

Aprendiendo de la naturaleza: reacciones en cascada en síntesis

Jorge Otero, Juan R. Granja

Resumen: Los terpenos constituyen una de las clases más vasta y diversa de productos naturales, con más de 55.000 compuestos aislados. Las rutas biosintéticas involucradas en su formación constan de dos aspectos fundamentales: una policiclación en cascada para generar el sistema carbocíclico seguido de sucesivas etapas de oxidación. En esta revisión se ofrece una visión general de las ventajas que ofrecen las reacciones en cascada para la síntesis total de terpenoides con complejas arquitecturas moleculares, así como el potencial sintético de las insaturaciones carbono-carbono en los procesos dominó.

Palabras clave: Síntesis total, terpenos, cascada, eninos, metales.

Abstract: Terpenes are one of the most abundant class of natural products, with over 55.000 compounds isolated. Two fundamental aspects must be considered in the biosynthetic routes involved in their training. On one hand, a cascade polycyclization reaction, to generate the polycyclic skeleton followed by, successive steps of oxidation and/or derivatization. This review gives an overview of the advantages offered by cascade reactions toward total synthesis of terpenoids with complex molecular architectures, as well as synthetic potential of insaturation in domino processes.

Keywords: Total synthesis, terpenes, cascade, enynes, metals.

Introducción

A lo largo de la evolución de nuestro planeta, la naturaleza ha sido capaz de crear multitud de compuestos, caracterizados por poseer, en no pocas ocasiones, estructuras altamente complejas, con diversos grupos funcionales y estereoquímicas definidas. La química orgánica, en general, y la química orgánica sintética, en particular, ha centrado su atención durante muchos años en los productos naturales, debido al interés social que despiertan por su amplio abanico de aplicaciones, sobre todo en el campo de la medicina y la biología.¹ Sin embargo, la síntesis total, pese a los éxitos logrados hasta la fecha, todavía no ha alcanzado el nivel de perfección de la naturaleza. Si se observa el progreso de las metodologías empleadas en la obtención de los productos naturales,² se comprueba un empleo frecuente de grupos protectores, y de transformaciones químicas que requieren de una purificación en cada una de las etapas sintéticas.³ Ambos factores, unidos a un número relativamente grande de pasos sintéticos, contribuyen a disminuir su eficiencia, incrementándose los residuos obtenidos y reduciéndose,

en muchos casos de forma drástica, el rendimiento del proceso global. El empleo de reacciones dominó o en cascada es importante porque ayuda a minimizar dichos inconvenientes, ya que se reducen tanto el número de etapas sintéticas como el de grupos protectores empleados en la obtención de compuestos con una estructura molecular compleja.⁴

Reacciones en cascada, ¿por qué?

La naturaleza, experta en síntesis

La “síntesis ideal” de un compuesto dado debería llevarse a cabo en una sola operación sintética con un rendimiento del 100%, a partir de sustancias de partida asequibles y sin generar residuos.⁵ Además, debería ser sencilla, segura, económicamente aceptable y respetuosa con el medio ambiente. Se trata, obviamente, de una visión idealista de la síntesis perfecta, y pese a que la síntesis total de productos naturales y de otros compuestos biológicamente activos ha alcanzado un elevado nivel de sofisticación, todavía estamos lejos de llegar a ese grado ideal de perfección. Pero, ¿existen hoy en día rutas sintéticas que cumplan todos los aspectos de dicha “idealidad”? La respuesta es, sin duda, complicada. Sin embargo, es un hecho real que la naturaleza produce sustancias con estructuras muy complejas y variadas, y que lo hace utilizando de forma viable los recursos disponibles a su alcance.⁶

Terpenos

Este tipo de sustancias es una de las clases más importantes de los productos naturales tanto por su abundancia como por la gran riqueza estructural que poseen. Son además un claro ejemplo de la eficiencia de la naturaleza en la obtención de compuestos químicos, ya que por oligomerización enzimática de unidades metabólicas de isopreno (2-metil-1,3-butadieno),⁷ y concretamente a través del pirofosfato de isopentilo y el pirofosfato de dimetilalilo, se generan compuestos tan complejos como los carotenoides, las hormonas esteroideas y ciertos tipos de sustancias anticancerosas. Entre



J. Otero

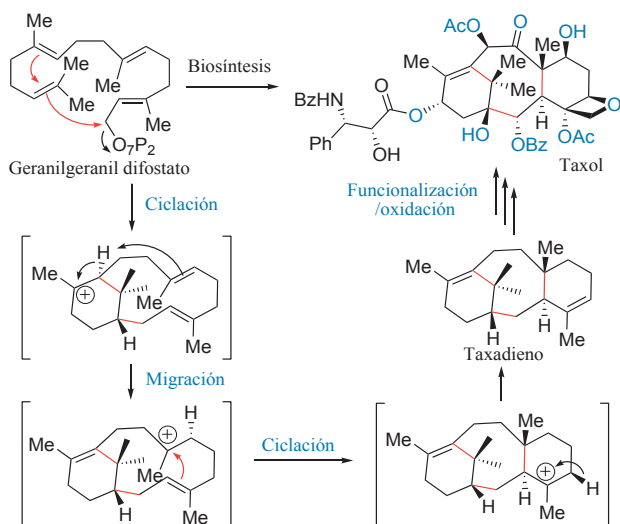


J. R. Granja

Dpto. de Química Orgánica y Centro Singular de Investigación en Química Biológica e Materiais Moleculares (CIQUS).
C/ Jenaro de la Fuente s/n. 15782. Campus Vida.
Universidade de Santiago de Compostela.
C-e: juanr.granja@usc.es

Recibido: 24/03/2012. Aceptado: 03/05/2012.

éstas están terpenos cíclicos como el paclitaxel (Taxol), cuyas biosíntesis implican una primera etapa de ciclación en cascada catalizada por una enzima ciclasa a partir de un oligómero formal de isopreno. A este proceso dominó le suele seguir una serie sucesiva de etapas de oxidación que, en función del número y regioquímica, conducen a los distintos terpenos.⁸ Esta estrategia se rige en primera instancia por la química típica de los carbocationes, utilizándose las insaturaciones presentes en el terpeno lineal de partida para “alimentar” el proceso, de forma que el carbocatión generado en primer lugar produce un enlace covalente carbono-carbono y regenera un nuevo carbocatión, que a su vez reacciona con una nueva insaturación hasta que el proceso llegue al final y todo ello controlado por la enzima ciclasa correspondiente. De este modo, mediante una reacción en cascada, se construye, por ejemplo, el esqueleto policarbocíclico 6-8-6 de los taxanos en una sola operación sintética y a partir de una sustancia lineal con un número reducido de centros reactivos (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema simplificado de la biosíntesis del Taxol, terpeno perteneciente a la familia de los taxanos.

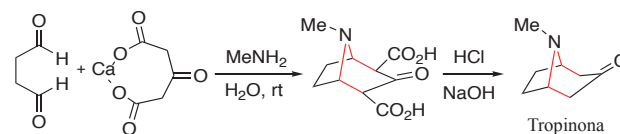
Reacciones dominó

En 1993 Tietze definió la reacción dominó⁹ como aquella en la que se producen dos o más transformaciones químicas de forma consecutiva, sin que ello suponga la adición de más reactivos o catalizadores. Es decir, aquella en la que la formación de una especie inicial dé lugar a las sucesivas transformaciones que conducen al producto. Además de “dominó”, otros términos, como “tándem” o “cascada” se utilizan de forma indistinta en la bibliografía para referirse a este tipo de procesos. Pese a que las diferencias entre ellos no están completamente establecidas, las reflexiones existentes apuntan a los términos “dominó” y “cascada”, como los más adecuados y, por tanto, ambos términos se utilizan indistintamente a lo largo de esta revisión.

La economía de etapas y de átomos,¹⁰ así como el ahorro de tiempo, trabajo, reactivos y una menor generación de residuos son aspectos que caracterizan a las reacciones dominó o en cascada. Dichos procesos pueden considerarse incluso como afines a las directrices marcadas por la “quí-

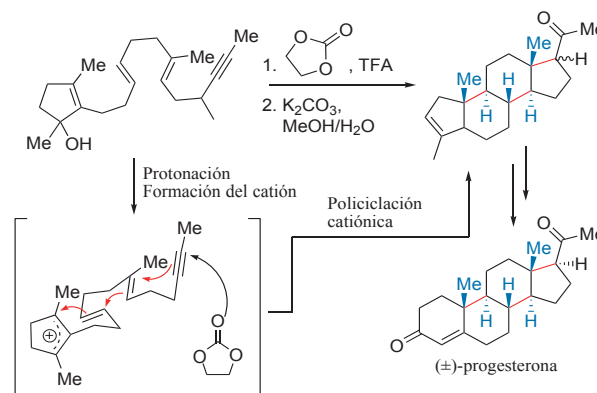
mica verde”,¹¹ debido a que en una única transformación se generan varios enlaces, lo que implica el empleo de un único disolvente de reacción, así como de una sola elaboración y purificación. Todas estas consideraciones las hacen muy atractivas, no solo desde el punto de vista químico, sino también del socioeconómico porque entrañan una minimización de los contaminantes generados.

Desde el punto de vista químico, las reacciones en cascada contribuyen enormemente a la ciencia y al “arte” de la síntesis total, no solo por su mayor eficiencia práctica, sino también porque aumenta la elegancia del plan sintético. Dados estos argumentos, se podría suponer que se trata de un fenómeno nuevo, pero los procesos dominó ya atrajeron la atención de los químicos orgánicos desde los años en los que la síntesis total se estaba formando como disciplina. Robinson aportó quizás el trabajo base de este campo en 1917, con la síntesis de la tropinona basada en dos reacciones de Mannich sucesivas y que implicaba la formación de dos ciclos y cuatro nuevos enlaces (Esquema 2).¹²



Esquema 2. Síntesis de la tropinona llevada a cabo por Robinson.

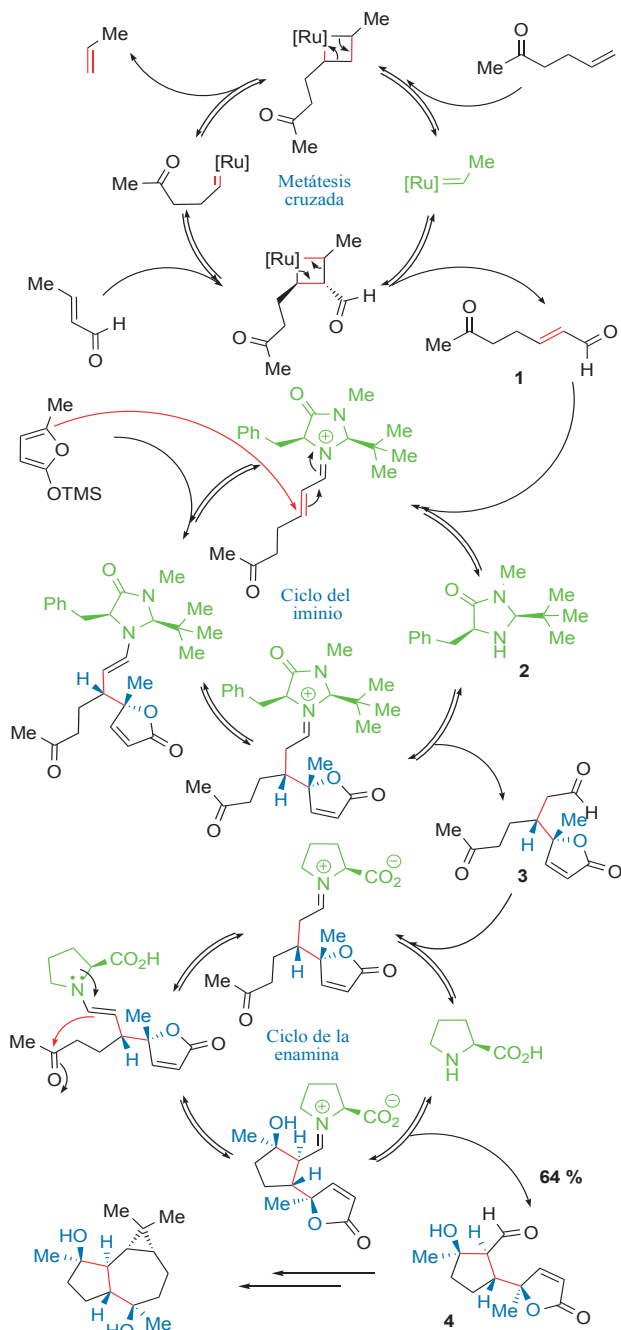
Años más tarde se produjo la aportación más intuitiva de los procesos dominó cuando en 1971, Johnson y colaboradores dieron a conocer la síntesis de la progesterona,¹³ que obtuvieron mediante un proceso dominó basado en intermediarios carbocationicos, con lo que se hacen patentes las ventajas de este tipo de metodología sintética (Esquema 3). En una única etapa, se consigue la formación del esqueleto tetracíclico de la progesterona mediante un procedimiento experimental sencillo, y lo más importante, con estereoquímica definida (se generan seis nuevos estereocentros, de los cuales, solo uno no posee una configuración estereoquímica definida).



Esquema 3. Ciclación en cascada mediante intermediarios cationicos diseñada por Johnson para la síntesis de progesterona.

Antes de adentrarnos a ilustrar algunos de los casos más característicos de las reacciones en cascada, deben mencionarse otros ejemplos como son las transformaciones multicomponente o las *one-pot*, que presentan alguna de las características más destacadas de los procesos domi-

nó como la economía de etapas o la minimización de los residuos generados.¹⁴ Un ejemplo significativo es el recientemente desarrollado por el grupo de MacMillan en la síntesis del (-)-aromadendranediol cuya etapa clave se enmarcaría en los denominados procesos consecutivos o *one-pot* (Esquema 4).¹⁵ El diseño y obtención del precursor terpénico con stereocontrol en los cuatro estereocentros formados, así como la novedad de los procesos catalíticos enlazados (metátesis y organocatálisis) le confieren un gran interés metodológico.



Esquema 4. Propuesta mecanística del proceso *one-pot* diseñado para la síntesis del aromadendranediol por MacMillan y que requiere de la sucesiva adición de tres catalizadores diferentes.

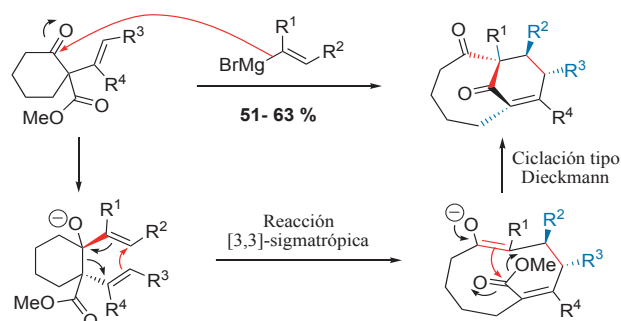
La estrategia utilizada se basa en una secuencia de transformaciones que se inicia con una reacción de metátesis cruzada que da lugar al cetonaal **1**. A continuación, se genera un ión iminio con el organocatalizador **2**, que desemboca en el compuesto tricarbónico **3** a través de una reacción tipo Michael en la que se generan dos estereocentros de forma estereoselectiva. El proceso se completa con un segundo ciclo organocatalítico, obteniéndose el dicetoalcohol **4** con dos nuevos estereocentros, mediante una reacción aldólica intramolecular. Finalmente, el intermedio **4** se transformó en el producto natural mediante una serie de reacciones, en las que el sistema bicíclico dirige la incorporación diastereoselectiva del grupo *gem*-dimetilo.

Tipos de reacciones en cascada

La familia de los terpenos, a la que pertenecen la progesterona y el taxol,¹⁶ es una de las más idóneas para aplicar la metodología dominó en su síntesis, ya que suelen poseer anillos de cinco, seis, siete u ocho eslabones,¹⁷ así como insaturaciones y algún tipo de grupo funcional oxigenado. Establecer una clasificación de los procesos en cascada para la preparación de los terpenos y de otros compuestos con esqueletos policarbocíclicos resulta, por tanto, complicado debido a la gran variedad estructural de los mismos. Pese a ello, se pueden distinguir de forma más o menos clara, atendiendo a la naturaleza del proceso que tiene lugar, cuatro clases de reacciones en cascada:¹⁸ de tipo nucleófilo, electrófilo, radicalico y mediadas por metales de transición.

Reacciones en cascada de tipo nucleófilo

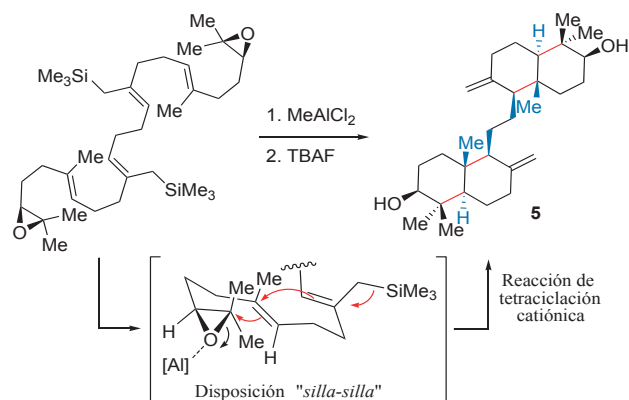
Se pueden incluir en este grupo a todos aquellos procesos en los que la etapa inicial implica un ataque nucleófilo. Para ilustrar este proceso se muestra en el Esquema 5 la estrategia desarrollada por Shair y colaboradores¹⁹ en la que a partir de β -cetoésteres con un sustituyente vinílico se genera un alcóxido de magnesio mediante la adición de un reactivo vinílico de Grignard. Este alcóxido desencadena una transposición sigmatrópica [3,3], seguida de una ciclación tipo Dieckmann, conduciendo al biciclo [5.3.1], que está presente, entre otros, en los terpenos taxánicos. Los rendimientos obtenidos en este proceso dominó fueron moderados, siendo factible la utilización de diferentes grupos olefinicos en la reacción sigmatrópica, lo que pone de manifiesto el gran alcance de esta estrategia, siendo posible además la obtención estereoselectiva de sistemas policarbocíclicos con centros cuaternarios o terciarios (Esquema 5).



Esquema 5. Reacción en cascada mediante intermedios aniónicos.

Reacciones en cascada de tipo electrófilo

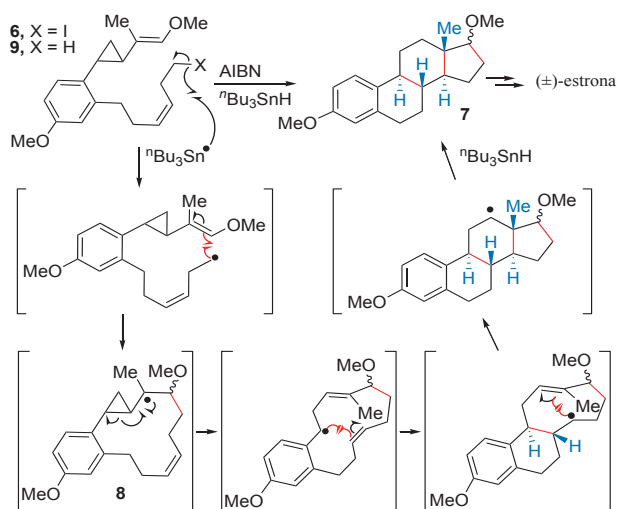
Dentro de este grupo se engloban aquellos procesos en los que el promotor es una especie catiónica. Como ejemplo de este tipo de transformaciones, además de los trabajos de Johnson ya ilustrados anteriormente, se muestra la síntesis total de la (+)- α -onocerina (**5**, Esquema 6), desarrollada por Corey y colaboradores.²⁰ En este caso, la reacción en cascada se inició con la activación de los epóxidos mediante un ácido de Lewis (MeAlCl₂), seguida de la adición de un fluoruro para promover la salida del grupo trimetilsililo. Como en otros casos, la conformación reactiva, tipo *silla-silla*, adoptada por el intermediario que cicla, favorece la formación preferente de un estereoisómero. Esta síntesis demuestra el elevado potencial de las reacciones en cascada de este tipo para la construcción de moléculas complejas, dado que cada grupo funcional activado (epóxido) dio lugar a dos anillos de seis miembros, generándose en total cuatro anillos, cuatro enlaces carbono-carbono y seis nuevos estereocentros, todo ello en solo una operación sintética.



Esquema 6. Síntesis total de la (+)- α -onocerina desarrollada por Corey mediante una secuencia en cascada cationica.

Reacciones en cascada de tipo radicalico

La síntesis biomimética desarrollada por Johnson (Esquema 3) ha inspirado múltiples estrategias novedosas y elegantes para la obtención del esqueleto de los esteroides basadas en procesos en cascada. Una de ellas es la propuesta por Pattenden y colaboradores, quienes completaron la síntesis total de la (\pm)-estrona utilizando un proceso radicalico en cascada en el que las distintas insaturaciones están situadas de forma precisa para favorecer un proceso dominado (Esquema 7).²¹ La transformación se inicia con el tratamiento del yoduro **6** con un generador de radicales como el AIBN (azo-bis-isobutironitrilo) que da lugar, en una sola operación sintética, al precursor esteroídico **7**. Dicha reacción comienza con la macrociclación del radical primario generado en primer lugar, formándose un radical terciario (**8**), de mayor estabilidad, contiguo al ciclopropilo. La liberación de la tensión del anillo ciclopropánico, la formación de un doble enlace, y la generación de un radical bencilico facilita la isomerización de **8**. Finalmente, dos ciclaciones consecutivas con estereoquímica *trans*, seguidas de la reacción del radical secundario resultante con hidruro de *n*-tributilestano, dan lugar al esqueleto tetracíclico de la estrona. Aunque el



Esquema 7. Secuencia mecanística del proceso radicalario en cascada propuesto para la preparación de la estrona.

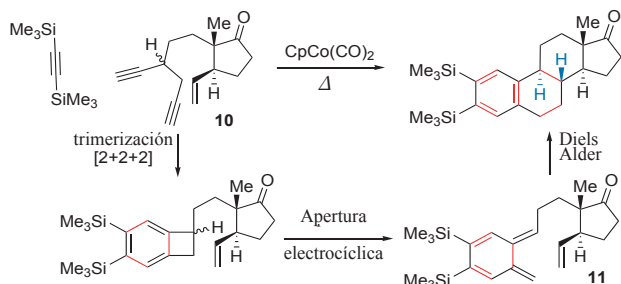
rendimiento global del proceso es bajo (13%), se forman, en una única operación sintética, tres anillos (tres enlaces carbono-carbono) de forma diastereoselectiva con cuatro nuevos estereocentros. El bajo rendimiento global observado se puede atribuir a la dificultad de la macrociclación inicial. Probablemente, la cinética de este proceso es más lenta que la de otras reacciones secundarias, como la reacción del radical primario con hidruro de *n*-tributilestano. De hecho, el producto mayoritario del proceso es el compuesto reducido **9**, que se aísla con un rendimiento del 52%. La síntesis de la (\pm)-estrona se completó por oxidación del precursor **7**, con el reactivo de Jones, seguida de la desprotección del grupo metoxilo del anillo aromático.

Reacciones en cascada con metales de transición

El desarrollo de nuevas reacciones mediadas por metales de transición es una de las áreas más punteras de la investigación química actual, y una de las que más importancia ha cobrado en los últimos años.²² Junto con las reacciones organocatalíticas²³ y los procesos enzimáticos,²⁴ las reacciones en las que participan metales de transición aportan un amplio abanico de herramientas a la síntesis química, empleando en muchos casos cantidades catalíticas de la especie metálica. Aunque las reacciones mediadas por metales de transición no presentan una relación tan estrecha con las rutas biosintéticas como otros procesos dominados, poseen sin embargo características comunes con las estrategias biomiméticas, como la economía de etapas, de átomos o la minimización de los residuos generados.²⁵ La aparición de este tipo de procesos, con una clara inspiración en la naturaleza, pero recurriendo a herramientas que ésta no puede utilizar, ponen de manifiesto que la creatividad de los químicos permite soñar con nuevos horizontes no constreñidos a los modelos de la naturaleza.

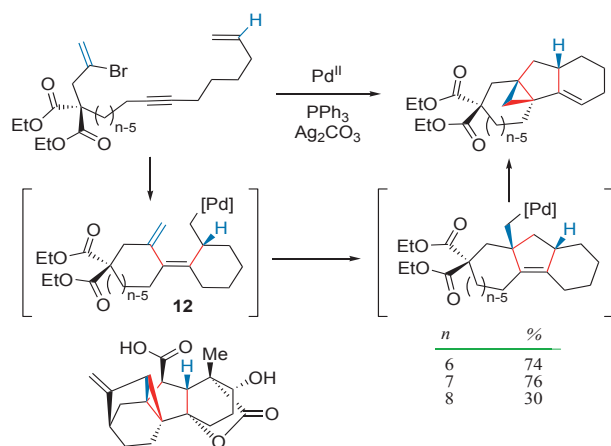
Las reacciones de Pauson-Khand, Nicholas, carbonilación o la ciclotrimerización de alquinos ponen de manifiesto los complejos de cobalto poseen un gran interés sintético.²⁶ Dentro de las estrategias de formación de múltiples enlaces mediante la concatenación de varios procesos diferentes en una única operación sintética cabe destacar en primer lugar,

la propuesta del grupo de Vollhardt en el año 1980, aplicada a la síntesis total de la estrona (Esquema 8).²⁷ Para ello, propusieron una secuencia de reacciones en cascada que comienza con la ciclotrimerización del bistrimetilsililacetileno con el enodiino **10**, catalizada por un complejo de cobalto. El ciclobuteno generado experimenta una reacción de apertura electrocíclica, resultando un dieno que permite completar el proceso mediante una reacción de Diels-Alder con el alqueno presente en **11**. De esta forma se generan tres de los anillos del sistema esteroidal. El bajo rendimiento alcanzado (18%), se mejoró sustancialmente con la protección del grupo carbonilo.



Esquema 8. Aplicación de la ciclotrimerización de alquinos catalizada por un complejo de cobalto en una reacción en cascada para la preparación de un precursor de la estrona.

Por otra parte, la repercusión de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio ha sido notable en las últimas décadas, y continúa hoy en día, en desarrollo.²⁸ El interés en este tipo de reacciones radica en que la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo y la obtención de estereocentros terciarios o cuaternarios (obtenidos de forma enantioselectiva o diastereoselectiva) constituyen una poderosa herramienta en el diseño de rutas sintéticas. Aunque existen multitud de precedentes bibliográficos para la construcción de sistemas policíclicos basados en acoplamientos de este tipo, tal vez uno de los ejemplos más llamativos sea la reacción en cascada constituida por una secuencia de reacciones de Heck que conduce a un intermedio avanzado de la síntesis de la 3- α -hidroxi-9,15-ciclogiberelina A (Esquema 9).²⁹

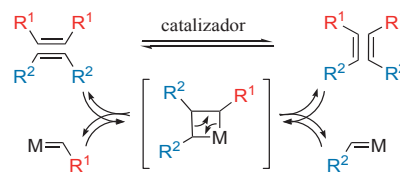


Esquema 9. Construcción del sistema policarbocíclico de la 3- α -hidroxi-9,15-ciclogiberelina A (representada en la parte inferior de la figura) mediante reacciones intramoleculares de Heck.

El proceso se inicia con la adición oxidante del catalizador de paladio al enlace bromo-carbono de un bromodienino, formándose un intermedio de paladio que experimenta dos ciclaciones tipo Heck intramoleculares consecutivas. El intermedio de paladio (**12**) en vez de sufrir la esperada β -eliminación, evoluciona mediante una ciclación 5-exo-trig para generar el anillo central de cinco miembros. Este intermedio de paladio tiene una olefina que participa en una nueva reacción intramolecular tipo Heck para generar el anillo ciclopropánico. Cabe resaltar la versatilidad de la estrategia ya que, en la primera etapa de la secuencia de reacciones del proceso en cascada, se pueden formar anillos de seis, siete, e incluso, de ocho eslabones, controlado por la longitud de la cadena del bromodienino de partida. Es de destacar, por otro lado, cómo a partir de un compuesto completamente lineal se genera un sistema tetracíclico, consiguiéndose aumentar enormemente la complejidad estructural en una única operación sintética. En total, se formaron cuatro nuevos enlaces carbono-carbono y tres estereocentros con estereoquímica definida, y todo ello con rendimientos de moderados a buenos.

La reacción de metátesis es, tal vez, una de las transformaciones que ha experimentado un mayor desarrollo en las últimas dos décadas, pese a que su descubrimiento se efectuó en los años cincuenta cuando Anderson y Merckling describieron el primer reordenamiento de un doble enlace carbono-carbono.³⁰ Sin embargo, no fue hasta la década de los noventa, con el descubrimiento de los catalizadores de Schrock y Grubbs, cuando la química orgánica sintética comenzó a emplear este tipo de reacciones, favoreciéndose el progreso de este campo tanto en investigaciones académicas como industriales.³¹

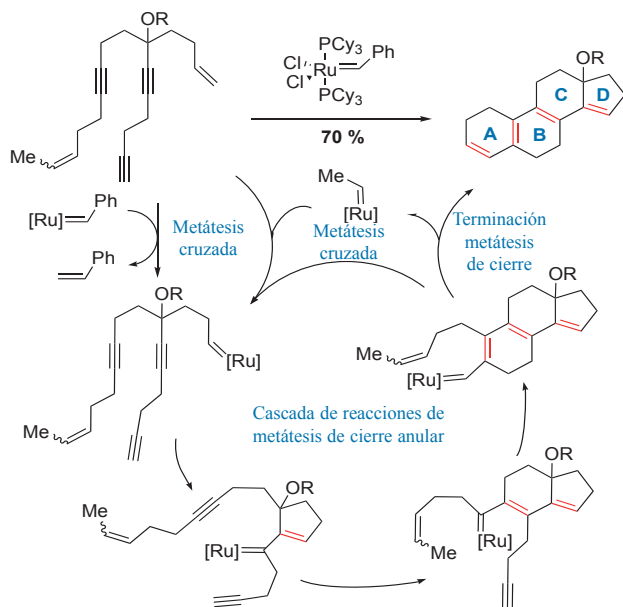
La metátesis de olefinas es una reacción catalizada por un metal de transición en la cual se produce el intercambio de grupos alquilideno entre dos olefinas sustituidas (Esquema 10). Se trata de una redistribución del esqueleto carbonado en la que los dobles enlaces carbono-carbono se reordenan en presencia de complejos metal carbeno a través de una serie de procesos reversibles de formación y apertura de metalaciclobutanos.³²



Esquema 10. Mecanismo de la reacción de metátesis de olefinas.

Una de las variantes de la reacción de metátesis es la ciclación de dieninos que formalmente implica una doble metátesis en cascada. El primer ejemplo de una metátesis de este tipo, encaminado a la síntesis de un producto natural, fue descrito por Grubbs en el curso de sus investigaciones sobre la metátesis intramolecular de dieninos.³³ Cuando dienodiinos o dienopoliinos especialmente diseñados se someten a las condiciones de la reacción de metátesis generan, parcial o totalmente, el esqueleto policarbocíclico de los esteroides (anillos ABCD, Esquema 11). El proceso comienza con una reacción de metátesis cruzada con la olefina

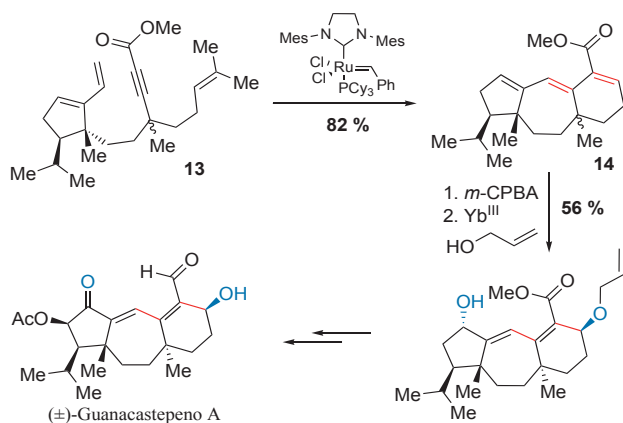
menos sustituida, generándose un nuevo metalcarbeno, que experimenta sucesivas reacciones de metátesis de cierre de anillo con los alquinos para finalmente, mediante una nueva reacción de metátesis, ahora con la olefina más sustituida, completar el esqueleto esteroidico con un 70% de rendimiento. Además del buen rendimiento obtenido, la reacción en cascada proporciona múltiples olefinas, susceptibles de ser posteriormente modificadas, lo que aporta una ventaja adicional a este tipo de procesos.



Esquema 11. Construcción del sistema policíclico de los esteroides mediante una reacción de metátesis dominó intramolecular.

Hanna y col. desarrollaron unos años más tarde una ruta para la síntesis total del guanacastepeno A, en la que queda patente la utilidad de las insaturaciones que se obtienen en el proceso de formación del sistema bicíclico.³⁴

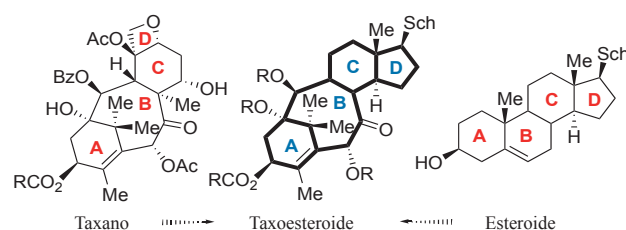
Para la síntesis de este terpeno, se emplea como precursor del proceso dominó el trieno **13**, que tras experimentar una reacción de metátesis en cascada da lugar al trieno **14**, como mezcla de epímeros, con un rendimiento del 82% (Esquema 12). La epoxidación del producto obtenido con el



Esquema 12. Síntesis del (±)-guanacastepeno A.

ácido 3-cloroperbenzoico transcurrió de forma quimioselectiva, reaccionando la olefina con mayor densidad electrónica, y estereoselectiva, estando controlada en este caso por el grupo metilo presente en el anillo ciclopenténico. Esta selectividad permite que la apertura del epóxido, a través de una reacción S_N2', produzca dos diastereómeros, siendo el isómero de interés el que se forma en mayor proporción. Dicho intermedio puede convertirse en el guanacastepeno A siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.³⁵

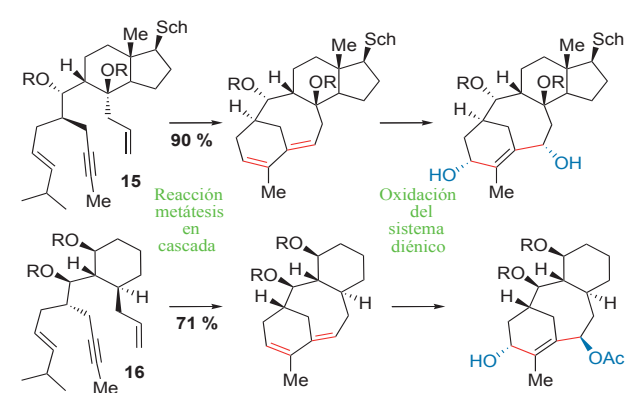
La reacción de metátesis en cascada de dieninos también se aplicó con éxito a la construcción de compuestos con estructura taxánica, tanto naturales como de origen sintético. Un ejemplo de este último tipo son los taxoesteroides, que se caracterizan por poseer una estructura que resulta de la fusión del sistema bicíclico AB de los taxanos con el biciclo CD de los esteroides (Esquema 13).³⁶



Esquema 13. Combinación de taxanos y esteroides: taxoesteroides. Sch indica la cadena lateral esteroídica.

En nuestro grupo de investigación llevamos a cabo estudios sintéticos de este tipo de compuestos, encontrando que el derivado dienínico **15** mediante una reacción de metátesis conduce, pese a la elevada tensión anular presente en el biciclo generado, al sistema taxoesteroide deseado con un excelente rendimiento (90%) (Esquema 14).

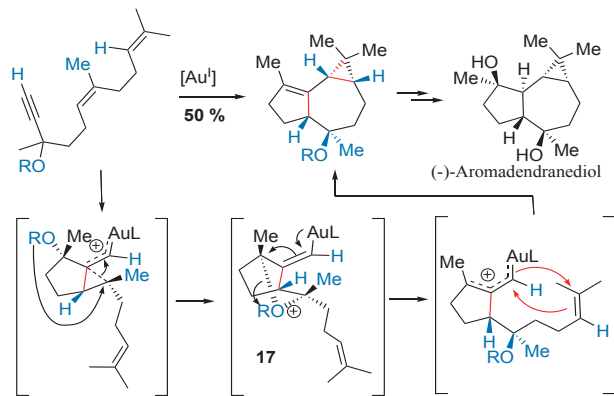
Posteriormente se extendió esta metodología a la formación del sistema taxánico empleando el dienino **16**, que se construyó sobre una ciclohexenona en vez del biciclo CD esteroídico (Esquema 14). Nuevamente, el proceso de metátesis generó el dieno esperado con buen rendimiento, consolidando la validez de esta metodología para la obtención de compuestos con un esqueleto carbocíclico [5.3.1].³⁷ Los análogos taxánicos y taxoesteroides resultantes se funcionalizaron de forma análoga a como ocurre en los sistemas



Esquema 14. Metátesis en cascada en la obtención de los sistemas taxoesteroidal y taxánico.

biológicos, mediante procesos de oxidación quimioselectiva y estereoselectivos, destacando una novedosa formación de sistemas 2-en-1,4-dioles mediante un proceso de apertura radicalico de diepóxidos.³⁸ En definitiva, las ciclaciones mediante metátesis en cascada constituyen, no sólo una valiosa herramienta sintética para la formación de anillos de tamaño mediano, sino que generan también sistemas poliénicos susceptibles de posteriores funcionalizaciones, aumentando la versatilidad y utilidad sintética de esta metodología.

Un último ejemplo, que ilustra la gran diversidad de los procesos asistidos por metales, es la elegante síntesis del (-)-aromandendranediol desarrollado por Echavarren en la que se utiliza un complejo de oro (Esquema 15).³⁹ La utilización de complejos de oro ha emergido en los últimos años como una metodología importante para desarrollar procesos sintéticos versátiles de sistemas policíclicos a partir de compuestos poliinsaturados. El proceso se inicia mediante la interacción de un complejo de oro (I) con el alquino, seguida de la formación del anillo de cinco miembros del sistema terpénico. A continuación se produce un ataque del grupo alcóxido (OR) sobre la posición catiónica alílica respecto al centro metálico, que conduce al intermedio **17**. El reordenamiento de este intermedio genera un nuevo sistema π deslocalizado en torno al centro metálico, que finalmente da lugar a una ciclopropañación intramolecular con el alqueno de la cadena lateral con lo que se culmina el proceso. Globalmente, se forman cuatro nuevos enlaces carbono-carbono y cuatro estereocentros cuyo control viene dirigido por el centro cuaternario presente en la sustancia de partida.



Esquema 15. Reacción en cascada con complejos de oro en la que se genera el esqueleto carbocíclico del (-)-aromandendranediol.

Conclusiones

A lo largo de millones de años de selección y evolución, la naturaleza ha desarrollado estrategias sintéticas altamente eficientes y selectivas a partir de sustratos insaturados sencillos para la preparación de una gran variedad de productos naturales como los terpenos. Los químicos se vienen inspirando en estos procesos naturales para poner a punto métodos sintéticos que permiten no sólo la preparación de productos naturales, sino también de una gran diversidad de moléculas no naturales para su utilización en medicina, biología y otros muchos ámbitos de nuestra vida. A pesar de que aún

queda mucho camino por recorrer para que los procesos químicos alcancen la eficiencia de los biológicos, es cierto también que en muchas ocasiones las metodologías químicas han superado las naturales de las que se ha inspirado. Un ejemplo claro lo tenemos en los procesos en cascada. En los primeros estudios se desarrollaron estrategias y plantearon objetivos similares a los encontrados en los seres vivos, pero en los últimos años han surgido novedosas estrategias utilizando herramientas no presentes en los procesos biológicos, siendo de destacar las que utilizan metales de transición, que permiten generar además compuestos con arquitecturas moleculares novedosas. El énfasis e interés mostrado a lo largo de estos años por las reacciones en cascada se debe a su economía de etapas y de átomos, al ahorro de tiempo y de reactivos, así como a la reducción de los residuos que se generan. Todos estos aspectos permiten asegurar que en los próximos años seguiremos asistiendo al desarrollo de nuevos procesos de este tipo, mucho más eficientes y creativos.

Agradecimientos

J.O.F. agradece al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte la beca de Formación del Profesorado Universitario (F.P.U.).

Bibliografía

1. K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules that Changed the World: A Brief History of the Art and Science of Synthesis and its Impact on Society*, Wiley-VCH, **2008**.
2. a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, **1995**. b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, **2003**. c) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Classics in Total Synthesis III*, Wiley-VCH, **2011**.
3. A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Syn. Lett.* **2007**, 1477–1489.
4. a) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186. b) H. M. L. Davies, E. J. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2981–2982. c) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993–3009.
5. P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197–201.
6. R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730–4756.
7. a) L. Ruzicka, *Experientia* **1953**, *9*, 357–367. b) A. Eschenmoser, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3011–3050. c) F. Y. Lin, E. Oldfield, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *41*, 1124–1137.
8. a) H. M. Davies, *Nature* **2009**, *459*, 786–787. b) K. Chen, P. S. Baran, *Nature* **2009**, *459*, 824–828.
9. L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 132–163.
10. a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477. b) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49. c) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010–3021.
11. a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **2000**, p. 135. b) A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **2001**, p. 570. c) R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451.
12. R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, *111*, 762–768.
13. a) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332–4334. b) M. B. Gravestock, W. S. Johnson, B. E. McCarry, R. J. Parry, B. E. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4274–4282.

14. a) A. N. Alba, X. Companyo, M. Viciano, R. Rios, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1432–1474. b) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167–178. c) B. Westermann, M. Ayaz, S. S. Van Berkel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 846–849. d) L. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492–8509.
15. B. Simmons, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349–4353.
16. E. Breitmaier *Terpenes: Flavours, Fragrances, Pharma, Pheromones*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2006**.
17. T. J. Maimone, P. S. Baran, *Nature Chem. Biol.* **2007**, *3*, 396–407. b) E. C. Cherney, P. S. Baran, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 391–405.
18. Las reacciones pericíclicas pueden considerarse una clase más aunque, generalmente, éstas suelen ser la transformación clave en alguno de los cuatro grupos ya mencionados, véase ejemplo ilustrado en el esquema 5. Para más información consultar: J. Poulin, C. M. Grisé-Bard, L. Barriault, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3092–3101.
19. S. M. Sheedan, G. Lalic, J. S. Chen, M. D. Shair, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2714–2715.
20. Y. Mi, J. V. Schreiber, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11290–11291.
21. a) G. Pattenden, L. K. Reddy, A. Walter, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4027–4030. b) G. Pattenden, M. A. González, S. McCulloch, A. Walter, S. J. Woodhead, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12024–12029.
22. a) *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol. 12* (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, p. 1359. b) L. S. Hegeudus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2nd ed.*, University Science Books, Sausalito, **1999**. c) *Transition Metals for Organic Synthesis 2nd ed.* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p. 1344.
23. a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175. b) *Asymmetric Organocatalysis* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, p. 440. c) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167–178.
24. a) B. G. Davis, V. Boyer, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 618–640. b) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis, Vols. 1–3* (Eds.: K. Drauz, H. Waldmann), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, p. 1556.
25. a) A. Padwa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3072–3181. b) T. Vlaar, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 809–841.
26. C. Aubert, O. Buisine, M. Petit, F. Slowinski, M. Malacria, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1463–1470.
27. R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253–5261.
28. a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489. b) L. F. Tietze, H. Ila, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453–3516. c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd ed., Vols. 1 y 2* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p. 916. d) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Ed.: E. I. Negishi), Wiley Interscience, New York, **2002**, p. 3350.
29. S. Schweizer, Z. Z. Song, F. E. Meyer, P. J. Parsons, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1452–1454.
30. A. W. Anderson, N. G. Merckling, U.S. Patent, **1955**, 2721189.
31. a) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787. b) M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 121–135.
32. a) R. H. Grubbs, S. H. Pine en *Comprehensive Organic Synthesis vol. 5, cap. 9.3* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon: New York, **1991**. b) K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academy Press, San Diego, **1997**.
33. a) S. H. Kim, W. J. Zuercher, N. B. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073–1081. b) W. J. Zuercher, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4291–4298.
34. F. D. Boyer, I. Hanna, L. Ricard, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817–1820.
35. B. Shi, N. A. Hawryluk, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030–1042.
36. a) R. García-Fandiño, E. M. Codesido, E. Sobarzo-Sánchez, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 193–196. b) M. J. Aldegunde, R. García-Fandiño, L. Castedo, J. R. Granja, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5135–5150.
37. M. J. Aldegunde, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3789–3792.
38. M. J. Aldegunde, L. Castedo, J. R. Granja, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4785–4787.
39. E. Jiménez, A. M. Echavarren, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 924–930.

