

## El Premio Nobel en Química 2010

María del Carmen Avendaño López\*

Catedrática de Química Orgánica y Académica de Número de la RANF.

### 1. INTRODUCCIÓN

Una de las sesiones más relevantes de la RANF es la que organiza el Profesor Lacadena dedicada a comentar el premios Nobel de Medicina y Fisiología, por una parte, y el de Química, por otra. Al igual que en 2001 y 2005, cumpla el encargo de la Junta de Gobierno de comentar el Premio Nobel de Química del presente año. Desde 1901 la Real Academia de Ciencias de Suecia ha concedido dicho premio a 160 científicos. Centrándonos en los temas premiados en el presente siglo (Tabla 1), podemos observar que la Química Aplicada a la Biología va adquiriendo mayor peso (6 premios en los años 2002, 2003, 2004, 2006, 2008 y 2009) que la Química Física (1 premio en 2007) y que la Síntesis Orgánica (3 premios en 2001, 2005 y 2010).

### 2. NATURALEZA VERSUS LABORATORIO

Los nuevos materiales obtenidos por métodos físicos pueden no ser idénticos a los que se encuentran en la naturaleza, pero la Síntesis Orgánica es capaz de producir estructuras idénticas a las naturales. Konstantin Novoselov, galardonado junto con Andre Geim con el Premio Nobel de Física de este año por el descubrimiento del grafeno ha dicho: *“Se está trabajando mucho para hacer grandes láminas **de grafeno sintético** porque impulsará sus aplicaciones. Pero el sintético **no es tan bueno como el natural**, aunque suficiente para muchos usos... La verdad es que la naturaleza lo hace mejor que nosotros”*. Los químicos orgánicos que trabajan en la síntesis de estructuras comple-

jas utilizando estrategias clásicas o novedosas podrían decir: “*Se ha trabajado y se está trabajando mucho para sintetizar estas estructuras a fin de impulsar sus aplicaciones. Los compuestos sintéticos son tan buenos como los naturales, aunque la verdad es que la naturaleza lo hace mejor que nosotros*”.

**Tabla 1. Premios Nobel de Química del siglo XXI**

<b>Año</b>	<b>Científicos premiados</b>	<b>Tema</b>
2001	K. B. Sharpless, W. S. Knowles, y R. Noyori	“Catalizadores quirales en reacciones de oxidación y reducción”
2002	J. B. Fenn, K. Tanaka y K. Wüthrich	“La desorción iónica y la RMN en el análisis espectrométrico de macromoléculas biológicas”
2003	P. Agre y R. MacKinnon	“Canales de agua y mecanismos de intercambio iónico en las membranas celulares”
2004	A. Ciechanover, A. Hershko e I. Rose	“Descubrimiento de la degradación proteínica causada por la ubiquitina”
2005	Y. Chauvin, R. H. Grubbs y R. R. Schrock	“Desarrollo del método de metátesis olefínica en la química orgánica”
2006	R. D. Kornberg	“Bases moleculares de la transcripción genética”
2007	G. Ertl	“Procesos químicos sobre superficies sólidas”
2008	O. Shimomura, M. Chalfie y R. Y. Tsien	“Descubrimiento y desarrollo de la proteína verde fluorescente (GFP)”
2009	V. Ramakrishnan, T. A. Steitz y A. Yonath	“Estructura y función de los ribosomas”
2010	R. Heck, E-i. Negishi; A. Suzuki	“Reacciones químicas catalizadas por paladio”

### **3. PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2010. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO CATALIZADAS POR PALADIO**

Los tres galardonados son: Richard F. Heck (1931), Profesor Emérito de la Universidad de Delaware, Ei-ichi Negishi (1935) que ha trabajado 50 años en EE.UU. y actualmente en la Universidad de Pur-

due, y Akira Suzuki (1930) que es Profesor Emérito de la Universidad de Hokkaido. El premio les ha sido otorgado *“En base a su contribución al desarrollo de métodos sintéticos catalizados por complejos de paladio, que han permitido la preparación de miles de compuestos orgánicos de estructuras variadas, útiles en todas las áreas en las que influye la Química: salud, alimentación, agricultura, tecnología, materiales, energía, etc.”*

Sorprende este año la edad de los galardonados, que rondan los 80 años, pero no que su trabajo se haya realizado en Japón y Estados Unidos. Tampoco sorprende que se premie el uso de un metal de transición como catalizador, ya que estos metales también protagonizaron los premios Nobel del 2001 (reacciones asimétricas) y del 2005 (reacciones de metátesis).

Las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por Pd se encuentran entre las más prominentes en Síntesis Orgánica (1). Con catalizadores de Pd pueden producirse los compuestos trabajando a menores temperaturas y con menos disolventes, originando menos residuos, y con menor coste. El Dr. Lars Thelander, Presidente del Comité del Premio Nobel de Química ha dicho: *“Palladium has this magic property that it can bind different carbons, make them come very close together and then react under very mild conditions”*. Estas reacciones fueron concebidas originalmente por Heck (2, 3) y Mizoroki (4), seguidos por Stille (5), Negishi (6), Sonogashira (7) y Suzuki (8), entre otros. Según el Dr. Thelander, hace tiempo que se quería dar un Nobel a la química del Pd, pero había un problema: cómo determinar cuales eran los que más lo merecían. Esta química se sigue investigando, especialmente para que las reacciones sean más compatibles con el medio ambiente y para ampliar sus aplicaciones (9). En la última publicación citada, Negishi sanciona: *“We may propose here that the ultimate goal of organic synthesis would be to be able to synthesize any desired and fundamentally synthesizable organic compound (a) in high yields, (b) efficiently (in as few steps as possible, for example), (c) selectively preferably all in 98–99% selectivity, (d) economically, and (e) safely, abbreviated hereafter as the **y(es)**<sup>2</sup> manner”*.

Muchos fármacos, plásticos, y otros compuestos industriales están formados por átomos de carbono, pero conseguir unir un átomo de carbono a otro no es tarea fácil. Hace casi 100 años, Grignard comen-

zó a facilitarla al acoplar un átomo de magnesio a un carbono, haciendo a éste más rico en electrones. Los Premios Nobel de Química de este año, junto con otros investigadores que no han conseguido este galardón (Mizoroki y Stille por su prematuro fallecimiento), debieron preguntarse: *¿Por qué no inventar modos más directos para formar enlaces C-C?*

#### 4. APORTACIONES PREMIADAS

En 1968 el Dr. Heck, que trabajaba en la empresa “Hercules Inc.” en Wilmington (Delaware), publicó reacciones químicas nuevas utilizando sales de Pd como ingrediente clave para juntar átomos de carbono, demostrando que las sales de arilpaladio preparadas por transmetalación de compuestos organomercurícos, eran reactivos de utilidad en reacciones de sustitución de grupos vinilo (2). Después se comprobó que los intermedios de organopaladio podían generarse por paladación electrófila directa (10). En ambos casos, la sal de Pd(II) se reducía a Pd(0) (Figura 1), y estas sales eran caras.

El químico japonés Tsutomu Mizoroki consiguió una mejora importante al descubrir que los haluros orgánicos eran precursores adecuados de especies de organopaladio, y que la sustitución vinílica podía realizarse con cantidades catalíticas de Pd y una base, en ausencia de reoxidantes. Se trataba de una nueva reacción catalizada por Pd(0), que hoy conocemos como **reacción de Mizoroki-Heck** (Figura 2, ecuación 1). En ella, una olefina es el nucleófilo y los electrófilos son generalmente haluros o triflatos de arilo o de vinilo (los fosfatos se usan con menos frecuencia). El Dr. Heck, trasladado a la Universidad de Delaware, mejoró el trabajo de Mizoroki, aumentando el valor práctico de las reacciones (11).

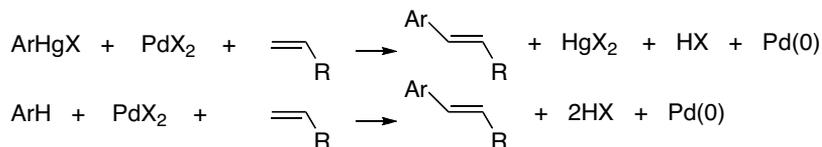
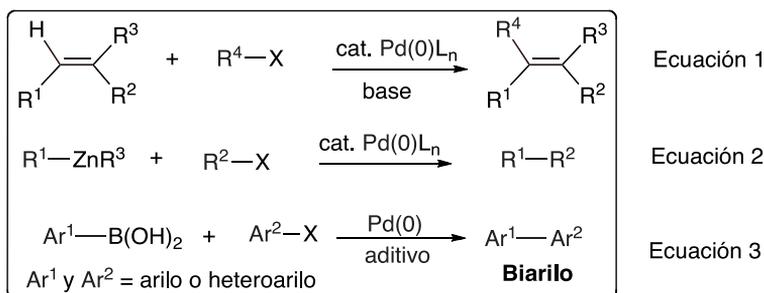


Figura 1. Primeras reacciones de Heck.

En 1977, el Dr. Negishi utilizó compuestos de Zn para facilitar la mezcla de átomos de carbono sobre el Pd y, dos años más tarde, el Dr. Suzuki encontró que los compuestos de boro funcionaban mejor. Según se ha dicho, en la **reacción de Negishi** el nucleófilo es un compuesto organozíncico (Figura 2, ecuación 2), aunque este autor ha desarrollado también diversas reacciones en las que los nucleófilos son compuestos de organozirconio u organoaluminio. Los acoplamientos C-C originados en la **reacción de Suzuki** (1979), conocida también como reacción de Suzuki-Miyaura (Figura 2, ecuación 3), emplean compuestos organoboranos como nucleófilos y se han utilizado principalmente en la síntesis de biarilos. Hay que señalar que en los acoplamientos catalizados por Pd se pueden utilizar, además de organozíncicos y organoboranos, otros organometálicos que contengan Al, Zr, Sn, Li, Mg, In, Si, Cu, y Mn.

En la Figura 3 se han representado algunos de los varios acoplamientos catalizados por Pd que se han desarrollado como alternativas a las reacciones anteriormente mencionadas. Su principal diferencia reside en la naturaleza del nucleófilo utilizado. La reacción de Stille (1977) utiliza como nucleófilos organoestannanos (Figura 3, ecuación 1), mientras que la de Sonogashira (1975) utiliza alquinos terminales. Esta última es una reacción de Heck mejorada por la presencia de sales de Cu(I), y compite con la reacción de Negishi (Figura 3, ecuación 2). Menos populares son la reacción de Tsuji-Trost (1981) que permite sustituciones nucleófilas con retención de la configuración (Figura 3, ecuación 3), y la de Buchwald-Hartwig (1995), que permite sustituciones nucleófilas con haluros de arilo (Figura 3, ecuación 4).



**Figura 2. Reacciones originales de Heck, Negishi y Suzuki.**

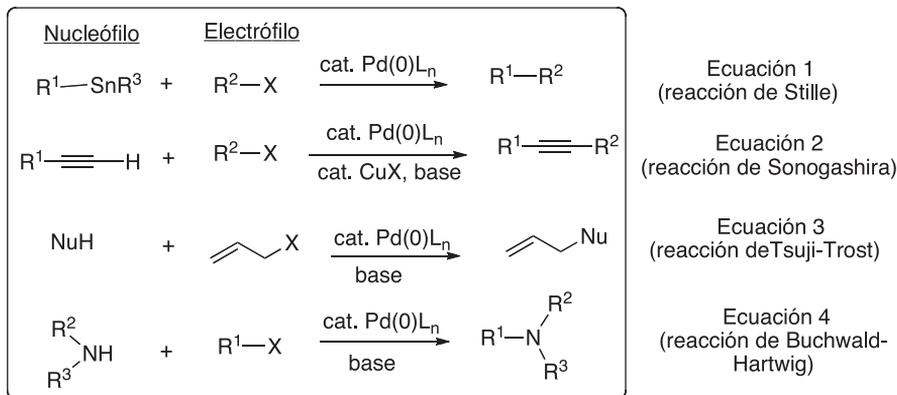
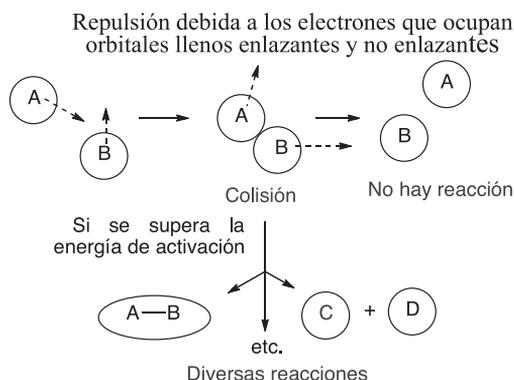


Figura 3. Ejemplos de otras reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por Pd.

En general, se consideran más difíciles los acoplamientos catalizados por Pd con electrófilos de tipo alilo, bencilo y/o propargilo, así como con electrófilos que carecen de enlaces  $\pi$  próximos a dicho acoplamiento.

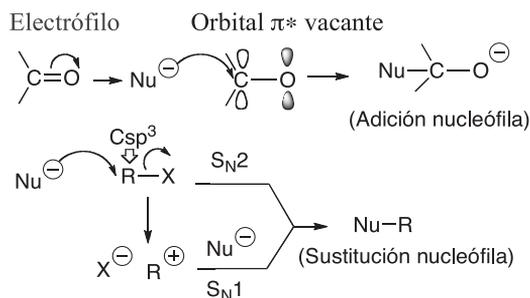
## 5. REACCIONES ORGÁNICAS DIFÍCILES O “IMPOSIBLES” UTILIZANDO MÉTODOS CLÁSICOS

Aunque los métodos clásicos de Síntesis Orgánica siguen teniendo plena vigencia, existen reacciones difíciles o “imposibles” que requieren la utilización de métodos novedosos. En general, para que el choque de dos moléculas A y B sea productivo, hay que superar la energía de activación de la reacción deseada. Si no hay complementariedad electrónica, las fuerzas de repulsión son las predominantes debido a la presencia de los electrones que ocupan orbitales llenos enlazantes y no enlazantes. Dicha complementariedad puede derivarse de que A y B posean dipolos opuestos con la consiguiente atracción electrostática, pero con mayor frecuencia se produce cuando A posee un orbital lleno (nucleófilo) y B otro vacante de baja energía (electrófilo). El nucleófilo A puede estar cargado negativamente o poseer un par de electrones no compartidos en un orbital de alta energía (Figura 4).



**Figura 4. Colisiones intermoleculares improductivas y productivas.**

Para la formación de enlaces C-C, la síntesis orgánica clásica utiliza como nucleófilos compuestos que poseen un átomo de carbono con una gran densidad de carga negativa. Los más frecuentes son organometálicos que contienen un metal enlazado con un átomo de carbono, como los reactivos litiados ( $\text{RLi}$  ó  $\text{ArLi}$ ) o los ya mencionados magnesianos de Grignad ( $\text{RMgX}$  ó  $\text{ArMgX}$ ). Por otra parte, aunque son muy pocas las especies que poseen orbitales enlazantes vacantes, existen muchos electrófilos de carbono, entre los que se encuentran moléculas con orbitales antienlazantes de baja energía. En la Figura 5 se representan dos tipos de reacción muy frecuentes en síntesis: la adición de nucleófilos a aldehídos o cetonas y la sustitución nucleó-



**Figura 5. Ejemplos de reacciones de adición y de sustitución entre un nucleófilo y un electrófilo.**

fila en sus variedades:  $S_N1$  y  $S_N2$ . El grupo carbonilo posee un orbital  $\pi^*$  (antienlazante) de baja energía que está vacante, por lo que puede adicionar nucleófilos. En los haluros o triflatos de alquilo el enlace está polarizado y, además, los aniones haluro o triflato son buenos grupos salientes por ser muy estables. Tanto en la adición a grupos CO como en la sustitución nucleófila, se forma un enlace C-C cuando el nucleófilo (Nu) es un compuesto organolítico o un reactivo de Grignard.

Sin embargo, algunas reacciones como por ejemplo la sustitución nucleófila con haluros o triflatos de arilo, heteroarilo o vinilo, son “imposibles” o tienen muchas limitaciones. La reacción  $S_N2$  es “imposible” porque el nucleófilo tiene que atacar desde dentro del benceno, que es donde se localiza el lóbulo mayor del orbital antienlazante  $s^*$ , mientras que la reacción  $S_N1$ , dada la inestabilidad del catión intermedio, sólo es posible cuando se realiza con sales de arildiazonio en las que el grupo saliente es nitrógeno molecular altamente estable (Figura 6).

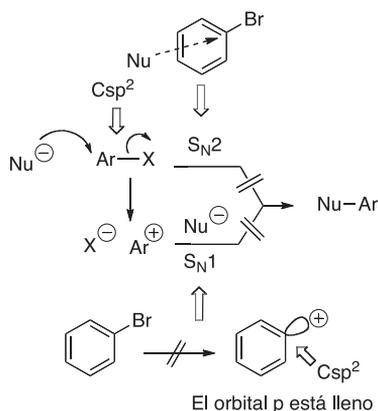


Figura 6. Ejemplos de reacciones “imposibles” o difíciles.

## 6. METALES DE TRANSICIÓN. EL PALADIO COMO CATALIZADOR

Los reactivos y complejos que contienen metales de transición han ampliado muchísimo el horizonte de la Síntesis Orgánica al permitir

acoplamientos C-C cuya formación estaba muy limitada en la química clásica. Muchas industrias los utilizan de forma rutinaria, siendo el Pd el metal de transición más empleado. Los complejos de Pd catalizan una gran variedad de reacciones con menos limitaciones que otros métodos (versatilidad), toleran la presencia de muchos grupos funcionales sin necesidad de protegerlos y desprotegerlos (tolerancia), las reacciones suelen producirse con gran regio- y quimio-selectividad (selectividad), y en presencia de ligandos quirales pueden generarse uno o más centros asimétricos (enantioselectividad). Dado que su mayor inconveniente es el precio, ha sido necesario desarrollar catalizadores o precatalizadores que posean una actividad catalítica elevada, próxima a la de las reacciones enzimáticas. Esta actividad se cuantifica por el "turnover number" (TON), que se define como el número de moles de sustrato que convierte un mol de catalizador antes de que éste se inactive. Aunque un catalizador de Pd puede costar alrededor de 1000 \$/mol, si el valor TON de una reacción es 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> el coste real sería de 1-10 \$/mol. Sus estados de oxidación más útiles son Pd(0) y Pd(II), y puede utilizarse en ausencia o en presencia de otros metales. Dadas las ventajas del Pd, la síntesis de la mayoría de las moléculas orgánicas complejas implica en la actualidad su presencia en uno o más pasos.

La Figura 7 representa el sistema periódico de los elementos y vemos que el Pd posee 10 electrones de valencia, por lo que necesita coordinarse con ligandos que le cedan 8 electrones, ya que éste es el número de electrones que le faltan para adquirir la configuración de los gases nobles (estos elementos tienen 18 electrones que están situados en los orbitales 1s, 5d, y 3p).

En la Figura 8 se ha representado uno de los complejos de Pd(0) con 18 electrones más frecuentemente empleados: tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0). Junto a él se muestra un complejo de Pd(II): dicloruro de bis(acetonitrilo)Pd(II). Éste es un ejemplo de complejo "estable" que posee 16e, ya que las dos moléculas de acetonitrilo le ceden 4 (los 2 pares de electrones no compartidos situados en los átomos de nitrógeno), pero en los otros dos ligandos un electrón de cada uno está compartido con otro del Pd. Este complejo, que se obtienen por adición de acetonitrilo al PdCl<sub>2</sub>, es soluble y posee una geometría plana con un orbital vacante perpendicular a dicho plano, al que pueden enlazarse otros ligandos.

Electrones de valencia  
↓

1 H												13 B	14 C	15 N	16 O	17 F	2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	71 Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	103 Lr	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Uub	113 Uut	114 Uuq	115 Uup	116 Uuh	117 Uus	118 Uuo
57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb				
89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No				

Alcalinos	Alcalinotérreos	Lantánidos	Actínidos	Metales de transición
Metales del bloque p	Metaloides	No metales	Halógenos	Gases nobles

Figura 7. Tabla periódica de los elementos.

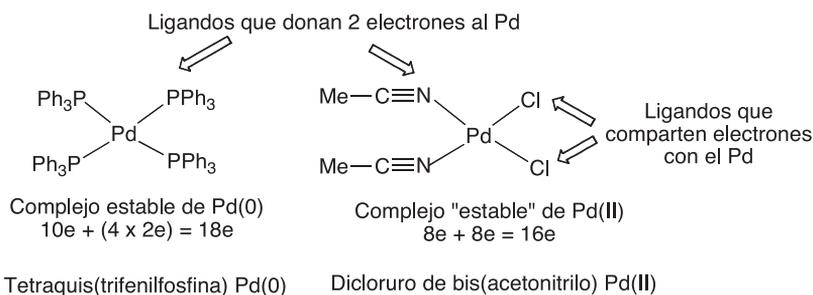


Figura 8. Algunos complejos de Pd(0) y de Pd(II).

También se utilizan complejos  $\pi$ , como bis(dibencilidenacetona)Pd(0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), en los que el Pd recibe dos electrones  $\pi$  de cada doble enlace (Figura 9).

Los ligandos quirales ( $L^*$ ) se utilizan para formar un enantiómero de una molécula quiral de forma preferente. Con ellos es posible

seleccionar una de las dos caras enantiotópicas de un alqueno, resultando versiones asimétricas de la reacción de Heck. En la Figura 10 se representan algunos ejemplos de ligandos bidentados quirales *P,P* y *P,N*.

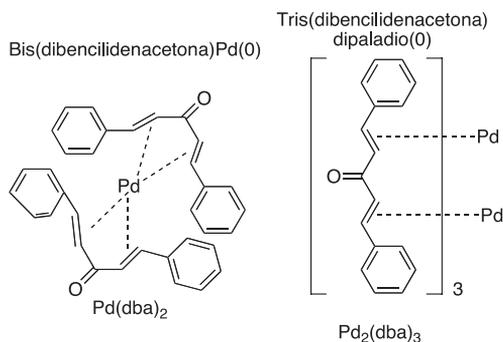


Figura 9. Algunos complejos  $\pi$  de Pd(0).

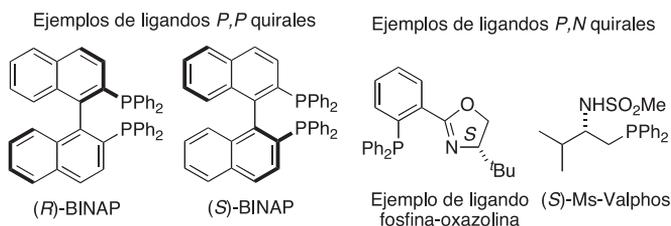


Figura 10. Algunos ligandos quirales bidentados.

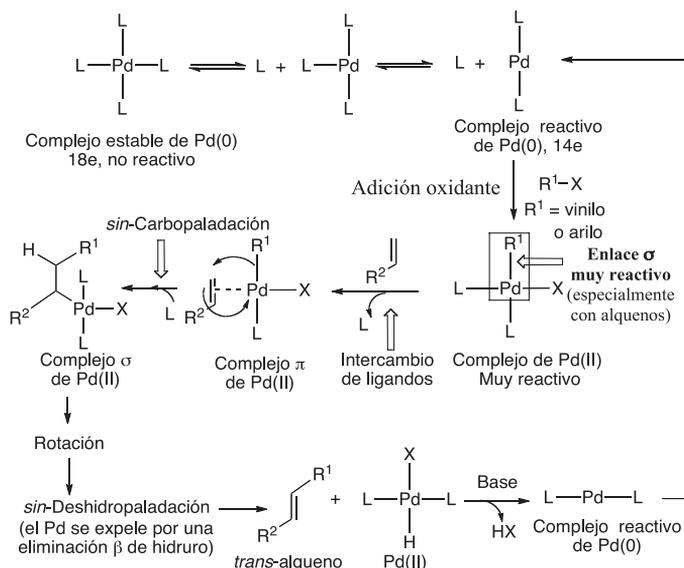
## 7. MECANISMOS PROPUESTOS

En los primeros años, los acoplamientos C-C catalizados por Pd resultaron bastante “misteriosos”, aunque poco a poco se ha ido imponiendo la racionalización. Comentaremos exclusivamente los que tienen mayor aceptación.

## 7.1. Mecanismo de la reacción de Heck y sus consecuencias

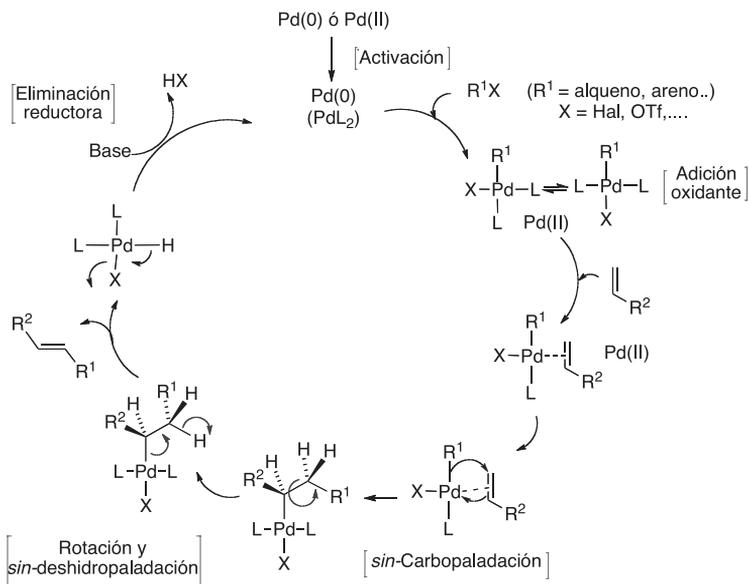
Se acepta que los complejos estables de Pd(0) se activan por la pérdida sucesiva de dos ligandos para dar el complejo de 14 electrones  $L_2Pd(0)$ , al que se adiciona un electrófilo ( $R^1X$ ) para dar un complejo de Pd(II) con 16 electrones (Figura 11). Este paso se denomina *adición oxidante*. Este complejo posee un lugar disponible para la coordinación que podría ser ocupado por una olefina (12), pero lo más probable es que la inserción de alqueno vaya precedida de la pérdida de un ligando para formar primero un complejo  $\pi$  que evoluciona a través de un estado de transición de 4 centros denominado *sin-carbopaladación*. En este proceso regio- y diatereoselectivo, la olefina se inserta en el enlace  $\sigma$   $R^1-Pd$ , situándose la cadena  $R^1$  y el Pd en una configuración *sin*. La regioquímica está gobernada principalmente por motivos estéricos de forma que  $R^1$  se enlaza al carbono menos impedido de la olefina. Aunque son posibles reacciones con alquenos tetrasustituidos (13) generalmente se utilizan etilenos mono y 1,1-disustituidos. A continuación ha de producirse la rotación del enlace C-C, que primitivamente era un doble enlace, a fin de situar uno de los átomos de hidrógeno que se encuentran en posición  $\beta$  respecto al átomo de Pd en una conformación eclipsada con éste (*sin*). Esta geometría permite la eliminación de dicho átomo como hidruro, la ruptura del enlace C-Pd con la formación de un complejo  $L_2HXPd(II)$ , y la salida de la nueva olefina  $R^2-C=C-R^1$ . A este paso se le denomina *sin-deshidropaladación*. Sólo falta que la base presente en la reacción elimine HX del complejo  $L_2HXPd(II)$  para regenerar el complejo reactivo  $L_2Pd(0)$ . Una limitación inherente al proceso es la inestabilidad del complejo  $L_2Pd(II)XR^1$  si  $R^1$  posee un átomo de hidrógeno en la posición  $\beta$ .

Las especies catalíticas activas de Pd(0) pueden formarse también *in situ* a través de la reducción en el medio de reacción de una especie de Pd(II) efectuada por ligandos de fosfina o por una trialquilamina. Las bases implicadas en la regeneración del catalizador tras la  $\beta$ -eliminación pueden ser orgánicas (trialquilaminas) o inorgánicas ( $NaHCO_3$ ,  $NaOAc$ ,  $K_2CO_3$ ,  $KOAc$ , etc.), los disolventes suelen ser orgánicos aunque a veces pueden mezclarse con agua e incluso utilizar sólo agua, y en algunos casos se utilizan sales de amonio cuaternario como aditivos (14). El esquema completo suele visualizarse de un modo algo más simple en forma de ciclo catalítico, como se muestra en la Figura 12.



**Figura 11. Mecanismo propuesto para la reacción de Heck entre un alqueno ( $R^2-C=CH_2$ ) y un electrófilo ( $R^1-X$ ).**

Cuando se utiliza el grupo triflato como grupo saliente ( $X = -OTf$ ), se entiende que la inserción del alqueno ocurre tras la disociación del triflato en el complejo formado tras la inserción oxidante originando un complejo catiónico. Esta circunstancia tiene gran importancia en la regioselectividad del proceso (12). Ya se ha dicho que la *sin-carbopaladación* suele estar gobernada por factores estéricos. Sin embargo, con alquenos polarizados la inserción del alqueno suele hacerse de forma que el Pd se enlaza al carbono de mayor densidad de carga y  $R^1$  lo hace con el carbono más pobre en electrones. Por ello, la regioselectividad del ataque a olefinas deficientes en electrones, que son las más eficaces y dan mayor regioselectividad (15), suele ser opuesto a la de olefinas ricas en electrones (para mayor información, ver la referencia 12). Los tres ejemplos representados en la Figura 13 corresponden a reacciones de Heck entre haluros de arilo y dobles enlaces con sustituyentes atractores (ecuaciones 1 y 2) o donadores de electrones (ecuación 3). En el último caso, debido a que el átomo de oxígeno es donador de electrones, el grupo fenilo del electrófilo se adiciona a la posición C-2 del sustrato en la *sin-carbopaladación*. En este intermedio, la rotación del enlace C(2)-C(3) no



**Figura 12.** Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Heck entre un alqueno ( $\text{R}^2\text{-C}=\text{CH}_2$ ) y un electrófilo ( $\text{R}^1\text{-X}$ ).

está permitida por tratarse de un ciclo, por lo que no puede darse la *sin*-deshidropaladación con salida del átomo de hidrógeno en C-2, resultando obligada la salida del átomo de hidrógeno en C-4.

En una reacción análoga a la anteriormente comentada realizada con el mismo sustrato y triflato de 1-ciclohexenilo (Figura 14) se observa la misma regioselectividad, pero la presencia del catalizador quirral **1** derivado del ácido cetopícnico, permite obtener el enantiómero *R* con un exceso enantiomérico del 94%, lo que significa que sólo se obtiene un 3% del enantiómero *S* (**16**). Las reacciones de Heck asimétricas suelen dar excesos enantioméricos (*ee*) superiores al 80%, y en algunos casos por encima del 99%.

Ciertos alquenos bicíclicos no pueden dar acoplamientos de Heck debido a que la *sin*-deshidrohalogenación final no es posible por razones geométricas. En estos casos, tras la *sin*-carbopaladación pueden realizarse otras reacciones como por ejemplo la reducción. En la Figura 15 se esquematiza una reacción de hidroarilación utilizada en la síntesis enantioselectiva del analgésico natural (*R*)-epibatidina.

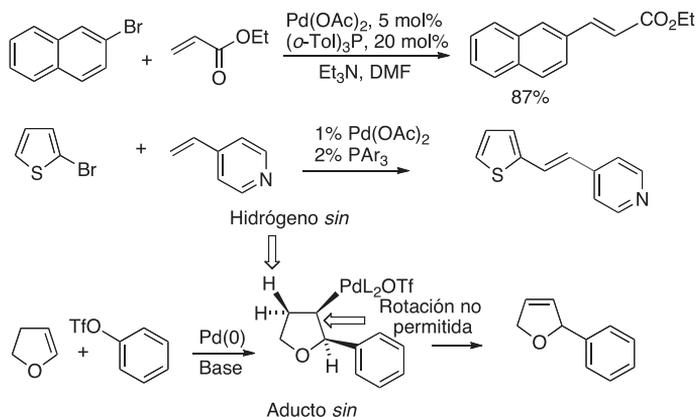


Figura 13. Regioselectividad de las reacciones de Heck.

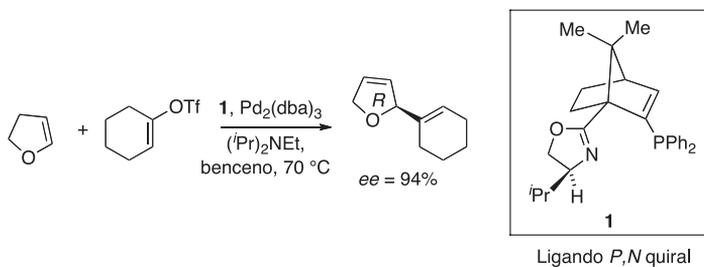


Figura 14. Ejemplo de un acoplamiento de Heck enantioselectivo.

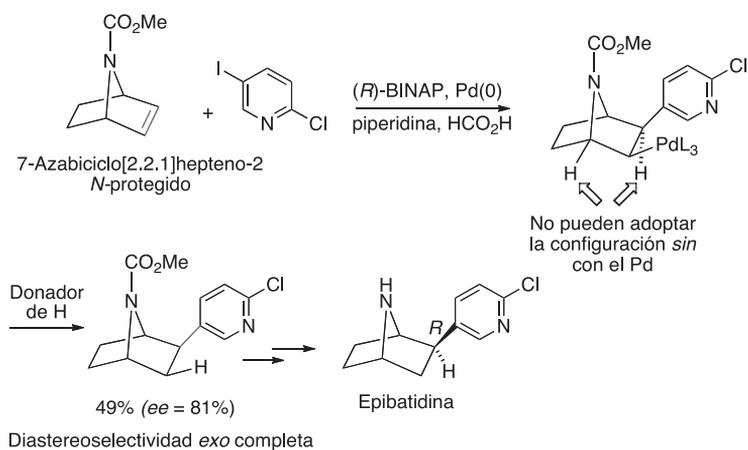


Figura 15. Síntesis enantioselectiva de (*R*)-epibatidina.

## 7.2. Acoplamientos de Negishi

En el periodo 1977-1978 Negishi y colaboradores publicaron diversas reacciones de alquínilación entre alquínilzinc y 1-haloalquinos catalizadas por Pd. Existen muchas variantes en las que se emplean diferentes reactivos organozincicos y diversos electrófilos (17). Aquéllos suelen obtenerse a partir de compuestos organolíticos por transmetalación con  $\text{ZnCl}_2$ . Los derivados alquínillitio son insatisfactorios para el acoplamiento porque son tan nucleófilos que envenenan los catalizadores de Pd al desplazar a los ligandos de fosfina (18). En la Figura 16 se señalan las diferencias entre los acoplamientos con alquinos de Heck, Sonogashira y Negishi y se resume uno de los mecanismos más aceptados para racionalizar este último. En el proceso de *carbopaladación* el alquino o el alquínilmetal ( $\text{M} = \text{ZnCl}$  en los acoplamientos de Negishi) se adiciona oxidativamente al complejo reactivo  $\text{Pd}(0)\text{L}_2$  originando el complejo  $\text{RPd}(\text{II})\text{L}_2\text{X}$ , al que se adiciona el alquino. La posterior *eliminación reductora* da lugar al alquino sustituido y regenera el catalizador reactivo.

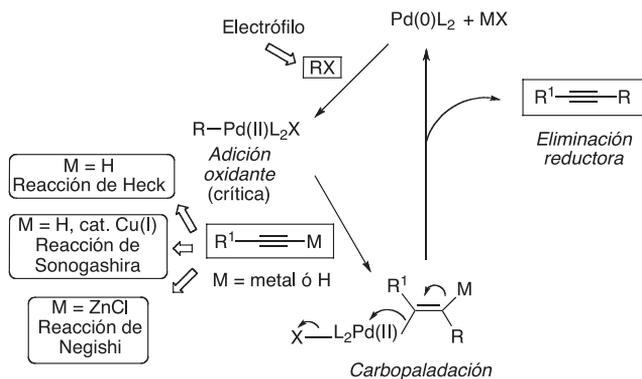


Figura 16. Mecanismo propuesto para el acoplamiento de Negishi entre un alquínilzinc y un electrófilo.

## 7.3. Acoplamientos de Suzuki

Estas reacciones son muy atractivas porque su desarrollo es sencillo y por la estabilidad de los precursores, generalmente ácidos bóricos o boronatos. Los otros componentes son un haluro o triflato

de arilo, un catalizador de Pd(0), y una base como NaOEt, NaOH,  $K_2CO_3$ , o KF (Figura 17). Las diferentes variantes de los acoplamientos de Suzuki han permitido una enorme cantidad de aplicaciones ya que los electrófilos no están restringidos a derivados de arilo, pudiendo utilizarse derivados de alquilos, alquénilos y alquinilos. Por ello, además de la síntesis de biarilos esta reacción permite la construcción de dienos conjugados con gran pureza diastereoisomérica.

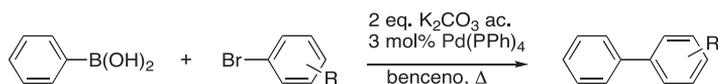


Figura 17. Síntesis de biarilos por acoplamiento de Suzuki.

Los organoboranos de partida son fácilmente accesibles por hidroboración de alquenos y alquinos o por la borilación de haluros de arilo (19), la estereoquímica de los grupos alquénilo situados en el reactivo de organoborano y en el electrófilo se retiene en los productos, tolera la presencia de diversos grupos funcionales, las reacciones son muy versátiles, y se producen con altos “turnovers” (20). Uno de los mecanismos aceptados para los acoplamientos de Suzuki se resume en la Figura 18.

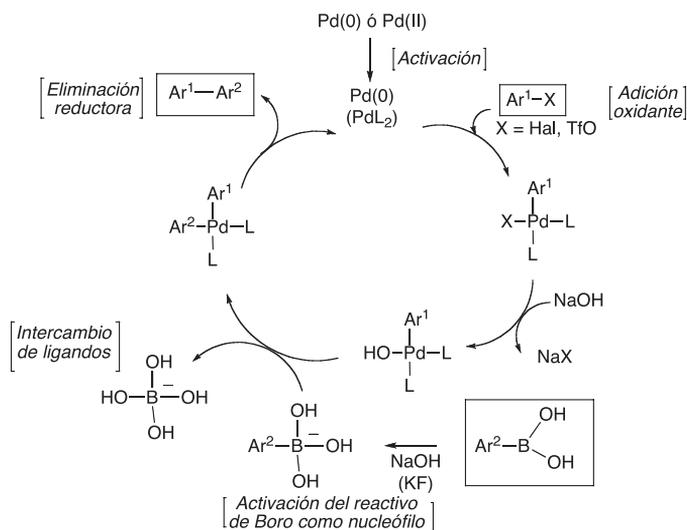


Figura 18. Mecanismo propuesto para la reacción de Suzuki entre un electrófilo aromático y un ácido arilborónico.

Éste se inicia con la adición oxidante de un electrófilo aromático  $XAr^1$  ( $X =$  haluro o triflato generalmente) al complejo activado  $L_2Pd(0)$  para dar el complejo  $L_2Pd(II)XAr^1$ . El ligando  $X$  se intercambia por  $OH$  por reacción con la base originando el complejo  $L_2Pd(II)(OH)Ar^1$  y, a su vez, ésta reactiva al ácido arilborónico como nucleófilo ya que el boro posee un orbital  $d$  vacío y puede adicionar electrones. Un segundo intercambio de ligandos con salida del grupo  $OH$  genera el complejo  $L_2Pd(II)Ar^2Ar^1$ , que colapsa por una eliminación reductora para dar el biarilo  $Ar^2-Ar^1$  y regenerar el catalizador.

## 8. APLICACIONES DE LAS REACCIONES DE HECK. ALGUNOS EJEMPLOS

La reacción de Heck se ha convertido en una de las herramientas sintéticas más potentes para construir esqueletos moleculares complejos a partir de precursores sencillos. Es frecuente utilizarla en uno o varios de los pasos clave en la síntesis de productos naturales, especialmente en reacciones intramoleculares en las que está favorecida la formación de anillos de 5 eslabones y en su mayoría proceden de modo *exo-trig* ya que el modo *endo-trig* requiere una cadena flexible que permita la conformación adecuada (21).

La Academia ha destacado la síntesis de discodermolida (Figura 19), un poliquétido con un mecanismo de acción semejante al de las epotilonas o el paclitaxel, que se aisló en 1990 de la esponja marina *Discodermia dissoluta* con un 0,002% de rendimiento. Debido a su pro-

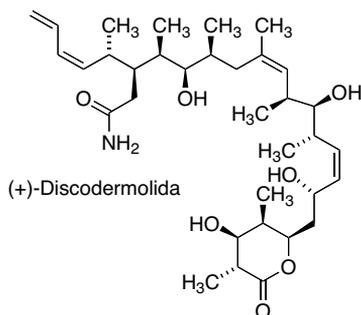
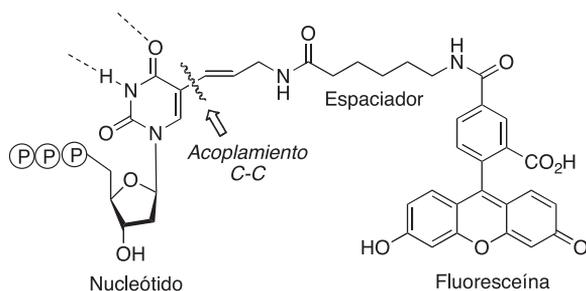


Figura 19. Estructura de (+)-discodermolida.

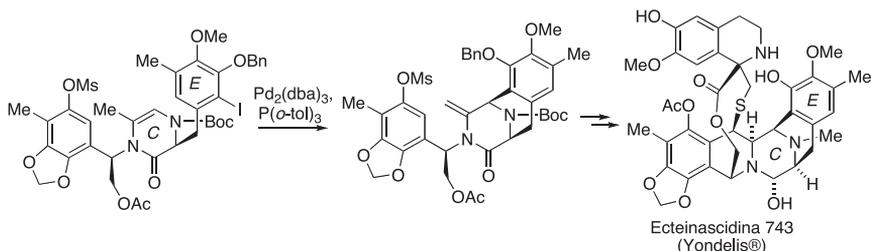
metedor futuro como fármaco anticanceroso, ha mostrado valores  $IC_{50} = 3-80$  nM, su estudio clínico requirió su síntesis total que ha sido posible gracias al empleo de la química del Pd (22).

En Biología se ha utilizado la reacción de Heck en la síntesis de sondas no radioactivas (*Nonisotopic labeling*) (23) para acoplar colorantes fluorescentes a oligonucleótidos que poseen una secuencia complementaria a una región específica del polinucleótido (ADN o ARN) (24). Los conjugados aminoalil-dUTP pueden incorporarse al ADN utilizando técnicas enzimáticas convencionales (Figura 20).



**Figura 20.** Aplicación de la reacción de Heck para la fabricación de sondas de ADN.

En la síntesis total de ecteinascidina-743 desarrollada por Fukuyama (25), el paso clave es el acoplamiento entre dos anillos a través de una reacción de Heck intramolecular entre un yoduro de arilo (anillo E) y una olefina (anillo C) (Figura 21).



**Figura 21.** Utilización de una reacción de Heck intramolecular como paso clave en la síntesis total de ET-743.

Son especialmente relevantes los procesos en cadena como el que se esquematiza en la Figura 22 para una síntesis total de (-)-morfina (26). Ésta se inicia con una inserción de Heck intramolecular, que forma un intermedio de  $\pi$ -alilpaladio al que se adiciona el hidroxilo fenólico libre (nuclófilo). Los dos ciclos así formados completan el esqueleto de los alcaloides opiáceos, desde el que se llega a (-)-morfina a través de algunas modificaciones.

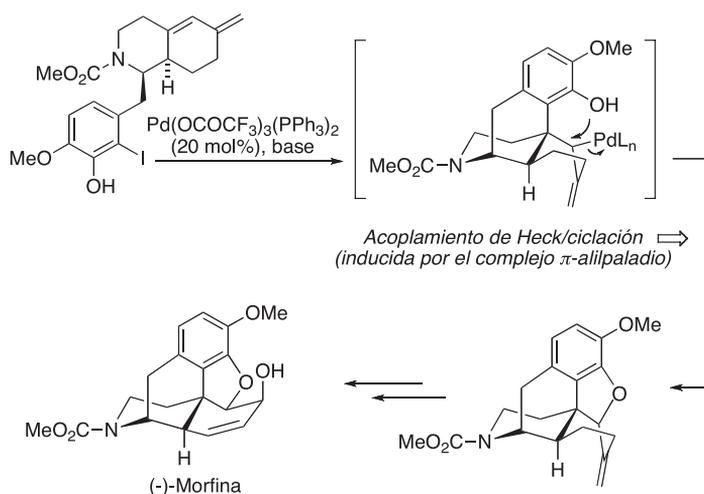


Figura 22. Procesos en cadena aplicados a la síntesis de (-)-morfina.

En una síntesis concisa del alcaloide del género *Strychnos* ( $\pm$ )-deshidrotubifolina, la *adición oxidante* del sistema tetracíclico indicado en la Figura 23 seguida de una inserción de Heck con la subsecuente deshidropaladación, origina un compuesto tetracíclico que se encuentra en equilibrio tautomérico siendo la ( $\pm$ )-deshidrotubifolina el tautómero mayoritario (27).

Una serie de acoplamientos en cascada que permiten la formación de 3 ciclos se muestra en la Figura 24. El derivado monocíclico de partida experimenta una *ciclación suprafacial paladio-eno*, el anión acetato es aquí el grupo saliente, para dar un intermedio de *sin-carbopaladación* con formación del anillo A. La subsecuente *inserción en el doble enlace* de la otra cadena forma el anillo C. Debido a la geo-

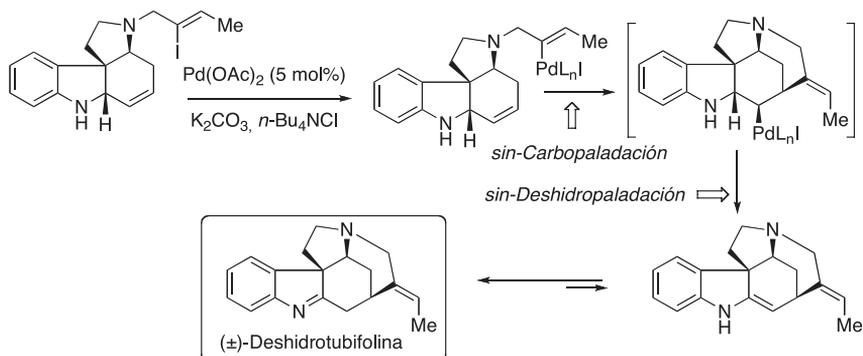


Figura 23. Síntesis de (±)-deshidrotubifolina.

metría de este segundo intermedio el Pd se dispone muy próximo al sustituyente vinilo por lo que, en vez de eliminarse el hidrógeno en la posición β respecto al paladio, éste experimenta una *segunda inserción de Heck intramolecular*, culminando el proceso con la formación de un compuesto tetracíclico por *sin-deshidropaladación* (28).

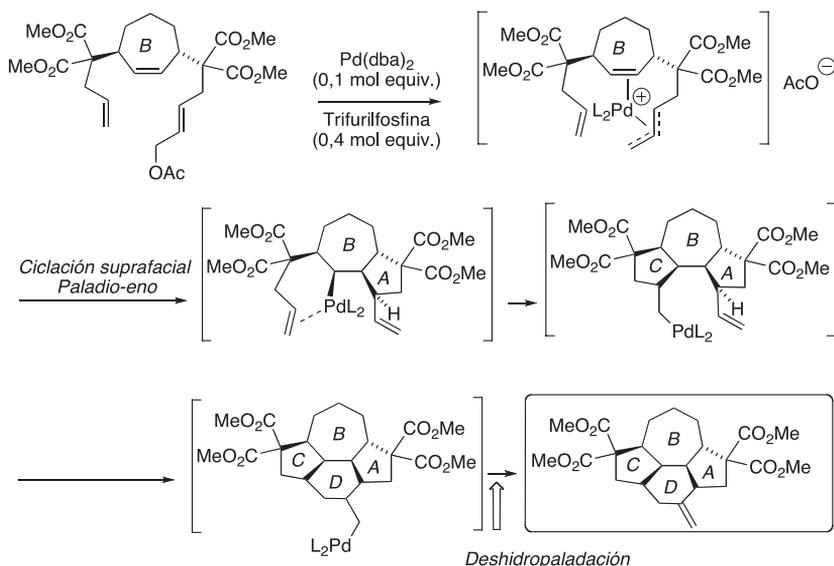


Figura 24. Proceso en cascada con formación de tres anillos.

Negishi realizó una elegante síntesis del esqueleto de los esteroides en una única operación a través de reacciones de Heck “dominó” (29). La *adición oxidante* del enlace C-I al complejo de Pd(0) inicia una cascada de *carbopalmadaciones* en las que se forman 4 enlaces C-C y 4 ciclos (Figura 25).

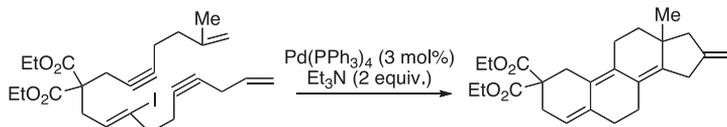


Figura 25. Cascada de carbopalmadaciones con formación de 4 enlaces C-C.

## 9. APLICACIONES DE LA REACCIÓN DE NEGISHI. EJEMPLOS

La Figura 26 muestra una serie de reacciones en cascada en la que se obtiene en primer lugar un dienino por un doble acoplamiento de Negishi. El derivado organozincico del enino así producido se obtiene por transmetalación del derivado organolítico con  $ZnCl_2$ . Finalmente, éste sufre un tercer acoplamiento con yodobenceno para dar el enodiino correspondiente (30).

La Figura 27 muestra un doble acoplamiento de Negishi utilizado para la síntesis de otro tipo de enodiinos (31). Algunos de los antibió-

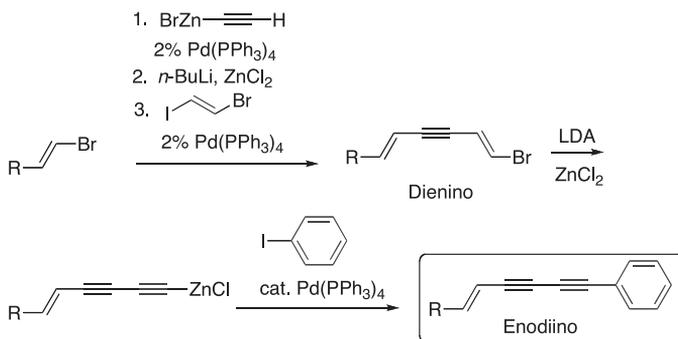


Figura 26. Reacciones de Negishi en cascada. Síntesis de enodiinos.

ticos antitumorales más activos, aunque con muchas limitaciones por su toxicidad, son compuestos aislados de diferentes microorganismos que tienen esta porción estructural. Entre ellos se encuentran neocarzinostatina, esperamicina A<sub>1</sub>, dinemicina A, calicheamicina  $\gamma_1$ , o uncialamicina, cuya actividad se atribuye a la capacidad del fragmento (*Z*)-3-eno-1,5-diino para producir un diradical en la posición *para* de un benceno a través de una cicloaromatización, que origina la ruptura del ADN (32). Esta propiedad se explota en microelectrónica para fabricar polímeros a partir de enodios estables en la oscuridad pero que se activan por la luz.

En la Tabla 2 se muestran otros de los muchos productos naturales que se han sintetizado utilizando acoplamientos de Negishi, entre ellos la epotilona B, que se aprobó como fármaco huérfano en el cáncer de ovario.

La síntesis del coenzima Q<sub>10</sub>, a través de una serie de acoplamientos de Negishi en cascada (33), se muestra en la Figura 28.

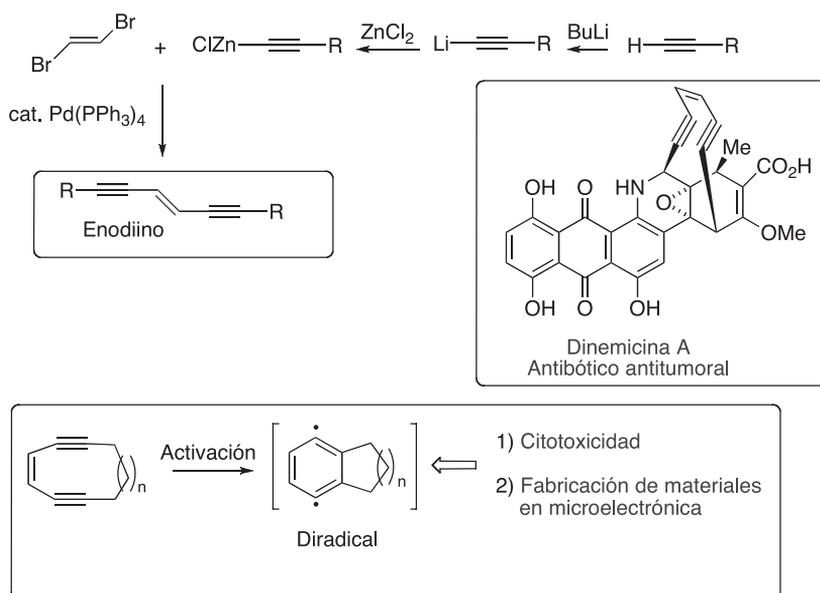
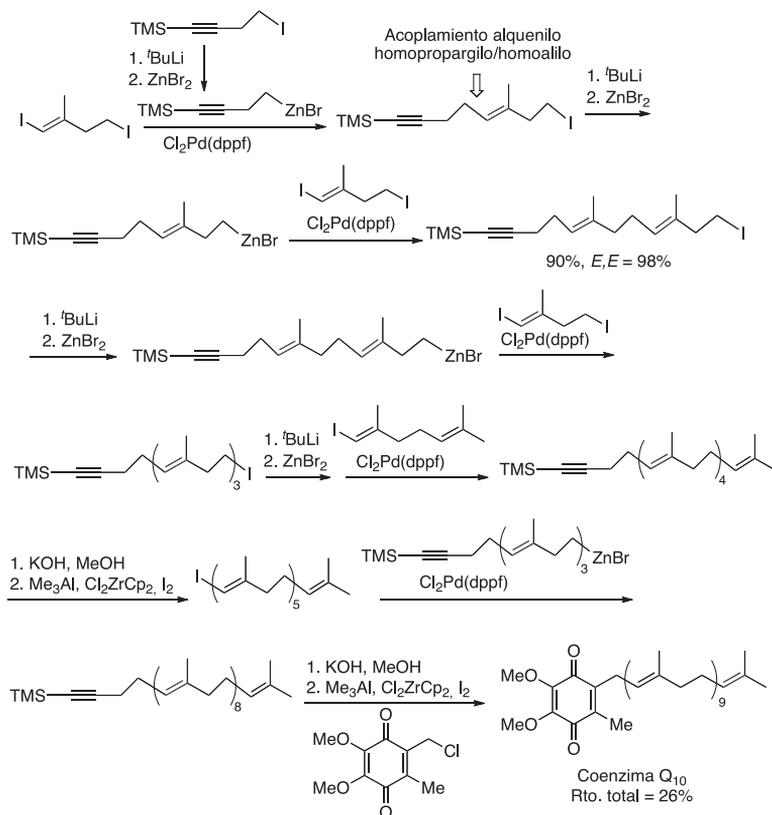


Figura 27. Reacciones de Negishi que conducen a enodios. Propiedades.

Tabla 2. Algunos productos sintetizados utilizando reacciones de Negishi.

Año	Producto natural	Autor principal
1980	Dendrolasina	Negishi, E.
1987	(±)-Agelina A	Tokoroyama, T.
1989	(-)-Discodermolida	Smith, A. B.
1995	(+)-Anfidinolida J	Williams, D. R.
1998	Brevetoxina A	Nicolaou, K. C.
1999	(-)-Epotilona B	Schinzer, D.
2002	Coenzimas Q <sub>3</sub> y Q <sub>10</sub>	Negishi, E.
2004	Delactomicina	Panek, J. S.
2005	Sifonarienona	Negishi, E.

Figura 28. Síntesis del coenzima Q<sub>10</sub>.

## 10. ALGUNAS APLICACIONES DE LA REACCIÓN DE SUZUKI

Muchos compuestos que tienen en su estructura un grupo biarilo se sintetizan a través de reacciones de Suzuki, por ejemplo los antihipertensivos del grupo de los sartanes, antagonistas no peptídicos del receptor de angiotensina II (34) (Figura 29).

Otros ejemplos corresponden a insecticidas como el nicobifeno, o a los antibióticos peptídicos diazonamida A y bifenomina B (Figura 30). La diazonamida A, aislada de una ascidia marina, inhibe líneas celulares de varios carcinomas por inhibir la formación de microtúbulos.

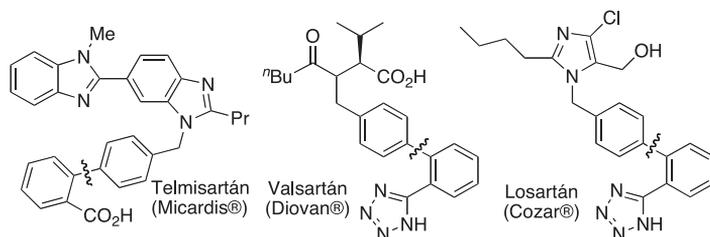


Figura 29. Estructura de algunos sartanes.

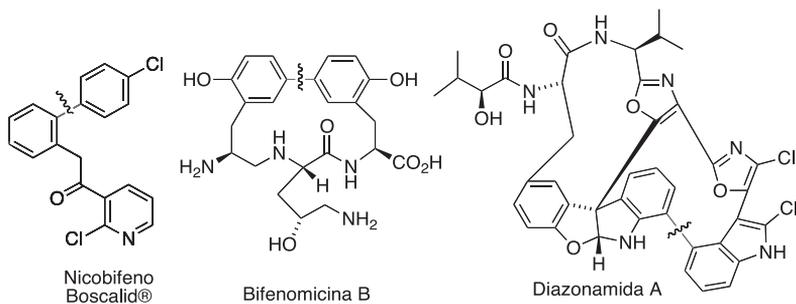
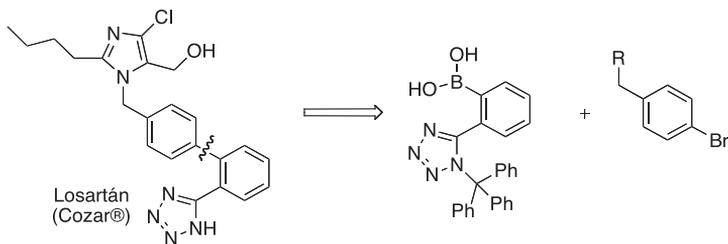


Figura 30. Otros compuestos sintetizados por reacciones de Suzuki.

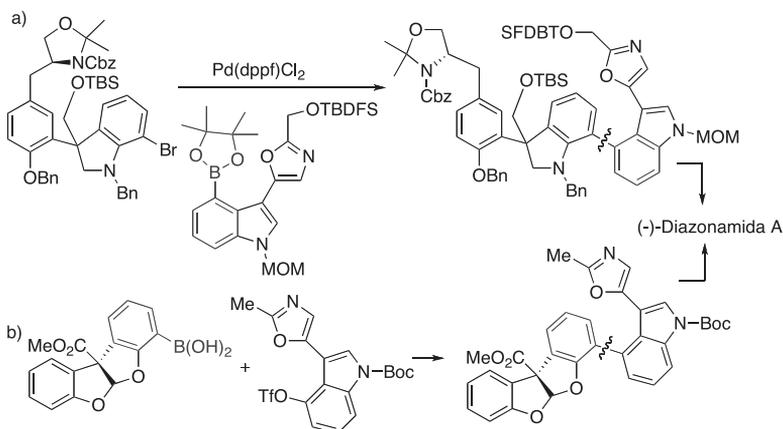
El acoplamiento biarílico que suele emplearse en la síntesis de losartán por ejemplo, implica la reacción del ácido 1-tritil-1,2,3,4-tetrazol-5-il-fenil borónico con un bromobenceno sustituido en la posición *para* (35) (Figura 31).



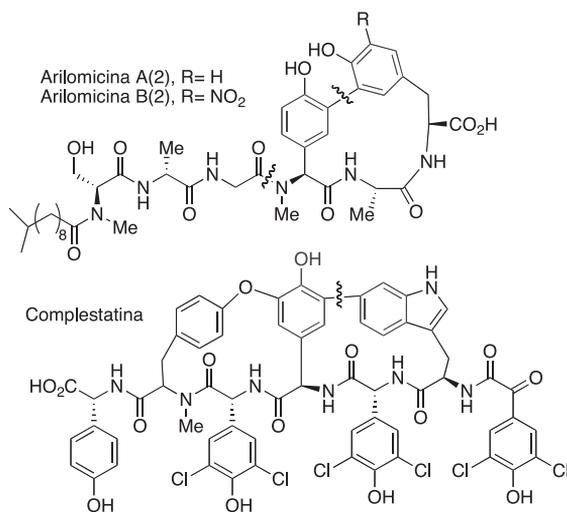
**Figura 31. Retrosíntesis de Losartán.**

Un acoplamiento de Suzuki-Miyaura y una macrolactamización con alto rendimiento que forma el macrociclo tensionado de 14 eslabones, son dos pasos clave en la síntesis del dipéptido cíclico bifenómica B (36). En la Figura 32 se esquematizan los pasos clave de dos síntesis de (-)-diazonamida A, una de ellas utiliza el acoplamiento de Suzuki en una etapa muy avanzada (37), mientras que en la otra se realiza en uno de los primeros pasos (38).

Otros ejemplos interesantes en la utilización del acoplamiento de Suzuki se encuentran en la síntesis de tres antibióticos lipopeptídicos aislados de *Streptomyces*: arilomicinas A<sub>2</sub> y B<sub>2</sub> (39) y complestatina (40) (Figura 33). Las dos primeras inhiben la SPasa I bacteriana, una proteasa de serina esencial para todas las bacterias, por lo que podrían



**Figura 32. Acoplamientos de Suzuki. Precursores de (-)-diazonamida.**



**Figura 33. Acoplamiento de Suzuki en arilomicinas y complestatina.**

ser candidatas para el desarrollo de nuevos antibióticos. La complestatina es un péptido antagonista no competitivo de NMDA, AMPA y ácido kaínico que, al bloquear la entrada de Ca<sup>2+</sup>, protege a las neuronas corticales de la muerte por isquemia.

Un acoplamiento de Suzuki es también un paso clave en la síntesis del sesquiterpeno humuleno, formado por un ciclo triinsaturado de 11 eslabones (41) (Figura 34a), y en la del éster metílico del ácido (5*S*,6*R*)-dihidroxieicohexatrienoico [(5*S*,6*R*)-diHETE], un prostanoides agonista del receptor LTD<sub>4</sub> (42) (Figura 34b).

## 11. APLICACIONES INDUSTRIALES

Los acoplamientos C-C catalizados por Pd se utilizan en la industria para producir fungicidas, protectores solares, o diodos emisores de luz, entre otros. En relación con la industria farmacéutica han sido una verdadera revolución. Por ejemplo, la reacción de Heck se utiliza en la síntesis del antiinflamatorio no esteroídico naproxeno, el antiastmático montelukast, y el herbicida prosulfuron (Figura 35).

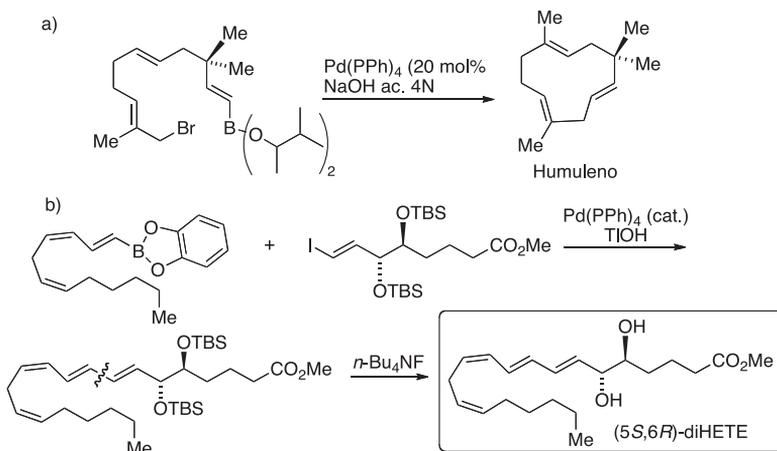


Figura 34. Otras aplicaciones del acoplamiento de Suzuki.

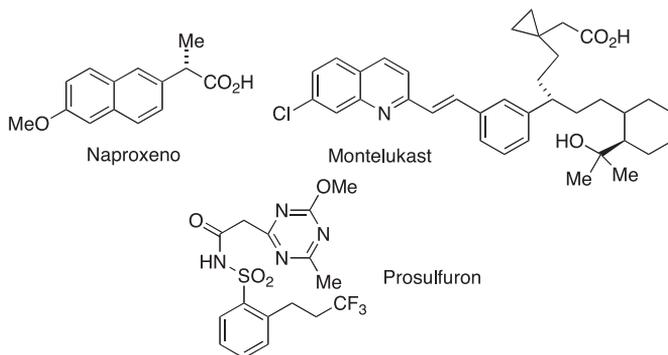


Figura 35. Algunos compuestos industriales obtenidos por la reacción de Heck.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Nicolaou, K. C., Bulger, P. G. & Sarlah, D. (2005) Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44: 4442-4489.
2. Heck, R. F. (1968) Acylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by Group VIII metal derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 90: 5518-5526.

3. Heck, R. F. & Nolley Jr., J. P. (1972) Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org. Chem.* 37: 2320-2322.
4. Mizoroki, T., Mori, K. & Ozaki, A. (1971) Arylation of Olefin with Aryl Iodine Catalyzed by Palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44: 581-581.
5. a) Milstein, D. & Stille, J. K. (1978) A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.* 100: 3636-3638. b) Li, J. J. (2009) Stille coupling. *Name Reactions.* 529-540.
6. Negishi, E., King, A. O. & Okukado, N. (1977) Selective carbon-carbon bond formation *via* transition metal catalysis. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. *J. Org. Chem.* 42: 1821-1823.
7. Sonogashira, K., Tohda, Y. & Hagihara, N. (1975) A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* 16: 4467-4470.
8. a) Miyaura, N., Yanagi, T. & Suzuki, A. (1981) The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases. *Synth. Commun.* 11: 513-519. b) Suzuki, A. (1985) Organoboron compounds in new synthetic reactions. *Pure&Applied Chemistry.* 57: 1749-1758. c) Miyaura, N., Ishikawa, M., Sasaki, H., Ishikawa, M., Satoh, M. & Suzuki, A. (1989) Palladium-catalyzed inter- and intramolecular cross-coupling reactions of B-alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]-nonane derivatives with 1-halo-1-alkenes or haloarenes. Syntheses of functionalized alkenes, arenes, and cycloalkenes *via* a hydroboration-coupling sequence. *J. Am. Chem. Soc.* 111: 314-321. d) Miyaura, N. & Suzuki, A. (1997) Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* 95: 2457-2483.
9. Negishi, E., Wang, G., Rao, H. & Xu, Z. (2010) Alkyne Elementometalation-Pd-Catalyzed Cross-Coupling. Toward Synthesis of All Conceivable Types of Acyclic Alkenes in High Yields, Efficiently, Selectively, Economically, and Safely: Green Way. *J. Org. Chem.* 75: 3151-3182.
10. Fujiwara, Y., Moritani, I., Danno, S., Asano, R. & Teranishi, S. (1969) Aromatic substitution of olefins. VI. Arylation of olefins with palladium(II) acetate. *J. Am. Chem. Soc.* 91: 7166-7169.
11. Entre el gran número de revisiones, véase: a) de Meijere, A. & Bräse, S. (2004) "Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions", 2<sup>a</sup> ed., Diederich, F., de Meijere, A., Eds., Wiley-VCH, Weinheim. b) Beller, M., Zapf, A. & Riermeyer, T. H. (2004) *Transition Metals for Organic Synthesis*", 2<sup>a</sup> ed., Beller, M. & Bolm, C., Eds., Wiley-VCH, Weinheim, vol. 1, p. 271.
12. Cabri, W. & Candiani, I. (1995) Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction. *Acc. Chem. Res.* 28: 2-7.
13. Nilsson, P., Larhed, M. & Hallberg, A. (2003) A New Highly Asymmetric Chelation-Controlled Heck Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* 125: 3430-3431.
14. Jeffery, T. (1996) On the Efficiency of Tetraalkylammonium Salts in Heck Type Reactions. *Tetrahedron*, 52: 10113-10130.

15. Para conocer las condiciones de reacción con alquenos ricos en electrones ver por ejemplo: Mo, J. & Xiao, J. (2006) The Heck Reaction of Electron-Rich Olefins with Regiocontrol by Hydrogen-Bond Donors. *Angew. Chem. Int. Ed.* 45: 4152-4157.
16. Gilbertson, S. R. & Fu, Z. (2001) Chiral *P,N*-Ligands Based on Ketopinic Acid in the Asymmetric Heck Reaction. *Org. Lett.* 3: 161-164.
17. Tan, Z. & Negishi, E. (2002) "Handbook of Organopalladium Chemistry for organic synthesis"; Negishi, E., Ed.; Wiley, New York, pp. 863-942.
18. Negishi, E. (2005) The Negishi coupling. An Update. *Aldrichimica Acta.* 38: 71-92.
19. Miyaura borilation (2006) *Name Reactions.* 392-393.
20. Oh-e, T., Miyaura, N. & Suzuki, A. (1993) Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds with Organic Triflates. *J. Org. Chem.* 58: 2201-2208.
21. Nicolaou, K. C. & Sorensen, E. J. (1996) "Classics in total Synthesis". VCH, Weinheim, pp. 566-578.
22. Mickel, S. J. (2002) *Strategies and tactics in Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, ed. M. Harmata, volumen 6, capítulo 9.
23. a) Kricka L. J. (1992) "Nonisotopic DNA Probing Techniques". Academic Press, San Diego, C. A. b) Hauland, R. P. (2005) "Molecular Probes®: The Handbook" 11ª edición, "Nucleic Acid Detection and Analysis", cap. 8, Sección 8.2.
24. Brown, P. O. & Botstein, D. (1999) Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. *Nature America.* 33-37.
25. Endo, A., Yanagisawa, A., Abe, M., Tohma, S., Kan, T. & Fukuyama, T. (2002) Total Synthesis of Ecteinascidin 743. *J. Am. Chem. Soc.* 124: 6552-6554.
26. Overman, L. E. (1994) Application of intramolecular Heck reactions for forming congested quaternary carbon centers in complex molecule total synthesis. *Pure & Applied Chemistry.* 66: 1423-1430.
27. Rawal, V. H., Michoud, C. & Monestel, R. F. (1993) General strategy for the stereocontrolled synthesis of *Strychnos* alkaloids: a concise synthesis of ( $\pm$ )-dehydrotubifoline. *J. Am. Chem. Soc.* 115: 3030-3031.
28. Oppolzer, W. & De Vita, R. J. (1991) Direct syntheses of polyfused ring systems by intramolecular tandem palladium-ene/Heck insertion reactions. *J. Org. Chem.* 56: 6256-6257.
29. Zhang, Y. & Negishi, E. (1989) Metal-promoted cyclization. Palladium-catalyzed cascade carbometalation of alkynes and alkenes as an efficient route to cyclic and polycyclic structures. *J. Am. Chem. Soc.* 111: 3454-3456.
30. Negishi, E., Alimardanov, A. & Xu, C. (2000) An Efficient and Stereoselective Synthesis of Xerulin via Pd-Catalyzed Cross Coupling and Lactonization Featuring (*E*)-Iodobromoethylene as a Novel Two-Carbon Synthone. *Org. Lett.* 2: 65-67.
31. Negishi, E., Hata, M. & Xu, C. (2000) A Strictly "Pair"-Selective Synthesis of Conjugated Diynes via Pd-Catalyzed Cross Coupling of 1,3-Diynylzincs: A Superior Alternative to the Cadiot-Chodkiewicz Reaction. *Org. Lett.* 2: 3687-3689.
32. a) Kaneko, I., Kamoshida, K. & Takahashi, S. (1989) Antitumor activity of Dinemycin A and its triacetyl derivative. *J. Antibiot.* 44: 1306-1311. b) Myers, A. G., Fraley, N. J., Cohen, S. B. & Madar, D. J. (1995) Synthesis of (+)-dynemicin A and analogs of wide structural variability: establishment of the absolute con-

- figuration of natural dynemicin A. *Chem. Biol.* 2: 33-43. c) Avendaño, C. & Menéndez, J. C. (2008) "Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs", Ed. Elsevier, capítulo 4, sección 8, pp. 122-126.
33. Negishi, E., Liu, S.-Y., Xu, C. & Huo, S. (2002) A Novel Highly Selective, and General Methodology for the Synthesis of 1,5-Diene-Containing Oligoisoprenoids of All Possible Geometrical Combinations Exemplified by an Iterative and Convergent Synthesis of Coenzyme Q<sub>10</sub>. *Org. Lett.* 4: 261-264.
  34. Duncia, J. V., Chiu, A. T., Carini, D. J., Gregory, G. B., Johnson, A. L., Price, W. A., Wells, G. J., Wong, P. C., Calabrese, J. C. & Timmermans, P. B. M. W. M. (1990) The discovery of potent nonpeptide angiotensin II antagonists: a new class of potent antihypertensives. *J. Med. Chem.* 32: 1312-329.
  35. Waldmann, H., He, Y.-P., Tan, H., Arve, L. & Arndt, H.-D. (1994) Efficient Synthesis of Losartan. A Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist. *J. Org. Chem.* 59. 6391-6394.
  36. a) Waldmann, H., He, Y. P., Arve, L. & Arndt, H. D. (2008) Flexible total synthesis of biphenomycin B. *Chem. Commun.* 43: 5562-5564. b) Carbonnelle, A.-C. & Zhu, J. (2000) A Novel Synthesis of Biaryl-containing Macrocycles by a Domino Miyaura Aryloboronate Formation: Intramolecular Suzuki Reaction. *Org. Lett.* 2: 3477-3480.
  37. a) Nicolaou, K. C., David, Y.-K., Chen, X.-H., Taotao, L., Marco, B. & Scott, A. S. (2004) Chemistry and Biology of Diazonamide A: A first total synthesis and confirmation of the true structure. *J. Am. Chem. Soc.* 126: 12888-12896. b) Nicolaou, K. C., Juliang, H., Mali, V. R., Paraselli, B. R., Gerasimos, R., Scott, A. S., Xianhay, H., David, Y.-K., William, E. B., Gioseppone, N., Giannakakou, P. & O'Brete, A. (2004) Chemistry and biology of Diazonamide A: Second Total Synthesis and Biological Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* 126: 12897-12906.
  38. Vedejs, E. & Zajac, M. A. (2001) Synthesis of the Diazonamide A Macrocyclic core via a Dieckmann-Type Cycization. *Org. Lett.* 3: 2451-2454.
  39. Dufour, J., Neuville, L. & Zhu, J. (2010) Intramolecular Suzuki-Miyaura reaction for the total synthesis of signal peptidase inhibitors arylomycins A(2) and B(2). *Chem. Eur. J.* 16: 10523-10534.
  40. Jia, Y., Bois-Choussy, M. & Zhu, J. (2008) Synthesis of diastereomers of complestatin and chloropeptin I: Substrate-dependent atropstereoselectivity of the intramolecular Suzuki-Miyaura reaction. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 47: 4167-4172.
  41. Nicolaou, K. C., Ramphal, J. I., Palazon, J. M. & Spanevello, R. A. (1989) Stereocontrolled Total Synthesis of (5*S*,6*R*)-, (5*S*,6*S*)-, (5*R*,6*R*)-, and (5*R*,6*S*)-(7*E*,9*E*,11*Z*,14*Z*)-5,6-Dihydroxy-7,9,11,14-icosatetraenoic Acid (5,6-DiHETE) Methyl Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* 28. 587-588.
  42. Suzuki, A. (1985) Organoboron compounds in new synthetic reactions. *Pure&Applied Chemistry.* 57: 1749-1759.

**\* Información de contacto:**

Dra. María del Carmen Avendaño López.

Catedrática de Química Orgánica y Académica de Número de la RANF.

e-mail: avendano@farm.ucm.es