

El Premio Nobel de Química 2010 a la Química Organometálica del Paladio

Antonio M. Echavarren

Resumen: Este año se ha concedido el Premio Nobel de Química a Richard F. Heck, Ei-Chi Negishi y Akira Suzuki por el desarrollo de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio. Esta poderosa herramienta sintética ha permitido ampliar las posibilidades de los químicos para crear nuevas estructuras. En la actualidad, las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio se usan en investigación a nivel mundial, y en las industrias farmacéutica y electrónica.

Palabras clave: Premio Nobel de Química, química organometálica, síntesis orgánica, reacciones de acoplamiento, paladio.

Abstract: This year's Nobel Prize in Chemistry has been awarded to Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi and Akira Suzuki for the development of palladium-catalyzed cross coupling reactions. This chemical tool has vastly improved the possibilities for chemists to create sophisticated structures. Palladium-catalyzed cross coupling reactions are used in research worldwide, as well as in pharmaceutical and electronics industry.

Keywords: Chemistry Nobel Prize, organometallic chemistry, organic synthesis, cross coupling reactions, palladium.

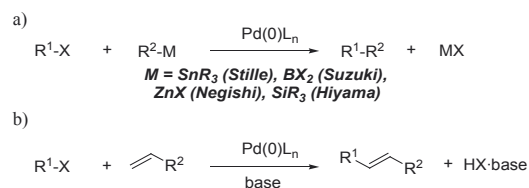
El comité Nobel ha concedido este año el premio en química a Richard Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por el desarrollo de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio (Figura 1, Esquema 1). Como en los premios recientes a Knowles, Noyori y Sharpless en 2001, por sus contribuciones en síntesis asimétrica, y a Chauvin, Grubbs y Schrock en 2005 por el desarrollo de la metátesis como método de síntesis orgánica, el de 2010 vuelve a reconocer el papel central de la química organometálica y la síntesis orgánica en nuestra ciencia. Aunque se trata de un premio muy esperado, no ha dejado de ser una grata sorpresa el que se vuelva a conceder a la “química-química”, y no a áreas tan fronterizas que a veces resulta difícil reconocer como propias.

Es difícil exagerar el impacto que han tenido las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio en la práctica de la síntesis orgánica en laboratorios de investigación y, de una manera muy particular, en la industria.^[1,2] Junto con la química de π -alil-paladio (reacciones Tsuji-Trost),^[3] las reacciones de acoplamiento han convertido al paladio en el metal de transición más útil en síntesis orgánica.

Curiosamente, existe una conexión entre este premio y el Nobel de 1979 a Herbert C. Brown (Purdue University, West Lafayette, Indiana) por el desarrollo de la reacción de



Figura 1. Richard Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki galardonados con el premio Nobel de Química 2010.



Esquema 1. Diferencias y analogías entre (a) las reacciones de acoplamiento cruzado y (b) la reacción de alquienilación (reacción de Heck).

hidroboración. Negishi, nacido en Japón, ha desarrollado casi toda su carrera en la Purdue University, donde comenzó trabajando como postdoc en el grupo de Brown. Suzuki, de la Hokkaido University en Sapporo, fue también postdoc de Brown en la Purdue University.

Los que jugamos algún pequeño papel en toda esta historia fuimos testigos del profundo cambio que se produjo en esos años en la manera de entender la síntesis orgánica. Poco a poco, a la vez que un mayor número de transformaciones organometálicas se iban incorporando al repertorio de los procedimientos sintéticos, las fronteras entre química inorgánica y orgánica acabaron por perder su significado.

Los fundamentos de las reacciones de alquienilación de haluros de arilo, heteroarilo y alquienilo quedaron bien definidos por Heck por el trabajo fundamental desarrollado, no en un laboratorio universitario, sino en una compañía de productos químicos (Hercules Corporation, Wilmington,



Antonio M.
Echavarren

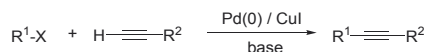
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)
Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona
C-e: aechavarren@iciq.es

Recibido: 08/11/2010. Aceptado: 11/11/2010.

Delaware). La manera en que Heck comunicó por primera vez sus resultados en el año 1968 es también sorprendente y única en química orgánica y organometálica, ya que publicó siete artículos completos consecutivos en *J. Am. Chem. Soc.*^[4] como único autor. La publicación de estos trabajos contribuyó a que fuese contratado en 1971 por la Universidad de Delaware, Newark, donde permaneció hasta retirarse tempranamente a los 59 años. En 1982, Heck publicó todos los ejemplos conocidos de su reacción en un capítulo de la serie *Organic Reactions*.^[5,6]

A pesar de que en esos trabajos pioneros de Heck ya quedaba patente el interés sintético de la reacción de alquencilación, éstos no produjeron un impacto inmediato en la práctica de los químicos de síntesis, probablemente debido a que las reacciones organometálicas resultaban entonces difíciles de interpretar para la mayor parte de los químicos orgánicos. Fue en la década de los ochenta cuando se empezó a comprender el potencial real de esta reacción, que se acabó convirtiendo en una de las herramientas favoritas para la construcción de moléculas complejas.^[7,8]

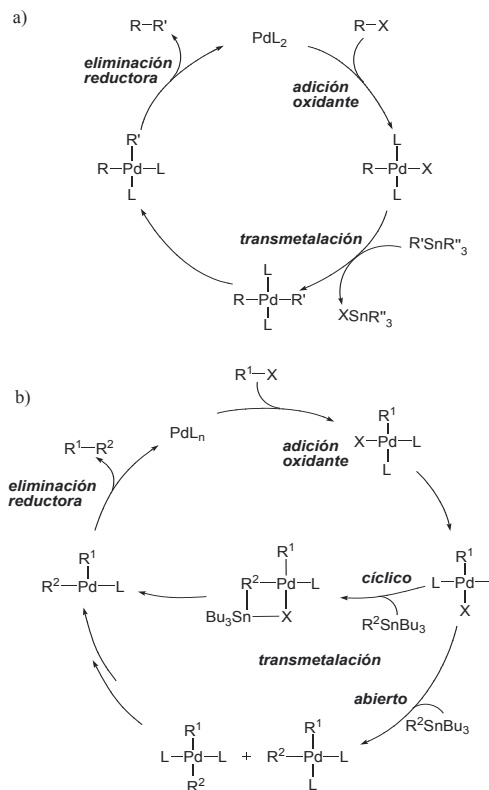
La invención del acoplamiento cruzado de haluros de arilo y alqueno con reactivos organometálicos nucleófilos tiene su origen en los trabajos de Kharasch,^[9] y más tarde, en los de Kochi,^[10] Kumada, Tamao,^[11] Corriu,^[12] y Sonogashira,^[13] entre otros. Los grupos de Cassar^[14] y Heck^[15] publicaron en 1975, a la vez que Sonogashira, versiones muy parecidas del mismo acoplamiento (Esquema 2).^[16]



Esquema 2. Reacción de acoplamiento de Sonogashira.

Las primeras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos Pd-fosfina son de los años 1975–1976,^[17,18] aunque los trabajos que finalmente captaron la atención de los químicos orgánicos se publicaron al final de la década de los setenta y al comienzo de los ochenta. A este desarrollo contribuyó de forma destacada John K. Stille en la Colorado State University con una serie de trabajos sobre el acoplamiento de organoestannanos en los que no sólo se proponía un primer mecanismo razonable para estas reacciones,^[19] sino que se demostraba elegantemente su potencial sintético.^[20] Como en el caso de otros descubrimientos en química, otros grupos publicaron casi a la vez ejemplos de esta reacción. Así, los primeros acoplamientos de estannanos se pueden encontrar en un trabajo de Eaborn en 1976,^[21] seguido de otros dos de Kosugi y Migita en 1977.^[22] Sin embargo, fueron los estudios publicados a partir de 1978 por el grupo de Stille los que realmente convirtieron a esta reacción en uno de los métodos más potentes de formación de enlaces C–C en síntesis.^[23] A pesar de que el mecanismo propuesto inicialmente^[20] se ha corregido en varios aspectos importantes (Esquema 3),^[24,25] la propuesta inicial resultó ser de gran valor didáctico y muy útil como modelo a partir del que desarrollar otras reacciones de acoplamiento.

Estos primeros pasos fueron inmediatamente seguidos por el descubrimiento de reacciones análogas que empleaban organoboranos (acoplamiento de Suzuki-Miyaura)^[26,27] y silanos (reacción de Hiyama).^[28,29] Es interesante destacar que aunque el trabajo original de Negishi en este área se asocia al acoplamiento de organozincos que lleva su nombre, su grupo había sido el primero en utilizar organozirconios,

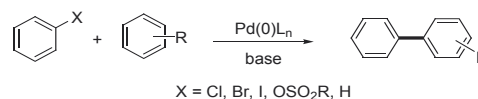


Esquema 3. (a) Mecanismo inicialmente propuesto^[20] y (b) una versión más completa de los mecanismos abierto y cíclico para la reacción de acoplamiento de Stille.^[24]

alanos y boranos como nucleófilos y uno de los primeros en ensayar reacciones con estannanos.^[30]

La utilización de triflatos de enol y fenol, así como otros sulfonatos, en reacciones de acoplamiento y alquencilaciones de Heck supuso un avance importante al permitir extender este tipo de reacciones a compuestos carbonílicos y fenoles. Junto con la incorporación de otros nucleófilos metálicos^[31] y catalizadores,^[32] el área siguió madurando de la mano de estudios mecanísticos más detallados^[24,25,33,34] y del uso de complejos de paladio con ligandos fosfina muy voluminosos, lo que permitió utilizar cloruros de arilo e incluso haluros de alquilo como electrófilos.^[35,36] Finalmente, el acoplamiento se acabó aplicando a alcoholes y aminas como nucleófilos (reacciones de Buchwald-Hartwig),^[37,38] lo que ha terminado por revolucionar la síntesis de heterociclos, produciendo un impacto especial en la industria farmacéutica.

Todos estos avances fueron sentando las bases para el desarrollo actual de métodos catalíticos aún más audaces de arilación directa basados en activaciones C–H, en los que los nucleófilos de Sn, B, Si y otros metales se han sustituido por simples enlaces C–H (Esquema 4).^[39]



Esquema 4. Arilación catalizada por paladio (X = haluro o sulfonato) y acoplamiento cruzado deshidrogenativo (X = H).

Sin embargo, aunque estos nuevos métodos son potencialmente más potentes que los de acoplamiento tradicional, las famosas reacciones con los nombres de Heck, Stille, Suzuki, Negishi y Hiyama desarrolladas hace poco más de treinta años seguirán siendo utilizadas por químicos de las futuras generaciones como parte del repertorio de los métodos más generales de la síntesis orgánica.

Agradecimiento y dedicatoria

Agradezco a John K. Stille, uno de los pioneros en las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, el haberme iniciado en la química organometálica. John K. Stille falleció trágicamente en 1989 a la edad de 59 años en un accidente aéreo en Sioux City, Iowa. Este artículo está dedicado a su memoria.

Bibliografía

- Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2 vols., A. de Meijere, F. Diederich, Eds. Wiley-VCH, **2004**.
- Notas históricas sobre el desarrollo de las reacciones de acoplamiento: (a) K. Tamao, T. Hiyama, E. Negishi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 1–4. (b) A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 5–10. (c) J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 11–19. (d) R. J. P. Corriu, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 20–22. (e) K. Tamao, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 23–26. (f) S. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 27–33. (g) E. Negishi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 34–40. (h) T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 41–45. (i) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49. (j) M. Kosugi, K. Fugami, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 50–53. (k) N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54–57. (l) T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58–61. (m) M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 62. (n) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83–90.
- J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley: Chichester, **1995**.
- (a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526. (b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5526–5531. (c) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531–5534. (d) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535–5538. (e) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5538–5542. (f) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5542–5546. (g) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5546–5548.
- (a) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345–390. (b) Ver también: R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press: London, **1985**.
- Reacción de Heck intramolecular: J. T. Link, *Org. React.* **2002**, *60*, 157–561.
- I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2964.
- (a) M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316–2320. (b) M. S. Kharasch, D. W. Lewis, W. B. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 498–500.
- M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303–304.
- (a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376. (b) K. Tamao, K. Sumitani, Y. Kiso, M. Zembayashi, A. Fujioka, S. Kodama, I. Nakajima, A. Minato, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1958–1969.
- R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
- K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467–4470.
- L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257.
- H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.
- R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- (a) M. Yamamura, I. Moritani, S. I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39–C42. (b) J. F. Fauvarque, A. Jutand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 765–770. (c) A. Sekiya, N. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118*, 349–354.
- (a) E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596–597. (b) S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *96*, 6729–6731. (c) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823. (d) E. Negishi, D. E. Van Horn, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168. (e) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683–684. (f) A. O. King, E. Negishi, F. J. Villani, A. Silveira, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358–360. (g) N. Okukado, D. E. Van Horn, W. L. Klima, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027–1030. (h) E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254–2256.
- (a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638. (b) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4981–4991.
- J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508–524.
- D. Azarian, S. S. Dua, C. Eaborn, D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55–C57.
- (a) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 301–302. (b) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 1423–1424.
- V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Organic Reactions*, Wiley, New York, **1997**; Vol. 50.
- (a) A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978–8985. (b) A. L. Casado, P. Espinet, A. M. Gallego, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771–11782.
- P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734.
- (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440. (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Commun.* **1979**, 866.
- N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- (a) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471–1478. (b) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Synlett* **1991**, 845–853.
- (a) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835–846. (b) S. E. Denmark, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2915–2927.
- (a) E. Negishi, EN: *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*, J. H. Brewster, Ed., Plenum, New York, **1978**, pp. 285–317. (b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348.
- Acoplamiento de organoindios: I. Pérez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155–4160.
- Acoplamientos catalizados por hierro: T. Hatakeyama, T. Hashimoto, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Seike, H. Takaya, Y. Tamada, T. Ono, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10674–10676.
- A. M. Echavarren, D. J. Cárdenas, capítulo 1 en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2 vols., A. de Meijere, F. Diederich, Eds. Wiley-VCH, **2004**.
- M. Pérez-Rodríguez, A. A. C. Braga, M. García-Melchor, M. H. Pérez-Temprano, J. A. Casares, G. Ujaque, A. R. de Lera, R. Álvarez, F. Maseras, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3650–3657.
- G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555–1564.
- R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473.
- J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818.
- (a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852–860. (b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–1544.
- (a) S. Pascual, P. de Mendoza, A. M. Echavarren, *Org. Biol. Chem.* **2007**, *5*, 2727–2734. (b) de Mendoza, P.; Echavarren, A. M., *Modern Arylation Methods*, Lutz Ackermann, Ed., Wiley, **2008**, cap. 11. (c) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826. (d) M. Livendahl, A. M. Echavarren, *Isr. J. Chem.* **2010**, en prensa (ijch.201000040).