



Walter Baratta, Pierluigi Rigo
Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche
Università di Udine
pierluigi.rigo@dstc.uniud.it

SINTESI DI ALCOLI DA CHETONI

Una nuova classe di catalizzatori a base di Ru(II)

Complessi di rutenio(II) contenenti leganti del tipo 2-(amminometil)piridina e fosfine monodentate o bidentate sono risultati essere catalizzatori estremamente attivi per la riduzione via trasferimento di idrogeno di chetoni in 2-propanolo.

Usando come leganti 2-(amminometil)piridina e difosfine chirali per questa via sono stati preparati alcoli otticamente attivi con buon eccesso enantiomerico.

Sulla base di questi risultati l'indagine è stata estesa a leganti tridentati contenenti il motivo 2-(amminometil)piridina, appositamente disegnati, con i quali sono stati preparati complessi di rutenio(II) dotati di eccezionale attività catalitica, la più alta fino ad ora riportata in letteratura.

La riduzione dei composti carbonilici ad alcoli è una reazione di largo interesse applicativo e questo ha portato negli ultimi anni allo sviluppo di una serie di metodi catalitici destinati a sostituire i classici sistemi di riduzione non catalitica basati sull'impiego di idruri di elementi del gruppo 13 (B, Al) [1]. Buoni risultati sono stati ottenuti con idrogeno molecolare impiegando sistemi catalitici basati su metalli di transizione (Ir,

Rh, Pd, Ni), e in particolare l'attenzione si è concentrata sui più attivi derivati di rutenio [2]. I composti del tipo $\text{RuCl}_2(\text{fosfina})_2(1,2\text{-diammina})$ e $\text{RuCl}_2(\text{difosfina})(1,2\text{-diammina})$ in ambiente basico sono eccellenti catalizzatori per l'idrogenazione selettiva in fase omogenea di vari tipi di chetoni [3]. Inoltre con un'opportuna combinazione di difosfine e diammine chirali è possibile realizzare

idrogenazioni enantioselettive di composti carbonilici con produzione di alcoli otticamente attivi con eccessi enantiomerici che possono arrivare quasi al 100%. Le reazioni sono generalmente condotte con idrogeno sotto pressione a temperatura moderata. In alternativa ai processi di riduzione che utilizzano idrogeno molecolare, con gli inconvenienti che questo comporta, sono

Lavoro presentato al XXXIII Congresso Nazionale della Divisione di Chimica Inorganica

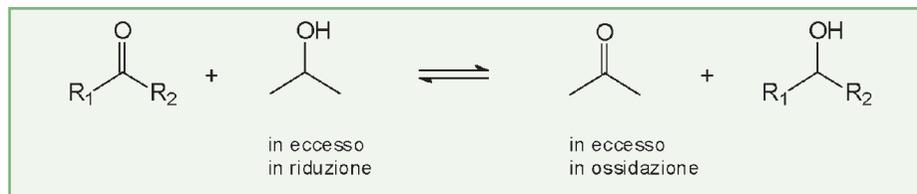


Fig. 1 - Riduzione di chetoni in 2-propanolo via trasferimento di idrogeno

stati messi a punto anche metodi di riduzione catalitica, asimmetrica e non, basati su reazioni di trasferimento di idrogeno [4]. In questi processi come sorgente di idrogeno viene normalmente impiegato 2-propanolo, che è anche il solvente di reazione e presenta il vantaggio di avere bassa tossicità e basso impatto ambientale (Fig. 1).

Un inconveniente di questa metodologia è rappresentato dalla reversibilità della reazione con la posizione dell'equilibrio che dipende dai potenziali redox delle coppie chetone alcol coinvolte. Buoni risultati sono stati ottenuti anche utilizzando come donatore di idrogeno il sistema acido formico/trietilammina. Per la sua semplicità operativa il trasferimento catalitico di idrogeno si ritiene possa diventare un'utile complemento, soprattutto per la sintesi su piccola e media scala di *fine chemicals*, alla riduzione industriale di chetoni con idrogeno molecolare sotto pressione.

I primi studi sulle reazioni di trasferimento risalgono agli anni Venti e si deve a Meerwein [5], Ponndorf [6] e Verley [7] la scoperta che i chetoni in presenza di alluminio alcossido potevano essere ridotti ad

alcoli da 2-propanolo. Ma è in questi ultimi quindici anni che si sono avuti significativi progressi con la scoperta che metalli quali Rh, Ir e Sm e soprattutto Ru, in combinazione con leganti aventi come atomi donatori fosforo o azoto, possono agire da catalizzatori in questa reazione [4].

In particolare con i catalizzatori riportati da Noyori *et al.*, basati su sistemi Ru(II)(η^6 -arene) in combinazione con ammino-alcoli o diammine chirali, è possibile ottenere alcoli secondari chirali con buone rese ed elevati eccessi enantiomerici usando 2-propanolo o la miscela azeotropica acido formico/trietilammina (o anche formiato di sodio), come donatori di idrogeno [8]. Catalizzatori "tipo Noyori" contenenti leganti con gruppi N-H sono stati studiati anche da altri gruppi di ricerca [4, 9] ed è stato dimostrato che la reazione procede via formazione di un idruro di rutenio, con lo stadio chiave del processo catalitico che prevede il trasferimento concertato di un protone dal gruppo N-H e di un idruro dal Ru-H al substrato chetonico (*metal-ligand bifunctional catalysis*) in uno stato di transizione a sei centri (Fig. 2).

Sono stati inoltre utilizzati come catalizza-

tori complessi di rutenio contenenti una varietà di altri leganti, tra i quali sistemi tetradentati del tipo difosfina-diammina e difosfina-diimmina [10], complessi con leganti ossazolinici [11] e con leganti ossazolinoferrrocenilfosfinici [12].

Generalmente le reazioni vengono condotte in presenza di basi forti quali idrossidi o alcossidi di metalli alcalini, con rapporti substrato/catalizzatore compresi fra 20 e 2.000, con percentuali di conversione del chetone di partenza in alcol abbastanza alte, e con enantioselettività che può raggiungere il 99%. Va però osservato che questi sistemi catalitici non hanno in genere attività elevate e presentano valori di TOF (frequenza di turnover = numero di moli di chetone convertite ad alcol per moli di catalizzatore per ora al 50% di conversione) quasi sempre compresi tra 10^2 e 10^3 h⁻¹. Per rendere la riduzione per trasferimento di idrogeno un processo industrialmente attrattivo diventa quindi un target importante la messa a punto di sistemi catalitici capaci di operare, oltre che con buona enantioselettività, con rapporti substrato catalizzatore elevati e con alte velocità di reazione. Diversi gruppi di ricerca lavorano in questo settore e si sta esaminando la possibilità di applicazioni su grande scala ("scale-up") di questa metodologia [13].

In questo contesto abbiamo recentemente trovato che impiegando 2-(amminometil)piridina (ampy), un legante commercial-

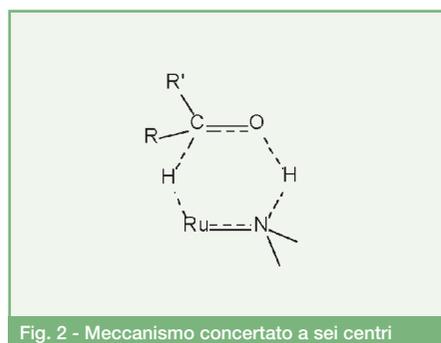


Fig. 2 - Meccanismo concertato a sei centri

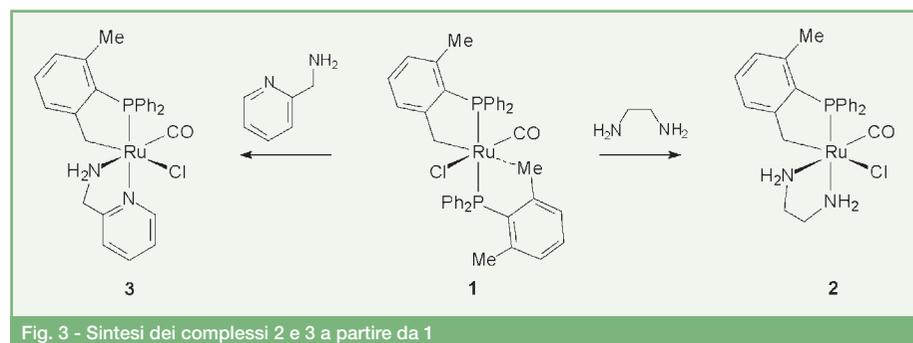


Fig. 3 - Sintesi dei complessi 2 e 3 a partire da 1

Tab. 1 - Riduzione di acetofenone mediante complessi di rutenio(II) contenenti 2-(amminometil)piridina^a

Complesso	Conversione % (min)	TOF (h ⁻¹)	ee (%)
4	83 (90)	2.400	
5	98 (10)	35.000	
6	98 (70)	5.200	
7c	96 (1)	300.000	85 S
7d	97 (1)	300.000	
7f	97 (2)	230.000	83 R

^a Condizioni di reazione: 82 °C, acetofenone 0,1 M in 2-propanolo, rapporto chetone/Ru/NaOH = 2.000/1/40

mente disponibile e a basso costo, è possibile ottenere complessi di rutenio(II) con eccezionale attività catalitica nelle reazioni di riduzione dei chetoni via trasferimento di idrogeno in 2-propanolo.

I nostri primi studi in questo campo hanno riguardato l'attività catalitica in reazioni di trasferimento di idrogeno di una serie di derivati di Ru(II) ottenuti per reazione del complesso pentacoordinato ciclotetallato RuCl(CO){(2-CH₂-6-MeC₆H₃)PPh₂}(L') (L' = (2,6-Me₂C₆H₃)PPh₂) (**1**) con leganti mono e bidentati aventi come atomi donatori il fosforo e l'azoto [14]. Da questa indagine è emerso, in accordo con quanto riportato da Noyori, che in presenza di leganti azotati aventi gruppi -NH₂ i complessi manifestavano buone attività catalitiche con però un forte aumento quando il legante azotato è la 2-(amminometil)piridina. Così in pre-

senza di complessi del tipo RuCl(CO){(2-CH₂-6-MeC₆H₃)PPh₂}(L) quando L = etilendiammina (**2**), acetofenone è ridotto a 1-feniletanolo in 2-propanolo in circa trenta minuti (TOF = 2.800 h⁻¹), mentre nelle stesse condizioni quando L = 2-(amminometil)piridina (**3**) la riduzione è completa in pochi minuti (TOF = 60.000 h⁻¹; chetone:Ru:NaOH = 2.000:1:40). Da notare che i complessi di questa serie sono abbastanza stabili nelle condizioni di reazione e subiscono solo lenta degradazione, probabilmente grazie alla presenza del legame σ metallo carbonio (Fig. 3).

Il complesso **3** catalizza anche la riduzione di diaril, aril-alchil e dialchil (lineari e ciclici) chetoni agli alcoli corrispondenti con valori di TOF tra i più alti tra quelli fino ad allora riportati in letteratura. La reazione in 2-propanolo a 82 °C è completa in pochi minuti con i

valori di TOF che, a seconda del chetone, variano tra 17.700 e 63.000 h⁻¹ [14a]. Nel caso di chetoni insaturi si ha riduzione selettiva del gruppo carbonilico senza idrogenazione o isomerizzazione del doppio legame. Vista la peculiare capacità della 2-(amminometil)piridina di dare complessi particolarmente attivi in reazioni catalitiche di trasferimento di idrogeno abbiamo esteso le indagini a sistemi di rutenio del tipo RuCl₂/ampy/P₂ contenenti 2-(amminometil)piridina in combinazione con varie fosfine mono o bidentate [15].

Per reazione dei precursori di rutenio RuCl₂(PPh₃)₃ e RuCl₂(PPh₃)[Ph₂P(CH₂)₄PPh₂] con ampy sono stati preparati e caratterizzati una serie di complessi di formula *trans,cis*-RuCl₂(PPh₃)₂(ampy) (**4**) e *trans*-RuCl₂(PP)(ampy) (PP = difosfina) (**5**) in cui i due atomi di cloro sono in posizione *trans* tra di loro (Fig. 4).

Il complesso **4** in toluene a reflux isomerizza per dare il derivato *cis,cis*-RuCl₂(PPh₃)₂(ampy) (**6**) in cui sia gli atomi di cloro che quelli di fosforo sono in posizione *cis* tra di loro. Questo ultimo composto reagisce facilmente con vari tipi di difosfine per dare una serie di derivati del tipo *cis*-RuCl₂(PP)(ampy) [PP = (*S,S*)-Chiraphos, (**7a**); Ph₂P(CH₂)₃PPh₂, (**7b**); (*S,S*)-Skewphos, (**7c**); Ph₂P(CH₂)₄PPh₂, (**7d**);

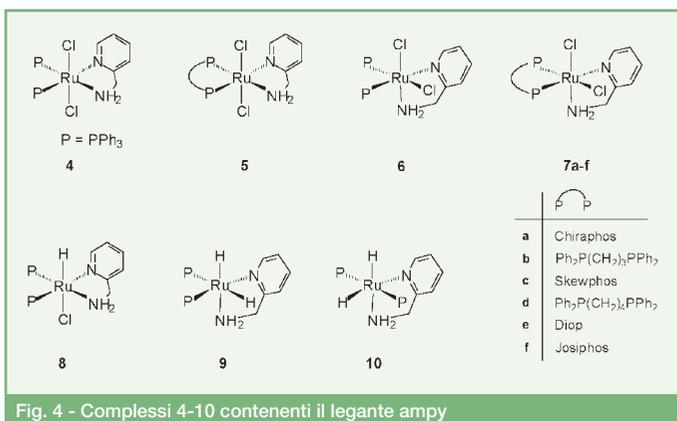


Fig. 4 - Complessi 4-10 contenenti il legante ampy

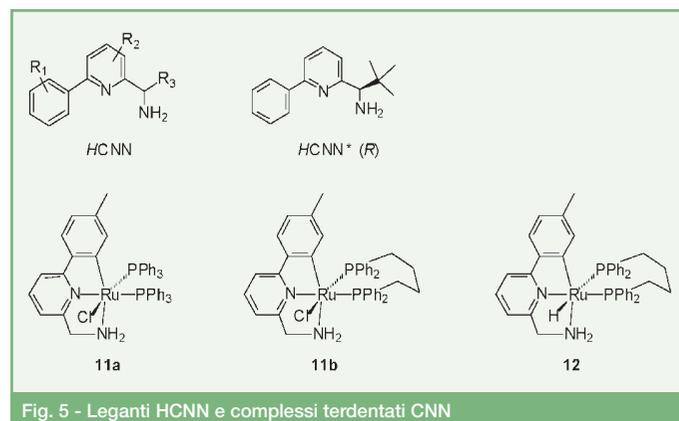


Fig. 5 - Leganti HCNN e complessi terdentati CNN

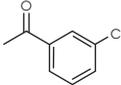
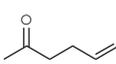
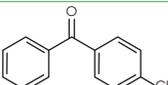
(*R,R*)-Diop, (**7e**]. Con le difosfine più ingombrate come la (*R,S*)-Josiphos i derivati *cis* si possono ottenere facendo reagire prima RuCl₂(PPh₃)₃ con la difosfina, con successiva aggiunta della quantità stechiometrica di ampy. Di alcuni di questi derivati è stata determinata la struttura mediante diffrazione di raggi X.

I nuovi complessi di rutenio RuCl₂(PPh₃)₂(ampy) e RuCl₂(PP)(ampy) sono risultati essere efficienti catalizzatori per la reazione di riduzione con 2-propanolo di vari tipi di chetoni. A titolo di esempio vengono riportati in Tab. 1 i valori di TOF ottenuti nella riduzione di acetofenone a 1-feniletanolo con alcuni dei complessi isolati.

Le reazioni sono state condotte usando soluzioni 0,1 M di chetone in 2-propanolo a riflusso in presenza di 0,05 mol % di complesso di rutenio e 2 mol % di NaOH. Come si può vedere dalla tabella passando dai derivati con i due atomi di cloro in *trans* tra di loro a quelli con un cloro in posizione *trans* rispetto ad un atomo di fosforo si osserva aumento dell'attività: per **4** e **6** i valori di TOF sono 2.400 e 5.200 h⁻¹, mentre per **5** e **7d** sono 35.000 e 300.000 h⁻¹, rispettivamente. Inoltre impiegando complessi di tipo **7** contenenti difosfine chirali come (*S,S*)-Skewphos (**7c**) o (*R,S*)-Josiphos (**7f**) si può avere riduzione enantioselettiva dei metil-aril chetoni con *ee* compresi tra 83-94% e valori di TOF che possono arrivare a 300.000 h⁻¹ [15a]. Così, acetofenone a 82 °C è ridotto in presenza di **7c** a (*S*)-1-feniletanolo (*ee* 85%) mentre con il complesso **7f** si ottiene l'enantiomero *R* con *ee* 83%. Con il catalizzatore **7c** elevati eccessi enantiomerici (94%) sono stati ottenuti anche con metilarilchetoni con sostituenti nella posizione orto del gruppo fenilico [15a].

Anche nel caso dei sistemi RuCl₂/ampy/P₂

Tab. 2 - Riduzione di chetoni mediante il complesso terdentato 11b^a

Chetone	Conversione	%(min)	TOF (h ⁻¹)
	98	(5)	1,1x10 ⁶
	99	(1)	2,5x10 ⁶
	97	(2)	1,5x10 ⁶
	95	(5)	6,0x10 ⁵
	98	(10)	5,3x10 ⁵

^a Condizioni di reazione: 82 °C, chetone 0,1 M in 2-propanolo, rapporto chetone/Ru/NaOH = 20.000/1/400.

le specie cataliticamente attive nel trasferimento di idrogeno sono probabilmente idruroderivati di rutenio che si formano inizialmente nelle miscele di reazione per azione della base (NaOH o NaOR) aggiunta. Nel caso dei derivati contenenti PPh₃ abbiamo trovato che in presenza di base, sia partendo da *trans,cis*-RuCl₂(PPh₃)₂(ampy) che da *cis,cis*-RuCl₂(PPh₃)₂(ampy), si ha iniziale formazione del monoidruo *trans,cis*-RuHCl(PPh₃)₂(ampy) (**8**) che dà il diidruo *cis,cis*-Ru(H)₂(PPh₃)₂(ampy) (**9**) il quale successivamente isomerizza per dare il derivato *cis,trans*-Ru(H)₂(PPh₃)₂(ampy) (**10**). Da notare che il monoidruo è cataliticamente attivo solo in presenza di base mentre il diidruo è attivo anche in assenza, anche se la sua attività cresce nettamente quando della base viene aggiunta alla miscela di reazione. I nostri studi hanno quindi mostrato che la 2-(amminometil)piridina in combinazione con leganti fosfinici forma derivati di rutenio che sono catalizzatori particolarmente effi-

cienti nella riduzione di chetoni con 2-propanolo. I precursori catalitici che danno luogo alle specie più attive sono quelli con difosfine e con i due atomi di cloro in posizione *cis* tra di loro che danno probabile formazione di un intermedio idrurico con lo ione H⁻ in *trans* ad un atomo di fosforo.

Sulla base di queste informazioni abbiamo sviluppato una nuova classe di catalizzatori utilizzando, in combinazione con fosfine e difosfine, leganti potenzialmente tridentati "disegnati" in modo da associare allo scheletro dell'ampy un gruppo capace di dare reazioni di ciclometallazione quali per esempio le 6-aril-2-(amminometil)piridine (HCNN) (Fig. 5).

È noto infatti che le aril-diammine (e anche la 2-fenilpiridina) danno facilmente reazione di ciclometallazione nella posizione orto del gruppo fenile quando coordinano ad un metallo di transizione [16, 17]. Inoltre, è da sottolineare che nei complessi di tipo "pincer" la presenza di un legame σ metallo-

carbonio rende meno facile il distacco del metallo (*leaching*) dal legante e conferisce agli stessi un più alto grado di stabilità termica [18]. Cambiando i sostituenti R_1 e R_2 è possibile modulare la densità elettronica sul metallo mentre il carbonio adiacente al gruppo $-NH_2$ può essere reso chirale con la possibilità di utilizzare i complessi in catalisi enantioselettiva.

I risultati ottenuti nella prima fase di questa indagine sono stati molto incoraggianti. Abbiamo esaminato le proprietà di coordinazione del legante 6-(4'-metilfenil)-2-piridilmetilammina (*HCNN*) e abbiamo trovato che questo reagisce con i derivati di rutenio $RuCl_2(PPh_3)_3$ e $RuCl_2(PPh_3)[Ph_2P(CH_2)_4PPh_2]$ in 2-propanolo a refluxo in presenza di NEt_3 , per dare composti del tipo $RuCl(CNN)P_2$ in cui il legante CNN agisce da tridentato ciclometallato, coordinandosi al rutenio attraverso i due atomi di azoto e attraverso un legame σ metallo-carbonio [19]. Questi complessi presentano nella reazione di riduzione dei chetoni in 2-propanolo, in presenza di $NaOH$ o $NaOPr$, attività catalitica eccezionalmente elevata.

In particolare con il composto $RuCl(CNN)[Ph_2P(CH_2)_4PPh_2]$ (**11b**), usando rapporti substrato catalizzatore di 20.000 a 1, l'acetofenone viene ridotto a 2-propanolo a refluxo con valori di TOF dell'ordine di $1,1 \times 10^6 h^{-1}$ (Tab. 2).

Se si lavora con rapporti substrato/**11b** di 100.000 a 1 la riduzione è praticamente

completa (98%) (TOF = $5,2 \times 10^5 h^{-1}$) in un'ora e usando quantità inferiori di catalizzatore (0,0005 mol %) si arriva a valori di TON (numero di turnover) pari a $1,7 \times 10^5$. Il complesso può essere quindi usato anche con rapporti substrato catalizzatore molto alti e mantiene la sua attività catalitica per un numero elevatissimo di cicli.

In Tab. 2 viene riportata l'attività catalitica del complesso **11b** per la riduzione di altri tipi di chetoni alchilici e arilici con valori di TOF compresi tra $5,3 \times 10^5$ e $2,5 \times 10^6 h^{-1}$. Questi dati sono i più alti fino ad ora riportati in letteratura per reazioni di questo tipo. Per fare un esempio, utilizzando questo protocollo e impiegando 100 g di **11b** sarebbe possibile preparare 2,5 ton di 4-clorobenzidrola a partire dal corrispondente chetone. Per quanto riguarda il ciclo catalitico, stadio chiave del processo è la formazione per reazione tra **11b** e $NaOPr$ dell'idruro derivato $RuH(CNN)[Ph_2P(CH_2)_4PPh_2]$ (**12**) che è la specie cataliticamente attiva. Il complesso **12** reagisce in maniera reversibile con i chetoni per dare i corrispondenti Ru-alcossoderivati via reazione di inserzione del gruppo $C=O$ nel legame metallo-idruro.

Complessi di tipo **11** possono essere pre-



parati usando leganti *HCNN* chirali e venire usati per reazioni di riduzione enantioselettiva dei chetoni prochirali. Per esempio il complesso contenente il legante chirale *HCNN** (*R*) che presenta un gruppo terzial butile sul carbonio che reca il gruppo amminico catalizza la rapida riduzione di *o*-metossiacetofenone a (*S*)-*o*-metossi- α -feniletanolo con ee dell' 87% (Ru 0,05 mol%, TOF = $6,0 \times 10^5 h^{-1}$) [19]. Sebbene l'enantioselettività ottenuta con questo complesso non sia molto alta, è però possibile sintetizzare complessi del tipo $RuCl(CNN^*)(PP^*)$, in cui sia la difosfina che il legante fenil-piridinico sono chirali, cercando la combinazione (*matching/mismatching effect*) di leganti più adatta per la riduzione dei diversi substrati. Vista l'elevata attività catalitica di questi sistemi si aprono interessanti prospettive

Alcohol Syntheses from Ketones.

A Novel Class of Ru(II)-based Catalysts

Ruthenium(II) complexes containing ligands of the type 2-(aminomethyl)pyridine, in combination with mono or bidentate phosphines, have been found to be extremely active catalysts for the reduction of ketones with 2-propanol via transfer hydrogenation. The derivatives bearing 2-(aminomethyl)pyridine and chiral diphosphine ligands allowed the preparation of chiral alcohols in a short time and with high enantiomeric excess. On the basis of these results, our investigations have been extended to suitably designed terdentate pincer ligands containing the 2-(aminomethyl)pyridine motif, affording ruthenium(II) complexes displaying a remarkable catalytic activity, the highest reported in the literature.

ABSTRACT 

per l'applicazione di questa nuova classe di catalizzatori in catalisi asimmetrica.

In conclusione i risultati indicano che con i leganti del tipo HCNN e HCNN* è possibile ottenere complessi "pincer" di rutenio dotati di eccezionale attività catalitica nelle reazioni di riduzione dei chetoni via trasferimento di idrogeno. Siamo ora studiando le combinazioni più favorevoli tra i leganti HCNN/HCNN* e le diverse difosfine chirali disponibili puntando alla messa a punto di una "libreria" di catalizzatori utilizzabile per la riduzione enan-

tiorelettiva di substrati contenenti una o più funzioni carboniliche, anche chimicamente diverse, con i doppi legami coniugati e non, quali alfa- e beta-chetoesteri con gruppi arilici e catene alifatiche di vario tipo.

I sistemi RuX(CNN)P₂ rappresentano un notevole avanzamento rispetto ai catalizzatori di trasferimento di idrogeno fino ad ora noti e l'attività e la produttività di questi sistemi è tale da rendere la reazione di riduzione dei chetoni via trasferimento di idrogeno competitiva con la riduzione con idro-

geno molecolare attualmente preferita a livello industriale.

Ringraziamenti: Gli autori ringraziano il prof. A. Del Zotto e le dott.sse K. Siega e M. Toniutti del Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche dell'Università di Udine, il dott. G. Chelucci e il prof. S. Gladiali del Dipartimento di Chimica dell'Università di Sassari che hanno partecipato a parte di questa ricerca. Si ringrazia inoltre il Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica per i fondi messi a disposizione (PRIN).

Bibliografia e note

- [1] a) H.-U. Blaser *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2003, **345**, 103 e riferimenti ivi citati; b) B. Chen *et al.*, *Appl. Catal., A*, 2005, **280**, 17 e riferimenti ivi citati.
- [2] a) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 40; b) S.E. Clapham, A. Hadzovic, R.H. Morris, *Coord. Chem. Rev.*, 2004, **248**, 2201; c) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd edition, I. Ojima (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2000, 1.
- [3] a) H. Doucet *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1703; b) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 1466; c) K. Abdur-Rashid *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 15104.
- [4] a) K. Everaere, A. Mortreux, J.F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.*, 2003, **345**, 67; b) J.E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.*, 2002, **652**, 105; c) M. Wills *et al.*, *Molecules*, 2000, **5**, 4; d) M.J. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 2045; e) S. Gladiali, E. Alberico in *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd edition, M. Beller, C. Bolm, (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2004, Vol. 2, 145; f) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, 1997, **30**, 97; g) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1051.
- [5] H. Meerwein, R. Schmidt, *Ann.*, 1925, **444**, 221.
- [6] W. Ponndorf, *Angew. Chem.*, 1926, **39**, 138.
- [7] A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1925, **37**, 537.
- [8] a) K.-J. Haack *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 285; b) M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 1466; c) X. Wu, X. Li, F. King, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 3407.
- [9] a) D.A. Alonso *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 9580; b) S.J.M. Nordin *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 1431; c) C.P. Casey, J.B. Johnson, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 1998; d) F.K. Cheung *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 3188; e) A.M. Hayes *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 7318.
- [10] J.-X. Gao, T. Ikariya, R. Noyori, *Organometallics*, 1996, **15**, 1087.
- [11] Y. Jiang, Q. Jiang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 3817.
- [12] Y. Nishibayashi *et al.*, *Organometallics*, 1999, **18**, 2291.
- [13] J. Blacker, J. Martin in *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, H.U. Blaser, E. Schmidt (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2003, 201.
- [14] a) W. Baratta *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 3584; b) W. Baratta *et al.*, *Organometallics*, 2004, **23**, 6264; c) W. Baratta *et al.*, N° di patent MI2003A002307.
- [15] a) W. Baratta *et al.*, *Organometallics*, 2005, **24**, 1660; b) W. Baratta *et al.*, N° di patent PD2004A000115.
- [16] M.H.P. Rietveld, D.M. Grove, G. van Koten, *New J. Chem.*, 1997, **21**, 751.
- [17] a) A.J. Toner *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 6777; b) A.M. Clark *et al.*, *Organometallics*, 1999, **18**, 2813 e riferimenti ivi citati.
- [18] a) M. Albrecht, G. van Koten, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 3750; b) M. E. van der Boom, D. Milstein, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 1759; c) J. T. Singleton, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 1837.
- [19] W. Baratta *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 6214.