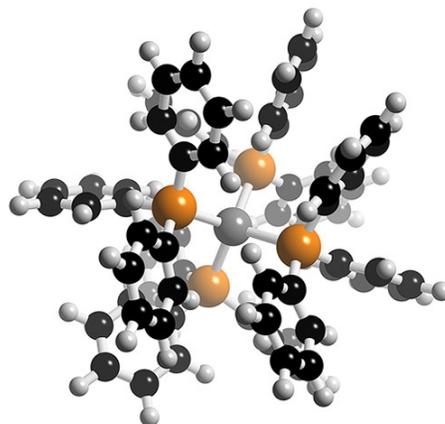


El premio NOBEL de QUÍMICA de 2010

Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio



Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Este complejo de Pd está formado por 4 ligandos voluminosos que se desprenden en disolución permitiendo que el Pd establezca nuevos enlaces y pueda catalizar diversas reacciones (<http://www.3dchem.com>).

El premio Nobel en Química de este año ha sido otorgado a los investigadores Richard Heck (EE.UU.), Ei-ichi Negishi (EE.UU.) y Akira Suzuki (Japón), por sus valiosos aportes en el desarrollo de un tipo específico de reacciones para la formación de enlaces carbono-carbono: “Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio”. La creciente demanda de nuevas sustancias para el desarrollo de medicamentos, materiales y/o compuestos biológicamente activos ha hecho de este descubrimiento una importante herramienta para los químicos, dándoles la capacidad de atender estas necesidades con la creación de moléculas complejas de utilidad industrial.

Graciela Arismendi Romero*

Las reacciones catalizadas por metales de transición han jugado un papel importante en la Química desde mediados del siglo XX. Sin embargo, su papel no era clave hasta que aparecieron las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, las cuales iniciaron una verdadera revolución en la industria a finales de la década de 1970. El principio del acoplamiento cruzado catalizado por paladio es que dos moléculas son unidas al paladio a través de la formación de enlaces carbono-metal. En el siguiente paso, estos átomos de carbono se unen entre sí y permiten la formación de un nuevo enlace simple carbono-carbono, hasta entonces difícil de conseguir.

Todo comenzó en 1968 cuando Richard Heck, quien entonces se encontraba trabajando en el laboratorio de investigación de la compañía Hercules Inc., en Wilmington (EE.UU.), reportó una serie de estudios en los que un grupo de haluros de metil y fenilpaladio eran adicionados a olefinas. Heck sabía que este tipo de compuestos organometálicos de paladio eran muy reactivos frente a olefinas y su manejo era complicado, así que ideó una manera de conseguirlos como intermediarios de reacción al añadir cantidades catalíticas de una sal de paladio a una disolución de un compuesto organometálico de mercurio, mu-

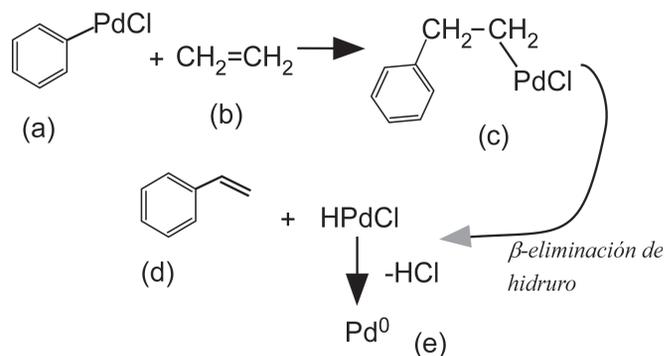


Figura 1. Reacción de Heck para la formación de estireno. (a) Cloruro de fenilpaladio, (b) vinilo (eteno), (c) compuesto intermediario, (d) estireno, (e) resto de productos de reacción

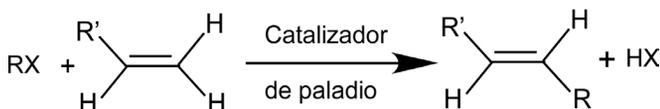
cho más estable y menos reactivo. De este modo, se controlaba la reactividad del compuesto organometálico de paladio que pasaba a comportarse como el verdadero promotor de la reacción. Este importante descubrimiento tuvo su mejor aplicación en la adición de cloruro de fenilpaladio a etileno, a partir de la cual se obtuvo estireno (componente fundamental del poliestireno) con un rendimiento bastante alto (figura 1).

Heck había descubierto una manera muy eficiente para la arilación (o alquilación) de una olefina, la cual se convertiría en una de las más importantes para la creación de enlaces simples carbono-carbono. Pero aún faltaba mejorar el proceso. Como puede observarse en la figura 1, al final de la reacción se forma Pd(0), de lo que se deduce que ésta no es catalítica en

* Graciela Arismendi es estudiante de la maestría de Química en la PUCP. Es licenciada en Química y trabaja como supervisora de control de calidad en la compañía BASF Construction Chemicals Perú S.A. (e-mail: graciela.arismendi@basf.com)

su totalidad. Por eso, Heck incorporaría posteriormente el uso de CuCl_2 como reoxidante del $\text{Pd}(0)$, haciendo que la reacción fuera catalítica.

En 1972, Heck realizó una modificación importante a su reacción e incrementó así su utilidad en la síntesis orgánica. En esta nueva versión, el compuesto organometálico RPdX (R = arilo, vinilo, etc.; X = haluro) es generado a partir de un haluro orgánico, RX , y $\text{Pd}(0)$ en una llamada adición oxidativa (véase el esquema 1 del cuadro "los detalles").¹ La reacción de Heck se muestra de forma esquemática en la ecuación 1, debajo:



Ecuación 1. Forma esquemática de la reacción de Heck.

R = arilo, vinilo, alquilo; X = haluro, triflato, etc.

A partir del desarrollo de la reacción de Heck, se pusieron en marcha diversas otras reacciones de acoplamiento, en las que se emplearon reactivos de Grignard, haluros orgánicos, sales de cobalto, níquel y hierro en cantidades catalíticas y también compuestos de litio. Sin embargo, estas reacciones pusieron en evidencia un inconveniente importante de las mismas: baja quimioselectividad. Es decir, el mecanismo no podía ser utilizado con ciertos grupos funcionales orgánicos.

En 1976 Ei-chi Negishi, quien entonces trabajaba en la Universidad de Siracusa, en Estados Unidos, inició una serie de estudios para explorar otras especies organometálicas con mayor quimioselectividad en los acoplamientos con haluros orgánicos catalizados por paladio.

En sus primeros estudios, Negishi empleó compuestos orgánicos de zirconio o aluminio como pares de acoplamiento. Los resultados positivos que se obtuvieron lo estimularon a probar especies organometálicas cada vez menos reactivas. El progreso vino en 1977, cuando Negishi introdujo compuestos organometálicos de zinc como par nucleofílico en el acoplamiento cruzado.² Los compuestos organometálicos de zinc dieron rendimientos superiores, comparados con otros compuestos organometálicos. Más aún, el acoplamiento se daba en condiciones normales de reacción y era altamente selectivo, lo que permitió el uso de un amplio conjunto de grupos funcionales (contrario a lo observado con otros reactivos). La ecuación 2 muestra el esquema general de la reacción de Negishi.



Ecuación 2. Esquema general de la Reacción de Negishi.

R = radical arilo, alqueno, alquino o acilo; R' = radical arilo, heteroarilo o alilo; X = haluro o triflato. En esta reacción M implica un haluro metálico, principalmente de zinc: ZnY ($\text{Y}=\text{Cl}, \text{Br}$).



Piezas de poliestireno. Este material se ha vuelto imprescindible hoy en día. El monómero principal de este polímero es el estireno. El uso de un catalizador de paladio fue lo que permitió al Premio Nobel de Química Richard Heck obtener este monómero con alto rendimiento. Aunque en la actualidad el estireno no se fabrica por el método de Heck, su descubrimiento abrió la posibilidad de preparación de muchos otros compuestos químicos tan importantes, o más, que el propio estireno.

La utilidad sintética de la reacción de Negishi se vio reforzada con las variaciones que realizaron otros investigadores con lo cual se amplió el alcance de los derivados oligofuncionales de zinc.

En 1978, Negishi también notó que un compuesto de alquilborano se acopló con un haluro orgánico en presencia de paladio, pero no continuó con el uso de estos compuestos organoborados. Sería más bien Akira Suzuki quien seguiría esa línea, que enseguida se demostraría que era la acertada.

Así, en 1979, Suzuki y colaboradores, que entonces trabajaban en la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Hokkaido, en Japón, reportaron en dos artículos que unos determinados compuestos orgánicos de boro, en presencia de una base, podían ser usados como par de acoplamiento con haluros de arilo o de vinilo (Figura 2)³. La activación de la base del compuesto organoborado por el compuesto de paladio facilita la transferencia del grupo orgánico desde el boro hacia el paladio

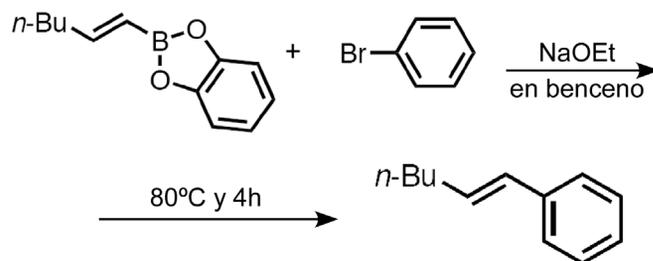


Figura 2. Esta reacción es uno de los primeros ejemplos de la Reacción de Suzuki, propuesta inicialmente en 1979.

¹ R. F. Heck y J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

² E.-I. Negishi, A. O. King, y N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.

³ N. Miyaura, K. Yamada, and A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437, y N. Miyaura and A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-7.

(proceso al cual se lo conoce como transmetalación). La reacción fue extendida más tarde para incluir también acoplamientos con grupos alquilo, tal como se indica en el esquema general 3.



Ecuación 3. Reacción de Suzuki empleando compuestos de boro. R y R' = arilo, vinilo, alquilo; X = haluro, triflato; Y = OH, OR.

La gran estabilidad y la naturaleza nucleofílica débil de los compuestos organoborados le han proporcionado una gran versatilidad a esta reacción. Entre las ventajas que presenta, encontramos que esta reacción tolera una amplia variedad de grupos funcionales, es altamente quimioselectiva, puede ser llevada a cabo bajo condiciones normales y en medio acuoso con el uso de microondas y, finalmente, usa compuestos de boro, que son compuestos generalmente poco tóxicos, lo cual le ha brindado una gran popularidad en la industria farmacéutica.

Los mecanismos de las reacciones de Negishi y Suzuki son parecidos al de la reacción de Heck. El primer paso, de hecho, es idéntico (véase el cuadro "Los detalles", de la página 20, más adelante).

Importancia e impacto de los descubrimientos

Las reacciones de acoplamiento cruzado descubiertas por los investigadores galardonados con el Premio Nobel de Química han sido aplicadas en la síntesis de un sinnúmero de estructuras moleculares complejas, productos naturales y compuestos biológicamente activos. Veamos algunos de estos ejemplos.

Síntesis de medicamentos a pequeña escala

El primer ejemplo de este grupo lo podemos apreciar en la síntesis de Taxol® (Figura 3a), un importante agente antitumoral de nuestros tiempos, también conocido como paclitaxel, s u nombre genérico. Otro ejemplo se presenta en la síntesis de morfina (figura 3b), donde un acoplamiento intramolecular tipo Heck provee el esqueleto, que después es transformado en morfina en pocos pasos.

El acoplamiento de Negishi fue empleado en la síntesis de un antiviral natural: el henoxazol A (Figura 3c); mientras que la reacción de Suzuki fue empleada en la síntesis del alcaloide antiviral bromoindol dragmacidina F.

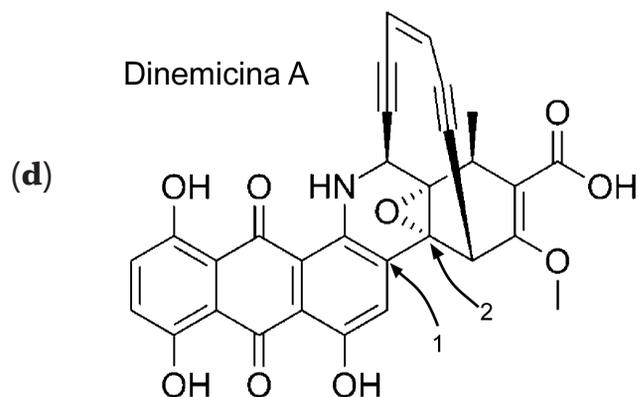
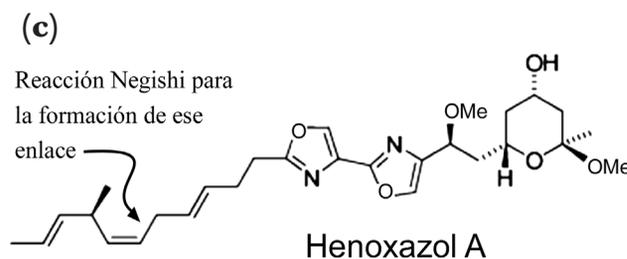
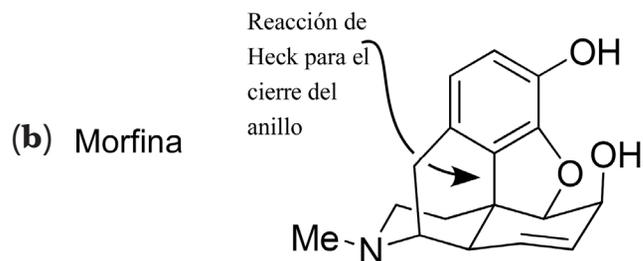
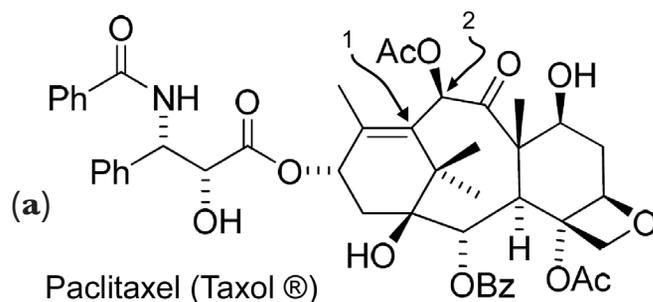


Figura 3. Vistas esquemáticas de las moléculas de (a) Paclitaxel (Taxol®), (b) morfina, (c) Henoxazol A y (d) Dinemicina A. En la molécula de paclitaxel los números 1 y 2 indican los carbonos unidos siguiendo la reacción de Heck, mientras que en la dinemicina A la reacción aplicada para unir esos dos carbonos en los pasos iniciales fue la de Negishi.

La reacción de Suzuki también se encuentra involucrada en una eficiente síntesis de otro potente agente antitumoral, que también tiene su origen en compuestos naturales: la (+)-dinemicina A (figura 3d).

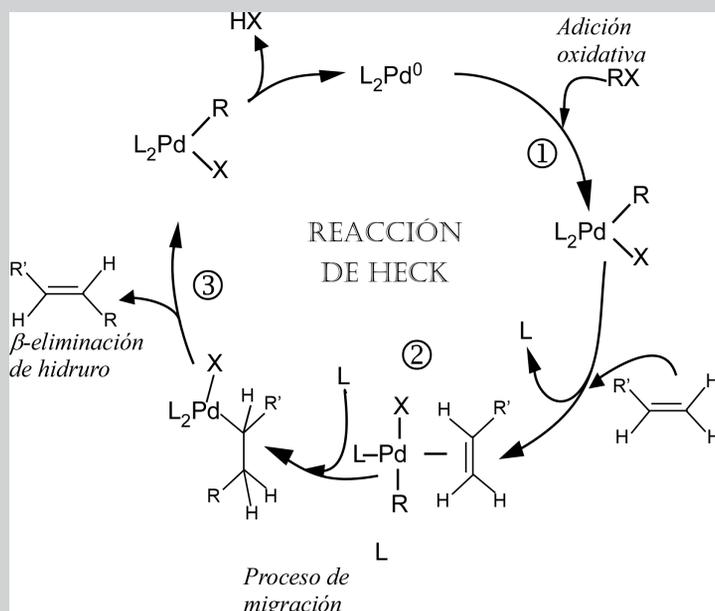
Premio Nobel de Química 2010: Los detalles

En este cuadro se muestran algunos detalles de los mecanismos de reacción de las reacciones de Heck, Negishi y Suzuki. Como se puede observar, solo se detallan dos ciclos de reacción en los cuales los compuestos de platino actúan como catalizadores. Esto es debido a que los mecanismos de reacción de Negishi y Suzuki son esencialmente los mismos y difieren únicamente en el compuesto organometálico (MR) empleado (un haluro de zinc en el primero y un compuesto organoborado en el segundo).

Reacción de Heck

El primer paso de esta reacción consiste en la reacción del compuesto organometálico de paladio, L_nPd^0 (L son los ligandos unidos al paladio -véase debajo algunos ejemplos-), con el haluro orgánico RX en un proceso que se conoce como adición oxidativa. En esta reacción el estado de oxidación del Pd cambia formalmente de Pd(0) a Pd(II), con la formación del compuesto $RPdX$. En este proceso se forma un nuevo enlace paladio-carbono.

En el siguiente paso (2), la olefina coordina al paladio y junto con el grupo R se unen al metal, pudiendo reaccionar uno con el otro. Como tercer paso (3), el grupo R sobre el Pd migra hacia uno de los carbonos de la olefina coordinada y el paladio pasa hacia el otro carbono de la olefina. Este proceso es conocido como inserción migratoria y es el que genera el enlace carbono-carbono. Finalmente, la liberación del grupo orgánico ocurre por medio de la β -eliminación de hidruro el cual forma la nueva olefina en la que el grupo R del haluro orgánico RX ha reemplazado a un átomo de hidrógeno. En este paso, se forma una especie intermedia de vida corta, $HPdX$, la que pierde HX (5) para regenerar al Pd(0). Las especies de Pd(0) formadas están listas para entrar en otro ciclo catalítico.

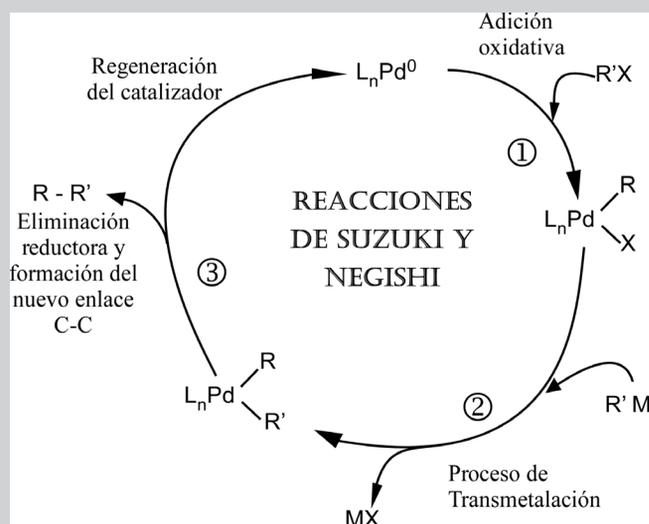


En este paso, se forma una especie intermedia de vida corta, $HPdX$, la que pierde HX (5) para regenerar al Pd(0). Las especies de Pd(0) formadas están listas para entrar en otro ciclo catalítico.

Mecanismo de la reacción de Suzuki y de Negishi

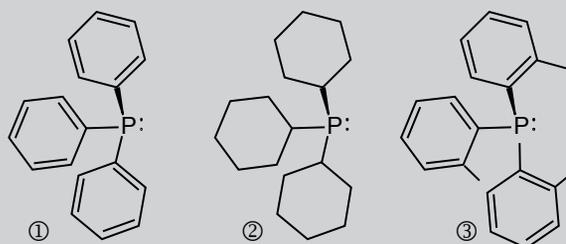
El mecanismo de ambas reacciones es básicamente el mismo. La principal diferencia radica en el tipo de compuesto MR usado: en la reacción de Suzuki se usa un compuesto organoborado mientras que en la reacción de Negishi se usa un compuesto organometálico de zinc.

Si nos fijamos en el esquema mostrado a la derecha, vemos que el paso (1) consiste en una adición oxidativa de $R'X$ a Pd(0) para dar un compuesto organometálico de paladio. En el segundo paso, (2), el grupo orgánico (R) es transferido al paladio en un proceso llamado transmetalación. De esta manera, los dos grupos orgánicos son acoplados al mismo átomo de paladio a través de enlaces carbono-paladio. En el último paso, (3), los grupos R y R' se acoplan uno con el otro para dar un nuevo enlace simple carbono-carbono y el compuesto R-R' es liberado del paladio. En este proceso, el Pd(II) es reducido a Pd(0) y, por lo tanto, el paso final es llamado eliminación reductiva.



Los ligandos en los complejos de paladio

Una gran parte de las reacciones hasta ahora mencionadas usan ligandos voluminosos que actúan de dadores de densidad electrónica al paladio. Entre ellos, destacan algunas fosfinas como las mostradas. (1) trifenilfosfina; (2) triciclohexilfosfina; (3) tri o-toluilfosfina.



Síntesis de sustancias a escala industrial

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio también son adecuadas para llevarse a cabo a gran escala, por lo que la reacción de Heck ha sido empleada para un sinnúmero de estas aplicaciones industriales. Varios de estos procesos son ejecutados en una escala de varias toneladas al año. El herbicida Prosulfuron® es producido a gran escala en un proceso desarrollado por Ciba-Geigy (figura 4). El paso clave es la reacción de Heck, en la cual la sal de diazonio genera arilpaladio como intermediario, el cual se acopla con la olefina.

La droga antiinflamatoria naproxeno (Albermarle, Hoechst AG, 1994) y la droga asmática Singular (Merck, 1993) son otros ejemplos de la manufactura industrial de fármacos por medio de la reacción de Heck.

Otros compuestos

Aunque la mayor trascendencia de las reacciones descritas ha sido en el campo de la medicina, estas reacciones también han tenido una gran repercusión en los campos de la agricultura, materiales de alta tecnología y la investigación académica. Incluso han servido para reproducir compuestos exóticos naturales como las pumiliotoxinas (la pumiliotoxina A se muestra en la figura 4) unas sustancias tóxicas que se encuentran en las “ranas de dardo” o “ranas de punta de flecha”, naturales de Centro- y Sudamérica, usadas por los nativos de la región para impregnar las puntas de sus flechas de caza. En de-



Reacción de Heck para la formación de ese enlace

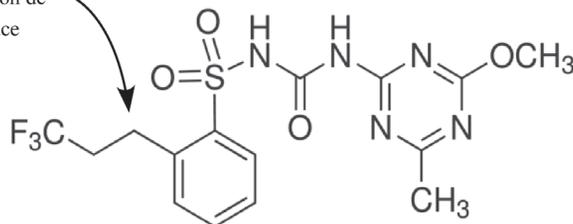


Figura 4. Prosulfuron®. El prosulfurón es un potente herbicida Patentado por la corporación Ciba-Geigy [actual Syngenta, y anteriormente Novartis] en 1994 con el número EP584043.

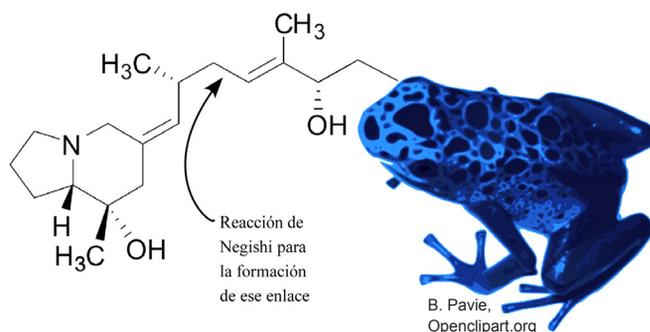


Figura 5. Pumiliotoxina A. Esta sustancia tóxica se encuentra de forma natural en las ranas de la familia de los dendrobátidos, como es el caso de la Dendrobates azureus que se muestra. Estas ranas son naturales de Centro- y Sudamérica.

finitiva, estas reacciones son de las pocas que han contribuido en gran magnitud con el desarrollo científico en beneficio de la sociedad.

Bibliografía esencial:

The Nobel Prize in Chemistry 2010 en la página web oficial de la Fundación Nobel. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/

Heck, Richard F.: “Cobalt and Palladium Reagents in Organic Synthesis: The Beginning” *Synlett*, 2006, 18, 2855. (Artículo de acceso gratuito).

Si le interesa la química organometálica en la Biblioteca de la PUCP hay disponibles algunos libros que puede que le interesen:

Crabtree, Robert H.: “*The organometallic chemistry of the transition metals*” 4ª ed., John Wiley & Sons: Hoboken (NJ) 2005.

Elschenbroich, Christoph: “*Organometallics*”, 3ª ed. (extendida) Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

Powell, Paul: “*Principles of organometallic chemistry*” 2ª ed. Chapman and Hall: London, 1988.

Los artículos clave de los ganadores del Nobel:

Richard F. Heck: “Acylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by Group VIII metal derivatives”. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90* (20), pp 5518–5526

E.I. Negishi, A. O. King, N. Okukado: “Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzyl-zinc derivatives with aryl halides”. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42* (10), pp 1821–1823.

N. Miyaura, K. Yamada, and A. Suzuki: “A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides” *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.

N. Miyaura y A. Suzuki: “Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst” *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-867.