

El Premio Nobel de Química (2010)

Los químicos, en especial los que se dedican a la Química Orgánica, muestran un gran interés por las reacciones que permiten crear enlaces entre átomos de carbono. Es el paso más definitivo en la síntesis de nuevas moléculas, o para preparar a gran escala sustancias conocidas con distintas aplicaciones, mayoritariamente fármacos. La Academia de Ciencias sueca ha reconocido ya en cuatro ocasiones anteriores las aportaciones en este sentido: 1912 (reacción de Grignard), 1950 (reacción de Diels-Alder), 1979 (reacción de Wittig) y 2005 (metátesis de olefinas). Ahora, en 2010, los galardonados son Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki “por los acoplamientos cruzados catalizados por paladio en síntesis orgánica”. https://s3.eu-de.cloud-object-storage.appdomain.cloud/kva-image-pdf/assets/globalassets/priser-nobel-2010-kemi-pop_ke_en_10.pdf

Por acoplamiento cruzado debemos entender la formación de enlaces carbono-carbono (C-C) entre moléculas distintas, o entre átomos de carbono de la misma molécula para formar un ciclo. El paladio (Pd) es un metal muy interesante ya que interacciona con ambas moléculas, aproximando los centros de reacción, y puede recuperarse tal cual después de la reacción; es decir, es un catalizador.

Pero ¿dónde reside el interés en sintetizar moléculas? Veamos un ejemplo muy ilustrativo. A finales de los años 80 se descubre en una esponja marina, *Discodermia dissoluta*, que contiene una sustancia -venenosa para sus depredadores- que le permite vivir, aunque no pueda desplazarse. La molécula en cuestión es la *discodermolida*, de la que se verificó que impide el crecimiento de células cancerosas en un tubo de ensayo. Para poder utilizar una sustancia en el tratamiento de enfermedades son necesarios muchos estudios previos, incluidos los estudios clínicos en los que pacientes reales experimentan la acción del fármaco. Se hace necesario por tanto disponer de grandes cantidades del fármaco en estudio. Recoger esponjas a 33 metros de profundidad, aunque sea en el Caribe, de las que necesitaremos 60 kilogramos para obtener 1 gramo del fármaco no parece un procedimiento viable. Hay que sintetizarlo en el laboratorio, y ¡claro! una reacción catalizada por paladio va a ser un paso clave.

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo9811423>

La primera reacción que Heck realiza consiste en la preparación de estireno -material básico en la preparación del plástico poliestireno. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01022a037> Las más de doce mil publicaciones, hasta noviembre de 2021 en *Web of Science*, que hacen referencia a esta reacción dan una buena idea de su aplicabilidad. En ellas se incluyen, por ejemplo, la producción a escala industrial del antiinflamatorio *naproxeno*, o el medicamento para el tratamiento del asma, *montulekast*.

Ei-ichi Negishi, ya en 1977, sustituye el magnesio (Grignard, PN 1912) por zinc, que genera especies más estables que cuando se usa magnesio. El zinc actúa como vehículo para conectar el átomo de carbono con el paladio donde se facilita la formación del enlace C-C, ampliando las aplicaciones de la reacción de Heck. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00430a041> Y dos años después Akira Suzuki incorpora el boro, aún menos tóxico que el zinc, y que amplía aún más los tipos de enlace C-C que pueden crearse con carbonos sp^3 , sp^2 y sp . <https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/44006/1/tetrahedronletters1979.pdf>

Si la reacción de Heck se ha empleado con amplitud, la de Negishi, más de siete mil documentos, no se queda a la zaga, aunque es la reacción de Suzuki con más de veintiocho mil -ambas hasta noviembre de 2021 en *Web of Science*- la más utilizada. Un ejemplo reciente de su aplicación es

la síntesis de una molécula que provoca apoptosis de las células del cáncer de útero, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6956353/> aunque su éxito más espectacular se da en un paso clave de la síntesis de la palitoxina -un veneno, potente vasoconstrictor, aislado de un coral de Hawai. La palitoxina es una molécula muy grande; tiene 409 átomos en total, 129 de carbono, y fácilmente puede intuirse la complejidad de su síntesis si consideramos que, por ejemplo, la aspirina tiene sólo 21 átomos, 9 de carbono. El propio Akira Suzuki, en su discurso de aceptación del premio, la pone como ejemplo de su reacción. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201101379>

Un ejemplo muy reciente utiliza nanopartículas de paladio generadas por una bacteria expuesta a una sal de paladio, mejorando otros métodos de catálisis. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/gc/d1gc02392f>

La capacidad de síntesis de moléculas complejas ha hecho mirar al mar como una fuente de posibles fármacos. El acoplamiento cruzado de paladio se ha utilizado para preparar un tratamiento eficaz contra el cáncer de colon con una sustancia procedente de un invertebrado marino y para sintetizar un fármaco contra el virus del herpes y el del VIH procedente de una esponja de las costas italianas. Esta reacción se usa también en la modificación de algunos antibióticos, como la vancomicina, para aumentar su efecto contra bacterias resistentes. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm9017543>

Pero ¿sólo los fármacos son el resultado del uso de estas reacciones basadas en utilizar paladio como agente de acoplamiento? Los LED son materiales semiconductores generalmente constituidos por combinaciones químicas que incorporan metales, como indio o galio, combinados con otros elementos como el nitrógeno o el silicio; pero existen LED constituidos por moléculas orgánicas, esto es moléculas con enlaces C-C. Y, ¡claro! ya sabemos que las reacciones de Heck, Negishi y Suzuki son excelentes para crear enlaces C-C. Un ejemplo reciente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156611992030402X?via%3Dihub>

Estos LED orgánicos, OLED, son buenos emisores de luz azul, son de un tamaño mucho menor que los LED clásicos lo que permite desarrollar monitores flexibles y de pocos milímetros de espesor. Algunas típicas compañías orientales fabricantes de televisiones comercializan ya monitores de estas características.

Los premiados

Richard F. Heck (1931, Springfield, Massachusetts, E.E.U.U.; †2015) Doctor (1954, Universidad de California, Los Angeles, California, E.E.U.U.) *Professor Emeritus*, Universidad de Delaware, Newark, Delaware, E.E.U.U.

Ei-ichi Negishi (1935, Changchun, China; †2021). Doctor (1963, Universidad de Pennsylvania, Philadelphia, E.E.U.U.) *Distinguished Professor of Chemistry*, Purdue University, West Lafayette, Indiana, E.E.U.U.

Akira Suzuki (1930, Mukawa, Japón). Doctor (1959, Hokkaido University, Japón) *Distinguished Professor Emeritus*, Hokkaido University, Sapporo, Japón.

