

**ASYMETRYCZNE PRZENIESIENIE WODORU  
DO KETONÓW KATALIZOWANE ZWIĄZKAMI  
RUTENU(II) I RODU(III)**

**ASYMMETRIC TRANSFER HYDROGENATION OF  
KETONES CATALYZED BY RUTHENIUM(II)  
AND RHODIUM(III) COMPLEXES**

**Aleksandra Karczmarzka-Wódzka, Renata Kołodziejska,  
Renata Studzińska, Marcin Wróblewski**

*Katedra i Zakład Chemii Ogólnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK Toruń  
ul. Dębowa 3, 85-626 Bydgoszcz  
e-mail: akar@cm.umk.pl*

---

Abstract

Wstęp

1. Mechanizm przeniesienia wodoru
2. Wydajność i stereoselektywność reakcji ATH
3. Woda jako medium reakcji. Mechanizm reakcji ATH w wodzie
4. Asymetryczny transfer wodoru wobec związków kompleksowych Ru(II)
5. Asymetryczny transfer wodoru wobec związków kompleksowych Rh(III)

Podsumowanie

---

**Mgr Aleksandra Karczmarzka-Wódzka**, ukończyła chemię na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu. Pracę magisterską wykonała w Zakładzie Chemii Organicznej. Obecnie pracuje w Katedrze i Zakładzie Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W ramach pracy doktorskiej zajmuje się enancjoselektywną redukcją analogów nukleozydowych.

**Dr Renata Kołodziejska**, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad regio- i stereoselektywnymi właściwościami biokatalizatorów oraz modyfikacją analogów nukleozydów pirymidynowych.

**Dr Renata Studzińska**, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad syntezą zmodyfikowanych analogów nukleozydów pirymidynowych.

**Dr Marcin Wróblewski**, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autora obejmują syntezę organiczną z wykorzystaniem enzymów jak również syntezę modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych.

## ABSTRACT

Asymmetric hydrogen transfer (ATH) is one of the methods of stereoselective reduction of prochiral carbonyl compounds (Scheme 6). Complexes of the platinum group metals (Noyori catalysts) are the most common catalysts for ATH reactions. The specific structure of the Noyori catalyst allows to activate two hydrogen atoms. These atoms are transferred from donor to acceptor in the form of hydride ion and proton (Scheme 1). Depending on the used catalyst the transfer hydrogenation of ketons can proceed by direct and indirect transfer mechanism. The direct hydride transfer from a donor to an acceptor proceeds via a six-membered transition state (3) (Scheme 2). The indirect hydride transfer proceeds through the formation of an intermediate metal hydride. A monohydride ( $HL_nMH$ ) and or a dihydride ( $L_nMH_2$ ) can be formed depending on the catalyst that is used (Scheme 3). In the monohydride route, the reduction proceeds in the inner sphere of the metal (four-membered transition state (4)) or in the outer sphere of the metal (six-membered transition state (5)) (Scheme 4). The proposed reduction of carbonyl compounds in the ATH reaction by Noyori catalysts uses the mechanism of the hydride ion and proton transfer from the donor to the catalyst and the formation of the monohydride. In the indirect transfer hydrogenation the hydride ion and proton are transferred from the monohydride to the acceptor (Scheme 5, 7).

ATH reactions that lead to chiral alcohols are conducted in organic solvents or in water. Hydrogen donors most often used in organic solvent reactions are propan-2-ol or an azeotropic mixture of formic acid and triethylamine (Tab. 1, 6). Sodium formate is usually used as hydrogen donor in the reactions conducted in water. Yield and enantioselectivity of the reaction depend on many factors the most important of which are: the structure of a substrate, hydrogen donor and solvent that were used, the reaction time, substrate concentration, and the S/C ratio [2]. In the case of asymmetric reduction conducted in water the solvent pH is also of great importance [3, 7, 8]. An optimal pH range depends on the type of a catalyst [7, 8]. ATH reactions conducted in water are distinguished by a shorter reaction time and higher enantioselectivity than the reactions conducted in organic solvents. In addition, catalysts used in the ATH reactions are more stable in water allowing reuse of the catalyst without loss of its activity. This paper presented examples of the use of specific catalysts in asymmetric reactions of hydrogen transfer. In particular, I drew attention to the reactions running in the aquatic environment due to the above-mentioned advantages of this solvent. The authors focused specifically on bifunctional catalysts based on Ru(II) and Rh(III) on the account of wide usage of the catalysts of that type in ATH reactions in water and their good performance [8, 9, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22]. *p*-Cymene is the most common aromatic ligand in catalysts based on Ru(II) while in the case of catalysts with Rh(III) the most common is anionic pentamethylcyclopentadienyl ligand. In both cases the second most common ligands are diamines or amino alcohols (Scheme 8). There are better performance and enantioselectivity when diamines are used as ligands. Attempts to replace diamines and amino alcohols by Schiff bases (Scheme 13) in the catalysts containing Rh(III) proved poor results due to a very low enantioselectivity of conducted reactions (Tab. 7).

**Keywords:** asymmetric transfer hydrogenation, Ru(II), Rh(III) complexes, chiral ligands, prochiral carbonyl compounds

**Słowa kluczowe:** asymetryczny transfer wodoru, związki kompleksowe Ru(II) i Rh(III), chiralne ligandy, prochiralne związki karbonylowe

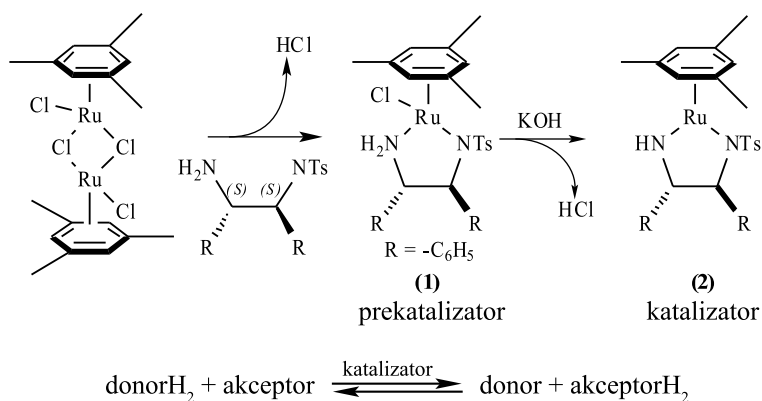
## WSTĘP

Jedną z metod stereoselektywnej reakcji redukcji prochiralnych związków karbonylowych jest asymetryczny transfer wodoru (ATH). Przeniesienie wodoru, czyli jonu wodorkowego i protonu z cząsteczki donora na akceptor umożliwia otrzymanie chiralnych alkoholi, które są często używane jako produkty pośrednie w syntezie związków biologicznie czynnych [1–3].

Transfer wodoru jest możliwy tylko wtedy, gdy w układzie reakcyjnym znajdują się chiralne katalizatory, na przykład związki metaloorganiczne. Katalizator indukuje chiralność poprzez selektywne przeniesienie wodoru zapewniając wysoką czystość enancjomeryczną produktów. Reakcje z przeniesieniem wodoru w obecności metaloorganicznych związków kompleksowych są analogią reakcji redukcji katalizowanej naturalnie występującymi białkami. Enzymy, na przykład dehydrogenaza alkoholowa, w odpowiednich warunkach umożliwiają selektywną redukcję karbonylowych związków pro-*S* lub pro-*R*, poprzez transfer wodoru z kofaktora (donora  $H_2$ ) NADH lub NADPH. Chiralne związki kompleksowe, syntetyzowane chemicznie, wykazują zbliżoną selektywność do naturalnych katalizatorów, dlatego z powodzeniem są stosowane w reakcjach ATH. Katalizatorami w reakcjach ATH są głównie kompleksy metali z grupy platynowców.

Najczęściej stosowanymi donorami są alkohole (szczególnie zastosowanie znalazł propan-2-ol), mieszanina azeotropowa kwasu mrówkowego i trietyloaminy oraz mrówczan sodu.

Pomimo, iż już od trzech dekad prowadzone są prace dotyczące selektywnej redukcji z przeniesieniem wodoru, to dopiero od roku 1995 można mówić o lawinowym postępie w tej dziedzinie. W 1995 roku Noyori i jego współpracownicy zastosowali po raz pierwszy dwufunkcyjny związek kompleksowy Ru(II) w reakcji redukcji z przeniesieniem wodoru, który w zależności od zastosowanych warunków umożliwia przeprowadzenie reakcji hydrogenacji i dehydrogenacji [1]. Związek kompleksowy Ru(II) otrzymano poprzez zmieszanie dostępnego w handlu dimeru  $[RuCl_2/\eta^6\text{-mezytylen}]_2$  z (1*S*,2*S*)-*N*-(*p*-toluenosulfonylo)-1,2-difenyloetylenodiaminą (TsDPEN) w stosunku 1:2 w 80°C w atmosferze gazu obojętnego (Schemat 1). Tak uzyskany prekatalizator (1) przekształcono w aktywną postać katalizatora (2) pod wpływem mocnej zasady. Uzyskany ostatecznie katalizator Noyoriego (2) jest związkiem kompleksowym zbudowanym z metalu i ligandów: arenu (mezytylen) i chiralnej cząsteczki TsDPEN. Specyficzna struktura katalizatora umożliwia aktywację dwóch atomów wodoru. Atomy te w postaci jonu wodorkowego i protonu zostają przeniesione z donora na akceptor.



Schemat 1. Schemat reakcji ATH z użyciem katalizatora Noyoriego [1, 3, 4].

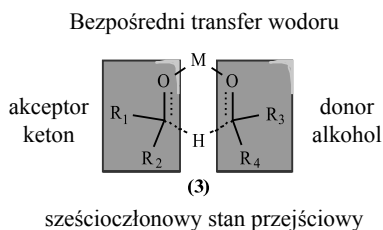
Scheme 1. Scheme of Noyori Catalytic Asymmetric Hydrogenation [1, 3, 4].

Reakcję redukcji przeprowadzono w propan-2-olu, który pełnił rolę rozpuszczalnika i donora  $\text{H}_2$ . Obecność katalizatora Noyoriego umożliwiła selektywne przeniesienie wodoru z propan-2-olu na alifatyczno-aromatyczne ketony. W wyniku przeprowadzonej reakcji otrzymano czyste enancjomerycznie alkohole [1].

Od momentu zastosowania dwufunkcyjnego katalizatora Ru(II) przez Noyoriego i współpracowników kontynuuje się poszukiwania wysoce aktywnych i selektywnych katalizatorów.

## 1. MECHANIZM PRZENIESIENIA WODURU

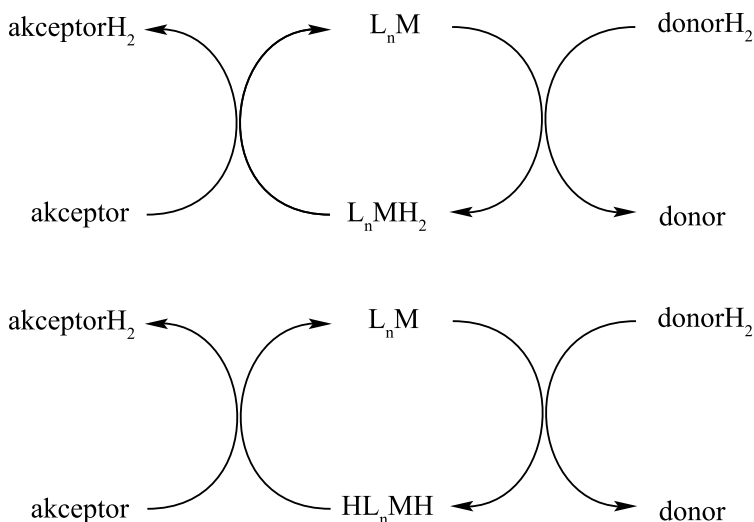
W zależności od użytego katalizatora mechanizm przeniesienia wodoru z donora na akceptor według Schematu 1 może odbywać się na dwa sposoby: bezpośredni i pośredni. Bezpośredni transfer wodoru z sześcioczłonowym stanem przejściowym (3) ma miejsce, jeśli jon wodorkowy jest przeniesiony bezpośrednio z donora na akceptor (Schemat 2). W tym przypadku w stanie przejściowym zarówno cząsteczka akceptora jak i donora tworzy wiązanie koordynacyjne z atomem metalu. Ten typ mechanizmu dominuje w przypadku diastereo-selektywnych reakcji redukcji z przeniesieniem wodoru Meerweina-Ponndorfa-Verleya.



Schemat 2. Sześcioczłonowy stan przejściowy biorący udział w bezpośrednim transferze wodoru [3].

Scheme 2. A six-membered transition state in a direct transfer mechanism [3].

W pośrednim transferze wodoru jon wodorkowy nie jest bezpośrednio przeniesiony z donora na akceptor. Najpierw tworzy się produkt pośredni wodorek metalu. W zależności od zastosowanego katalizatora można mówić o dwóch rodzajach związków pośrednich: monowodorkach ( $HL_nMH$  – H-ligandy-metal-H) i diwodorkach ( $L_nMH_2$  – ligandy-metal- $H_2$ ) metalu (Schemat 3).



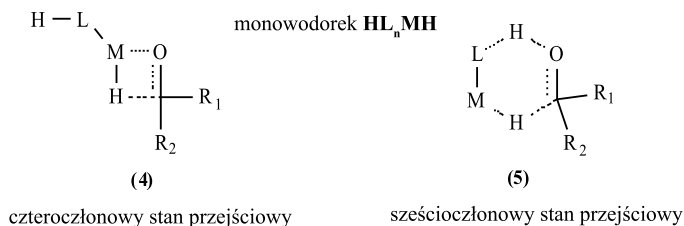
Schemat 3. Monowodorek i diwodorek metalu w pośrednim transferze wodoru [3, 5].

Scheme 3. Monohydride and dihydride of metal in a indirect transfer mechanism [3, 5].

W przypadku tworzenia diwodorków oba atomy wodoru z donora zostają przeniesione na atom metalu katalizatora. Atomy te są równocenne, dlatego ich dalsze przeniesienie na atomy węgla i tlenu akceptora jest przypadkowe.

W monowodorkach tylko jeden atom wodoru w postaci jonu wodorkowego koordynuje do atomu metalu katalizatora (Schemat 4). Ze względu na formę tworzącego się stanu przejściowego rozróżnia się dwa sposoby łączenia się katalizatora z akceptorem. W pierwszym przypadku powstaje czterocząłkowy stan przejściowy (4), w którym atom metalu tworzy wiązanie koordynacyjne z atomem tlenu grupy karbonylowej w efekcie czego anion wodorowy jest przenoszony na atom węgla. Redukcja odbywa się w wewnętrznej strefie koordynacyjnej metalu. W drugim przypadku w sześciocząłkowym stanie przejściowym (5) przeniesienie wodoru odbywa się w zewnętrznej sferze koordynacyjnej bez kontaktu cząsteczki akceptora z atomem metalu. Podobnie jak w pierwszym przypadku jon wodorkowy jest przenoszony na atom węgla, natomiast karbonylowy atom tlenu akceptora nie tworzy bezpośrednio wiązania koordynacyjnego z atomu metalu. W obu przypadkach proton przeniesiony z donora na chiralny ligand katalizatora ostatecznie ulega przeniesieniu na karbonylowy atom tlenu akceptora [3–5].

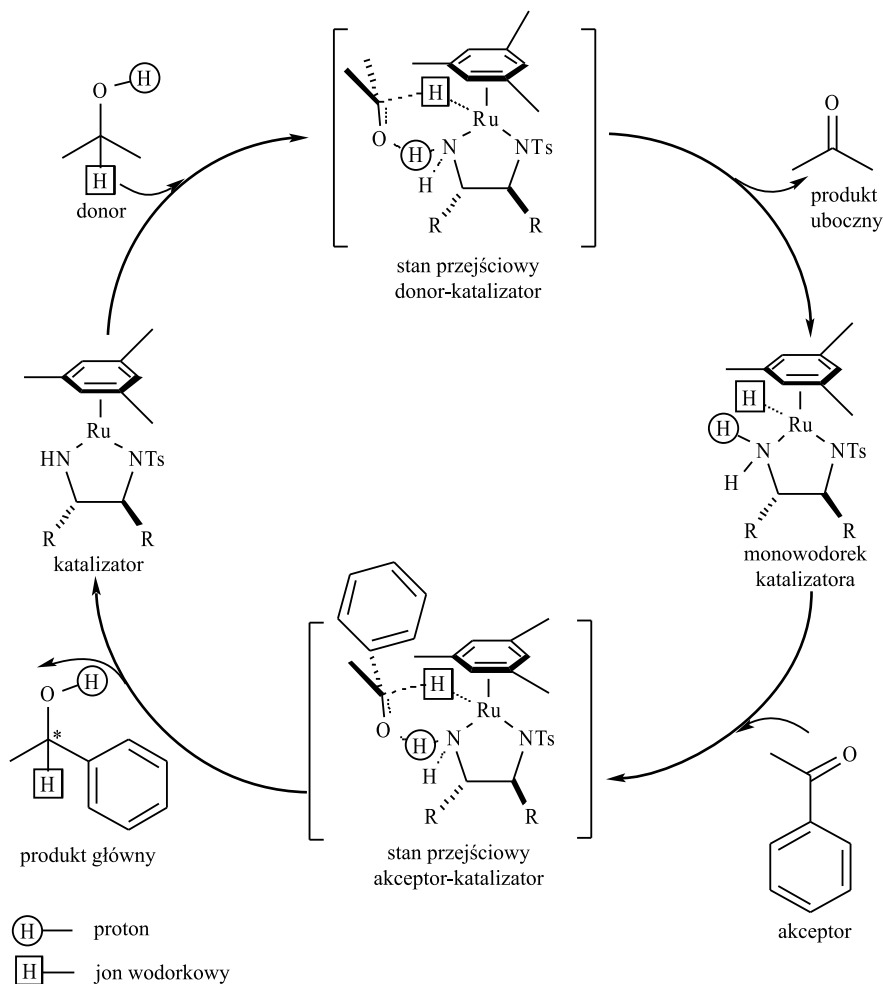
## Pośredni transfer wodoru



Schemat 4. Stany przejściowe biorące udział w pośrednim transferze wodoru [3, 5].

Scheme 4. A transition state in an indirect transfer mechanism [3, 5].

Proponowany mechanizm redukcji związków karbonylowych w reakcji ATH z zastosowaniem katalizatorów typu Noyoriego polega na przeniesieniu jonu wodorkowego i protonu z donora na katalizator i utworzeniu monowodorku metalu. Na Schemacie 5 [4] został przedstawiony mechanizm reakcji ATH na przykładzie redukcji acetofenonu w rozpuszczalniku organicznym katalizowanej chiralnym związkiem kompleksowym Ru(II). Wstępnie prekatalizator ulega konwersji do katalizatora pod wpływem mocnej zasady poprzez eliminację chlorowodoru. Następnie jon wodorkowy z donora zostaje przeniesiony na atom metalu katalizatora. W wyniku koordynacji jonu wodorkowego do metalu powstaje monowodorek. Proton zostaje przeniesiony z donora na chiralny ligand związku kompleksowego. W pierwszym etapie poprzez sześcioczłonowy stan przejściowy transfer wodoru odbywa się pomiędzy donorem a katalizatorem. Następnie w wyniku przeniesienia jonu wodorkowego i protonu z katalizatora na akceptor, również poprzez sześcioczłonowy stan przejściowy, powstaje produkt redukcji i zregenerowany katalizator. Grupa -NH liganda pełni kluczową rolę w stabilizacji sześcioczłonowego stanu przejściowego poprzez utworzenie wiązania wodorowego z karbonylowym atomem tlenu akceptora [2–4, 6].



Schemat 5. Mechanizm redukcji acetofenonu w obecności Ru(II)/η<sup>6</sup>-mezytylen/TsDPEN w propan-2-olu [4].

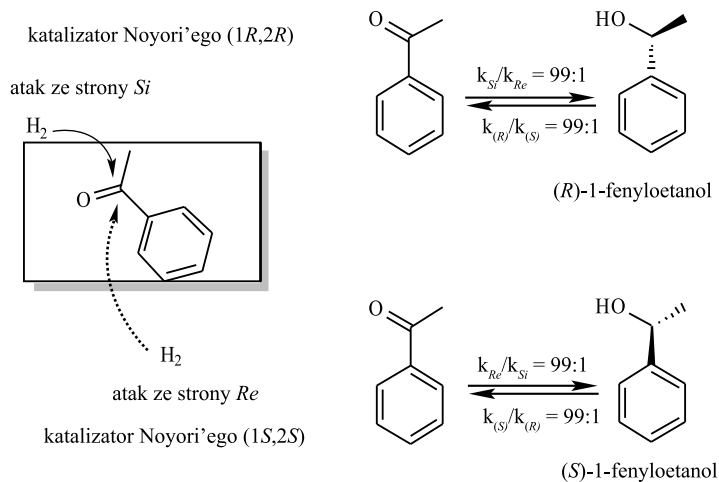
Scheme 5. Mechanism of acetophenone reduction catalyzed by the Ru(II)/η<sup>6</sup>-mesitylene/TsDPEN complex in propan-2-ol [4].

## 2. WYDAJNOŚĆ I STEREOSELEKTYWNOŚĆ REAKCJI ATH

Redukcja z przeniesieniem wodoru z donora na cząsteczkę ketonu jest reakcją odwracalną. Na wydajność i enancjoselektywność reakcji ATH ma przede wszystkim wpływ struktura substratu, jego potencjał redoks, właściwości użytego nośnika wodoru, katalizator jak również zastosowane warunki reakcji. Reakcja redukcji substratów z niskim potencjałem oksydacyjno-redukcyjnym, na przykład dla *p*-metoksyacetofenonu, przebiega z niewielką wydajnością i niezbyt satysfakcjonującym nadmiarem enancjomerycznym [2].



Zastosowany katalizator w reakcji z przeniesieniem wodoru, zapewnia różnicowanie stron grupy prochiralnej, umożliwiając otrzymanie alkoholu o ściśle określonej konfiguracji absolutnej (Schemat 6). Jest to możliwe, gdy stosunek stałych szybkości reakcji  $k_{Re}/k_{Si}$  lub  $k_{Si}/k_{Re}$  jest równy około 100 (100-krotnie większe prawdopodobieństwo ataku od strony *Re* lub *Si*). Katalizator umożliwia przeprowadzenie reakcji w kierunku przeciwnym. Enancjomer, który jest otrzymany preferencyjnie w reakcji uwodornienia, ulega reakcji dehydrogenacji szybciej niż enancjomer o konfiguracji przeciwnej, uzyskany nadmiar enancjomeryczny jest wynikiem różnicy w szybkości reakcji dehydrogenacji i hydrogenacji. Z tego powodu należy skrócić czas ekspozycji katalizatora na mieszaninę reakcyjną, ponieważ wydłużenie czasu reakcji niekorzystnie wpływa na enancjoselektywność. Generalnie szybkość reakcji odwodornienia jest mniejsza niż reakcji uwodornienia i dlatego zastosowanie katalizatora Noyoriego Ru(II) (1*S*,2*S*)-TsDPEN w odpowiednio krótkim czasie umożliwia otrzymanie czystego optycznie produktu: (*S*)-1-fenyletanolu, pomimo, iż szybkość reakcji dehydrogenacji (*S*)-1-fenyletanolu jest około 100 razy większa niż *R*-enancjomeru  $k_S/k_R = 99:1$  [2].



Schemat 6. Selektowna redukcja w obecności katalizatora Noyoriego [2].

Scheme 6. Selective reduction in the presence of Noyori catalyst [2].

Konkurencyjna reakcja dehydrogenacji prowadzi do racemizacji. W celu zminimalizowania racemizacji należy zmniejszyć stężenie substratu np.: stężenie acetofenonu w rozpuszczalniku organicznym powinno być nie większe niż 0,1 mol/l. Wraz ze wzrostem stężenia substratu spada stopień konwersji, odpowiednio w 0,1 M, 1 M, 2 M i 10 M roztworach acetofenonu w propan-2-olu stosunek molowy 1-fenyletanolu do acetofenonu po ustaleniu się równowagi wynosi odpowiednio 98:2, 80:20, 70:30 i 37:63 [1, 2]. Korzystne jest również usuwanie produktu ubocznego, acetonu, z mieszaniny reakcyjnej, jest to jednak trudne ze względów technicznych. Najlepsze wyniki reakcji redukcji alkilowo-arylowych ketonów w obecność

katalizatora Noyoriego miała miejsce, gdy stosunek molowy substratu do katalizatora S/C wynosił 200–500 [1, 2].

W reakcji ATH stosuje się również jako donor wodoru mieszaninę azeotropową kwasu mrówkowego i trietyloaminy w stosunku 5:2. Kwas mrówkowy jest nośnikiem wodoru. W przeciwieństwie do reakcji prowadzonej w propan-2-olu nie ma niekorzystnego odwrócenia reakcji i redukcja zachodzi ilościowo. W pierwszym etapie anion mrówczanowy koordynuje do atomu metalu katalizatora. Powstaje sześciocząłonowy stan przejściowy. Następnie dekarboksylacja związku przejściowego prowadzi do utworzenia monowodoru metalu. Przeniesienie jonu wodorkowego i protonu z monowodoru metalu na cząsteczkę akceptora prowadzi do powstania produktu redukcji. Jeśli jednak w układzie reakcyjnym znajduje się ditlenek węgla, wodorek metalu szybko z nim reaguje umożliwiając regenerację kwasu mrówkowego. Aby nie dopuścić do regeneracji kwasu mrówkowego z mieszaniny usuwa się  $\text{CO}_2$  [2, 3, 6]. W reakcji redukcji z katalizatorem Noyoriego 2 M roztworu acetofenonu w mieszaninie azeotropowej kwasu mrówkowego i trietyloaminy otrzymano 1-fenyletanol z całkowitą konwersją a stosunek S:R enancjomerów wynosił 99:1 [2].

Podsumowując, na wydajność i stereoselektywność reakcji asymetrycznej redukcji z przeniesieniem wodoru ma wpływ:

- zastosowany dwufunkcyjny chiralny katalizator,
- struktura substratu,
- zastosowany donor wodoru,
- stosunek molowy substratu do katalizatora (S/C),
- stężenie substratu,
- czas reakcji,
- rozpuszczalnik.

### 3. WODA JAKO MEDIUM REAKCJI. MECHANIZM REAKCJI ATH W WODZIE

Na początku reakcje z przeniesieniem wodoru przeprowadzano w rozpuszczalnikach organicznych, wody jako rozpuszczalnika nie brano pod uwagę ze względu na słabą rozpuszczalność zarówno większości substratów jak również katalizatora. Okazało się, że to właśnie ten tani i nietoksyczny rozpuszczalnik znalazł szczególne zastosowanie w reakcjach ATH. W wodzie nie tylko udało się zredukować związki karbonylowe, ale w porównaniu do rozpuszczalników organicznych znacznie skrócił się czas reakcji i poprawiła enancjoselektywność. Dodatkowo katalizator w wodzie jest bardziej stabilny, usunięcie wody znacznie obniża aktywność katalizatora. Na przykład w eterze dietylowym katalizator rozkłada się w pół godziny, podczas gdy w wodzie jest stabilny kilka miesięcy. Zastosowanie wody jako medium reakcji umożliwia wykorzystanie katalitycznych właściwości dwufunkcyjnych związków kompleksowych metali wielokrotnie, bez utraty ich aktywności. Atutem prowadze-

nia reakcji ATH w wodzie jest również łatwość separacji produktów reakcji z mieszaniny poreakcyjnej [3, 7, 8].

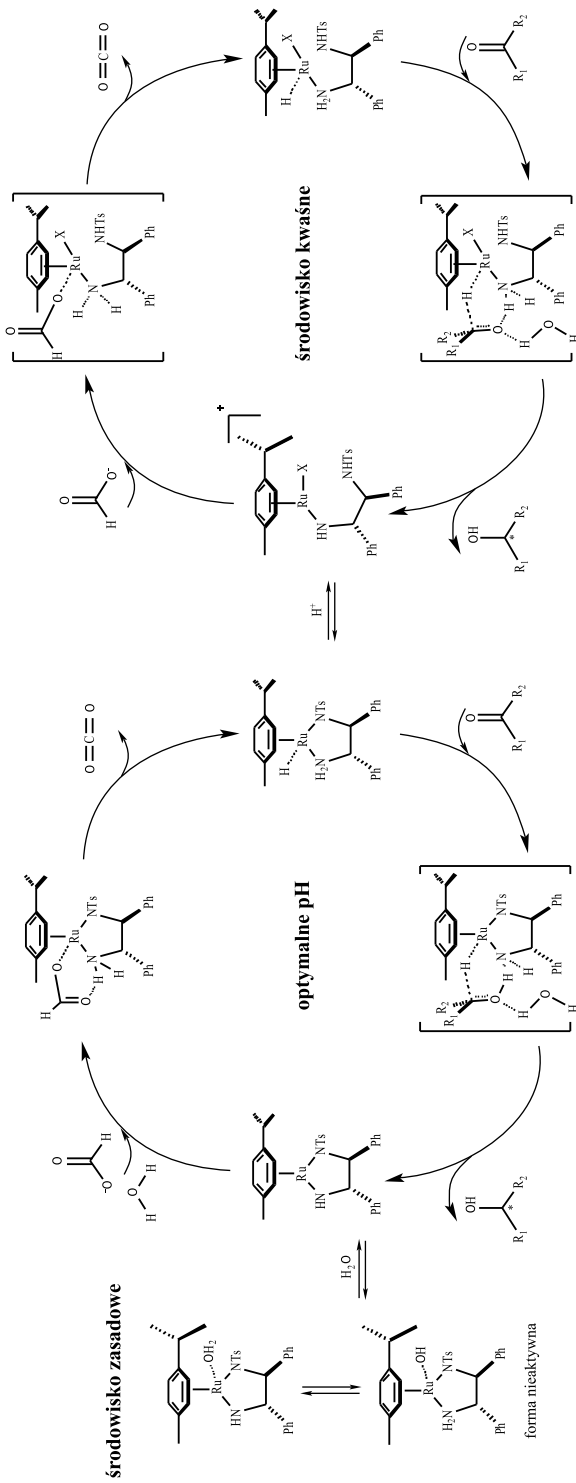
Na szybkość i enancjoselektywność reakcji ATH w wodzie ma wpływ pH roztworu [3, 7, 8]. Reakcje ATH z wykorzystaniem katalitycznych właściwości dwufunkcyjnych katalizatorów przebiegają zazwyczaj w słabo kwaśnym lub słabo zasadowym roztworze, a optymalna wartość pH jest uzależniona od zastosowanego katalizatora. Na przykład aktywność katalityczna katalizatora Ru(II) z ligandem TsDPEN jest największa w pH 3,9–4,8, a Rh(III)-TsDPEN pH 5,5–10 [7, 8].

Mechanizm asymetrycznej redukcji z przeniesieniem wodoru w wodzie przebiega podobnie jak w rozpuszczalnikach organicznych z utworzeniem monowodorku metalu. Monowodorek tworzy się w wyniku dekarboksylacji sześciocząłowego stanu przejściowego, w którym atom metalu skoordynowany jest z jonem mrówczanowym. Transfer jonu wodorkowego i protonu na akceptor przebiega również poprzez sześciocząłowy stan przejściowy. W reakcji ATH woda pełni kluczową rolę stabilizując stan przejściowy o około 4 kcal/mol (17 kJ/mol) – w odniesieniu do reakcji w rozpuszczalniku organicznym – w wyniku utworzenia wiązania wodorkowego z karbonylowym atomem tlenu akceptora. Na Schemacie 7 przedstawiono mechanizm redukcji związków karbonylowych katalizatorem Ru(II)/*p*-cymen/TsDPEN w wodnym roztworze mrówczanu sodu przy optymalnej wartości pH. Te warunki zapewniają wysoką enancjoselektywność [7, 9].

W silnie kwaśnym pH protonowaniu ulega atom azotu grupy amidowej, prowadząc do obniżenia aktywności katalitycznej katalizatora. Transfer wodoru odbywa się w sposób pośredni i identycznie jak w optymalnym dla katalizatora pH tworzy się sześciocząłowy stan przejściowy. Wydajność i stereoselektywność reakcji w takich warunkach jest jednak znacznie obniżona.

W silnie alkalicznym pH katalizator ulega przekształceniu w nieaktywny wodorotlenek. Sukcesywnie zmniejsza się stężenie aktywnej formy katalizatora, a tym samym zmniejsza się szybkość reakcji. W roztworach silnie zasadowych redukcja z przeniesieniem wodoru zachodzi wolniej, ale selektywnie, podobnie jak w warunkach optymalnych [3, 7–10].

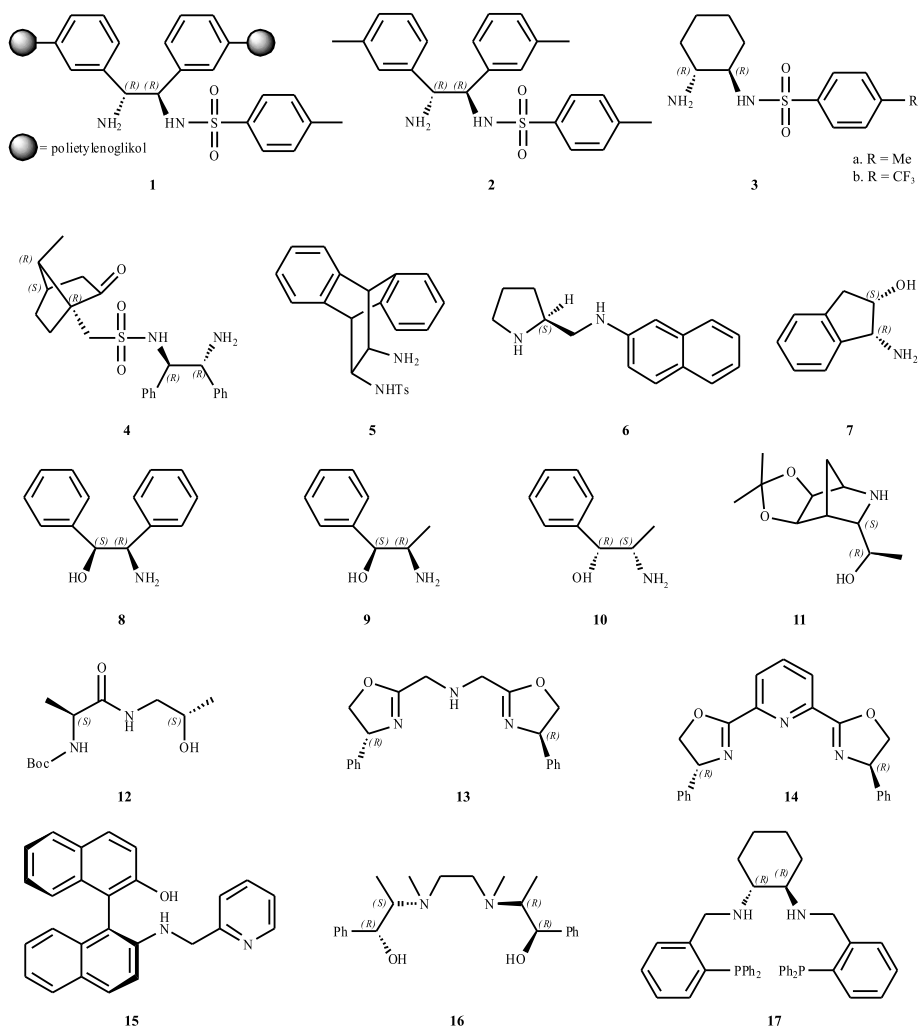
W dalszej części pracy zostały omówione przykłady zastosowania katalizatorów Ru(II) i Rh(III) typu Noyoriego w asymetrycznej redukcji z przeniesieniem wodoru, ze szczególnym uwzględnieniem reakcji prowadzonych w wodzie.



Schemat 7. Mechanizm reakcji ATH w wodzie [7, 9].  
 Scheme 7. ATH mechanism of ketones in water [7, 9].

#### 4. ASYMETRYCZNY TRANSFER WODORU WOBEC ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH Ru(II)

Aktywność katalityczna metaloorganicznych związków kompleksowych generowana jest przez metal centralny, a stereoselektywność reakcji kontrolowana przez skoordynowane chiralne ligandy. Dokładne dobranie pary metal-ligand stanowi klucz do sukcesu, gdyż dopiero taki układ zapewnia wysoką reaktywność oraz pożądaną stereoselektywność reakcji. Na Schemacie 8 przedstawiono przykłady ligandów stosowanych w reakcji ATH. Mogą to być dwukleszczowe ligandy takie jak diaminy **1–6**, aminoalkohole **7–10**, ligandy trójkleszczowe **11–15** oraz ligandy czterokleszczowe **16–17** [11–13].



Schemat 8. Ligandy stosowane w reakcji ATH [12].

Scheme 8. Chiral ligands used in the ATH reaction [12].

Większość publikowanych prac dotyczących asymetrycznego transferu wodoru dotyczy komercyjnie dostępnych prekursorów  $[\text{Ru}(\text{aren})\text{Cl}_2]_2$ . Podstawniki w pierścieniu arylowym w kompleksie Ru-aren odgrywają istotną rolę w działaniu katalizatora. Wprowadzenie grup alkilowych do pierścienia arenowego powodowało znaczne spowolnienie szybkości reakcji, co jest prawdopodobnie związane z zawadą przestrzenną [14]. Reaktywność ta maleje w szeregu benzen > *p*-cymen i mezytylen > heksametylobenzen [2]. Reaktywność prekursorów Ru(II)(aren) zależy od rodzaju zredukowanego ketonu oraz chiralnego liganda. W przypadku reakcji redukcji ATH acetofenonu najczęściej używany jest katalizator Ru(II), w którym jako aren występuje *p*-cymen w połączeniu z chiralnymi pochodnymi diamin.

Enzymatyczne reakcje ATH zazwyczaj odbywają się w wodzie, prowadzone metodami chemicznymi, najczęściej w rozpuszczalnikach organicznych. Ponieważ jednak reakcje redukcji ATH katalizatorami Ru(II) w wodzie dają porównywalne wyniki, dlatego podobnie jak w układach fizjologicznych woda staje się preferowanym medium reakcji. Wyniki redukcji acetofenonu w wodzie jak i w rozpuszczalnikach organicznych prowadzone wobec Ru-2 i Ru-7 jako katalizatorów zostały przedstawione w Tabeli 1 [3, 7].

Tabela 1. Reakcja ATH dla acetofenonu w środowisku wodnym i organicznym  
Table 1. ATH of acetophenone in aqueous and organic media

Środowisko wodne				
Katalizator	S/C <sup>a</sup>	DonorH <sub>2</sub>	ee (%)	Literatura
Ru-2	100	HCO <sub>2</sub> Na	95	[9, 15]
Ru-2	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub>	97	[8, 15]
Ru-7	100	HCO <sub>2</sub> Na	71	[16]
Środowisko organiczne				
Ru-2	200	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub>	98	[17]
Ru-2	200	iPrOH/KOH	97	[2, 9]
Ru-7	200	iPrOH/KOH	91	[18]

<sup>a</sup> S/C = stosunek substratu do katalizatora

Ze względów ekonomicznych oraz ekologicznych w ciągu ostatnich kilku lat odnotowano znaczny postęp w kierunku stosowania wody jako rozpuszczalnika w reakcjach ATH.

W Tabeli 2 zaprezentowane zostały wyniki reakcji redukcji acetofenonu do (*R*)-1-fenyletanolu z zastosowaniem różnych katalizatorów Ru(II). Reakcje prowadzono w wodzie (na granicy faz), jako źródło wodoru użyto roztwór mrówczanu sodu. Stosunek substrat/katalizator był równy 100:1 lub 1000:1. Najlepszą enancjoselektywność uzyskano stosując monotosylowane diaminy **1–4** (92–97% ee). Natomiast przy zastosowaniu ligandów β-aminoalkoholowych **7–10**, enancjoselektywność w porównaniu z ligandami diamin **1–4** była znacznie mniejsza. W reakcji ATH stosuje się również katalizatory immobilizowane np. Ru-1. Immobilizacja na nośniku

stałym ułatwia oddzielenie katalizatora od produktów oraz umożliwia wielokrotne użycie katalizatora [7, 16].

Zmniejszenie stężenia katalizatora w układzie reakcyjnym wpływa na wydłużenie czasu reakcji. Na przykład zastosowanie katalizatora Ru-4 w reakcji redukcji acetofenonu przy stosunku molowym S/C równym 100 umożliwia całkowitą konwersję po 2 godzinach, podczas gdy zmieszanie substratu z katalizatorem w stosunku molowym 1000:1 wydłuża czas reakcji do 20 godzin [10].

Tabela 2. Asymetryczny transfer wodoru do acetofenonu  
Table 2. Asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone



Katalizator	S/C <sup>a</sup>	Czas (h)	ee (%)	Literatura
Ru-1	100	1	92	[17]
Ru-1	1000	12	89	[17]
Ru-2	100	1	95	[9, 15]
Ru-3a	100	2	85	[19]
Ru-3b	100	2,5	81	[19]
Ru-4	100	2	97	[7]
Ru-4	1000	20	96	[7]
Ru-7	100	12	71	[16]
Ru-8	100	10	50	[16]
Ru-9	100	5	60	[16]
Ru-10	100	3,5	73	[16]

<sup>a</sup> S/C = stosunek substratu do katalizatora

Generalnie w reakcjach ATH w wodzie jako donor wodoru stosuje się mrówczan sodu. Zastosowanie mieszaniny azeotropowej HCOOH:NEt<sub>3</sub> (5:2) znacznie wydłuża czas reakcji. Na przykład dla katalizatora Ru-2 w reakcji redukcji acetofenonu w mieszaninie azeotropowej pełną konwersję odnotowano dopiero po 10 godzinach. Natomiast całkowita konwersja z zastosowaniem mrówczanu sodu jest możliwa już po godzinie [15]. Dopiero zmiana stosunku molowego kwasu mrówkowego do trietyloaminy na 1,2:1 znacznie skraca czas reakcji (Tab. 3). Jest to spowodowane podwyższeniem początkowej wartości pH w układzie reakcyjnym (pH ≈ 5), które ma decydujący wpływ na aktywność zastosowanego katalizatora. Zmiana stosunku molowego S/C z 100:1 na 1000:1 w mieszaninie HCOOH/NEt<sub>3</sub> 1,2:1, podobnie jak w przypadku reakcji prowadzonej wobec mrówczanu sodu, wpływa na wydłużenie czasu reakcji bez istotnego obniżenia enancjoselektywności [8, 15].

Tabela 3. Reakcja ATH w wodzie dla acetofenonu wobec Ru-2  
Table 3. ATH of acetophenone catalyzed by Ru-2 complexes in water

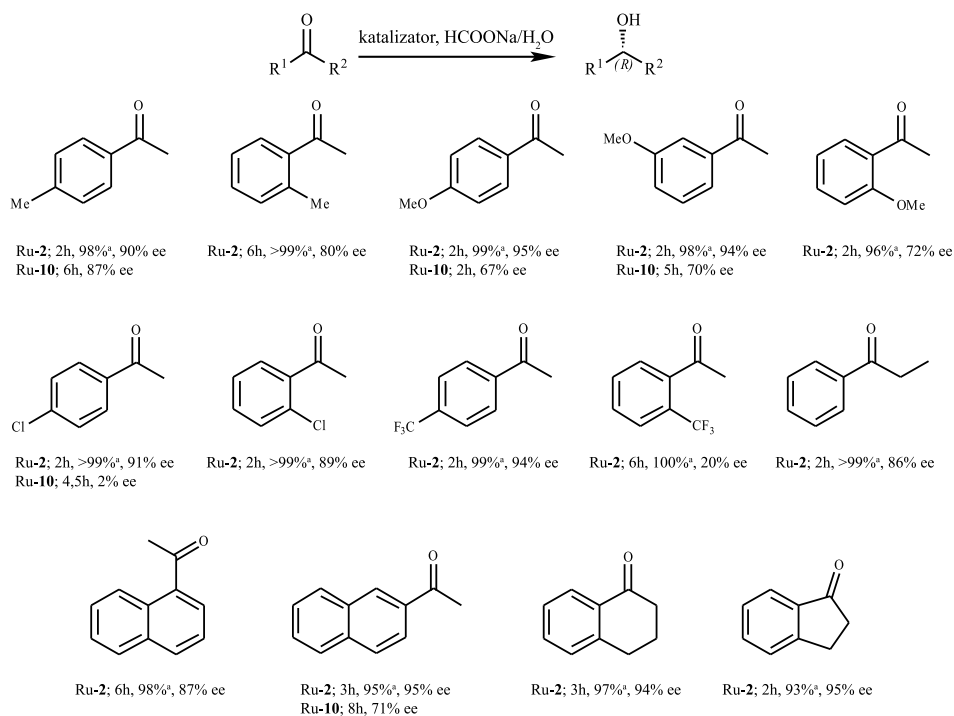
DonorH <sub>2</sub>	S/C <sup>a</sup>	Czas (h)	Konwersja (%)	ee (%)
F/T <sup>b</sup>	100	12	98	97
F/T <sup>c</sup>	100	1,5	>99	97
F/T <sup>c</sup>	1000	9	>99	96
F/T <sup>c</sup>	5000	57	98	96
F/T <sup>c</sup>	10000	110	98	94

<sup>a</sup> S/C = stosunek substratu do katalizatora

<sup>b</sup> mieszanina kwas mrówkowy/trietyloamina w stos. mol. 5:2

<sup>c</sup> mieszanina kwas mrówkowy/trietyloamina w stos. mol. 1,2:1

Kompleksy Ru(II) z powodziem stosowano do redukcji szerokiego zakresu ketonów aromatycznych (Schemat 9) [15].



<sup>a</sup> konwersja

Schemat 9. Reakcja ATH ketonów arylowych w wodnym roztworze HCOONa [15].

Scheme 9. Asymmetric hydrogen transfer of aryl ketones by HCOONa in water [15].

Dla większości użytych substratów uzyskano chiralne alkohole z dużym nadmiarem enancjomerycznym w krótkim czasie. Otrzymane alkohole miały konfigurację R. Naj-



lepsze wyniki uzyskano dla katalizatora Ru-2. Enancjoselektywność reakcji redukcji pochodnych acetofenonu w obecności Ru-10 była niższa niż przy użyciu Ru-2, a czas reakcji wydłużał się. Charakter podstawników pierścieni aromatycznych substratów nie miał istotnego wpływu na enancjoselektywność. Na przykład w reakcji ATH z Ru-2, *p*-metyloacetofenon redukował się z 90% ee, a *p*-trifluorometyloacetofenon z 94% nadmiarem enancjomerycznym. Uzyskane nadmiary enancjomeryczne zależały od położenia podstawnika w pierścieniu aromatycznym. Enancjoselektywność zmniejszała się w szeregu *p*- > *m*- > *o*-. Pochodne acetofenonu podstawione w pozycji *para* w ciągu 2 godzin ulegały całkowitej konwersji z wysoką, w porównaniu do pozycji *meta* i *orto*, enancjoselektywnością (95% ee).

## 5. ASYMETRYCZNY TRANSFER WODORU WOBEC ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH Rh(III)

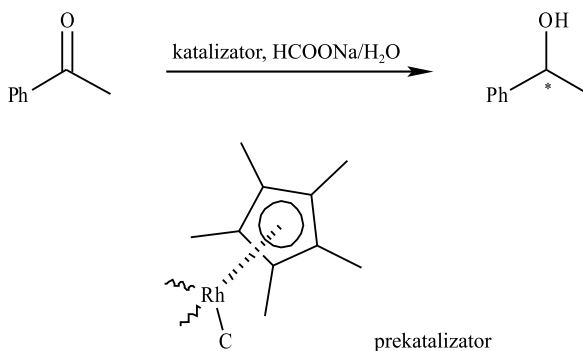
Reakcje asymetrycznej redukcji z zastosowaniem dwufunkcyjnych kompleksów rodu(III) jako katalizatorów prowadzone były w różnych rozpuszczalnikach. Najlepsze efekty zaobserwowano dla reakcji przebiegających w wodzie. Ligandami są zazwyczaj anion pentametylocyklopentadienylowy (aromatyczny ligand) oraz monotosylowane diaminy lub  $\beta$ -aminoalkohole (Schemat 8). Związki Rh(III) stosowane były do redukcji różnego rodzaju ketonów.

Szybkość i enancjoselektywność reakcji asymetrycznej redukcji acetofenonu zależy od rodzaju użytego liganda. Najlepsze wyniki uzyskuje się stosując mrówczan sodu jako donor  $H_2$  (Tab. 4).

Reakcje redukcji acetofenonu w obecności związków kompleksowych Rh(III) dla większości katalizatorów prowadzone były w atmosferze gazu obojętnego. Katalizatory są bardziej stabilne w wodzie niż w rozpuszczalnikach organicznych i dlatego niektóre z nich na przykład Rh-2, Rh-3a i Rh-3b nie wymagają dodatkowej ochrony. Co istotne, zmiana warunków reakcji nie ma wpływu na wydajność i enancjoselektywność. Dla porównania zastosowanie Ru-3a jako katalizatora w tych samych warunkach powodowało wydłużenie czasu reakcji z 15 minut do 2 godzin i spadek enancjoselektywności do 85% ee [19].

W reakcji redukcji acetofenonu najlepszą enancjoselektywność i wydajność uzyskano dla katalizatorów zawierających diaminy jako ligandy (2-4). Na przykład zastosowanie jako katalizatora Rh-4 (Rh-(*R,R,R*)-CsDPEN) umożliwia ilościową redukcję już po 40 minutach do czystego enancjomerycznie (*R*)-1-fenyletanolu (99% ee). Użycie katalizatora Rh-4 o konfiguracji przeciwnej prowadzi do otrzymania enancjomeru *S* z równie wysoką wydajnością (97% ee) i enancjoselektywnością (98% ee). Natomiast zmniejszenie ilości katalizatora (*S/C* = 1000) wydłuża czas reakcji do 20 godzin i znacznie pogarsza enancjoselektywność (89% ee) [22].

Tabela 4. Redukcja acetofenonu w środowisku wodnym  
Table 4. Reduction of acetophenone in water



Katalizator	S/C <sup>a</sup>	Czas (h)	Wydajność (%)	ee (%)	Literatura
Rh-2	100	0,5	99	97	[20]
Rh-2	1000	3	87	97	[20]
Rh-3a	100	0,25	>99	95	[19]
Rh-3b	100	0,25	>99	94	[21]
Rh-4	100	0,7	99	99	[10]
Rh-4	1000	20	89	99	[22]
(S,S,S)-Rh-4	100	0,7	97	98	[22]
Rh-7	100	20	92	54	[22]
Rh-8	100	20	85	41	[16]
Rh-9	100	5	63	31	[16]
Rh-10	100	22	77	68	[16]

<sup>a</sup> S/C = stosunek substratu do katalizatora

Asymetryczny transfer wodoru przy zastosowaniu związków rodu(III) zawierających skoordynowaną cząsteczkę aminoalkoholu (7–10) przebiegał ze zmniejszoną wydajnością i znacznie mniejszą enancjoselektywnością, w porównaniu do reakcji prowadzonych w obecności katalizatorów zawierających jako ligandy monotosylowane diaminy (2–4) [16].

Reakcje ATH w środowisku wodnym, katalizowane kompleksami Rh(III) prowadzono również, stosując jako donor wodoru mieszaninę kwasu mrówkowego i trietyloaminy w różnym stosunku molowym. Jednak zarówno wydajność jak i enancjoselektywność jest zdecydowanie gorsza w tych warunkach, w porównaniu z reakcją ATH z zastosowaniem mrówczanu sodu (Tab. 5).

Tabela 5. Reakcja redukcji acetofenonu w środowisku wodnym  
Table 5. Reduction reaction of acetophenone in water

Środowisko wodne						
Katalizator	S/C <sup>a</sup>	DonorH <sub>2</sub>	Czas (h)	Wydajność (%)	ee (%)	Literatura
Rh-2	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub> <sup>b</sup>	24	18	64(R)	[20, 21]
Rh-7	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub> <sup>c</sup>	48	60	14(S)	[16]
Rh-7	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub> <sup>d</sup>	150	90	87(S)	[16]
Rh-8	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub> <sup>c</sup>	20	3	37(R)	[16]
Rh-8	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub> <sup>d</sup>	20	51	56(R)	[16]
Rh-9	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub> <sup>c</sup>	48	65	4(S)	[16]
Rh-9	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub> <sup>d</sup>	48	24	17(S)	[16]
Rh-10	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub> <sup>c</sup>	20	5	53(R)	[16]
Rh-10	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub> <sup>d</sup>	20	40	52(R)	[16]

<sup>a</sup> S/C = stosunek substratu do katalizatora

<sup>b</sup> HCO<sub>2</sub>H/NEt<sub>3</sub> 5:2

<sup>c</sup> HCO<sub>2</sub>H/NEt<sub>3</sub> 1,8:1

<sup>d</sup> HCO<sub>2</sub>H/NEt<sub>3</sub> 1:1,7

Katalizatory zawierające Rh(III) były także stosowane w reakcjach redukcji acetofenonu prowadzonych w rozpuszczalnikach organicznych. Wyniki tych reakcji przedstawiono w Tabeli 6.

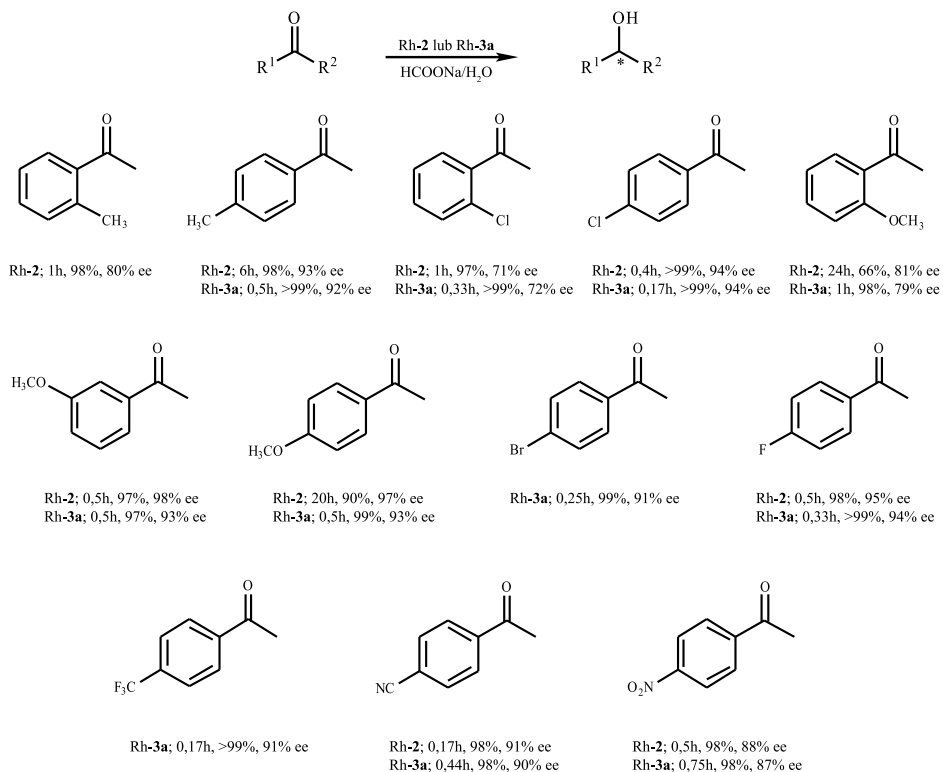
Tabela 6. Asymetryczna redukcja acetofenonu w różnych rozpuszczalnikach  
Table 6. Asymmetric reduction of acetophenone in various solvents

Środowisko organiczne						
Katalizator	S/C <sup>a</sup>	DonorH <sub>2</sub>	Czas (h)	Wydajność (%)	ee (%)	Literatura
Rh-2	100	iPrOH/KOH	24	45	89	[20]
(S,S)-Rh-2	100	iPrOH/KOH	48	95	84	[23]
Rh-2	200	iPrOH/ <i>t</i> -BuOK	12	14	90	[24]
Rh-2	100	HCO <sub>2</sub> H/NEt <sub>3</sub>	16	<1	–	[20]
Rh-3a	200	iPrOH/ <i>t</i> -BuOK	12	85	97	[24]

<sup>a</sup> S/C = stosunek substratu do katalizatora

Niezależnie od użytego nośnika wodoru jak i katalizatora, zastosowanie rozpuszczalników organicznych w reakcjach ATH jest mniej korzystne (dużo mniejsza wydajność i niższe wartości ee) w porównaniu z wodą. Jedynie w przypadku reakcji z udziałem (S,S)-Rh-2 uzyskano (S)-1-fenyletanol z dużą wydajnością (95%), z mniejszym jednak niż dla pozostałych katalizatorów nadmiarem enancjomerycznym (84% ee). Zwiększenie ilości KOH w tej reakcji pozwoliło na podwyższenie czystości enancjomerycznej (90% ee) kosztem wydajności (80%) [23].

W środowisku wodnym w obecności kompleksów Rh(III) z powodzeniem redukowane były również pochodne acetofenonu (Schemat 10). Reakcje te prowadzono, używając HCOONa jako donora wodoru. Wszystkie otrzymane alkohole miały konfigurację *R* [19, 20].



Schemat 10. Asymetryczna redukcja pochodnych acetofenonu w wodzie [20].

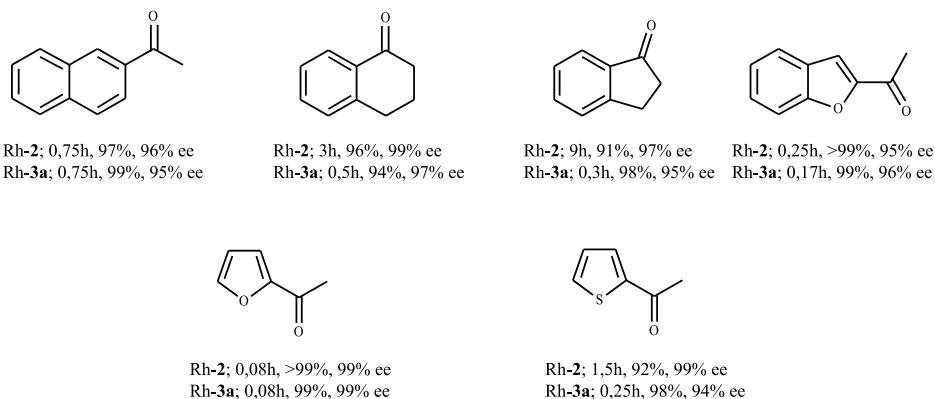
Scheme 10. Asymmetric reduction of alkyl aryl ketones in water [20].

Pochodne acetofenonu w obecności katalizatorów Rh-2 i Rh-3a były redukowane w wodzie z nieco mniejszą wydajnością i enancjoselektywnością niż acetofenon.

Redukcja *o*-podstawionych pochodnych zachodzi z mniejszą enancjoselektywnością w porównaniu z pochodnymi zawierającymi podstawnik w położeniu *meta* i *para*. Jest to prawdopodobnie spowodowane efektem sterycznym i potencjalnym działaniem chelatującym tych podstawników [20].

Dla porównania w reakcjach prowadzonych w rozpuszczalnikach organicznych obecność podstawników elektronoakceptorowych powodowała wzrost zarówno szybkości, jaki i enancjoselektywności [24].

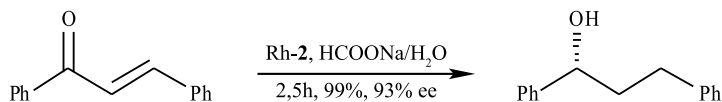
Związki kompleksowe Rh(III) są stosowane do redukcji innych ketonów (Schemat 11). W krótkim czasie otrzymuje się alkohole o dużej czystości enancjomerycznej (ponad 95% ee) z wysoką wydajnością [19, 20].



Schemat 11. Asymetryczna redukcja różnych ketonów w wodzie (S/C = 100:1) [20].

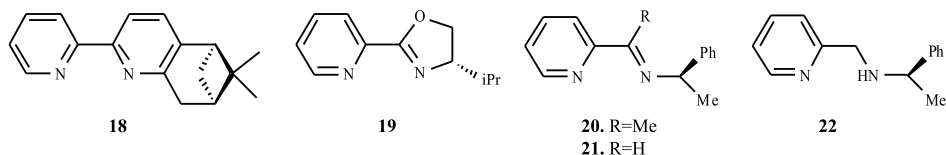
Scheme 11. Asymmetric reduction of various ketones in water (S/C = 100:1) [20].

Zastosowanie katalizatora Rh-2 do redukcji  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów umożliwia uwodornienie zarówno grupy karbonylowej jak i wiązania podwójnego (Schemat 12) [20].

Schemat 12. Reakcja redukcji  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów w obecności katalizatora Rh-2 [20].Scheme 12. Reduction reaction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones in the presence of Rh-2 catalyst [20].

Analiza GC wykazała, że jako pierwsze redukowane jest wiązanie C=C i rzeczywiście, skrócenie czasu reakcji z 3 godzin do godziny dało możliwość wyizolowania nasyconego ketonu z wydajnością 35%. Łatwość nasycenia wiązania C=C wynika prawdopodobnie z polaryzacji tego wiązania przez obecność elektronoakceptorowej grupy karbonylowej, która ułatwia addycję wodoru w położeniu 3. Opisany kierunek reakcji nie jest jednak regułą. Reakcja ATH  $\alpha,\beta$ -nienasyconych ketonów w środowisku organicznym z użyciem mieszaniny azeotropowej HCOOH/NEt<sub>3</sub>, w obecności katalizatorów Ru-2 prowadzi do mieszaniny produktów, z przewagą  $\alpha,\beta$ -nienasyconego alkoholu [25, 26].

Do asymetrycznej redukcji ketonów próbowano również stosować katalizatory Rh(III) zawierające zasady Shiffa jako ligandy (Schemat 13).



Schemat 13. Zasady Shiffa używane jako ligandy w reakcjach ATH [27].

Scheme 13. Schiff bases used as ligands in ATH reactions [27].

Reakcje prowadzono w wodzie, używając jako nośnika wodoru mieszaninę kwasu mrówkowego i mrówczanu sodu (pH = 3,5). Pomimo uzyskania w większości syntez, bardzo dobrej wydajności (Tab. 7), katalizatory zawierające zasady Shiffa nie są skuteczne w reakcji ATH w wodzie, ze względu na bardzo małą enancjoselektywność reakcji. Zastosowanie katalizatora Rh-18 prowadzi do otrzymania mieszaniny racemicznej, w pozostałych przypadkach obserwuje się nieznaczną przewagę jednego z enancjomerów [27].

Tabela 7. Asymetryczna redukcja acetofenonu z zastosowaniem katalizatorów Rh(III) 18–22  
Table 7. ATH of acetophenone in the presence of various Rh(III) catalysts (18–22)

Katalizator	Wydajność (%)	ee (%)
Rh-18	>99	rac.
Rh-19	28	12
Rh-20	60	34
Rh-21	>99	51
Rh-22	>99	50

Podobne wyniki uzyskano w reakcji redukcji pochodnych acetofenonu. Jedynie w przypadku *o*-chloroacetofenonu redukcja z zastosowaniem Rh-21 dała zadowalającą czystość enancjomeryczną produktu (84% ee), w pozostałych przypadkach, niezależnie od położenia podstawnika i jego charakteru, obserwowano małą wydajność i enancjoselektywność.

## PODSUMOWANIE

Asymetryczny transfer wodoru jest skuteczną metodą selektywnej redukcji związków prochiralnych. Dwufunkcyjne metaloorganiczne związki kompleksowe głównie Ru(II) i Rh(III) indukują chiralność poprzez enancjofacjalne różnicowanie stron karbonylowych substratów. Szczególnie skuteczne w reakcji ATH są związki kompleksowe Ru(II) i Rh(III). Katalizatory te zapewniają wysoką wydajność i enancjoselektywność reakcji.

Preferowanym rozpuszczalnikiem w reakcjach ATH, podobnie jak w układach fizjologicznych, jest woda. Woda pełni kluczową rolę stabilizując sześciocząłowy stan przejściowy, pośrednio wpływa na wydajność i stereoselektywność reakcji redukcji. Reakcje redukcji związków karbonylowych w wodzie w porównaniu z reakcjami ATH prowadzonymi w rozpuszczalnikach organicznych, szczególnie w obecności Rh(III), przebiegają ze znacznie lepszymi wydajnościami i enancjoselektywnością.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 7562.
- [2] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem.*, 1997, **30**, 97.
- [3] G.A. Molander Ed., G. Thieme, *Science of Synthesis Stereoselective Synthesis 2*, Stuttgart – New York, 2011, **2.2**, 59.
- [4] J.S.M. Samec, J.-E. Bäckvall, P.G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.*, 2006, **35**, 237.
- [5] R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 7931.
- [6] T. Ikariya, A.J. Blacker, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 1300.
- [7] X. Wu, Ch. Wang, J. Xiao, *Platinum Metals Rev.*, 2010, **54**, 3.
- [8] X. Wu, X. Li, F. King, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 3407.
- [9] X. Wu, J. Liu, D. Di Tommaso, J.A. Iggo, C. Richard, A. Catlow, J. Bacsá, J. Xiao, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 7699.
- [10] Ch. Wang, X. Wu, J. Xiao, *Chem. Asian J.*, 2008, **3**, 1750.
- [11] S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.*, 2006, **35**, 226.
- [12] X. Wu, J. Xiao, *Chem. Commun.*, 2007, **24**, 2449.
- [13] C. Bubert, J. Blacker, S.M. Brown, J. Crosby, S. Fitzjohn, J.P. Muxworthy, T. Thorpe, J.M.J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 4037.
- [14] K. Everaere, A. Mortreux, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.*, 2003, **345**, 6777.
- [15] X. Wu, X. Li, W. Hems, F. King, J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 1818.
- [16] X. Wu, X. Li, M. McConville, O. Saidi, J. Xiao, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2006, **247**, 153.
- [17] X. Li, X. Wu, W. Chen, F.E. Hancock, F. King, J. Xiao, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3321.
- [18] J. Li, Y. Zhang, D. Han, Q. Gao, C. Li, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2009, **298**, 31.
- [19] X. Wu, D. Vinci, T. Ikariya, J. Xiao, *Chem. Commun.*, 2005, **35**, 4447.
- [20] X. Wu, X. Li, A. Zanolli-Gerosa, A. Pettman, J. Liu, A. J. Mills, J.L. Xiao, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 2209.
- [21] X. Wu, *Asymmetric Transfer Hydrogenation and Transfer Hydrogenation in Water*, PhD Thesis, Department of Chemistry, The University of Liverpool, UK, 2007.
- [22] X. Li, J. Blacker, I. Houson, X. Wu, J. Xiao, *Synlett*, 2006, **8**, 1155.
- [23] K. Mashima, T. Abe, K. Tani, *Chem. Lett.*, 1998, **12**, 1199.
- [24] K. Murata, T. Ikariya, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 2186.
- [25] D. Xue, Y. Chen, X. Cui, Q. Wang, J. Zhu, J. Deng, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 3584.
- [26] P. Peach, D.J. Cross, J.A. Kenny, I. Mann, I. Houson, L. Campbell, T. Walsgrove, M. Wills, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 1864.
- [27] Y. Himeda, N. Onozawa-Komatsuzaki, H. Sugihara, H. Arakawa, K. Kasuga, *J. Mol. Catal.*, 2003, **195**, 95.

Praca wpłynęła do Redakcji 5 grudnia 2011

