

# Les Prix Nobel de Chimie

## Le Palladium, métal noble

ÉMILIE THIERY, STÉPHANE VINCENT

[emilie.thiery@fundp.ac.be](mailto:emilie.thiery@fundp.ac.be) | [stephane.vincent@fundp.ac.be](mailto:stephane.vincent@fundp.ac.be)

Le palladium est un métal précieux assez peu connu du public, bien qu'il soit présent dans tous les pots catalytiques et utilisé en joaillerie. Pourtant, sa réactivité vient de bouleverser la chimie organique tant sur le plan académique qu'industriel.

Le prix Nobel de chimie 2010 a été décerné à trois chercheurs, Richard Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki, pour récompenser leurs travaux sur « le couplage croisé catalysé au palladium dans la synthèse organique » – voir schéma 1. Chaque lauréat a donné son nom à une réaction qui permet de joindre deux molécules par une liaison carbone-carbone pour en créer une troisième.

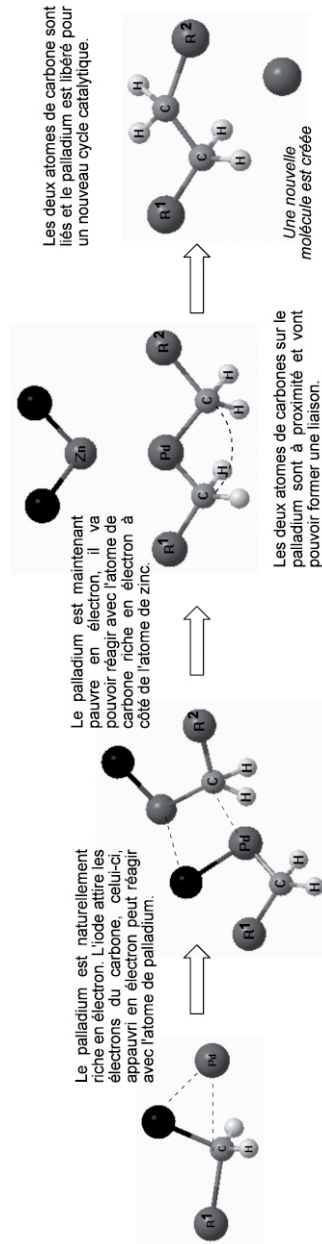


Schéma 1 – Illustration d'un couplage croisé – la réaction de Negishi

## Biographies



Richard Heck



Ei-ichi Negishi



Akira Suzuki

**Richard Fred Heck** est né dans le Massachusetts en 1931. Après des études de chimie à l'université de Californie à Los Angeles (UCLA), il travaille sous la direction du docteur Saul Winstein et obtient sa thèse de doctorat en 1954. Il part alors en Suisse réaliser des recherches postdoctorales à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich. Heck revient dans un premier temps à l'UCLA puis, en 1957, obtient un poste dans la société Hercules Co. à Wilmington dans le Delaware. Ses premières publications sur la chimie du palladium datent de cette période. En 1971, il devient professeur jusqu'en 1989, puis professeur émérite, dans le département de chimie et biochimie de l'Université du Delaware. En 2005, le « Wallace H. Carothers Award » lui est décerné. Ce prix reconnaît les applications créatives de la chimie qui ont eu un impact commercial considérable. En 2006, il reçoit le « Herbert C. Brown Award » qui récompense la créativité en recherche de méthodes de synthèse.

**Ei-ichi Negishi** est né en 1935 à Changchun, capitale du Manchukuo (actuellement la Mandchourie), à l'époque sous le contrôle du Japon. Il obtient une maîtrise de science à l'université de Tokyo en 1958 puis travaille au sein de la compagnie chimique Teijin. Il part étudier à l'Université de Pennsylvanie, aux Etats-Unis, et obtient son doctorat en 1963. En 1966, il réalise un stage post-doctoral à l'université de Purdue (Indiana), dans le laboratoire d'Herbert Charles Brown, lauréat du prix Nobel de chimie en 1979 pour ses travaux sur les boranes. Il obtient deux ans plus tard un poste d'assistant professeur. De 1972 à 1978, il part travailler à l'université de Syracuse dans l'État

de New York comme professeur assistant avant d'obtenir un poste de professeur à Purdue en 1979, où il enseigne toujours.

**Akira Suzuki** est né en 1930 à Mukawa sur l'île d'Hokkaido au Japon. Il fait ses études à l'Université d'Hokkaido où il obtient son doctorat en 1959, puis y devient professeur assistant. Il part aux Etats-Unis et travaille dans le laboratoire d'Herbert Charles Brown à l'Université de Purdue de 1963 à 1965. Il retourne ensuite dans son université d'origine où il prend un poste de professeur dans le département de chimie appliquée jusqu'à sa retraite en 1994. Il enseigne ensuite un an à l'Université d'Okayama, puis à l'Université de Kurashiki jusqu'en 2002.

### Invention du couplage croisé palladocatalysé

Les couplages croisés schématisés ci-dessous (Schéma 2) sont des méthodes qui permettent de former des liaisons carbone-carbone entre deux entités peu réactives (R-X et R'-Y) et ainsi de créer de nouvelles molécules. Jusque dans les années 60, seuls les organomagnésiens ou organolithiens, entités très réactives, étaient utilisés pour réaliser des couplages croisés. Cependant, ces méthodes n'étaient pas catalytiques et un certain nombre de réactions de couplage n'était pas encore possible.

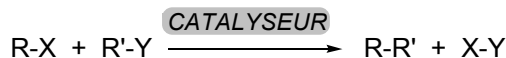


Schéma 2 – Le couplage croisé

L'utilisation du cuivre, au début des années 60, a permis d'élargir la gamme des réactions impliquant le magnésium et le lithium. Dix ans plus tard, le nickel est utilisé par Kumada et Tamao pour catalyser les réactions de couplage croisé avec des organomagnésiens.<sup>1</sup> Le couplage de Kumada est un précurseur du couplage croisé moderne dans bien des aspects, notamment l'emploi de ligands phosphorés et le mécanisme en trois étapes (addition oxydante, transmétallation, élimination réductrice représenté dans le schéma 3) qui se retrouvera décliné avec différents métaux de transition dont le palladium.

1. K. Tamao, K. Sumintani, M. Kumada, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 4374-4376.

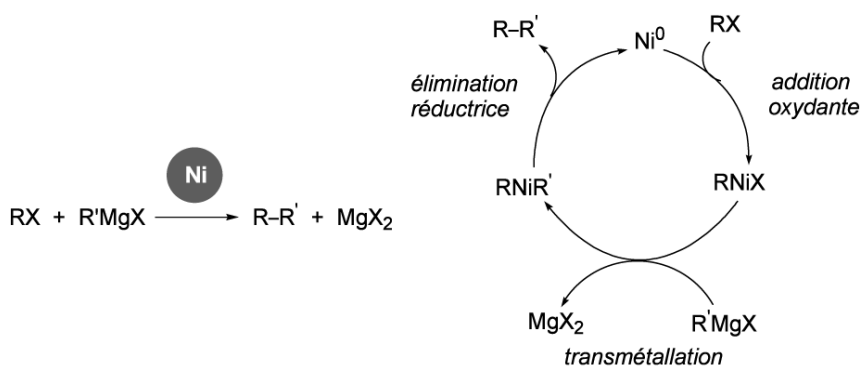


Schéma 3 – Couplage de Kumada et Tamao : mécanisme en trois étapes

Au début des années 70, Richard Heck<sup>2</sup> et Tsutomu Mizoroki<sup>3</sup>, chercheur à l'Institut Technologique de Tokyo, découvrent en même temps une nouvelle réaction catalytique, utilisant du palladium, qui permet de coupler l'iodobenzène avec un alcène (schéma 4). Cette réaction est non seulement totalement nouvelle, mais elle va accélérer le développement et l'invention de nouveaux couplages croisés catalysés par le palladium. Le mécanisme de la réaction de Heck diffère de celui en trois étapes découvert précédemment puisqu'il n'est pas nécessaire d'utiliser un organométallique R'MgX (Schéma 4). Une fois l'espèce organopalladiée formée par addition oxydante, l'alcène s'insère dans la liaison palladium-carbone. Une  $\beta$ -élimination permet d'obtenir le produit de couplage et le palladium se régénère grâce à une élimination réductrice. Richard Heck, qui semble plus enthousiaste face à cette nouvelle réaction, poursuivra son étude et y consacra de nombreuses recherches<sup>4</sup>. Tsutomu Mizoroki n'a pas persévéré dans l'optimisation de cette nouvelle réaction et malheureusement, ce brillant chimiste est mort très jeune d'un cancer.

2. R. F. Heck, J. P. Jr. Nolley, J. Org. Chem. 1972, 37, 2320-2322.

3. (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, Bull. Chem. Soc. Japan 1971, 44, 581. (b) K. Mori, T. Mizoroki, A. Ozaki, Bull. Chem. Soc. Japan 1973, 46, 1505-1508.

4. (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, Bull. Chem. Soc. Japan 1971, 44, 581. (b) K. Mori, T. Mizoroki, A. Ozaki, Bull. Chem. Soc. Japan 1973, 46, 1505-1508.

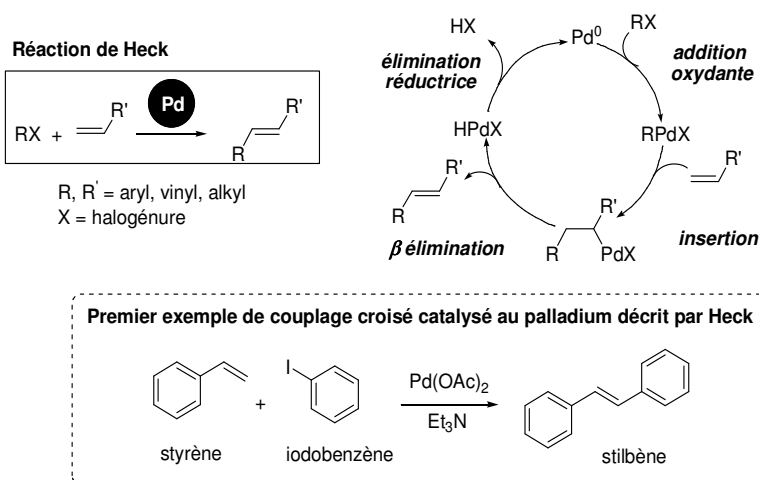


Schéma 4 – Réaction de Heck (1972)

Durant les années 1975 et 1976, les couplages croisés catalysés au palladium sont étudiés par plusieurs groupes de recherche dont celui d’Ei-ichi Negishi. En se basant sur les travaux de Kumada, il est le premier à remplacer le magnésium par l’aluminium et découvre la combinaison de ce dernier avec le nickel<sup>5</sup>. Il montre ainsi que d’autres métaux que le magnésium peuvent réaliser une transmétallation (Schéma 5). Cependant le couplage croisé d’un dérivé organique de l’aluminium catalysé par le nickel est peu sélectif. Negishi persévère et utilise le palladium à la place du nickel et obtient de bien meilleures sélectivités. Il compare le nickel et le palladium, et démontre ainsi, de manière non équivoque, les avantages de ce dernier<sup>6</sup>. En 1977, Negishi introduit les organozinciques dans les réactions de couplages croisés palladocatalysés<sup>6,7</sup>. Les composés organozinciques permettent l’obtention de bien meilleurs rendements que les autres composés organométalliques. De plus, ils sont moins réactifs et plus sélectifs que les organomagnésiens : ils sont donc compatibles avec une large gamme de groupements fonctionnels. Ce nouveau couplage, désigné par tous les chimistes comme « la réaction de Negishi », est

5. (a) E. Negishi, S. Baba, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 596-597. (b) S. Baba, E. Negishi, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 6729-6731.
6. E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, J. Org. Chem. 1977, 42, 1821-1823.
7. (a) E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 2254-2256. (b) A. O. King, E. Negishi, J. Org. Chem. 1978, 43, 358-360.

devenu une méthode très importante pour former des liaisons carbone-carbone (voir schéma 5).

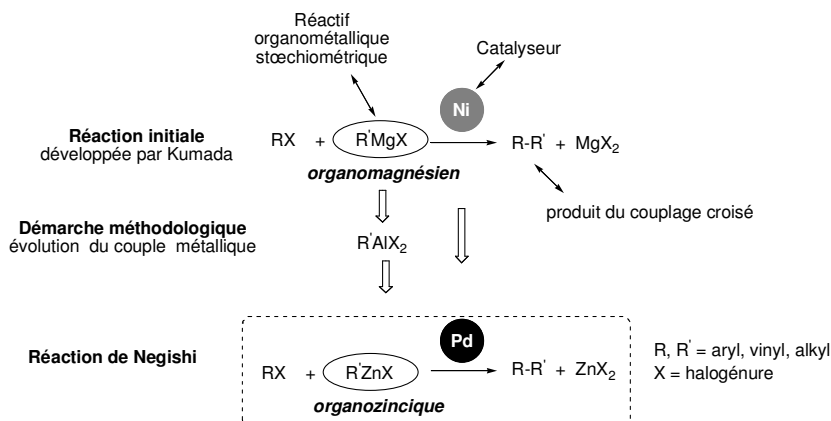


Schéma 5 – Réaction de Negishi

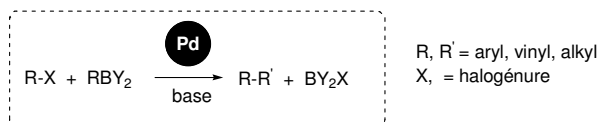
En 1978, Negishi rapporte le couplage palladocatalysé<sup>8</sup> d'halogénures organiques avec des dérivés organiques du zirconium, de l'étain et du bore. La chimie organique palladocatalysée de ces deux derniers éléments sera développée respectivement par Stille<sup>9</sup> et Suzuki. Lors du congrès LOST-I qui s'est tenu aux FUNDP en 2007, Ei-Ichi Negishi nous confia qu'il ne passait pas une journée sans consulter sa classification périodique des éléments qui lui servait toujours de source d'inspiration, vingt après ses premières grandes découvertes.

En 1979, Akira Suzuki et Norio Miyaura, à l'époque professeur associé de Suzuki, rapportent l'utilisation de composés organoborés, en présence d'une base, dans les couplages croisés palladocatalysés avec des halogénures d'aryles ou de vinyloxy<sup>10</sup>. Cette réaction, à laquelle la communauté scientifique a donné le nom de couplage de Suzuki, est devenue très populaire dans l'industrie pharmaceutique car elle tolère un grand nombre de groupements

8. E. Negishi, "Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis: Is Nickel or Palladium Better than Copper?" in *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*, Ed. J. H. Brewster, Plenum Press, New York, 1978, pp. 285-317.
9. D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4992-4998.
10. (a) N Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 3437-3440. (b) N Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 866-867.



fonctionnels. De plus, elle est réalisée dans des conditions douces et les composés borés sont généralement non-toxiques (schéma 6).



*Schéma 6 – Réaction de Suzuki*

Les couplages croisés palladocatalysés ont réellement constitué une révolution en chimie organique. Ces réactions ont ouvert la porte à de nombreuses recherches sur la création de liaisons carbonées dans le milieu académique, mais aussi à de nombreuses applications dans les industries pharmaceutiques, agrochimiques et électroniques et bien évidemment en chimie fine.

### **Les réactions de couplage ... ... dans la synthèse de molécules naturelles**

La palytoxine (schéma 7) est une neurotoxine qui a été extraite pour la première fois du corail à Hawaï en 1971. Afin de déterminer sa structure exacte, les chimistes ont réalisé la synthèse de cette molécule composée de 129 atomes de carbone (C), 223 d'hydrogène (H), 3 atomes d'azote (N) et 54 d'oxygène (O). Huit années de recherche ont été nécessaires pour obtenir le bon composé, et ce avec l'aide de la réaction du Suzuki<sup>11</sup>.

11. J. Uenishi, J.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 4756-4758.

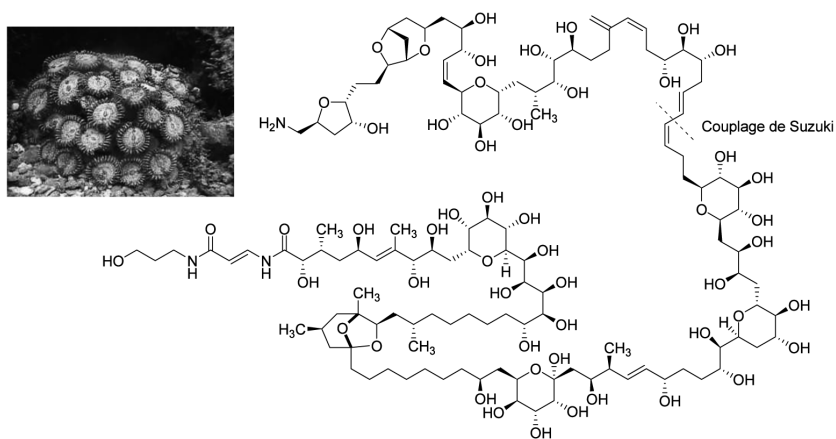


Schéma 7 – Structure de la Palytoxine

### ... en industrie pharmaceutique

La réaction de Heck intervient dans la synthèse de plus d'une centaine de molécules naturelles et de composés biologiquement actifs. Elle est utilisée dans sa version intramoléculaire dans les synthèses multi-étapes de la Morphine<sup>12</sup> et du Paclitaxel, principe actif du Taxol®<sup>13</sup>. Cette réaction est également utilisée dans la confection de l'anti-inflammatoire Naproxen® (Albermarle, Hoechst AG, 1994) et du Singulier, médicament prescrit pour le traitement de l'asthme (Merck, 1993).

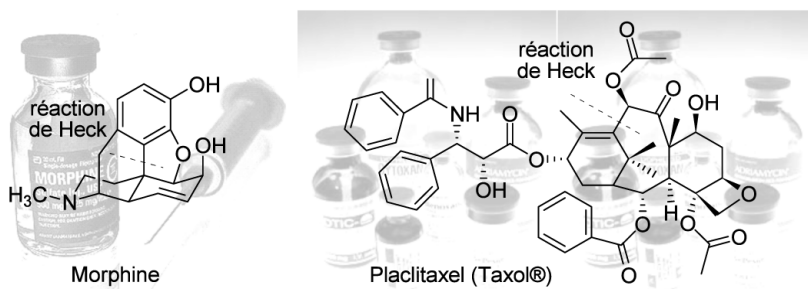
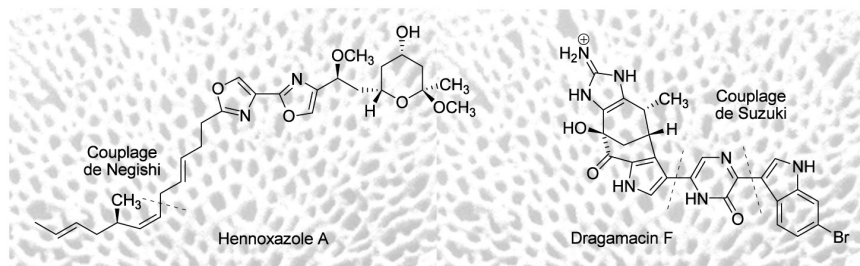


Schéma 8 – Couplage de Heck dans la synthèse de composés biologiquement actifs

12. C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 11028-11029.
13. S. J. Danishefsky, J. Mastrs, W. B. Young, J. T. Lin, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2843-2859.

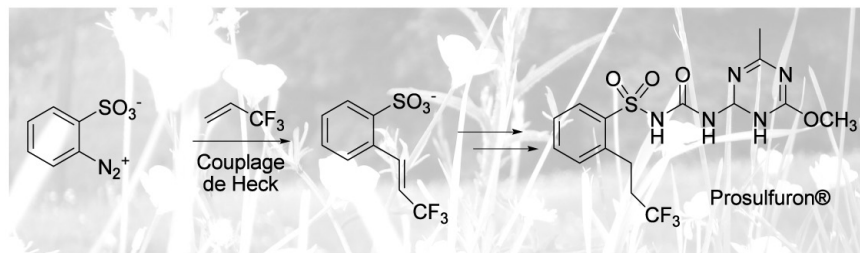
Les réactions de Suzuki et Negishi ont été utilisées pour les synthèses respectives d'hennoxazole A<sup>14</sup> et de dragamacidin F<sup>15</sup>, des produits naturels extraits d'éponges marines et présentant des propriétés antivirales. Des tests préliminaires en laboratoire ont montré que dragamacidin F affectait les virus de l'herpès et du sida.



Shéma 9 – Couplage de Negishi et de Suzuki dans la synthèse de composés naturels

### ... en agrochimie

Parmi les nombreuses applications de la réaction de Heck, on la retrouve comme étape clé dans la synthèse de l'herbicide Prosulfuron® (Ciba-Geigy) qui agit comme inhibiteur sélectif d'enzymes.



Shéma 10 – Synthèse de Prosulfuron

14. P. Wipf, S. Lim, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 558-559.

15. N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 9552-9553.

### **... dans l'industrie électronique**

Les réactions de Heck, Suzuki et Negishi ont été utilisées pour optimiser la lumière bleue dans les diodes électroluminescentes organiques (OLED) présentes dans les téléviseurs à écran plat de nouvelle génération.

Les réactions de Heck, Negishi et Suzuki ont été découvertes il y a plus de trente ans, et pourtant elles continuent d'être améliorées et développées. Elles ont été utilisées dans divers milieux industriels et ont répondu aux attentes des scientifiques en leur permettant de créer de nouvelles molécules d'intérêt. Selon le comité Nobel « les découvertes de Richard Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki sont déjà d'une grande importance pour l'humanité. Néanmoins, si l'on prend en compte les développements en cours dans les laboratoires à travers le monde, ces réactions vont probablement devenir encore plus importantes dans le futur ».