

# Tópicos y Realidades en Síntesis Orgánica

## INTRODUCCION

Una gran parte de las publicaciones científicas en el área de la química se refieren a la síntesis de moléculas orgánicas, o al desarrollo de la metodología necesaria para su síntesis. Los logros alcanzados en esta disciplina son impresionantes y, en principio, las moléculas más complejas son sintéticamente accesibles.<sup>1</sup> Desde los inicios de la década de los 90 hay dos corrientes de opinión respecto a la síntesis orgánica. Por una parte, hay químicos que opinan que la síntesis orgánica ha alcanzado su madurez y que, no cabe esperar demasiadas sorpresas en esta disciplina.<sup>2</sup> Alternativamente, existe la opinión más cercana a la realidad de que, con la tecnología sintética de la que disponemos, solo somos capaces de preparar unos pocos miligramos de una sustancia compleja determinada. Normalmente, el éxito solo tiene lugar después de años de duro trabajo por parte de muchas personas.<sup>3</sup>

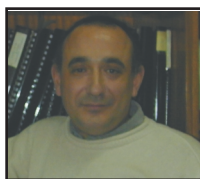
Es cierto que de la lectura de la descripción de la síntesis de moléculas orgánicas se percibe un gran optimismo. Se diría que la habilidad de los autores para plantear rutas sintéticas que conducen con éxito a las moléculas objetivo es casi infalible y que, una vez diseñada la estrategia sintética, incluso las moléculas más complejas se preparan sin esfuerzo. Sin embargo, atendiendo a nuestra experiencia cotidiana, nos preguntamos hasta que punto esta impresión es reflejo de la realidad.

Por razones de diferente índole, no siempre se explica en los artículos de síntesis orgánica porqué la síntesis de una molécula se realiza del modo descrito y no de otro. Muchas



**María C. de la Torre**

Departamento de Productos Naturales. Instituto de Química Orgánica General. CSIC. Juan de la Cierva 3. 28006-Madrid.



**Miguel A. Sierra**

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química. Universidad Complutense. 28040-Madrid.

orgánicas desde un punto de vista diferente al habitual, destacando los problemas que se encontraron y las modificaciones que causaron en el plan sintético original. La ruta definitiva de una síntesis es la que conduce al producto final, pero en ella está contenido el conocimiento adquirido de las aproximaciones que fallaron en la consecución del objetivo.

## ¡EL PRODUCTO DE PARTIDA SE RECUPERA INALTERADO!

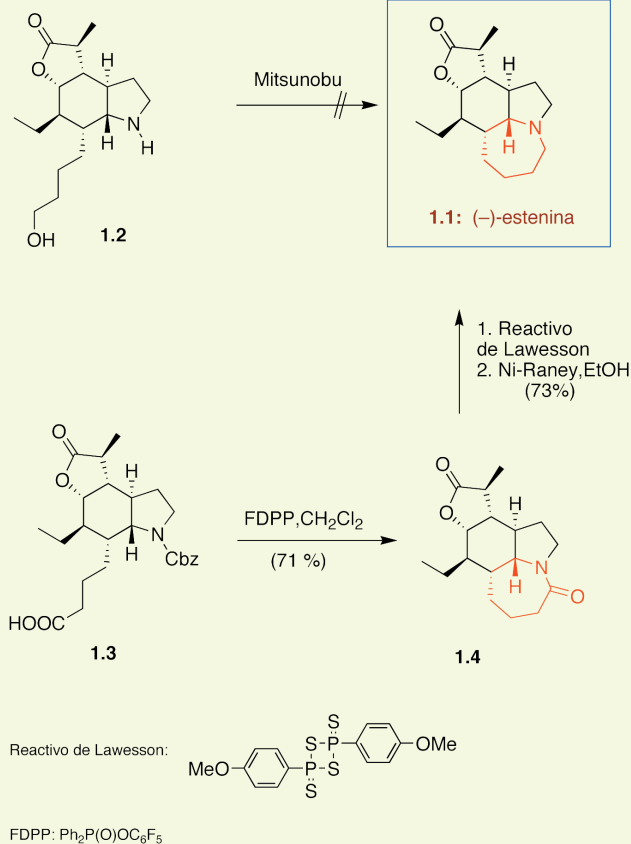
Esta es una de las situaciones más frustrantes con las que se enfrenta el químico sintético: la falta de reactividad de un intermedio en una síntesis. A pesar del enorme arsenal de reactivos de los que disponemos, hay ocasiones en las que una determinada transformación no puede llevarse a cabo. En una síntesis, la falta de reactividad en un intermedio avanzado puede suponer simplemente cambios más o menos sencillos (tácticos), o una modificación profunda del esquema sintético (estrategia).

El cambio táctico efectuado por Wipf en su síntesis de la (-)-estenina **1.1** es un ejemplo de un cambio inducido por la falta de reactividad de un intermedio clave.<sup>5</sup> En las últimas etapas de la síntesis de **1.1**, el ciclo de azepina (marcado en rojo) se construiría directamente utilizando una ciclación de Mitsunobu en el precursor **1.2**.<sup>6</sup> Esta reacción se había producido con buen rendimiento en productos análogos y era de esperar que también ocurriese en **1.2**. Sin embargo este intermedio sintético no cicló. El problema supuso un cambio en la táctica sintética. En lugar de construir el anillo de siete eslabones via una sustitución nucleofila intramole-

veces ni siquiera se comenta si la ruta sintética publicada se ha modificado durante el trabajo de laboratorio. Ciertamente, los resultados que se resumen en frases como "descomposición del producto de partida" o "mezcla compleja de reacción" tendrían que aparecer con demasiada frecuencia y de ellos no se extraería ninguna información útil.<sup>4</sup> Sin embargo, en el transcurso de cualquier síntesis hay resultados inesperados o no deseados en los que el químico sintético se basa para culminar con éxito la síntesis total, y por ello muy probablemente, la estrategia final será diferente de la que se propuso inicialmente.

En nuestra opinión los resultados inesperados, o no deseados, son los que en definitiva contribuyen al desarrollo de la síntesis orgánica como disciplina. Para la comunidad científica es infinitamente más útil conocer el pensamiento involucrado en la solución de los problemas que aparecen en una síntesis que en el mero relato de una secuencia de reacciones químicas que se desarrollan según una estrategia magistralmente concebida. Por estos motivos, a lo largo de este artículo comentaremos algunas síntesis

Esquema 1

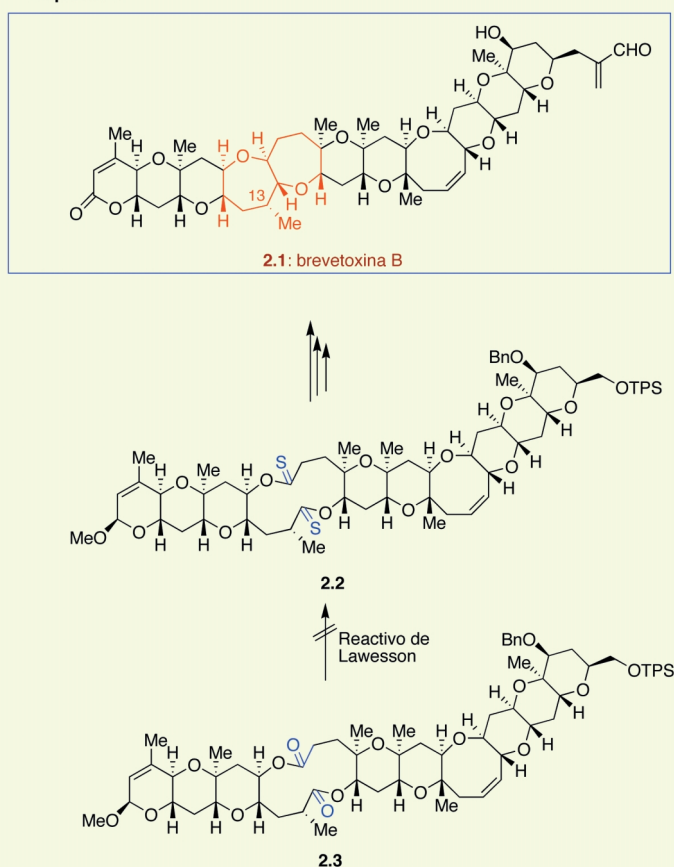


cular en la última etapa de la síntesis, el anillo de siete eslabones se cerró por formación de una lactama. En este caso el ácido **1.3** se activó con Ph<sub>2</sub>P(O)OC<sub>6</sub>F<sub>5</sub> (FDPP) y el cuarto anillo del esqueleto de estenina se cerró sin problemas. Finalmente, la (-)-estenina (**1.1**) se obtuvo por reducción en dos etapas del grupo carbonilo de la amida **1.4** (Esquema 1).

Un caso espectacular y paradigmático de cómo la falta de reactividad de un intermedio sintético puede suponer abandonar un esquema de síntesis (y con ello varios años de trabajo), se encuentra en la primera aproximación<sup>7</sup> a la brevetoxina B (**2.1**) de Nicolaou. La brevetoxina B pertenece a la familia de toxinas de origen marino denominadas brevetoxinas. Estos productos naturales son biosintetizados por el dinoflagelado *Ptycodiscus brevis* Davis, causante de la marea roja.<sup>8</sup> Las brevetoxinas son responsables de la muerte masiva de peces y otras formas de vida marinas, así como de la intoxicación de humanos.<sup>9</sup> Su toxicidad se debe a la capacidad de unirse a los canales de sodio de las neuronas manteniéndolos permanentemente abiertos y causando por tanto la despolarización de la membrana celular. La brevetoxina B está constituida por once éteres cíclicos de seis, siete y ocho eslabones, en los que se pueden contar un total de veintitrés estereocentros, tres dobles enlaces carbono-carbono y dos grupos carbonilo.

La estrategia diseñada por Nicolaou contemplaba la construcción del sistema de bisoxepano (anillos D y E, marcados en rojo en el Esquema 2) en las últimas etapas de la síntesis. En principio, se consideraba posible la obtención de este sistema por ciclación del macrociclo **2.2** al sistema bicíclico. En esta etapa se formaría un solo enlace sencillo entre los dos carbonos sp<sup>2</sup>. De nuevo esta transformación se había usado con éxito anteriormente. El precursor del intermedio **2.2** se preparó sin virtualmente ningún incidente, siguiendo el esquema diseñado. Sin embargo, todos los intentos para obtener la bistolactona **2.2** desde el precursor **2.3** resultaron infructu-

Esquema 2



osos, hasta el punto de que esta primera estrategia sintética tuvo que ser abandonada (recordemos que esta reacción es muy eficiente en otros sustratos estructuralmente similares a **2.3**). No obstante, como consecuencia de este aparente fracaso, se desarrolló todo un cuerpo de doctrina para la construcción de éteres cíclicos fusionados.<sup>10</sup>

Como ejemplo del cambio estratégico profundo que se tuvo que realizar por la ausencia de reactividad del compuesto **2.3**, las etapas finales en la síntesis de la brevetoxina B se resumen a continuación. En lugar de construir el sistema de bisoxepano (anillos D y E) en las últimas etapas de la síntesis (ya hemos discutido que esto no fue posible), se eligió la construcción del resto de didehidrooxocano (anillo H, marcado en azul **2.1**) al final de la síntesis, en el intermedio avanzado **3.1**. En esta ruta que tuvo éxito, curiosamente, la síntesis del sistema de bisoxepano se realizó en las etapas tempranas de la síntesis (intermedio **3.2**) (Esquema 3).

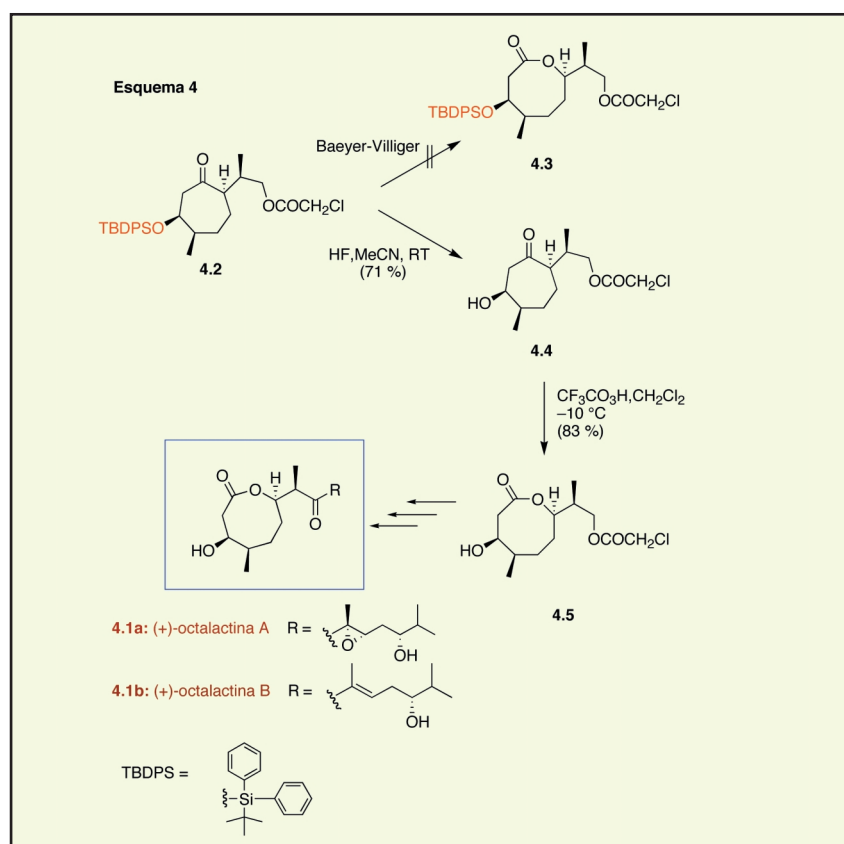
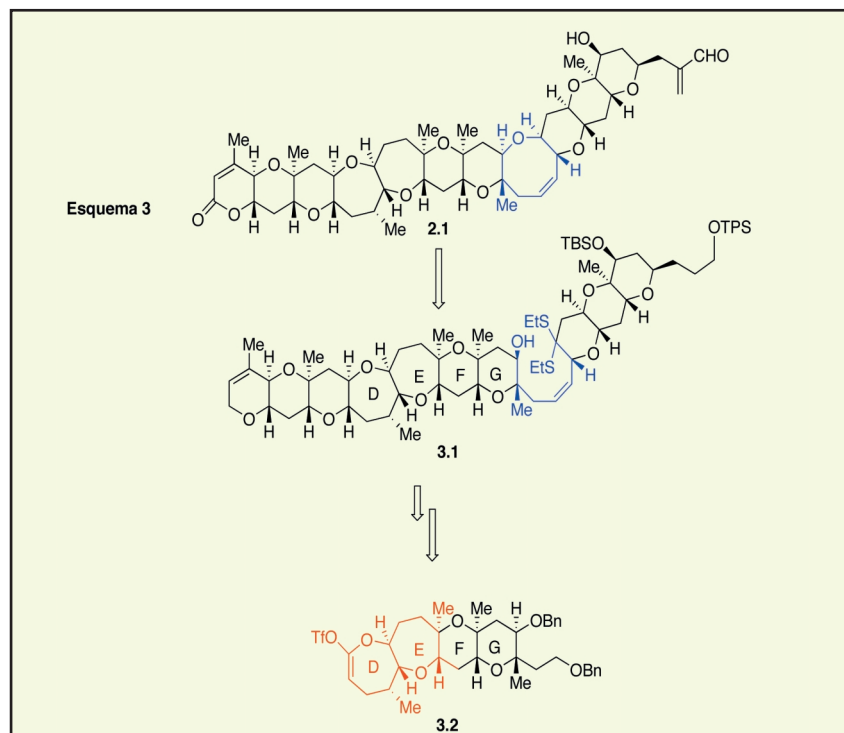
## ¡PERO SI SÓLO SE DIFERENCIAN EN EL GRUPO PROTECTOR!

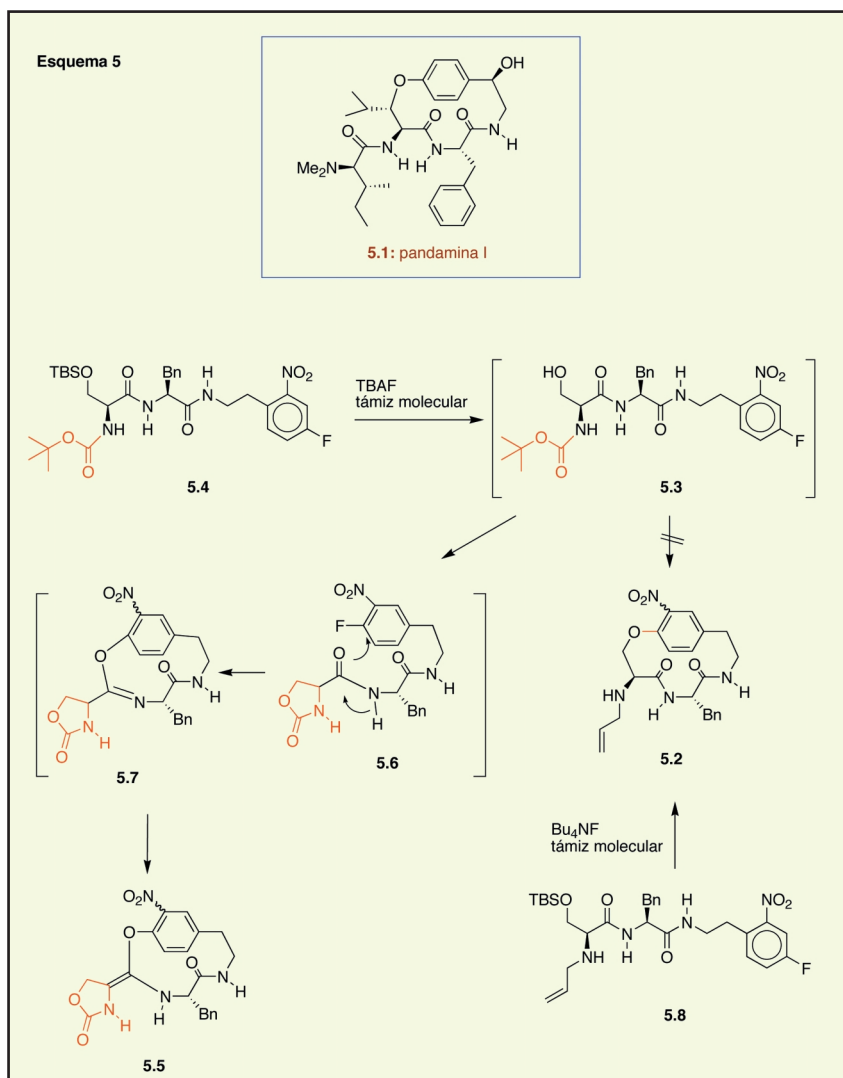
En la síntesis de cualquier molécula probablemente se necesite usar grupos protectores. Este factor da idea del grado de madurez de la síntesis orgánica. Para realizar una transformación selectiva en un compuesto multifuncional, muy frecuentemente, por no decir siempre, es necesario bloquear temporalmente otros centros reactivos. La elección del grupo protector es una etapa importante en la secuencia sintética, hasta tal punto que de su correcta elección puede depender el éxito de la síntesis. Aunque se han desarrollado grupos protectores para cualquier necesidad imaginable,<sup>11</sup> los problemas que plantean son mas habituales de lo que sería deseable.

Es frecuente que un grupo protector no solo evite la reacción en el grupo que está protegiendo, sino que impida la transformación que se pretende realizar en su presencia. En la síntesis de Clardy<sup>12</sup> de las octalactinas A y B (**4.1a-b**) se pretendía obtener el anillo de ocho eslabones

del intermedio **4.3** mediante una oxidación de Baeyer-Villiger sobre la cetona **4.2** (Esquema 4). Sin embargo, en las condiciones ensayadas no fue posible obtener **4.3**. Afortunadamente, en este caso bastó con eliminar el grupo protector. El tratamiento del alcohol libre **4.4** con  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$  si condujo a la

lactona deseada **4.5**. Un examen del modelo molecular de la cetona protegida **4.2** revela que el grupo TBDPS, no solo impide la reacción del grupo hidroxilo, si no que además bloquea el grupo carbonilo, debido a su elevado volumen estérico. Por tanto, ambas caras del grupo carbonilo están bloqueadas,





una por el anillo y la otra por el grupo TBDPS y por los sustituyentes de la cadena lateral.

Una situación diferente se da en la síntesis de la pandamina I (**5.1**) descrita por Zhu.<sup>13</sup> En este caso, el grupo protector incluso participa directamente en la reacción que debería conducir a un precursor inmediato del producto final. La aproximación de Zhu a la síntesis total de la pandamina se basa en la formación del enlace éter marcado en rojo en el intermedio **5.2** (Esquema 5). La metodología elegida para efectuar esta transformación es una reacción de sustitución nucleófila aromática ( $S_NAr$ ) sobre el intermedio **5.3**. Para efectuar esta reacción se desprotegería el grupo alcohol que se encontraba protegido como su silil derivado **5.4**. En este proceso debería ocurrir la formación concomitante de un anillo de catorce eslabones. Debe obser-

verse que el grupo amino del tripeptido **5.4** esta protegido como *N*-carbamato. Aparentemente este tipo de protección es totalmente compatible con las transformaciones que se estaban buscando. Sin embargo, el tratamiento de **5.4** con TBAF en presencia de tamiz molecular resultó en la formación de **5.5**. La proximidad entre el grupo hidroxilo y la función *N*-carbamato en **5.3** favorece la formación de la oxazolidinona **5.6**. La participación del oxígeno de la amida en una  $S_NAr$  para formar el intermedio **5.7** de doce eslabones, seguido de tautomerización, explica la formación del producto de reacción **5.5**. Realmente éste no es un problema que se pueda reconocer en una primera aproximación y, una vez más hay que reconsiderar a *posteriori* el grupo protector adecuado en el intermedio clave **5.4**. La macrociclación condujo al producto desea-

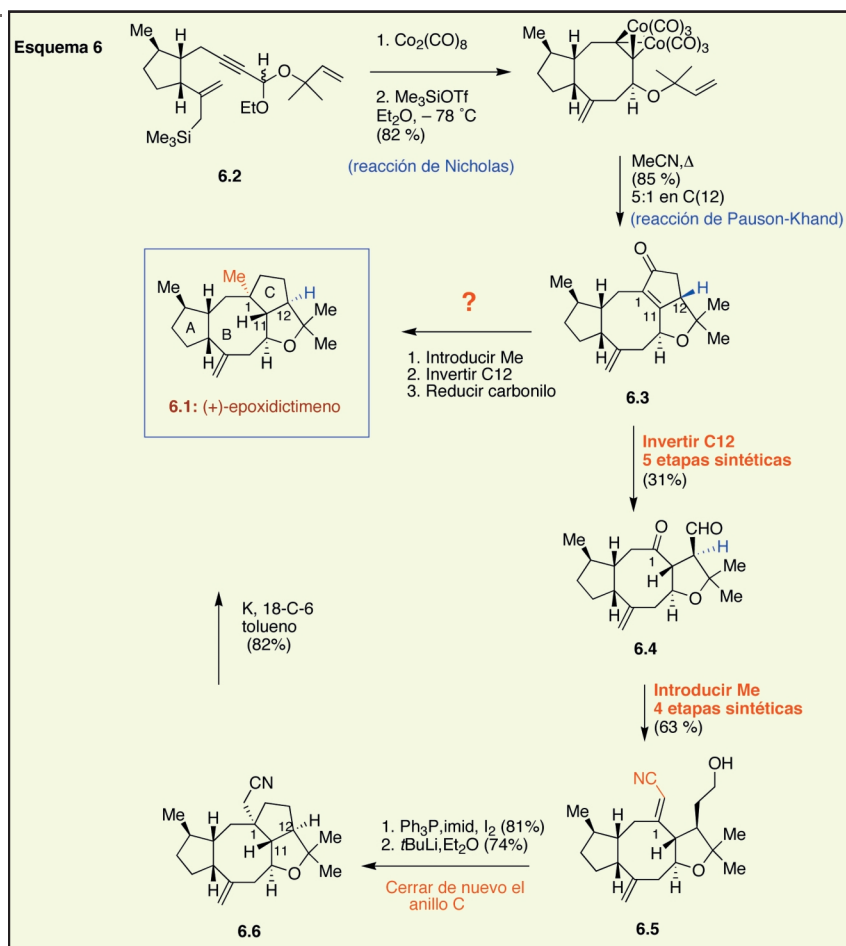
do **5.2** en el caso del *N*-alil derivado **5.8**. Este proceso de ciclación es notorio, porque no requiere condiciones de alta dilución. Es probable que un proceso de reconocimiento intramolecular favorezca cierta preorganización que facilite la macrociclación. De hecho, esta misma situación debe darse en la ciclación de las oxazolidinonas que conducen a los ciclos de doce eslabones **5.5**. Estos pocos ejemplos muestran como pueden surgir problemas con los grupos protectores a pesar de la enorme cantidad de que se dispone, y como claramente un grupo protector nunca es un observador neutro, ya que modifica la distribución electrónica del sustrato en mayor o menor medida y por tanto modifica su reactividad.

## ¡ESTAMOS MUY CERCA: SOLO FALTA INSTALAR EL GRUPO METILO!

Muchas síntesis están diseñadas para construir el núcleo hidrocarbonado de la molécula objetivo completamente protegido, dejando para las últimas etapas de la síntesis la incorporación de un grupo metilo o de una cadena lateral de unos cuantos átomos de carbono. Estas etapas finales, en principio sencillas, pueden representar un abismo insalvable entre el intermedio en cuestión y el producto final, forzando a un cambio radical de estrategia. La síntesis del (+)-epoxidictimeno (**6.1**) de Schreiber puede ilustrar esta situación.<sup>14</sup> El esqueleto tricíclico del (+)-epoxidictimeno (**6.1**) se construye de una forma magistral mediante una secuencia de reacciones Nicholas/Pauson-Khand en el intermedio **6.2** (Esquema 6). La construcción del sistema tetracíclico fusionado **6.3** del producto natural en una única etapa sintética es espectacular.<sup>15,16</sup> Para llegar al producto final solo queda introducir el grupo metilo en C(1), invertir la configuración de C(12) y reducir la cetona de C(14).

En primer lugar se abordó la incorporación del grupo metilo sobre C(1). En los múltiples experimentos realizados, o bien no se conseguía reacción alguna o el grupo metilo se





incorporaba sobre C(1) con la configuración opuesta a la deseada. Los resultados obtenidos durante estos experimentos indicaban que el grupo metilo solo se añadiría con la configuración correcta después de epimerizar el carbono C(12). Los cálculos de mecánica molecular indican que los carbonos que forman el puente entre C(1) y C(12) se disponen preferentemente en configuración *syn*. Por tanto, se abordó entonces el problema de corregir la configuración en C(12) en el intermedio **6.3**. Esto se logró en una secuencia de cinco etapas sintéticas, después de abrir el anillo C, perdiendo un átomo de carbono. El grupo metilo se introdujo en **6.4** como un fragmento de dos átomos de carbono, siendo necesario previamente volver a introducir el carbono que se había eliminado durante la corrección de la estereoquímica de C(12). La ciclación aniónica de **6.5** condujo a **6.6** que tiene el esqueleto y la estereoquímica de todos sus centros quirales idénticos a los del producto natural **6.1**. La última etapa sintética para

conseguir el (+)-epoxidictimeno (**6.1**) fue la eliminación del grupo nitrilo en **6.6**. Está claro que problemas aparentemente tan complejos como la construcción del sistema tetracíclico del producto natural se pueden resolver de forma tan magistral como sencilla, con elevados rendimientos. Sin embargo, la incorporación de los átomos de carbono restantes y de nuevo la corrección de la estereoquímica de un centro estereogénico, que en principio son más sencillos, causan serias complicaciones en el proceso sintético.

El ejemplo anterior supone la incorporación de un resto carbonado en un esqueleto base previamente sintetizado. En otras ocasiones el grupo metilo, o en general una cadena lateral, forman parte de los intermedios en los que se efectúan las etapas clave de la síntesis y el problema es el contrario. En este caso las reacciones que transcurren sin dificultad en sustratos desprovistos de dichos sustituyentes fallan completamente en los intermedios sintéticos reales.

Esta carencia de reactividad fuerza en ocasiones a abandonar la ruta sintética prevista. La síntesis de Danishefsky de la ( $\pm$ )-mirocina C (**7.1**) ilustra esta situación.<sup>17</sup>

El plan sintético original se basaba en el empleo de una cicloadición de Diels-Alder intramolecular en un sustrato como **7.2** (Esquema 7). Esta reacción construiría en las etapas iniciales de la síntesis el sistema de decalina presente en el producto final. La hipótesis se basaba en el éxito de; reacción análoga efectuada en el sustrato modelo **7.3**, que condujo al sistema tricíclico **7.4** con elevados rendimientos. El sustrato análogo **7.5a**, con el grupo metilo situado correctamente en el doble enlace, debería producir la decalina **7.6**, con todos los sustituyentes sobre el carbono cuaternario C(4) necesarios para construir la ( $\pm$ )-mirocina C. La reacción de Diels-Alder debería, además, producir la estereoquímica correcta. Sin embargo, esta cicloadición no se produjo en ninguna de las condiciones ensayadas. La sustitución del grupo metoxycarbonilo original por un grupo ciano menos voluminoso (sustrato **7.5b**) fue igualmente infructuosa. Se ensayaron modificaciones tácticas del sustrato **7.4**, como, por ejemplo, la reducción del grupo ester a alcohol y la posterior protección del hidroxilo. Esta modificación debería minimizar el efecto atractor de electrones en el sistema diénico, pero tampoco se obtuvo ninguna reacción positiva. El conjunto de estos resultados terminaron con el abandono de esta aproximación dirigida a la construcción del anillo de decalina portando el carbono cuaternario C(4) de la mirocina C.

El cambio estratégico para preparar la ( $\pm$ )-mirocina C supuso una aproximación que empleaba una reacción de Diels-Alder intermolecular. En este caso y en palabras de los autores *el componente diénico se ha seleccionado más astutamente*. La reacción de Diels-Alder del dieno cíclico **7.6** y la *p*-benzoquinona condujo al aducto **7.8**. Este aducto tiene la misma estereoquímica relativa del producto final en los carbonos C(1), C(4) y C(5). El intermedio **7.8** se usó como intermedio clave en la secuencia que condujo, finalmente,

a la ( $\pm$ )-mirocina C (**7.1**).

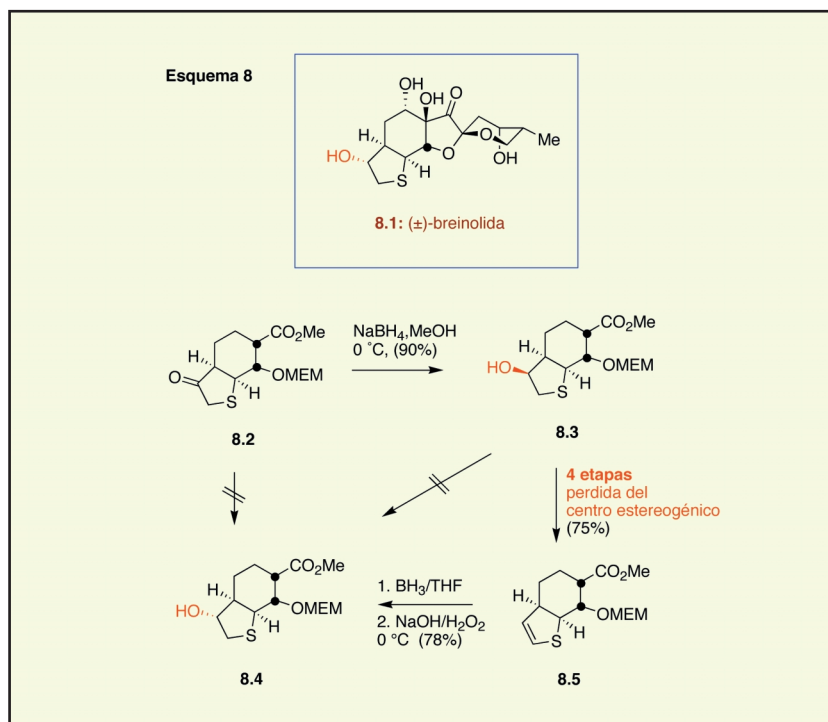
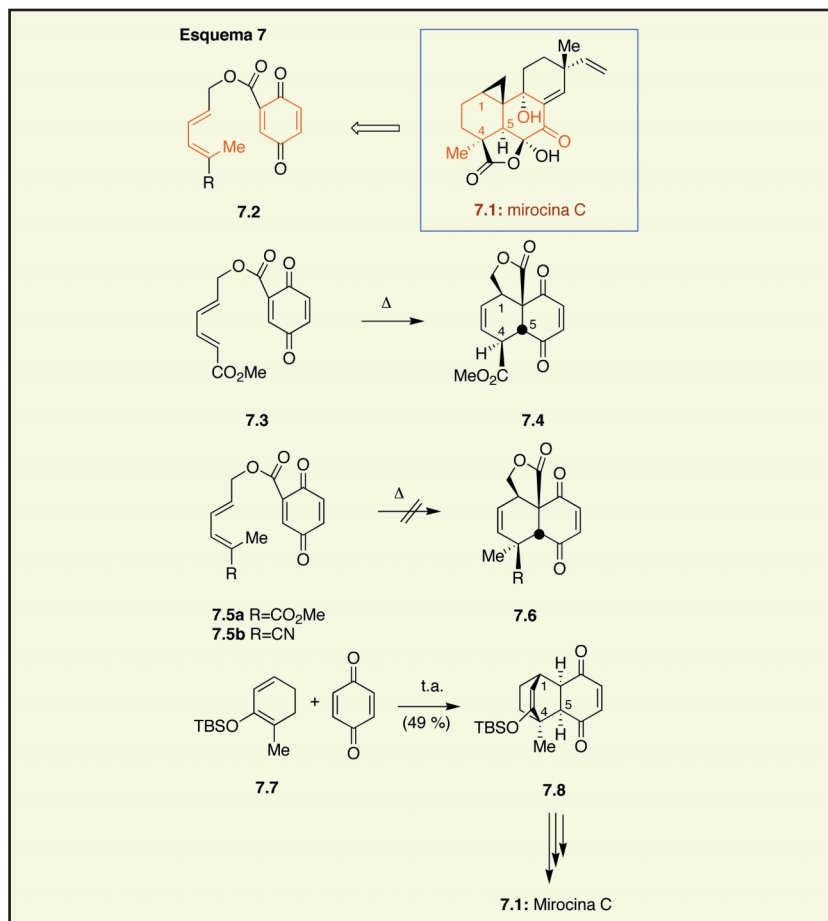
## NOS HEMOS EQUIVOCADO CON LA ESTEREOQUÍMICA.

Actualmente, síntesis asimétrica es prácticamente sinónimo de síntesis orgánica. La necesidad de disponer de compuestos enantioméricamente puros ha estimulado el desarrollo de metodologías para controlar la estereoquímica de muchos procesos básicos. A pesar de los logros alcanzados en síntesis asimétrica todavía estamos muy lejos de alcanzar un control a voluntad del resultado estereoquímico de una reacción.

Por ejemplo, una de las transformaciones más frecuentes en síntesis orgánica es la reducción de una cetona a un alcohol. El bagaje teórico-experimental sobre este proceso es enorme. Sin embargo, la configuración del nuevo centro estereogénico formado por reducción de un carbonilo cetónico no siempre es fácil de controlar. Un ejemplo es la síntesis de Smith de la ( $\pm$ )-breinolida (**8.1**).<sup>18</sup> La reducción del intermedio **8.2** (Esquema 8) con  $\text{NaBH}_4$  condujo exclusivamente al alcohol *endo*-**8.3** como único producto de reacción. Puesto que el alcohol **8.3** tiene configuración errónea se optó por invertir la configuración en dicho centro. Sin embargo, los métodos usuales para invertir la configuración de un grupo hidroxilo solo produjeron trazas del isomero deseado **8.4**. De la misma forma, un cambio drástico en el agente reductor, en este caso el empleo de un sistema metal amoniaco líquido, tampoco produjo resultados aceptables. Este fracaso en obtener la estereoquímica deseada forzó a los autores a buscar otra solución al problema. La topología del sistema bicíclico **8.2**, fuerza la adición del hidruro al grupo carbonilo por la cara convexa de la molécula, generando el producto de adición con estereoquímica *endo*-**8.3**. La solución al problema estereoquímico debe considerar necesariamente esta característica del sustrato, y aprovecharla para obtener la estereoquímica deseada. En cualquier caso, situar el grupo hidroxilo con la estereoquímica deseada no fue en

modo alguno trivial sino que requirió **seis etapas adicionales de síntesis**. El alcohol **8.3** con la estereoquímica no deseada se transformó en el dihidrotiofeno **8.5** en cuatro etapas. El grupo hidroxilo con la configuración adecuada se introdujo

en una reacción de hidroborcación estereoselectiva, aprovechando la tendencia del sistema bicíclico a reaccionar por la cara convexa. El ejemplo anterior representa una situación en la que la selectividad intrínseca del sustrato produce el

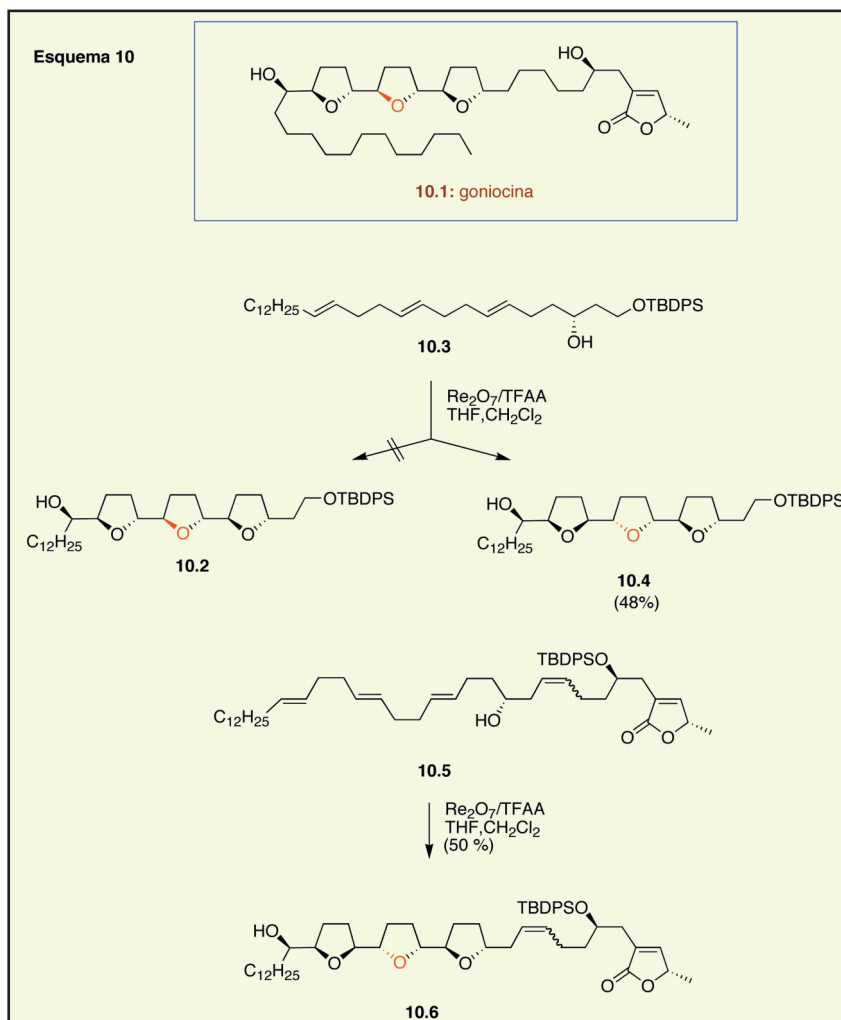
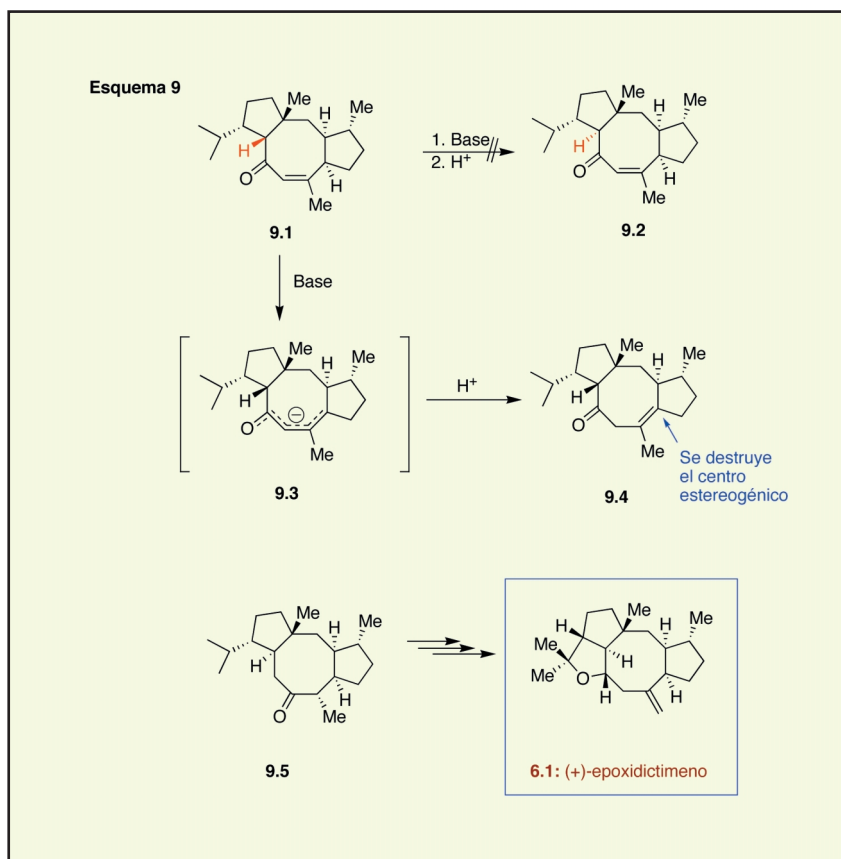


isómero no deseado, pero la configuración se puede corregir introduciendo etapas adicionales en la síntesis. Sin embargo, en otras ocasiones no es posible obtener el estereoisómero deseado y la ruta sintética tiene que ser abandonada. Esta es una situación mucho más frecuente de lo que sería deseable. Los dos ejemplos que se discuten a continuación ilustran este caso.

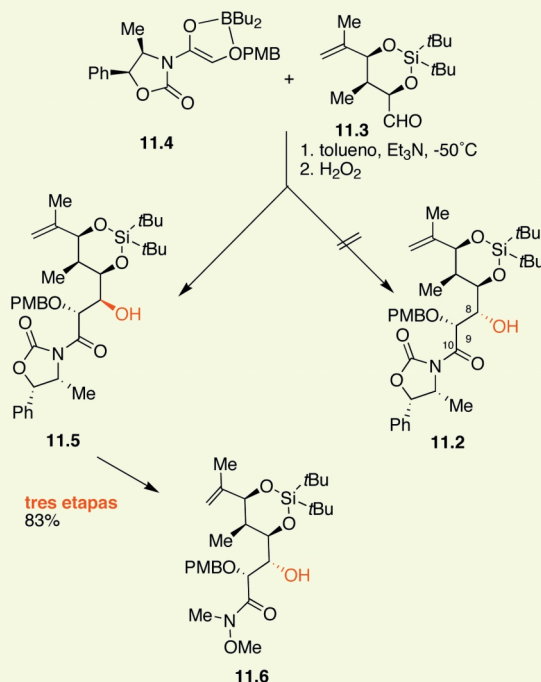
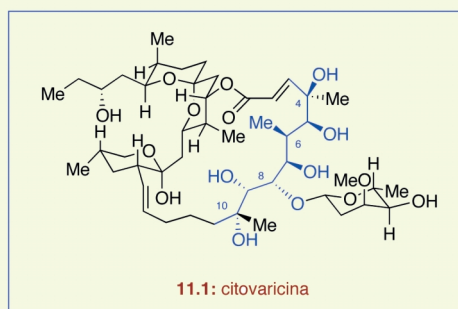
La síntesis del (+)-epoxidictimeno (**6.1**) descrita por Paquette demuestra la imposibilidad de corregir la estereoquímica sobre un sistema cíclico, imposibilidad que lleva a abandonar la ruta sintética.<sup>19</sup> La estrategia original empleada por Paquette en la construcción del sistema tricíclico del (+)-epoxidictimeno (**6.1**) pasaba por el intermedio **9.1** (Esquema 9). Desde este intermedio de síntesis se pretendía llevar a cabo la epimerización del carbono C(11) (marcado en rojo), para llegar a la estereoquímica *trans*, característica de la fusión de anillos del hemisferio este del (+)-epoxydictimeno (**6.1**). Esta hipótesis se basaba en los resultados obtenidos mediante cálculos MM2. Según estos cálculos, la enona con fusión de anillos *trans* **9.2** es 6.7 Kcal.Mol<sup>-1</sup> más estable que el isómero de partida **9.1**. Sin embargo, la epimerización de **9.1** no ocurrió en ningún caso. La desprotonación del isómero *cis* **9.1** producía en todos los casos el enolato extendido **9.3**. La reprotonación de este enolato formaba el intermedio **9.4**, en el que no solo no se ha conseguido la epimerización deseada sino que se ha destruido la estereoquímica de uno de los centros quirales clave. La incapacidad para efectuar la epimerización deseada obligó a cambiar la estrategia sintética y el (+)-epoxidictimeno (**6.1**) se obtuvo finalmente a partir de **9.5**.

El intento de preparar la gonicina **10.1** por Keinan ilustra la situación en la que se emplea una reacción que conduce a la estereoquímica errónea *per se*, obligando a abandonar incluso la idea de preparar la molécula objetivo.<sup>20</sup> La síntesis del fragmento de gonicina **10.2**

(Esquema 10) se intentó mediante una oxidación en cascada del trieno *todo-trans* **10.3**, inducida por Re (VII). Esta reacción produjo **10.4** co-



Esquema 11



mo único diastereomero con un buen rendimiento para un proceso en el que se crean tres anillos y cinco estereocentros. Sin embargo, la estereoquímica de **10.4** no es la deseada *trans-treo-trans-treo-trans-treo* de **10.2** necesaria para acceder a la goniocina. El producto **10.4** tiene una estereoquímica *trans-treo-cis-treo-trans-treo* que le hace inservible como intermedio en la preparación de la goniocina (**10.1**). Como siempre, puede pensarse que el trieno **10.3** no es un buen sustrato para efectuar la ciclación con la estereoquímica deseada y que, quizás, en un intermedio más elaborado como **10.5** la ciclación ocurra con la estereoquímica "correcta". De nuevo esta suposición fue incorrecta. El sustrato **10.5** cicló con un rendimiento excelente pero con la estereoquímica no deseada obteniéndose exclusivamente **10.6**. En los casos anteriores la selectivi-

dad intrínseca de los sustratos dicta el curso estereoquímico de la reacción. ¿Qué ocurre cuando se usa alguno de los métodos de estereocontrol por el reactivo que tan excepcionales resultados han dado en síntesis durante los últimos treinta años? ¿Cabe esperar algún tipo de sorpresa en estos casos? Recordemos que en esta metodología se utilizan reactivos enantioméricamente puros para compensar la baja diastereoselectividad facial del sustrato. Esto permite controlar la estereoquímica de los productos de reacción que es, en general, fácilmente predecible.<sup>21</sup> No obstante, en ocasiones, nuestras predicciones no son las correctas.

La síntesis de Evans de la citovaricina (**11.1**) sirve como ejemplo para este caso.<sup>22</sup> La síntesis del fragmento **11.2** (Esquema 12), constituido por los carbonos C3-C10 de la citovaricina, se intentó mediante

una condensación aldólica asimétrica entre el aldehído **11.3** y el enolato de boro derivado de **11.4**. Según el amplio conocimiento de este tipo de reacciones, el resultado estereoquímico de la reacción dependería de la quiralidad del enolato, con independencia de la quiralidad del aldehído.<sup>23</sup>

Sorprendentemente, el aldol *anti*-**11.5** se obtuvo como único diastereoisómero (el aldol esperado era el aducto *sin*-**11.2**). Este resultado estereoquímico no tenía precedentes con el enolato quiral utilizado. Apparentemente, la configuración del carbono C(9) está definida por el enolato, y la selectividad inherente del aldehído quiral determina la formación del estereocentro C(8), según predice el modelo de Felkin-Anh.<sup>24</sup> Todos los intentos para invertir la selectividad diastereofacial del aldehído resultaron infructuosos. Para situar la estereoquímica correcta en C(8) fue necesario dar un rodeo de tres etapas que condujo al intermedio sintético **11.6**, a partir del cual se sintetizó la citovaricina (**11.1**).

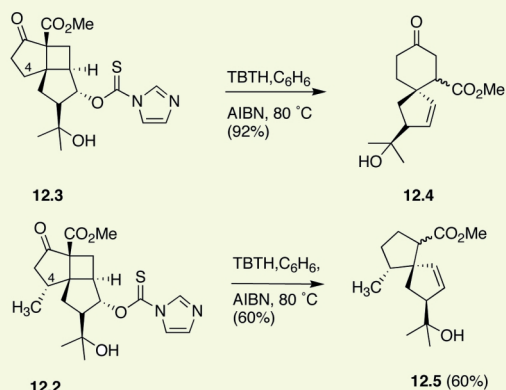
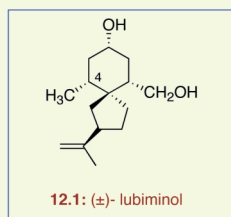
Los ejemplos que hemos discutido en esta sección ilustran las dificultades que todavía existen en el control de la estereoquímica, incluso en procesos aparentemente sencillos y en reacciones bien establecidas. Existe un cuerpo doctrinal bien establecido sobre los factores que regulan la estereoquímica de los procesos más relevantes. La eficiencia del control estereoquímico, que se obtiene con muchos reactivos catalíticos y estequiométricos, es impresionante. Sin embargo aún queda mucho por descubrir sobre la generalidad y el control estereoquímico de estas transformaciones. Entre otros, problemas como el estereocontrol del acoplamiento de dos fragmentos quirales, o cómo invertir la selectividad facial intrínseca de un sustrato cíclico (una metodología que podríamos denominar **estereocontrol cíclico**) están aun por resolver.<sup>25</sup>

## ESTE SUSTITUYENTE ESTÁ MÁS CERCA DE LO QUE PARECE.

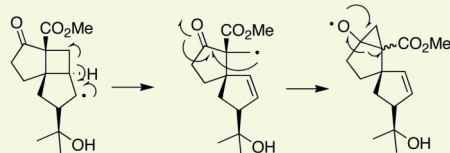
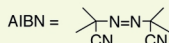
Desde el principio de cualquier síntesis total, se elige la estrategia más adecuada. Las transformaciones



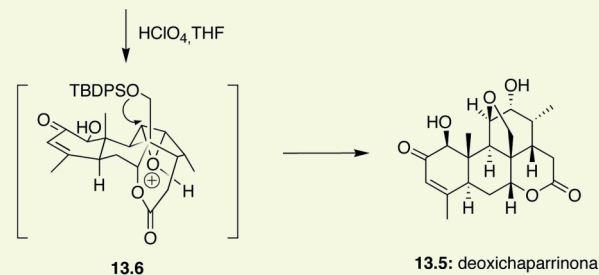
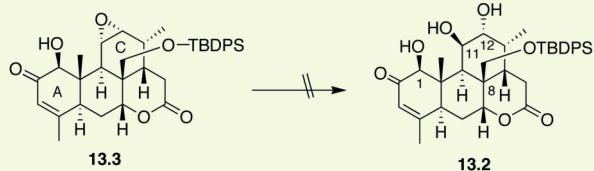
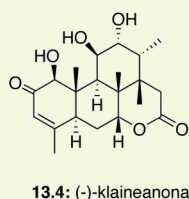
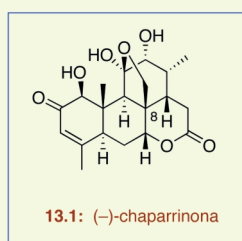
Esquema 12



El reordenamiento de Dowd-Bekwith

TBTH = *n*-Bu<sub>3</sub>SnH

Esquema 13



clave se estudian cuidadosamente, muy a menudo en compuestos modelo. Sin embargo, algunas veces una transformación ampliamente ensayada falla en un intermedio real de la síntesis, debido a la presencia de un sustituyente remoto que no estaba presente en el compuesto modelo, y que en principio no debería influir en el resultado sintético. La síntesis del (±)-lubiminol (Esquema 12) de Crimmins puede ilustrar este punto.<sup>26</sup>

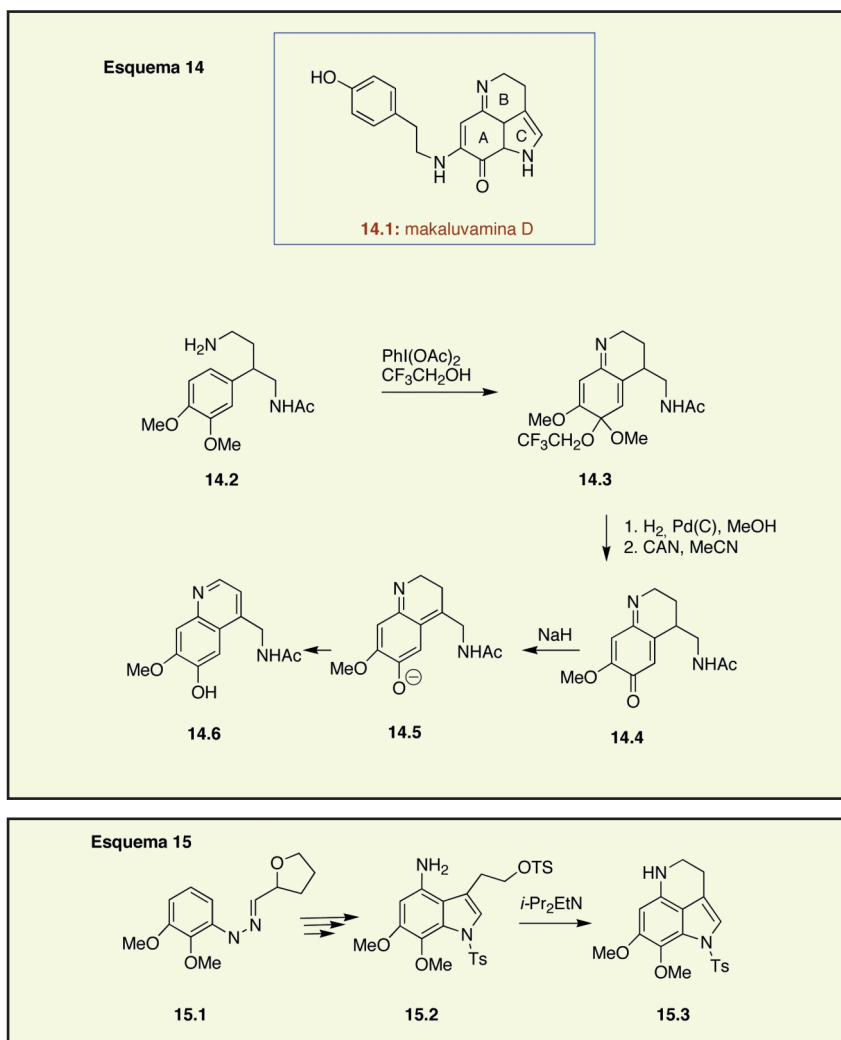
La estrategia original consideraba la síntesis del sistema de ciclopentano espiránico utilizando un reordenamiento radicalico en el intermedio avanzado 12.2 (Esquema 12). Esta transformación se había ensayado con éxito en el sustrato modelo 12.3 idéntico a 12.2, excepto por la ausencia del grupo metilo en el carbono C(4). La calefacción de 12.3 en presencia de TBTH/AIBN induce una expansión de anillo *vía* el reordenamiento Dowd-Bekwith<sup>27</sup> y genera el espirano 12.4. El mismo tratamiento en el intermedio clave 12.2 condujo a una mezcla de compuestos en los que 12.5 era el producto mayoritario. En ningún caso se detectó la formación del producto deseado, análogo a 12.4. Estos resultados indican que el radical intermedio derivado de 12.5 no experimenta el reordenamiento de Dowd-Bekwith. La única diferencia estructural entre 12.3 y 12.2 es la presencia del grupo metilo en el carbono C(4). La estrategia sintética original tuvo que ser modificada y el grupo metilo en C(4), se introdujo en una etapa posterior de la síntesis, una vez se hubo construido el sistema espiránico *vía* el reordenamiento de Dowd-Bekwith. Es innecesario comentar que esta modificación alargó considerablemente la síntesis.

La síntesis del (±)-lubiminol 12.1 es un ejemplo de cómo un *substituyente remoto inhibe una determinada transformación* (en este caso probablemente por las restricciones estéricas que impone en el estado de transición de dicha transformación). Otra situación diferente surge cuando *el sustituyente remoto participa directamente en la etapa clave de la síntesis modificando el resultado de la reacción*. Esto sucede en la

síntesis de Grieco de la (-)-chaparrinona (**13.1**).<sup>28</sup> En este caso la preparación del triol **13.2** (Esquema 13), intermedio clave en la síntesis de **13.1**, se abordó por apertura ácida del epóxido **13.3**. Esta transformación es, en principio, directa y no debería presentar complicaciones. Como dato adicional, la reacción se había usado con éxito en la síntesis de klaineanona **13.4**,<sup>29</sup> un compuesto con estructura similar a **13.1**. La reacción de **13.3** en medio ácido condujo, sin embargo a la deoxichaparrinona **13.5**. En este caso, el fracaso de la transformación de **13.3** en **13.2** es fácilmente explicable *a posteriori*, ya que el grupo hidroximetilo protegido como silil derivado está en una disposición adecuada para abrir intramolecularmente el oxirano (intermedio **13.6**) truncando la reacción deseada. Sin embargo, los cambios de grupo protector ensayados tampoco produjeron ningún resultado positivo (Esquema 13). La síntesis de la (-)-chaparrinona se logró, finalmente, mediante una estrategia totalmente diferente. Los ejemplos anteriores indican que cuanto mayor es la complejidad estructural y/o funcional de un intermedio sintético, el número de variables de las que dependen incluso las transformaciones más sencillas aumenta exponencialmente. Esto hace que cualquier predicción sea muy arriesgada. El hecho de ser capaces de minimizar dichas variables es un indicio de la capacidad predictiva de la síntesis orgánica moderna.

## ¿POR QUÉ NO CONSEGUIMOS CERRAR EL ANILLO?

Para terminar este artículo discutiremos uno de los aspectos más atractivos de la síntesis total: la formación de anillos. Una buena parte de los objetivos sintéticos son productos naturales que tienen en su estructura al menos un ciclo. Por ello, el desarrollo de metodología para la formación de anillos ha sido y sigue siendo un aspecto prioritario en química. Continuando con el espíritu de este artículo hemos seleccionado algunos ejemplos sencillos que muestran lo lejos que



estamos de controlar eficientemente los procesos de ciclación. Los problemas que surgen de la imposibilidad de cerrar un anillo en una secuencia sintética, causan cambios más drásticos en la estrategia original que cualquiera de los problemas que hemos discutido hasta ahora.

En la síntesis de la makaluvamina D (**14.1**) de White, la construcción del núcleo tricíclico se intentó *via* una doble ciclación de la diamina aromática **14.2**.<sup>30</sup> Este proceso formaría simultáneamente los anillos B y C del alcaloide (Esquema 14). El diseño de la síntesis fue correcto en cuanto a la formación del anillo B. Así, la diamina **14.2**, en presencia de acetoxiyodosobenceno (PIFA) en 2,2,2-trifluoroetanol, experimenta la ciclación oxidativa esperada y forma el bicyclo **14.3**. Sin embargo, el cierre del anillo C resultó ser más problemático. El tratamiento de **14.3** con nitrato de cerio y amonio (CÁN) condujo a la iminoquinona inestable

**14.4**. Esta quinona no produjo el triciclo deseado con reactivos básicos como NaH, sino que condujo a la quinolina **14.6**. Este compuesto podría proceder de la aromatización del enolato intermedio **14.5**. Se intentó provocar un aumento de la acidez del protón amídico de la cadena lateral, utilizando una sulfonamida en lugar de un grupo acetato, pero tampoco se produjo la esperada ciclación (Esquema 14). Ante la imposibilidad de cerrar el anillo C desde el intermedio **14.2**, se reconsideró la estrategia original basada en la construcción secuencial de los anillos A-B-C. La estrategia alternativa se basó en la construcción inicial del núcleo indólico, a partir de la hidrazona **15.1**, para cerrar posteriormente el anillo B. La elaboración del indol **15.2** se efectuó sin novedad y en esta ocasión sí se pudo cerrar el anillo B, en condiciones básicas. En estas condiciones se obtuvo el compuesto **15.3** que tiene el núcleo tricíclico de la

makaluvamina D (**14.1**). El intermedio **15.3** se convirtió en varias etapas en el producto final (Esquema 15).

El ejemplo anterior muestra claramente el cambio radical de estrategia que requiere el fracaso del cierre de un anillo. La situación puede verse exacerbada cuando la molécula objetivo es un macrociclo. En estos casos, el cierre del ciclo suele ser, normalmente, la última etapa sintética. Esto puede hacerse en principio desde diferentes precursores dependiendo del tipo de reacción que se utilice para cerrar el anillo. Sin embargo, prever cual es el sustrato más idóneo para la ciclación no es en absoluto evidente, ya que incluso el orden en el que se unen los fragmentos puede determinar el éxito o el fracaso de la síntesis.

Esto ocurre, por ejemplo, en la síntesis de la (-)-papuamina de Weinreb, (**16.1**).<sup>31</sup> La primera aproximación sintética se basaba en la formación del macrociclo a partir del intermedio **16.2**, en el que se ha instalado previamente el sistema diénico (Esquema 16). Se probaron diferentes condiciones para efectuar

la reacción de *N*-alquilación con 1,3-diyodo- y 1,3-dibromopropano, pero en ningún caso se obtuvo *N,N*-diacetilpapuamina **16.3**. Se reconsideró una nueva ruta sintética consistente en instalar en primer lugar la cadena de propano de la mitad norte, y cerrar posteriormente el anillo en la parte sur. En este caso se sintetizó el *bis*-estannano **16.4** y, después de intentar condiciones de reacción muy diversas, la ciclación se produjo por reacción con  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{DMF}$  en presencia de oxígeno.

No es fácil racionalizar el fallo de la primera ciclación por el cierre del puente alifático de la mitad norte de la molécula. La *N,N*-diacetilpapuamina (**16.2**) existe como isómero *s-trans*. Se podría pensar que el cambio conformacional del precursor **16.2** de la forma *s-trans* a *s-cis* debería producirse antes de la ciclación. La energía asociada con dicho cambio es de 6.5 Kcal mol<sup>-1</sup>. No obstante, la distancia N-N en el conformero *s-trans*-**16.2** es de 5.1 Å, menor que en el conformero *s-cis*-**16.2** en el que es de 6.3 Å. Más aún, la *s-trans*-papuamina es 1.6 Kcal mol<sup>-1</sup> más estable que la *s-cis*-

papuamina. Teóricamente la ciclación debería producirse pero en la práctica no se da.

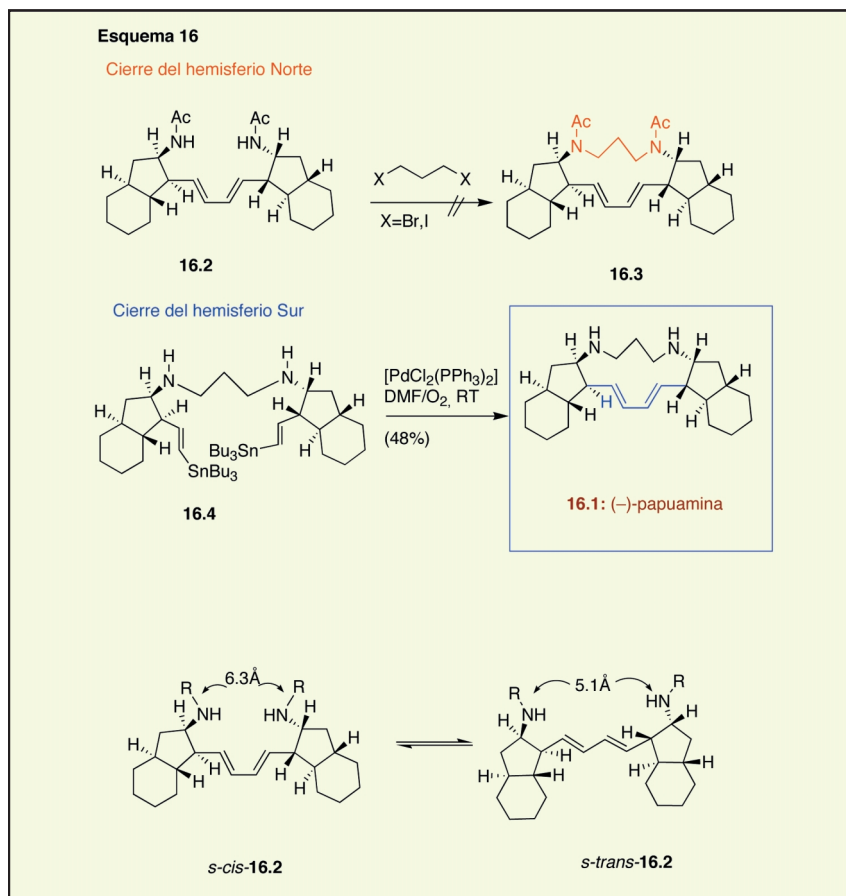
## CONCLUSIONES.

En la literatura se pueden encontrar otros muchos ejemplos que comentan los problemas que han surgido durante la síntesis de una molécula objetivo.<sup>32</sup> Los ejemplos que hemos discutido son casos particulares de un problema bastante más amplio. La complejidad estructural, los efectos electrónicos, estéricos y conformacionales son los motivos últimos que se aducen como causa de las transformaciones fallidas durante una síntesis. Evidentemente, esto demuestra que el conocimiento que tenemos sobre el comportamiento químico de moléculas densamente funcionalizadas, conformacionalmente flexibles es bastante escaso. La capacidad del cálculo computacional llega al límite en estos casos, y aún queda mucho por aprender sobre cómo ligeros cambios a nivel molecular afectan al resultado final de una reacción. Por otro lado, reactivos altamente selectivos que se ensayan en transformaciones simples, pueden y suelen fallar cuando hay grupos funcionales en el sustrato. El síndrome metilo, etilo, propilo e *inutilo* es especialmente aplicable a estos casos.<sup>33</sup>

Sin lugar a dudas, puede decirse que cualquier molécula se puede sintetizar con la tecnología y el conocimiento existente, pero es igualmente cierto que el esfuerzo necesario es enorme. Evidentemente el reto es hacerlo más simple, mejor y de una manera más eficaz. Ciertamente y a pesar de opiniones en contra que pecan de un optimismo injustificado, la síntesis orgánica aún tiene un largo y apasionante camino para alcanzar la plena madurez.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al MCYT la concesión del proyecto BQU2001-1283 y a la Comunidad Autónoma de Madrid la financiación de los proyectos 07M/0044/2002 (MCT) y 07M/0043/2002 (MAS).



## BIBLIOGRAFIA

1. Algunas de las síntesis más bellas de la historia se recogen y se comentan magistralmente en el libro: K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**; Véase, adicionalmente, la revisión: K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
2. Un ejemplo representativo de esta forma de pensar se recoge en este artículo de revisión: D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *28*, 1320-1367.
3. Los dos artículos siguientes escritos por Heathcock reflejan la forma de pensar alternativa: (a) C. H. Heathcock, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 665-681. (b) C. H. Heathcock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 14323-14327.
4. Danishefsky da razones adicionales para no ser demasiado explícito en detallar todas las dificultades encontradas durante el desarrollo de una síntesis: ... Hence, the seasoned chemist will appreciate that along with these "magic moments" of success, one could have reported a litany of setbacks and reversals. However, for younger and more optimistic enthusiasts, it is appropriate to underscore the uncertainties, the detours and, yes, the frustrations associated with Organic Synthesis... S. J. Danishefsky, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8689-8730.
5. P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11106-11112.
6. a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28; b) D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335-665.
7. K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. B. Reddy, S. A. DeFrees, D. R. Reddy, R. A. Awartani, S. R. Conley, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227-10238. Para una discusión detallada de ésta aproximación a la síntesis de Brevetoxina B ver referencia 1 pag. 750-752.
8. a) Y.-Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773. b) M. S. Lee, D. J. Repeta, K. Nakanishi *ibid.* **1986**, *108*, 7855.
9. a) D. M. Andersen *Sci. Am.* **1994**, *271(8)*, 62 y referencias citadas, b, V. L. Trainer, D. G. Baden, W. A. Catterall *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 19904.
10. a) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, K. B. Reddy, B. E. Marron, D. G. McGarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6800-6802; b) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, B. E. Marron, S. A. DeFrees, E. Couladouros, Y. Abe, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3040-3054.
11. a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., Wiley, New York, **1991**; b) M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056-2083.
12. J. C. McWilliams, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8378-8379.
13. J. Zhu, T. Laib, J. Chastanet, R. Beugelmans, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *34*, 2517-2519.
14. a) T. F. Jamison, S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5505-5506; b) T. F. Jamison, S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4353-4363.
15. a) N. E. Schore in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, vol 12 (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon. Oxford, **1995**, pp.703-739; b) N. E. Schore, *Org. React.* **1991**, *40*, 1-90; c) P.L. Pauson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855-5860.
16. A. J. M. Caffyn, K. M. Nicholas in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, vol 12 (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon. Oxford, **1995**, p. 685-702.
17. (a) M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11213-11228. (b) M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8333-8334.
18. A. B. Smith III, J. R. Empfield, R. A. Rivero, H. A. Vaccaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4037-4038.
19. L. A. Paquette, L.-Q. Sun, D. Friederich, P. B. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8438-8450.
20. S. C. Sinha, A. Sinha, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12014-12015.
21. S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1-30.
22. D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001-7031.
23. a) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1-115; b) D. A. Evans, *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23-32.
24. N. T. Ahn, O. Eisenstein, *Nov. J. Chem.* **1977**, *1*, 61.
25. a) A. J. Duplantier, M. H. Nantz, J. C. Roberts, R. P. Short, P. Somfai, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *30*, 7357-7360; b) W. R. Roush, *ChemTracts-Organic Chemistry* **1990**, *3*, 201-203.
26. a) M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKerlie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1747-1756; b) M. T. Crimmins, Z. Wang, L. A. McKerlie, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8703-8706.
27. P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2091-2115.
28. P. A. Grieco, J. L. Collins, E. D. Moher, T. J. Flek, R. S. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6078-6093.
29. a) P. A. Grieco, D. T. Parker, R. P. Nargund, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5568-5569; b) P. A. Grieco, R. P. Nargund, D. T. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6287-6294.
30. J. D. White, K. M. Yager, T. Yakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1831-1838.
31. a) R. M. Borzilleri, S. M. Weinreb, M. Parvez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10905-10913; b) R. M. Borzilleri, S. M. Weinreb, M. Parvez, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9789-9790.
32. Para una discusión general de los aspectos tratados en éste artículo así como otros problemas adicionales de la Síntesis Orgánica moderna, véase: M. A. Sierra, M. C. de la Torre, *Angew. Chem. Intern. Ed.* **2000**, *39*, 1538-1559.
33. Este síndrome es un mal que afecta a una buena parte de la Química Moderna y fue descrito por primera vez por Hegedus hace 15 años. Véase la introducción de su revisión para una definición: L. S. Hegedus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1113-1126.