

La función de los metales de transición en las reacciones de acoplamiento cruzado

The role of transition metals in cross-coupling reactions

Luisa F. Delgado Delgadillo ^a, Miguel A. Garcia Ortiz ^b, Concepción Ávila-Montiel ^c

Abstract:

Cross-coupling reactions have caused a high impact on organic synthesis due to the ease and the efficiency of forming of carbon-carbon or carbon-heteroatom bonds. Thus, transition metals play a fundamental role as catalysts that facilitate the activation and transformation of the starting materials.

In this context, this article explores the main transition metals used in these reactions, emphasizing their impact on the selectivity and efficiency of the processes. The general scheme and steps of a cross-coupling reaction are also presented in it. Additionally, key background information is provided on the Heck-Negishi-Suzuki reactions, methods widely used in this type of chemistry, as well as their main applications, demonstrating the versatility of metal catalysts in modern chemistry.

Keywords:

Transition metals, catalyst, cross-coupling reactions.

Resumen:

Las reacciones de acoplamiento cruzado han causado gran impacto en la síntesis orgánica al facilitar la formación eficiente de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomos. Así, los metales de transición desempeñan un papel fundamental como catalizadores que facilitan la activación y transformación de los reactivos de partida.

En este contexto, en el presente artículo se explora sobre los principales metales de transición utilizados en estas reacciones, enfatizando su impacto en la selectividad y eficiencia de los procesos. Asimismo, se muestra el esquema general y las etapas de una reacción de acoplamiento cruzado. Adicionalmente, se presentan como antecedentes clave, la reacción de Heck, Negishi y Suzuki, métodos ampliamente utilizados en este tipo de reacciones, así como sus principales aplicaciones, mostrando la versatilidad de los catalizadores metálicos en la química moderna.

Palabras Clave:

Metales de transición, catalizador, reacciones de acoplamiento cruzado.

Introducción

1.1 Reacciones de acoplamiento cruzado

Uno de los objetivos de la química es el diseño de nuevas rutas de síntesis que permitan reducir el impacto ambiental y generar compuestos que puedan presentar múltiples aplicaciones en el ámbito industrial, médico y tecnológico. En 2010 el premio nobel de química fue otorgado a Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki "por los acoplamientos cruzados catalizados por paladio

en la síntesis orgánica". Sus descubrimientos proporcionaron a los químicos nuevas herramientas para el desarrollo de moléculas difíciles de obtener sin involucrar una gran cantidad de pasos y rendimientos muy bajos.

Este conjunto de reacciones implican siempre la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomos, a partir de fragmentos simples, para

^c Autor de Correspondencia: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Escuela Preparatoria Número 1 | Pachuca de Soto, Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0000-6712-0435>, Email: mconcepcion_avila@uaeh.edu.mx

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería | Mineral de la Reforma-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0007-3573-1232>, Email: de337116@uaeh.edu.mx

^b Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería | Mineral de la Reforma-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0000-8676-739X>, Email: ga353946@uaeh.edu.mx

sintetizar moléculas más complejas, las cuales tienen diferentes aplicaciones.

La mayoría de las reacciones de acoplamiento cruzado son catalizadas por complejos de níquel o paladio que contienen ligandos voluminosos. Estos ligandos, al ubicarse cerca del centro metálico favorecen la disociación del complejo metálico, un paso clave al inicio del ciclo catalítico [1]. Un ligando es un átomo o un grupo de átomos que se une a un átomo central, usualmente metálico formando un complejo químico [2]. Por otra parte, la catálisis es un proceso en el cual una sustancia, denominada catalizador, incrementa la velocidad de una reacción sin consumirse durante la misma [3]. El mecanismo general (Figura 1) que describe las reacciones de acoplamiento cruzado consta de tres etapas: adición oxidativa, transmetalación y eliminación reductiva [4].

En la adición oxidativa un halogenuro de alquilo se adiciona a un átomo del metal y lo oxida para formar un haluro de alquilo metálico. El paso determinante de la reacción es la transmetalación, en la cual el halogenuro es sustituido por un ligando de carbono en el centro metálico. Finalmente, la eliminación reductiva permite la formación del enlace carbono-carbono y reduce al metal a su estado de oxidación inicial [5].

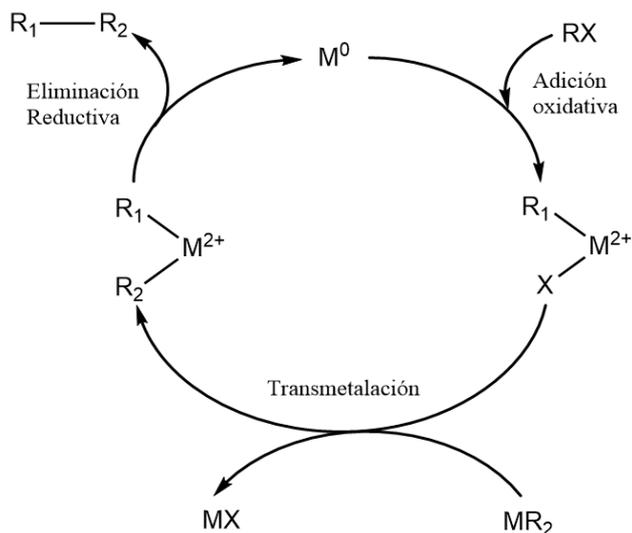


Figura 1. Mecanismo general para las reacciones de acoplamiento cruzado.

1.2 Metales de transición utilizados como catalizadores

Como se mencionó anteriormente, los metales usados como catalizadores en las reacciones de acoplamiento cruzado son níquel o paladio, aunque también se ha reportado el uso de catalizadores de cobre. En general, la mayoría de metales de transición presentan actividad catalítica, algunos ejemplos de esto es el uso de compuestos de iridio como catalizadores en la síntesis de moléculas que se encuentran en diferentes productos naturales [6], la reducción de CO₂ con catalizadores de cobalto [7] y las múltiples aplicaciones que tienen los complejos de rodio en reacciones de cicloadición, formación de enlaces carbono-carbono, apertura nucleofílica de anillos y sustituciones alílicas [8].

Los metales de transición actúan como catalizadores debido a varios factores entre los que destacan sus estados de oxidación variables, lo que les permite participar en reacciones redox; además de su capacidad para formar complejos. Los metales de transición tienen orbitales *d* con propiedades geométricas y energéticas que facilitan el enlace con ligandos, lo cual es importante para su actividad catalítica. Al coordinarse con un ion metálico, modifican la distribución electrónica del ligando alterando su reactividad [9].

Los catalizadores basados en metales de transición permiten llevar a cabo reacciones altamente selectivas, lo que minimiza la formación de subproductos no deseados. Esto es esencial en la síntesis de fármacos, materiales y otros compuestos de alto valor añadido. Estos catalizadores funcionan tanto en catálisis homogénea como heterogénea, según se disuelva en la misma fase que los reactivos, o en una fase diferente, respectivamente. [9].

El propósito de esta revisión es destacar la función de los metales de transición en las reacciones de acoplamiento cruzado. A continuación se describirán algunas reacciones específicas de acoplamiento cruzado en donde se muestran casos prácticos del uso de metales de transición como catalizadores.

Antecedentes

2.1 Reacción de Heck

A finales de la década de 1960, Richard F. Heck comenzó a investigar compuestos organometálicos de metales de transición, principalmente de cobalto y paladio. Sus estudios llevaron al descubrimiento de nuevas reacciones y permitieron explicar cómo estos metales pueden catalizar procesos químicos, proponiendo así el primer

mecanismo para una reacción catalizada por un metal [10].

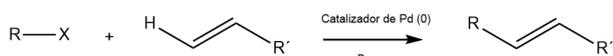


Figura 2. La reacción de Heck

La reacción que lleva su nombre se basa en el acoplamiento de un alqueno con un haluro orgánico para formar un nuevo alqueno con estereoquímica *trans*- (Figura 2) [11]. La popularidad de esta reacción se debe a las condiciones que utiliza, así como a la estereoselectividad de la reacción y la disminución de pasos necesarios para la formación del enlace C-C entre un grupo fenilo y un grupo vinilo.

Un uso importante de esta reacción es la síntesis a gran escala del naproxeno y del montelukast [12]. En la investigación podemos encontrar usos de la reacción de Heck en una gran cantidad de artículos que se publican anualmente como la síntesis total de alcaloides [13] y el desarrollo de nuevos nanomateriales [14].

2.2 Reacción de Negishi

En 1977, se reportó por primera vez el acoplamiento cruzado de haluros insaturados con compuestos organometálicos de zinc, catalizado por complejos de paladio, esta reacción se conoció como la reacción de Negishi (Figura 3) [15]. A diferencia de la reacción de Heck, la reacción de Negishi utiliza compuestos de organozinc los cuales son considerados buenos agentes en las reacciones de acoplamiento y generalmente se sintetizan a partir de haluros de alquilo con zinc metálico [5].



Figura 3. La reacción de Negishi

En las últimas décadas se han reportado múltiples aplicaciones de esta reacción debido a su baja toxicidad en comparación con otras reacciones, así como a la mayor disponibilidad que tienen los compuestos de zinc y la facilidad de sustituir el catalizador a base de paladio, por sales metálicas de níquel, hierro, cobre o cobalto [9]. Algunas de las aplicaciones de la reacción de Negishi las podemos encontrar en la síntesis de nuevos materiales con propiedades electrónicas, ópticas y magnéticas [16].

2.3 Reacción de Suzuki

Akira Suzuki revolucionó las reacciones de acoplamiento cruzado de organoborano en 1979, mediante el

acoplamiento de un alquenilborano con un haluro de arilo, catalizado por un complejo de paladio en presencia de una base (Figura 4) [17]. Este proceso, conocido como la reacción de Suzuki, emplea compuestos derivados de organoboro no tóxicos, estables al aire y la humedad y que son accesibles en gran variedad [18].

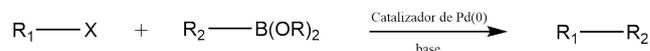


Figura 4. La reacción de Suzuki.

Esta es una reacción útil en la síntesis de compuestos que contienen un par de anillos aromáticos vinculados, pues facilita acoplamientos con hibridación sp^2 , e incluso con sp^3 . Entre sus aplicaciones se encuentra la producción de antihipertensivos como el Valsartán, Cozaar y Diovan y para el tratamiento de la osteoporosis, como el Evista [19].

Conclusiones

Los metales de transición muestran ser fundamentales en el desarrollo y optimización de reacciones de acoplamiento cruzado para la síntesis eficiente de compuestos orgánicos con estructuras complejas, al actuar como catalizadores que mejoran la selectividad y rendimiento de las reacciones. Por medio de ejemplos como la reacción de Heck, Negishi y Suzuki, se evidencia su impacto en sectores como la industria farmacéutica y química de materiales.

Referencias

- [1] Miessler, G. L., & Tarr, D. A. (2010). *Inorganic chemistry: United States edition* (4a ed.). Pearson.
- [2] Harris, D. C. (2003). *Análisis químico cuantitativo* (3a ed.). Reverté.
- [3] Chang, R. (2010). *Chemistry* (10a ed.). McGraw-Hill.
- [4] Crabtree, R. H. (2019). *The organometallic chemistry of the transition metals* (7a ed.). John Wiley & Sons.
- [5] Astruc, D. (2016). *Organometallic Chemistry and Catalysis*. Springer.
- [6] Yuan, C., & Liu, B. (2018). Total synthesis of natural products via iridium catalysis. *Organic Chemistry Frontiers: An International Journal of Organic Chemistry*, 5(1), 106–131. <https://doi.org/10.1039/c7qo00664k>
- [7] Gupta, S., Fernandes, R., Patel, R., Spreitzer, M., & Patel, N. (2023). A review of cobalt-based catalysts for sustainable energy and environmental applications. *Applied Catalysis. A, General*, 661(119254), 119254. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2023.119254>
- [8] Shilpa, T., Dhanya, R., Saranya, S., & Anilkumar, G. (2020). An overview of rhodium-catalysed multi-component reactions. *ChemistrySelect*, 5(2), 898–915. <https://doi.org/10.1002/slct.201904441>
- [9] Jagirdar, B. R. (1999). Transition metal complexes and catalysis. *Resonance*, 4(9), 63-81. <https://doi.org/10.1007/bf02834234>

- [10] Negishi, E.-I. (1999). A profile of professor Richard F. Heck. *Journal of Organometallic Chemistry*, 576(1–2), xv–xvi. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(98\)01136-X](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(98)01136-X)
- [11] Clayden, C. J., & Greeves, C. N. (2012). *Organic Chemistry* (2a ed.). Oxford University Press.
- [12] *The Nobel Prize in Chemistry 2010 - Illustrated information*. (s/f). Nobelprize.org. Recuperado el 12 de abril de 2025, de <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/illustrated-information/>
- [13] Heravi, M. M., & Zadsirjan, V. (2021). Recent advances in applications of Heck reaction in the total synthesis of alkaloids. En *Recent Applications of Selected Name Reactions in the Total Synthesis of Alkaloids* (pp. 107–152). Elsevier.
- [14] Hong, K., Sajjadi, M., Suh, J. M., Zhang, K., Nasrollahzadeh, M., Jang, H. W., Varma, R. S., & Shokouhimehr, M. (2020). Palladium nanoparticles on assorted nanostructured supports: Applications for Suzuki, Heck, and Sonogashira cross-coupling reactions. *ACS Applied Nano Materials*, 3(3), 2070–2103. <https://doi.org/10.1021/acsanm.9b02017>
- [15] Sagar, S., Patra, S. R., & Bhunia, S. (2023). Recent advance in nanoparticle catalysts for C–C cross-coupling reaction. En *Nanoparticles in Green Organic Synthesis* (pp. 41–73). Elsevier.
- [16] Huo, S., Mroz, R., & Carroll, J. (2015). Negishi coupling in the synthesis of advanced electronic, optical, electrochemical, and magnetic materials. *Organic Chemistry Frontiers: An International Journal of Organic Chemistry*, 2(4), 416–445. <https://doi.org/10.1039/c4qo00322e>
- [17] D'Alterio, M. C., Casals-Cruañas, È., Tzouras, N. V., Talarico, G., Nolan, S. P., & Poater, A. (2021). Mechanistic Aspects of the Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction. *Chemistry - A European Journal*, 27(54), 13481–13493. <https://doi.org/10.1002/chem.202101880>
- [18] Biffis, A., Centomo, P., Del Zotto, A., & Zecca, M. (2018). Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. *Chemical Reviews*, 118(4), 2249–2295. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00443>
- [19] Contreras Cadena, D. A. (2016). Síntesis de aldehídos por acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura y su uso para la síntesis de porfirinas meso sustituidas con propiedades optoelectrónicas [Tesis para obtener el título de químico, Universidad Autónoma de México. Facultad de Química]. Repositorio Institucional-Universidad Autónoma de México. <https://ru.dgb.unam.mx/jspui/bitstream/20.500.14330/TES01000745731/3/0745731.pdf>