

Reaccions d'acoblament creuat: eines simples per a la construcció de molècules complexes

Feliu Maseras, Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) i U. Autònoma de Barcelona, fmaseras@iciq.es
Joan Aliberas, Institut Josep Puig i Cadafalch (Mataró), jalibera@xtec.cat

El premi Nobel de química de l'any 2010 ha reconegut el treball de tres químics que durant els anys 70 i 80 van obrir el camí a la realització de certes síntesis orgàniques que ara resulten fonamentals per a l'elaboració de substàncies d'interès en medicina, microelectrònica ...

Paraules clau: reaccions d'acoblament creuat, catàlisi, pal·ladi, premi Nobel de Química

1. El context

Si fem un recompte dels deu darrers veredictes dels premis Nobel de química veurem que s'han distribuït de la següent manera:

- sis per a treballs relacionats amb la química biològica
- tres per a treballs relacionats amb la química sintètica,
- i un, el del 2007, sobre catàlisi heterogènia.

La feina dels premiats d'aquest any s'integra clarament dins del vessant sintètic, que no és el majoritari, però que agrupa una tercera part dels premiats. A més, també es pot esmentar que no es concedeix per cap molècula o material contret però sí a mètodes per a facilitar síntesis. Tampoc no es premia al 2010 un treball recent del nou segle sinó que encara s'està reconeixent la importància dels treballs fets a la dècada de 1970.

Així, el darrer Premi Nobel de Química, el corresponent al 2010, s'ha atorgat a Richard F. Heck, Eiichi Negishi i Akira Suzuki (fig. 1) "pel desenvolupament de reaccions de síntesi d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi. Una innovadora eina química que ha millorat enormement les possibilitats dels químics per crear productes químics complexos, per exemple molècules basades en carboni tan complexos com les creades per la pròpia naturalesa". (Premi Nobel de Química, 2010).



Figura 1. Els guanyadors del premi Nobel de química del 2010. D'esquerra a dreta, el nord-americà Heck, i els japonesos Negishi i Suzuki (Premis Nobel, 2010).

2. La ciència

Com és prou sabut, la química orgànica es basa en la capacitat dels àtoms de carboni de crear cadenes entre si. D'aquesta manera es poden obtenir molècules noves amb noves propietats, diferents de les de les substàncies naturals: nous medicaments, detergents no contaminants, les necessàries per aconseguir noves fonts d'energia, plàstics biodegradables, tractaments agrícoles molt menys contaminants... Només coneixent les lleis dels enllaços és fàcil dibuixar noves molècules... però resulta molt més difícil fer-ho efectivament al laboratori. Aquests processos cal dirigir-los "des de fora" controlant-ne les condicions perquè siguin adients per obtenir el resultat perseguit. Però, tot i així,

aconseguir de fer els enllaços correctes entre àtoms de carboni, de manera selectiva, resulta difícil a la pràctica ja que el carboni participa gairebé sempre en enllaços forts i és un element difícil d'activar, de trencar uns enllaços per fer-ne uns altres, cosa que requereix una activació selectiva.

Els primers mètodes ideats pels químics per aconseguir de realitzar enllaços entre àtoms de carboni van funcionar en molècules petites, però quan es tractava de molècules grans, es produïen tants subproductes indesitjats que a la pràctica aquestes reaccions esdevenien inviables.

Les reaccions de Grignard (fig. 2), Nobel de Química el 1912, (fig. 3) ofereixen una alternativa poc satisfactòria, ja que s'hi necessita un grup carbonil i resulten incompatibles amb grups amino o alcohol.

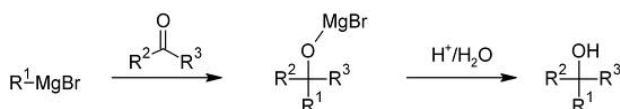


Figura 2. Procés general de les reaccions de Grignard.



Figura 3. Víctor Grignard, premi Nobel de química el 1912, juntament amb Paul Sabatier. (Premis Nobel, 2010).

La solució actual són les reaccions d'acoblament creuat, unes reaccions en fase homogènia catalitzades sobretot per pal·ladi, però també per níquel, iridi, coure, rodi... de la forma:



on R i R' són fragments orgànics acabats en un àtom de carboni, X és un element més electronegatiu que el carboni, com clor, brom, iode... i M és, en principi, un altre element menys electronegatiu que el carboni. Segons la identitat de la molècula R-M es parla de diferents reaccions

- R-BX₂ reacció de Suzuki
- R-ZnX reacció de Negishi
- R-CR₁=CR₂ reacció de Heck
- altres...

En aquests processos el pas fonamental és que els dos fragments orgànics R, R' quedin units al metall mitjançant enllaços, de manera que els àtoms de carboni units al pal·ladi quedin prou propers entre si perquè a continuació s'alliberin del metall realitzant un enllaç simple carboni-carboni, unint així les dues molècules en una de sola, més complexa.

Aquestes reaccions signifiquen un pas endavant en la síntesi orgànica per diversos motius:

- requereixen unes condicions de reacció suaus
- permeten un gran ventall de grups funcionals
- preparació senzilla del reactiu

La tècnica pot semblar senzilla, però no ho és, ja que requereix l'ús d'additius, unir els lligands amb el metall, la preparació dels reactius...

A més a més, permeten sintetitzar una gran varietat de substàncies amb aplicacions pràctiques. Per exemple, substàncies naturals (com les utilitzades com a fungicides per a ús agrícola), medicaments (antitumorals, morfina...), agonistes, productes d'interès industrial (reïnes per a microelectrònica...)



Figura 4. *Discodermia Dissoluta*, una esponja del mar Carib que es defensa dels depredadors amb diverses substàncies tòxiques, com la discodermolida.

Una de les substàncies que aquestes noves tècniques han permès de sintetitzar és la *discodermolida* (fig. 5), una substància secretada per una esponja (fig. 4) que s'ha comprovat que té efectes antitumorals. Actualment s'investiguen les seves possibilitats com a medicament.

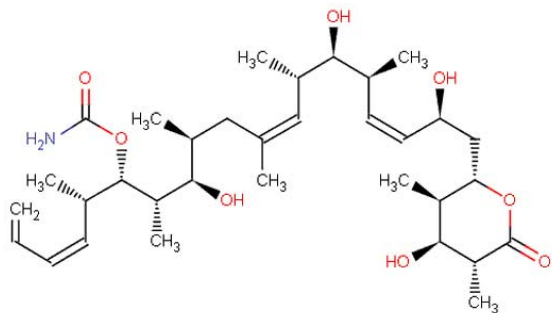


Figura 5. Fórmula estructural de la discodermolida.

Evidentment, seria impossible obtenir-ne quantitats importants només a partir de l'esponja. Per això es va intentar, amb èxit, la seva síntesi (figs. 6 i 7) mitjançant el procediment de Negishi, obrint d'aquesta manera el camí vers la seva obtenció industrial.

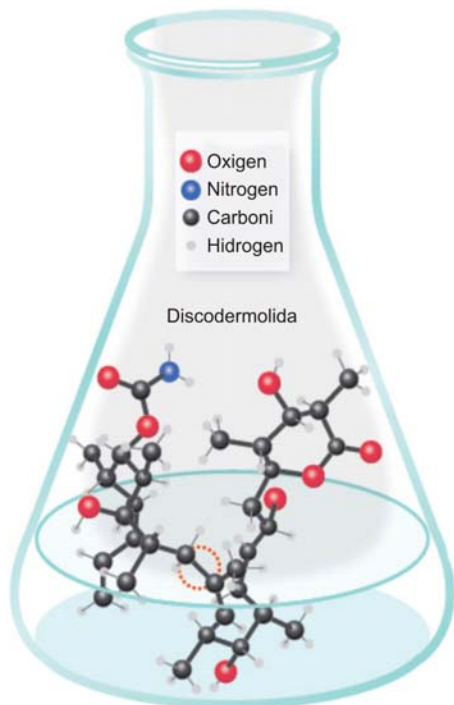


Figura 6. La discodermolida, mostrant l'enllaç que es va poder realitzar mitjançant una reacció d'acoblament creuat pel mètode de Negishi. (Premi Nobel, 2010)

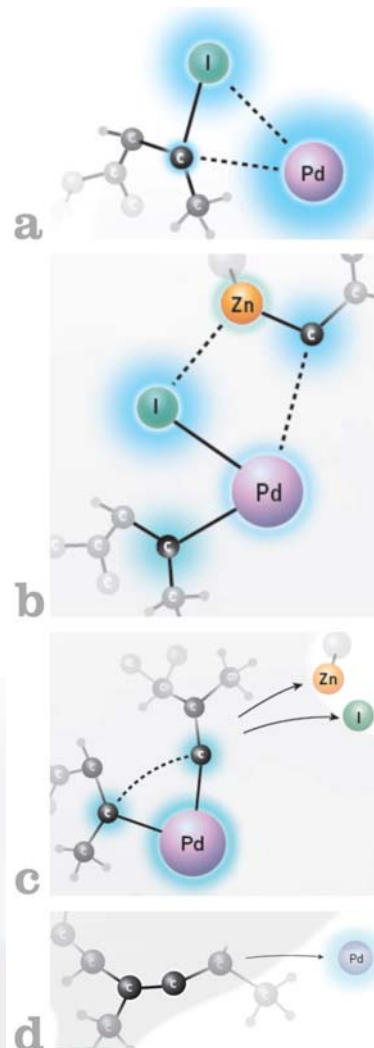


Figura 7. Mecanisme del pas crucial en la síntesi de la discodermolida. a) El iode, element electronegatiu, atrau electrons del carboni, disposant-lo a reaccionar amb l'àtom de pal·ladi, ric en electrons. b) L'àtom de pal·ladi esdevé lleugerament deficient en electrons i reacciona amb el carboni que és ric en electrons gràcies a l'acció de l'àtom de zinc. c) Un cop units a l'àtom de pal·ladi els dos carbonis estan preparats per unir-se gràcies a la seva proximitat. d) Els dos àtoms de carboni ja s'han enllaçat i deixen lliure el pal·ladi per iniciar un altre cicle. (Premi Nobel, 2010)

Pel que fa als mètodes d'acoblament creuat les recerques actuals busquen obtenir millors resultats amb substrats difícils (com alguns alquils), s'exploren les possibilitats d'altres catalitzadors menys tòxics o més barats que el pal·ladi –entre ells el ferro–, s'estudien nous procediments per augmentar-ne la selectivitat o per facilitar la preactivació dels substrats.

3. Les persones

Els tres químics premiats han treballat sempre de forma separada.

Heck, el pioner, va publicar els seus primers treballs sobre el tema entre 1968 i 1972. Al principi treballa amb derivats de mercuri, que després substitueix per halurs. Va néixer el 1931 i ha desenvolupat la seva carrera entre la indústria i la universitat.

Negishi sistematitza el mètode entre els anys 1975 i 1979, una tasca que va resultar molt productiva. Es va especialitzar en la reacció que ara porta el seu nom. Va començar treballant amb alumini però al final comprova que el zinc funciona millor. També s'ha mogut entre la indústria i la universitat. Nascut el 1935 a la Xina però de nacionalitat japonesa, encara segueix en actiu.

Suzuki és qui porta a l'èxit aquesta línia de recerca. S'adona ràpidament que la utilització d'organoborans amb catalitzadors de pal·ladi i en presència d'una base produeixen una reacció molt eficient. Publica els seus treballs més importants

durant els anys 80. La seva reacció ha resultat la més utilitzada perquè tolera molts grups funcionals i resulta poc tòxica. Gràcies a ella s'ha pogut sintetitzar una gran varietat substàncies d'interès industrial: medicaments, cristalls líquids, polímers electroluminiscents... Nascut el 1930, ha treballat sempre a la universitat.

Cal dir que Stille també va fer un treball important de sistematització però morí en accident d'aviació el 1990.

El treball en aquest camp ha estat obra de diversos investigadors, no només dels premiats. Però no hi ha cap dubte del paper clau que hi tingueren Heck, com a pioner, Negishi, com a sistematitzador i Suzuki com a culminació reeixida d'aquesta línia de recerca.

Bibliografia

Premi Nobel de Química (2010):

http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/