

Química organometálica aplicada. El reactivo de Schwartz

Applied organometallic chemistry. Schwartz's Reagent

Contreras, Ricardo Rafael^{1*}; Bellandi Rullo, Fernando¹; Sánchez-Velasco, Oriol A.²

¹Laboratorio de Organometálicos, Departamento de Química, Facultad de Ciencias,
Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

²Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química y de Farmacia,
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago 7820436, Chile

*ricardo@ula.ve

Resumen

En 1974, Jeffrey Schwartz publicó los resultados de sus investigaciones en un compuesto organometálico de la familia de circonocenos, el clorobis(η^5 -ciclopentadienil)hidrurocirconio(IV), $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Zr(H)Cl}]$. Este complejo de Zr(IV) tenía la propiedad de adicionar el grupo Zr—H a sustratos insaturados, especialmente olefinas y acetilenos, una reacción conocida como hidrocirconación. Los alquenilcirconocenos así obtenidos presentaron actividad en reacciones sobre el grupo insaturado, que podía ser transformado en alcoholes, aldehído, ésteres y ácidos carboxílicos, nitrilos o alquilhalogenuros. Este trabajo contó con gran aceptación por parte de comunidad científica y comenzó el desarrollo de una amplia línea de investigación relacionada con la reacción de hidrocirconación, mientras que el $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Zr(H)Cl}]$ pasó a ser llamado “reactivo de Schwartz”. Una revisión de la literatura original en el campo de la química organometálica aplicada, permite corroborar la importancia del reactivo de Schwartz y la reacción de hidrocirconación que, conectada con las reacciones de transmetalación y acoplamiento de Negishi, constituyen una poderosa herramienta para la síntesis total de compuestos orgánicos de interés para la química fina. En este artículo se expone una revisión de los aspectos más relevantes relacionados con el reactivo de Schwartz en el período 1974-2020, y se discuten algunos aspectos relacionados con las aplicaciones de la reacción de hidrocirconación, una reacción sobre la cual las expectativas siguen siendo altas, tomando en cuenta la posibilidad de obtener compuestos organocirconio análogos que, independientes o en combinación con el reactivo de Schwartz, puedan servir como pasos determinantes en la síntesis de compuestos químicos relevantes para el área farmacéutica.

Palabras claves: Circonio, reactivo de Schwartz, hidrocirconación, transmetalación, organometálicos, síntesis orgánica.

Abstract

In 1974, Jeffrey Schwartz published the results of his researches on an organometallic compound of the zirconocene family, bis(η^5 -cyclopentadienyl)chlorohydrozirconium(IV), $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Zr(H)Cl}]$. This Zr(IV) complex had the property of adding the Zr—H group to unsaturated substrates, especially olefins and acetylenes, a reaction known as hydrozirconation. The alkenylzirconocenes thus obtained showed activity in reactions on the unsaturated group, which could be transformed into alcohols, aldehydes, esters and carboxylic acids, nitriles or alkyl halides. This research was broadly accepted by the scientific community and began the development of a wide line of research related to the hydrozirconation reaction, and $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Zr(H)Cl}]$ was called “Schwartz's reagent”. A review of the original literature in the applied organometallic chemistry area, allows corroborating the importance of Schwartz's reagent and the hydrozirconation reaction that, connected with the transmetalation and Negishi coupling reactions, constitute a powerful tool for the total synthesis of organic compounds of interest for fine chemistry. This article presents a review of the most relevant aspects related to Schwartz's reagent in the period 1974-2020, and discusses some aspects involved with the applications of the hydrozirconation reaction, a reaction on which expectations remain high, consider the possibility of obtaining analogous organozirconium compounds that, independently or in combination with Schwartz's reagent, can act as determining steps in the total synthesis of chemical compounds relevant for the pharmaceutical area.

Keywords: Zirconium, Schwartz's reagent, hydrozirconation, transmetalation, organometallics, organic synthesis.

1 Introducción

Los organometálicos constituyen una familia de compuestos de coordinación con una importancia estratégica en el campo de la investigación y el desarrollo (I+D), tomando en cuenta el gran número de aplicaciones directas e indirectas. En este sentido, diversas áreas de la química como la catálisis (Crabtree 2019), los polímeros (Kaminsky y col., 2012), la química farmacéutica o la bioorganometálica (Contreras y col., 2018), pasando por la electroquímica (Geiger 2007) y la química industrial (Parshall 1987; Hagen 2015), se benefician de una química organometálica aplicada.

Por definición, un compuesto organometálico debe poseer en su estructura química por lo menos un enlace entre un átomo de carbono y un átomo metálico (Elschenbroich y col., 2006), si no se cumple esta condición estaríamos ante un compuesto de coordinación. En muchas ocasiones se produce cierta confusión, pero la definición es muy precisa, especialmente porque la reactividad de los compuestos organometálicos es diferente a la observada en los compuestos de coordinación.

Entre los primeros compuestos organometálicos encontramos la sal de Zeise, tricloro(η^2 -eteno)platino(II) potásico, $K[PtCl_3(\eta^2-C_2H_4)] \cdot H_2O$ (Thayer 1969; Forniés y col., 2005) o la serie de los carbonilos metálicos, una extensa familia de compuestos donde aparece un enlace entre el par de electrones no enlazantes del carbono carbonílico y el metal de transición, $O \equiv C: \rightarrow M^{n+}$ (Contreras, 2014). Este enlace es del tipo covalente coordinado, y los grandes protagonistas son los cinco orbitales atómicos tipo d correspondientes a la capa de valencia de un metal de transición. Dentro de la familia de los compuestos organometálicos históricos destaca el ferroceno, que fue reportado por primera vez en 1951 por Thomas J. Kealy y Peter L. Pauson (Kealy y col., 1951), pero cuya estructura fue propuesta correctamente por Robert Woodward y Geoffrey Wilkinson como el bis(η^5 -ciclopentadienil)hierro(II) (Wilkinson y col., 1952), dando comienzo a una de las líneas de investigación más importante en química organometálica, los metalocenos estructuralmente análogos o propiamente derivados del ferroceno (Stepnicka 2008).

Entre las décadas de 1960 y 1970 se observó un auge en la síntesis de nuevos compuestos organometálicos y de coordinación, tomando en cuenta el éxito de estas sustancias como catalizadores en una gran variedad de procesos significativos para la industria química y petroquímica, de los polímeros y la química fina (Astruc 2007; Beller y col., 2012; Ciriminna y col., 2007). En tal sentido, aparecen compuestos emblemáticos como el catalizador de Wilkinson, clorotris(trifenilfosfina- κP)rodio(I) (Contreras y col., 2017), los catalizadores sintetizados a partir de ligandos tipo salen, N,N' -bis(salicilideno)etilendiamina (Contreras y col., 2018b), el complejo de Vaska, *trans*-clorocarbonilbis(trifenilfosfina- κP)iridio(I) (Contreras y col., 2020a), el catalizador de Grubbs, bencilideno- κC -

bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II), (Contreras y col., 2020b), el catalizador de Crabtree, (η^4 -cicloocta-1,5-dieno)(piridina- κN)(triciclohexilfosfina- κP)iridio(I) (Contreras y col., 2020c), entre otros. En esta “edad dorada” de la química organometálica aparece el “reactivo de Schwartz” un compuesto de Zr(IV) ($[Kr]4d^0$), el clorobis(η^5 -ciclopentadienil)hidrurocirconio(IV), $[(\eta^5-C_5H_5)_2Zr(H)Cl]$, de la familia de los circonocenos, que recibió su nombre por el químico Jeffrey Schwartz, profesor de química organometálica y catálisis homogénea de la Universidad de Princeton, EE.UU.

El $[Cp_2Zr(H)Cl]$ ($Cp = \eta^5-C_5H_5$) (Fig. 1) sintetizado a partir del $[(\eta^5-C_5H_5)_2ZrCl_2]$, fue reportado por primera vez entre 1970 y 1972 por los investigadores P.C. Wailes y H. Weigold adscritos a la División de Química Aplicada de la Organización de Investigación Científica e Industrial del *Commonwealth* (CSIRO por sus siglas en inglés) en Melbourne, Australia (Wailes y col., 1970; Wailes y col., 1972). En 1974, Jeffrey Schwartz reportó que los circonocenos del tipo $[(\eta^5-C_5H_5)_2Zr(R)Cl]$ y el compuesto con $R = H$, eran de gran interés porque eran económicamente viables y relativamente fáciles de preparar, tenían una buena estabilidad a la hora de manejarlos en el laboratorio y podían ser utilizados en una gran variedad de reacciones de transformación de sustratos orgánicos, en suaves condiciones de reacción y con alto rendimiento (Hart y col., 1974).

Las investigaciones de Jeffrey Schwartz y su grupo de trabajo en Princeton, enfocadas en el $[(\eta^5-C_5H_5)_2Zr(H)Cl]$ (Fig. 1) se multiplicaron, contando con gran aceptación en la comunidad científica (Hart y col., 1975; Schwartz y col., 1976; Gell y col., 1978; Yoshifuji y col., 1978; Carr y col., 1979), y para mediados de la década de 1980 este compuesto ya era conocido como “reactivo de Schwartz” (Messing y col., 1978; Cesarotti y col., 1982; Gambarotta y col., 1985; Buchwald y col., 1987), y estaba disponible comercialmente, fabricado por la empresa *Ventron Corporation* (Sorrell 1978) y por *Aldrich Chemical Co.* (Negishi y col., 1985).

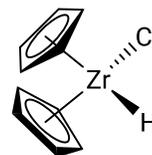


Fig. 1. Representación del reactivo de Schwartz, clorobis(η^5 -ciclopentadienil)hidrurocirconio(IV), $[(\eta^5-C_5H_5)_2Zr(H)Cl]$. Referencia *Chemical Abstracts* [CAS]: 37342-97-5, Sigma-Aldrich: 22.3670 y Strem: 40-1040.

Este tipo de compuestos tienen una importancia estratégica en el área de la síntesis orgánica, especialmente por la reacción de hidrocirconación (Schwartz y col., 1976), la cual ofrece la oportunidad de hacer reaccionar alquenos y alquinos por medio de la adición del enlace Zr—H y la formación del complejo σ -alquil—Zr, que puede ser el paso intermedio en la transformación del grupo funcional me-

dianter reacciones de acoplamiento, carbonilación y halogenación, entre otras (Wipf 2004). La reacción de hidrocirconación brinda la oportunidad de disminuir el número de pasos en la síntesis de compuestos químicos, un aspecto que contribuye con la “economía atómica” y por lo tanto cumple con los requisitos de la química verde (Contreras 2017). Luego, el reactivo de Schwartz ofrece alternativas más amigables con el medioambiente, una buena opción frente a las vías sintéticas tradicionalmente utilizadas para la transformación química de compuestos insaturados, y tiene la ventaja ulterior de permitir un control en la estereoquímica de los productos (Baird 2005).

Debido a la importancia de la reacción de hidrocirconación y de su compuesto más representativo, el reactivo de Schwartz, particularmente de cara al desarrollo de metodologías para la síntesis orgánica, en este artículo se ofrece una revisión sistemática pero concisa acerca del reactivo de Schwartz y sus aplicaciones más significativas, a fin de visualizar el potencial de la química organometálica aplicada.

2 Metodología

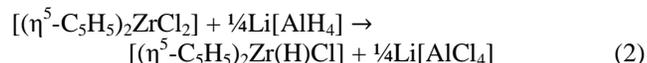
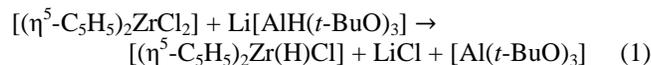
La metodología utilizada (cualitativa-documental) está basada en la revisión de artículos, notas técnicas, libros, capítulos de libro y patentes, basadas en el reactivo de Schwartz y sus aplicaciones. Se utilizaron bases de datos tales como ACS Publications, Chemical Abstracts (SciFinder), ScienceDirect, SCOPUS, Web of Science (ISI web) y los catálogos digitales de Strem Chemicals y Sigma-Aldrich (Merck KGaA®), utilizando como entrada: “Schwartz’s reagent”, “Schwartz’s compound”, “organozirconium compound”, “hydrozirconation reaction” “organometallic chemistry”, y refinando la búsqueda mediante una combinación que incluye las referencias cruzadas con “zirconium”, “zirconocene”, “metallocenes”. Se empleó como rango el período 1974-2020, sobre la base del trabajo original de Jeffrey Schwartz en el *Journal of the American Chemical Society* (Hart y col., 1974).

3 Resultados y discusión

3.1 Síntesis del reactivo de Schwartz

El procedimiento de síntesis del reactivo de Schwartz fue descrito originalmente en 1970 por Wailes y Weigold (Wailes y col., 1970) (Reacc. 1), y en 1979 la prestigiosa colección de referencia *Inorganic Synthesis* (Wiley) publicó un procedimiento estandarizado, agregando la posibilidad de sustituir el $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ por $\text{Li}[\text{AlH}_4]$ (Reacc. 2) o incluso por el bis(2-metoxietoxi)aluminohidruro de sodio, $\text{Na}[\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2]$, un reactivo conocido como

SMEAH, Red-Al®, *Synhydrid* o *Vitride* (Gugelchuk y col., 2007).



Uno de los problemas de este tipo de procedimientos es la posibilidad de que los hidruros de litio y aluminio sigan reaccionando y produzcan el complejo dihidruro, $(\eta^5\text{-ciclopentadienil})\text{dihidrurocirconio(IV)}$, sin embargo, se reportó que agregando al procedimiento una etapa de lavado con diclorometano, todo el $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{ZrH}_2]$ se transforma en el producto deseado $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ (Buchwald y col., 1987), que finalmente se obtiene como un sólido incoloro que descompone por encima de los 300 °C.

El reactivo de Schwartz ha sido repetidamente caracterizado por técnicas espectroscópica y analíticas (Takahashi y col., 2006), sin embargo, no se ha podido obtener cristales de calidad para estudios por difracción de rayos X. Una de las características más resaltantes en el espectro de infrarrojo es el estiramiento $\nu(\text{Zr-H})$, que se observa entorno a los 1390 cm^{-1} , y se utiliza como referencia.

3.2 Reacción de hidrocirconación con el reactivo de Schwartz

La reacción de hidrocirconación de 1-alquenos y acetenos con el reactivo de Schwartz da como resultado la formación de un grupo alquil-Zr que puede ser utilizado como paso intermedio en reacciones de transformación de un grupo funcional para producir alcoholes y otros compuestos de alto valor agregado (Lipshutz y col., 1990a). Esta reacción tiene una importancia estratégica para la química sintética por varias razones: (1) se utilizan condiciones suaves de reacción; (2) se obtienen elevados rendimientos de reacción; (3) el reactivo de Schwartz está disponible comercialmente y (4) se puede controlar muy bien la estereoquímica de los productos obtenidos. Este último aspecto se debe a que durante la reacción el grupo circonoceno, Cp_2Zr , se colocará en una posición tal que el impedimento estérico global del alqueno sea el menor. En consecuencia, la formación del producto de hidrocirconación produce la adición estereoespecífica del Zr-H a un alqueno terminal o, en su defecto, la adición a un alqueno interno seguida de un rápido reordenamiento que ocurre mediante la eliminación y re-adición del Zr-H, que tendría como finalidad colocar el átomo de circonio en la posición menos impedida de la cadena de alquilo, tal y como se infiere de la Fig. 2.

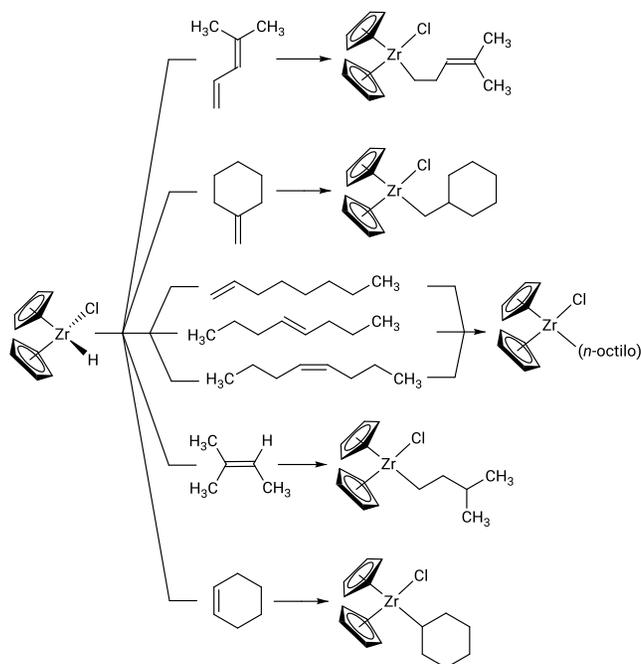


Fig. 2. Reacciones de hidrocirconación de distintos tipos de alquenos con el reactivo de Schwartz (Hart y col., 1974).

La tendencia del grupo Cp₂Zr a migrar hasta ubicarse en la posición terminal de la cadena alquímica contrasta con lo observado en las reacciones de hidrobromación o hidroaluminación, no obstante, es mucho menor en el caso de los 1-arylalquenos (Annby y col., 1989). Por otro lado, los alquenos que contienen un heteroátomo, especialmente los oxigenados, experimentan la ruptura del enlace carbono-heteroátomo tal y como se observa en la Fig. 3 (Buchwald y col., 1988; Marek 2002).

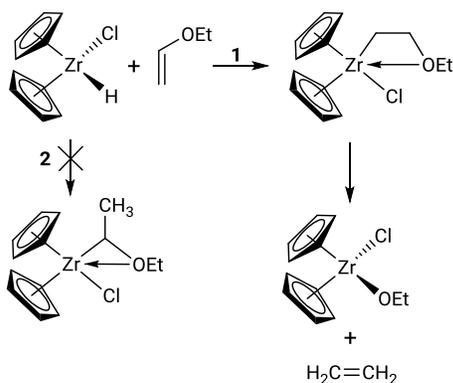


Fig. 3. Hidrocirconación de etoxietileno. La ruta 1 sigue el comportamiento y conduce a la adición del grupo Cp₂Zr en el carbono terminal. La ruta 2 está impedida estéricamente y generalmente no se observan productos de este tipo en las reacciones de hidrocirconación. Et = etilo.

Todos los alquilcirconocenos obtenidos por la reacción entre alquenos o alquinos y el reactivo de Schwartz (Fig. 1 y 2) se transforman por hidrogenación en alcanos;

por hidrólisis u oxidación en alcoholes, y también se obtienen aldehídos, ácidos carboxílicos o ésteres, mediante reacciones de hidrólisis, hidrogenación, carbonilación o por tratamiento con haluros de alquilo o isocianuros, tal y como se puede apreciar en la Fig. 4. Este inmenso potencial para la síntesis química se puede consultar en una gran variedad de artículos de revisión sobre la reacción de hidrocirconación y, en general, en los libros de química organometálica aplicada a la síntesis orgánica (Marek 2002; Takahashi 2005; Bates 2012).

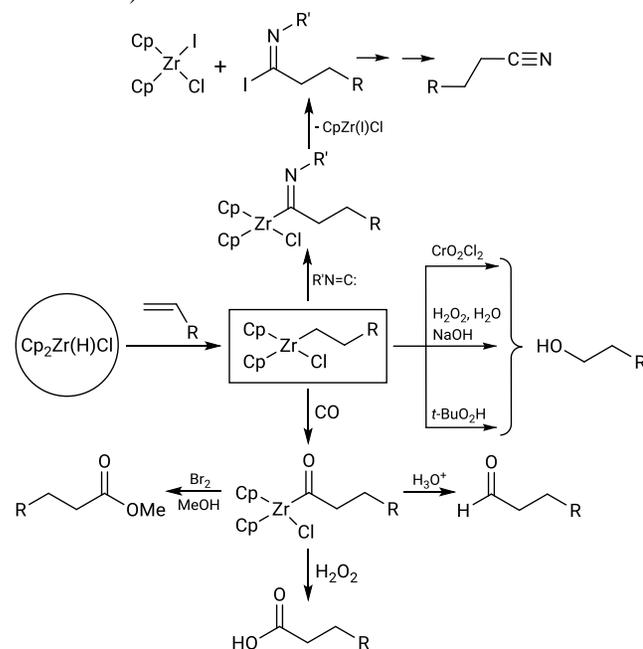


Fig. 4. Reacciones de transformación de los productos de hidrocirconación de olefinas con el reactivo de Schwartz, [Cp₂Zr(H)Cl]. Se pueden apreciar las rutas de producción de (1) alcoholes (Gibson y col., 1981); (2) aldehídos, (3) ácidos carboxílicos, (4) ésteres (Bertelo y col., 1976); y (5) nitrilos (Buchwald y col., 1987).

Una revisión en las bases de datos de la literatura original, restringiendo la búsqueda al reactivo de Schwartz (“Schwartz’s reagent”) (Fig. 5), demostró que se ha producido un crecimiento sostenido en el número de publicaciones donde se hace referencia al uso de este reactivo para llevar a cabo transformaciones de grupo funcional que conducen a la síntesis de productos químicos significativos por sus aplicaciones en el campo de la farmacología, el área de los polímeros o la nanoquímica (Contreras y col., 2015). El mayor número de citas se encuentra relacionado con la reacción de hidrocirconación de olefinas y acetilenos (Lalinger 1991; Negishi y col., 1988; Wipf 1993), síntesis de amidas oxidadas a partir de nitrilos (Wan y col., 2007), hidrocirconación de alcoholes propargílicos (Zhang y col., 2007), hidrobromación catalítica y adición catalítica de tetracloruro de carbono sobre olefinas (Pereira y col., 1996), reacción de vinilación y dienilación asimétrica de cetonas (Li y col., 2005).

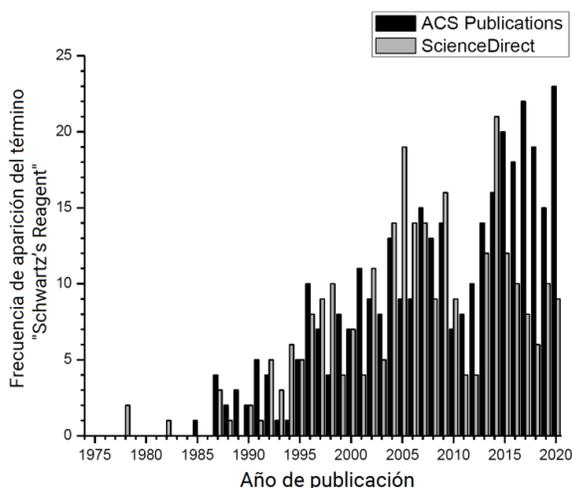


Fig. 5. Frecuencia de aparición del término “Schwartz’s reagent” en el período 1974-2020. La investigación utilizó la plataforma de las publicaciones de la Sociedad Americana de Química (ACS Publications) y el sistema ScienceDirect de Elsevier. La búsqueda, una vez refinada para excluir resultados duplicados o no relacionados, arrojó como resultado 281 títulos en la plataforma ACS Publications y 337 en ScienceDirect.

La hidrocirconación de los alquinos (Fig. 6) produce alquencilirconocenos por adición de Zr–H al enlace acetilénico, que alcanza una estereoquímica *cis* (Fig. 6a). Como se puede apreciar, los productos de hidrocirconación dependen fuertemente de los efectos estéricos y conformacionales en los sustituyentes del alquino, pero también es necesario tomar en cuenta posibles interacciones con el grupo Cp₂Zr, especialmente cuando estos sustituyentes tienen afinidad por los grupos ciclopentenilo. Por otra parte, en la reacción de varios alquinos disustituídos con grupos asimétricos se produce una mezcla de compuestos de alquencilirconocenos (Fig. 6b) que, al aumentar el tiempo de contacto entre los productos y el reactivo de Schwartz, alcanza el equilibrio aumentando la estereoselectividad.

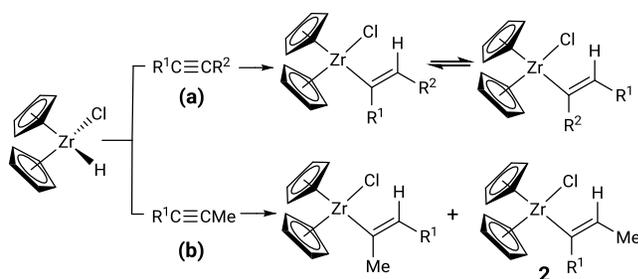


Fig. 6. Reacciones de hidrocirconación de distintos tipos de alquinos con el reactivo de Schwartz. (a) La reacción con R¹C≡CR² produce alquencilirconocenos con estereoquímica *cis*. (b) La reacción con R¹C≡CMe produce dos productos cuya distribución porcentual depende de la naturaleza del grupo alquílico: relación (1)/(2), R¹ = Et: 55/45; *n*-Pr: 59/31; *i*-Pr: 84/16; *t*-Bu: 98/2 (Marek 2002). Me = -CH₃; Et = -CH₂CH₃; *n*-Pr = -CH₂CH₂CH₃; *i*-Pr = -CH(CH₃)₂; *t*-Bu = -C(CH₃)₃.

Una de las formas más prácticas de llevar a cabo la reacción de hidrocirconación consiste en generar *in situ* el reactivo de Schwartz. En tal sentido, el tratamiento del conocido precursor Cp₂ZrCl₂ con LiEt₂BH, utilizando como disolvente tetrahidrofurano (THF), resulta en la formación *in situ* del Cp₂Zr(H)Cl que, a continuación, puede reaccionar con alquinos terminales produciendo la hidrocirconación. Esta metodología es confiable, pues se ha verificado suficientemente que se obtiene el reactivo de Schwartz directamente para ser utilizado, a partir de un reactivo menos costoso como es el Cp₂ZrCl₂, y la mezcla obtenida no afecta los grupos funcionales presentes en la estructura del alquino reaccionante, llegando a productos que no se obtienen por la vía de hidrocirconación tradicional (Lipshutz y col., 1990b; Marek y col., 2005).

Se podría afirmar que la reacción de hidrocirconación ha sido tan exitosa que se han investigado la gran mayoría de los grupos insaturados (RR'C=X) susceptibles de experimentar la adición del grupo Zr–H. En tal sentido, existen varios estudios en la hidrocirconación de iminas o bases de Schiff (Vargova y col., 2019; Ng y col., 1981), nitrilos, amidas, lactamas e isocianato (Więclaw y col., 2018), fosfoiminas (Majoral y col., 1998), dienos (Azemi y col., 2004), aldehídos y cetonas (Li y col., 2005; Cesarotti y col., 1982), dióxido de carbono (Gambarotta y col. 1985), entre otros (Igau 2001). También es importante señalar que los alquencilirconocenos pueden experimentar la reacción de transmetalación (Reacc. 3) (Hill y col., 2013):



Por ejemplo, el circonio puede intercambiar lugares con un átomo de cobre (Fig. 7), produciendo compuestos organocobre (organocupratos) utilizados en la adición de cetonas α,β-insaturadas (Yan y col., 2017). Los litocupratos funcionalizados, que contienen en su estructura molecular los grupos -OCOPh, -CO₂Si(*i*-Pr)₃, -CN o halogenuros, se pueden obtener por transmetalación, y son utilizados como intermediarios en la síntesis de moléculas complejas.

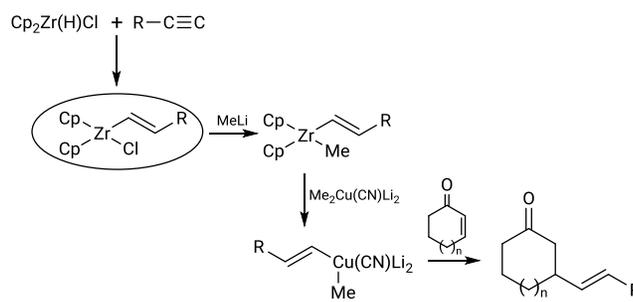


Fig. 7. Reacción de transmetalación de alquencilirconocenos por medio de organocobre (Yan y col., 2017).

La transmetalación de los productos de la reacción de hidrocirconación con el reactivo de Schwartz no se encuentra restringida al cobre, también se ha obtenido con otros metales de transición. En este orden de ideas merece la pena recordar que, en 1977, Negishi y colaboradores reportaron una reacción de acoplamiento cruzado entre alquencilirconocenos y haluros de arilo, catalizada por níquel, que puede ser acelerada si se utilizan alquencilinc (Negishi y col., 1977; Negishi y col., 1978). Para alcanzar este objetivo se lleva a cabo una transmetalación de Cp_2ZrClR con ZnCl_2 o ZnR_2 (Fig. 8), a fin de obtener un alquencilinc estereoquímicamente definido, un sustrato ideal para el “acoplamiento de Negishi” (Meijere y col., 2014). Esta estrategia de síntesis requiere de tres pasos: (1) la hidrocirconación, (2) la transmetalación y (3) el acoplamiento de Negishi, una metodología que ha sido utilizada ampliamente para obtener alquenos multifuncionalizados, o en procedimientos de síntesis total de productos molecularmente complejos (Schlosser 2013).

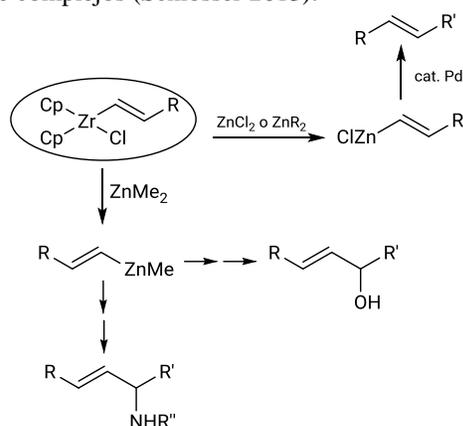


Fig. 8. Reacción de transmetalación de alquencilirconocenos por medio de compuestos de zinc(II) (Meijere y col., 2014).

3.3 El reactivo de Schwartz en la síntesis total de moléculas complejas

La reacción de hidrocirconación constituye una poderosa herramienta para la síntesis total (Nicolaou y col., 2014), una estrategia que permite obtener sintéticamente moléculas complejas con aplicaciones en química farmacéutica (Barber 2013) y en general en química fina (Beller y col., 2012). La posibilidad de acoplar la hidrocirconación con la reacción de transmetalación producen las condiciones ideales para controlar la estereoquímica de un producto de reacción, lo cual puede llegar a ser un paso determinante en una síntesis total. En este orden de ideas es necesario mencionar que, en 2005, Walsh y colaboradores desarrollaron una sulfonamida quiral (Fig. 9) que actúa como ligando y puede ser utilizada en reacciones de alquilación, arilación y vinilación de cetonas, con una alta enantioselectividad (Li y col., 2005), un aspecto que es crucial en la síntesis de medicamentos. La actividad de este ligando hacia las reaccio-

nes de vinilación de cetonas fue comprobada utilizando una variedad de intermediarios que son el resultado de una reacción de transmetalación de alquencilirconocenos con Me_2Zn para generar los complejos alquencilinc. Estos intermediarios de zinc(II) se hacen reaccionar con el aldehído adecuado en presencia de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, ZnMe_2 y la sulfonamida quiral (Sommer 2008). Al final de la reacción se obtiene un alcohol vinílico quiral con excelente rendimiento y enantioselectividad, que puede servir como pieza clave en síntesis orgánica.

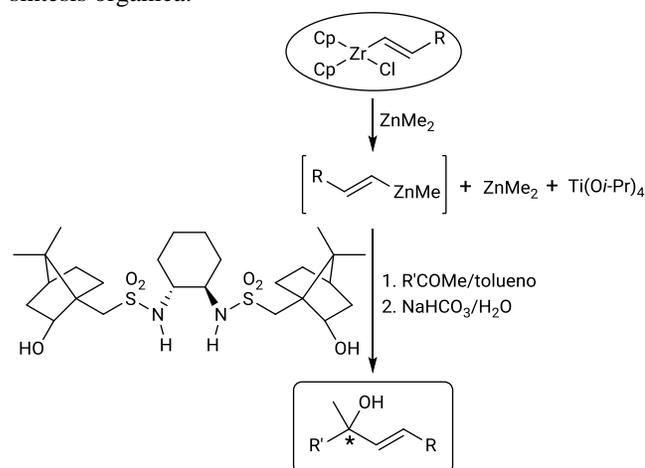


Fig. 9. Síntesis asimétrica de alcoholes vinílicos utilizando una sulfonamida quiral como ligando y con la intervención de las reacciones de hidrocirconación con $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ y transmetalación con ZnMe_2 (Sommer 2008).

Utilizando la reacción de hidrocirconación como una etapa decisiva, el reactivo de Schwartz participa en la síntesis total o aproximación sintética de compuestos tales como la vitamina D1 (Messing y col., 1978), isobutilamidas (Crombie y col., 1987a, Crombie y col., 1987b), leucotrieno B4 (Avignon-Tropis y col., 1994), prostaglandinas (Lipshutz y col., 1994), (-)-papuamina y (-)-haliclónadamina (McDermott y col., 1996), (+)-curacin A (Wipf y col., 1996), halicolactona y neohalicolactona (Critchler y col., 1997), Travoprost® (Boulton y col., 2002), (-)-motuporin (Hu y col., 2002), scyphostatin (McAllister y col., 2004), ácido betulínico (Jung y col., 2006), compuesto N1999A2 (Ji y col., 2006), palmyrolide A (Borra y col., 2016), entre otros compuestos, muchos de los cuales tienen gran interés por sus propiedades antivirales, antiinflamatorias, antimaláricas y anticancerígenas.

4 Conclusiones

El reactivo de Schwartz, como el gran protagonista de las reacciones de hidrocirconación, constituye una poderosa herramienta en síntesis orgánica y un ejemplo de la química organometálica aplicada. En los últimos cuarenta y cinco años ha quedado demostrada su importancia académica en las áreas de investigación y el desarrollo de la industria química, especialmente en el campo de la química fina. El

hecho de que se puede generar con seguridad el reactivo de Schwartz *in situ* en medio de una reacción, o la posibilidad de combinar la hidrocirconación con las reacciones de transmetalación y de acoplamiento de Negishi, genera una metodología muy confiable para obtener transformaciones de grupos funcionales a partir de olefinas y acetilenos que, adicionalmente, puede acoplarse a sistemas que permiten desarrollar reacciones asimétricas con alta enantioselectividad, un aspecto fundamental para la síntesis de fármacos. Esto último justifica el crecimiento exponencial observado en el número de publicaciones donde se hace referencia directa al uso del reactivo de Schwartz y confirman que se trata de un compuesto organometálico clásico para síntesis orgánica. Las expectativas siguen siendo altas, especialmente por la posibilidad de obtener nuevos compuestos organocirconio que, de manera independiente o en combinación con el reactivo de Schwartz, puedan servir para la síntesis total de compuestos de interés e impacto para resolver problemas de salud pública.

Nota

A lo largo del artículo se hizo referencia al elemento químico de símbolo Zr, número atómico 40, masa atómica 91,22 y configuración electrónica $[\text{Kr}]4d^25s^2$, como “circonio” y no zirconio. Si bien es cierto en inglés se utiliza “zirconium”, en español se recomienda “circonio”, por traducción del nombre del mineral “cirkón”, $\text{Zr}(\text{SiO}_4)$, siguiendo la recomendación de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, y en concordancia con el Diccionario de la Real Academia Española (DRAE).

Agradecimientos

Al Laboratorio de Organometálicos, Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes en Venezuela, y con motivo de su año jubilar por el cincuenta aniversario de su fundación.

Referencias

Annby U, Gronowitz S, Hallberg A, 1989, Hydrozirconation of 1-arylalkenes, *Journal of Organometallic Chemistry*, Vol. 365(3), pp. 233-242.
Astruc D, 2007, *Organometallic chemistry and catalysis*, Berlin: Springer.
Azemi T, Kitamura M, Narasaka K, 2004, Transformation of 1,5- and 1,6-dienes to carbocycles by hydrozirconation and oxidation with cerium(IV) compounds, *Tetrahedron*, Vol. 60(6), pp. 1339-1344.
Avignon-Tropis M, Treilhou M, Pougny JR, Frécharde-Ortuno I, Linstrumelle G, 1991, Total synthesis of (+)-

Leukotriene B4 methyl ester and its 5-epimer from (R)-glycidol, *Tetrahedron*, Vol. 47(35), pp. 7279-7286.
Baird MC, 2005, *Metalloenes in Regio-and Stereoselective Synthesis*, *Topics in Organometallic Chemistry*, Volume 8, Berlin: Springer-Verlag.
Bates R, 2012, *Organic synthesis using transition metals* (2nd ed.), Chichester, West Sussex: Wiley.
Barber J, Rostron Ch, 2013, *Pharmaceutical chemistry*, Oxford: Oxford University Press.
Beller M, Blaser HU, 2012, *Organometallics as catalysts in the fine chemical industry*, Heidelberg: Springer.
Bertelo CA, Schwartz J, 1976, Hydrozirconation. V. γ , δ -Unsaturated aldehydes and halides from 1,3-dienes via organozirconium(IV) intermediates, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 98(1), pp. 262-264.
Borra S, Amrutapu SK, Pabbaraja S, Singh YJ, 2016, Stereoselective total synthesis of palmyrolide A via intramolecular *trans* N-methyl enamide formation, *Tetrahedron Letters*, Vol. 57(40), pp. 4456-4459.
Boulton LT, Brick D, Fox ME, Jackson, M, Lennon IC, McCague R, ... Ruecroft G, 2002, Synthesis of the Potent Antiglaucoma Agent, Travoprost, *Organic Process Research & Development*, Vol. 6(2), pp. 138-145.
Buchwald SL, LaMaire SJ, Nielsen RB, Watson, BT, King SM, 1987, A Modified Procedure for the Preparation of $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (Schwartz's Reagent), *Tetrahedron Letters*, Vol. 28(34), pp. 3895-3898.
Buchwald SL, Nielsen RB, Dewan JC, 1988, Synthesis, structure, and reactions of (1-ethoxyethyl)zirconocene chloride, a stable acyclic secondary zirconocene alkyl, *Organometallics*, Vol. 7(11), pp. 2324-2328.
Carr DB, Schwartz J, 1979, Preparation of organoaluminum compounds by hydrozirconation-transmetalation, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 101(13), pp. 3521-3531.
Cesarotti E, Chiesa A, Maffi S, Ugo R, 1982, The Stereochemical properties of the Schwartz's Reagent' ($\eta^5\text{C}_5\text{H}_5$) $_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ in the Reduction of Cyclic Ketones to Alcohols, *Inorganica Chimica Acta*, Vol. 64, pp. L207-L208.
Ciriminna R, Pagliaro M, 2013, Green Chemistry in the Fine Chemicals and Pharmaceutical Industries, *Organic Process Research & Development*, Vol. 17(12), pp. 1479-1484.
Contreras RR, Cardozo-Villalba E, Fontal B, 2020a, el complejo de Vaska y la química organometálica, *NOVA-SINERGIÁ*, Vol. 3(1), pp. 96-110.
Contreras RR, Cardozo-Villalba, E, Lacruz-Vielma E, Papanoni-Bruzual G, 2020b, El catalizador de Grubbs. Una breve revisión, *Revista Ciencia e Ingeniería*, Vol. 41(3), pp. 323-336.
Contreras RR, Urbina-Gutiérrez JA, Rodríguez-Sulbarán PJ, 2020c, El catalizador de Crabtree. Una breve revisión, *Revista Ciencia e Ingeniería*, Vol. 41(1), pp. 3-14.
Contreras RR, Urbina-Gutiérrez JA, Aranguren JN, 2018a,

- Compuestos Organometálicos y su potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer. Una breve revisión, *NOVASINERGIA*, Vol. 1, pp. 14-22
- Contreras RR, Rojas-Pérez Y, 2018b, Ligandos tipo salen en química de coordinación. Una breve revisión, *Revista Ciencia e Ingeniería*, Vol. 39(3), pp. 307-314.
- Contreras RR, 2017, *Química Verde*, Caracas: Fondo Editorial OPSU.
- Contreras RR, Cardozo E, García-Molina LOJ, 2017, Transformando la catálisis homogénea: cincuenta años del catalizador de Wilkinson, *Avances en Química*, Vol. 12(2-3), pp. 61-67.
- Contreras RR, Cardozo E, 2015, Conceptos de nanoquímica, Capítulo 1, pp. 1-28, En: *Nanotecnología: Fundamentos y Aplicaciones*, Lárez-Velásquez C, Koteich-Khatib S, López-González F (Ed.), Mérida: *Avances en Química / Departamento de Química - ULA*.
- Contreras RR, 2014, *Materiales híbridos: una aproximación a la química de los compuestos organometálicos*, Mérida: Ediciones del CDCHTA-ULA.
- Crabtree RH, 2019, *The organometallic chemistry of the transition metals (Seventh edition)*, Hoboken, New Jersey: Wiley.
- Critchier DJ, Connolly S, Wills M, 1997, Total Synthesis of Halicholactone and Neohalicholactone1, *The Journal of Organic Chemistry*, Vol. 62(19), pp. 6638-6657.
- Crombie L, Horsham MA, Blade RJ, 1987a, Synthetic approaches to isobutylamides of insecticidal interest, *Tetrahedron Letters*, Vol. 28(41), pp. 4879-4882.
- Crombie L, Hobbs AJW, Horsham MA, Blade RJ, 1987b, Hydrozirconation methods for natural isobutylamides (anacyclin, pellitorine and its vinylogue) and synthons, *Tetrahedron Letters*, Vol. 28(41), pp. 4875-4878.
- Elschenbroich Ch, Salzer A, 1992, *Organometallics: a concise introduction*, New York: VCH.
- Forníés J, Martín A, Martín LF, Menjón B, Tsipis A, 2005, All-Organometallic Analogues of Zeise's Salt for the Three Group 10 Metals, *Organometallics*, Vol. 24(14), pp. 3539-3546.
- Gambarotta S, Strologo S, Floriani C, Chiesi-Villa A, Guastini C, 1985, Stepwise reduction of carbon dioxide to formaldehyde and methanol: reactions of carbon dioxide and carbon dioxide like molecules with hydridochlorobis(cyclopentadienyl)zirconium(IV), *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 107(22), pp. 6278-6282.
- Geiger WE, 2007, *Organometallic Electrochemistry: Origins, Development, and Future*, *Organometallics*, Vol. 26(24), pp. 5738-5765.
- Gell KI, Schwartz J, 1978, Hydrogenation of d^0 complexes: zirconium(IV) alkyl hydrides, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 100(10), pp. 3246-3248.
- Gibson T, Tulich L, 1981, Novel synthesis of long-chain primary alkyl compounds, *The Journal of Organic Chemistry*, Vol. 46(9), pp. 1821-1823.
- Gugelchuk M, Silva LF, Vasconcelos RS, Quintiliano SAP, 2007, Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum Hydride, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, New York: John Wiley & Sons.
- Hart DW, Schwartz J, 1974, Hydrozirconation. Organic synthesis via organozirconium intermediates. Synthesis and rearrangement of alkylzirconium(IV) complexes and their reaction with electrophiles, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 96(26), pp. 8115-8116.
- Hart DW, Blackburn TF, Schwartz J, 1975, Hydrozirconation. III. Stereospecific and regioselective functionalization of alkylacetylenes via vinylzirconium(IV) intermediates, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 97(3), pp. 679-680.
- Hill AF, Fink MJ, Stone FGA, West R, 2013, *Advances in organometallic chemistry*, Volume 38, San Diego, CA: Academic Press,
- Hu T, Panek JS, 2002, Enantioselective Synthesis of the Protein Phosphatase Inhibitor (-)-Motuporin, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 124(38), pp. 11368-11378.
- Igau A, 2001, Hydrozirconation, In *Catalytic Heterofunctionalization*, Togni A, Grützmacher H (Eds.), New York: Wiley-VCH, pp. 253-282.
- Ji N, O'Dowd H, Rosen BM, Myers AG, 2006, Enantioselective Synthesis of N1999A2, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 128(46), pp. 14825-14827.
- Jung ME, Duclos BA, 2006, Synthetic approach to analogues of betulinic acid, *Tetrahedron*, Vol. 62(40), pp. 9321-9334.
- Kaminsky W, Sinn H (Eds.), 2012, *Transition metals and organometallics as catalysts for olefin polymerization*, Berlin: Springer-Verlag.
- Kealy TJ, Pauson PLM 1951, A new type of organo-iron compound, *Nature*, Vol. 168(4285), pp. 1039-1040.
- Li H, Walsh PJ, 2005, Catalytic asymmetric vinylation and dienylation of ketones, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 127(23), pp. 8355-8361.
- Lipshutz BH, Ellsworth EL, 1990a, Hydrozirconation-transmetalation. A mild, direct route to higher order vinylic cuprates from monosubstituted acetylenes, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 112(20), pp. 7440-7441.
- Lipshutz BH, Keil R, Ellsworth EL, 1990b, A new method for the in situ generation of $Cp_2Zr(H)Cl$ (Schwartz' Reagent), *Tetrahedron Letters*, Vol. 31(50), 7257-7260.
- Lipshutz BH, Wood MR, 1994, A Practical, General Three-Component Coupling Approach to Prostaglandin and Non-Prostaglandin-Related Skeleta, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 116(26), pp. 11689-11702.
- McAllister GD, Taylor RJK, 2004, An improved synthesis of the scyphostatin side-chain, *Tetrahedron Letters*, Vol. 45(12), pp. 2551-2554.
- McDermott TS, Mortlock AA, Heathcock CH, 1996, Total Syntheses of (-)-Papuamine and (-)-Haliciondiamine, *The Journal of Organic Chemistry*, Vol. 61(2), pp. 700-709.
- Majoral J-P, Igau A, 1998 Zirconium species as tools in phosphorus chemistry: II $[Cp_2ZrMe_2]$, a useful reagent, Co-

- ordination Chemistry Reviews, Vol. 176(1), pp. 1-16.
- Marek I, 2002, Titanium and Zirconium in Organic Synthesis (1st ed). Weinheim: Wiley-VCH.
- Marek H, Chechik-Lankin H, 2005, Functionalized Organozirconium and Titanium in Organic Synthesis. Handbook of Functionalized Organometallics, pp. 503-540.
- Meijere A, Bräse, S, Oestreich M, 2014, Metal catalyzed cross-coupling reactions and more, Volume 1, Weinheim: Wiley-VCH.
- Messing AW, Ross FP, Norman AW, Okamura, WH, 1978, Hydrozirconation-protonation of vitamin D, Tetrahedron Letters, Vol. 19(39), pp. 3635-3636.
- Negishi E, Takahashi T, 1988, Organozirconium Compounds in Organic Synthesis, Synthesis, Vol. 1988(01), pp. 1-19.
- Negishi E, Takahashi T, 1985, Organozirconium compounds as new reagents and intermediates, Aldrichimica Acta, Vol. 18(2), pp. 31-48.
- Negishi E, Okukado N, King AO, Van Horn DE, Spiegel BI, 1978, Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysts. 9. Double metal catalysis in the cross-coupling reaction and its application to the stereo- and regioselective synthesis of trisubstituted olefins, Journal of the American Chemical Society, Vol. 100(7), pp. 2254-2256.
- Negishi, E, Van Horn DE, 1977, Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 4. A novel approach to cross-coupling exemplified by the nickel-catalyzed reaction of alkenylzirconium derivatives with aryl halides, Journal of the American Chemical Society, Vol. 99(9), pp. 3168-3170.
- Ng KS, Laycock DE, Alper H, 1981, Synthesis of enamides and amides by hydrozirconation-acylation of Schiff bases, The Journal of Organic Chemistry, Vol. 46(14), pp. 2899-2901.
- Nicolaou KC, Vourloumis D, Winssinger N, Baran PS, 2000, The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century, Angewandte Chemie International Edition, Vol. 39(1), pp. 44-122.
- Parshall GW, 1987, Trends and opportunities for organometallic chemistry in industry, Organometallics, Vol. 6(4), pp. 687-692.
- Pereira S, Srebnik M, 1996, Transition Metal-Catalyzed Hydroboration of and CCl_4 Addition to Alkenes, Journal of the American Chemical Society, Vol. 118(4), pp. 909-910.
- Schlosser M, 1994, Organometallics in synthesis: a manual. Chichester, West Sussex, UK: Wiley.
- Schwartz J, Labinger JA, 1976, Hydrozirconation: A New Transition Metal Reagent for Organic Synthesis, Angewandte Chemie International Edition in English, Vol. 15(6), pp. 333-340.
- Sommer W, 2008, Asymmetric Aldol Reaction Using Chiral Sulfonamide Ligands, Aldrich ChemFiles, Vol. 8.6, pp. 9.
- Sorrell TN, 1978, Reduction of aldehydes and ketones with $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{Cl})\text{BH}_4$. Tetrahedron Letters, Vol. 19(50), pp. 4985-4986.
- Stepnicka P (Ed.), 2008, Ferrocenes: ligands, materials and biomolecules, Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons.
- Takahashi T, Kanno K, 2005, Metallocenes in regio and stereoselective synthesis, Berlin: Springer.
- Takahashi T, Suzuki N, Jayasuriya N, Wipf P, 2006, Chloro bis(cyclopentadienyl) hydrido zirconium. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, New York: John Wiley & Sons.
- Thayer JS, 1969, Historical origins of organometallic chemistry. Part I, Zeise's salt, Journal of Chemical Education, Vol. 46(7), pp. 442-443.
- Vargová D, Mudráková B, Némethová I, Šebesta R, 2019, Reductions of Imines Using Zirconocene Chloride Hydride, European Journal of Organic Chemistry, Vol. 2019(46), pp. 7606-7612.
- Wailes PC, Weigold H, 1970, Hydrido complexes of zirconium I. Preparation, Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 24(2), pp. 405-411.
- Wailes PC, Weigold H, Bell AP, 1972, Hydrido complexes of zirconium IV. Reactions with olefins, Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 43(2), pp. C32-C34.
- Wailes PC, Weigold H, Schwartz J, Jung C, 1979, $(\eta^5\text{-Cyclopentadienyl})\text{hydrido zirconium Complexes}$, Inorganic Syntheses, pp. 223-227.
- Wan S, Green ME, Park J-H, Floreancig PE, 2007, Multi-component Approach to the Synthesis of Oxidized Amides through Nitrile Hydrozirconation, Organic Letters, Vol. 9(26), pp. 5385-5388.
- Więclaw MM, Stecko S, 2018, Hydrozirconation of $\text{C}=\text{X}$ Functionalities with Schwartz's Reagent, European Journal of Organic Chemistry, Vol. 2018(47), pp. 6601-6623.
- Wilkinson G, Rosenblum M, Whiting MC, Woodward RB, 1952, The structure of iron bis-cyclopentadienyl, Journal of the American Chemical Society, Vol. 74(8), pp. 2125-2126.
- Wipf P, 2004, Hydrozirconation and its applications, In Metallocenes in Regio- and Stereoselective Synthesis, Berlin: Springer, pp. 1-25.
- Wipf P, Xu W, 1996, Total Synthesis of the Antimitotic Marine Natural Product (+)-Curacin A, The Journal of Organic Chemistry, Vol. 61(19), pp. 6556-6562.
- Wipf P, 1993, Transmetalation Reactions in Organocopper Chemistry, Synthesis, Vol. 1993(06), pp. 537-557.
- Yoshifuji M, Gell KI, Schwartz J, 1978, Ligand promoted reductive elimination from $\text{Zr}(\text{IV})$. The preparation of zirconacycles from alkylzirconium(IV) hydrides and alkynes, Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 153(2), pp. C15-C18.

Zhang D, Ready JM, 2007, Directed Hydrozirconation of Propargylic Alcohols, Journal of the American Chemical Society, Vol. 129(40), pp. 12088-12089.

Recibido: 13 de diciembre de 2020

Aceptado: 18 de febrero de 2021

Contreras, Ricardo R.: Doctor en Química. Coordinador del Laboratorio de Organometálicos y del Área Docente de Química Inorgánica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes. Miembro Correspondiente de la Academia de Mérida.

Bellandi-Rullo, Fernando: Magister Scientiae en Química Aplicada, Universidad de Los Andes. Profesor de Química Inorgánica del Departamento de Química, Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes. Correo electrónico: bellandi@ula.ve.

Sánchez-Velasco, Oriel A.: Licenciado en Química por la Universidad de Los Andes. Doctorando en el Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. Correo electrónico: oasanchez@uc.cl