

# Los premios Nobel de Química de 2010 y la química del paladio

El último Premio Nobel de Química ha recaído en el estadounidense Richard F. Heck y los japoneses Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por proporcionar métodos eficaces para preparar moléculas orgánicas. Estos investigadores han sido galardonados por sus trabajos sobre el paladio como catalizador, que sirve para establecer uniones de cadenas de carbono típicas de las grandes moléculas de la química orgánica. En este artículo recogemos algunas de las posibles reacciones del paladio, un metal frecuente en nuestras vidas y que gracias a este premio se ha hecho famoso más allá de la química.

La Academia Sueca decidió conceder el Premio Nobel de Química de 2010 a Richard F. Heck (1931, profesor emérito de la Universidad de Delaware, Estados Unidos), Ei-ichi Negishi (1935, Universidad de Purdue, Estados Unidos) y Akira Suzuki (1930, profesor emérito de la Universidad de Hokkaido, Japón). El jurado valoró los descubrimientos logrados (a veces en colaboración o en paralelo con otros químicos) y el desarrollo de las tres reacciones que llevan sus nombres (figura 1). Estas reacciones tienen en común que están catalizadas por complejos de paladio y sirven para crear enlaces carbono-carbono.

El principal objetivo de estas investigaciones, y otras relacionadas, ha sido profundizar en el conocimiento, desarrollando métodos que permiten sintetizar compuestos con estructuras variadas. Estos estudios reflejan el carácter de ciencia básica que tiene la mayor parte de la química. Sin embargo, estos métodos eficaces han permitido la preparación de miles de compuestos orgánicos útiles en todas las áreas en las que influye la química.



Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki y Richard F. Heck, premios Nobel de Química de 2010.

Por sus trabajos pioneros [1], Heck ha sido indiscutible merecedor del Premio Nobel. Su nombre sonaba desde hace años entre los candidatos junto a otros científicos de prestigio como Trost, Tsuji, Kumada o Sonogashira, que también han desarrollado procedimientos sintéticos similares a los de Suzuki y Negishi.

En cualquier caso, la concesión de este Premio Nobel de Química es una satisfacción enorme para los químicos, pues en los últimos años los galardones en esta área se habían concedido a investigaciones que estaban más relacionadas con la biología que con la química, lo que ha sido recientemente apuntado por un artículo en la revista *Nature* [2].

## El papel de la química y de la síntesis orgánica

*Nuestra vida, nuestro futuro* es el lema escogido por la IUPAC y la UNESCO para el Año Internacional de la Química-2011 [3]. Sirve para destacar el papel beneficioso que la química ha tenido para la humanidad y predice el que tendrá en el futuro.

La química, como ciencia de las moléculas, ha proporcionado los materiales con los que nuestra vida ha progresado de manera espectacular en los últimos doscientos años: desde medicinas hasta materiales para la tecnología más sofisticada, pasando por la producción de energía o los artículos de consumo en nuestra vida coti-

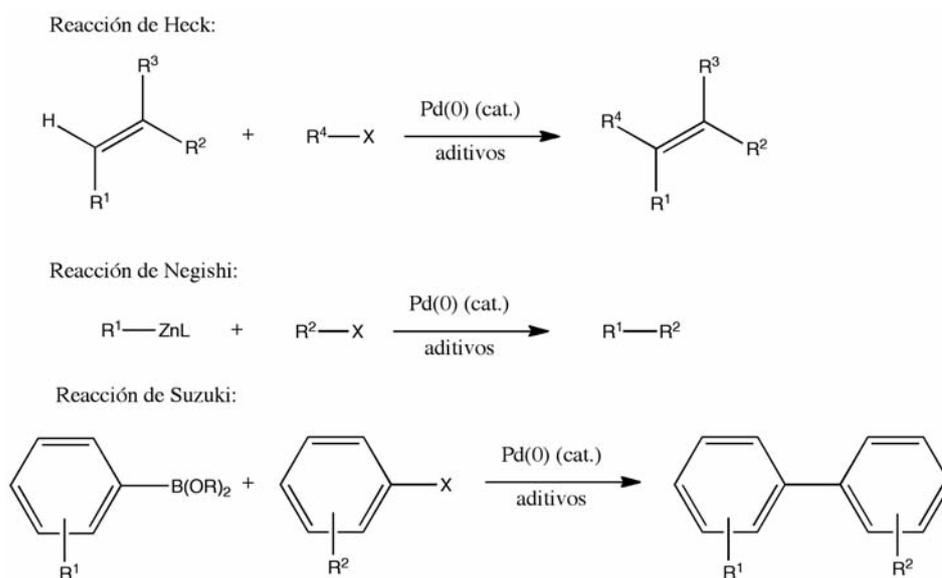


Figura 1. Esquemas genéricos de las reacciones de Heck, Negishi y Suzuki.

diana. Además, la química, como ciencia madura, ha interactuado con otras ciencias —física, biomedicina, ciencia de los materiales, agricultura, ciencia de los alimentos, ciencias medioambientales, etcétera—, suministrando compuestos químicos para desarrollar procesos de estas ciencias, así como la base conceptual para explicar hechos experimentales.

Por eso, la química se considera la ciencia central, útil y creativa. La “centralidad” procede de su situación metodológica y conceptual entre la física y la biología; la “utilidad”, por proporcionar los objetos materiales de nuestra vida; y la “creatividad” está relacionada con la capacidad del químico para preparar (sintetizar, en el lenguaje químico) sustancias que antes nunca han existido.

El área de la química encargada de la preparación de compuestos químicos es la síntesis química, que dependiendo del tipo de moléculas sintetizadas (orgánicas o inorgánicas) se puede clasificar en síntesis orgánica o inorgánica, cuyas metodologías son diferentes.

La síntesis orgánica se fundamenta en la reactividad química, en la que los químicos orgánicos usan las distintas reactividades de los diferentes grupos funcionales, así como factores estéricos, electrónicos o estereoelectrónicos. Este conocimiento permite realizar procesos selectivos que, en un caso ideal, servirían para obtener compuestos previamente diseñados (síntesis a la carta). Aunque aún no se ha llegado a esta situación, sí se han realizado progresos

espectaculares y actualmente la química dispone de herramientas (métodos sintéticos) para sintetizar una inmensa variedad de compuestos químicos.

De manera simplificada, una reacción química consiste en el movimiento y reorganización de electrones y núcleos atómicos dentro de una molécula. Aunque existen algunas excepciones, la mayoría de las reacciones orgánicas implican la formación y rotura de enlaces. Dependiendo del tipo de enlace formado, las reacciones orgánicas se clasifican en dos grandes grupos: formación de enlace carbono-carbono o formación de enlace carbono-heteroátomo (para los químicos orgánicos un heteroátomo es cualquier elemento distinto del carbono). Dependiendo del carácter electrónico, la mayoría de especies químicas reactivas se clasifican en dos grupos: nucleófilos (con disponibilidad de electrones para ceder a otra especie reactiva) y electrófilos (pobres en electrones con orbitales vacantes de baja energía capaces de aceptar electrones). Frecuentemente, la formación de enlaces en una reacción es a través de la cesión de dos electrones de la especie nucleófila a la especie electrófila. Existe un tercer grupo, los radicales: son especies con un electrón desapareado y que reaccionan compartiendo este electrón con otra especie similar.

Hasta hace unas décadas, la mayor parte de la síntesis orgánica tradicional se basaba únicamente en la reacción entre un nucleófilo y un electrófilo en procesos no catalizados o catalizados por ácidos o bases.

La catálisis se refiere al fenómeno en el que una sustancia (el catalizador) aumenta la velocidad de una reacción química sin consumirse en ella. La catálisis es fundamental en el progreso de la química. Por un lado, permite realizar reacciones que en su ausencia serían extremadamente lentas. Por otro lado, el catalizador no se consume; por lo tanto, se puede recuperar y reutilizar, lo que es beneficioso tanto económica como medioambientalmente.

Mientras que la formación de enlaces carbono-heteroátomo es factible con los métodos tradicionales, no son tan versátiles en la construcción de enlaces carbono-carbono. Los nucleófilos carbonados son generalmente especies muy básicas —lo que da lugar a reacciones secundarias que disminuyen la selectividad— y muchos electrófilos carbonados no son suficientemente reactivos.

## Organometálicos en síntesis orgánica: algunos apuntes históricos

La metodología sintética sufrió una revolución con la aplicación de métodos basados en los compuestos organometálicos y, especialmente, en los compuestos de metales de transición (también denominados complejos de metales de transición). Los compuestos organometálicos tienen al menos un enlace carbono-metal, donde el carbono forma parte de un fragmento orgánico; es decir, se excluyen cianuros (e isómeros) y óxidos del carbono. Algunos de estos compuestos (alquilos de zinc, mercurio y arsénico) se conocen ya desde mediados del siglo XIX; sin embargo, hasta comienzos del siglo XX no fueron estudiados de manera adecuada.

En 1890, Victor Grignard (1871-1935, premio Nobel de Química en 1912) descubrió que los haluros de alquilmagnesio —también conocidos como magnesianos o reactivos de Grignard— son reactivos manejables y versátiles y que se pueden usar para realizar transformaciones valiosas de compuestos orgánicos y organometálicos [4].

Mientras que los compuestos organometálicos de los metales de los grupos principales se clasifican mejor según el grupo al que pertenece el metal, los de los metales de transición se tratan de forma más adecuada según el ligando orgánico. Muchos complejos organometálicos de metales de transición son estables a temperatura ambiente. Esta estabilidad, cinética y termodinámica, se debe a razones electrónicas y se produ-

► ce cuando el átomo metálico tiene 18 electrones en su capa de valencia (la regla de los 18 electrones). El número de electrones de la capa de valencia corresponde a la suma de los electrones de valencia del metal, teniendo en cuenta su estado de oxidación, y de los electrones que aporta cada ligando. Por ejemplo, un grupo arilo o alquilo aporta un electrón; una olefina, dos; un resto alilo, tres; un dieno, cuatro, etcétera.

Hasta comienzos de la década de los cincuenta del pasado siglo, los compuestos organometálicos de metales de transición eran una rara curiosidad. El descubrimiento del ferroceno [5] y el desarrollo de una teoría racional para explicar el enlace en los complejos de metales de transición promovieron un gran esfuerzo investigador multidisciplinar en el que han participado químicos orgánicos, inorgánicos, físico-químicos, industriales y cristalógrafos.

Aparte del interés teórico de este tipo de compuestos, hay que destacar que poseen numerosas aplicaciones prácticas como reactivos estequiométricos y catalizadores para realizar transformaciones químicas selectivas. El progreso de la investigación de los complejos de los metales de transición permitió descubrir reactividades peculiares que se están usando en síntesis orgánica.

El paladio es un metal escaso en la corteza terrestre (alrededor de 0,001 ppm). Fue aislado en 1803 por William H. Wollaston (1766-1828) y Smithson Tennant (1761-1815) como subproducto en la extracción de platino. El paladio es un metal muy útil y frecuente en nuestras vidas. Es, por ejemplo, el metal activo en algunos convertidores de automóviles (catalizadores, en denominación popular), que, a través de reacciones de oxidación y de reducción, transforman los gases nocivos de la combustión incompleta de las gasolinas —óxidos de nitrógeno, monóxido de carbono, hidrocarburos— en nitrógeno, dióxido de carbono y agua. La fabricación de convertidores de automóviles consume aproximadamente el 60% de la producción mundial de paladio. Este metal también se usa en electrónica, fabricación de piezas dentales, joyería e industria química [6].

El principal uso del paladio y sus compuestos se debe a su propiedad química más importante: la capacidad de catalizar reacciones químicas. El paladio metálico, finamente dividido y dispersado sobre un material poroso, es capaz de catalizar numerosas reacciones en fase gaseosa, como las

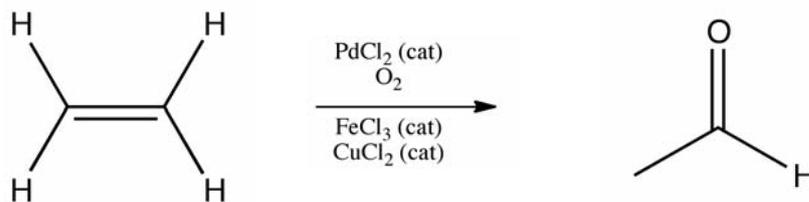


Figura 2. Conversión de etileno en acetaldehído a través del proceso Wacker.

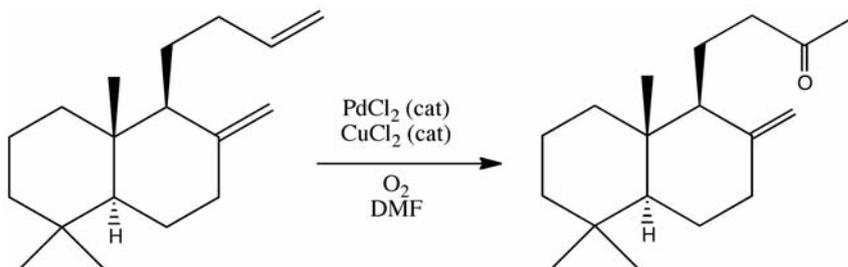


Figura 3. Reacción de Wacker selectiva.

que se producen en el convertidor. Una de sus propiedades más interesantes es la capacidad de absorber gases, especialmente hidrógeno, como ya demostró Thomas Graham (1805-1869) en 1866. Esta propiedad, compartida por otros metales como el platino o el níquel, permitió realizar reacciones a alta presión y fue usada a principios del siglo XX por Paul Sabatier (1854-1941, premio Nobel de Química en 1912) para catalizar reacciones de hidrogenación [4]. En química sintética, éste es el uso principal del paladio.

La primera aplicación industrial de compuestos de paladio fue el uso de cloruro de paladio (II) en la producción de acetaldehído a partir de etileno a través del proceso Wacker (figura 2). Aunque descubierto en 1894, no pudo ser utilizado industrialmente hasta 1960 [7]. Éste es un proceso industrial muy importante, pues convierte el etileno en acetaldehído, materia prima en la producción de numerosos compuestos químicos. En este proceso, PdCl<sub>2</sub> interviene en la reacción como oxidante, reduciéndose a paladio metal. Para hacer el proceso catalítico es necesario oxidar Pd (0) a Pd (II), lo que se consigue in situ por reacción con oxígeno en presencia de cloruro de cobre (II) y cloruro de hierro (III).

La reacción de Wacker también se ha usado en la síntesis de moléculas complejas, a través de secuencias multietapas, sien-

do un método útil para la conversión de un alqueno terminal en metil cetona. Un ejemplo se muestra en la figura 3, donde el alqueno menos sustituido es oxidado a la metil cetona.

### Formación de enlaces carbono-carbono en reacciones promovidas por complejos de paladio

Se han descrito complejos de paladio con estados de oxidación entre 0 y +4, y se han postulado, aunque no confirmado, complejos con mayor estado de oxidación [8]. Los complejos de paladio pueden ser de tricoordinados a hexacoordinados, es decir, pueden tener 3, 4, 5 o 6 ligandos rodeando al metal.

Los complejos de Pd (0) y Pd (II) son los más útiles en síntesis orgánica. El Pd (0) es una especie rica en electrones (nucleófilo) y el Pd (II) es pobre en electrones (electrófilo). Estas características electrónicas sirven para racionalizar el comportamiento químico de los complejos de paladio en las reacciones con compuestos orgánicos.

Desde el punto de vista del curso de la reacción de los complejos de paladio con los compuestos orgánicos, las reacciones se pueden clasificar en tres tipos [9, 10]:

- Reacciones que transcurren a través de complejos π-paladio (figura 4).
- Reacciones que transcurren a través de complejos π-alilpaladio (figura 5).

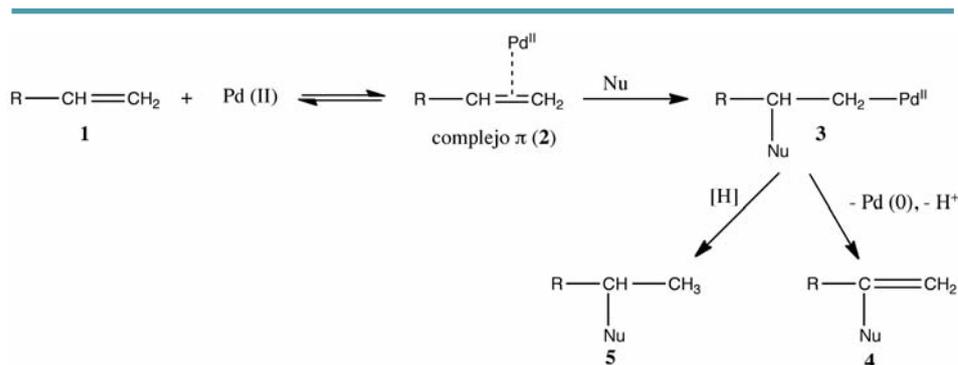


Figura 4. Reacciones a través de complejos  $\pi$ -paladio.

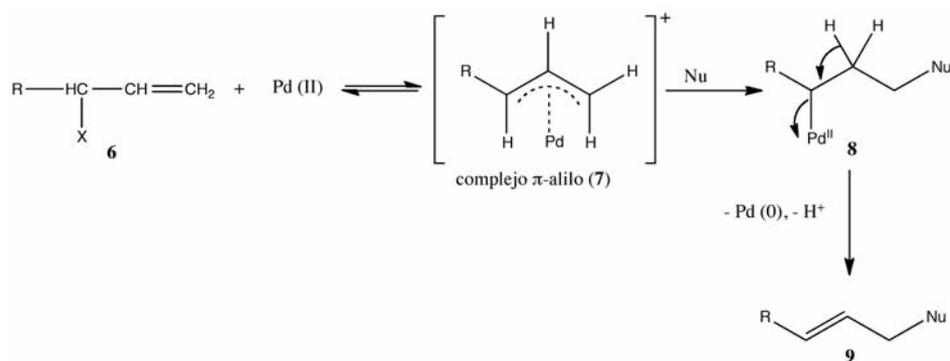


Figura 5. Reacciones a través de un complejo  $\pi$ -alilpaladio.

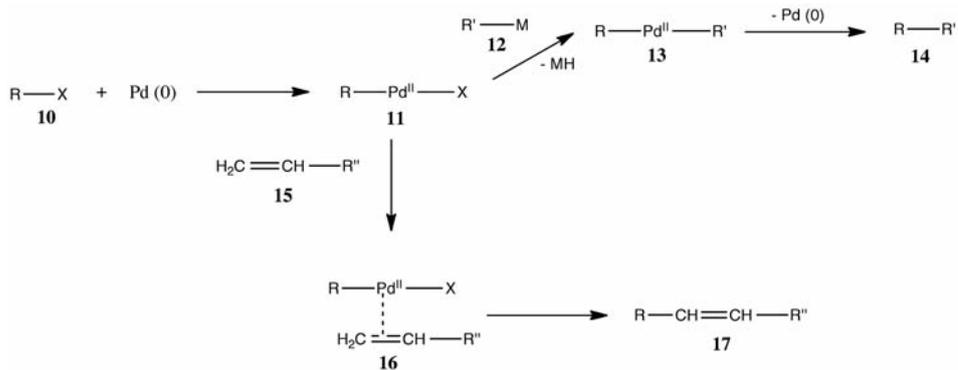


Figura 6. Reacciones a través de un complejo  $\sigma$ -paladio.

— Reacciones que transcurren a través de complejos  $\sigma$ -alquilpaladio (figura 6).

Los símbolos  $\pi$  y  $\sigma$  se refieren a que la unión del metal al resto hidrocarbonado se hace a través de un enlace  $\pi$  (doble enlace) o  $\sigma$  (enlace sencillo). En las figuras 4-6, Pd (II) representa una sal o un complejo de paladio (II) y Pd (0) representa un complejo de paladio (0). Tanto en los reactivos como en los complejos intermedios hay ligandos adicionales unidos al metal. Los aniones y los ligandos no se muestran en los esquemas de reacción para no hacerlos más

confusos. Sin embargo, hay que mencionar que los ligandos son importantes porque pueden modular la reactividad del complejo metálico, influyendo en la velocidad y la selectividad del proceso. No se discutirá el papel de los ligandos, pues queda fuera del alcance de este breve artículo [11].

En la reacción indicada en la figura 4, el Pd (II), como especie deficiente en electrones, se coordina a un alqueno (1) rico en electrones produciendo el complejo  $\pi$ -paladio (2). El alqueno se convierte así en deficiente de electrones, pudiendo reaccionar

con un nucleófilo generando un complejo  $\sigma$ -paladio (3), el cual puede transformarse en un alqueno (4), por eliminación de un hidruro de paladio, o en un alcano (5), por reducción del enlace C-Pd. El producto de reacción es una especie de Pd (0), que se deberá oxidar a Pd (II) para hacer el método catalítico. En esta metodología sintética, el papel del Pd (II) ha sido cambiar la reactividad “natural” de un alqueno, pasando de una especie nucleófila a una especie electrófila.

La figura 5 muestra el curso de la reacción de un alqueno (6), con un sustituyente X en posición alílica, con un complejo de Pd (II). La primera etapa es la coordinación del Pd (II) con el doble enlace del alqueno, generando un complejo  $\pi$ -paladio (no mostrado en la figura) similar al de la figura 4. Debido a que este complejo tiene un sustituyente X que es un grupo saliente, éste es eliminado, quedando un complejo  $\pi$ -alilpaladio (7), que es una especie electrófila que reacciona con un nucleófilo, y dando lugar a un complejo  $\sigma$ -alquil paladio (8), que elimina un hidruro de paladio (0), generando un alqueno (9). Para realizar el procedimiento catalítico es necesario reoxidar las especies de Pd (0) a Pd (II). Formalmente, la conversión de 6 en 9 es una sustitución nucleófila alílica, pero se logra en condiciones más suaves y selectivas (quimio-, regio- y estereo-selectivas) que con la química “tradicional” de nucleófilo con electrófilo. La reacción catalizada por Pd (II) tiene una alta versatilidad en cuanto al grupo saliente X (puede ser un carboxilato) y al nucleófilo. Esta reacción es conocida como la de Tsuji-Trost, debido a los dos autores que la desarrollaron de manera independiente.

En la figura 6 se muestra el curso de la reacción a través de un complejo  $\sigma$ -paladio. El Pd (0) nucleófilo reacciona con el compuesto 10 (X es un grupo saliente, habitualmente haluro o sulfonato), insertándose entre los grupos R y X (adición oxidativa) y generándose un compuesto de paladio (II) (11), que es pobre en electrones (electrófilo) y que reacciona con un nucleófilo [alqueno (15) u organometálico (12), M representa un metal de los grupos principales del sistema periódico], dando lugar a los productos de acoplamiento cruzado. Dependiendo del tipo de nucleófilo, la segunda etapa puede transcurrir de dos maneras diferentes.

Por un lado, el complejo de Pd (II) 11 intercambia metal (transmetalación) con el

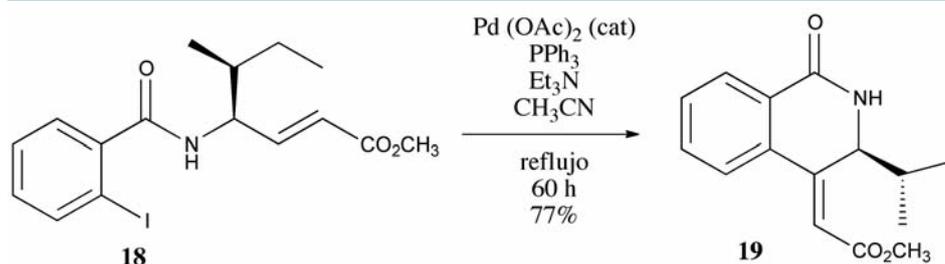


Figura 7. Síntesis de derivados de isoquinolina usando la reacción de Heck.

▶ reactivo organometálico 12, generando el compuesto 13, que da lugar a una eliminación reductora, produciendo el compuesto 14 y liberando Pd (0), que comienza el ciclo catalítico. Dependiendo del organometálico usado, tenemos las distintas variantes de la reacción. Si M es magnesio (normalmente como magnesiano) se trata de la reacción de Kumada-Corriu [12]; si es estaño (generalmente en forma de alquilestannano), la reacción de Stille [13]; si en cambio es silicio (carbono hetero-sustituido), hablamos de la reacción de Hiyama [14]; si M es zinc, zirconio o aluminio, se da la reacción de Negishi [15] y si es boro (boranos, boronatos, ácidos borónicos, fluoroboranos) es la reacción de Suzuki [16]. Además, si el grupo R' es un acetiluro, la reacción será la de Sonogashira [17].

Todos estos métodos relacionados tienen ventajas e inconvenientes. Por ejemplo, en los que se usan metales alcalino o alcalino-térreos (magnesianos en la reacción de Kumada-Corriu) son poco versátiles, pues la especie organometálica es demasiado reactiva. En cambio, los compuestos organometálicos de elementos más electronegativos (Si, Sn, B) son poco reactivos, aunque son más estables a la humedad. Un punto intermedio se consigue con los reactivos de zinc usados en la reacción de Negishi.

Hay que destacar que la reacción de Suzuki es especialmente conveniente para la síntesis de biarilos, que son compuestos muy importantes desde el punto de vista biológico y tecnológico, habiéndose aplicado a la síntesis de polímeros [18] y de productos naturales [19].

Por otro lado, la reacción de Heck (figura 6) supone el acoplamiento del haluro 10 con el alqueno 15 en 17 a través de los complejos 11 y 16, generando un alqueno más sustituido que el original y regenerando Pd (0), que comienza el ciclo catalítico. Esta conversión hubiese requerido de

múltiples etapas antes del descubrimiento de esta reacción. El método es uno de los más empleados en síntesis orgánica (existen más de 160.000 referencias bibliográficas) [20], lo que da muestra de su versatilidad.

Una aplicación en nuestro grupo se muestra en la figura 7, donde usamos la reacción de Heck intramolecular de la olefina 18 para obtener la isoquinolina 19, que es un inhibidor potente de la proteasa calpaína [21].

En este ejemplo, y en otros muchos de la bibliografía, se usa una sal de paladio (II) que se reduce in situ a paladio (0) con la fosfina añadida como ligando. El uso de Pd (II) en vez de Pd (0) tiene las ventajas de ser más barato y más estable el almacenamiento.

En resumen, la conversión de 10 en 14 o en 17 (el acoplamiento cruzado, figura 6) es formalmente una reacción entre un electrófilo y un nucleófilo. Sin embargo, el gran valor de este procedimiento sintético procede de la naturaleza del grupo R en el compuesto X (el electrófilo), pudiendo ser un resto insaturado (alqueno o arilo), sobre el que prácticamente es imposible realizar una sustitución del grupo X por un nucleófilo en ausencia de un metal de transición. De esta manera se pueden obtener compuestos con una variedad de enlaces entre carbonos con todo tipo de hibridaciones ( $sp$ ,  $sp^2$  y  $sp^3$ ) que antes del descubrimiento de estos métodos eran imposibles. Por otro lado, el método va peor cuando el grupo R es un grupo alquilo, pues el intermedio 11 (figura 6) es inestable debido a la pérdida de un hidruro de paladio por  $\beta$ -eliminación. Afortunadamente, la reacción (sustitución nucleófila) de los compuestos de tipo 10 con R=alquilo transcurre moderadamente bien en ausencia de paladio (por reacciones de la "química tradicional"). De esta manera, los dos métodos son complementarios.

## Referencias

- [1] Richard F. Heck, que entonces trabajaba en la empresa Hercules Inc., envió el 7 de diciembre de 1967 siete artículos, como único autor, al *Journal of the American Chemical Society* describiendo el método de acoplamiento de alquenos con organometálicos de mercurio, plomo y estaño en presencia de Pd (II). A éstos les siguieron otros dos artículos publicados en 1969 y 1971. Las referencias son: Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5518, 5526, 5531, 5535, 5538, 5542, 5546; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6707; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 6896. Posteriormente, Heck desarrolló el método catalítico: Heck, R. F., Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2320. Paralelamente, Mizoroki describió un procedimiento catalítico similar: Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 581. Ocasionalmente, esta reacción se cita como la reacción de Mizoroki-Heck.
- [2] Van Noorden, R. *Nature* 2009, 467, 765.
- [3] <http://www.chemistry2011.org/>
- [4] [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1912/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1912/)
- [5] Wilkinson, G. *J. Organometallic Chemistry* 1975, 100, 273.
- [6] Emsley, J. *Nature's Building Blocks. An A-Z to the Elements*. Oxford University Press, 2001.
- [7] Jira, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 9.034.
- [8] Kostic, N. M. y Dutca, L.-M. *Comprehensive Organometallic Chemistry II: From Biology to Nanotechnology*. Vol 6 (ed.: D. E. Fenton), Elsevier, pág. 555, 2005.
- [9] Negishi, E. (ed). *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Wiley-Interscience, 2002.
- [10] Las figuras 4-6 representan cursos simplificados de las reacciones. Los mecanismos son más complejos y los detalles de los mismos dependen de los ligandos (incluidos los reactivos orgánicos) que rodean al metal. Para una revisión del mecanismo de la reacción de Heck y de Suzuki, ver: Phan, N. T. S.; Van der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* 2006, 348, 609.
- [11] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1.555.
- [12] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4374. Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1972, 144.
- [13] Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6.129.
- [14] Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* 1998, 53, 918.
- [15] Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 6.729.
- [16] Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Comm.* 1981, 11, 513.
- [17] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975, 4.467.
- [18] Schlüter, A. D. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 2001, 29, 1.523.
- [19] Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4.544.
- [20] Búsqueda en el ISI-Web of Knowledge, enero de 2011.
- [21] Chicharro, R.; Alonso, M.; Mazo, M. T.; Arán, V. J.; Herradón, B. *Chem. Med. Chem.* 2006, 1, 710. qei