

De curiosidad a eficaz herramienta sintética. La reacción de Pauson-Khand y su uso en síntesis de moléculas complejas

ABSTRACT

En el desarrollo histórico de la reacción de Pauson-Khand encontramos un ejemplo de la evolución de muchas transformaciones sintéticas. Sus orígenes, el estudio de su alcance, su mecanismo y sus limitaciones, el control de la selectividad en todas sus facetas y por fin sus aplicaciones sintéticas. Así, una reacción que nace en el seno de la minusvalorada investigación básica acaba dando respuesta a problemas sintéticos reales, mejorando la eficiencia y disminuyendo las etapas. Y todo en una transformación mediada por metales de transición, que ha dado el salto definitivo a su era catalítica.

1. INTRODUCCIÓN

Cuando un grupo de Químicos Orgánicos Sintéticos aborda una nueva síntesis parecería que están emprendiendo un largo viaje, una guerra o que inician una creación artística. El lenguaje sintético culto y la propia jerga de laboratorio se impregnan de expresiones propias del viajero: en ruta hacia la conessina, una nueva vía de acceso a los esqueletos de esteroides, caminos sin salida, vueltas atrás... Un viaje con etapas de tránsito por un lado y fases claves por otro, las que nos acercan decididamente al objetivo y están en el plan ruta desde el principio. También los términos militares, como la elección de la estrategia de síntesis, la resolución de los problemas tácticos y el uso de determinado arsenal sintético, hacen aparecer al problema como si de una batalla contra la molécula objetivo se tratara. Me atrae especialmente comparar la labor sintética con una actividad artística. Como en el arte, la síntesis es una cuidada mezcla de oficio e inspiración, habiendo químicos sintéticos en los que predomina lo primero (Nicolaou, Danishefsky) o lo segundo



Javier Pérez-Castells

Departamento de Química, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud.
Universidad San Pablo-CEU. Urb.
Montepríncipe, Boadilla del Monte
28668-Madrid, Spain.
jpercas@ceu.es

(Woodward, Corey...); así como en música, por ejemplo, hay compositores más decantados hacia el concienzudo oficio (Beethoven, Brückner...) y otros en los que domina la inspiración (Schubert, Mozart...), si bien no dejan todos de ser, químicos y músicos, verdaderos genios en su especialidad.

En una síntesis larga suele haber una o dos etapas clave hacia las que está orientada la ruta elegida y que suelen suponer un avance espectacular hacia el objetivo.

Además, toda síntesis pretende hacer aportaciones al desarrollo de la propia ciencia sintética. Dichas etapas clave buscan aumentar la complejidad molecular y hacerlo con control de la selectividad en todos sus aspectos. La reacción de Diels-Alder es el paradigma de este tipo de transformaciones y la envidia del vecindario por su potencia sintética, dado que conduce a un ciclo nuevo, dos enlaces carbono-carbono nuevos y todo ello con control de la estereoquímica.

En este artículo voy a referirme a otra de estas transformaciones capaces de cautivar a cualquiera, y que cuenta con un nivel de desarrollo suficiente para poder ponerla en el mercado de las reacciones a utilizar por los químicos sintéticos: se trata de la reacción de Pauson-Khand. Su potencia sintética es comparable a la de las mejores transformaciones, aunque muchos químicos tiene que superar aun el hecho de que esté mediada o catalizada por metales de transición. Trataremos de hacer cumplida propaganda de este proceso, comentando su mecanismo, los últimos avances en su desarrollo y los ejemplos más recientes y espectaculares de sus aplicaciones en síntesis de productos naturales.¹

La reacción de Pauson-Khand (RPK) es formalmente una cicloadición [2+2+1] en la que un enlace triple, uno doble y una molécula de monóxido de carbono forman una ciclopentenona. Esto implica la formación de tres



Esquema 1

enlaces carbono-carbono nuevos y uno o dos ciclos según se trate de la versión inter- o intramolecular (**Esquema 1**).

La reacción se describió por primera vez en los años setenta. Al principio se llevaba a cabo calentando los sustratos a altas temperaturas con cantidades estequiométricas de cobalto octacarbonilo. La reacción tenía una eficiencia baja y por ello no pasaba de ser una curiosidad en manos de los especialistas en compuestos organometálicos. La principal limitación venía del lado de la olefina pues tan solo las muy tensionadas como el norborneno, reaccionaban satisfactoriamente, mientras que, con excepción de los derivados del ácido propinóico, los alquinos presentaban menos restricciones. La regioselectividad era predecible desde el lado del alquino, situándose mayoritariamente el sustituyente más voluminoso en el carbono contiguo a la cetona. Por el contrario, las olefinas no simétricas conducían a mezclas de regioisómeros (**Esquema 2**).

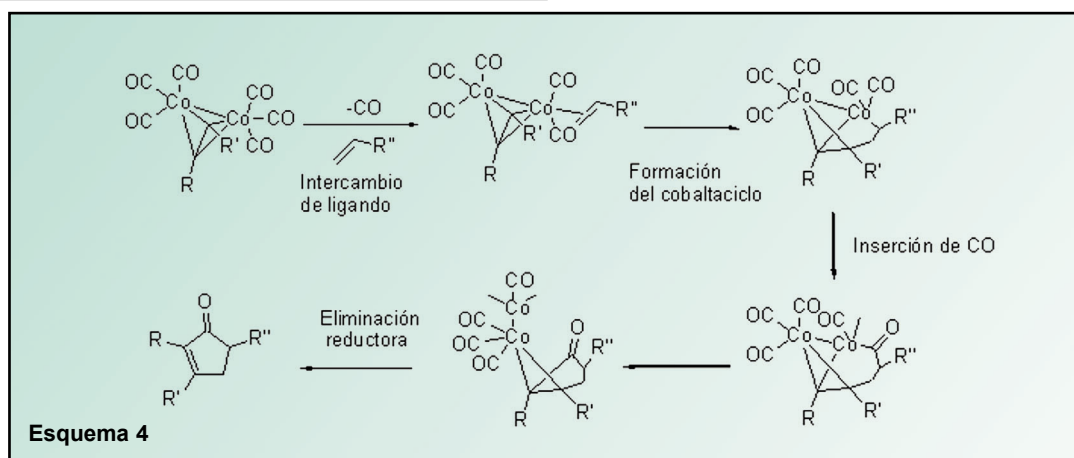
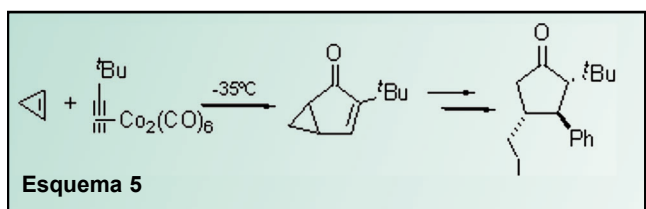
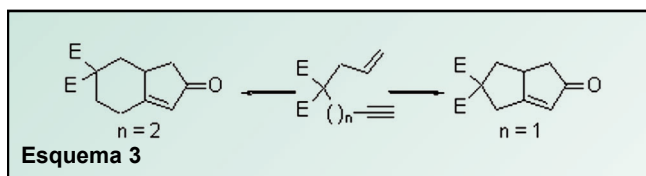
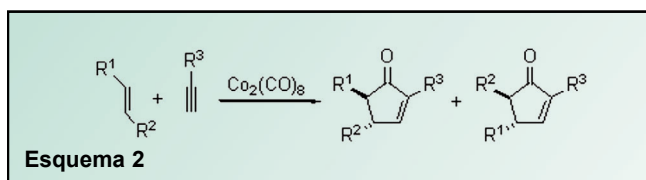
En 1981 aparecen los primeros ejemplos intramoleculares con los que se conseguía únicamente la síntesis de sistemas fusionados 5.5 y 5.6. Para lograr buenas conversiones se precisaban eninos con *gem*-disustitución en lo que se interpreta como un caso más del

conocido efecto Thorpe-Ingold (**Esquema 3**).²

De cómo un proceso tan fascinante pero con tan severas restricciones ha llegado a convertirse en una transformación sintética útil y con posibilidades verosímiles y cercanas de aplicación industrial, es de lo que trataremos a continuación. Las etapas que ha seguido la RPK, son típicas del desarrollo de cualquier reacción en la que intervienen metales: estudio del mecanismo, mejora de las condiciones de reacción, el gran salto hacia las versiones catalíticas, las aproximaciones asimétricas y, en fin, las aplicaciones en síntesis de productos naturales. Nunca ocurren de forma secuencial pues desde los orígenes comenzaron a verse aplicaciones en síntesis de sesquiterpenos como los triquinanos y de prostaglandinas.

2. EL MECANISMO

El mecanismo de la reacción de Pauson-Khand fue propuesto por Magnus hace casi 20 años y sigue aceptándose con pocas variaciones (**Esquema 4**).³ Demostrarlo ha requerido mucho más tiempo al no poderse aislar intermedios de reacción ni poder hacer su seguimiento por RMN dada la aparición de especies paramagnéticas. Ha sido necesario esperar a tener potentes herramientas de cálculo capaces de modelar complejos metálicos para disponer de evidencias con fundamento suficiente. El curso de re-acción tiene dos etapas importantes. Comienza con la pérdida de un ligando carbonilo, en lo que constituye la etapa determinante de la velocidad, al ser fuertemente endotérmica. Los intentos de aceleración de la reacción han incidido en esta fase intentando estabilizar el estado de transición y labilizar los ligandos carbonilo. La otra etapa importante es la segunda, consistente en la formación de un cobaltaciclo, pues es donde el resultado regio- y estereoquímico de la reacción queda fijado. Los estudios de DFT del grupo de Pericàs y otros muestran que también es vital que esta segunda etapa sea favorable para que la reacción transcurra satisfactoriamente.⁴ En la RPK intermolecular esto está directamente relacionado con la tensión de la olefina, de ahí el buen comportamiento de los norbornenos.



Siguiendo estos resultados, el grupo del profesor Pericàs ha estudiado el comportamiento del ciclopropeno, posiblemente la más tensionada de las olefinas, en reacciones de Pauson-Khand.⁵ Efectivamente, este compuesto reacciona incluso a -35°C . De esta forma se obtienen biciclo[3.1.0] hexenos que están relacionados con varios fármacos activos en el sistema nervioso central. (Esquema 5).

Quedan aspectos por estudiar relativos al mecanismo, especialmente en reacciones catalizadas por otros metales distintos del cobalto, si bien el avance en el último lustro ha sido espectacular.

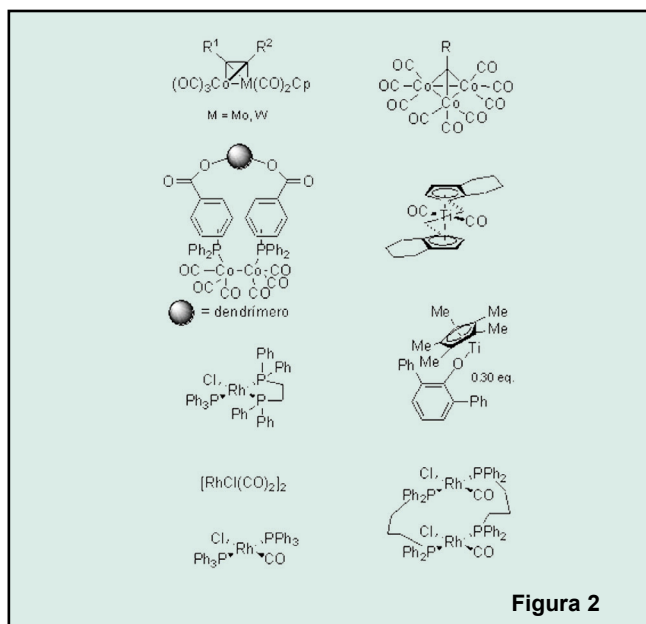
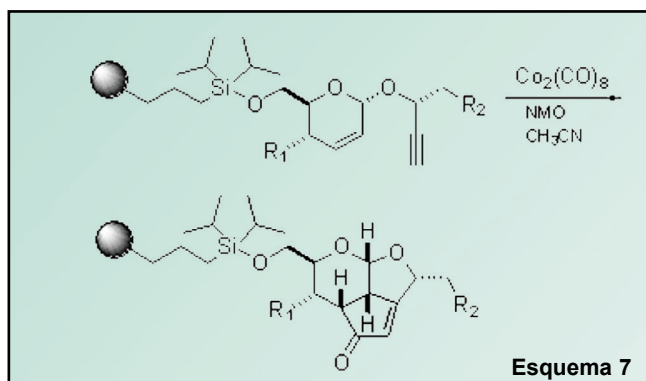
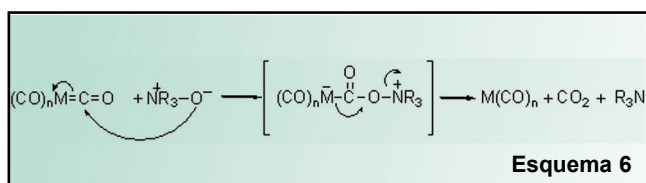
3. AMPLIEMOS EL ALCANCE Y LOGREMOS UNAS CONDICIONES DE REACCIÓN MEJORES

Los esfuerzos por acelerar la reacción comienzan al final de la década de los ochenta buscando protocolos experimentales en condiciones de reacción más suaves. Así, se llevó a cabo la reacción en distintos soportes sólidos,⁶ y se introdujo el uso de *N*-óxidos de aminas para la promoción de la reacción a bajas temperaturas. Los *N*-óxidos actúan arrancando un carbonilo del complejo lo que provoca una vacante de coordinación. Esta vacante es ocupada por la olefina (Esquema 6).⁷

La labilización de un ligando carbonilo se ha logrado también con diversos aditivos como DMSO, agua, con el uso de la luz ultravioleta, o con la utilización de ultrasonidos de alta intensidad. También se han utilizado diversos sulfuros como promotores de la reacción. Entre los grupos más activos en la cuestión de la promoción está el de Sugihara y Yamaguchi, que ha demostrado que las aminas promocionan la reacción de Pauson-Khand. Con la ciclohexilamina como promotor han logrado rendimientos excelentes y en cortos tiempos de reacción.⁸ Nosotros hemos observado que los tamices moleculares son eficaces promotores de la reacción de Pauson-Khand. La adición de estas zeolitas produce un aumento significativo en el rendimiento de la reacción utilizando un sencillo protocolo experimental.⁹

Otra variante que ha recibido atención recientemente consiste en la utilización de soportes sólidos en los que se encuentra anclado alguno de los reactivos. De esta forma Kerr ancló un tioéter en un soporte sólido y lo utilizó como promotor de la reacción. Se obtienen muy buenos resultados, con la ventaja de que la purificación posterior es muy sencilla. Este grupo también ha anclado en un soporte sólido *N*-óxido de metilmorfolina (NMO).¹⁰ Quizá la aplicación más interesante, sea una reciente contribución del grupo de Schreiber en la que se lleva a cabo la síntesis de una bi-biblioteca de 2500 compuestos basada en una reacción de Ferrier seguida de una RPK (Esquema 7).¹¹

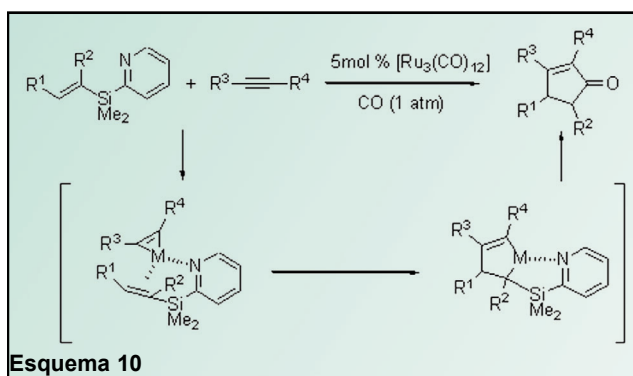
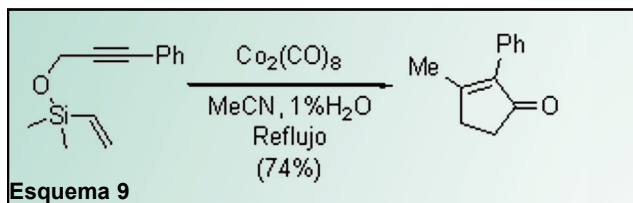
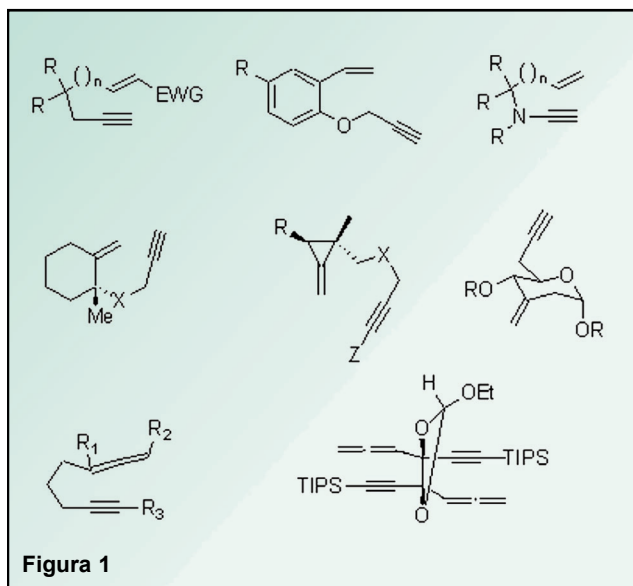
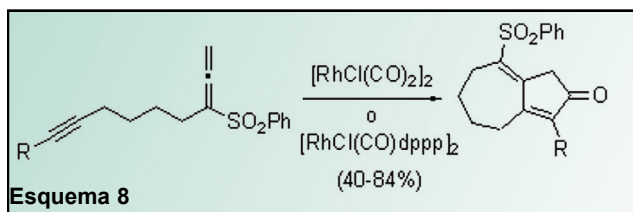
Finalmente, existen algunos estudios en los que se utilizan complejos metálicos donde uno de los cobaltos se



ha sustituido por otro metal. Así, los complejos alquilbimetálicos de wolframio y cobalto han resultado muy activos en la reacción de Pauson-Khand intermolecular con distintas olefinas (ver Figura 2).

Con todos estos avances nos encontramos con una RPK compatible con muchos grupos funcionales como éteres, alcoholes, aminas terciarias, acetales, ésteres, amidas y heterociclos. En la versión intramolecular, siguen los problemas con sustratos enínicos carentes de *gem* disustitución o de oxígeno o nitrógeno como puente. Asimismo, la introducción de sustituyentes en la olefina provoca la disminución de los rendimientos, a no ser que dicha olefina sea muy tensionada. Sin embargo, antiguas creencias como la falta de reactividad de las olefinas pobres en electrones han sido ya desmontadas tras los trabajos de grupos como el del profesor Carretero. Este grupo ha conseguido reacciones con cetonas, ésteres, nitrilos, sulfóxidos e incluso sulfonas α,β -no saturadas.¹²

Otros sustratos novedosos son los eninos conectados a través de anillos aromáticos, las olefinas exocíclicas, las enaminas e inaminas y, muy significativamente los alenos, utilizados como fragmento olefínico. Efectivamente la reacción de Pauson-Khand en alenos está teniendo un importante desarrollo últimamente. Los primeros ejemplos de esta variante de la reacción se describieron utilizando complejos de molibdeno. Con la variación en la sustitución sobre el aleno y de las condiciones de reacción se pueden obtener productos de distinta naturaleza. Además los alenos son capaces de proporcionar eficientemente ciclos de siete eslabones en varios ejemplos aparecidos recientemente en los que se utiliza un complejo de rodio para



catalizar la reacción (**Esquema 8**).¹³

La **Figura 1** resume algunos de los sustratos enínicos que más recientemente se han incorporado a esta química.

En cuanto a la RPK intermolecular, sus limitaciones son más serias al presentar problemas de regioselectividad y malos resultados con olefinas no tensionadas. Ambos problemas se han querido solventar utilizando eninos unidos a través de puentes efímeros. Así, recientemente se han descrito varios ejemplos de reacciones de Pauson-Khand sobre eninos con puentes de silicio. En estas reacciones se forman anillos conteniendo silicio, que se abren en el medio de la reacción, lo que permite obtener cicloheptenonas sustituidas, con buenos rendimientos y en un solo paso (**Esquema 9**).¹⁴

Por su parte, Yoshida ataca el problema utilizando piridilsililvinilos en reacciones intermoleculares con diversos alquinos. El grupo piridilo dirige, acelera y orienta la reacción siendo liberado en el mismo medio y dando lugar a cicloheptenonas monocíclicas. En estas reacciones utilizaron catalizadores de rutenio (**Esquema 10**).¹⁵

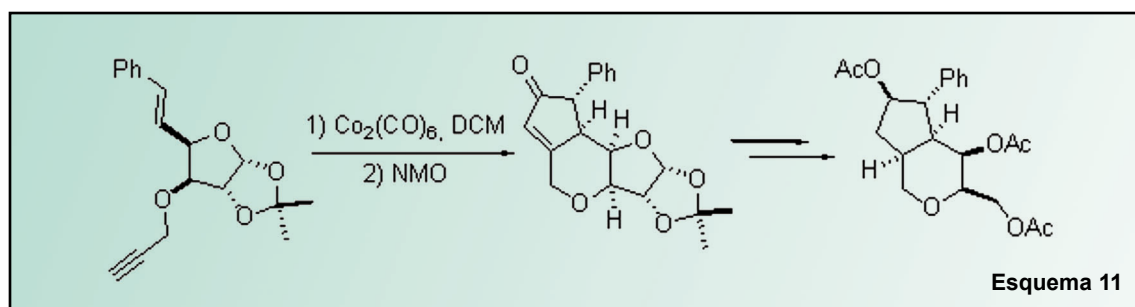
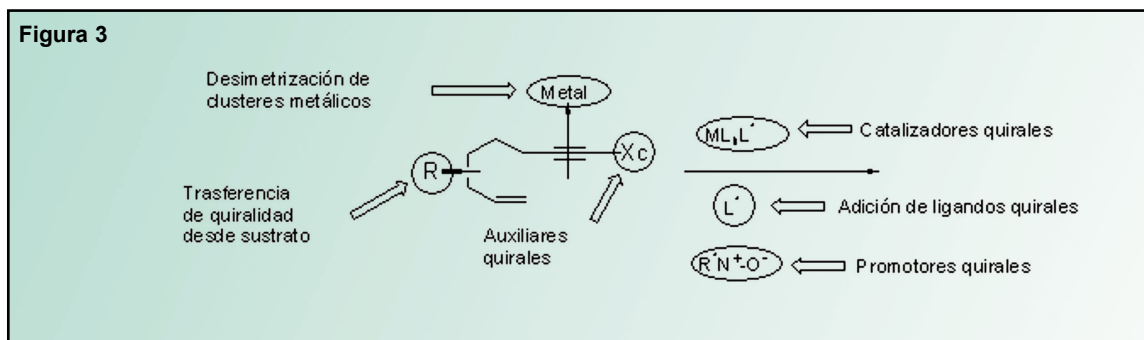
2. HAGAMOS LA REACCIÓN CATALÍTICA

Toda transformación sintética en la que estén involucrados metales de transición alcanza su mayoría de edad cuando se dispone de eficaces procedimientos para llevarla a cabo en forma catalítica. Este mismo año Susan Thomas proclamaba el advenimiento de la era catalítica para la reacción de Pauson-Khand.^{1a} Sin ser tan optimista, es evidente que hay avances espectaculares en la consecución de un proceso catalítico eficaz. Además de los procedimientos en los que se sigue usando cobalto (considerados por algunos anticuados, si bien no olvidemos lo barato que es este metal frente a otros complejos), diversos metales de transición se han unido al arsenal disponible: Mo, W, Zr, Ir, Ti, Ru, Rh, destacando los tres últimos, y muy especialmente el rodio.

Con complejos de cobalto, y tras los primeros ejemplos de mediados de los noventa, que utilizaban altas presiones de CO, los estudios independientes de los grupos Livinghouse y de Krafft, lograron determinar unas condiciones de reacción más suaves (1 atm de CO) afinando las demás condiciones de reacción (disolvente, temperatura, pureza del catalizador y aditivos químicos como la ciclohexilamina). Se trata de estudios enormemente amplios en lo referente a los detalles experimentales. Sin embargo, es importante señalar que, en la mayoría de los trabajos en que se definen nuevos protocolos catalíticos, los sustratos utilizados son siempre derivados del 1-hepten-6-ino con *gem*-disustitución, es decir los compuestos que mejor reaccionan.¹⁶

Posteriormente se han desarrollado nuevos clusters de cobalto [Co₄(CO)₁₂, RCo₃(CO)₉], soportes de diferente naturaleza para partículas de cobalto (gel de sílice

Figura 3



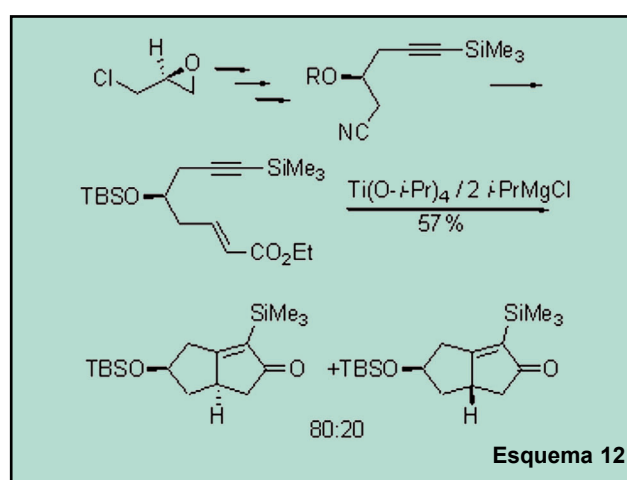
mesopórica, carbón activo), nano-partículas coloidales de cobalto, complejos de cobalto con ciertos ligandos carbonilo sustituidos por fosfinas, complejos inmovilizados en resinas....Es de justicia destacar al grupo de Chung en estos esfuerzos. Es muy encomiable el esfuerzo de este grupo por desarrollar catalizadores reutilizables. Sin embargo, los resultados por el momento no son aún los deseables pues estos protocolos precisan presiones elevadas de monóxido de carbono.¹⁷

Muchos piensan que el futuro está en otros metales. Sin olvidar los trabajos de Buchwald empleando titanocenos, en ocasiones quirales,¹⁸ que reaccionan bien con eninos no impedidos, quizá sean los diversos complejos de rodio los que están despertando más expectación. El grupo de Jeong ha logrado algunas reacciones con catalizadores de rodio en las que los ligandos fosfina son intercambiados por fosfinas quirales tipo BINAP consiguiendo reacciones con elevados excesos enantioméricos. Sin embargo, las condiciones de re-acción resultan críticas para lograr buenas conversiones.¹⁹

En la **Figura 2** se señalan algunos complejos introducidos recientemente como eficaces catalizadores en la RPK.

4. CÓMO INDUCIR ASIMETRÍA EN EL PROCESO.

Hay varias posibilidades para lograr una RPK asimétrica, resumidas en la **Figura 3**. A las opciones habituales para cualquier reacción sintética, es decir, transferencia de quiralidad desde el sustrato y utilización de auxiliares, podemos añadir en este caso el uso de promotores quirales y el de catalizadores quirales. Esta última aproximación, a su vez, puede suponer desde la simple adición de ligandos quirales, a la desimetrización de clusters metálicos bien por sustitución asimétrica de ligandos, bien por intercambio de algún átomo metálico. Los complejos indicados en la **Figura 2** sirven también

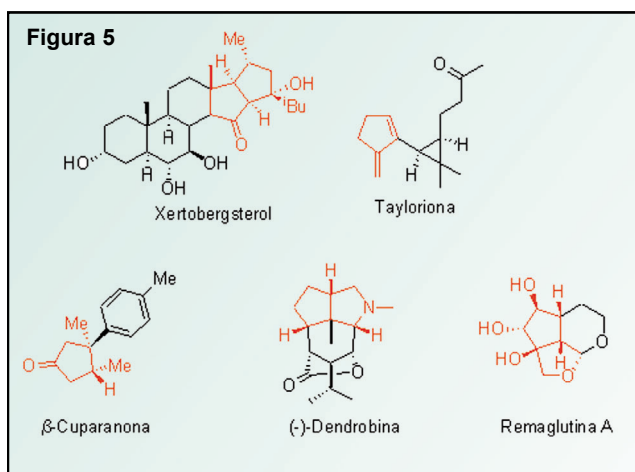
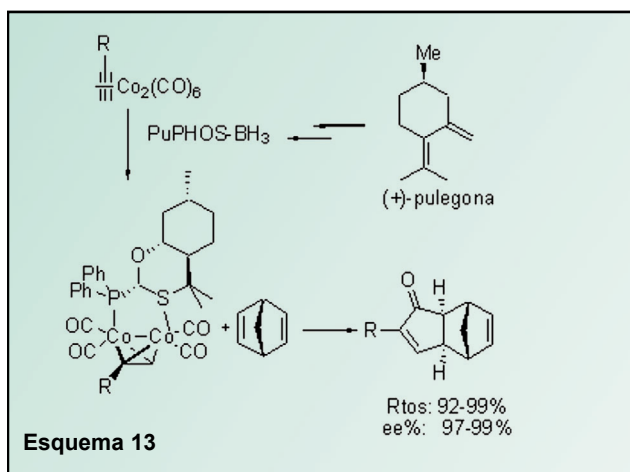
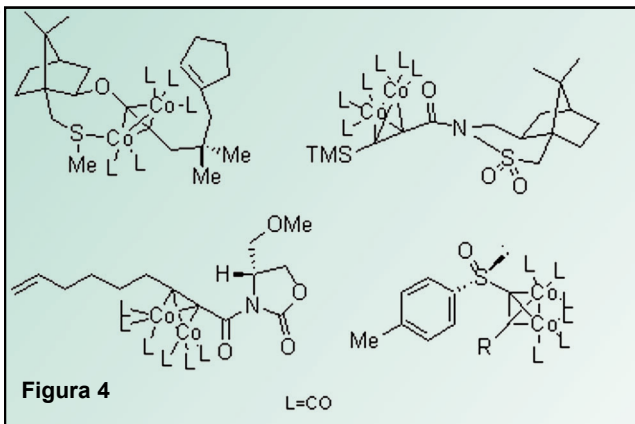


como buena muestra de cómo se está aplicando esta aproximación.

Un par de ejemplos ilustran el uso de sustratos quirales derivados de los habituales "quiral pools" como son, por ejemplo, los carbohidratos. Así, se han obtenido ciclopentanonas fusionadas con piranosas partiendo de derivados de furanósidos naturales(**Esquema 11**).²⁰

También se ha descrito recientemente la síntesis de biciclooctanos quirales partiendo de epiclorhidrina (**Esquema 12**).²¹

El campo de los auxiliares quirales ha tenido contribuciones muy significativas procedentes del grupo de Pericàs. En la **Figura 4** se muestran algunos de los complejos de cobalto unidos a auxiliares quirales desarrollados y probados con éxito por este grupo. Estos auxiliares quirales actúan por quelación con el cobalto, proceso en el que se transfiere la quiralidad al cluster metálico. A partir de ahí, la complejación con la olefina es diastereoselectiva y esto a su vez, controla la esteoquímica final de la ciclopentenona.²²



Un ejemplo reciente en el que se utiliza un complejo de cobalto quiral se muestra en el **Esquema 13**. En él, se ha desarrollado un ligando quiral partiendo del monoterpeno pulegona. Este ligando sustituye dos de los ligandos carbonilo, generando un complejo quiral que proporciona excelentes resultados en la RPK.

Por último, se han hecho diversos intentos por lograr inducir asimetría en el proceso mediante el uso de promotores quirales, en especial, *N*-óxidos derivados de conocidos alcaloides como la espartaína, la quinina o la nicotina. Los resultados han sido, sin embargo, pobres en lo referente a los excesos enantioméricos logrados.

5. LAS APLICACIONES SINTÉTICAS

Hay un constante incremento en el uso de la reacción de Pauson-Khand para la síntesis de productos naturales. El anillo de ciclopentano es frecuente entre las estructuras que aparecen en la naturaleza. En este artículo no pretendemos detallar las múltiples secuencias sintéticas que han aparecido en la literatura. Simplemente indicaremos los productos naturales que más recientemente se han obtenido utilizando como paso clave la RPK. Las aplicaciones más antiguas, se centraron en la síntesis de prostaglandinas, de dife-rentes triquinanos y poliquinanos como el ceratopicanol o el furaneter B y de algunas otras moléculas como el ácido kaínico o el hirsuteno.

Más cerca en el tiempo son las síntesis de los productos señalados en la **Figura 5** - β -cuparona, tayloriona, xestobergsterol, dendrobina, ramaglutina A- Se ha señalado en rojo la parte de la molécula objetivo construida con ayuda de la RPK. Como puede verse se aprovecha en todos los casos la excelente funcionalidad del anillo de ciclopentenona que emerge de la reacción el cual, en todos los ejemplos señalados, ha sido modificado con posterioridad al proceso Pauson-Khand.²³

6. A MODO DE CONCLUSIÓN

Pocas transformaciones químicas añaden en un solo paso tanta complejidad molecular como la reacción de Pauson-Khand. Además, la reacción proporciona ciclopentenonas, un bloque que fácilmente puede transformarse en ciclopentanos altamente funcionalizados, tales como los que aparecen en diversos productos naturales. Los principales problemas con que cuenta la reacción son: su alcance relativamente limitado, con rendimientos bajos en muchos casos, especialmente en la versión intermolecular, y la falta de una solución definitiva a la versión catalítica. Con todo, los avances descritos en los últimos años permiten afirmar que estos problemas están en vías de solución. Hay una variada oferta de métodos de promoción de la reacción. Se ha conseguido la síntesis de ciclos de siete eslabones y el uso de olefinas pobres en electrones. Además se han incorporado nuevos sustratos como los alenos, los eninos aromáticos, las olefinas exocíclicas etc. También se han descrito las primeras aplicaciones en química combinatoria.

Por otro lado, se han descrito numerosos protocolos para llevar a cabo la reacción de forma catalítica. Sin embargo, no puede decirse que esta cuestión esté resuelta, y prueba de ello es que se siguen buscando condiciones que funcionen con carácter general. Podemos especular con que la solución vendrá de la mano de catalizadores reutilizables, seguramente heterogéneos y basados en el cobalto, que convirán con complejos solubles quirales posiblemente basados en el rodio o el rutenio. Algo así como la hidrogenación catalítica y los catalizadores heterogéneos tradicionales

frente a los complejos quirales que trabajan en disolución. Con todo, estamos ante un proceso que ha alcanzado claramente la madurez y puede planificarse en

cualquier síntesis total compleja con buenas garantías de éxito.

REFERENCIAS

- 1) Revisiones recientes sobre la reacción de Pauson-Khand: (a) Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1800. (b) Sugihara, T.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1589-1595. (c) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3282.
2. Una revisión reciente sobre el efecto Thorpe-Ingold: Jung, M. E. *Synlett* **1999**, 843.
3. Magnus, P.; Príncipe, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851.
4. Pericàs, M. A.; Balsells, J.; Castro, J.; Marchueta, I.; Moyano, A.; Riera, A.; Vázquez, J.; Verdaguer, X. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 167.
5. Marchueta, I.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3193.
6. (a) Smit, W. A.; Gybin, A. S.; Shashkov, A. S. Struchkov, Y. T.; Kyzmina, L. G.; Mikaelian, G. S.; Caple, R.; Swanson, E. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1241. (b) Brown, S. W.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 1205.
7. (a) Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5289. (b) Jeong, N.; Chung, K. Y.; Lee, B. Y.; Lee, S. H.; Yoo, S.-E. *Synlett*, **1991**, 204.
8. (a) Sugihara, T.; Yamada, M.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Synlett* **1999**, 771. (b) Sugihara, T.; Yamada, M.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2801.
9. Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1187.
10. (a) Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; McLaughlin, M.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1467. (b) Brown, D. S.; Campbell, E.; Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Morrison, A. J.; Pike, K. G.; Watson, S. P. *Synlett* **2000**, 1573.
11. Kubota, H.; Lim, J.; Depew, K. M.; Schreiber, S. L. *Chem&Biol.* **2002**, *9*, 265.
12. Rivero, M. R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881.
13. Los alenos pueden reaccionar con cualquiera de los dos dobles enlaces dependiendo de sus sustituyentes, proporcionando ciclos de diferente tamaño. Véase: (a) Xiong, H.; Hsung, R. P.; Wei, L. L.; Berry, C. R.; Mulder, J. A.; Stockwell, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2869. (b) Brummond, K. M.; Lu, J.; Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4915. Ciclos de 7 eslabones: (a) Mukai, I. Nomura, S. Kitagaki, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1376. (b) Brummond, K. M.; Chen, H.; Fischer, K. D.; Kerekes, A. D.; Rickards, B.; Sill, P. C.; Geib, S. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1931.
14. Reichwein, J. F.; Iacono, S. T.; Patel, M. C.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3739.
15. Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 3481.
16. (a) Pagenkopf, B. L.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2285. (b) Belanger, D. B.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7641. (c) Krafft, M. E.; Boñaga, L. V. R.; Hirose, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3004, y referencias allí citadas.
17. Park, K. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K.; Hyeon, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4361.
18. Sturla, S. J.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2002**, *21*, 739, y referencias allí citadas.
19. Jeong, N.; Sung, B. K.; Kim, J. S.; Park, S. B.; Seo, S. D.; Shin, J. Y.; In, K. Y.; Choi, Y. K. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 85.
20. Pal, A.; Bhattacharjya, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9071.
21. Subburaj, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1024.
22. Marchueta, I.; Montenegro, E.; Panov, D.; Poch, M.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6400.
23. Todos estos ejemplos se muestran en las revisiones indicadas en la nota 1.
24. Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Abboud, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7443.
25. Kerr, W. J.; McLaughlin, M.; Morrison, A. J.; Pauson, P. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2945.
26. Cassayre, J.; Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1783.
27. Nomura, I.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4301.