

PREMIOS NOBEL Y COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS

J. Santiago C.^{1,2}

RESUMEN

El desarrollo de los compuestos organometálicos ha jugado un rol importante en el desarrollo de la síntesis orgánica. En este artículo se comentan los trabajos que involucraron compuestos organometálicos que recibieron el premio nobel de química, comparados con otros trabajos similares que no fueron galardonados.

Palabras clave: Premios Nobel, organometálicos, reacciones de acoplamiento, ferroceno

ABSTRACT

The development of organometallic compounds has played an important role in the development of organic synthesis. This article discusses the work involving organometallic compounds shared the Nobel Prize in chemistry, compared with other similar works that were not awarded.

Keywords: Nobel Price, organometallics, coupling reactions, ferrocene

1. INTRODUCCIÓN

La historia de los Premio Nobel se remonta a 1901, año en el que se otorga este galardón por primera vez. Este premio había sido establecido en el testamento de Alfred Nobel, 1895, quien había amasado una inmensa fortuna por la comercialización de la dinamita y otros explosivos. Según este testamento, la fortuna debería ser administrada por una fundación, la que debería instaurar un Premio para reconocer los aportes excepcionales en química, física, medicina y literatura ^[1].

El primer Premio Nobel fue otorgado a Jacobus van't Hoff "en reconocimiento por su descubrimiento de las leyes de la dinámica química y de la presión osmótica en soluciones". Algo muy curioso es el hecho de que van't Hoff, incluso antes de doctorarse, ya había publicado en 1874 su primer libro

en francés "La química en el espacio" en el que describía su teoría del carbono tetravalente y tetraédrico, conceptos clave en el desarrollo de la química orgánica. La razón de que el premio fuera otorgado por sus últimos aportes tal vez fue por que la teoría sobre la naturaleza de los enlaces del carbono no era muy aceptada en la época ^[2].

Premio Nobel de Química con compuestos organometálicos

Resaltar el aporte de cada uno de los Premio Nobel de química sería una ardua labor teniendo en cuenta las limitaciones de espacio de este artículo. Por lo que se ha seleccionado solamente aquellos que hacen intervenir compuestos organometálicos.

El Premio Nobel del 2010, que fue compartido por tres científicos, Heck, Negishi y Su-

1 Facultad de Química e Ingeniería Química, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Av. Venezuela S/N, Lima 1, Perú

2 Dirección de Investigación y Desarrollo, Instituto Peruano de Energía Nuclear, Av. Canadá 1470, Lima 41, Perú

J. Santiago C., jsantiago@ipen.gob.pe, jsantiagoc@unmsm.edu.pe

zuki, por sus trabajos sobre "Reacciones de acoplamiento catalizadas con compuestos de paladio". La utilidad de estos trabajos es permitir el incremento de las cadenas carbonadas para obtener moléculas más grandes y más complejas [3-5]. Estas reacciones están ilustradas en las figuras 1-3, en donde se puede ver adicionalmente un ejemplo de aplicación de estas reacciones para obtener un compuesto de mayor utilidad. La diferencia entre los trabajos de Heck, Negishi y Suzuki radica en los diferentes sustratos utilizados para unirse a los aromáticos halogenados mediante catalizadores de paladio.

Hay que remarcar que estas reacciones que fueron galardonadas no son las únicas de su género. En la figura 2 se muestran

otras reacciones de acoplamiento, pero que no fueron galardonadas. Entre estas reacciones destacan las de Still, Kumada y Sonogashira [6-10].

Otros Premio Nobel y Compuestos Organometálicos

La utilización de compuestos de paladio en las reacciones del párrafo anterior ilustra la utilidad de los metales y sus compuestos en síntesis orgánica. Sin embargo, la historia de los compuestos organometálicos data de los años 1760, en donde ya se habían reportado la síntesis de compuestos organometálicos de arsénico por Louis Cadet, la tetrametildiarsenina (Figura 3), [11].

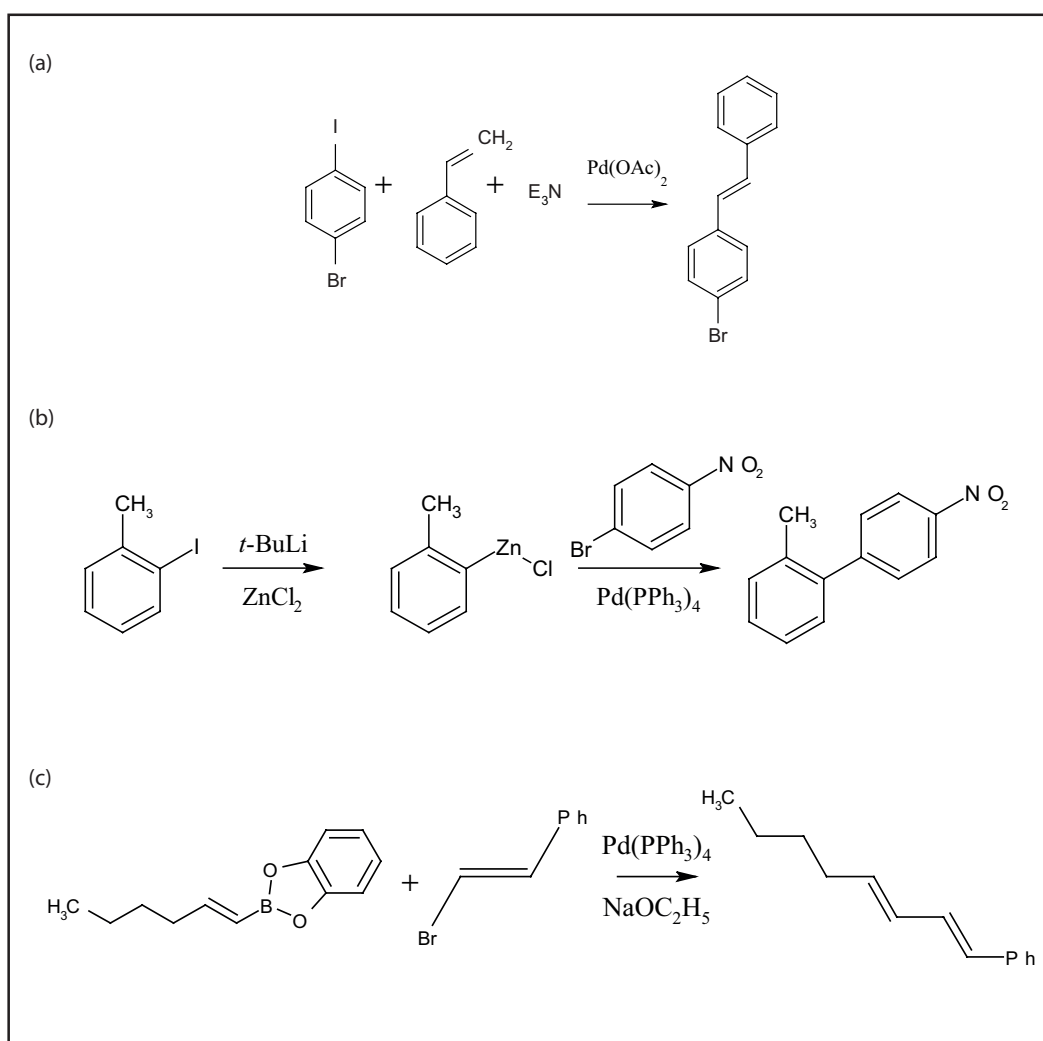


Fig. 1. Ejemplos de aplicación de las reacciones de a) Heck, b) Negishi y c) Suzuki.

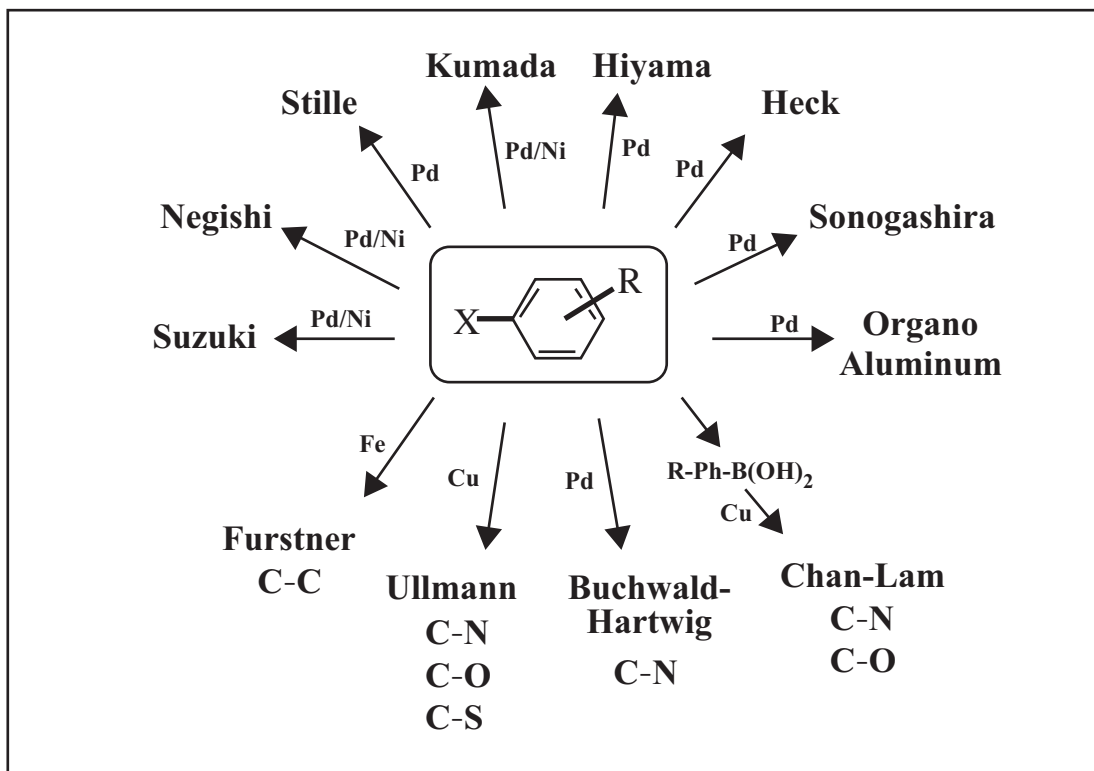


Fig. 2. Otras reacciones de acoplamiento [6].

Hubo que esperar hasta 1912 para ver el primer Premio Nobel por trabajos con organometálicos. Víctor Grignard tuvo este honor por la obtención y aplicación del reactivo que lleva su nombre. Lo interesante de este reactivo es el cambio radical de polaridad del C unido al halógeno vs el mismo C unido al

Mg en el reactivo de Grignard. Es decir se pasa de un C con un δ^+ , con baja reactividad, a un carbanion muy reactivo, Figura 4a, por lo que reacciona con una gran variedad de electrófilos, así como con ácidos, Figura 4b, [12-14].

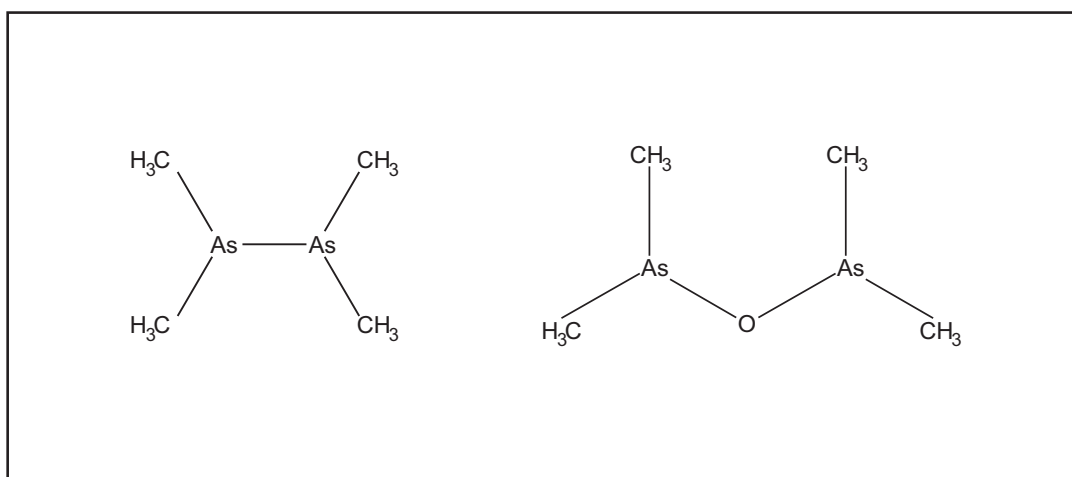


Fig. 3. Compuestos organometálicos de arsénico preparados por Louis Cadet de Gassicourt.

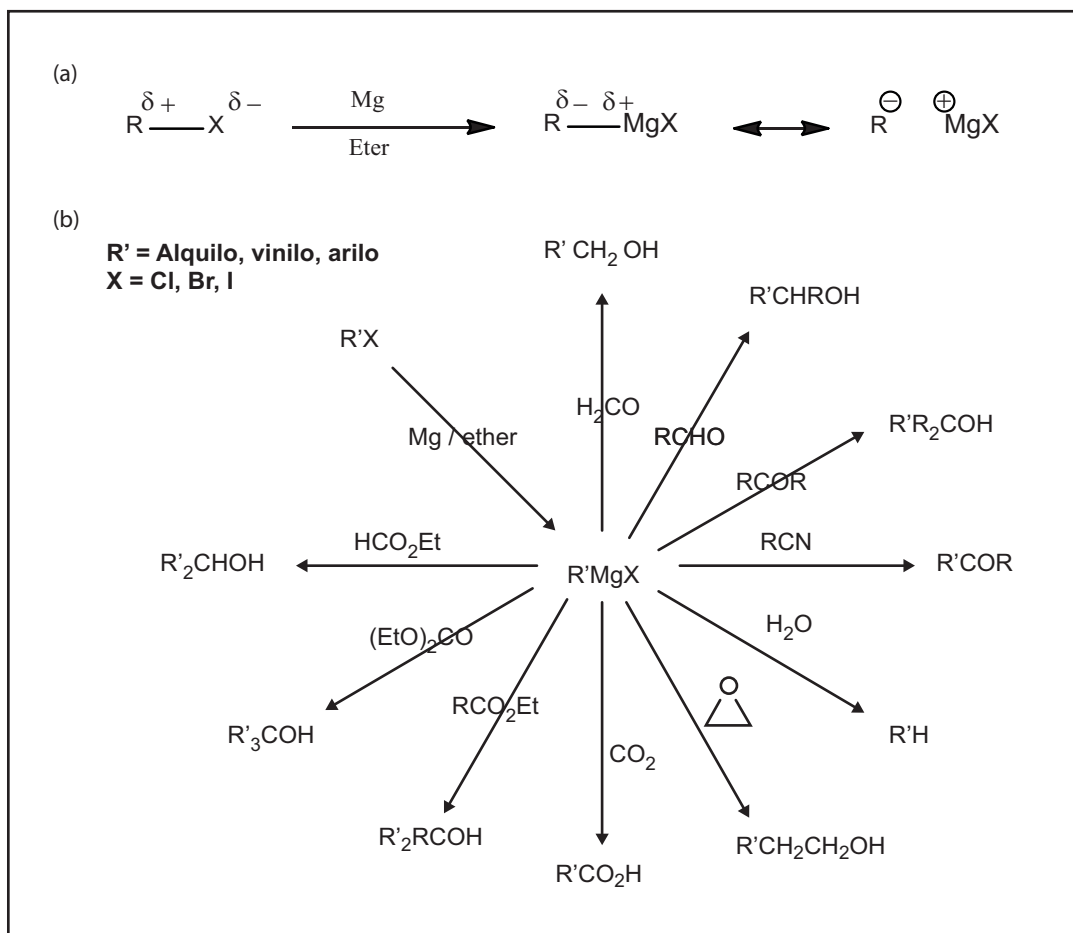


Fig. 4. Algunas de las reacciones típicas de los reactivos de Grignard [15].

Algo similar a los reactivos de Grignard, aunque menos espectacular, también sucede con los análogos del Zn. El dimetilzinc, preparado por Frankland en 1849 permitía la obtención de alcoholes terciarios y secundarios, pero estos compuestos no son fáciles de obtener y son inflamables.

En la reacción de Reformatsky también se utiliza zinc para activar un α -haloéster para que se condense con un carbonilo, Figura 5. Según el mecanismo de reacción, el zinc se intercala entre el halógeno y el carbono respectivo, de manera similar a lo que sucede en el reactivo de Grignard [16].

Otra reacción similar a la de Grignard es la reacción de Barbier, reacción entre un haluro de alquilo y un grupo carbonilo en presencia de magnesio, estaño aluminio, zinc, indio, o sus sales. El producto de reacción es un

alcohol primario, secundario o terciario. Esta reacción es similar a la de Grignard, pero la diferencia fundamental es que en la reacción Barbier todos los reactivos pueden mezclarse desde el inicio e incluso puede utilizarse agua como solvente, Figura 6, [17,18]. Es interesante mencionar que Philippe Barbier fue profesor de Victor Grignard.

Los compuestos organometálicos de litio son hoy en día probablemente los compuestos organometálicos más populares, debido a su excelente reactividad como nucleófilo y como base. Su uso en la química orgánica es muy versátil, Figura 7, [19]. Los compuestos organometálicos de litio se conocen desde 1917, pero desde 1930 se preparan a partir de litio metálico y un haloalcano.

La naturaleza del enlace C-Li aún no está completamente resuelta debido al diferente

comportamiento del enlace en diferentes compuestos. La diferencia de electronegatividad sugiere que el enlace C-Li es esencialmente iónico, pero la solubilidad de estos compuestos en solventes apolares sugiere que la situación es más compleja.

cialmente iónico, pero la solubilidad de estos compuestos en solventes apolares sugiere que la situación es más compleja.

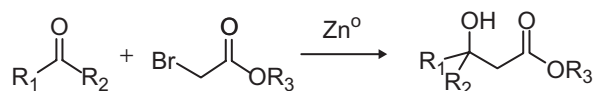


Fig. 5. Ejemplo de la reacción de Reformatsky.

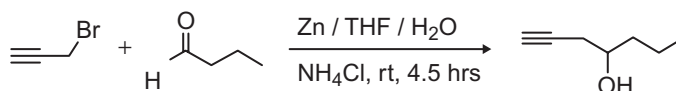


Fig. 6. Ejemplo de la reacción de Barbier.

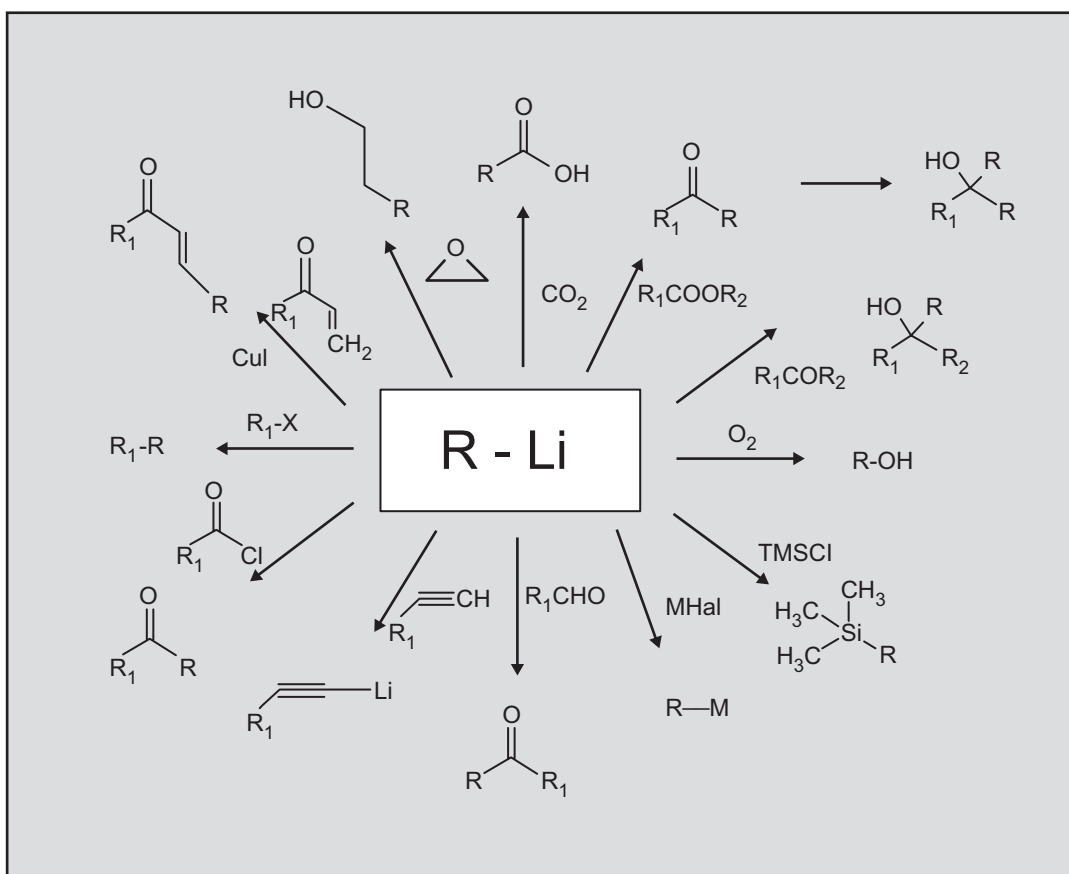


Fig. 7. Reacciones típicas de los compuestos organolíticos [20].

La diferente reactividad del reactivo de Grignard y los organolitio se pone de manifiesto en su reacción con compuestos carbonílicos α,β -insaturados, Figura 8. La diferente reactividad se explica mediante la teoría de Ácidos y Bases duros y Blandos [21]. El metil litio es más reactivo y prefiere unirse al sitio más "duro", el carbono del carbonilo (que también es el más electrófilo). De otro lado, el metil en el R_2CuLi o en $RMgX/Cu^{2+}$ es más "blando" y se une al sitio electrofílico más blando, la posición 4 del compuesto carbonílico α,β -insaturado. En cambio, el metil del reactivo de Grignard tiene una posición intermedia de "dureza", por lo que su reacción produce mezclas de adición 1,2 y 1,4.

La reactividad de los compuestos organometálicos de litio puede modularse si se considera el impedimento estérico de los grupos alquilo unidos al litio, como en el caso de la litiodiisopropilamida, LDA, en su reacción frente a compuestos carbonílicos, Figura 9. Debido al impedimento estérico, el LDA no puede atacar al carbonilo; y en cambio actúa como base para extraer un H en α del carbonilo.

El desarrollo de esta fascinante química de los organometálicos de litio bien pudo merecer un Premio Nobel.

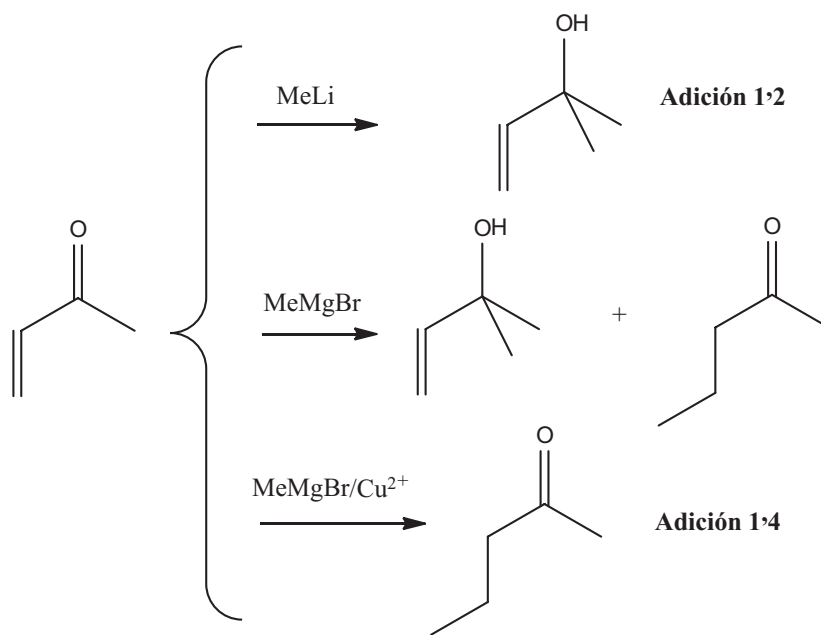


Fig. 8. Reactividad de diferentes compuestos organometálicos frente a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

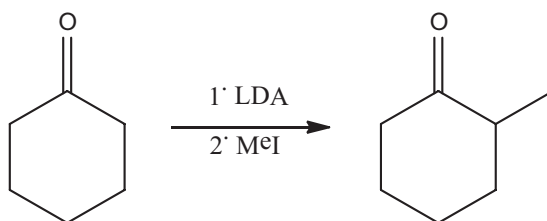


Fig. 9. Reactividad del LDA frente a compuestos carbonílicos.

Metalocenos

En 1974, Otto Fischer y Geoffrey Wilkinson compartieron el Premio Nobel "por sus trabajos pioneros, realizados independientemente, en la química de los organometales, llamados compuestos *Sandwich*", entre los que se encuentra principalmente el ferroceno, Figura 10. Sin embargo este compuesto fue sintetizado por primera vez, aunque de manera accidental y casi simultáneamente, por Kealy y Pauson^[22] y por Miller, Tebboth y Tremaine^[23], quienes se equivocaron en la formulación del compuesto obtenido. Fueron Woodward y Wilkinson en la Universidad de Harvard^[24], y Fischer en la Universidad Técnica de Munich^[25] quienes rápidamente

comprendieron que las propiedades de este nuevo compuesto no podían ser explicadas por las estructuras propuestas por sus descubridores. Fue Woodward quien bautizó el nuevo compuesto como ferroceno, por analogía al benceno y su extraordinaria estabilidad. Lo interesante del ferroceno es que presentaba un nuevo tipo de enlace metal-carbono. Este compuesto presentó además un tipo inusual de arquitectura molecular que se pudo explotar para diseñar catalizadores de reacciones de polimerización, Figura 10,^[26]. Igualmente, la estructura particular del ferroceno juega un rol importante en el desarrollo de las diferentes fases líquido cristalinas de los derivados sintetizados, Fig. 11,^[27].

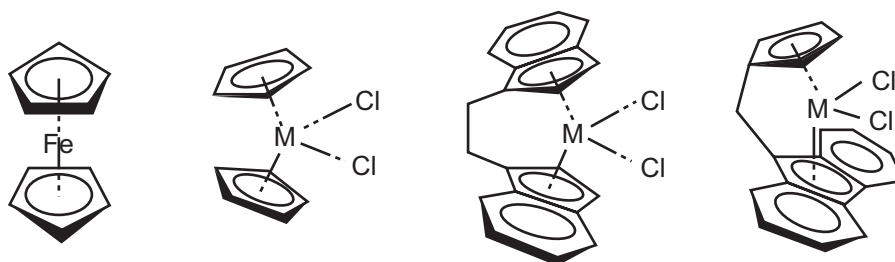


Fig. 10. Estructura del ferroceno y otros metalocenos utilizados como catalizadores en reacciones de polimerización.

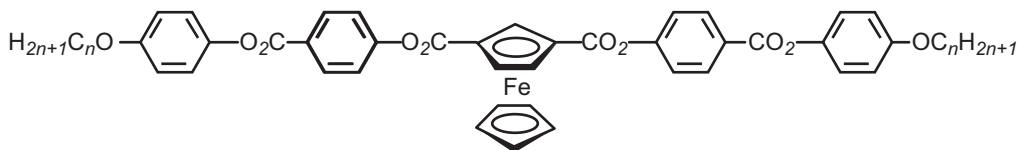


Figura 11. Estructura de un derivado de ferroceno con propiedades de cristal líquido.

2. CONCLUSIONES

Las reacciones desarrolladas por Heck, Negishi y Suzuki han tenido un gran impacto en la química orgánica sintética. La versatilidad de estas reacciones se debe a las condiciones suaves y su tolerancia a una amplia gama de grupos funcionales. Los catalizadores utilizados permiten la activación de los sustratos vía enlaces Pd-C. Sin embargo, existen otros investigadores que también desarrollaron estrategias similares que no fueron galardonados.

Otros Premio Nobel cuyos trabajos también mostraron enlaces Metal-carbono fueron Grignard, Fischer y Wilkinson, demostrando el inmenso potencial de aplicación que tienen los compuestos organometálicos en síntesis orgánica.

3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] http://es.wikipedia.org/wiki/Premio_Nobel
- [2] E. Meijer, Jacobus Henricus van't Hoff; Hundred Years of Impact on Stereochemistry in the Netherlands, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 2001, 40(20), 3783–3789.
- [3] I. Beletskaya, A. Cheprakov, The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis, *Chem. Rev.*, 2000, 100(8), 3009–3066.
- [4] J. Casares, P. Espinet, B. Fuentes, G. Salas, Insights into the Mechanism of the Negishi Reaction: ZnRX versus ZnR₂ Reagents, *J. Amer. Chem. Soc.*, 2007, 129(12), 3508–3509.
- [5] N. Miyaura, A. Suzuki, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, *Chemical Reviews*, 1995, 95(7), 2457–2483.
- [6] <http://www.novelcs.com/NCSCHEMISTRY.html>
- [7] D. Milstein, J. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3636.
- [8] J. Stille, The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organotin Reagents with Organic Electrophiles, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1986, 25(6), 508–524.
- [9] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94(12), 4374–4376.
- [10] K. Sonogashira, Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides, *J. Organometallic Chem.*, 2002, 653(1–2), 46–49.
- [11] D. Seyferth, Cadet's Fuming Arsenical Liquid and the Cacodyl Compounds of Bunsen, *Organometallics*, 2001, 20(8), 1488–1498.
- [12] M. Orchin, The Grignard reagent: Preparation, structure, and some reactions, *J. Chem. Educ.*, 1989, 66(7), 586–
- [13] E. Ashby, J. Laemmle, H. Neumann, The Mechanisms of Grignard Reagent Addition to Ketones, *Acc. Chem Res.* 1974, 7, 272 - 280.
- [14] P Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. Vu, Highly Functionalized Organomagnesium Reagents Prepared through Halogen- Metal Exchange, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 4302-4320.
- [15] <http://www.chem.ucalgary.ca/courses/351/Carey5th/Ch23/ch23-3-5-1.html>
- [16] S. Miki, K. Nakamoto, J. Kawakami, S. Handa, S. Nuwa, The First Isolation of Crystalline Ethyl Bromozincacetate,

- Typical Reformatsky Reagent: Crystal Structure and Convenient Preparation, *Synthesis* 2008 (3), 409–412.
- [17] A. Jögi, U. Mäeorg, Zn Mediated Regioselective Barbier Reaction of Propargylic Bromides in THF/aq. NH₄Cl Solution, *Molecules*, 2001, 6(12), 964–968.
- [18] G. Molle, P. Bauer, The Barbier synthesis: a one-slip Grignard reaction?, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104(12), 3481–3487.
- [19] R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, Functionalized organolithium compounds in total synthesis, *Tetrahedron*, 2005, 61, 3139–3176.
- [20] http://www.brunschwig-ch.com/pdf/downloads/AC_Info_OrganoLithium.pdf
- [21] R. Pearson, Hard and Soft Acids and Bases, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85(22), 3533–3539.
- [22] T. Kealy, P. Pauson, A New Type of Organo-Iron Compound, *Nature*, 1951, 168(4285), 1039.
- [23] S. Miller, J. Tebboth, J. Tremaine, Dicyclopentadienyliron, *J. Chem. Soc.*, 1952, 632–635.
- [24] G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. Woodward, The Structure of Iron Bis-Cyclopentadienyl, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74(8), 2125–2126.
- [25] E. Fischer, W. Pfab, Zur Kristallstruktur der Di-Cyclopentadienyl-Verbindungen des zweiwertigen Eisens, Kobalts und Nickels, *Zeitschrift für Naturforschung B*, 1952, 7, 377–379.
- [26] A. Shafir, J. Arnold, Ferrocene-Based Olefin Polymerization Catalysts: Activation, Structure, and Intermediates, *Organometallics*, 2003, 22(3), 567–575.
- [27] R. Deschenaux, J. Santiago, D. Guillon, B. Heinrich, 1,3-Disubstituted ferrocene-containing thermotropic liquid crystals of form $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3) - 1, 3 - (\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_n\text{H}_{2n+1})_2]$, *J. Mater. Chem.*, 1994, 4, 679-68