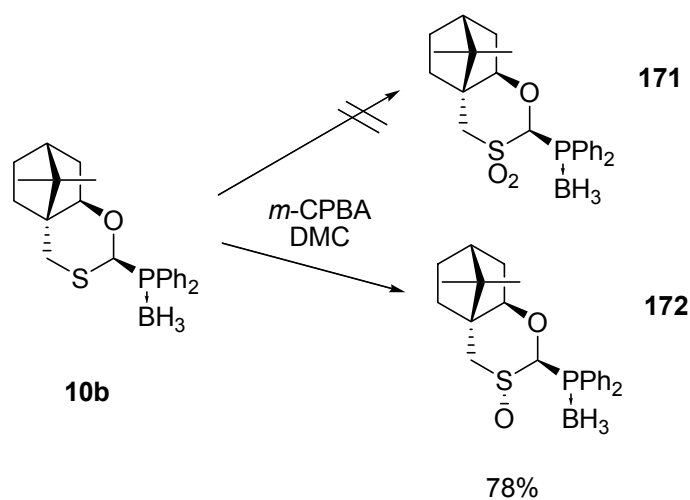
4.1 Introducció

4.1.1 Sulfòxids actuant de lligands en el sofre: un cas de serendípia

Tal com s'ha explicat en el capítol anterior (veure apartat 3.6), en fer la reacció de Pauson-Khand en atmosfera de CO (reacció catalítica) emprant com a lligands els lligands bidentats P, S, tan sols s'obté certa inducció asimètrica en el cas que es pugui establir un pont d'hidrogen entre el substituent de l'alquí i el lligand. Els millors excessos obtinguts foren emprant CamPHOS com a lligand. Per aquest motiu, i assumint que en les condicions de reacció el lligand actua bàsicament com a monodentat, es va intentar augmentar la capacitat donadora de protó del CamPHOS oxidant l'àtom de sofre de la molècula a un grup sulfona. S'esperava que, en tenir un àtom de sofre més electroattractiu, l'hidrogen del metí fos més àcid i es pogués donar una interacció per pont d'hidrogen més forta (tot i l'impediment que poguessin aportar els àtoms d'oxigen). A la bibliografia apareixen diferents mètodes d'oxidació de tioèters a les respectives sulfones. Es va escollir l'oxidació amb àcid *m*-cloroperbenzoic (*m*-CPBA), ja que s'obtenen excel·lents rendiments emprant-lo com a agent oxidant.^{1,2}

En tractar el complex de CamPHOS-borà **10b** amb 2.2 equivalents de *m*-CPBA s'esperava obtenir la sulfona **171**, però el que s'obtingué, amb bon rendiment, fou el sulfòxid **172**.

Esquema 4.1. Obtenció del sulfòxid quiral **172**.



Aquesta oxidació fou, a més, totalment diastereoselectiva. En l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ solament s'aprecia un producte. L'anàlisi per difracció de raigs X de **172** confirmà l'estructura del producte amb l'àtom d'oxigen ocupant una posició equatorial (fig. 4.1).

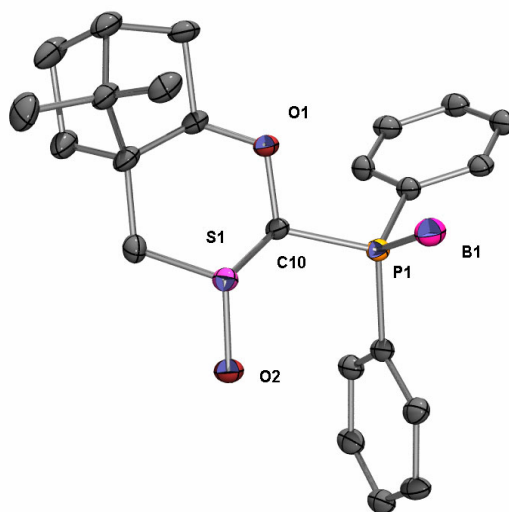
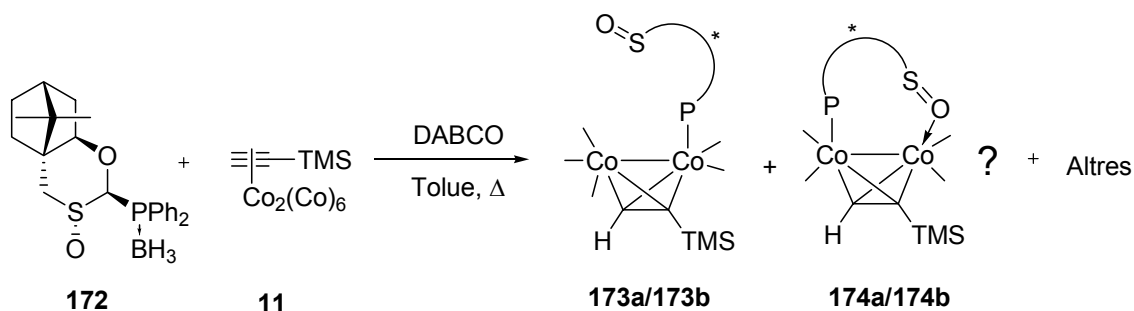


Fig. 4.1. Representacions ORTEP (els el·lipsoides mostren un 50% de probabilitat) de l'estructura de raigs X obtinguda per a **172**; no es mostren els àtoms d'hidrogen.

Un cop confirmada l'estructura, es va estudiar la reactivitat d'aquest nou lligand. Es va fer reaccionar el sulfòxid **172** amb el complex de cobalt del trimetilsililacetilè **11**. S'esperava observar la formació de dos nous complexos pentacarbonílics en els quals el lligand **196** actués com a lligand monodentat per l'àtom de fòsfor (esquema 4.2).

Esquema 4.2. Reacció del lligand **172** amb el complex de dicobalt hexacarbonil **11**.

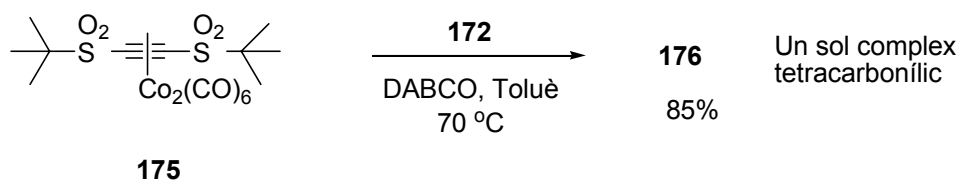


En dur a terme aquesta reacció s'obtingué una mescla complexa de complexos de cobalt. En aquesta mescla es va aconseguir aïllar (per cromatografia en columna) una fracció que correspon, probablement, a una mescla de 4 complexos diferents. D'acord amb l'espectre obtingut per $^1\text{H-RMN}$, sembla apreciar-se dues parelles diferents de diastereòmers. Això es deuria a l'existència de dos complexos diastereomèrics

173a/173b, on el lligand actua com a monodentat, com era d'esperar. No obstant, també s'observa la presència de dos productes més que podrien correspondre a la mescla de diastereòmers del complex 'tancat' **174a/174b**, on el lligand actua com a bidentat. Es va creure que el sulfòxid, possiblement, es trobava coordinat al cobalt mitjançant l'àtom d'oxigen, ja que hi ha precedents que es formen aquests complexos entre espècies de cobalt (II) i DMSO.³⁻⁵ Per contra, no es va trobar cap publicació on aparegués un sulfòxid coordinat a un àtom de cobalt a través de l'àtom de sofre.

Resultà impossible separar la mescla de complexos obtinguda per tal d'intentar identificar cada una de les espècies presents. Per aquest motiu, es decidí fer la reacció amb el complex de dicobalt hexacarbonil del bis-*tert*-butilsulfonietí **175**, el qual, segons l'experiència acumulada al grup de recerca, acostuma a donar productes altament cristal·lins.⁶ Així doncs, es féu la reacció entre aquest complex i el lligand **172** (esquema 4.3).

Esquema 4.3. Reacció entre **172** i **175**.



Després de 5 hores de calefacció en toluè a 70 °C, amb eliminació constant del CO del medi, s'obtingué un únic producte. Del seguiment de la reacció per CCF es desprèn que aquest nou producte correspondria a un complex tetracarbonílic; en els primers estadis de reacció, s'observà l'aparició d'un nou complex. Aquest nou producte va evolucionar novament per donar lloc a un segon complex, cosa que fa pensar en dues coordinacions diferents sobre el clúster. La distribució de les bandes de tensió dels carbonils en l'espectre d'IR es correspon, també, amb la forma dels complexos amb lligands tipus pont. Restava per determinar el mode de coordinació del grup sulfòxid. Si la coordinació es donés mitjançant l'àtom d'oxigen, s'obtindria la molècula **176a**, on es forma un anell de 6 baules (fig. 4.2). Si la coordinació es donés per mitjà de l'àtom de sofre, s'obtindria la molècula **176b**, que correspon a un anell de cinc baules, com en els lligands bidentats emprats fins al moment.

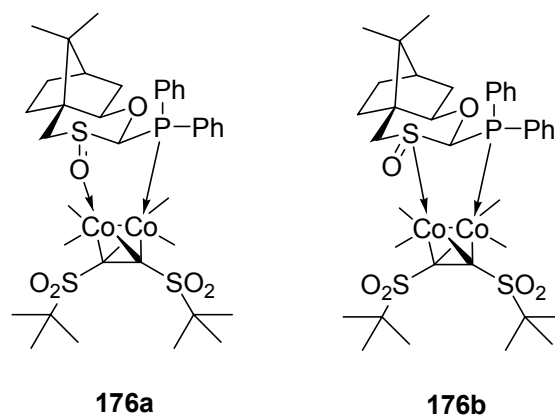


Fig. 4.2. Possibles estructures resultat de la coordinació del sulfòxid **172** amb el complex **175**.

En un primer moment, pels motius exposats anteriorment, es va creure que aquest complex era el resultat d'una coordinació en forma de pont mitjançant els àtoms de fòsfor i d'oxigen. Per tal de confirmar l'estructura del complex **176**, es va procedir a fer l'anàlisi per difracció de raigs X. S'obtenen cristalls aptes per a aquest estudi efectuant una cristal·lització en acetat d'etil/pentà.

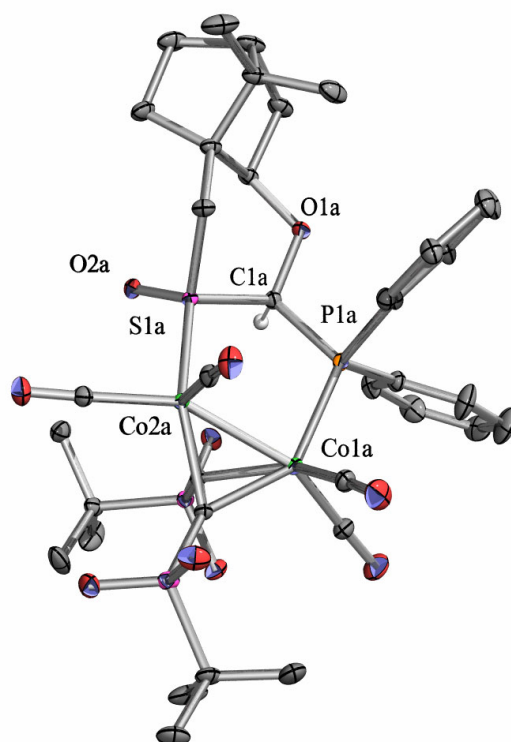


Fig. 4.3. Representació ORTEP de l'estructura obtinguda per la difracció de raigs X de **176**. Els el·lipsoides mostren un 50% de probabilitat. Només es mostra l'hidrogen responsable de la interacció per pont d'hidrogen.

L'anàlisi per raigs X determinà que l'estructura del complex obtingut no era resultat de la coordinació per l'àtom d'oxigen (**176a**), sinó que la coordinació té lloc mitjançant el parell no enllaçant de l'àtom de sofre (**176b**). En la cel·la cristal·lina existeix la molècula en dues conformacions lleugerament diferents; a la figura 4.3 es mostra una d'aquestes conformacions.

Com es pot comprovar, la coordinació té lloc sobre l'àtom de sofre. Com que la posició equatorial d'aquest àtom està ocupada per l'oxigen, el sofre (S1A) s'ha de coordinar amb el cobalt (Co2A) en la posició axial. Aquest fet confereix una gran tensió a la molècula, l'anell que conté els àtoms d'oxigen i sofre del lligand es troba en una conformació de bot torçat, molt tensionada i altament energètica. En aquesta estructura podem destacar diferents característiques:

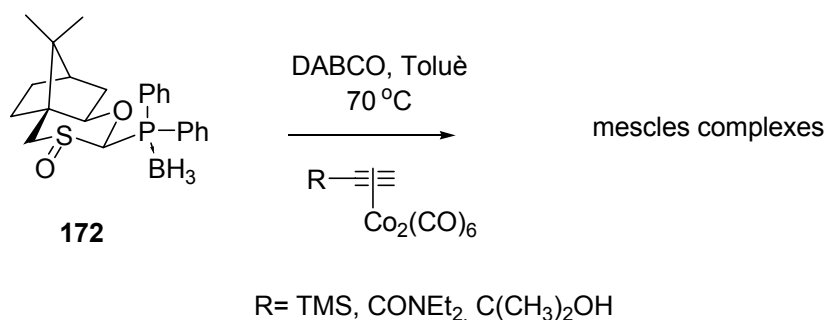
- La distància entre el sofre i el cobalt (S–Co) és de 2.20 Å. Aquesta distància és més curta que els complexos on el sofre no es troba oxidat. Per exemple, en **143a** la distància és de 2.30 Å i en **149a** és de 2.26 Å (vegeu figures 3.3 i 3.4, apartat 3.4.3). Això fa suposar un enllaç S–Co més fort a causa de la major retrodonació del cobalt cap a l'àtom de sofre.
- En aquest cas, també es forma un pont d'hidrogen entre un dels oxígens d'un grup sulfonil i l'hidrogen del metí adjacent a P, S i O.
 - La distància O(2A)–H és de 2.54(1) Å
 - L'angle θ (C–H···O) és de 134.4(5)°
 - L'angle ϕ (H···O–S) és de 126.3(5)°

Novament aquests valors es troben dins el marge dels valors descrits a la literatura (vegeu apartat 3.1).

Aquest lligand, doncs, constitueix el primer exemple de sulfòxid coordinat a un àtom de cobalt mitjançant el sofre.⁷ La curta distància C–S fa pensar en una major energia per a aquest enllaç respecte als lligands bidentats P,S emprats fins al moment. Un altre indicatiu de l'elevada energia d'aquest enllaç és la tensió que suporta l'esquelet del lligand. Tot i aquesta elevada tensió, l'àtom de sofre s'acaba coordinant al cobalt. És possible que la presència de la interacció per pont d'hidrogen ajudi a mantenir l'estructura.

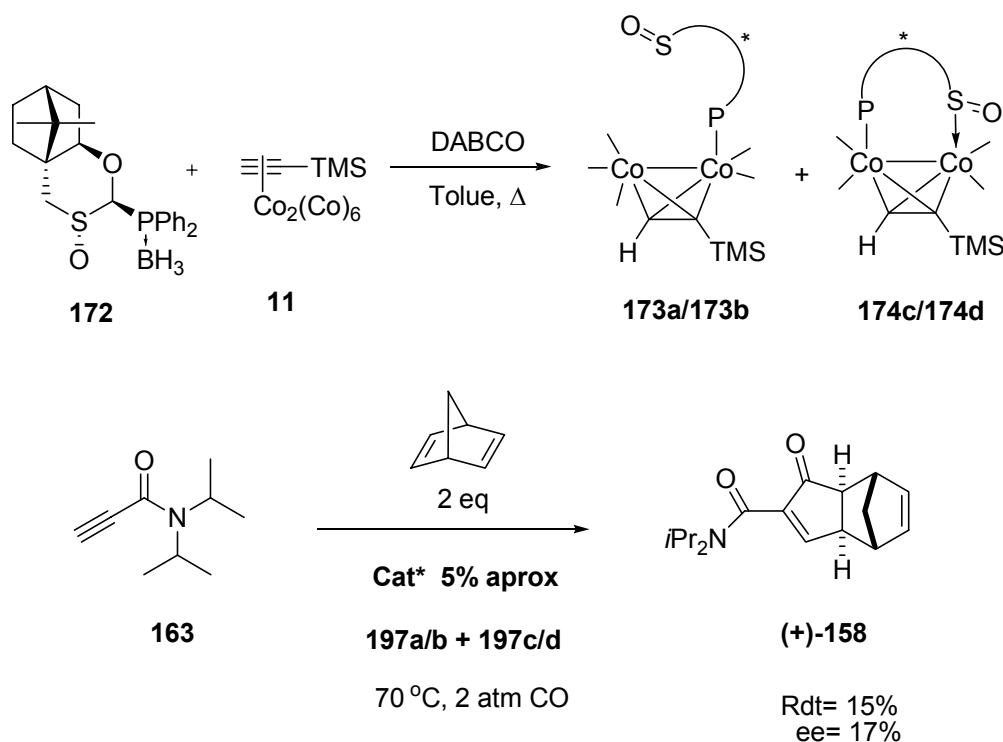
4.1.2. Avaluació del lligand.

El nou lligand **172** no semblà tenir interès sintètic ja que, com s'ha explicat, en fer-lo reaccionar amb un complex de cobalt, sempre s'obtenen mescles de complexos penta- i tetracarbonílics, els quals no es poden separar. En alguns casos també existeixen altres subproductes no identificats en la reacció (esquema 4.4).

Esquema 4.4. Reactivitat del nou lligand **172**.

Només en el cas descrit anteriorment, amb el complex **175** s'aconseguí aïllar un sol producte, **176b**. Aquest fet fa que aquest lligand no sigui útil per a la reacció de PK estequiomètrica, ja que es necessita un complex diastereomèricament pur.

Pel que fa a la reacció catalítica, que era l'objectiu en la síntesi d'un lligand oxidat en el sofre, es va decidir emprar la mescla de complexos obtinguda en la reacció entre **172** i **11** com a catalitzador (esquema 4.5). Es pot aïllar una fracció que és una mescla de complexos 'oberts' i 'tancats' tipus 'pont', aquesta mescla s'usà directament en la reacció (val a dir que en el medi de reacció, sota pressió de CO, probablement la forma oberta sigui majoritària).

Esquema 4.5. Reacció de PK catalítica emprant el nou lligand

El resultat obtingut fou una molt baixa conversió, amb un rendiment del 15% i un excés enantiomèric del 17%. Aquests resultats no milloren els obtinguts amb el CamPHOS com a lligand (sense oxidar). Sembla, a més, que els complexos són bastant inestables a temperatura elevada i que es descomponen força ràpid, ja que la dissolució perd el seu color vermell intens al cap de poc temps.

D'aquesta manera, es considerà que el lligand **172** no era útil per a la reacció de PK. Cal recordar que la coordinació per l'àtom de sofre en aquest lligand confereix una gran tensió a la molècula. Així doncs, l'esquelet de la càmfora no sembla el més adequat a l'hora d'emprar lligands P, S(=O) quirals. Per aquest motiu, s'abandonà la investigació sobre aquest nou lligand i es passà a la síntesi de lligands P, S(=O) quirals en el sofre, però amb un esquelet més adequat.

4.2 Síntesi d'un nova generació de lligands

4.2.1 Objectius

Un cop descoberta la possibilitat de coordinació de sulfòxids sobre complexos de cobalt, es va plantejar la síntesi d'una nova família de lligands. Es va decidir investigar les possibilitats de tenir com a lligand un sulfòxid (o derivat) on la quiralitat residís, precisament, en l'àtom de sofre. D'aquesta manera, si aquest grup s'acaba coordinant sobre un complex de cobalt, la quiralitat estaria molt més a prop del clúster metàl·lic. Aquesta major proximitat podria comportar una millor selectivitat en la reacció d'intercanvi de lligand i, fins i tot, en la posterior reacció de Pauson-Khand. Alhora, tal com s'ha mencionat en l'aparta anterior, l'enllaç Co–S en sulfòxids té propietats diferents que en tioèters, possiblement és un enllaç més fort. És d'esperar, a més, que en existir una major retrodonació del cobalt cap al sulfòxid, els enllaços carbonil–Co siguin més febles, els lligands CO es facin més làbils. Per tots aquests motius podria resultar interessant aquest nou tipus de lligands i aplicar-los també a la reacció de Pauson-Khand catalítica. Així doncs es va decidir sintetitzar un seguit de nous lligands bidentats P,S(=O), quirals en l'àtom de sofre i avaluar-ne les seves possibilitats en la reacció de Pauson-Khand.

Un dels requisits estructurals necessaris a l'hora de tenir lligands bidentats que formin complexos tipus 'pont' és la distància entre els grups coordinants.⁸ La distància adequada és un grup –CH₂– (vegeu els lligands PuPHOS i CamPHOS en el capítol 3, per exemple) o similar. D'aquesta manera, per tal d'obtenir lligands bidentats P, S(=O), l'estructura hauria de ser la següent (fig. 4.4):

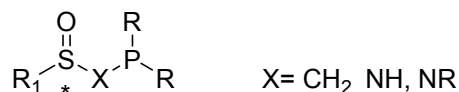


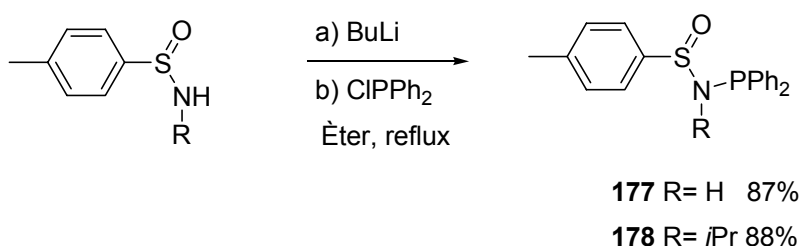
Fig. 4.4. Estructura general dels nous lligands.

D'acord amb l'estructura mostrada, aquesta nova família de lligands té tres punts de diversitat: el substituent sobre l'àtom de sofre (R₁), els substituents de la fosfina (R) i el grup espaiador (X).

4.2.2 Antecedents

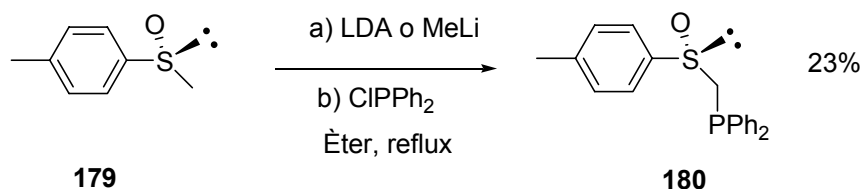
A la bibliografia, hi apareix tan sols una referència per a la formació de *N*-fosfinosulfinamides en una publicació realitzada per Fritzche i Wenschui l'any 1970.⁹ En la seva metòdica es fa reaccionar la sal de la sulfinamida amb el clorur de fosfina, amb èter a reflux (esquema 4.6).

Esquema 4.6. Síntesi de *N*-difenilfosfino-*p*-tolil-sulfinamides.

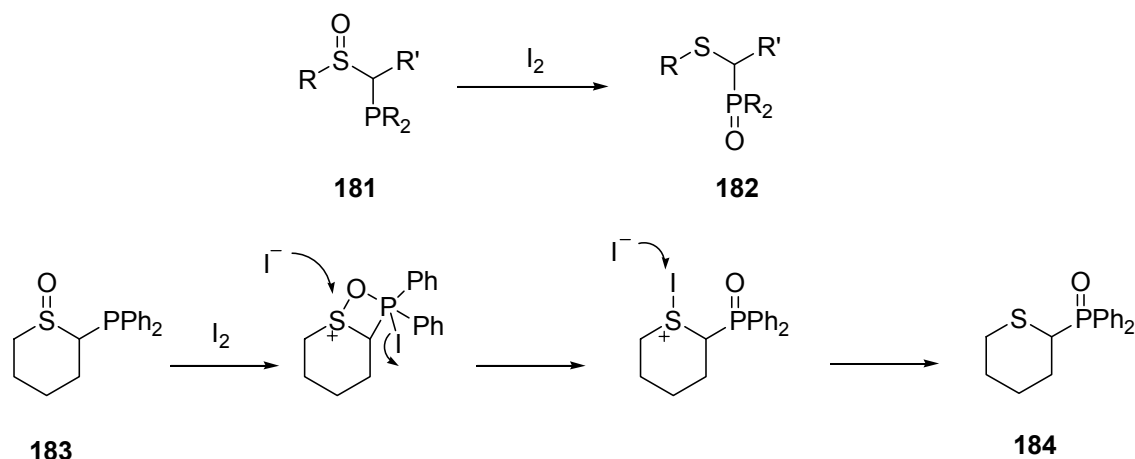


També es troben descrits alguns α -fosfinosulfòxids. Per exemple es pot obtenir òpticament pur el lligand **180** per litiació en α del sulfòxid quiral **179** i posterior addició de clorur de difenilfosfina (esquema 4.7).¹⁰

Esquema 4.7. Obtenció de α -fosfinosulfòxids.



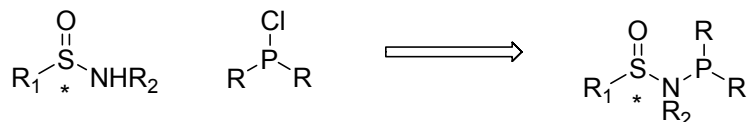
De totes maneres, el rendiment és força baix. Cal tenir en compte que existeix una reacció de transferència d'oxigen en sulfòxids en β de fosfina. Aquest tipus de reaccions apareixen publicades per Schlessinger.¹¹ Aquest autor afirma que les sulfoxifosfines **181** són estables quan es troben pures. En canvi, els productes tipus **181** donen lloc als òxids de fosfina **182** en el curs de reacció o, més ràpidament, en presència de iode (esquema 4.11). Un mecanisme plausible es mostra a continuació.

Esquema 4.8. Transposició de l'oxigen en sulfòxids en β de fosfina.

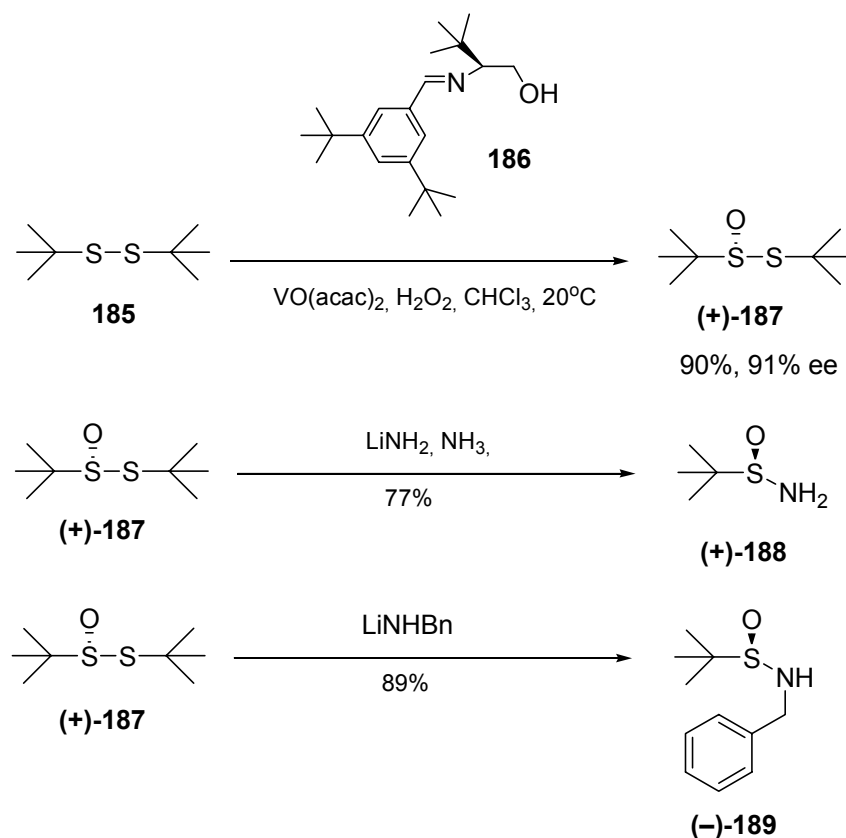
Els autors remarquen també la importància de la disposició relativa dels grups; mentre que l'isòmer *trans*-**183** és relativament estable i reacciona lentament, en l'isòmer *cis*-**183** la transferència d'oxigen és ràpida.

4.2.3 Síntesi dels lligands

En primer lloc, es va intentar la síntesi de lligands del tipus *N*-fosfinosulfinamida. En aquest cas el grup espaiador és un àtom de nitrogen. Així, en situar un grup electroatraient sobre l'àtom de sofre, s'esperava impedir l'oxidació de la fosfina. La síntesi d'aquests nous lligands hauria de ser senzilla a partir de la sulfinamida quiral corresponent i el corresponent clorur de fosfina (esquema 4.9).

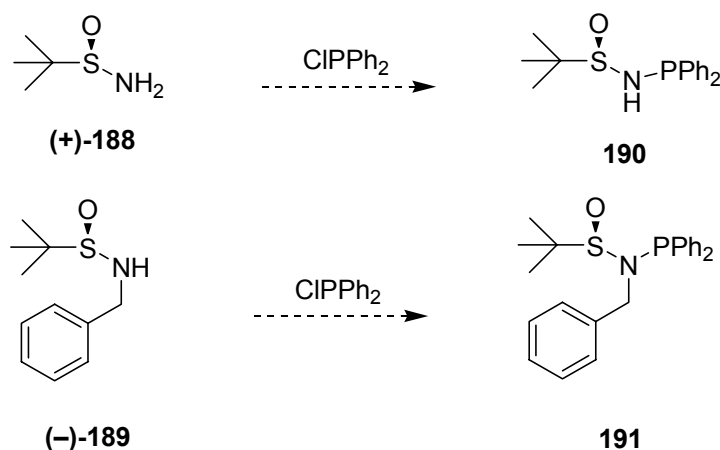
Esquema 4.9. Obtenció de lligands *N*-fosfinosulfinamida.

Per al present treball es va decidir partir de les (*R*)-*tert*-butilsulfinamides, ja que aquestes són fàcilment assequibles en dos passos de síntesi a partir del disulfur de *tert*-butil d'acord amb la metodologia descrita per Ellman (esquema 4.10).¹² També es va creure que un grup voluminós com el *tert*-butil conduiria a bones selectivitats en la reacció d'intercanvi de lligand.

Esquema 4.10. Síntesi de sulfinamides descrita per Ellman.

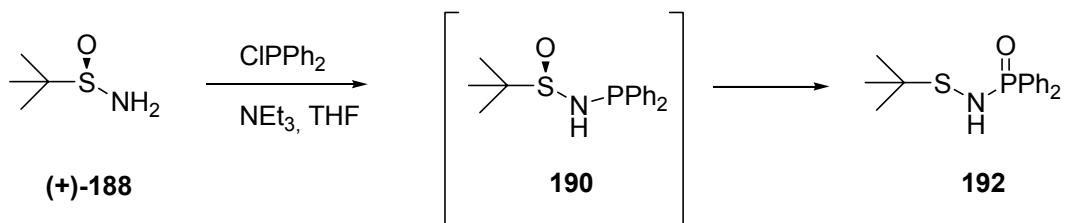
L'oxidació selectiva del disulfur de *tert*-butil **185** amb peròxid d'hidrogen en presència de $\text{VO}(\text{acac})_2$ catalític i la base de Schiff quiral **186** condueix al (*R*)-(+)-2-metilpropantiosulfinat de *tert*-butil **187** amb molt bon rendiment i enantioselectivitat. La reacció del tiosulfinat **187** amb l'amidur d'una amina condueix a la sulfinamida corresponent. La reacció transcorre amb total inversió al centre quiral. D'altra banda, el producte **187** cristal·litza en pentà a -20°C per tal de tenir un excés enantiomèric superior al 99%, això, però, és sovint innecessari, ja que les sulfinamides finals acostumen a ser més cristal·lines. Un cop cristal·litzades, els autors només detecten un enantiòmer (HPLC) de cada sulfinamida.

Es va decidir, en primer lloc, intentar la síntesi dels lligands **190** i **191** (esquema 4.8), ja que es va creure oportú investigar l'efecte de la substitució sobre l'àtom de nitrogen de la molècula. A partir de la metodologia descrita per Ellman (esquema 4.7), es poden obtenir les sulfinamides de partida **188** i **189** fàcilment.

Esquema 4.11. Esquema sintètic per a l'obtenció dels lligands **190** i **191**.

De totes maneres la sulfinamida **188** és comercial, per la qual cosa es va prendre com a model per tal de realitzar la síntesi.

Tot i que Fritzche i Wenschui empraven la sal de liti en èter a reflux amb el clorur de la fosfina per a l'obtenció de les difenilfosfinosulfinamides, es va creure que aquestes condicions de reacció no eren necessàries. Es va procedir a fer reaccionar la sulfinamida **188** amb el clorur de difenilfosfina en THF en presència de trietilamina com a base (esquema 4.12).

Esquema 4.12. Reacció de la sulfinamida **188** amb ClPPh₂ i NEt₃.

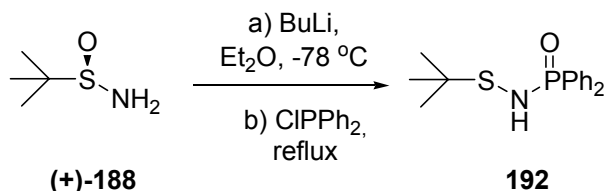
En dur a terme aquesta reacció, s'obtingué un producte les dades espectroscòpiques del qual eren coherents amb el producte desitjat **190**, però la seva rotació específica era de 0. Aquest producte no era capaç de coordinar-se a un complex de cobalt. Es va raonar que el producte obtingut podria correspondre a un producte de transposició de l'oxigen **192**.

La presència de sals en el medi de reacció pot promoure la següent transposició. Per aquest motiu es va repetir la reacció emprant èter com a dissolvent. S'esperava que la

menor solubilitat del clorur de trietilamoni en èter permetés l'obtenció del producte. Malauradament, novament s'obtingué l'òxid de fosfina **192**.

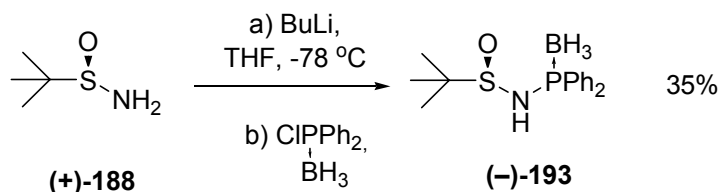
A continuació s'intentaren les condicions descrites per Fritzsche i Wenschui. En fer reaccionar la sal de liti de la sulfinamida **188** (generada mitjançant addició de BuLi en èter a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) amb el clorur de fosfina corresponent i portar la reacció a reflux, s'obtingué novament l'òxid de fosfina **192** (esquema 4.13). Val a dir que els autors només es valgueren de l'anàlisi elemental per caracteritzar els seus productes, de manera que la transposició segurament els va passar inadvertida.

Esquema 4.13. Reacció de **188** i BuLi i posterior addició de difenilclorofosfina.



A continuació, s'optà per protegir la fosfina prèviament en forma de borà i afegir-la, diluïda i lentament, sobre la sal de liti de la sulfinamida en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (esquema 4.14).

Esquema 4.14. Reacció amb la fosfina protegida.

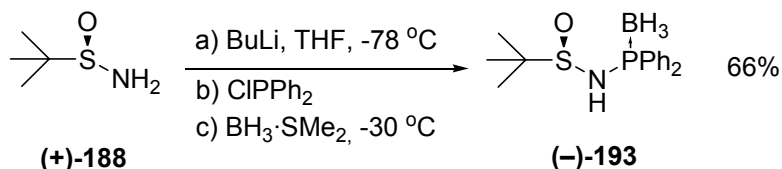


En aquest cas, s'obtingué el producte desitjat **193**, però en un rendiment molt baix, de tan sols el 30%, entre altres subproductes no identificats. Per tal de millorar el rendiment, s'intentà de canviar la base per NaH, però en aquest cas no hi hagué reacció. En emprar trietilamina, s'obtingué novament l'òxid de fosfina **192** entre altres subproductes a causa de la desprotecció de la fosfina per part de l'amina.

Finalment, es generà la sal a baixa temperatura en THF, s'afegí el clorur de fosfina; a continuació, s'afegí el borà procurant que la temperatura no sobrepassés els $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ abans que la fosfina es complexés completament amb el borà (seguiment per CCF).

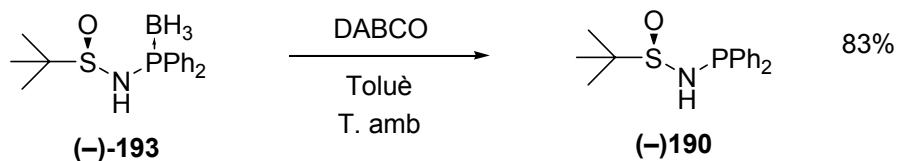
S'esperava que a baixa temperatura la transposició no tingués lloc i que el complex amb el borà fos estable. Afortunadament, en aquest cas es tingué èxit, i la reacció transcorre amb un 66% de rendiment (esquema 4.15).

Esquema 4.15. Obtenció de (-)-**193**.



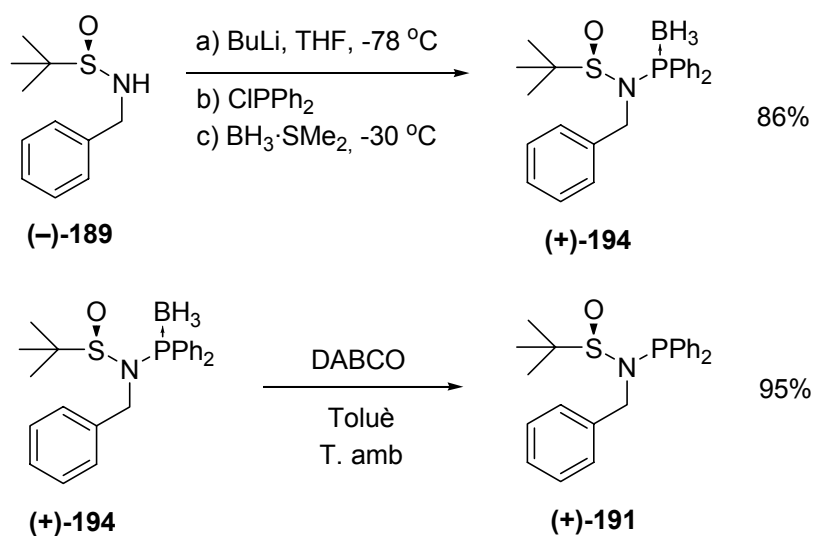
A continuació es comprovà si es podia obtenir la fosfina sense el complex amb borà com a grup protector. La reacció de **193** amb DABCO, durant una nit en dissolució de toluè a temperatura ambient conduí a la *N*-difenílfosfinosulfinamida **190** amb un rendiment excel·lent (esquema 4.16). A més, el producte **190**, un cop pur, és estable a l'aire i es pot purificar per cromatografia en columna.

Esquema 4.16. Obtenció de **190**.



Així doncs, el rendiment global per a l'obtenció de la (*R*)-(-)-*N*-difenílfosfino-*tert*-butilsulfinamida **190** és del 53%. Es pot diferenciar fàcilment el lligand **190** de l'òxid de fosfina **192** mitjançant ¹H-RMN. Mentre que en **190** l'hidrogen de la sufinamida mostra un singlet a 4.38 ppm (CDCl₃), l'òxid de fosfina **192** mostra un doblet a 4.25 ppm amb una *J*= 17 Hz (CDCl₃).

Un cop ajustades les condicions experimentals, es va procedir a la síntesi del lligand **191**, el qual té un grup benzil sobre el nitrogen. Aquest s'aconsegueix en molt bon rendiment d'acord amb aquesta mateixa metodologia (esquema 4.17).

Esquema 4.17. Obtenció del lligand **191**.

Partint de la sulfinamida **189**, descrita per Ellman, s'arribà a la (*R*)-(+)-*N*-Benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida **191**, en dos passos en un 82% de rendiment. L'excés enantiomèric del lligand és el mateix que en la sulfinamida de partida. De totes maneres, la cristal·lització del lligand en toluè/hexà en calent dona lloc al producte en excessos superiors al 99% (no es detecta l'enantiòmer minoritari per HPLC). Cal remarcar que aquest lligand, un cop aïllat, és estable a l'aire a temperatura ambient.

Deixant concentrar una solució de **191** en acetona s'obtingueren cristalls aptes per al seu estudi per difracció de raigs X. L'estudi de l'estructura obtinguda confirmà la formació de **191** sense transposició de l'oxigen (fig. 4.5). En la imatge es pot observar que els àtoms d'oxigen i de fòsfor es troben força allunyats entre si. Si aquesta conformació fos la que es troba en solució (o una semblant), el parell electrònic no enllaçant del fòsfor es trobaria massa allunyat de l'àtom d'oxigen per a que tingui lloc la transposició; aquest fet explicaria l'estabilitat de **191** un cop està pur.

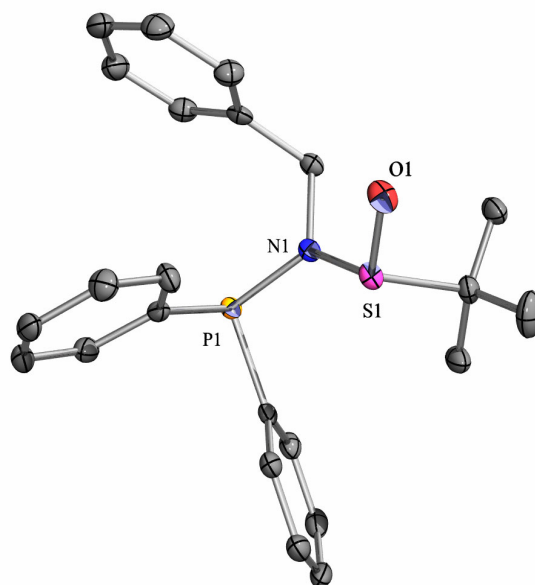
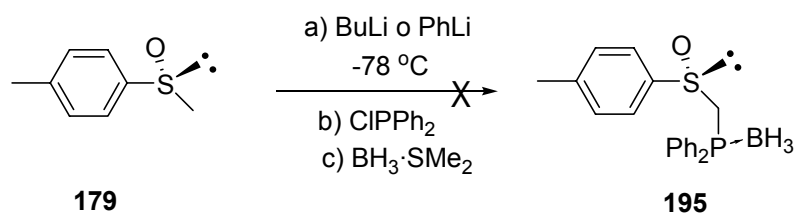


Fig. 4.5 Representació ORTEP, (els el·lipsoides mostren el 50% de probabilitat) de l'estructura obtinguda per difracció de raigs X de **191**. Els àtoms d'hidrogen resten omesos.

Paral·lelament a la síntesi dels lligands *N*-fosfinosulfinamida, i tot veient la problemàtica inicial amb la seva obtenció, s'intentà la síntesi de lligands amb un grup $-(CH_2)-$ com a espaiador en comptes d'un àtom de nitrogen. Els primers intents consistiren a generar l'anió del (*R*)-(+)-metil-*p*-tolilsulfòxid comercial **179** amb BuLi i posterior addició de clorur de difenil fosfina i protegir posteriorment amb borà per obtenir el producte **195** (esquema 4.18).

Esquema 4.18. Intent d'obtenció de **195**.

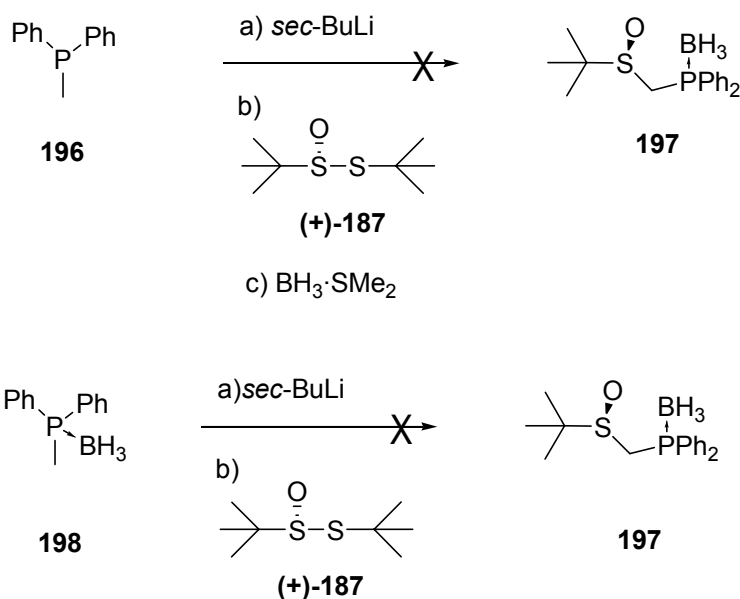


Desafortunadament, després del tractament aquós i purificació per cromatografia de columna, no s'obtingué cap fracció atribuïble al producte **195**. Com que en algun cas es detectà l'addició de butil sobre **179**, es repetí la reacció canviant la base per fenil liti. Tampoc en aquest cas no es tingué èxit ja que el cru obtingut es degradà ràpidament en intentar la purificació per cromatografia en columna. L'intent de protegir prèviament la

fosfina en forma de complex amb borà, abans d'afegir-la a la reacció, resultà igualment infructuós.

Davant d'aquest resultat, s'intentà la síntesi de **197** per reacció entre l'anió de la metildifenilfosfina **196** i el tiosulfinat **187** (esquema 4.19).

Esquema 4.19. Intent de síntesi de **197**.



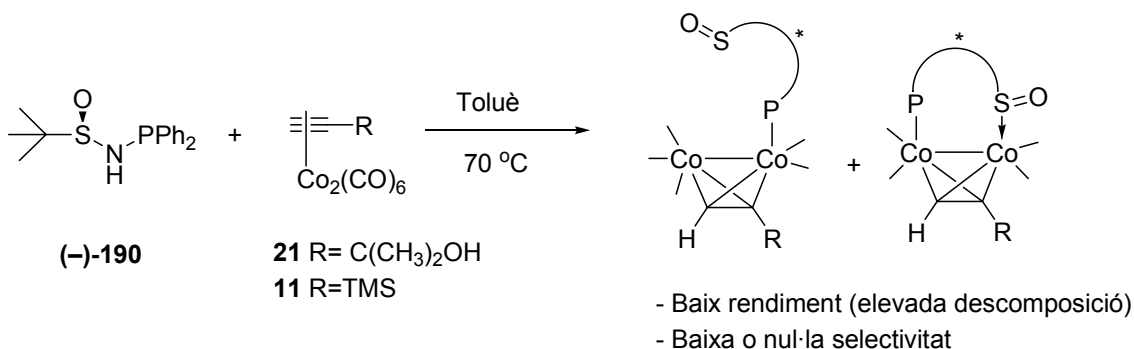
Malauradament, tampoc en aquest cas es tingué èxit. Després de la purificació per cromatografia en columna, no s'obtingué cap fracció que pogués correspondre a **197**. En canvi, sí que es detectà l'òxid de fosfina corresponent a **196**. S'intentà la reacció amb la fosfina protegida prèviament en forma de borà, però tampoc en aquest cas no es tingué èxit. A més, sembla que de nou el cru es degradi en intentar la purificació per cromatografia de columna. En vista d'aquests resultats, i un cop obtinguts els lligands *N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, es decidí abandonar l'intent de síntesi de lligands amb un grup metilè com a espaiador per centrar l'estudi en els lligands obtinguts.

4.3 Estudi i avaluació dels nous lligands

4.3.1 Reaccions d'intercanvi de lligand.

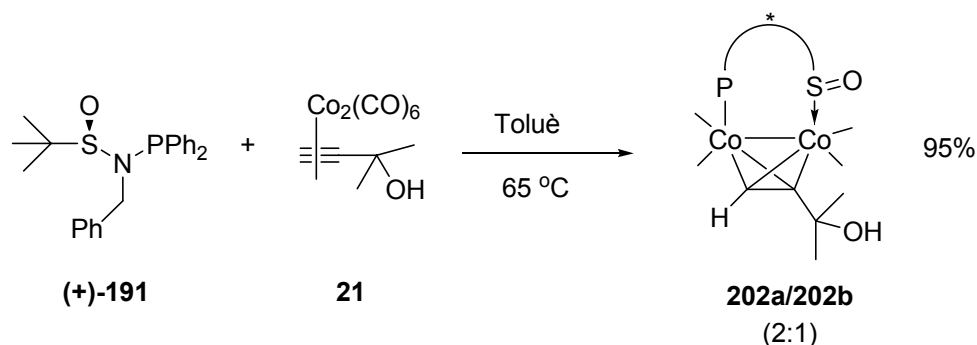
Un cop es va disposar dels nous dos lligands es va procedir a investigar-ne la reactivitat amb els complexos de cobalt i també la seva selectivitat. Es va fer reaccionar els lligands **190** i **191** amb complexos de cobalt en toluè a 65 °C. En primer lloc, s'investigà la reactivitat de **190** davant els complexos de dicobalt hexacarbonil del trimetilsililacetilè **11** i del 2-metil-3-butin-2-ol **21** (esquema 4.20).

Esquema 4.20. Reacció entre el lligand **190** i els complexos de cobalt.

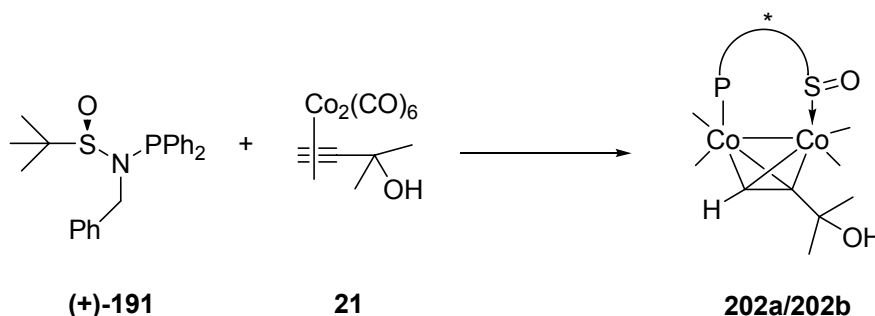


El nou lligand **190** es coordinà amb els complexos de cobalt, però ho va fer només de forma parcial sobre el sofre. Per més estona que es deixà la reacció (de 2 a 12 hores), sempre s'obtingué una mescla de complexos pentacarbonílics i tetracarbonílics. La relació entre complexos pentacarbonílics i tetracarbonílics fou 1:1. Tampoc no es va observar selectivitat entre les parelles de diastereòmers, obtenint relacions 1:1. A més, els complexos resultants de la coordinació amb aquest lligand van mostrar ser poc estables, de manera que s'obtingueren rendiments, en tots els casos, inferiors al 50%. Es va intentar coordinar primer el lligand sobre el dicobalt octacarbonil i després afegir un alquí. En aquests casos sempre s'obtingueren mesclades de complexos pentacarbonílics. En observar que aquest lligand es coordinava tan sols de forma parcial sobre el sofre es va decidir abandonar el seu estudi.

Es passà, doncs, a assajar la reactivitat del lligand **191**. Els primers intents de complexació ja indicaren que aquest és capaç de formar complexos tipus 'pont' més fàcilment (esquema 4.21).

Esquema 4.21. Reactivitat de **191** davant el complex de cobalt **21**.

Després d'escalfar una mescla del complex hexacarbònic **21** amb el lligand **191** durant dues hores a 65 °C, s'obté una mescla de dos diastereòmers **202a/202b** en una relació 2 a 1. El rendiment de la reacció és molt bo, del 95%. La distribució de les bandes de tensió dels carbonils en l'espectre d'IR obtingut apuntava clarament a la formació d'un complex tipus pont. Davant d'aquest resultat prometedori, es va decidir ajustar les condicions de reacció, per tal de veure quina era la màxima relació possible (taula 4.1).

Taula 4.1. Reacció d'intercanvi de lligand en diferents condicions.

| Entrada | Dissolvent | Temperatura | Additius | Temps (h) | Rendiment (%) | R.d. |
|---------|------------|-------------|-------------------|-----------|---------------|-------|
| 1 | Toluè | 70 °C | No | 4 | 88 | 3/1 |
| 2 | Toluè | 60 °C | No | 16 | 94 | 5/1 |
| 3 | Toluè | 65 °C | No | 16 | 95 | 7/1 |
| 4 | THF | 65 °C | No | 16 | 52 | 10/1 |
| 5 | Toluè | 65 °C | Bn ₂ S | 5 | 80 | 1.5/1 |

a) Determinada per 1H-RMN.

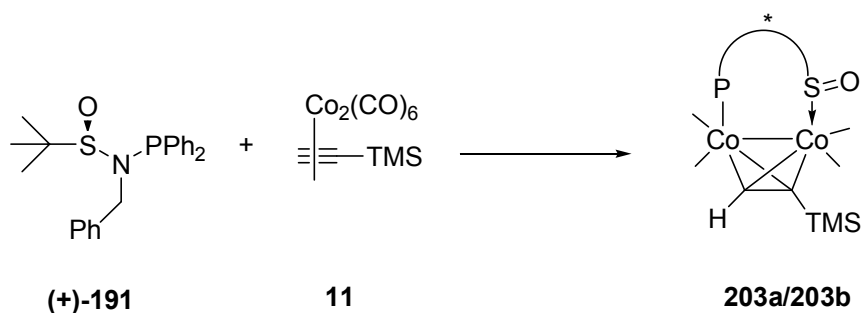
En primer lloc, es va dur a terme un petit estudi de la temperatura. Els millors resultats s'obtenen a 65 °C (entrada 3). Si s'efectua la reacció a temperatures més elevades, el producte comença a descompondre's (entrada 1), mentre que a més baixa temperatura la

selectivitat és menor ja que la isomerització és més difícil. La selectivitat augmenta lleugerament en THF (entrada 4), però se'n ressent el rendiment. L'addició de sulfur de dibenzil, que podria ajudar a la isomerització coordinant-se de forma temporal, comporta un descens tant de la selectivitat com del rendiment (entrada 4).

L'evolució de la selectivitat al llarg del temps en la reacció indica que s'obté de forma majoritària el diastereòmer termodinàmicament més estable.

Un estudi paral·lel es realitzà pel complex de dicobalt hexacarbonil del trimetilsililacetilè **11** (taula 4.2).

Taula 4.2. Reacció del lligand **191** amb el complex **11**.



| Entrada | Dissolvent | Temperatura | Additius | Temps (h) | Rendiment (%) | R.d. ^a |
|---------|------------|-------------|-------------------|--------------|------------------|-------------------|
| 1 | Toluè | 70 °C | No | 4 | 84 | 3/1 |
| 2 | Toluè | 60 °C | No | 16 | 82 | 4/1 |
| 3 | Toluè | 65 °C | No | 16 | 82 | 5/1 |
| 4 | Toluè | 70 °C | No | 16 | 78 | 12/1 |
| 5 | THF | 70 °C | No | 16 | 58 | 9/1 |
| 6 | Toluè | 70 °C | Bn ₂ S | 16 | 53 | 13/1 |

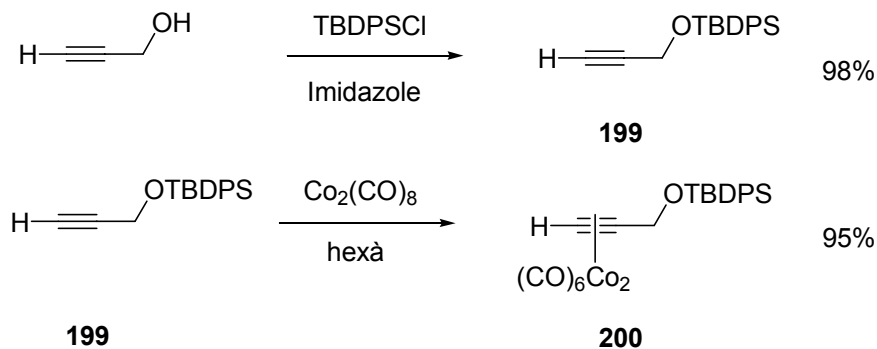
a) Determinada per 1H-RMN.

En aquest cas, el millor resultat s'obtingué a 70 °C i 16 hores de reacció (entrada 4). Si es fa la reacció a menor temperatura, les selectivitats són menors. En aquest cas, l'addició de sulfur de dibenzil augmenta lleugerament la relació, però decau el rendiment (entrada 6).

Davant d'aquests excel·lents resultats, es decidí provar aquest lligand amb diferents complexos de cobalt. Amb aquest objectiu, s'empraren complexos hexacarbonílics

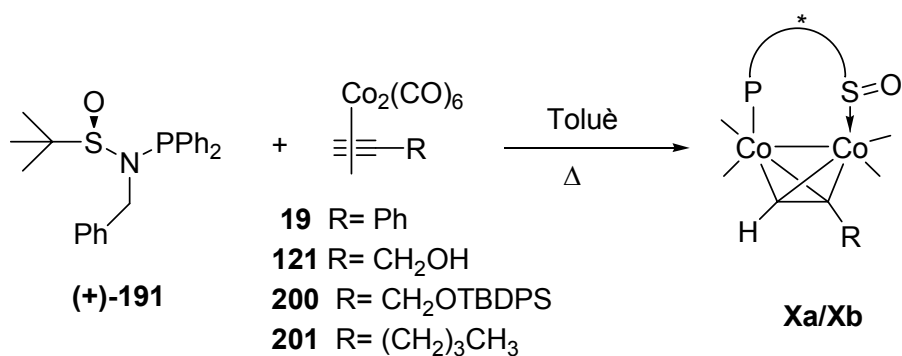
coneguts, com el de fenilacetilè **19** i el de propin-2-ol **121**. Es sintetitzà també el complex del *tert*-butildifenil-2-propiniloxisilà **201** a partir del corresponent alcohol protegit **200** (esquema 4.22)

Esquema 4.22. Obtenció del complex de *tert*-butildifenil-2-propiniloxisilà **200**.



També es féu amb el complex de l'1-hexí, però aquest no es pot aïllar, de manera que s'ha de generar *in situ* (per reacció entre l'1-hexí i $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en toluè) i emprar-lo seguidament en la reacció d'intercanvi amb el lligand. Els resultats de les reaccions d'intercanvi d'aquests complexos amb el nou lligand es mostren a la taula 4.3.

Taula 4.3. Reaccions d'intercanvi de lligand amb diferents substrats.



| | R | Complex | Temp. | Temps (h) | Rdt. (%) | R.d. (Xa/Xb) ^a | Productes |
|----------|---|------------|-------|-----------|----------|---------------------------|------------------|
| 1 | Ph | 19 | 65 °C | 5 | 81 | 8/1 | 204a/204b |
| 2 | CH ₂ OH | 121 | 65 °C | 5 | 50 | >20/1 | 205a/205b |
| 3 | CH ₂ OTBDPS | 200 | 65 °C | 6.5 | 85 | 10/1 | 206a/206b |
| 4 | (CH ₂) ₃ CH ₃ | 201 | 60 °C | 10 | 79 | 12/1 | 207a/207b |

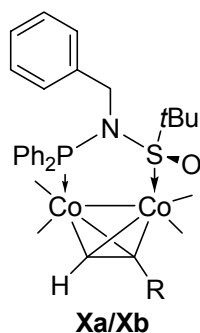
a) Determinada per ¹H-RMN.

Com es pot comprovar en la taula 4.3, el lligand **191** es mostra altament selectiu per a tots els complexos emprats. La millor selectivitat s'obté en el cas del complex del

propin-2-ol (taula 4.3, entrada 2), amb una relació superior a 20/1. Per a la resta de complexos, les relacions es mouen entre el 12/1 i el 8/1. Val a dir que tots aquests complexos són relativament estables a l'aire i que es poden purificar per cromatografia de columna, però sempre hi ha un petit grau de descomposició en realitzar la reacció. Per aquest motiu, els rendiments, tot i ser bons, no superen el 85%.

Per tal que la reacció de Pauson-Khand transcorri amb bon excés enantiomèric és important de tenir un sol diastereòmer. En tots els casos, els dos diastereòmers mostren el mateix comportament cromatogràfic de manera que no es van poder separar per cromatografia en columna. Així doncs, es van intentar cristal·litzar tots els complexos obtinguts anteriorment, per tal d'aïllar el complex majoritari de forma pura. Els resultats de cristal·lització i els dissolvents emprats es mostren a la taula 4.4.

Taula 4.4. Cristal·lització de les mescles de complexos obtingudes.



| Entrada | R | Complexos | r.d. ^a | Dissolvent | Rdt. (%) | Rend. Xa. (%) |
|---------|--|-----------|-------------------|------------|----------|---------------|
| 1 | C(CH ₃) ₂ OH | 202a/202b | 7/1 | Toluè/hexà | 95 | 44 |
| 2 | TMS | 203a/203b | 12/1 | Toluè/hexà | 78 | 53 |
| 3 | Ph | 204a/204b | 8/1 | Toluè/hexà | 81 | 49 |
| 4 | CH ₂ OH | 205a/205b | >20/1 | --- | 50 | --- |
| 5 | CH ₂ OTBDPS | 206a/206b | 10/1 | Toluè/EtOH | 85 | 43 |
| 6 | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | 207a/207b | 15/1 | --- | 79 | --- |

a) Determinada per ¹H-RMN.

Es pogué aïllar de forma pura (>95 %, ¹H-RMN) els complexos **202a**, **203a**, **204a** i **206a** (entrades 1-3 i 5). En canvi, fou impossible cristal·litzar els complexos derivats de

l'hexí i del propin-2-ol (entrades 4 i 6). Aquests dos darrers complexos són molt poc cristal·lins i no es trobaren unes condicions adequades per a la seva cristal·lització; en ambdós casos, en precipitar, ho fan en forma d'oli.

D'altra banda, per tal de confirmar l'estructura del complexos, es portà a terme un estudi per difracció de raigs X. S'aconseguien cristalls aptes per a l'estudi del complex majoritari **202a** en deixar evaporar lentament una solució concentrada d'aquest complex en acetat d'etil. L'estructura d'aquest complex, que cocrystal·litza amb una molècula d'acetat d'etil, es mostra a la figura 4.6.

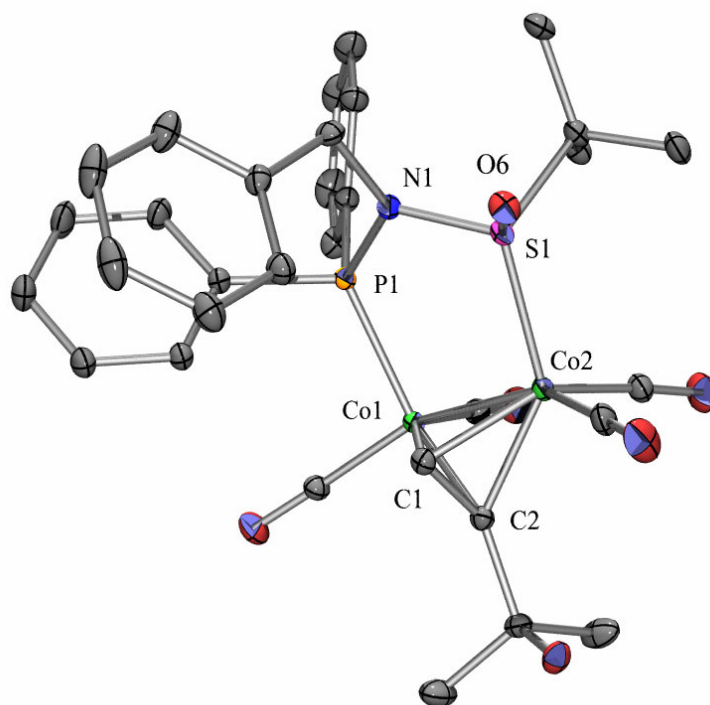


Fig. 4.6. Representació ORTEP (els el·lipsoides mostren el 50% de probabilitat) de l'estructura obtinguda per difracció de raigs X de **202a**. Els àtoms d'hidrogen resten omesos.

En aquesta estructura es poden destacar diferents aspectes:

- El grup sulfinil de la sulfinamida es troba, tal com s'esperava, coordinat mitjançant l'àtom de sofre. El lligand es troba coordinat en forma de pont mitjançant el sofre i el fòsfor.
- La distància Co–S(=O) és de 2.19(1) Å, novament més curta respecte els complexos amb els lligands bidentats P, S PuPHOS i CampHOS. Per la seva banda, la distància Co–P és de 2.20 (1) Å, semblant a l'obtinguda per als lligands anteriors.
- Tant l'àtom de sofre com el de fòsfor es coordinen en una posició pseudoequatorial del complex. És remarcable que en aquest cas (i al contrari que els lligands PuPHOS i CamPHOS) és l'àtom de fòsfor el que es troba coordinat a l'àtom de Cobalt *pro-S*.
- El grup *tert*-butil, com a resultat de la coordinació esmentada, es troba en una posició axial, eclipsat amb un dels lligands CO. Aquest fet no deixa de sorprendre ja que aquesta configuració hauria de ser altament energètica.
- Es pot destacar, també, l'existència d'una interacció π - π entre un dels fenils units a la fosfina i el fenil del grup benzil unit a nitrogen.

Així doncs, si la posterior reacció de Pauson-Khand transcorre a través del cobalt on es troba unit el sofre, en aquest cas s'haurien d'obtenir adductes de configuració oposada a aquells que s'obtenen emprant PuPHOS o CamPHOS com a lligands, és a dir, cap a productes levorotatoris.¹³

Per tal de racionalitzar l'estructura obtinguda pel diastereòmer majoritari, es va efectuar un estudi teòric.[‡] Així doncs, es van optimitzar les estructures dels dos possibles diastereòmers per càlculs a nivell PM3(tm). Es va imposar la restricció, en ambdós casos, que la distància Co–S fos de 2.19 Å (d'acord amb les dades recollides per l'anàlisi per difracció de raigs X del diastereòmer majoritari), ja que es va comprovar que el mètode de càlcul tendia a allunyar aquests dos àtoms en excés. Les estructures obtingudes es mostren en les figures 4.7 i 4.8.

[‡] *Spartan 04*; Wavefunction, Inc.; Irvine, CA.

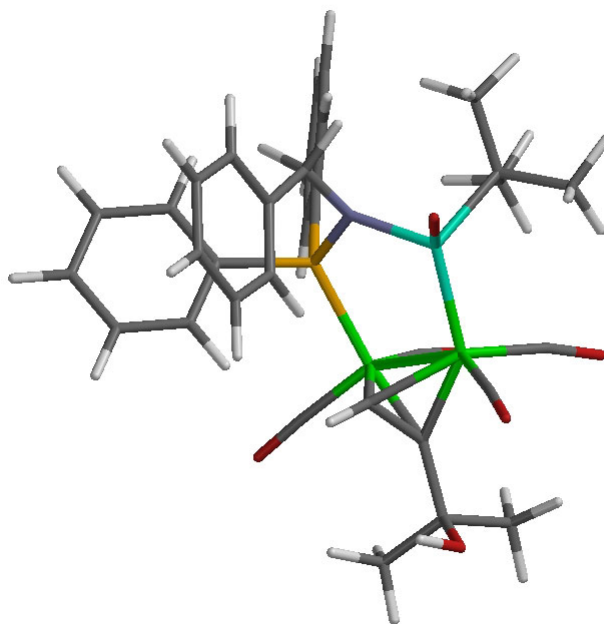


Fig. 4.7. Estructura PM3(tm) obtinguda per al diastereòmer majoritari **202a**.

E rel. (DFT)= 0.0 kcal/mol.

En comparació amb l'estructura original obtinguda per difracció de raigs X, per al diastereòmer majoritari, l'optimització de l'estructura a nivell PM3(tm) amb les restriccions imposades allunyà lleugerament els grups fenil de la molècula i allargà l'enllaç Co–P fins a 2.26 Å.

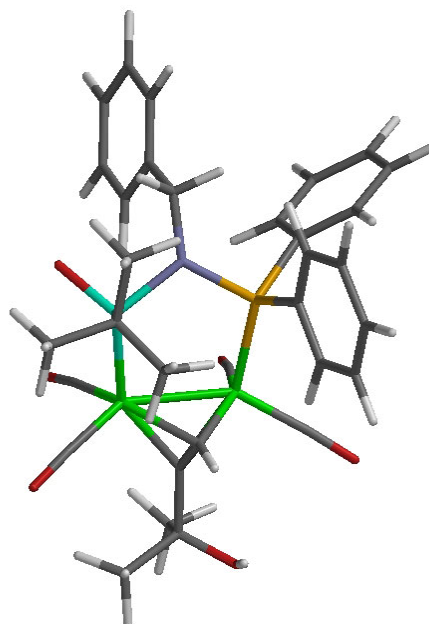


Fig. 4.8. Estructura PM3(tm) obtinguda per al diastereòmer minoritari **202b**.

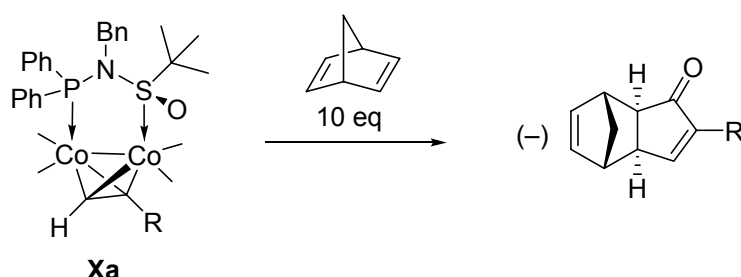
E rel. (DFT)= 5.1 kcal/mol.

La distància Co–P obtinguda en el diastereòmer minoritari és també de 2.26 Å. L'estructura obtinguda en aquest cas mostra una important congestió estèrica al voltant del *tert*-butil, el qual es situa en una posició pseudoequatorial, eclipsat novament amb un lligand CO. En aquest cas, però, aquest grup està molt a prop de l'hidrogen terminal de l'acetilè; un dels hidrògens del *tert*-butil es troba a tan sols 2.50 Å de l'hidrogen del triple enllaç. Tenint en compte que el radi de van der Waals per a l'àtom d'hidrogen és de 1.20 Å, aquests dos àtoms es troben extremadament propers en l'espai. Sembla, doncs, que aquesta interacció és la responsable de la discriminació entre els diastereòmers en la reacció d'intercanvi amb el nou lligand **191**.

Finalment, es féu un càlcul de l'energia d'ambdós diastereòmers mitjançant càlculs en punt estacionari a nivell DFT emprant el funcional B3LYP. Per a aquest objectiu, es va emprar la base LACVP*, que inclou el potencial efectiu de 'core' (ECP) de Hay i Wadt's pel cobalt, mentre que la resta d'àtoms es va descriure emprant la base 6-31G*. Aquests càlculs conduïren a una diferència d'energies de 5.1 kcal/mol entre els dos diastereòmers. Aquesta diferència, tot i ser una estimació, és significativa i coincideix amb l'elevada selectivitat obtinguda.

4.3.2 Reaccions de Pauson-Khand dels complexos

Un cop confirmada l'estructura dels complexos amb el lligand *N*-difenilfosfinosulfinamida **191**, es va passar a estudiar el seu comportament en la reacció de Pauson-Khand amb norbornadiè. Es va procedir a fer reaccionar els diferents complexos majoritaris obtinguts en les condicions clàssiques de Pauson-Khand: activació tèrmica i activació per NMO. En els casos en que no es va poder obtenir el complex majoritari de forma pura, es va fer reaccionar la mescla de complexos (ja que la relació entre diastereòmers era força elevada).

Taula 4.5. Reacció de PK dels complexos majoritaris.

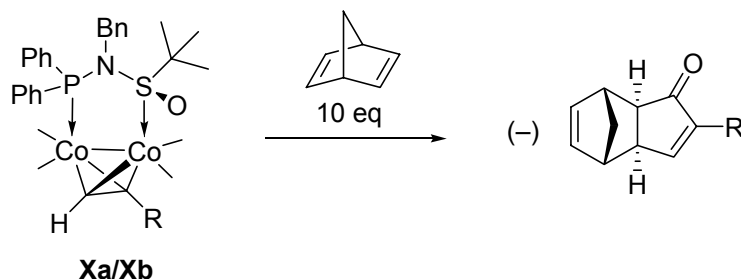
| Entrada | Complex | R | Condicions ^a | Temps (h) | Rdt. (%) | ee ^b (%) | Prod. |
|---------|---------|-------------------------------------|-------------------------|-----------|---------------------|---------------------|---------|
| 1 | 202a | C(CH ₃) ₂ OH | A | 16 | 95 | 92 | (-)-170 |
| 2 | 202a | C(CH ₃) ₂ OH | B | 16 | 87 | 93 | (-)-170 |
| 3 | 203a | TMS | A | 20 | quant. ^c | 98 | (-)-13 |
| 4 | 203a | TMS | B | 16 | quant. ^c | 97 | (-)-13 |
| 5 | 204a | Ph | C | 4 | quant. | 99 | (-)-20 |
| 6 | 206a | CH ₂ OTBDPS | A | 4.5 | 78 | 88 | (-)-208 |
| 7 | 206a | CH ₂ OTBDPS | B | 4.5 | 95 | 86 | (-)-208 |
| 8 | 206a | CH ₂ OTBDPS | C | 4.5 | quant. | 92 | (-)-208 |

a) Condicions A: Toluè, 70 °C; B: CH₂Cl₂, 6 eq. NMO, T. amb.; C: Toluè, T. amb. b) L'excés enantiomèric dels productes s'ha determinat per HPLC (entrades 1-2, 6-7) o per C.G. (entrades 3-5). c) Es pot detectar fins a un 4% d'adducte amb configuració *endo* per C.G.

Tal com es pot apreciar a la taula 4.5, els rendiments, en la majoria de casos, són molt bons i els excessos obtinguts excel·lents. Especial notorietat mereixen les entrades 1-2 i 6-8. El producte **170** s'obté en baix excés enantiomèric en emprar els lligands bidentats PuPHOS i CamPHOS, mentre que en aquest cas s'assolí en un gran excés (92-93%) i rendiment de fins al 95% (entrades 1-2). L'adducte del trimetilsililacetilè també s'aconsegueix en excel·lents rendiments i excessos enantiomèrics (entrades 3-4). De la mateixa manera succeeix amb l'adducte del fenilacetilè (entrada 5), el qual s'aconsegueix en rendiment quantitatiu i total selectivitat. Especial interès mereix, també, l'aducte **208**: aquest adducte es va aconseguir en un excés de fins al 92%, i amb un rendiment quantitatiu, en unes condicions de reacció molt suaus (entrada 8). Aquest tipus d'adductes no havia estat mai aconseguit amb bona puresa òptica emprant lligands bidentats i ofereix un gran potencial sintètic.

També es féu la reacció de Pauson-Khand sobre les mescles de complexos que no havien pogut ser cristal·litzades (taula 4.6). En aquests casos, com és d'esperar, els excessos són més baixos.

Taula 4.6. Reaccions de PK de les mescles de complexos no separables.



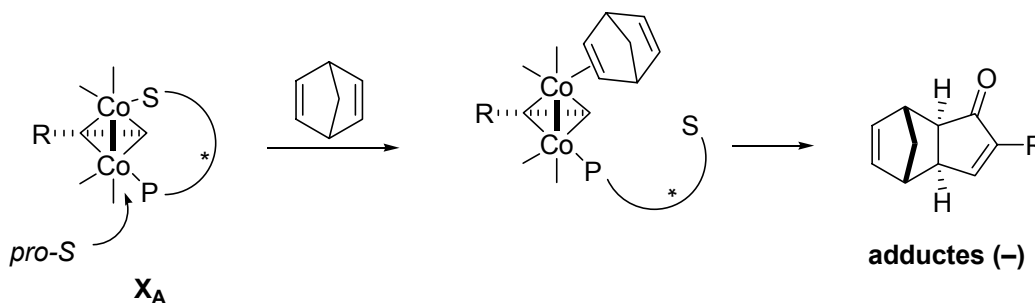
| # | Complexos (r.d.) | R | Condicions ^a | Temps (h) | Rdt. (%) | ee ^b (%) | Prod. |
|---|-----------------------------|--|-------------------------|--------------|-------------|------------------------|-----------------|
| 1 | 205a/205b (>20/1) | -CH ₂ OH | A | 16 | -- | -- | (-)- 209 |
| 2 | 205a/205b (>20/1) | -CH ₂ OH | B | 16 | 65 | 73 | (-)- 209 |
| 3 | 207a/207b (12/1) | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | A | 6 | quant. | 60 | (-)- 210 |
| 4 | 207a/207b (12/1) | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | B | 6 | quant. | 70 | (-)- 210 |
| 5 | 207a/207b (12/1) | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | C | 24 | quant. | 71 | (-)- 210 |

a) Condicions A: Toluè, 70 °C; B: CH₂Cl₂, 6 eq. NMO, T. amb.; C: Toluè, T. amb. b) L'excés enantiomèric dels productes s'ha determinat per HPLC (entrades 1-2) o per C.G. (entrades 3-5).

Els excessos, com era d'esperar, decaigueren en no emprar complexos purs; cal remarcar, no obstant, que els excessos enantiomèrics obtinguts són fins i tot més baixos que la r.d. inicial. Això segurament sigui degut al fet que, en les condicions de reacció, hi hagi una lleugera isomerització. Els complexos **205a/205b** en condicions tèrmiques descomponen i no donen el producte desitjat (entrada 1). Els adductes corresponents al complex de l'1-hexí s'obtingueren en rendiments quantitius i en condicions de reacció molt suaus, però no s'aconseguí superar el 70% d'ee (entrades 3-5).

Cal destacar que en aquestes reaccions s'obtenen els adductes levorotatoris (es pot comprovar fàcilment per HPLC o G.C. per comparació amb els adductes coneguts). Com s'ha comentat, l'anàlisi de l'estructura de raig X de **202a** mostra que el fòsfor està coordinat a l'àtom pro-S, això indica que l'atac de l'olefina està dirigit al centre coordinat a l'àtom de sofre.

Esquema 4.23. Control de la reacció de PK emprant els nous lligands.



4.4 Síntesi i avaluació de nous lligands N-fosfinosulfinamida

4.4.1 Introducció

Davant dels bons resultats obtinguts amb la (*R*)-(+)-*N*-Benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida **191**, es va decidir la síntesi d'una petita família de lligands amb diferents propietats per tal d'estudiar aquests lligands davant la reacció de Pauson-Khand. Es va decidir modificar el substituent del nitrogen per tal de posar grups més voluminosos o amb diferents propietats electròniques. Es va creure que, donat que existeix una interacció π - π en **202a** (fig. 4.5), seria interessant col·locar grups electroattractors en l'anell aromàtic del benzil, d'aquesta manera la interacció π - π es veuria afavorida. A més, col·locar aquests grups pot variar les propietats de l'enllaç Co-S(=O) i dels enllaços Co-CO. En treure densitat electrònica del medi, és possible que hi hagi major retrodonació del cobalt cap al sofre, cosa que comportaria un debilitament dels enllaços Co-CO.

Per altra banda, es poden modificar els grups units a l'àtom de fòsfor. Emprant diferents clorofosfines en la síntesi dels lligands, es poden modificar fàcilment les propietats electròniques i estèriques al voltant de l'àtom de fòsfor.

4.4.2 Síntesi dels nous lligands

Per a la construcció de diferents lligands es van escollir diferents amines: metilamina, 4-metoxibenzilamina, 4-fluorobenzilamina, (-)-(S)-1-feniletilamina i benzhidrilamina (fig. 4.9).

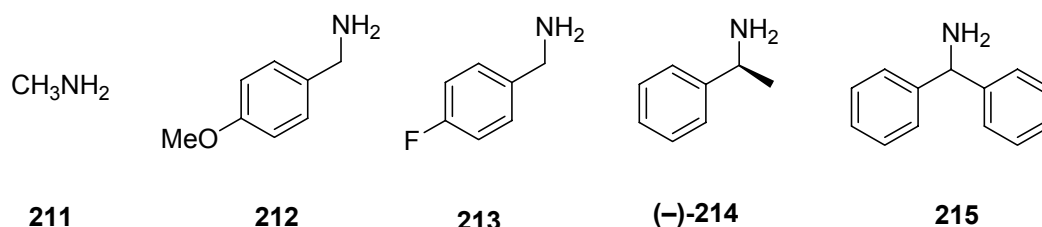
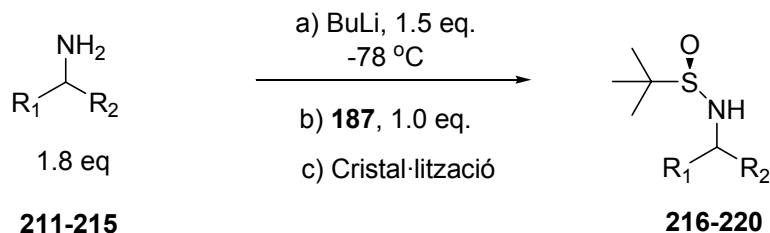


Fig. 4.9. Diferents amines emprades per a la síntesi de nous lligands.

Així doncs, amb aquestes amines es procedí a la síntesi dels lligands de la mateixa manera que s'havia realitzat amb la benzilamina. El primer pas és, doncs, la síntesi de les (*R*)-*tert*-butilsulfinamides d'acord amb les condicions descrites per Ellman (taula 4.7).

Taula 4.7. Síntesi de diferents sulfinamides a partir del sulfinat **187**.



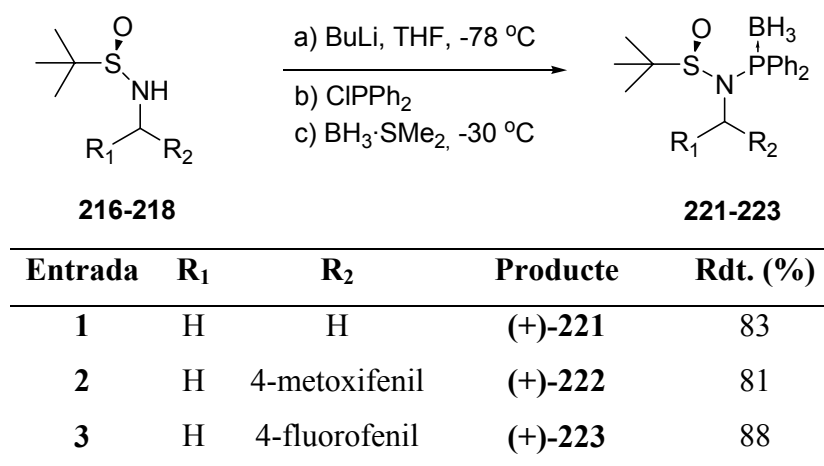
| Entrada | R ₁ | R ₂ | Producte | Rdt. (%) |
|----------|----------------|----------------|----------------------------|----------|
| 1 | H | H | (+)-216^a | 60 |
| 2 | H | 4-metoxifenil | (-)-217 | 61 |
| 3 | H | 4-fluorofenil | (-)-218 | 46 |
| 4 | Me | Ph | (-)-219 | 48 |
| 5 | Ph | Ph | (+)-220 | 65 |

a) El producte és un oli que es purificà per destil·lació. Per tal de tenir un elevat ee, en aquest cas es va cristal·litzar prèviament el sulfinat **187** a -20°C en pentà; l'anàlisi per HPLC del sulfinat cristal·litzat va donar com a resultat un ee > 99%.

En la taula 4.7 es pot observar que els rendiments són força bons. Els productes són fàcilment purificables per cristal·lització (tret de l'entrada 1, on es va purificar per destil·lació al buit).

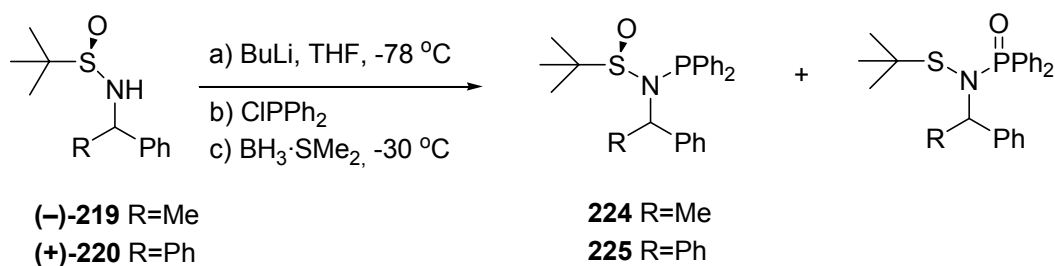
Un cop obtingudes les sulfinamides, es va passar a la síntesi dels diferents lligands *N*-difenílfosfina *tert*-butilsulfinamida emprant la metodologia desenvolupada a l'apartat 4.2.3. Així, es va efectuar la metal·lació amb BuLi, posterior addició de clorur de difenílfosfina i protecció amb $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ a baixa temperatura.

Taula 4.8. Síntesi de nous lligands protegits en forma de complex amb borà.



La reacció no comportà cap problema per obtenir els productes **221-223** (taula 4.8), on hi ha un grup metilè unit a nitrogen ($\text{R}_1=\text{H}$). S'obtenen els productes esperats amb rendiments superiors al 80%. En canvi, quan hi ha més impediment a prop del nitrogen, el fòsfor no es pot coordinar amb el borà i es produeix la transposició de l'oxigen fins i tot quan el producte està pur (esquema 4.22).

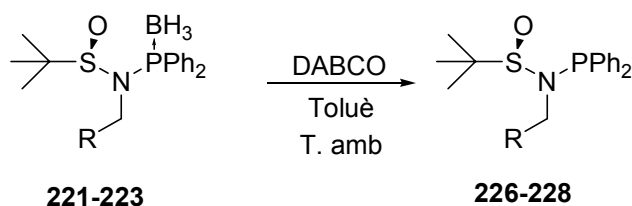
Esquema 4.24. Intent de síntesi del lligands **224-225**.



Tot i que es pot separar l'òxid de fosfina resultat de la transposició del lligand per cromatografia en columna, en la mateixa solució de l'eluent es produeix la transposició, de manera que no s'aconsegueix tenir els productes **224-225** de forma pura. És possible que el major impediment en el carboni benzílic forci el lligand a adoptar una conformació on la transferència d'oxigen es vegi afavorida.

Seguidament, per als productes **221-223** es desprotegí la fosfina per tal d'arribar als lligands **226-228** (taula 4.9). L'eliminació del complex del borà no comportà cap problema.

Taula 4.9. Eliminació del grup borà amb DABCO.

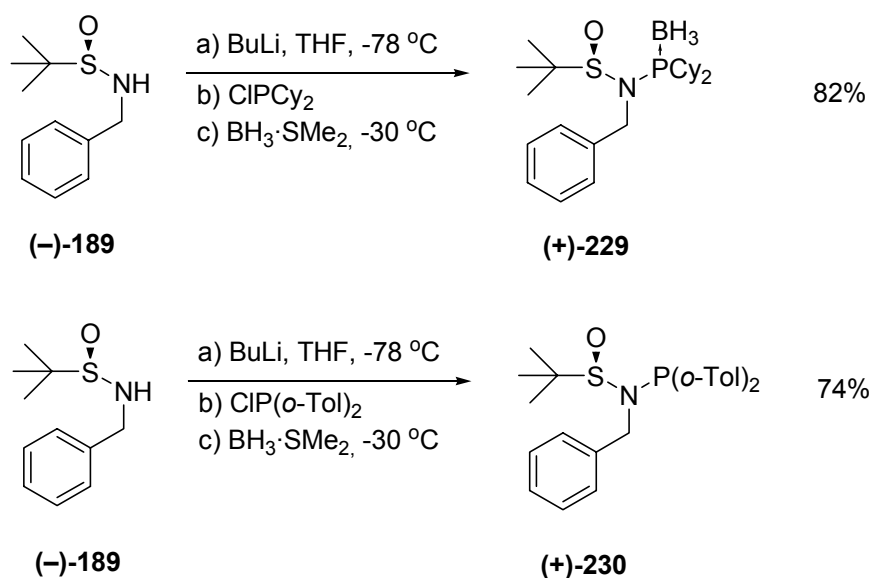


| Entrada | R | Producte | Rdt. (%) |
|---------|---------------|-----------------------------|----------|
| 1 | H | (+)- 226 | 96 |
| 2 | 4-metoxifenil | (+)- 227^a | 90 |
| 3 | 4-fluorofenil | (+)- 228^a | 88 |

a) L'ee és superior al 99% (HPLC)

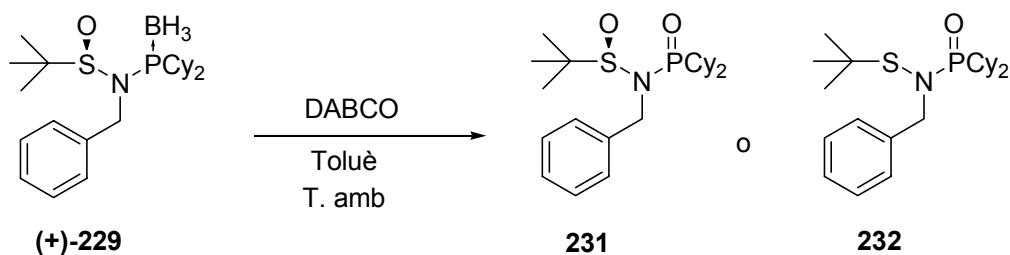
Finalment, es va realitzar la síntesi de lligands amb diferents grups sobre l'àtom de fòsfor. Per a l'estudi de les diferents propietats, es va decidir emprar la clorodiclohexilfosfina i la cloro di-*o*-tolilfosfina. S'escollí com a substituent del nitrogen el grup benzil per poder comparar els resultats amb els obtinguts pel lligand **191** (on hi havia dos grups fenil sobre el fòsfor).

Així doncs, es passà a la síntesi de nous lligands, partint, un altre cop, de la (*R*)-(-)-*N*-Benzil *tert*-butilsulfinamida **189** (esquema 4.25).

Esquema 4.25. Síntesi de lligands amb diferents substituents al fòsfor.

Ambdós lligands s'obtenen amb bon rendiment. En el cas de la di-*o*-tolilfosfina, però, novament (com en el cas del TolCamPHOS, vegeu apartat 3.2) el fòsfor no es coordina amb el borà a causa de l'impediment estèric que es troba al voltant d'aquest àtom.

Seguidament, es va intentar desprotegir el fòsfor del lligand **229**, en les condicions habituals, en presència de DABCO (esquema 4.26).

Esquema 4.26. Tractament de **229** amb DABCO.

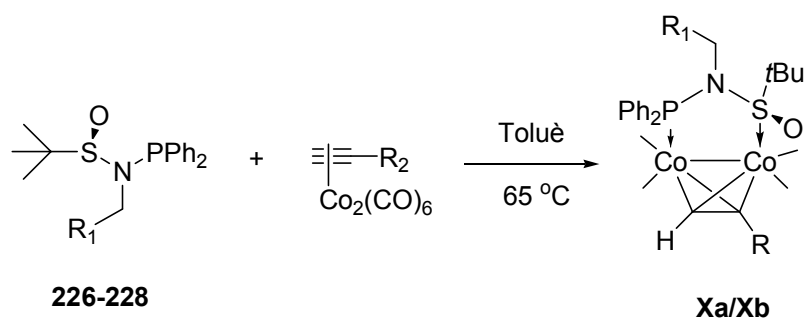
En aquest cas, però, s'obté un òxid de fosfina (que pot correspondre a **231** o **232**). Aquest fet no és d'estranyar, ja que la fosfina és més rica en electrons que en els casos anteriors, de manera que l'oxidació és més fàcil. Per aquesta raó, es va decidir deixar el lligand **229** protegit en forma de complex amb borà i desprotegir-lo *in situ* en fer la reacció d'intercanvi de lligand.

4.4.3 Avaluació dels nous lligands

4.4.3.1 Reaccions d'intercanvi de lligand

Un cop sintetitzats els nous lligands, es va procedir a fer-los reaccionar amb complexos de cobalt per observar-ne la selectivitat en la reacció d'intercanvi. En primer lloc, es va assajar la reacció amb els lligands amb diferents substituents sobre l'àtom de nitrogen (taula 4.10).

Taula 4.10. Reaccions d'intercanvi dels nous lligands.



| # | R | R ₂ | Temps (h) | Rdt. (%) | R.d. ^a | Prod. |
|----|---------------|-------------------------------------|-----------|----------|-------------------|------------------|
| 1 | H | TMS | 18 | 84 | 3/1 | 233a/233b |
| 2 | H | C(CH ₃) ₂ OH | 16 | 92 | 1.5/1 | 234a/234b |
| 3 | H | C(CH ₃) ₂ OH | 30 | 37 | 2/1 | 234a/234b |
| 4 | 4-metoxifenil | TMS | 7 | quant. | 5/1 | 235a/235b |
| 5 | 4-metoxifenil | TMS | 24 | 75 | 12/1 | 235a/235b |
| 6 | 4-metoxifenil | C(CH ₃) ₂ OH | 7 | 92 | 3/1 | 236a/236b |
| 7 | 4-metoxifenil | C(CH ₃) ₂ OH | 24 | 68 | 9/1 | 236a/236b |
| 8 | 4-fluorofenil | TMS | 7 | quant. | 3/1 | 237a/237b |
| 9 | 4-fluorofenil | TMS | 24 | quant. | 6/1 | 237a/237b |
| 10 | 4-fluorofenil | TMS | 40 | quant. | 10/1 | 237a/237b |
| 11 | 4-fluorofenil | C(CH ₃) ₂ OH | 8 | 91 | 16/1 | 238a/238b |

a) Determinada per ¹H-RMN.

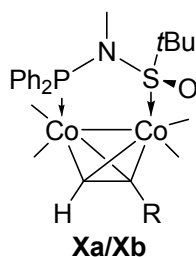
Els nous lligands van donar lloc als corresponents complexos tetracarbonílics amb bon rendiment. En el cas d'un substituent poc voluminós com és el cas del metil, les diastereoselectivitats decauen dràsticament (entrades 1-3). D'altra banda, situar un substituent donador sobre l'anell de benzè, comporta un lleuger augment de la

selectivitat. Aquest augment, però, va acompanyat d'un augment del temps de reacció necessari per a obtenir una bona selectivitat. La major riquesa de l'anell aromàtic comporta una major donació sobre el nitrogen. Aquest fet es tradueix en una major donació del sofre cap al cobalt del clúster, cosa que fa més energètic l'enllaç i dificulta el procés d'isomerització. De totes maneres, cal destacar les bones selectivitats i rendiments observats amb els nous lligands amb un metoxil en la posició 4 de l'anell de benzè. S'arriba a relacions diastereomèriques de 12/1 per als complexos de trimetilsililacetilè i 9/1 per als complexos de 2-metil-3-butin-2-ol (entrades 5 i 7), en ambdós casos amb bon rendiment. Els millors resultats s'obtenen, però, en emprar un substituent 4-fluorobenzil sobre el nitrogen. La isomerització en aquests casos és més ràpida a causa de la menor riquesa electrònica de l'anell de benzè. S'obté una r.d. de 10/1 pel complex de trimetilsililacetilè i de 16/1 pel 2-metil-3-butin-2-ol (entrades 10 i 11).

Cristal·lització dels nous complexos

Un cop obtingudes les mescles de complexos descrites en la taula 4.10 es van cristal·litzar per tal d'obtenir un sol diastereòmer, ja que, de nou, en tots els casos les parelles de diastereòmers mostren un comportament cromatogràfic idèntic.

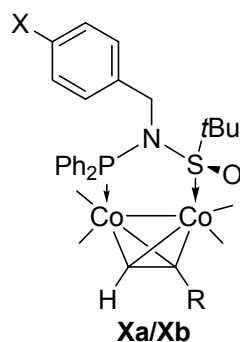
Les mescles de diastereòmers **233a/233b** i **234a/234b** es van aconseguir cristal·litzar, però la cristal·lització no va ser prou bona i no es va aconseguir obtenir un diastereòmer pur (taula 4.11).

Taula 4.11. Cristal·lització dels nous complexos (I).

| # | R | Complexos | Rel. | Dissolvent | Rdt. (%) | Rdt. (%) Rel. ^a |
|---|-------------------------------------|------------------|------|------------|----------|-------------------------------|
| 1 | TMS | 233a/233b | 3/1 | Toluè/hexà | 84 | 30 95/5 |
| 2 | C(CH ₃) ₂ OH | 234a/234b | 2/1 | Toluè/hexà | 37 | 16 95/5 |

a) Determinada per ¹H-RMN.

S'aconseguí, per als dos casos, enriquir la mescla fins a una relació 95/5 aproximadament. La cristal·lització és molt dolenta i els rendiments finals també són força dolents. Per contra, els complexos derivats dels lligands amb substituents benzílics amb un acceptor en para cristal·litzen molt fàcilment (taula 4.12).

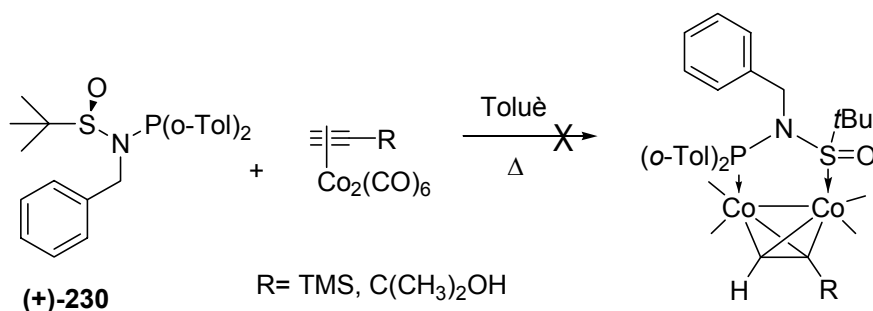
Taula 4.12. Cristal·lització de complexos (II).

| Entrada | R | X | Xa/Xb | Rel. | Dissolvent | Rdt. (%) | Rend. Xa. (%) |
|---------|-------------------------------------|-----|------------------|------|------------|----------|------------------|
| 1 | TMS | OMe | 235a/235b | 12/1 | Toluè/hexà | 75 | 56 |
| 2 | C(CH ₃) ₂ OH | OMe | 236a/236b | 9/1 | Toluè/hexà | 92 | 45 |
| 3 | TMS | F | 237a/237b | 10/1 | Toluè/hexà | quant. | 49 |
| 4 | C(CH ₃) ₂ OH | F | 238a/238b | 16/1 | AcOEt/Hexà | 91 | 56 |

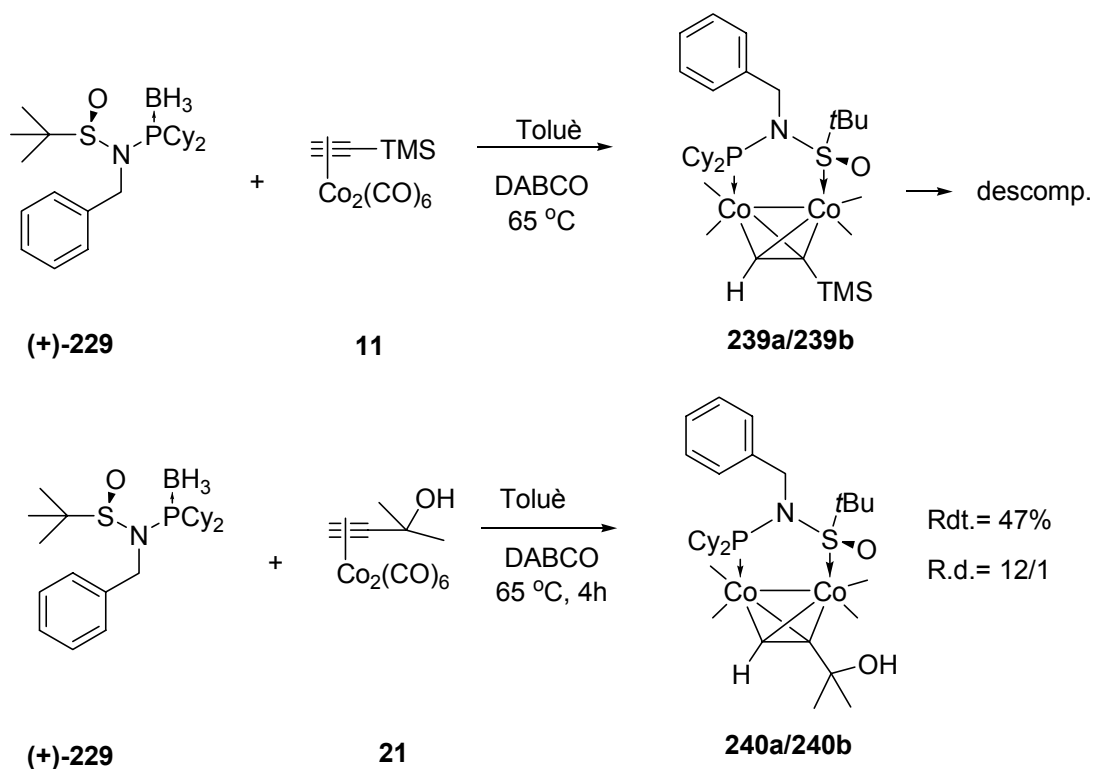
Així doncs, després d'una sola cristal·lització, s'obtenen rendiments per al diastereòmer majoritari pròxims al 50% en tots els casos. Aquests rendiments globals són semblants als obtinguts quan s'empra un substituent benzil (sense acceptors).

A continuació, es van assajar els lligands amb diferents substituents sobre la fosfina. En primer lloc, es va fer reaccionar el lligand **230** en toluè en presència d'un complex de cobalt (esquema 4.27).

Esquema 4.27. Reactivitat de **230** en presència de complexos de cobalt.



Desafortunadament, en escalfar una mescla de **230** amb un complex de cobalt en toluè (a 65 °C o 90 °C) no es produeix reacció. Probablement, a causa d'un excés de congestió estèrica, aquest lligand no mostrà capacitat per a coordinar-se de manera que es pot recuperar íntegrament. També es va assajar el lligand **229**. En aquest cas, com que aquest lligand es troba protegit en forma de complex amb borà, es fa la reacció en presència de DABCO (esquema 4.28).

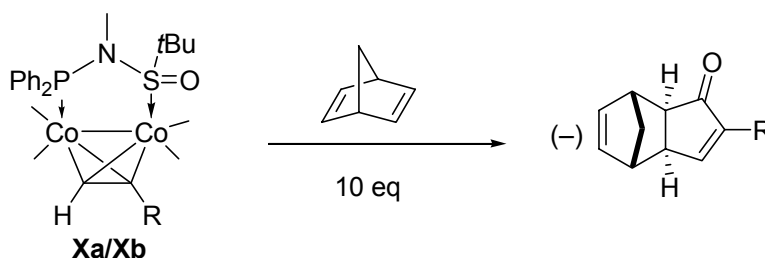
Esquema 4.28. Reacció de **229** amb complexos de cobalt.

En aquests casos sembla que els complexos obtinguts són força inestables. En la reacció amb el complex hexacarbònic del trimetilsililacetilè **11** amb **229** en presència de DABCO, s'obtingué un nou complex (seguiment per CCF), però en intentar purificar aquest per cromatografia en columna es degradà ràpidament i s'obtingueren fraccions inidentificables. Per contra, en fer la reacció amb el complex hexacarbònic de 2-metil-3-butin-2-ol **21**, s'obté la mescla de complexos esperada **240a/240b**, en una relació elevada (12/1). En aquest cas, però, també existeix un elevat grau de descomposició del complex en el medi de reacció, cosa que fa que s'obtinguin els productes en molt baix rendiment respecte als altres lligands emprats anteriorment (47%). Aquesta mescla, a més, és difícil de cristal·litzar, de manera que el rendiment de la cristal·lització no superà el 35% (en toluè/hexà), cosa que fa que el rendiment global per a **240a** sigui del 16%. Per aquests motius es va decidir, de moment, no continuar investigant lligands d'aquest tipus amb substituents donadors sobre el fòsfor.

4.4.3.2 Reaccions de Pauson-Khand dels nous complexos

Per últim, es van sotmetre aquests complexos a les condicions de Pauson-Khand clàssiques amb norbornadiè. En primer lloc, es va fer reaccionar els complexos **233a/233b** i **234/234b** que no havien pogut ser del tot purificats.

Taula 4.13. Reaccions de Pauson-Khand de mesclures de complexos.

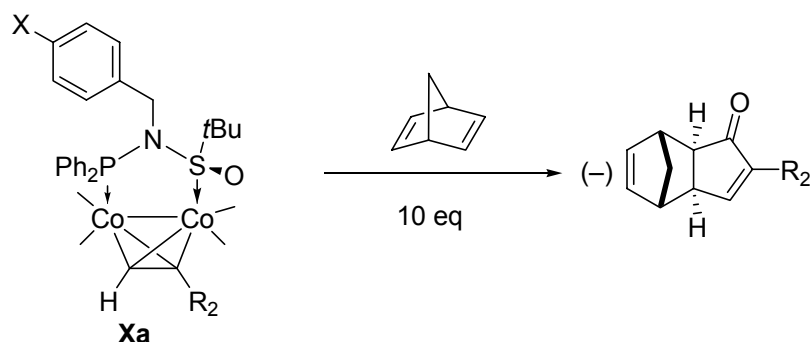


| # | Complex | R | Condicions ^a | Temps (h) | Rdt. (%) | ee ^b (%) | Prod. |
|---|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-----------|----------|---------------------|-----------------|
| 1 | 233a/233b | TMS | A | 24 | 83 | 76 | (-)- 13 |
| 2 | 233a/233b | TMS | B | 48 | 89 | 78 | (-)- 13 |
| 3 | 234a/234b (95:5) | C(CH ₃) ₂ OH | A | 30 | 78 | 54 | (-)- 170 |
| 4 | 234a/234b (95:5) | C(CH ₃) ₂ OH | B | 48 | quant | 58 | (-)- 170 |

a) Condicions A: Toluè, 70 °C; B: CH₂Cl₂, 6 eq. NMO, T. amb.; b) L'excés enantiomèric dels productes s'ha de determinar per C.G. (entrades 1-2) o per HPLC (entrades 3-5).

Com era d'esperar, els excessos enantiomèrics són més aviat pobres. Val a dir que l'enantioselectivitat obtinguda és menor que la relació de diastereòmers inicial. Aquests complexos reaccionen amb dificultat, de manera que hi competeix el procés d'isomerització. El grup metil, doncs, no és adequat per a aquest tipus de reaccions, ja que dona diastereoselectivitats molt baixes en l'intercanvi de lligand, i la posterior reacció de Pauson-Khand és lenta i no és del tot selectiva.

A continuació, es feren reaccionar els complexos diastereomèricament purs obtinguts per cristal·lització dels complexos on els lligands contenen substituents del tipus benzil, amb un grup acceptor en para sobre el nitrogen (taula 4.14).

Taula 4.14. Reaccions de Pauson-Khand de complexos purs.

| # | Complex | X | R | Cond. ^a | Temps (h) | Rdt. (%) | ee ^b (%) | Prod. |
|---|---------|-----|-------------------------------------|--------------------|-----------|---------------------|---------------------|---------|
| 1 | 261a | OMe | TMS | A | 20 | quant. ^c | 98 | (-)-13 |
| 2 | 261a | OMe | TMS | B | 40 | quant. ^c | >99 | (-)-13 |
| 3 | 262a | OMe | C(CH ₃) ₂ OH | A | 16 | quant. | 78 | (-)-170 |
| 4 | 262a | OMe | C(CH ₃) ₂ OH | B | 32 | quant. | 76 | (-)-170 |
| 5 | 263a | F | TMS | A | 16 | quant. ^c | 94 | (-)-13 |
| 6 | 263a | F | TMS | B | 48 | quant. ^c | 78 | (-)-13 |
| 7 | 264a | F | C(CH ₃) ₂ OH | A | 16 | 85 | 77 | (-)-170 |
| 8 | 264a | F | C(CH ₃) ₂ OH | B | 48 | quant. | 75 | (-)-170 |

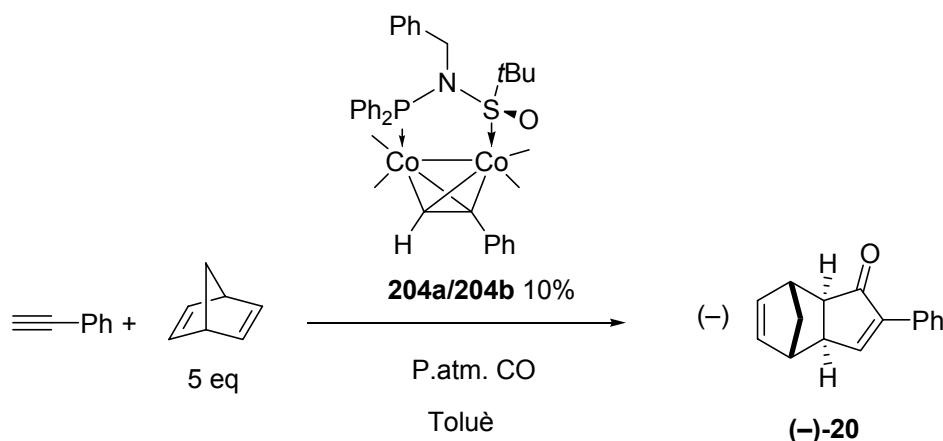
a) Conicions A: Toluè, 70 °C; B: CH₂Cl₂, 6 eq. NMO, T. amb.; b) L'excés enantiomèric dels productes s'ha de terminat per C.G (13, entrades 1-2, 5-6, 9-10) o per HPLC (170, entrades 3-4, 7-8, 11-12) c) S'ha obtingut fins a un 4% d'adducte amb estereoquímica *endo*.

Els rendiments són en tots els casos excel·lents. Per al cas del grup trimetilsilil, els excessos enantiomèrics depenen del lligand emprat. Així són excel·lents i s'obté en algun cas el producte de reacció amb un excés superior al 99% (entrada 2, no es detecta l'enantiòmer minoritari per C.G) quan el substituent en la posició 4 de l'anell aromàtic és electrodonador (OMe). En canvi, en situar un grup electroacceptor (F) en aquesta posició, els excessos decauen (entrades 5-6). Aquest fet corrobora la major predisposició a isomeritzar d'aquests darrers a causa de la menor donació sobre el nitrogen. Aquest fet no es pot estendre als complexos del 2-metil-3-butin-2-ol, on els excessos no arriben al 80% i són menors que en emprar el lligand sense substituents en l'anell aromàtic (s'arribava al 93 % ee).

4.5 Reaccions de Pauson-Khand catalítiques emprant els nous complexos com a catalitzadors

Un cop avaluada l'aplicabilitat sintètica dels nous lligands en la reacció de Pauson-Khand intermolecular asimètrica, es va procedir a estudiar-ne la selectivitat en la versió catalítica de la reacció. Es van escollir els substrats els complexos dels quals s'havien mostrat més reactius, com són el fenilacetilè i l'alcohol propargílic protegit amb el grup TBDPS (els complexos tetracarbonílics d'aquests substrats reaccionaren a temperatura ambient). També es decidí emprar com a substrat el trimetilsililacetilè. En tots els casos, s'emprà com a catalitzador un 10% de la mescla de complexos tetracarbonílics de l'acetilè corresponent amb el lligand **191** obtinguda en l'apartat 4.3 i 5 equivalents de norbornadiè. Es seguiren les reaccions mitjançant l'aparell ReactIR 4000 de Mettler-Toledo. A continuació, es mostren els resultats obtinguts per a la reacció del fenilacetilè.

Taula 4.15. Reaccions de Pauson-Khand catalítiques del fenilacetilè.



| Entrada | Rel. (Xa/Xb) | T °C | Temps (h) | Rdt (%) ^a | ee (%) | Producte |
|---------|--------------|------|-----------|----------------------|--------|----------------|
| 1 | 8/1 | 25 | 16 | 38 | 26 | (-)- 20 |
| 2 | 8/1 | 60 | 0.5 | 62 | 16 | (-)- 20 |

a) Per al càlcul del rendiment, s'ha tingut en compte el 10% addicional que suposa el complex que s'empra com a catalitzador.

Els rendiments obtinguts per a aquest substrat són entre baixos i moderats, així com els excessos enantiomèrics. A més, cal tenir en compte que el primer cicle de la reacció és totalment selectiu. En emprar un 10% de catalitzador, el pes del primer cicle és molt

important en aquest cas. En augmentar la temperatura s'aconsegueix millorar el rendiment, però també decau l'excés (ja que el primer cicle té menys pes). Tenint en compte els resultats obtinguts, es pot concloure que, tret del primer cicle, no hi ha inducció asimètrica en la reacció. El seguiment de la reacció per FT-IR en la zona dels carbonils en la reacció realitzada a temperatura ambient (taula 4.15, entrada 1) es mostra a la figura 4.10.

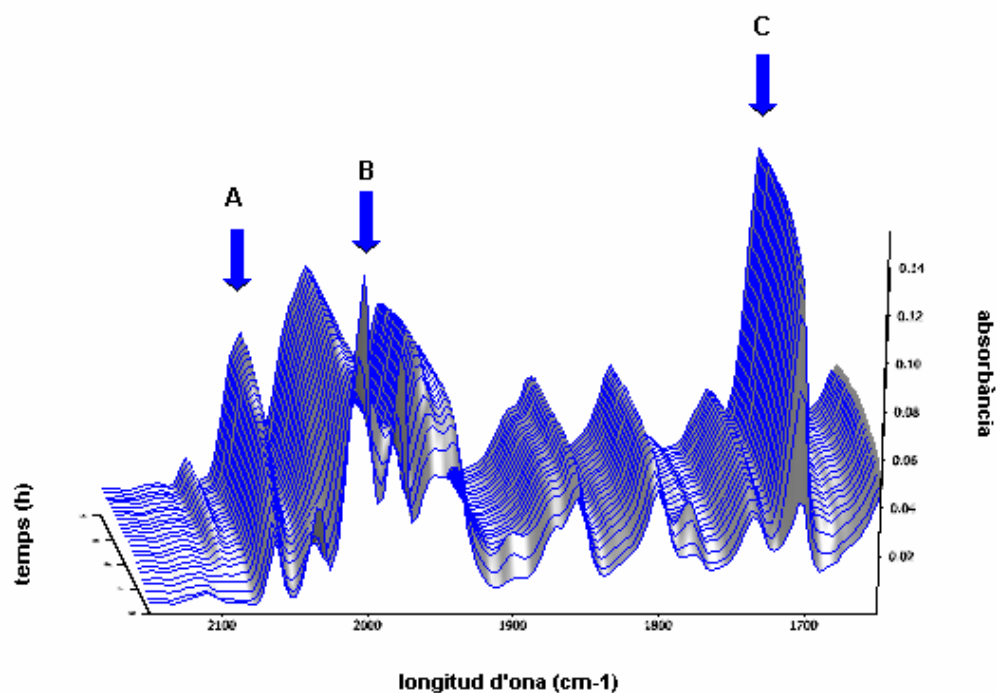


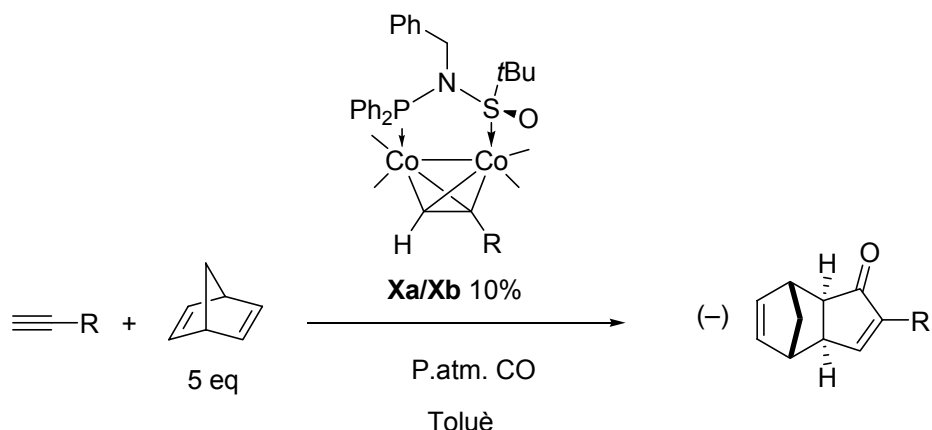
Fig. 4.10. Seguiment per FT-IR de la reacció de Pauson-Khand catalítica entre el fenilacetilè i el norbornadiè a temperatura ambient (taula 4.15, entrada 1). A: Banda a 2065 cm^{-1} corresponent a un complex pentacarbonílic. B: Banda a 2033 cm^{-1} corresponent al complex tetracarbonílic. C: Banda a 1706 cm^{-1} corresponent a la ciclopentenona formada **20**.

Es pot observar clarament la formació gairebé instantània d'una nova banda a 2065 cm^{-1} que segurament correspon al complex pentacarbonílic, la qual es fa cada cop més intensa. També es pot observar la ràpida desaparició de la banda a 2033 cm^{-1} del complex tetracarbonílic. Així doncs, en presència de CO, ràpidament s'obté la forma pentacarbonílica 'oberta'. La forma oberta del complex no indueix quiralitat, per aquest motiu els excessos són molt baixos. Si hom es fixa en la banda que apareix a 1706 cm^{-1} ,

que correspon al carbonil de la ciclopentenona final, s'estabilitza al voltant de les 1.5 hores de reacció, a partir de les quals la reacció ja no avança.

Els altres substrats assajats no milloraren els resultats obtinguts (taula 4.16).

Taula 4.16. Reaccions de Pauson-Khand catalítiques.



| Entrada | R | Rel | T °C | Temps (h) | Rdt (%) ^a | ee (%) | Producte |
|---------|------------------------|------|------|-----------|----------------------|--------|----------|
| 1 | CH ₂ OTBDPS | 10/1 | 25 | 24 | 9 | 80 | (-)-208 |
| 2 | TMS | 12/1 | 60 | 24 | 95 | 8 | (-)-13 |

La reacció de l'alcohol propargílic protegit amb TBDPS a temperatura ambient conduí a tan sols un 9% de rendiment, corresponent al primer cicle de la reacció. Un cop acabat el primer cicle, la reacció ja no progressa més, per la qual cosa l'excés obtingut és elevat. La reacció del trimetilsililacetilè a 60 °C mostrà un major rendiment, però l'excés obtingut és molt baix.

Es pot concloure, doncs, que tot i que els nous lligands s'han mostrat altament efectius en la reacció de Pauson-Khand intermolecular asimètrica estequiomètrica, aquests no són eficients en la reacció intermolecular catalítica. En presència de CO, fins i tot a baixes pressions, s'obté el complex pentacarbonílic, el qual no indueix quiralitat.

4.6 Conclusions i perspectives de futur

S'ha preparat, per primera vegada, una nova família de lligands *N*-difenílfosfino-*tert*-butilsulfonamida. Aquests lligands són capaços de coordinar-se mitjançant els àtoms de sofre i fòsfor amb complexos de cobalt d'alquins terminals en forma de 'pont'. D'aquesta manera es formen dos diastereòmers.

Aquests lligands s'han demostrat altament selectius en la reacció d'intercanvi de lligand, de manera que s'obté de forma majoritària un dels dos diastereòmers. El diastereòmer obtingut és el termodinàmicament més estable tal com es desprèn del curs observat en la reacció. En primer lloc, es formen els dos diastereòmers amb baixa selectivitat. En escalfar aquesta mescla, s'acaba obtenint de forma majoritària un dels dos que es pot aïllar, en la majoria de casos, per cristal·lització. L'estructura de raigs X d'un dels complexos majoritaris ha revelat que l'àtom de sofre es troba coordinat a un dels àtoms de cobalt, concretament al cobalt *pro-R*, mentre que el fòsfor es coordina a l'àtom *pro-S*. Els estudis teòrics realitzats semblen indicar que la interacció estèrica entre el grup *tert*-butil de la molècula i l'hidrogen de l'acetilè en el diastereòmer minoritari és el responsable de la selectivitat observada en l'intercanvi de lligand. La diferència d'energia calculada per DFT entre els dos diastereòmers és de 5.1 kcal/mol.

La reacció de Pauson-Khand dels complexos majoritaris aïllats per cristal·lització amb el norbornadiè és, en la majoria de casos, altament estereoespecífica. Aquest fet, conjuntament amb l'elevada selectivitat mostrada pels lligands en la reacció d'intercanvi de lligand, fa d'aquests lligands un element molt útil en la reacció de Pauson-Khand asimètrica, ja que milloren a bastament els resultats previs obtinguts al grup de recerca. El fet que l'àtom de fòsfor es trobi coordinat a l'àtom de cobalt *pro-S*, conjuntament amb l'obtenció d'adductes levorotatoris en la reacció indica que, probablement, la reacció comença amb una dissociació de l'àtom de sofre del lligand, de manera que es comporta com un lligand hemilàbil. D'altra banda, la reacció és, en general, més estereoselectiva com més ric en electrons és l'anell aromàtic del benzil unit a nitrogen. Com major sigui l'aportació electrònica, més difícil serà la isomerització del complex i, per tant, més selectiva la reacció de Pauson-Khand.

Els assaigs realitzats amb els nous lligands en la reacció de Pauson-Khand catalítica han resultat, no obstant, poc engrescadors. Tot i que la reacció té lloc, en presència d'atmosfera de CO s'allibera l'àtom de sofre del complex, formant-se un complex pentacarbonílic que no indueix selectivitat en la reacció. En aquest sentit, en el nostre grup de recerca s'està treballant en la síntesi i estudi de nous lligands N-fosfinosulfinamida amb diferents substituents a la molècula dels emprats fins al moment.

En el futur es preveu canviar el grup *tert*-butil de la molècula per altres grups amb diferent cessió electrònica sobre el sofre i variar el substituent sobre el nitrogen, variant-ne, també, les seves propietats electròniques. També es preveu canviar els substituents del fòsfor de la molècula (figura 4.11).

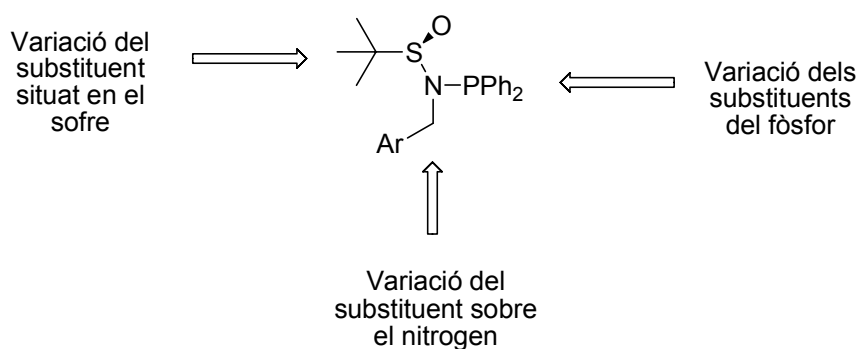


Fig. 4.11. Modificacions dels lligands obtinguts.

D'aquesta manera, s'estudiarà la variació de les propietats dels lligands en funció de les propietats electròniques i/o estèriques dels seus substituents. Mitjançant aquestes modificacions s'espera poder millorar els resultats obtinguts en la reacció catalítica modulant la labilitat de l'àtom de sofre.

Referències

- (1) Dawood, K. M.; Ishii, H.; Fuchigami, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7030-7034.
- (2) McAllister, G. D.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2001/2/5**, *42*, 1197-1200.
- (3) Braga, D.; Grepioni, F.; Desiraju, G. R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1375-1405.
- (4) Cotton, F. A.; Francis, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2986-2991.
- (5) Cotton, F. A.; Francis, R.; Horrocks, W. D. J. *J. Phys. Chem.* **1960**, *64*, 1534-1536.
- (6) Verdager, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.-F. *Organometallics*, **1999**, *18*, 4275-4285.
- (7) Fernandez, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3651 -3706.
- (8) Verdager, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868-1877.
- (9) Wenschuh, V. E.; Fritzsche, B. *J. Prakt. Chem* **1970**, *312*, 129-134.
- (10) Alcock, N.; Broen, J. M.; Evans, P. L. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *356*, 223-247.
- (11) Schlessinger, B. H.; Lopes, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5253-5254.
- (12) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011-8019.
- (13) Verdager, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868-1877.