

Nuevas estrategias sinérgicas en química organometálica de zinc: diseño racional de reactivos bimetálicos y sus aplicaciones en síntesis

Eva Hevia

Resumen: Descubiertos por Wanklyn hace más de 150 años, los compuestos organobimetálicos de Zn (organozincatos) han resurgido recientemente como un tipo de reactivos extremadamente versátiles y regioselectivos. Exhibiendo perfiles de reactividad únicos, diferentes a los observados para sus componentes monometálicos por separado, estas especies bimetálicas ofrecen un enorme potencial en síntesis. En este artículo presentamos algunos avances recientes en este campo llevados a cabo en nuestro grupo de investigación, estudiando las aplicaciones de estos reactivos en tres tipos fundamentales de transformaciones orgánicas: reacciones de metalación, intercambio metal-halogeno y adiciones nucleófilas. Mediante la caracterización y el aislamiento de intermedios organometálicos clave, los orígenes y mecanismos involucrados en estas reacciones también serán discutidos.

Palabras clave: Química organometálica, zinc, síntesis, efecto sinérgico, organozincatos, metalación.

Abstract: Pioneered by Wanklyn more than 150 years ago, organozincates have recently emerged as a versatile and regioselective type of organometallic reagents. Exhibiting unique chemical profiles, different to those observed for the monometallic components from which they are derived, these mixed-metal species offer a tremendous potential in synthesis. This article focuses on recent advances made in our research group investigating the use of these reagents in three fundamental types of organic transformations, namely, metalation, metal-halogen exchange and nucleophilic addition reactions. Through the isolation and characterization of key organometallic intermediates, the origins of their special synergic behaviour and the mechanisms involved in these reactions will also be discussed.

Keywords: Organometallic chemistry, zinc, synthesis, synergic effect, organozincates, metallation.

Introducción

Desde su descubrimiento en 1917 por Wilhelm Schlenk,¹ los compuestos organometálicos de litio (RLi) han sido objeto de fascinación y estudio por parte del colectivo de químicos sintéticos. En la actualidad estos compuestos constituyen, sin lugar a dudas, una de las familias de reactivos más relevantes en síntesis con multitud de aplicaciones en reacciones fundamentales en Química Orgánica.² Así, por ejemplo, su importancia puede ilustrarse con el hecho de que se estima que un 95% de los fármacos producidos a nivel industrial requieren el empleo de reactivos organolitícos en alguna de las etapas involucradas en su preparación.³ El uso extendido de RLi se debe a su habilidad para transformar enlaces relativamente inertes (C-H, C-C, C-X, C-O) en enlaces Li-C, mucho más polares, y por tanto reactivos. No obstante, a pesar de su importante papel sintético, su empleo

(en particular en procesos industriales) puede verse seriamente comprometido por las limitaciones intrínsecas asociadas a este tipo de compuestos. Así, estos reactivos poseen restringidas regioselectividades y una tolerancia limitada frente a grupos orgánicos funcionales, requieren a menudo el uso de temperaturas criogénicas y en general son incompatibles con importantes metodologías sintéticas como por ejemplo reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.⁴

Dentro del catálogo de reactivos organometálicos, otra importante familia de compuestos son los derivados de zinc (R_2Zn , $RZnX$).⁵ Siendo considerablemente más selectivos y versátiles que los reactivos organolitícos, estos compuestos actúan normalmente como nucleófilos blandos, mostrando una excelente compatibilidad con grupos funcionales, lo que hace que jueguen un papel esencial en gran variedad de transformaciones orgánicas como por ejemplo: reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Negishi,⁶ alquilaciones enantioselectivas de cetonas y aldehídos,⁷ carbometalaciones⁸ y acoplamiento oxidativo aromático.⁹ Sin embargo, a pesar de sus aplicaciones, estos reactivos organometálicos también tienen una importante limitación, ya que en general los enlaces Zn-C en estos compuestos poseen una reactividad cinética muy reducida, que se debe, en gran medida, a su mayor carácter covalente en comparación con los enlaces Li-C.¹⁰ Una estrategia sintética que permite la activación de este tipo de compuestos es la formación de especies bimetálicas (organozincatos) que combinan dentro de la misma molécula zinc con un metal de mayor polaridad (como por ejemplo litio o magnesio) (Esquema 1). Aunque compuestos de este tipo se conocen desde hace más de 150 años, (el $NaZnEt_3$ fue preparado de manera fortuita por James Wanklyn en 1848 cuando llevó a cabo la reacción de $ZnEt_2$ con sodio en un tubo de vidrio sellado),¹¹ durante mucho tiempo han permanecido en el olvi-



E. Hevia

University of Strathclyde, WestCHEM, Department of Pure and Applied Chemistry,
295 Cathedral Street, G1 1XL, Glasgow, Reino Unido.
C-e: eva.hevia@strath.ac.uk

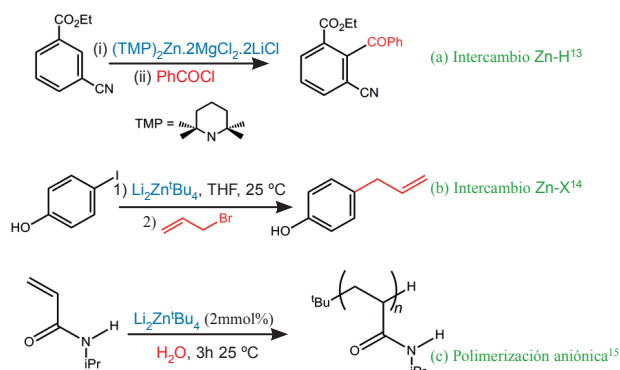
Recibido: 16/08/2011. Aceptado: 07/10/2011.

do de los químicos sintéticos, y tan solo en los últimos años han resurgido como una alternativa real a los reactivos clásicos convencionales.¹⁰ Combinando la alta reactividad típicamente asociada a compuestos de Li con la excepcional selectividad y tolerancia funcional propia de los compuestos de Zn, estas especies bimetalicas exhiben patrones de reactividad únicos, que no pueden ser replicados por sus constituyentes monometalicos por separado. El extraordinario comportamiento de estos compuestos puede entenderse en términos del efecto sinérgico (cooperativo) de ambos metales cuando se encuentran formando parte de una misma molécula.¹²



Esquema 1

Recientes estudios sintéticos han demostrado que estos compuestos mixtos pueden actuar de manera eficaz y regioselectiva en numerosas transformaciones orgánicas. Algunos ejemplos seleccionados se encuentran recogidos en el Esquema 2, que ilustran la compatibilidad de estas especies organometalicas con grupos funcionales altamente reactivos (como OH, CN o CO₂R),^{13,14} pudiendo emplearse en condiciones suaves de reacción (a temperatura ambiente) y en presencia de agua como disolvente (Esquema 2c),¹⁵ un disolvente que tradicionalmente está prohibido en Química Organometalica.



Esquema 2. Ejemplos de aplicaciones recientes de organozincatos en síntesis orgánica.

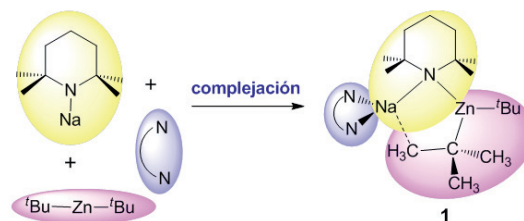
Es importante destacar que, a pesar del enorme potencial que estas especies bimetalicas pueden ofrecer en síntesis, resulta sorprendente la ausencia de conocimiento en la verdadera constitución de las especies activas involucradas en estos procesos ya que en la gran mayoría de los estudios publicados solamente los productos finales de reacción (una vez han sido tratados con el correspondiente electrófilo orgánico) son caracterizados. Con el objetivo de entender el *modus operandi* de estos reactivos bimetalicos (o sinérgicos) que permita su diseño de una manera racional, en nuestro grupo de investigación abordamos el estudio de esta área desde una perspectiva centrada principalmente en las especies organometalicas implicadas en estas reacciones. De esta manera, nuestros estudios prestan una especial atención al modo en que los distintos componentes monometalicos de estos compuestos interactúan entre sí, así como con los substratos orgánicos con los que se hacen reaccionar para dar lugar a nuevas

estructuras moleculares. Así, mediante el aislamiento y la caracterización de intermedios clave de reacción, podemos relacionar estas modificaciones estructurales con los orígenes de la especial reactividad de estos reactivos bimetalicos.

Este artículo resume algunos de nuestros resultados más recientes investigando la preparación de nuevos compuestos bimetalicos que combinan zinc con otros metales de mayor polaridad (Li, Na o Mg), así como sus aplicaciones en tres clases fundamentales de transformaciones químicas: reacciones de desprotonación, intercambio metal-halógeno y adiciones nucleófilas que constituyen tres de los tipos de procesos más importantes y frecuentemente llevados a cabo en síntesis, no sólo en laboratorios de investigación sino también a nivel industrial.

Reacciones de intercambio directo Zn-H: zincación asistida por un metal alcalino (AMMZn)

Dentro del contexto de reacciones de metalación (desprotonación) los reactivos clásicos por excelencia son los amiduros de metales alcalinos, en particular los amiduros de litio, como por ejemplo diisopropilamiduro de litio (LDA) o tetrametilpiperidina de litio (LiTMP).² Por otro lado, los compuestos organometalicos de zinc se consideran bases muy débiles con limitadas aplicaciones debido en gran parte a la escasa basicidad cinética de sus enlaces Zn-C.¹⁶ Estudios recientes han demostrado que esta importante barrera puede superarse mediante la formación de compuestos bimetalicos de Zn y Li, en los cuales el efecto cooperativo entre ambos juega un papel esencial. Algunos ejemplos destacados incluyen las bases mixtas de Knochel [(TMP)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl]¹³ y Kondo [LiZn(TMP)^tBu₂],¹⁷ (TMP=2,2,6,6-tetrametilpiperidina) que permiten la desprotonación selectiva de un amplio rango de substratos aromáticos y heterocíclicos en buenos rendimientos y en condiciones suaves de reacción. Inspirados por estos resultados, comenzamos nuestros estudios investigando la reacción de complejación del amiduro NaTMP con di(*tert*)butilo de zinc, en presencia de una base de Lewis (en este caso la amina bidentada TMEDA = *N,N,N',N'*-tetra(metil)etilendiamina) lo que nos permitió aislar el zincato heteroléptico [(TMEDA)Na(TMP)Zn^tBu₂] (1) (Esquema 3).¹⁸ Esta estrategia sintética también permite preparar los derivados análogos de litio [(THF)Li(TMP)Zn^tBu₂] (2)¹⁹ y potasio [(PMDETA)K(TMP)ZnEt₂] (3) (PMDETA = *N,N,N',N',N''*-pentametildietilentriamina)²⁰ empleando en estos casos bases de Lewis con distinta hapticidad de acuerdo con el tamaño relativo del metal alcalino.



Esquema 3. Síntesis de la base bimetalica de sodio y zinc [(TMEDA)Na(TMP)Zn^tBu₂] (1) mediante complejación de sus componentes monometalicos.

Las estructuras cristalinas de estos compuestos (Figura 1) muestran que ambos metales se encuentran conectados a través del ligando amiduro TMP que, como se verá más adelante, desempeña un papel crucial en las aplicaciones de estas especies bimetalicas en reacciones de metalación. Como se puede observar en la Figura 1, uno de los ligandos *tert*-butilo también actúa como ligando puente, formando un enlace de tipo sigma con el átomo de Zn a través del carbono cuaternario y una interacción secundaria (de tipo puramente electrostático) con el metal alcalino empleando uno de sus grupos metilo.¹⁹

Una de las primeras moléculas para la cual investigamos sus reacciones de desprotonación fue el anisol (una molécula clásica en química orgánica) que es inerte frente a los reactivos monometalicos LiTMP o Zn^tBu₂ (Esquema 4). Sin embargo, sorprendentemente, cuando esta molécula aromática se hace reaccionar con la base bimetalica 2, que combina ambas especies, el efecto cooperativo (sinérgico) de ambos metales permite la desprotonación selectiva del anisol en la posición *orto* del anillo en rendimientos cuantitativos (Esquema 4).^{21,22}

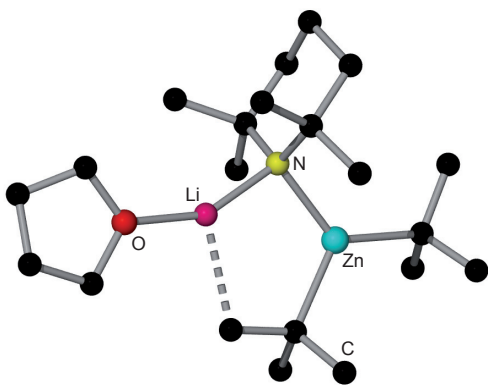
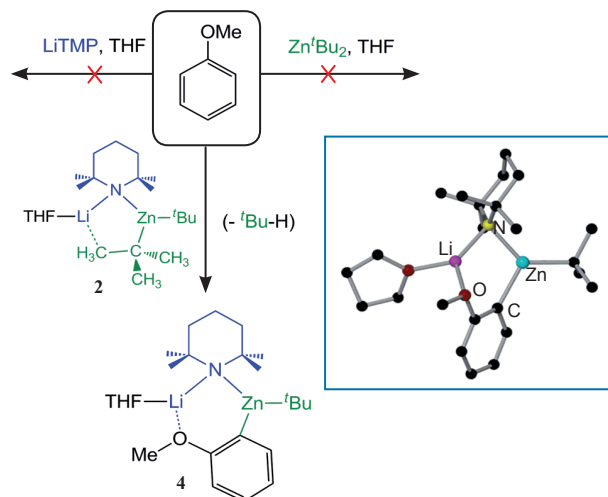


Figura 1. Estructura molecular de [(THF)Li(TMP)Zn^tBu₂] (2).

La caracterización estructural del intermedio [(THF)Li(TMP)(*o*-C₆H₄-OMe)Zn^tBu] (4) (Esquema 4) evidencia que esta reacción es un ejemplo genuino de intercambio directo Zn-H (zincación), donde 2 ha actuado como una base de tipo alquilo, liberando un equivalente de isobutano. Contrastando con la falta de reacción cuando Zn^tBu₂ es empleado como base, estos resultados demuestran que la presencia del metal alcalino, en este caso litio, es crucial para facilitar el intercambio Zn-H. Así, podemos describir este tipo especial de metalación sinérgica, donde el Zn es el metal activo que lleva a cabo la desprotonación (a pesar de ser mucho menos polar que el Li, y por tanto intuitivamente menos reactivo) como un proceso de zincación asistida por un metal alcalino (AMMZn, *alkali-metal-mediated-zincation*).¹²

Estudios similares al mostrado en el Esquema 4 han establecido que AMMZn es una metodología versátil y eficiente para la funcionalización selectiva de moléculas aromáticas y heteroaromáticas mediante intercambio directo Zn-H. El Esquema 5 recoge algunos de ejemplos representativos de la reactividad de la base bimetalica de Na/Zn 1 que puede desprotonarse regioselectivamente a temperatura ambiente *N,N*-(diisopropil)benzamida en la posición *orto*,²³ *N*-(metil)pirrol en la posición *alfa*,²⁴ *N,N*-dimetilanilina en la posición *meta*²⁵ y benceno en las posiciones 1 y 4 del anillo²⁶ dando lugar a los com-

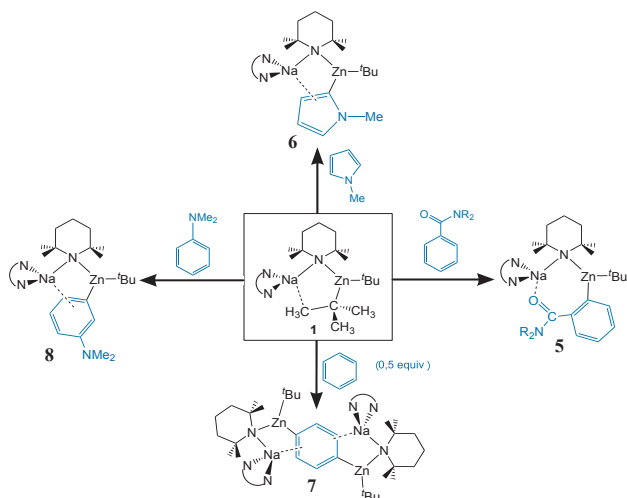


Esquema 4. AMMZn de anisol empleando la base bimetalica de Li/Zn 2 y estructura molecular de [(THF)Li(TMP)(*o*-C₆H₄-OMe)Zn^tBu] (4) determinada mediante difracción de Rayos X.

puestos 5, 6, 7 y 8 respectivamente. Los resultados observados para las metalaciones de *N,N*-dimetilanilina y benceno son particularmente sorprendentes.^{25,26} En el primer caso, la regioselectividad en la posición *meta* no cuenta con precedentes en la literatura, ya que otras bases monometalicas convencionales, como ^tBuLi/TMEDA, desprotonan *N,N*-dimetilanilina exclusivamente en la posición *orto* (favorecida por el efecto activante del grupo NMe₂).² Por otro lado el benceno, siendo un areno no sustituido cuyos hidrógenos no se encuentran particularmente activados (pK_a=43), no solamente puede ser monometalado (empleando un equivalente de 1)¹⁸ sino que además mediante el control de la estequiometría de la reacción es posible sustituir dos hidrógenos por átomos de Zn de manera simultánea y selectiva en las posiciones 1 y 4 del anillo.²⁶

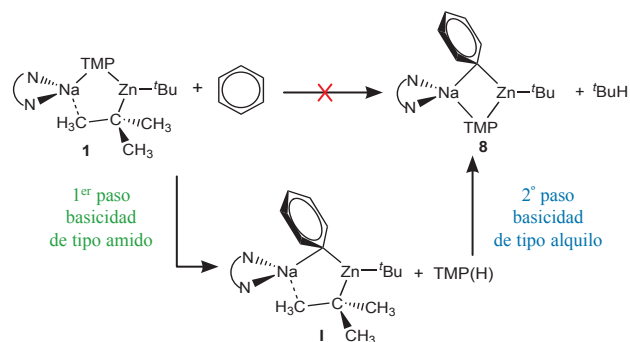
En general, estos estudios muestran que estas bases bimetalicas no sólo presentan una mayor reactividad que otras bases monometalicas tradicionales, pudiendo ser utilizadas a temperatura ambiente y en condiciones estequiométricas, sino que además, en determinadas ocasiones, permiten obtener nuevas regioselectividades sinérgicas como resultado del efecto cooperativo de ambos metales. Otros ejemplos de regioselectividades únicas empleando las bases 1-3 incluyen zincación lateral directa de (trimetil)fenoxisilano,²⁷ la desprotonaciones dobles de pirazina²⁸ y naftaleno²⁹ en las posiciones 2,5- y 2,6- de los respectivos anillos aromáticos, o la metalación de tolueno³⁰ en las posiciones *meta* y *para* del anillo, dejando el grupo metilo intacto.

Dos importantes preguntas que surgen a raíz de estos resultados son: cuáles son los orígenes de este comportamiento sinérgico y qué tipo de mecanismos están involucrados en estas reacciones. Nuestros estudios demuestran que para la gran mayoría de los sustratos investigados, las bases bimetalicas actúan como bases de tipo alquilo, donde el grupo *tert*-butilo puente entre los dos metales es sustituido en el producto final por el correspondiente areno desprotonado (Esquemas 4 y 5) con la consecuente formación de isobutano. Sin embargo estos estudios estructurales solo caracterizan los productos iniciales y finales de estas reacciones, mientras



Esquema 5. Ejemplos seleccionados de AMMZn empleando la base bimetalica de Na/Zn **1**.

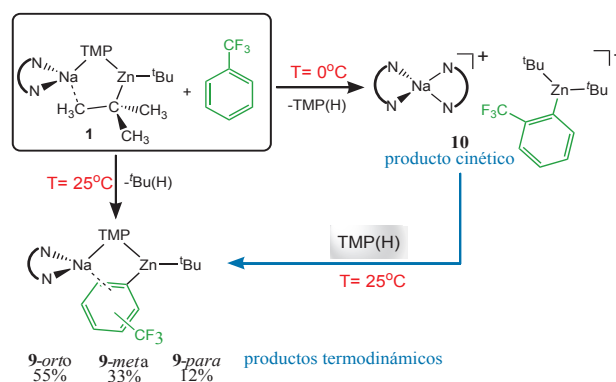
que cualquier intermedio cinético anterior a la formación de los productos termodinámicos puede permanecer invisible a este análisis. Recientemente Uchiyama y Nobuto han publicado un estudio teórico empleando cálculos DFT que ofrece una interpretación alternativa a la basicidad de tipo alquilo observada experimentalmente, donde los autores modelando teóricamente la metalación de benceno empleando la base de Na/Zn **2**, encuentran que la energía de activación total involucrada en este proceso es sustancialmente menor si la reacción tiene lugar a través de un mecanismo en dos pasos en lugar de sólo en uno (Esquema 6).³¹ Así, inicialmente **2** actuaría como una base de tipo amido, causando la desprotonación de la molécula aromática dando lugar a la formación del intermedio [(TMEDA)Na(Ph)(^tBu₂)] (**I**) y un equivalente de la amina TMP(H). Estas dos especies reaccionarían en un segundo paso para formar el producto final [(TMEDA)Na(TMP)(Ph)Zn^tBu] (**8**) y liberar un equivalente de isobutano, en concordancia con la basicidad final de tipo alquilo observada experimentalmente. La primera etapa de este mecanismo en la que el areno es desprotonado estaría favorecida por la mayor reactividad cinética del enlace Zn-N en comparación con los enlaces Zn-C, mientras que la segunda etapa involucra metalación del grupo NH de la amina TMP(H), que se encuentra lo



Esquema 6. Mecanismo en dos pasos propuesto para la reacción de AMMZn del benceno.

suficientemente activado ($pK_a = 11$) como para ser desprotonado fácilmente por un grupo ^tBu del intermedio propuesto **I**.

Con el objetivo de poder avanzar en el conocimiento de las especies y mecanismos involucrados en los procesos de AMMZn, llevamos a cabo el estudio de la reacción de la base bimetalica **2** con (trifluoro)metil benceno (Esquema 7).³² A temperatura ambiente observamos la formación de una mezcla de los tres posibles regioisómeros de metalación *orto*, *meta* y *para* [(TMEDA)Na(TMP)(C₆H₄-CF₃)Zn(^tBu)] (**9-orto**, **9-meta**, **9-para**) en rendimientos del 55, 33 y 12% respectivamente. La repetición de la reacción a 0 °C permitió aislar un tipo diferente de compuesto bimetalico, [(TMEDA)₂Na]⁺{Zn(C₆H₄-CF₃)(^tBu)₂}⁻ (**10**) con una constitución similar a la propuesta para el intermedio cinético **I** en los estudio teóricos (Esquema 6). Para poder replicar la segunda etapa de estos cálculos, cristales aislados de **10** fueron disueltos en C₆D₆ y se hicieron reaccionar con un equivalente de la amina TMP(H) lo que dió lugar a la formación de una mezcla idéntica de regioisómeros **9-orto**, **9-meta** y **9-para** a la observada cuando la reacción de desprotonación se lleva a cabo a temperatura ambiente. De esta manera, estos estudios no solo aportan la primera evidencia experimental de que compuestos de este tipo pueden ser los intermedios cinético (**10**) y termodinámico (**9**) en reacciones de AMMZn involucrando un mecanismo en dos pasos, sino que además desvelan que el segundo paso de la reacción puede jugar un papel decisivo en el control de la regioselectividad final observada en la desprotonación.



Esquema 7. Reacciones de AMMZn de PhCF₃ empleando la base de Na/Zn **1** a 0 °C y a temperatura ambiente.

Las diferentes regioselectividades observadas para estos intermedios cinético y termodinámico pueden razonarse comparando las estructuras de los productos **10** y **9** (Figura 2). El intermedio cinético **10** exhibe una estructura de par iónico separado, por lo que no existe interacción alguna entre los metales Na y Zn. En este caso la desprotonación de la molécula aromática ha tenido lugar en la posición *orto* que se encuentra activada debido al efecto inductivo del grupo CF₃. Un escenario completamente diferente se encuentra presente en los productos termodinámicos **9-orto** y **9-meta**, donde la presencia del ligando amido TMP, actuando como puente permite la comunicación entre ambos metales, facilitando la interacción del metal alcalino con el anillo aromático desprotonado. Como se puede observar en la Figura 2, el átomo de sodio interacciona de manera diferente con el grupo arilo en los regioisómeros

9-orto y **9-meta**, en el primero se encuentra formando un enlace dativo con uno de los átomos de flúor del grupo CF_3 mientras que en el segundo adopta una posición perpendicular al anillo aromático dando lugar a una interacción electrostática de tipo π . Las estabildades relativas de los regioisómeros **9-orto**, **9-meta**, y **9-para** fueron calculadas empleando cálculos teóricos que muestran que el isómero *orto* es sólo 2,4 kcalmol⁻¹ y 2,7 kcalmol⁻¹ más estable que los isómeros *meta* y *para* respectivamente, sugiriendo que estas interacciones estabilizadoras $\text{Na}\cdots\text{C}\pi$ del grupo arilo deben de competir con la formación del enlace dativo $\text{Na}\cdots\text{F}$, lo que experimentalmente se traduce en la obtención de la mezcla de regioisómeros **9-orto**, **9-meta** y **9-para** mostrada en el Esquema 7.

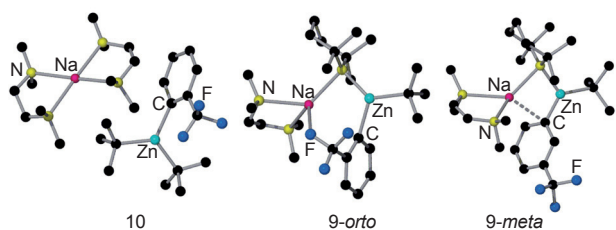


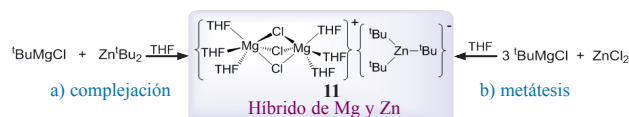
Figura 2. Estructuras moleculares de los productos cinético (**10**) y termodinámicos (**9-orto** y **9-meta**) de la reacción de AMMzN de (trifluorometil)benceno.

Colectivamente estos resultados muestran por primera vez que las reacciones de AMMzN pueden exhibir distintas regioselectividades cinética y termodinámica.³² En la primera etapa de la reacción, que involucra la formación de pares iónicos separados y por tanto no existe comunicación entre los metales, la desprotonación ocurre en la posición más ácida de la molécula (siguiendo los mismos principios dictados para bases monometálicas convencionales). Sin embargo en el segundo paso de la reacción, que regenera el puente sinérgico TMP, la regioselectividad observada inicialmente puede ser modificada. Así, el efecto cooperativo de ambos metales puede inducir una isomerización en el sustrato desprotonado para favorecer la interacción entre el metal alcalino y el grupo arilo, lo que permite obtener regioselectividades únicas (sinérgicas) que no pueden ser replicadas por reactivos monometálicos, como los ejemplos anteriormente mencionados para la *meta*-desprotonación de *N,N*-dimetilnilina²⁵ (Esquema 5) o la metalación del tolueno en las posiciones *meta* y *para*.³⁰

Reacciones de intercambio directo Zn-X: compuestos híbridos de Mg y Zn

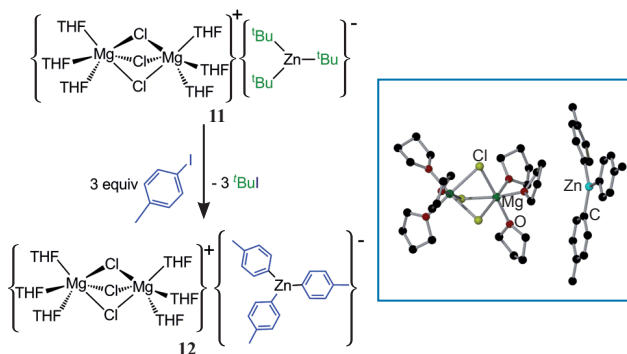
Otro tipo indispensable de transformación química son las reacciones de intercambio metal-halogeno (M-X), las cuales constituyen una de las herramientas sintéticas más potentes para la funcionalización de moléculas aromáticas. En general, las aplicaciones de reacciones de intercambio Li-X se encuentran restringidas (especialmente en procesos industriales) por la necesidad de emplear condiciones extremas de reacción (temperaturas del orden de -78 °C, uso de disolventes etéreos, excesos de RLi, etc.).² Los reactivos Turbo-Grignard (RMgCl, LiCl) representan una excelente alternativa a los anteriores, ya que son capaces de promover reacciones de intercambio Mg-X

superando algunas de las limitaciones intrínsecas asociadas al empleo de organolitios.³³ Las reacciones de intercambio Zn-X con halogenuros aromáticos son particularmente importantes ya que permiten el acceso a arilos de zinc, intermediarios clave en reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Negishi,⁶ una metodología fundamental para generar nuevos enlaces C-C cuya relevancia ha sido recientemente reconocida con el galardón del Premio Nobel de Química en 2010 a Ei-ichi Negishi por sus pioneras contribuciones en esta área.³⁴ Sin embargo, a pesar de su importancia, la escasa polaridad de los compuestos organometálicos de zinc y su marcado carácter carbofílico hacen que por sí mismos muestren una escasa reactividad en procesos de intercambio Zn-X y que normalmente requieran de la presencia de catalizadores o de aditivos para favorecer las reacciones. Usando nuestra metodología bimetalica, recientemente hemos desarrollado un nuevo tipo de reactivos mixtos (híbridos de Mg y Zn), los cuales combinando la relativa alta polaridad del Mg con la selectividad y tolerancia funcional del Zn son capaces de facilitar procesos de intercambio directo Zn-I. Estos compuestos pueden prepararse mediante reacciones de complejación de los componentes monometálicos o mediante reacciones de metátesis haciendo reaccionar ZnCl_2 con un exceso de magnesiano como se muestra en el Esquema 8 para la preparación del híbrido $[\{\text{Mg}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6\}^+\{\text{Zn}^t\text{Bu}_3\}^-]$ (**11**).



Esquema 8. Síntesis del híbrido $[\{\text{Mg}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6\}^+\{\text{Zn}^t\text{Bu}_3\}^-]$ (**11**).

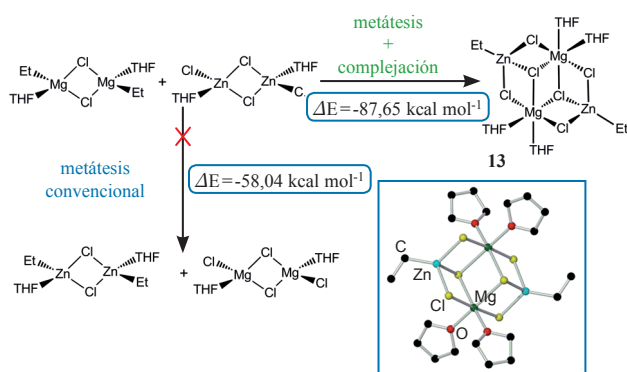
Para poder evaluar la reactividad de **11** en este tipo de procesos, llevamos a cabo la reacción de este compuesto con tres equivalentes de 4-iodotolueno a temperatura ambiente, que dio lugar a la formación del nuevo compuesto $[\{\text{Mg}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6\}^+\{\text{ZnAr}_3\}^-]$ (**12**) ($\text{Ar}=4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$) en altos rendimientos con la consecuente formación de tres equivalentes de ^tBuI (Esquema 9).³⁶ El nuevo híbrido **12** constituye el primer ejemplo de un intermedio organometálico de intercambio directo Zn-I en ser estructuralmente caracterizado y su estructura cristalina demuestra que la reacción ha tenido lugar con una excelente economía de átomos ya que los tres grupos *tert*-butilo presentes en el precursor **11** son activos frente al proceso de intercambio. Estos resultados contrastan con la completa falta de reactividad observada cuando el compuesto neutro Zn^tBu_2 es tratado con 4-iodotolueno, mostrando que de nuevo nos encontramos ante un ejemplo de sinergismo químico, en este caso mediado por la formación de especies híbridas de Mg y Zn. Aprovechando que **12** contiene tres enlaces Zn-C(arilo) formando parte de la estructura activada de un compuesto bimetalico, encontramos que además este compuesto es un excelente precursor en reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Negishi catalizadas por paladio, reaccionando con tres equivalentes de ioduros aromáticos para generar compuestos bis(arilo) asimétricos en excelentes rendimientos, lo que expande aun más el potencial sintético de estos compuestos híbridos de Mg y Zn.



Esquema 9. Reacción de intercambio directo Zn-I del híbrido **11** con 4-iodotolueno y estructura molecular del híbrido $[\{(THF)_6Mg_2Cl_3\}^+\{ZnAr_3\}^-]$ (**12**) ($Ar=4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$) determinada mediante difracción de Rayos X.

Reacciones de alquilación empleando reactivos Grignard asistidas por $ZnCl_2$

Otra importante metodología sintética fundamental para la generación de enlaces C-C es la adición de reactivos organometálicos polares a compuestos carbonílicos. Generalmente los reactivos elegidos para llevar a cabo este tipo de reacción son reactivos Grignard $RMgX$ debido a su elevado carácter nucleófilo.³⁷ Sin embargo en ocasiones los productos de adición son obtenidos en mezclas que contienen otros productos de enolización y/o reducción resultantes de las reacciones de desprotonación y β -eliminación de hidruro que pueden competir con la reacción de alquilación.³⁸ Una estrategia que permite incrementar la regioselectividad de estas reacciones y minimizar la formación de productos no deseados es la adición de sales inorgánicas ($CeCl_3$, $LiCl$, $FeCl_2$, $ZnCl_2$, etc.)³⁹ a los reactivos magnesianos. Sin embargo, a pesar de su gran utilidad, la información disponible en cuanto al papel específico de estos aditivos y la naturaleza de las especies activas involucradas en estas reacciones es muy reducida. Recientemente nuestros estudios teóricos y experimentales de reacciones de metátesis de reactivos Grignard con cantidades variables de $ZnCl_2$ han demostrado que la formación de compuestos bimetalíticos (híbridos de Mg y Zn) se encuentra favorecida a la formación

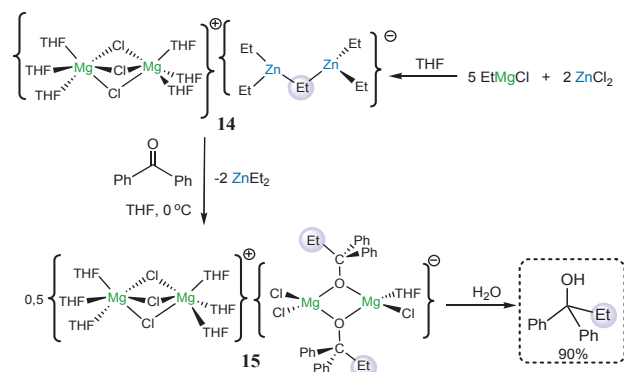


Esquema 10. Estudio teórico empleando cálculos DFT de las energías para las reacciones de $[\{(THF)EtMgCl\}_2]$ y $[\{(THF)_2ZnCl\}_2]$ y estructura molecular del híbrido $[\{(THF)_2Mg(\mu\text{-Cl})_3ZnEt_2\}]$ (**13**) determinada mediante difracción de Rayos X.

de los productos clásicos de metátesis, incluso cuando se lleva a cabo la reacción empleando cantidades equimolares de ambos reactivos monometálicos (Esquema 10), sugiriendo que las especies activas encargadas de llevar a cabo estas reacciones de alquilación son en realidad compuestos bimetalíticos.⁴⁰

La investigación de estas reacciones de metátesis de $EtMgCl$ con cantidades variables de $ZnCl_2$ permitió aislar el nuevo híbrido $[\{(THF)_6Mg_2Cl_3\}^+\{Zn_2Et_3\}^-]$ (**14**), el cual reacciona con benzofenona a 0 °C para dar lugar al producto de adición $[\{(THF)_6Mg_2Cl_3\}^+\{Mg_2(OC(Et)Ph)_2Cl_3(THF)\}^-]$ (**15**) cuya constitución, en contraste con la de su precursor bimetalítico **14**, sólo contiene Mg (Esquema 11). **15** exhibe una estructura de par iónico separado, formada por el mismo catión observado previamente en otros híbridos de Mg y Zn y un anión dinuclear en el que ambos átomos de Mg se encuentran conectados por dos ligandos alcóxido $\{OC(Et)Ph\}_2$ resultantes de la adición de un grupo Et al enlace doble C=O de la cetona (Esquema 11). El seguimiento de la reacción de **14** con benzofenona empleando RMN de protón reveló que al cabo de dos horas los productos de partida han sido consumidos para generar **15** y 2 equivalentes de $ZnEt_2$ de manera cuantitativa. La posterior hidrólisis de esta mezcla de reacción permitió obtener el alcohol terciario **16** en un rendimiento 90% (Esquema 11).⁴¹ Para poner estos resultados dentro de contexto es importante señalar que cuando la benzofenona se hace reaccionar con $EtMgCl$ el correspondiente producto de alquilación **16** es obtenido en un modesto rendimiento del 25%, siendo el alcohol secundario (resultante de un proceso competitivo de β -eliminación de hidruro) el producto mayoritario (71%). Por otro lado el $ZnEt_2$ por sí mismo no es capaz de reaccionar con la benzofenona. La alta eficiencia y quimioselectividad de la reacción bimetalítica puede racionalizarse en términos de la alianza sinérgica existente entre Mg y Zn en **14**. Por un lado la formación del anión $\{Zn_2Et_3\}^-$ reduce la barrera cinética de la reacción, facilitando la transferencia selectiva de uno de sus grupos etilo. Por otra parte el catión $\{(THF)_6Mg_2Cl_3\}^+$ (que de mantenerse en disolución es un ácido de Lewis más fuerte que el $MgCl_2$) puede coordinarse a la cetona, activando su grupo carbonilo y facilitando el ataque nucleófilo por parte del anión zincato, así como actuar como soporte estructural del anión alcóxido generado para formar **15**.

A la vista de estos resultados surge la importante pregunta de si existe la posibilidad de reciclar los dos equivalentes de $ZnEt_2$ obtenidos como coproducto en esta reacción y por tanto



Esquema 11. Alquilación estequiométrica de benzofenona mediada por el compuesto híbrido de Mg y Zn **14**.

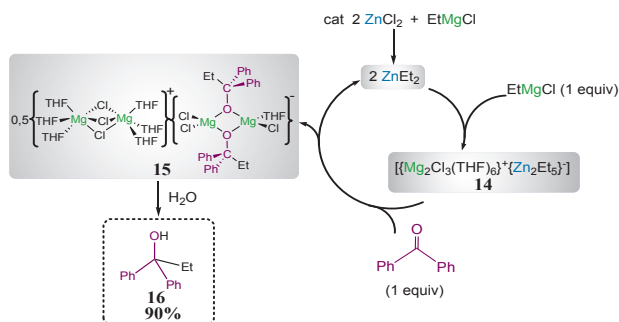


Figura 3. Ciclo catalítico propuesto para la alquilación de benzofenona con EtMgCl empleando ZnCl₂ como catalizador.

generar el híbrido **14** *in situ* bajo condiciones catalíticas. Para despejar esta cuestión llevamos a cabo la reacción de cantidades equimolares de EtMgCl y benzofenona a 0 °C en presencia de un 10 mol% de ZnCl₂, que permite obtener el producto **15** (precursor organometálico de **16**) en similares rendimientos a los observados cuando la reacción se lleva a cabo bajo condiciones estequiométricas. Estos resultados demuestran que esta metodología permite la alquilación quimioselectiva y eficaz de cetonas empleando cantidades estequiométricas de reactivos Grignard RMgCl y ZnCl₂ como catalizador, una sal inorgánica de bajo coste y benigna para el medio ambiente (Figura 3). Así estos estudios ayudan a comprender los mecanismos involucrados en las reacciones de alquilación de reactivos Grignard con cetonas así como a definir el importante papel desempeñado por el ZnCl₂ cuando es empleado como aditivo (bien sea bajo condiciones estequiométricas o catalíticas) que actúa como precursor de las especies activas de la reacción, compuestos híbridos de Mg y Zn.⁴¹

Conclusiones y perspectivas de futuro

Este artículo describe varios ejemplos representativos que demuestran de manera inequívoca que mediante la formación de compuestos bimetálicos que combinan zinc con un metal de mayor polaridad (bien sea un metal alcalino o magnesio) es posible generar un nuevo tipo de química sinérgica cuyas aplicaciones se extienden fuera de las fronteras de la química organometálica convencional. Así, como aparece recogido en la Figura 4 estos reactivos bimetálicos (o híbridos) no solo exhiben comportamientos superiores a los descritos para reactivos clásicos que contienen un solo metal, sino que además poseen perfiles de reactividad únicos, completamente diferentes a los observados para sus componentes monometálicos por separado (efecto sinérgico). Durante la última década, compuestos de este tipo han capturado el interés de numerosos grupos de investigación dentro del panorama sintético internacional. Nuestra contribución en este área complementa otros importantes estudios orgánicos, empleando un enfoque predominantemente inorgánico, centrado en la constitución de los intermedios metálicos involucrados en estos procesos, el cual nos ha permitido descifrar algunas de las claves del comportamiento sinérgico de estas especies bimetálicas así como racionalizar sus extraordinarios modos de reacción.

Aunque este artículo se centra en el diseño y aplicaciones de reactivos bimetálicos que contienen zinc, es importante

mencionar que esta metodología ha sido también explorada para otras parejas de metales y que el lugar ocupado por el Zn en la Figura 4 puede ser suplantado por otros metales de moderada/baja polaridad¹² como por ejemplo Al, Mn o Fe, lo que amplía enormemente las posibilidades de esta metodología para resolver importantes retos en síntesis moderna. Además estudios recientes llevados a cabo por Ishihara,⁴² Knochel⁴³ y nuestro propio grupo de investigación⁴⁰ han revelado que en ciertos procesos es posible obtener mejores regioselectividades y conversiones cuando tres metales (Li, Mg y Zn) están presentes en la mezcla de reacción, apuntando a una relación sinérgica trilateral, lo que añade un nuevo nivel de complejidad a esta química. Con la mirada puesta en el futuro, creemos que el diseño y la explotación de nuevas metodologías bimetálicas pueden proporcionar soluciones reales para importantes desafíos a los que se enfrentan los químicos sintéticos en la actualidad, como por ejemplo el diseño de nuevos reactivos quimio- y regioselectivos que permitan llevar a cabo la funcionalización de moléculas orgánicas en condiciones suaves de reacción, empleando disolventes y reactivos benignos para el medio ambiente y de bajo coste. Otros objetivos claves son la conversión de estos procesos estequiométricos en transformaciones catalíticas o el desarrollo de metodologías bimetálicas compatibles con el uso de agua como disolvente. A pesar de tratarse de aspiraciones extremadamente ambiciosas recientes descubrimientos en esta fascinante área de investigación demuestran, en nuestra opinión, el increíble potencial de estos reactivos como herramientas transformacionales en síntesis y prometen una optimista perspectiva de futuro.

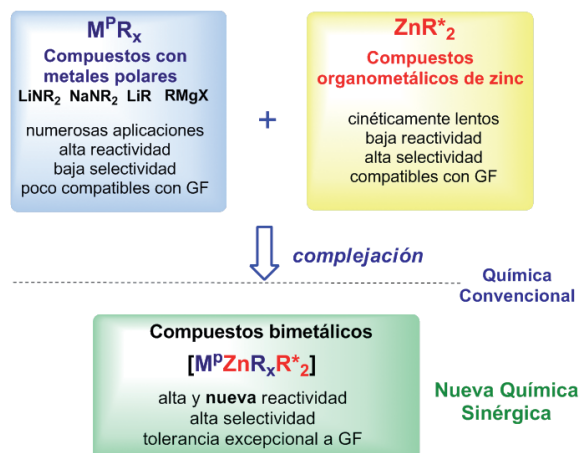


Figura 4. Representación esquemática del efecto sinérgico en compuestos bimetálicos.

Agradecimientos

EH desea expresar su más sincero agradecimiento al excelente grupo de colaboradores e investigadores que ha hecho posible la realización de este trabajo cuyos nombres aparecen recogidos en las correspondientes referencias de este artículo, así como al *Engineering and Physical Sciences Research Council* (EPSRC), la Universidad de Strathclyde y la *Royal Society* por la generosa financiación de esta investigación.

Bibliografía

- Para un excelente artículo en la vida de Wilhelm Schlenk, ver: T. T. Tidwell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 331–337.
- J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, Oxford, **2002**.
- D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 227–234.
- T. L. Rathman, W. F. Bailey, *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 144.
- The chemistry of organozinc compounds*, Z. Rappoport, Eds. (Eds.: I. Marek, Patai Series, Wiley, Chichester), UK, **2006**.
- Para referencias seleccionadas ver: a) A. King, E. Negishi, F. J. Villani Jr., A. Silveria Jr., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358–360. b) E. Negishi, A. King, O. Okukado, *J. Org. Chem.* **1978**, *42*, 1821–1823. c) T. Thaler, B. Haag, A. Gavryushin, K. Schober, E. Hartmann, R. M. Gschwind, H. Zipse, P. Mayer, P. Knochel, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 125–130. d) E. Negishi, S. Gagneur, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2002**. e) A. de Meijere, *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- Para referencias seleccionadas ver: a) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072. b) M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327–6335. c) L. Pu, H. B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824. d) S. J. Jeon, H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970–10971. e) D. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284–287.
- a) T. Stüdemann, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 93–95. b) M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 978–979. c) B. Gourdet, M. E. Rudkin, C. A. Watts, H. W. Lam *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7849–7858. d) V. Tarwade, X. Liu, N. Yan, J. M. Fox *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5382–5383. e) B. Gourdet, H. W. Lam *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802–3803.
- a) G. Cahiez, L. Foulgoc, A. Moyeux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2969–2972. b) Y. Zhao, H. Wang, X. Hou, Y. Hu, A. Lei, H. Zhang, L. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15048–15049.
- P. Knochel, P. Jones, en *Organozinc Reagents: A Practical Approach*, (Ed.: L. H. Harwood), C. J. Moody, Oxford University Press, Oxford, **1999**.
- Para un excelente ensayo histórico en el desarrollo de la química de los compuestos organometálicos de zinc, ver: D. Seyferth, *Organometallics* **2001**, *20*, 2940–2955.
- Para recientes revisiones en el área de química bimetálica y sinergismo químico ver: a) R. E. Mulvey, *Organometallics* **2006**, *25*, 1060–1075. b) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802–3824. c) R. E. Mulvey, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 743–755.
- S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685–7688.
- T. Furuyama, M. Yonehara, S. Arimoto, M. Kobayashi, Y. Matsumoto, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10348–10356.
- M. Kobayashi, Y. Matsumoto, M. Uchiyama, T. Ohwada, *Macromolecules* **2004**, *37*, 4339–4341.
- a) D. R. Armstrong, A. M. Drummond, L. Balloch, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, *Organometallics* **2008**, *27*, 5860–5866. b) D. R. Armstrong, C. Dougan, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, *Organometallics* **2008**, *27*, 6063–6070.
- Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539–3540.
- P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, H. R. L. Barley, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6184–6185.
- W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2370–2374.
- B. Conway, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2008**, 2638–2640.
- W. Clegg, B. Conway, E. Hevia, M. D. McCall, L. Russo, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2375–2384.
- W. Clegg, S. H. Dale, A. M. Drummond, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7434–7435.
- W. Clegg, S. H. Dale, R. W. Harrington, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2374–2377.
- B. Conway, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2007**, 2864–2866.
- D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3775–3778.
- D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, D. V. Graham, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2007**, 598–600.
- E. Hevia, A. R. Kennedy, J. Klett, M. D. McCall, *Chem. Commun.* **2009**, 3240–3242.
- V. L. Blair, D. C. Blakemore, D. Hay, E. Hevia, D. C. Pryde, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4590–4594.
- W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6548–6550.
- D. R. Armstrong, J. García-Alvarez, D. V. Graham, G. W. Honeyman, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3800–3807.
- D. Nobuto and M. Uchiyama, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1117–1120.
- D. R. Armstrong, V. L. Blair, W. Clegg, S. H. Dale, J. García-Alvarez, G. W. Honeyman, E. Hevia, R. E. Mulvey, A. R. Kennedy, L. Russo, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9480–9487.
- A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333–3336.
- E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764.
- F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017–1021.
- D. R. Armstrong, W. Clegg, P. García-Alvarez, A. R. Kennedy, M. D. McCall, L. Russo, E. Hevia, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 5294–5299.
- The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek, (Eds.: Patai Series, Wiley, Chichester), UK, **2008**.
- Para un estudio teórico en reacciones de adición de magnesianos a compuestos carbonílicos ver: S. Yamazaki, S. Yamabe, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9346–9353.
- a) A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497–500. b) A. Metzger, A. Gavryushin, P. Knochel, *Synlett* **2009**, 1433–1436. c) M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998–9999.
- D. R. Armstrong, W. Clegg, P. García-Alvarez, A. R. Kennedy, M. D. McCall, L. Russo, E. Hevia, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8333–8341.
- D. R. Armstrong, W. Clegg, P. García-Alvarez, L. Nutall, A. R. Kennedy, M. D. McCall, L. Russo, E. Hevia, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4470–4479.
- a) M. Hatano, O. Ito, S. Suzuki, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2010**, 2674–2676. b) M. Hatano, O. Ito, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5008–5016.
- A. Metzger, S. Bernhardt, G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4665–4668.