

Catálisis con zinc como herramienta en síntesis orgánica

Rubén Vicente

Resumen: El uso de sales o complejos de zinc en procesos catalíticos supone algunas ventajas tales como su abundancia, bajo coste, baja toxicidad y su elevada compatibilidad con el medio ambiente. Estos factores han impulsado el desarrollo de diferentes aplicaciones del zinc en síntesis orgánica. En este artículo se resumen transformaciones orgánicas relevantes que se basan en el empleo de zinc como catalizador.

Palabras clave: Zinc, catálisis, oxidación, reducción, síntesis.

Abstract: The use of zinc salts or complexes in catalytic transformations involves some advantages as their availability, low price, low toxicity and environmental gentleness. These factors have motivated the development of several application of zinc in the field of organic chemistry. This article briefly shows relevant organic reactions, which are based on the use of zinc catalysts.

Keywords: Zinc, catalysis, oxidation, reduction, synthesis.

INTRODUCCIÓN

El zinc es el vigésimocuarto elemento más abundante en la corteza terrestre. El químico alemán A. S. Marggraf obtuvo zinc en forma pura por primera vez en 1746 calentando hemimorfita y carbón en ausencia de cobre, proceso que se comercializó en 1752. El zinc presenta propiedades útiles en química de materiales, utilizándose principalmente en el galvanizado de aceros para protegerlos de la corrosión. El zinc es esencial para todas las formas de vida, siendo el contenido medio en un humano adulto de aproximadamente 3 g. La importancia del zinc deriva de su papel en enzimas con una gran variedad de funciones ya que existen unas 300 enzimas que contienen zinc en su estructura. La configuración electrónica del zinc es $[\text{Ar}]3d^{10}4s^2$. Es un agente reductor fuerte, tiende a formar enlaces con un elevado carácter covalente y forma complejos con el ión $\text{Zn}^{(II)}$ muy estables con ligandos dadores N- o S-. Los complejos de zinc tienen habitualmente geometría tetraédrica, aunque existen complejos octaédricos y pentacoordinados.

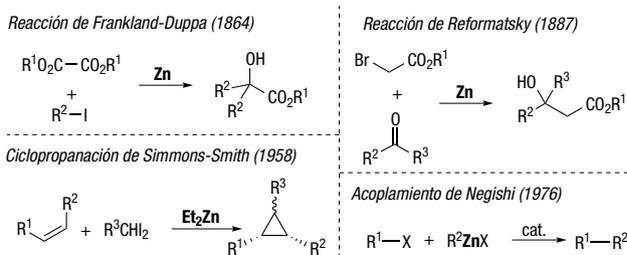
A pesar del bajo coste del zinc metálico y sus sales más habituales, su baja toxicidad o su compatibilidad con el medio ambiente, las transformaciones orgánicas basadas en el uso de catalizadores de zinc han sido menos explotadas en comparación con otros metales de transición. Esto contrasta con el hecho de que uno de los primeros compuestos organometálicos preparados fue el dietilzinc, sintetizado por Frankland en 1848. Asimismo, algunas transformaciones clave en química orgánica, como la reacción de Frankland-Duppla, la reacción de Reformatsky, la ciclopropanación de Simmons-Smith o el acoplamiento de Negishi, se basan



R. Vicente

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica
e Instituto de Química Organometálica "Enrique Moles"
(Universidad de Oviedo)
c/ Julián Clavería 8, 33006 Oviedo (Spain)
C-e: vicenteruben@uniovi.es

Recibido: 26/02/2015. Aceptado: 16/03/2015.



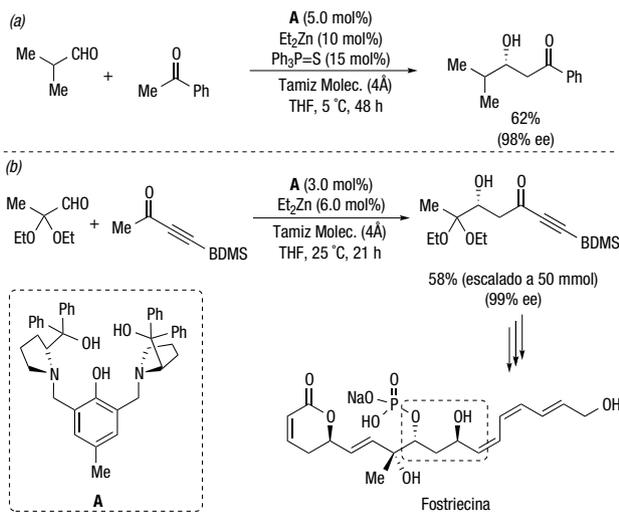
Esquema 1. Reacciones orgánicas relevantes basadas en el empleo estequiométrico de zinc

en el empleo, en cantidades estequiométricas, de compuestos organometálicos de zinc (Esquema 1).

En las últimas dos décadas, ha comenzado a explotarse el potencial del zinc como catalizador con aplicaciones en síntesis orgánica. En este artículo, que no pretende hacer una revisión exhaustiva, se muestran algunas de las contribuciones más recientes y con mayor relevancia en química orgánica.^[1]

REACCIÓN ALDÓLICA CATALIZADA POR ZINC

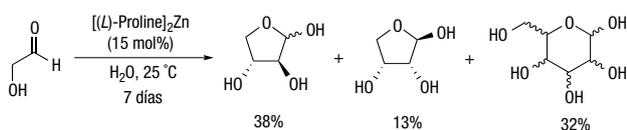
La creación de nuevos enlaces C-C es una de las transformaciones fundamentales en química orgánica. La reacción aldólica ocupa un lugar destacado dentro de las herramientas sintéticas que permiten generar dicho enlace. Ya en 1980, el grupo de Watanabe estudió la reacción aldólica catalizada por complejos de zinc coordinados a aminoésteres, obteniendo los productos de acoplamiento con bajos excesos enantioméricos.^[2] Más recientemente, los grupos de Trost y Shibasaki han desarrollado otros ligandos enantiopuros que han permitido establecer una metodología sencilla y reproducible para llevar a cabo reacciones aldólicas enantioselectivas catalizadas por zinc.^[3] Por ejemplo, Trost diseñó un ligando tipo semi-corona que coordina dos átomos de zinc en un entorno quiral que permite la activación de las dos moléculas implicadas en la condensación aldólica (Esquema 2, a). Este sistema catalítico ha demostrado una gran versatilidad y eficiencia. La utilización de este procedimiento en uno de los primeros pasos clave y a gran



Esquema 2. (a) Reacción aldólica enantioselectiva catalizada por zinc. (b) Aplicación en la síntesis de la Fostriecina

escala (50 mmol) de la síntesis de la Fostriecina constituye un ejemplo ilustrativo de la importancia de este protocolo (Esquema 2, b).^[4]

La reacción aldólica es un proceso esencial en la biosíntesis de carbohidratos, aminoácidos y otras moléculas más complejas. Las enzimas aldolasas tipo-II emplean zinc como cofactor para llevar a cabo reacciones aldólicas enantioselectivas. Por esta razón, se han desarrollado sistemas catalíticos zinc-aminoácido que permiten realizar la condensación aldólica en agua con enantioselectividades variables en función de los reactivos utilizados.^[5] Esta transformación es también importante en biología. En concreto, se cree que la reacción aldólica catalizada por complejos zinc-prolina puede ser el origen de la síntesis de azúcares en un entorno prebiótico. El grupo de Darbre y Raymond demostró que el glicolaldehído puede convertirse en algunos azúcares naturales en presencia de un complejo zinc-prolina bajo condiciones compatibles con un ambiente prebiótico (Esquema 3).^[6]

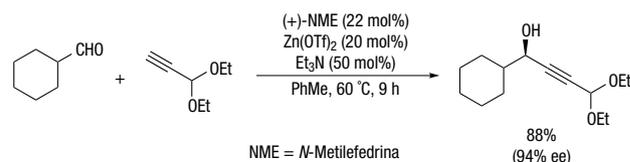


Esquema 3. Formación de azúcares catalizada por zinc en un entorno prebiótico

Además de la reacción aldólica, sistemas catalíticos basados en sales y complejos de zinc son capaces de promover transformaciones relacionadas como adiciones de Michael,^[7] reacciones de (aza)Henry^[8] y procesos tipo Mannich enantioselectivos.^[9]

REACCIÓN DE ADICIÓN NUCLEÓFILA DE ACETILUROS CATALIZADA POR ZINC

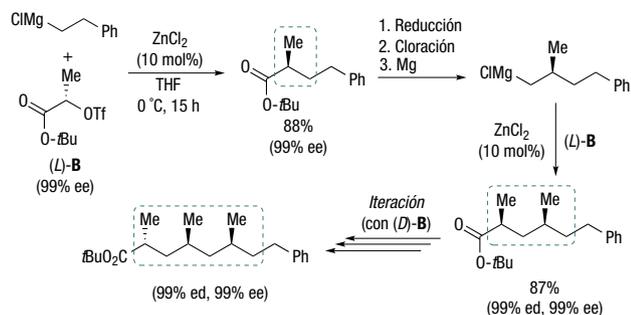
La adición nucleófila de acetiluros a carbonilos es uno de los procedimientos más utilizados para preparar derivados de alcoholes y aminas propargílicos. Tradicionalmente, estas reacciones se llevan a cabo generando el acetiluro con bases fuertes, lo que limita su generalidad y complica el procedimiento experimental. Estas limitaciones fueron solventadas por el grupo de Carreira, que desarrolló una estrategia basada en el uso de acetiluros de zinc generados *in-situ* de forma catalítica en condiciones de reacción suaves utilizando como bases aminas terciarias (Esquema 4).^[10] El empleo de aminas quirales no racémicas permite la preparación de derivados propargílicos con elevada enantioselectividad, incluso en el caso de alcoholes terciarios. En la actualidad, la reacción de adición de acetiluros de zinc puede aplicarse a una gran variedad de electrófilos como aldehídos, cetonas, enonas, iminas o nitronas. Su versatilidad se ha puesto de manifiesto mediante su utilización en secuencias sintéticas encaminadas a la preparación de productos naturales o fármacos de estructura compleja como el Efavirenz®, empleado para el tratamiento del HIV.^[11]



Esquema 4. Adición nucleófila enantioselectiva de acetiluros catalizada por zinc

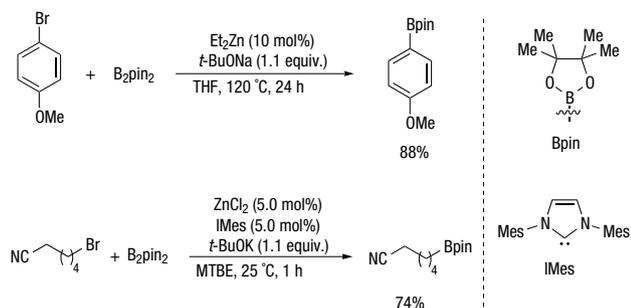
ACOMPLAMIENTO CRUZADO CATALIZADO POR ZINC

Desde su descubrimiento hasta la actualidad, las reacciones de acoplamiento cruzado se han convertido en una herramienta esencial en síntesis orgánica. El uso del zinc en este tipo de transformaciones está indudablemente asociado a la reacción de Negishi y, en menor medida, a la de Fukuyama. Sin embargo, se han descrito recientemente reacciones de acoplamiento cruzado que pueden ser catalizadas por sales de zinc. El grupo de Breit ha descrito el acoplamiento C(sp³)-C(sp³) entre cloruros de alquilmagnesio y triflatos enantiopuros derivados de α-hidroxiésteres, que permite obtener ésteres sustituidos en posición α de forma sencilla y con elevada selectividad mediante un proceso de inversión de la configuración.^[12] Esta aproximación se ha utilizado para la síntesis enantioselectiva programada de derivados de trideoxiopropionatos, cuya estructura está presente en una gran variedad de policétidos (Esquema 5).



Esquema 5. Secuencia iterativa de síntesis de derivados de policétidos catalizada por zinc

Se han utilizado sistemas catalíticos basados en el zinc en reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C–B.^[13] Mediante esta aproximación pueden prepararse derivados de ácidos aril o alquil borónicos con restos alquilo primarios, secundarios o terciarios, utilizando los correspondientes haluros de arilo o alquilo y alcoxi diboranos (Esquema 6). Estas transformaciones revelan el potencial de las sales de zinc como catalizador en procesos que tradicionalmente se vienen llevando a cabo con metales de transición más costosos y nocivos para el medioambiente.

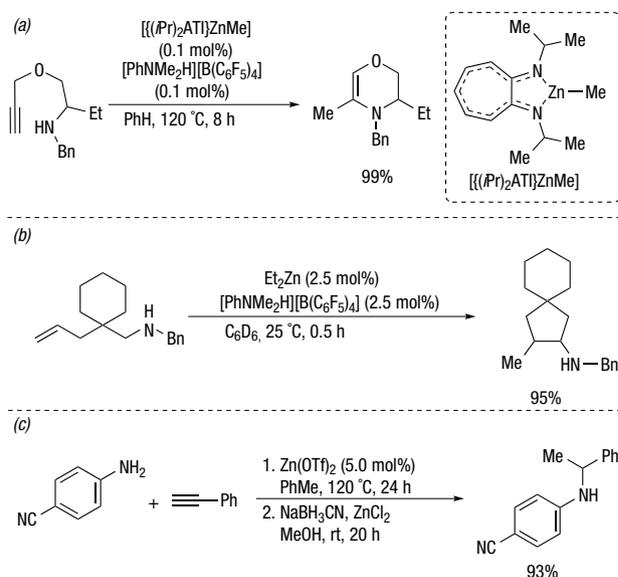


Esquema 6. Formación de enlaces C–B mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por zinc

REACCIÓN DE HIDROAMINACIÓN CATALIZADA POR ZINC

Las reacciones de hidroaminación de sustratos insaturados constituyen una forma eficaz y con total economía atómica para generar compuestos nitrogenados a partir de reactivos fácilmente accesibles. Este hecho, unido a la relevancia de los compuestos nitrogenados ha hecho que la hidroaminación de alquenos y alquinos se haya estudiado en profundidad. Esta importante transformación puede ser catalizada por diferentes metales. En general, los metales de transición de los grupos 3-4, particularmente los lantánidos, catalizan eficientemente el proceso. Sin embargo, su alta sensibilidad restringe su operatividad y limita su tolerancia con respecto a algunos grupos funcionales. Por otra parte, los metales o metaloides de los grupos 8-12 ofrecen una compatibilidad mayor, si bien, muchos de estos metales tienen precios elevados (metales preciosos) o presentan serios proble-

mas de toxicidad (Hg o Tl). En este contexto, la utilización de sales de zinc como catalizador aparece como una alternativa útil para resolver los problemas asociados con la utilización de otros metales.^[14] En 2005, los grupos de Blechert y Roesky describieron la primera hidroaminación de alquinos catalizada por un complejo de tipo troponimato de zinc en presencia de $[\text{PhNMe}_2\text{H}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$. Este sistema catalítico permite llevar a cabo la hidroaminación intramolecular de alquinos utilizando un 0.1 mol% de catalizador (Esquema 7, a).^[15] Posteriormente, se ha demostrado que otros complejos de zinc pueden promover la hidroaminación y se ha aplicado también a alquenos (Esquema 7, b) o procesos intermoleculares.^[15, 16] Entre estos estudios cabe destacar el del grupo de Beller, que describe la hidroaminación intermolecular de alquinos utilizando $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ como catalizador (Esquema 7, c).^[17]

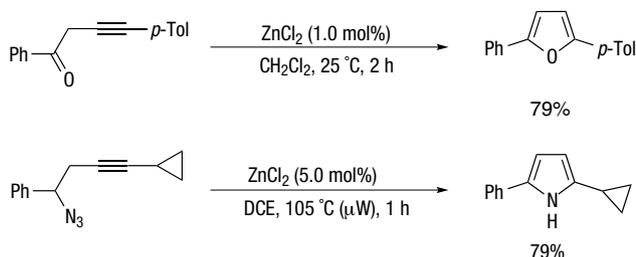


Esquema 7. Reacciones de hidroaminación catalizadas por zinc

ACTIVACIÓN ELECTRÓFILA DE ALQUINOS CATALIZADA POR ZINC

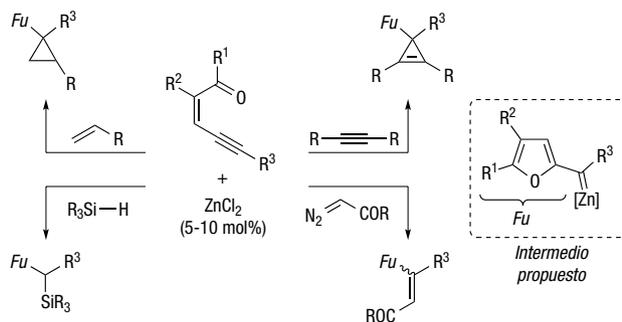
Estudios acerca del mecanismo de la reacción de hidroaminación indican que el proceso se inicia con la coordinación del zinc al alquino (o alqueno). Aunque la activación electrófila de alquinos con metales de transición está dominada por metales preciosos, principalmente oro y platino, el zinc se ha utilizado con éxito en algunos casos, permitiendo llevar a cabo transformaciones más ventajosas desde un punto de vista económico. Por ejemplo, pueden prepararse furanos mediante la ciclación de but-3-in-1-onas o pirroles por reacción de Schmidt con alquínidas utilizando simplemente ZnCl_2 como catalizador (Esquema 8).^[18]

La activación electrófila de alquinos con metales de transición permite generar intermedios de tipo metalcarbeno (o especies que reaccionan de manera análoga). Considerando la capacidad del zinc para activar alquinos,



Esquema 8. Reacciones que implican la activación electrófila de alquinos catalizadas por zinc

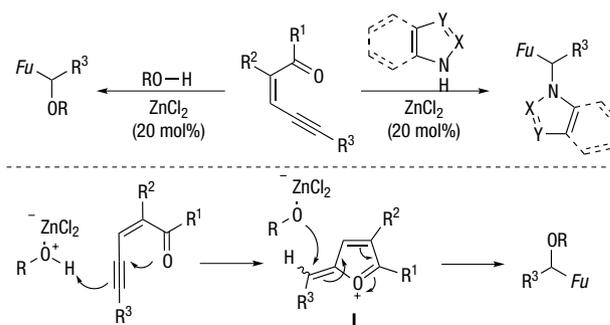
nuestro grupo de investigación se planteó la posibilidad de utilizar esta habilidad para generar *in-situ* carbenos de zinc de forma catalítica. Esta aproximación complementaría a metodologías más clásicas basadas la reacción de Simmons-Smith que requiere cantidades estequiométricas de Et_2Zn (según el protocolo más habitual descrito por Furukawa).^[19] El empleo de eninonas como alquinos permite generar de forma catalítica un intermedio 2-furilcarbeno de zinc de tipo Fischer a través de una ciclación 5-*exo-dig* (Esquema 9), que puede ser atrapado en el medio de reacción. Así, si la reacción se lleva a cabo en presencia de alquenos, se obtiene el correspondiente ciclopropano (Esquema 9).^[20-22] El intermedio generado de esta manera puede atraparse con otros reactivos como silanos, dando lugar al correspondiente producto de inserción en el enlace Si-H (Esquema 9).^[20] Estas dos transformaciones, siempre en presencia de cantidades estequiométricas de zinc, habían sido descritas previamente para carbenoides de zinc tipo Simmons-Smith que presentan una estructura haloalquilzinc ($\text{XCH}_2\text{-ZnX}$). Teniendo en cuenta la diferencia entre las estructuras propuestas, se estudiaron otros procesos típicos de complejos metal-carbeno que no tienen lugar cuando se genera el intermedio tipo Simmons-Smith. Este estudio ha permitido desarrollar la primera ciclopropenación de alquinos catalizada por zinc^[23] o el acoplamiento cruzado con diazocompuestos (Esquema 9).^[24] Es destacable el hecho de que todas estas reacciones pueden llevarse a cabo usando ZnCl_2 como catalizador.



Esquema 9. Generación catalítica de carbenos de zinc y algunas de sus aplicaciones sintéticas

Utilizando esta estrategia, además de la reacción de inserción en enlaces Si-H, se ha desarrollado una me-

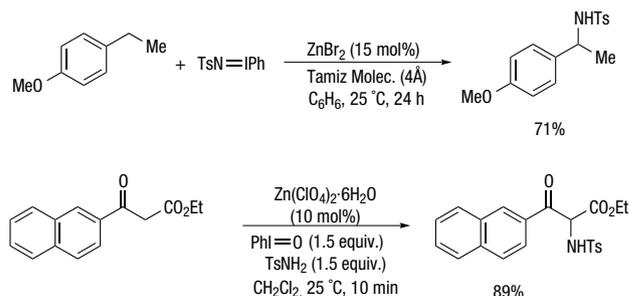
todología similar para la inserción en enlaces O-H de alcoholes y N-H de derivados de azoles (Esquema 10).^[25] Aunque estas transformaciones podrían tener lugar a través de un intermedio metal-carbeno, los estudios teóricos indican que la reacción transcurre por un camino con menor requerimiento energético. En concreto, el zinc se coordina al alcohol (o azol) de manera que hace más ácido su hidrógeno. En este caso, es el hidrógeno el que promueve la ciclación de la eninona generando el intermedio **I** y un alcóxido de zinc, que actúa como nucleófilo para dar lugar al producto final (Esquema 10). Este mecanismo de activación es análogo al de metaloenzimas de zinc implicadas en procesos de hidratación de CO_2 /deshidratación de HCO_3^- .



Esquema 10. Reacciones de inserción O-H/N-H catalizadas por zinc

FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C-H CATALIZADA POR ZINC

La funcionalización directa y selectiva de enlaces C-H a través de procesos catalizados por metales de transición representa en la actualidad uno de los campos de investigación más activos en síntesis orgánica. De nuevo, la utilidad del zinc para promover estas transformaciones se ha estudiado poco en comparación con otros metales. Recientemente, se han descrito interesantes procesos de aminación de enlaces C-H catalizados por sales de zinc.^[26] Así, pueden formarse enlaces C-N utilizando iminoiodinanos, aislados o generados *in-situ*, mediante la funcionalización de enlaces C-H relativamente activados como bencílicos, alílicos, terciarios o metilenos unidos a grupos atractores de densidad electrónica (Esquema 11).

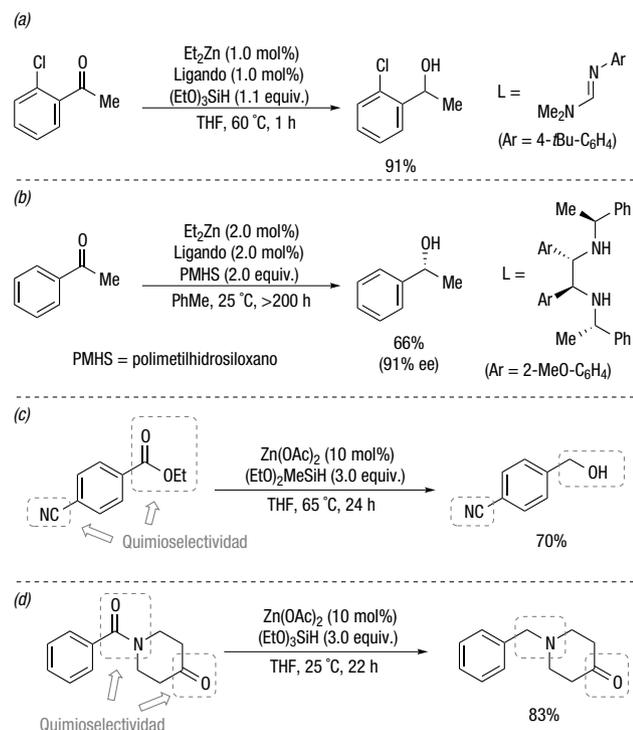


Esquema 11. Aminación de enlaces C-H catalizadas por zinc

REACCIONES DE OXIDACIÓN/REDUCCIÓN CATALIZADAS POR ZINC

Las reacciones redox tienen gran relevancia en síntesis orgánica ya que permiten la manipulación de grupos funcionales. Muchos métodos de oxidación o reducción de moléculas orgánicas están basados en el uso de complejos de metales de transición. Una de los principales motivos para su empleo radica en la capacidad de muchos de estos complejos para acceder a diferentes estados de oxidación en condiciones relativamente suaves. En el caso del zinc, su configuración electrónica proporciona una gran estabilidad redox, de manera que los complejos de $Zn^{(II)}$ son los más habituales, aunque se han descrito recientemente complejos de $Zn^{(I)}$. También se ha postulado mediante estudios teóricos la existencia de complejos de $Zn^{(III)}$ o $Zn^{(IV)}$, no obstante, no hay estudios experimentales que validen estas propuestas. Pese a sus propiedades desfavorables, diferentes complejos de zinc se han utilizado para reacciones redox.^[11b]

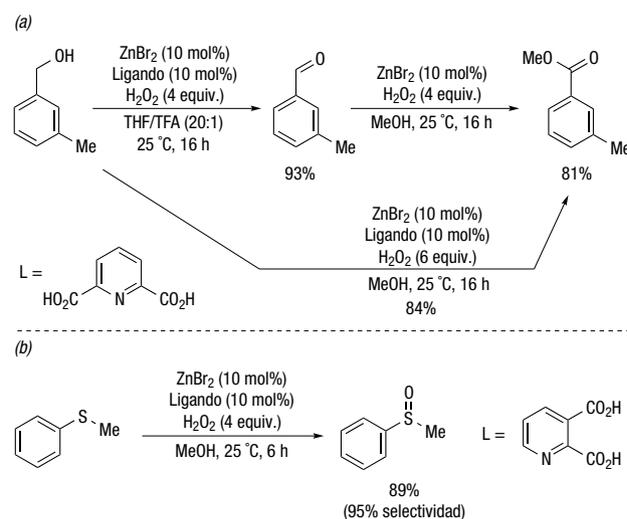
Los primeros estudios sobre reducción de compuestos orgánicos catalizada por zinc fueron realizados por Noyori^[27] y Mimoun,^[28] y se centraban en la reducción de aldehídos y cetonas utilizando silanos como agente reductor. Sobre la base de estos estudios pioneros se han desarrollado numerosas metodologías que permiten reducir selectivamente compuestos carbonílicos que contienen otros grupos funcionales con eficiencias destacables y utilizando sistemas catalíticos sencillos (Esquema 12, a).^[29] Por ejemplo, es posible utilizar PMHS (polimetilhidrosiloxano) como fuente económica, estable y segura de hidruro o la utilización de ligandos enantiopuros, generalmente con estructura de diamina, para reducciones asimétricas



Esquema 12. Reducción de compuestos carbonílicos catalizadas por zinc

(Esquema 12, b).^[30, 31] A pesar de estos avances, la eficiencia (TON, TOF) y enantioselectividad de los catalizadores de zinc dista aún de las alcanzadas por otros metales. El grupo de Beller ha estudiado la reducción de derivados de ácidos carboxílicos catalizada por zinc. De nuevo utilizando silanos como agente reductor y en condiciones de reacción suaves pueden obtenerse quimioselectivamente alcoholes^[32] y aminas^[33] a partir de ésteres y amidas, respectivamente (Esquema 12, c-d).

Las reacciones de oxidación catalizadas por zinc se han estudiado menos en comparación con las de reducción. Pese a ello, recientemente se han descrito interesantes procedimientos atractivos desde un punto de vista económico y con bajo impacto sobre el medioambiente que utilizan $ZnBr_2$ como catalizador y oxidantes como el H_2O_2 o, simplemente, oxígeno molecular. El grupo de Wu describió la conversión de alcoholes primarios en los correspondientes aldehídos o ésteres en función de las condiciones de reacción (Esquema 13, a).^[34] Estas metodologías se han aplicado a otras funcionalidades como los sulfuros, que pueden ser oxidados con alta selectividad a sulfóxidos (Esquema 13, b).^[35, 36]

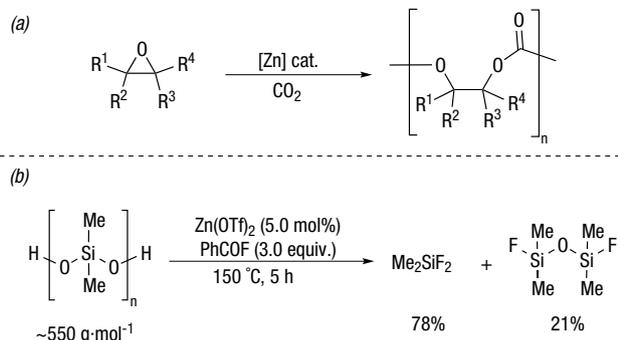


Esquema 13. Reacciones de oxidación catalizadas por zinc

QUÍMICA DE POLÍMEROS Y CATÁLISIS CON ZINC

Una de las áreas más interesantes de la catálisis con zinc, sobre todo con respecto a su potencial aplicación en la industria, es la utilización de CO_2 como fragmento C1 para producir polímeros de alto valor añadido. En este sentido, varios grupos de investigación han utilizado la capacidad de diferentes complejos de zinc para promover la formación de diferentes policarbonatos utilizando materiales de partida fácilmente accesibles como el CO_2 y epóxidos (Esquema 14, a).^[37] Aunque menos estudiadas, las reacciones de despolimerización comienzan a adquirir importancia teniendo en cuenta la problemática que supone la gran cantidad de residuos generados cuando los polímeros han

llegado al final de su vida útil. En este contexto, adquiere relevancia el desarrollo de procesos que permitan la degradación de estos polímeros de manera limpia y regenerando monómeros o precursores susceptibles de una nueva polimerización. El grupo de Enthaler ha descrito un protocolo basado en el uso de $Zn(OTf)_2$ como catalizador que permite la degradación de polisiloxanos en difluorodimetilsilano y 1,3-difluoro-1,1,3,3-tetrametildisiloxano, compuestos de bajo peso molecular que pueden reutilizarse para fabricar nuevos polímeros (Esquema 14, b).^[38]



Esquema 14. Reacciones de polimerización (a) y despolimerización (b) catalizadas por zinc

CONCLUSIONES

Aunque las sales o complejos de zinc no suelen considerarse como una herramienta habitual para la síntesis orgánica, en este artículo se han resumido varias de sus aplicaciones más destacadas, desde química redox hasta procesos de polimerización o utilización de CO_2 . Aspectos como la eficiencia en términos TON/TOF o el conocimiento más profundo de aspectos relacionados con los mecanismos deben todavía mejorarse para poder competir con otros metales. Sin embargo, merece destacarse el hecho de que muchos procesos implican la utilización de sales de zinc baratas y de baja toxicidad, que en muchos casos no requieren la utilización de ligandos costosos. Estos factores suponen una ventaja con respecto a la mayoría de los metales de transición, bien desde un punto de vista económico o por su impacto ambiental. Por esto, es previsible un mayor desarrollo de la catálisis con zinc en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Revisiones recientes sobre el zinc en catálisis: a) X.-F. Wu, H. Neumann, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3141. b) X.-F. Wu, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2502. c) S. Enthaler, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 150. e) S. Enthaler, X.-F. Wu, (Eds.), *Zinc Catalysis: Applications in Organic Synthesis*, **2015**, Wiley-VCH, Weinheim.
- [2] a) K. Irie, K.-i. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1366. b) M. Nakagawa, H. Nakao, K.-i. Watanabe, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 391.
- [3] Ejemplos seleccionados: a) B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003. b) B. M. Trost, H. Ito, E. R. Silcoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367. c) N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Ohshima, T. Suzuki, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466. d) N. Kumagai, S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Harada, S. Okada, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169.
- [4] B. M. Trost, M. U. Frederiksen, J. P. N. Papillon, P. E. Harrington, S. Shin, B. T. Shireman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666.
- [5] Ejemplos seleccionados: a) T. Darbre, M. Machuqueiro, *Chem. Commun.* **2003**, 1090. b) J. Mlynarski, J. Jankowska, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 521. c) J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1041.
- [6] a) J. Kofoed, M. Machuqueiro, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Chem. Commun.* **2004**, 1540. b) J. Kofoed, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1850.
- [7] Ejemplos seleccionados: a) S. Harada, N. Kumagai, T. Kinoshita, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2582. b) S.-F. Lu, D.-M., Du, J. Xu, S.-W. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418. c) B. M. Trost, J. Hitce, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572.
- [8] Ejemplos seleccionados: a) a) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861. b) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881.
- [9] Ejemplos seleccionados: a) B. M. Trost, L. R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338. b) T. Yoshida, H. Morimoto, N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3470.
- [10] a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245. Para una revisión, véase: b) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373.
- [11] N. Chinkov, A. Warm, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2957.
- [12] a) C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451. b) G. J. Brand, C. Studte, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4668. Véase también: c) M. Yasuda, S. Tsuji, Y. Shigeyoshi, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7440.
- [13] a) Y. Nagashima, R. Takita, K. Yoshida, K. Hirano, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18730. b) S.-K. Bose, K. Fucke, L. Liu, P. G. Steel, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1799. c) S.-K. Bose, T. B. Marder, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4562.
- [14] Estudios preliminares de la hidroaminación de alquinos promovida por catalizadores de zinc: a) T. E. Müller, M. Grosche, E. Herdtweck, A.-K. Pleier, E. Walter, Y.-K. Yan, *Organometallics*, **2000**, *19*, 170. b) V. Neff, T. E. Müller, J. A. Lercher, *Chem. Commun.* **2002**, 906.
- [15] a) A. Zulus, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Löhnwitz, J.-S. Herrmann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7794. Otros ejemplos seleccionados: b) M. Dochnahl, J.-W. Pissarek, S. Blechert, K. Löhnwitz, P. W. Roesky, *Chem. Commun.* **2006**, 3405. c) A. Lühl, H.-P. Nayek, S. Blechert, P. W. Roesky, *Chem. Commun.* **2011**, 8280.
- [16] J.-W. Pissarek, D. Schlesiger, P. W. Roesky, S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2081.
- [17] Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 333.
- [18] a) A. Sniady, A. Durham, M. S. Morreale, K. A. Wheeler, R. Dembinski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1175. b) A. Sniady, A. Durham, M. S. Morreale, A. Marcinek, S. Szafert, T. Lis, K. R. Brzezinska, T. R.; Iwasaki, T. Ohshima, K. Mashima, R. Dembinski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5881. c) P. Wyrebek, A. Sniady, N. Bewick, Y. Li, A. Mikus, K. A. Wheeler, R. Dembinski, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1268.

- [19] J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 3353.
- [20] R. Vicente, J. González, L. Riesgo, J. González, L. A. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8063.
- [21] El uso únicamente de fenildiazometano como fuente de carbeno de zinc en procesos catalíticos se ha descrito recientemente: É. Lévesque, S. R. Goudreau, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1490.
- [22] Ejemplos seleccionados sobre la activación electrófila de alquinos promovida por zinc: a) T. Sugiishi, H. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2504. b) Y. Han, L. Zhu, Y. Gao, C.-S. Lee, *Org. Lett.* **2011**, 13, 588. c) T. P. Lebold, A. B. Leduc, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3770. d) M.-Y. Lin, A. Das, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9340. e) J. Kuang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1786.
- [23] M. J. González, L. A. López, R. Vicente, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5780.
- [24] J. González, L. A. López, R. Vicente, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8536.
- [25] J. González, J. González, C. Pérez-Calleja, L. A. López, R. Vicente, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5853.
- [26] a) B. Kalita, A. A. Lamar, K. M. Nicholas, *Chem. Commun.* **2008**, 4291. b) J. Yu, S.-S. Liu, J. Cui, X.-S. Hou, C. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 832.
- [27] a) T. Ohkuma, S. Hashiguchi, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 217
- [28] a) H. Mimoun, J. Y. De Saint Laumer, L. Giannini, R. Scopelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6158. b) H. Mimoun, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2582.
- [29] a) N. A. Marinos, S. Enthaler, M. Driess, *ChemCatChem* **2010**, 2, 846. b) S. Enthaler, K. Schröder, S. Inoue, B. Eckardt, K. Junge, M. Beller, M. Driess, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4893.
- [30] V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2837.
- [31] Otros ejemplos seleccionados: a) M. Locatelli, P. G. Cozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4928. b) V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 289. c) M. Bandini, M. Melucci, F. Piccinelli, R. Sinisi, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.* **2007**, 4519.
- [32] S. Das, K. Möller, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7414.
- [33] a) S. Das, D. Addis, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1770. b) S. Das, D. Addis, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12186.
- [34] a) X.-F. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3397. b) X.-F. Wu, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8912.
- [35] X.-F. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4328.
- [36] Para reacciones de oxidación de enlaces C-H (bencílicos o en posición α a éteres), véase: a) Z.-Z. Song, J.-L. Gong, M. Zhang, X.-F. Wu, *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 214. b) X.-F. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6123.
- [37] Ejemplos seleccionados: a) M. R. Kember, P. D. Knight, P. T. Reung, C. K. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 931. b) G. A. Luinstra, G. R. Haas, F. Molnar, V. Bernhart, R. Eberhardt, B. Rieger, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6298. c) D. R. Moore, M. Cheng, E. B. Lobkovsky, G. W. Coates, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2599. d) C. M. Byrne, S. D. Allen, E. B. Lobkovsky, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11404. e) M. W. Lehenmeier, C. Bruckmeier, S. Klaus, J. E. Dengler, P. Deglmann, A.-K. Ott, B. Rieger, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8858. f) S. Klaus, M. W. Lehenmeier, E. Herdtweck, P. Deglmann, A.-K. Ott, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13151.
- [38] a) S. Enthaler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2716. Véase también: b) S. Enthaler, M. Weidauer, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1910.

