

Nuevo reconocimiento a la química organometálica y la catálisis homogénea

Juventino J. García*

ABSTRACT (New recognition to Organometallic Chemistry and homogeneous catalysis)

The recently awarded 2010 Nobel Prize in Chemistry recognizes three researchers whose research work lies in the field of organometallic chemistry and homogeneous catalysis: Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi and Akira Suzuki. The three developed methods for the preparation of complex organic molecules from simple raw materials, using a transition metal catalyst, particularly palladium. These methods are known generically as cross-coupling reactions, which were developed and released in the seventies. They are briefly presented here.

KEYWORDS: cross coupling, palladium, catalysis, Heck, Negishi, Suzuki

El recientemente otorgado premio Nobel de Química del año 2010 reconoce a tres investigadores cuyo trabajo de investigación se ubica en el campo de la química organometálica y la catálisis homogénea: Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki. Los tres desarrollaron metodologías para la preparación de moléculas orgánicas complejas a partir de materias primas simples, empleando un metal de transición como catalizador, particularmente paladio.

Dichas metodologías reciben el nombre genérico de reacciones de acoplamiento cruzado (van Leeuwen, 2004), las cuales fueron desarrolladas y dadas a conocer en la década de los setenta, mismas que se discuten brevemente a continuación.

Acoplamiento de Heck

Irónicamente la reacción fue documentada primero por Mizoroki *et al.* (1971) (figura 1a) y posteriormente por Heck & Nolley (1972) (figura 1b), con pequeñas diferencias experimentales entre una y otra, pero sin duda se trata sustancialmente de la misma reacción, aunque el trabajo previo a este descubrimiento fue informado por Heck trabajando con derivados organomercuriales en lugar de halogenuros orgánicos (Heck, 1968; 1969) (figura 1).

La publicación de Heck cita puntualmente a la de Mizoroki, destacando que en las condiciones de Heck se usa una amina muy básica y voluminosa, así como la ausencia de disolvente, aunque en ambas se usan sales de paladio simples como catalizadores.

Muchas de las reacciones de acoplamiento cruzado siguen mecanismos de reacción muy similares, sobre todo si tienen en común el mismo metal. Para el caso Heck, el mecanismo mostrado en la figura 2 es generalmente aceptado en diversos libros de texto, para la reacción entre estireno y un halogenuro de arilo con ligantes auxiliares (L) (Elschenbroich, 2005).



Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki. Fotos tomadas de: The Nobel Prize in Chemistry 2010, Nobelprize.org. Acceso el 18 de octubre de 2010 en la URL http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/

Como se verá más adelante, este mecanismo de reacción es común a muchos sistemas de acoplamiento cruzado, incluidos los de las reacciones de Negishi y Suzuki, el cual consta de pasos sucesivos que inician con una adición oxidativa al centro de Pd(0), inserción 1,2- de la olefina correspondiente, β -eliminación y finalmente eliminación reductiva para regenerar el centro de Pd(0).

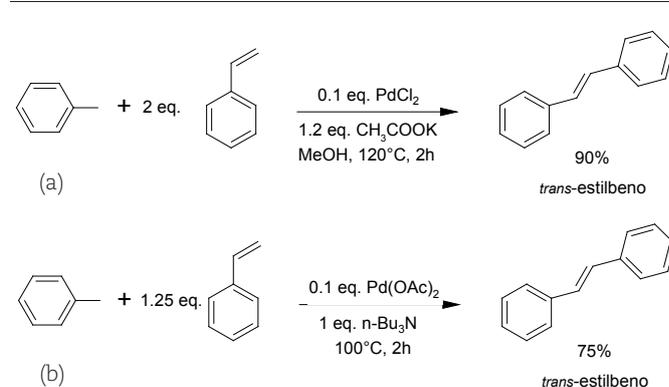


Figura 1. Reacciones informadas por (a) Mizoroki en 1971, y (b) Heck y Nolley en 1972.

* Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Interior, Ciudad Universitaria, 04510 México, DF.

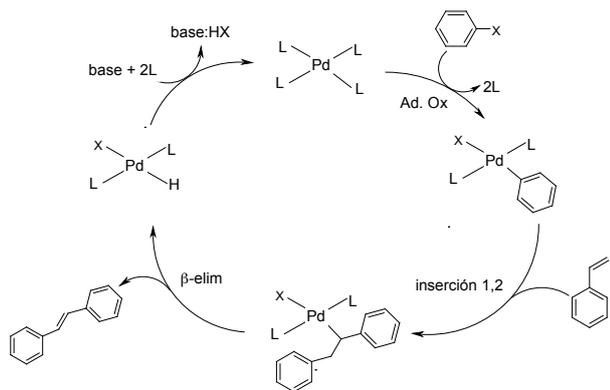


Figura 2. Mecanismo de la reacción de Heck.

La reacción de Heck tiene múltiples aplicaciones tanto a escala de laboratorio como industrial; un ejemplo representativo es la producción de naproxeno (figura 3), en la cual uno de los pasos fundamentales se realiza mediante un acoplamiento tipo Heck.

Acoplamiento de Negishi

En forma enteramente similar al acoplamiento de Heck, el caso Negishi realiza una reacción de acoplamiento cruzado usando paladio, un halogenuro orgánico y un organozinc para dar un nuevo enlace C-C y en consecuencia la formación de una nueva molécula orgánica de acuerdo con el siguiente mecanismo de la figura 4.

Como se podrá notar haciendo el comparativo entre ambas reacciones, la diferencia entre Heck y Negishi es que la primera usa una olefina terminal y la segunda emplea un reactivo de organozinc, aunque en la primera se requiere el uso adicional de bases para la neutralización del ácido que se libera. Una característica de versatilidad adicional de la reacción de Negishi es que se puede realizar con un metal más barato como el níquel y, en caso de requerirse, se pueden usar organozinc o diorganozinc como agentes de transmetalación, aunque mecánicamente el primero produce el isómero *cis* ilustrado en el ciclo y los diorganozinc producen el isómero *trans*, el cual requiere isomerizarse al *cis* para producir la eliminación reductiva (Casares, Espinet, Fuentes y Salas, 2007). Ambos or-

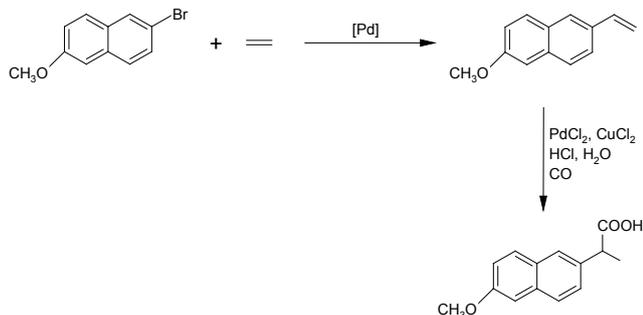


Figura 3. Síntesis de naproxeno

ganozinc son sensibles al aire y a la humedad, por lo que su manejo debe ser en atmósfera controlada.

Acoplamiento de Suzuki

Nuevamente, las características de esta reacción son comunes a las dos antes discutidas. En este caso se emplean ácidos borónicos en lugar de organozinc. Los primeros son fáciles de manejar y son estables al aire y a la humedad; sin embargo, se requiere de una base para la cuaternización del boro a un boronato, para volverlo así un buen agente de transferencia de carbaniones. La figura 5 muestra el mecanismo generalmente aceptado.

Una ventaja adicional de esta reacción de acoplamiento es la tolerancia a una gran cantidad de grupos funcionales habitualmente presentes en sustratos orgánicos, tales como OH, NH, CO, NO₂ y CN; además, existe una gran variedad de opciones para la preparación de derivados de organoboro que se pueden usar en el ciclo antes descrito.

Es muy importante mencionar que estas reacciones de acoplamiento cruzado no son las únicas conocidas. Hay otras igualmente importantes, cuya aplicación es similar o complementaria; entre éstas se pueden mencionar la reacción de Kumada (con organomagnesio), la de Sonogashira (con alquinos), la de Stille (con organoestaño), la de Hiyama (con organosilicio), la Buchwald-Hartwig (acoplamiento N-C), etcétera. Sin duda alguna, se puede decir que los hoy distinguidos con el Premio Nobel fueron los pioneros en el área, además de que aún están vivos.

Hoy en día Richard Heck se encuentra retirado y vive en Filipinas (Heck interview, 2010), después de haber trabajado



Retrato de Richard F. Heck, tomado en 1989. Foto cortesía de la Universidad de Delaware.

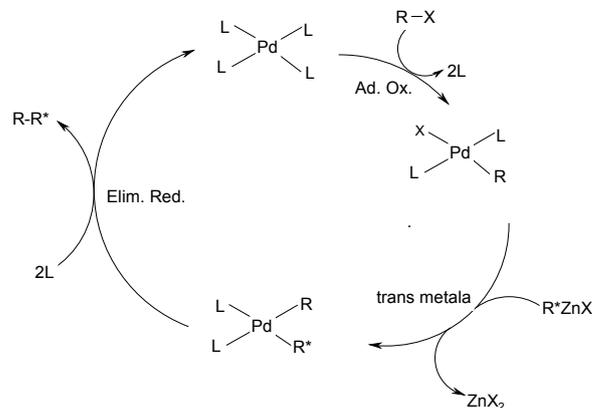


Figura 4. Mecanismo de la reacción de Negishi.

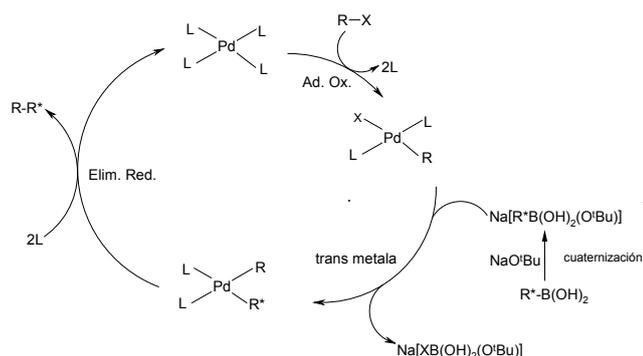


Figura 5. Mecanismo de la reacción de Suzuki.

en la industria, donde inició sus descubrimientos, habiendo continuado su labor docente y de investigación en la Universidad de Delaware, EU. Negishi sigue activo en docencia e investigación, trabajando en la Universidad de Purdue, West Lafayette, EU, donde fue postdoc a finales de los sesenta bajo la supervisión de otro premio Nobel: Herbert C. Brown (1979) (Negishi interview, 2010).

De igual manera, Suzuki aún se encuentra asociado a la Universidad de Hokkaido, en Sapporo, Japón, y también fue postdoc de Brown (Suzuki interview, 2010), aunque a principios mediados de los años 60. A pesar de que Negishi y Suzuki no coincidieron en su momento en Purdue, sus publicaciones e investigación en el área los volvieron irremediablemente cercanos.

Reflexiones finales

Las metodologías establecidas por Heck, Negishi y Suzuki son hoy en día herramientas poderosas y necesarias para la construcción de moléculas más complejas en síntesis orgánica y existen cientos de grupos de investigación a lo largo y ancho



Professor Ei-ichi Negishi imparte una conferencia en la Universidad de Purdue, luego del anuncio del Premio Nobel en Química 2010. Foto: Cortesía de Purdue University.



El profesor emérito Akira Suzuki imparte una conferencia en el CRC International Symposium on Cross-Coupling and Organometallics, Moscú, septiembre de 2010. Foto cortesía de la Universidad de Hokkaido.

del mundo trabajando en la aplicación, adaptación y mejora de estos procedimientos con otros sustratos y otros metales en procesos catalíticos y metal-mediados.

Esta edición 2010 del Premio Nobel, junto con los premiados recientemente en 2005 (Grubbs, Schrock y Chauvin) y los recipientes de la edición del 2001 (Noyori y Sharpless) tienen en común el haber descubierto e implementado metodologías de síntesis orgánica a través del uso de compuestos organometálicos, lo cual es, sin duda, un referente de la enorme importancia de esta área de la química en el siglo XXI.

Referencias

- Casares, J. A., Espinet, P., Fuentes, B. y Salas, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 3508, 2007.
- Elschenbroich, C. *Organometallics*, 3rd edition. Wiley-VCH, 2005, pp. 642-645.
- Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5518, 1968.
- Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6707, 1969.
- Heck, R. F., Nolley, J. P., *J. Org. Chem.*, **37**, 2320, 1972.
- Heck-Interview. Nobelprize.org. Obtenido el 19 de octubre de 2010 de la URL http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/heck-telephone.html
- Mizoroki, T., Mori, K., Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 581, 1971.
- Negishi-Interview. Nobelprize.org. Obtenido el 19 de octubre de 2010 de la URL http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/negishi-telephone.html
- Suzuki-Interview. Nobelprize.org. Obtenido el 19 de octubre de 2010 de la URL http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/suzuki-telephone.html
- van Leeuwen P. W. N. M., *Homogeneous Catalysis. Understanding the Art*. The Netherlands: Kluwer, 2004, pp. 271-298.