

# Le couple palladium-carbone invité à Stockholm

## Retour sur les prix Nobel 2010

Igor Tkatchenko



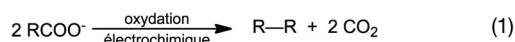
Le 6 octobre dernier, l'Académie des sciences suédoise a décerné le prix Nobel de chimie conjointement à Richard F. Heck de l'Université de Delaware (Newark, États-Unis), Ei-ichi Negishi de l'Université Purdue (West Lafayette, États-Unis) et Akira Suzuki de l'Université d'Hokkaido (Sapporo, Japon) pour les « *couplages croisés en synthèse organique catalysés par le palladium* ».

La création de liaisons carbone-carbone est un préalable à toute forme de vie, tout au moins sur la Terre. C'est une préoccupation constante des chimistes depuis le développement d'outils de synthèse organique dans la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle – outils qui ont conduit à l'élaboration de molécules de plus en plus complexes ou aux structures étonnantes, mais aussi à la production industrielle de combustibles, fibres artificielles, matériaux, médicaments...

L'importance de ces outils pour le développement scientifique et technologique explique le grand nombre de prix Nobel décernés pour la découverte de nouvelles méthodes de création de liaisons C-C : les organomagnésiens (Grignard, 1912), la réaction de Diels-Alder (Diels et Alder, 1950), la polymérisation Ziegler-Natta (Ziegler et Natta, 1963), la réaction de Wittig (Wittig, 1979) et l'hydroboration (Brown, 1979), la métathèse des oléfines (Chauvin, Grubbs et Schrock, 2005). Pour être complet, il faut également citer les procédés industriels développés par Fischer et Tropsch (synthèse Fischer-Tropsch, 1922), Roelen (hydroformylation, 1938) et Reppe (chimie de l'acétylène, 1938).

### Les prémices

C'est certainement Hermann Kolbe qui décrit en 1849 la première réaction de formation de liaisons carbone-carbone par oxydation électrolytique de carboxylates. Il réalisa ainsi la synthèse de l'éthane à partir de l'acide acétique, réaction qui engendre des radicaux carboxyle se décomposant ensuite pour conduire à des radicaux alkyle qui ne demandent qu'à se coupler :



La longue marche vers le développement d'outils employant les métaux revient à Adolphe Wurtz qui décrit en 1855 l'emploi du sodium comme agent de couplage d'halogénures d'alkyle conduisant à des produits symétriques :



La méthode n'est pas sélective lorsqu'il s'agit d'obtenir des produits dissymétriques issus de la réaction d'un mélange de deux halogénures d'alkyle différents. Une variante, la réaction de Wurtz-Fittig, conduit à des composés alkylaromatiques par *couplage croisé* entre un halogénure d'alkyle et un halogénure d'aryle.

D'autres métaux ont été employés pour améliorer la sélectivité de ces réactions. Le résultat le plus notable est la réaction d'Ullmann de couplage d'halogénures d'aryle au contact de cuivre (1901). Cette réaction est toutefois accomplie dans des conditions drastiques, limitant son emploi à des halogénures très réactifs et ne comportant pas de fonctions sensibles à la température.

C'est la découverte des organomagnésiens par Victor Grignard (1900) qui marque le véritable point de départ de la saga conduisant aux réactions catalysées par le palladium :



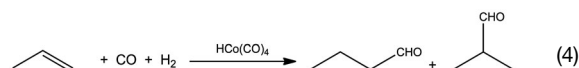
Leur solvatation par le diéthyléther permettait de les utiliser facilement comme réactif. Il est intéressant de noter qu'Edward Frankland, alors doctorant chez Kolbe, fut le premier à isoler des composés organométalliques : le diméthyl- et le diéthylzinc (1849). Ces composés n'ont pas été étudiés à cette époque, vraisemblablement du fait d'une trop grande réactivité qui n'était pas contrôlée par l'ajout d'un solvant se coordonnant à l'atome de zinc.

La formation d'une liaison magnésium-carbone relativement stable induit une inversion de polarité (*umpolung*) sur l'atome de carbone du fait du caractère électropositif du magnésium. Le caractère nucléophile ainsi acquis lui permet enfin de réagir, par couplage croisé, avec de nombreuses espèces carbonées électrophiles (halogénures, aldéhydes, cétones, esters, nitriles...).

### Métal de transition et carbone

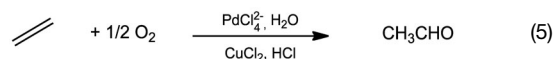
Si l'emploi des organomagnésiens a conduit à de très nombreuses applications en synthèse organique, il est souvent limité par des incompatibilités réactionnelles avec certains groupements portés par le partenaire électrophile, groupements qu'il faut protéger puis éliminer une fois la réaction de couplage croisé accomplie. En outre, avant même que l'on ne parle de chimie pour le développement durable, le chimiste se préoccupait déjà du bilan matière des réactions. Les sous-produits engendrés, dont un équivalent de sels de magnésium par molécule formée, constituent un handicap certain au développement de procédés viables.

Une réponse est apportée par le recours à la catalyse, principalement par les métaux de transition. La création de liaisons C-C par catalyse est certainement une conséquence du procédé Haber-Bosch de synthèse de l'ammoniac qui emploie des catalyseurs hétérogènes à base de fer sous pressions élevées. Le développement de la synthèse Fischer-Tropsch (1922) fournit des mélanges d'hydrocarbures et d'alcools employés comme combustibles fluides. Il a conduit Otto Roelen – un élève de Franz Fischer – à la découverte de la réaction d'hydroformylation (1938) qui met en œuvre des composés solubles du cobalt :



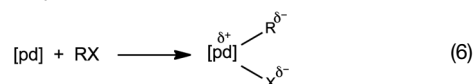
Dans les années 40, en employant des catalyseurs solubles à base de nickel, Walter Reppe développe une chimie de l'acétylène dont l'exemple le plus spectaculaire est la synthèse du cyclo-octatétraène en une étape.

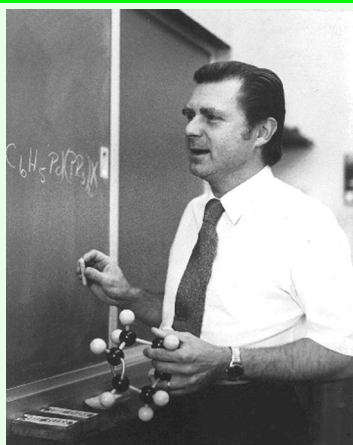
Il faut attendre les années 50 pour voir le développement extraordinaire de la chimie des métaux de transition avec la découverte du ferrocène puis de réactions catalytiques qui leur sont associées. La polymérisation de l'éthylène et du propylène catalysée par des composés du titane (1952) et le procédé Wacker de synthèse catalytique de l'éthanal par oxydation sélective de l'éthylène (1959, éq. 5) ont contribué à cet essor avec l'emploi des oléfines, matières premières de la pétrochimie naissante, et le palladium, métal qui va montrer sa très grande versatilité en formation de liaisons C-C.



Deux manifestations essentielles président à la spécificité des métaux de transition en création de liaisons C-C :

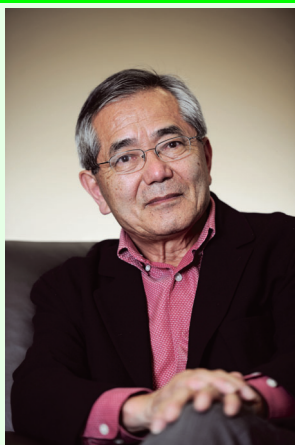
- la réaction d'addition oxydante résultant de l'interaction d'un réactif électrophile R-X avec un centre métallique suffisamment riche en électrons, qui s'accompagne de l'augmentation de l'état d'oxydation du centre métallique :





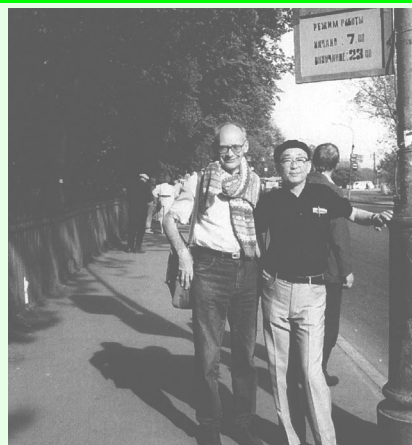
© Delaware University.

Richard F. Heck, fin des années 1970.



© Purdue University.

Ei-ichi Negishi.



© Hokkaido University.

Akira Suzuki en mai 1993 à Saint-Pétersbourg avec Henri Kagan.

**Richard F. Heck** est né en 1931 à Springfield (États-Unis). Après une thèse à l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA) dans le laboratoire de Saul Winstein et un stage post-doctoral chez Vladimir Prelog à l'ETH (Zurich), il entre en 1956 comme chercheur à la compagnie Hercules où il étudie le mécanisme des réactions d'hydroformylation (le célèbre mécanisme de Heck-Breslow...) et de polymérisation des oléfines développée par Karl Ziegler et Giulio Natta. C'est lors de son séjour chez Hercules qu'il a entamé ses travaux sur les réactions de couplage C-C qui ont précédé la découverte de la réaction portant son nom : neuf articles comme auteur unique seront publiés, dont huit consécutifs (*J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 8 articles : p. 5518 à 5548 ; **1969**, *91*, p. 6707).

En 1971, il devient professeur à l'Université de Delaware jusqu'à son départ à la retraite en 1989. C'est en 1972 que paraît l'article « Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides » (*J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, p. 2320). Depuis quelques années, il a arrêté ses activités de recherche et réside aux Philippines, mais pense que dans ce domaine : « *There's still a lot of chemistry to be developed.* »

**Ei-ichi Negishi** est né à Changchun en Mandchourie en 1935 et a passé l'essentiel de sa carrière à l'Université Purdue. Après des études à l'Université de Tokyo en 1958, il entre comme stagiaire dans le groupe Teijin, ce qui l'amène à poursuivre ses études aux États-Unis dans le laboratoire d'Allan R. Day à l'Université de Pennsylvanie où il soutient sa thèse en 1963. Après un retour chez Teijin, il part définitivement pour les États-Unis en 1966 et devient chercheur post-doctoral puis maître-assistant dans le laboratoire d'Herbert C. Brown à l'Université Purdue (prix Nobel de chimie 1979, conjointement avec Georg Wittig). En 1972, il rejoint l'Université de Syracuse où il est nommé professeur en 1979, mais revient toutefois à Purdue pour occuper un poste de professeur jusqu'en 1999, date à laquelle il devient « H.C. Brown Distinguished Professor ». Bien que Brown a été son mentor scientifique, le bore était « son » élément et Ei-ichi Negishi a étudié d'autres éléments tels que l'aluminium et le zinc, seuls puis en association avec des métaux de transition, ce qui l'a amené à développer la réaction qui porte son nom associant un organoaluminique avec des complexes du nickel ou du palladium (*Chem. Commun.*, **1976**, p. 596 ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, p. 6729). Les métaux de transition... : la panacée ? Comme il le rappelle dans son interview téléphonique avec Adam Smith, éditeur en chef de Nobelprize.org : « *Few people fully understood the true meaning of this magical thing that the transition metals offer us [...] It was too futuristic.* »

**Akira Suzuki** est né en 1930 à Mukawa (Japon) et est actuellement professeur émérite de l'Université d'Hokkaido. Après une thèse soutenue à l'Université d'Hokkaido en 1959, il séjourne de 1963 à 1965 dans le laboratoire d'Herbert C. Brown à l'Université Purdue (États-Unis). Ce séjour a orienté le cours de ses recherches, essentiellement consacrées aux dérivés organiques du bore. En 1973, il obtient un poste de professeur dans le département de chimie appliquée de son *Alma Mater*, poste qu'il conserve jusqu'à sa retraite en 1994. Professeur émérite de cette université, il a ensuite enseigné à l'Université d'Okayama (1994-1995), puis à l'Université de Kurashiki (1995-2002)<sup>(1)</sup>. C'est en 1979, avec son collaborateur Norio Miyaura, qu'il publie ses premiers travaux sur l'emploi des dérivés alcénylboranes (*Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, p. 3437 ; *Chem. Commun.*, **1979**, p. 866). La personnalité de Brown a fortement influencé Akira Suzuki. Il l'évoque dans sa conversation téléphonique avec Adam Smith : « *So Brown often tell us: you have to find your study, which appears in the textbook. I still remember, and I still often teach such a philosophy to our many students.* »

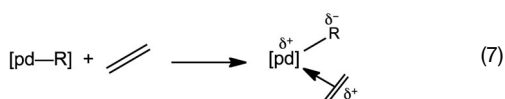
Les trois lauréats présenteront une conférence le 8 décembre prochain à l'Aula Magna de l'Université de Stockholm : à suivre en direct sur le site des prix Nobel<sup>(2)</sup>.

(1) Un diaporama rétrospectif regroupant quelques photos est disponible sur le site du CoSTEP de l'Université d'Hokkaido\*. On le voit notamment en compagnie de Henri Kagan, mais également avec Jean-François Normant en 1986 à Paris, et lorsqu'il fut modérateur d'une session du second OMCOS, organisé à Dijon en 1983, juste devant Jan Bäckvall... actuel membre du Comité Nobel pour la chimie.

\*<http://costep.hucc.hokudai.ac.jp/costep/about/english/suzuki.html>

(2) <http://nobelprize.org/mediaplayer>

- l'interaction métal-oléfine associée à l'existence d'orbitales *d* vacantes sur le centre métallique permettant une liaison et une activation temporaire de l'oléfine qui, de nucléophile, peut devenir suffisamment électrophile dans ce processus d'*umpolung* :



Les combinaisons possibles de ces processus sur le même centre métallique permettent l'interaction entre les deux entités carbonées, puis la création d'une liaison carbone-carbone du fait de cet effet de proximité par réaction d'élimination réductrice (deux radicaux carbonés) ou d'insertion migratoire (radical carboné et oléfine).

## L'omniprésent palladium

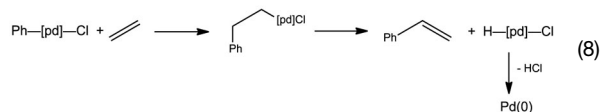
Dans ses états d'oxydation usuels (0 et II), le palladium est un excellent compromis pour permettre ces deux événements qui vont conduire au couplage croisé. En outre, dans l'état d'oxydation II, il interagit avec de nombreux groupements fonctionnels comportant un atome d'oxygène ou d'azote de manière beaucoup plus « molle » que le centre magnésium des organomagnésiens : la protection de telles fonctions n'est plus nécessaire. Le palladium est également moins sensible à l'oxygène et à l'humidité que les organomagnésiens et les métaux de transition de la première série de transition.

Comme tout métal de transition intervenant dans un cycle catalytique, il n'est en principe pas consommé : les problèmes essentiels sont de pouvoir le récupérer en fin de réaction, et éventuellement de le recycler, afin de rendre la réaction et le procédé viables compte tenu de son prix... qui ne cesse d'augmenter

(rappelons qu'il est utilisé dans les pots catalytiques et les piles à combustible).

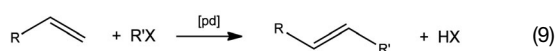
## La réaction de Heck

En s'inspirant de l'étape clé du procédé Wacker, l'interaction entre un ligand hydroxo et un ligand éthylène lié au centre palladium, Heck publie en 1968 une série de publications sur l'addition à température ambiante du méthyl- ou du phénylpalladium sur l'éthylène :



Cette réaction produit du palladium(0) qu'il faut réoxyder, comme dans le procédé Wacker, pour fournir un sel de palladium susceptible de réagir par transmétallation avec un organomercurique RHgX pour obtenir le réactif palladié.

La découverte de la réaction d'addition oxydante d'halogénures d'aryle sur le palladium a ensuite conduit, de manière indépendante, Mizoroki et Heck à proposer une version catalytique de cette réaction où l'acide HX produit est piégé par l'acétate de sodium (Mizoroki) ou une base (Heck) ; la réaction de Heck était née :



Elle connaît à partir des années 1990 un intérêt grandissant en synthèse de plus d'une centaine de produits naturels et principes de médicaments comme le naproxène et le Taxol<sup>®</sup>, d'herbicides comme le Prosulfuron<sup>®</sup>, ou de matériaux pour l'électronique comme le Cyclotène<sup>®</sup>.

Le mécanisme de la réaction de Heck comporte cinq étapes qui mettent en jeu (i) l'addition oxydante du réactif électrophile sur un complexe zérovalent du palladium, suivie par (ii) la coordination de l'oléfine rendue possible par l'appauvrissement électronique du palladium à l'état d'oxydation formel (II) et (iii) le processus d'insertion migratoire : le couplage croisé est accompli. Par une autre réaction spécifique aux métaux de transition, (iv) l'élimination d'un hydruure conduit à la nouvelle oléfine qui quitte la sphère de coordination pour laisser un complexe de palladium(II) instable, qui sera (v) décomposé par la base pour reconduire au complexe zérovalent du palladium (schéma 1).

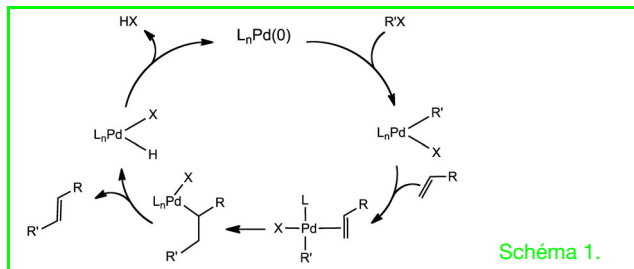


Schéma 1.

## Les réactions de Negishi et Suzuki

Depuis la découverte des organomagnésiens, puis des organolithiens, le couplage dans des conditions douces d'halogénures organiques continuait toujours à préoccuper le chimiste de synthèse dans sa recherche de conditions douces, d'introduction de fonctionnalités sur les restes organiques et de chimiosélectivité. Des sels de fer, cobalt et nickel ont été employés par Kharasch (1941) pour obtenir des biaryles par couplage symétrique d'organomagnésiens. Le couplage croisé entre un organomagnésien et un halogénure d'aryle ou de vinylo est réalisé indépendamment par Corriu et Kumada en 1972 en utilisant des composés du nickel, et étendu au palladium par Murahashi en 1974.

Un accroissement des performances de la réaction croisée nécessitait de fait l'emploi de réactifs autres que les organomagnésiens et les organolithiens. Après avoir examiné les composés organométalliques de l'aluminium et du zirconium, Negishi s'orientait en 1977 vers l'évaluation des organozinciques qui sont des réactifs plus doux et tolérants vis-à-vis des fonctionnalités. De surcroît, ils conduisent à d'excellentes sélectivités dans des conditions plus compatibles avec la synthèse organique :



Une autre famille de réactifs basée sur des dérivés d'acides boroniques a été développée en 1979 par Suzuki et Miyaura et

complète, surtout au niveau des dérivés aryle, la panoplie des réactifs tolérants et chimiosélectifs. Ces composés sont activés par une base comme R'ONa, les boronates [RBY2OR']Na correspondants étant beaucoup plus actifs et sélectifs :



Pour être complet, il faut également citer les organostanniques introduits en 1977-1978 par Migita et Stille : ces réactifs sont encore plus tolérants que les organoborés et organozinciques, mais sont toutefois beaucoup plus toxiques, ce qui limite leur emploi dans certains domaines tels que les composés biologiquement actifs.

Ces deux réactions ont été employées pour la synthèse totale de produits naturels comme la pumiliotoxine A (réaction de Negishi) et la dragamicidine, de médicaments comme le 5-HT<sub>1A</sub> – un agoniste de la sérotonine (réaction de Negishi) –, de fongicides comme le Boscalid<sup>®</sup> (réaction de Suzuki) et de matériaux pour les OLEDs (réaction de Suzuki). Les mécanismes de ces deux réactions sont fortement apparentés et mettent en œuvre trois étapes (schéma 2). Elles débutent par une réaction d'addition oxydante semblable à celle rencontrée dans la réaction de Heck. Une réaction de transmétallation introduit le second partenaire carboné, ce qui n'est pas sans rappeler le processus mis en œuvre par Heck dans sa toute première version d'arylation des oléfines. Enfin, une élimination réductrice conduit au produit et à la régénération de l'espèce active de palladium. Il faut noter que ces deux réactions conduisent également à la formation d'un sous-produit qui nécessitera un retraitement.

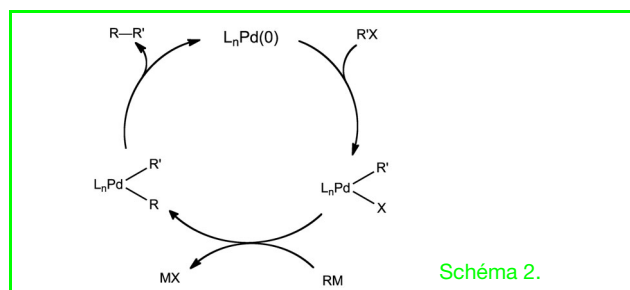


Schéma 2.

## En conclusion

Il est étonnant de constater qu'il a fallu autant attendre la reconnaissance par le prix Nobel des travaux séminaux de R.F. Heck, E.-i. Negishi et A. Suzuki : la lecture de nombreux sites Internet examinant les candidats possibles à la plus prestigieuse des distinctions scientifiques montre que les trois lauréats sont souvent mentionnés, avec la remarque : « cela deviendra-t-il un jour une réalité ? » Rares sont en effet les outils de synthèse qui rencontrent une telle popularité chez les chimistes de synthèse pour leur applications potentielles. Les publications se référant à ces trois « réactions à nom » se chiffrent par milliers.

Il est également une constatation qui n'apparaît pas au prime abord dans l'annonce de ce prix Nobel : ce n'est pas seulement la synthèse organique qui doit être plébiscitée. En fait, les travaux de Heck, Negishi et Suzuki concernent aussi la catalyse et les métaux de transition : les découvertes interviennent aux carrefours comme l'a montré cette esquisse d'une longue marche vers des outils de synthèse de plus en plus performants. Notons que parmi les trois lauréats figure un ancien industriel : un autre carrefour entre recherche académique et recherche industrielle qui mérite d'être souligné...

Enfin, un prix Nobel ne peut être partagé que par trois personnes : de nombreux autres contributeurs sont à citer, à commencer par J. Tsuji et B.M. Trost et à terminer par K. Sonogashira... et bien d'autres encore !

### À lire en complément des articles séminaux des trois lauréats

- Tsuji J., *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1995.
- *Méthodes et Techniques de la Chimie Organique*, D. Astruc (ed), Presses Universitaires de Grenoble/EDP Sciences, 1999.
- *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, A. de Meijere, F. Diederich (eds), Wiley-VCH, 2004.



Igor Tkatchenko\*

est secrétaire-général de la Société Chimique de France.

\* secretaire-general@societechimiquedefrance.fr