

Eficiencia en la síntesis total de productos naturales

Ben Bradshaw y Josep Bonjoch

Resumen: La síntesis total de productos naturales ha entrado en una nueva era en la que la eficiencia del proceso asume un papel preponderante, a fin de poder acceder de manera escalable a moléculas con potencial impacto en la sociedad. Se presenta un panorama general de propuestas para alcanzar una síntesis ideal, tales como las estrategias de diseño de síntesis (uso de reacciones tándem, reducción de etapas no productivas) y nuevos procedimientos operacionales (uso de reactivos anclados, agentes secuestradores y economía de recipiente / pot economy).

Palabras clave: eficiencia sintética, diseño de síntesis, economía de recipiente, síntesis total, productos naturales.

Abstract: The total synthesis of natural products is entering a new era in which efficiency is playing a central role in order to enable scalable syntheses of molecules with a potentially beneficial impact on society. An overview of proposals to reach an ideal synthesis, such as synthetic design strategies (using tandem reactions, cutting non-productive steps) and operational procedures (use of supported reagents and scavengers, and pot economy), is presented.

Keywords: synthetic efficiency, synthesis design, pot economy, total synthesis, natural products.

INTRODUCCIÓN

La síntesis total de productos naturales^[1] a lo largo del siglo xx acometió el acceso a compuestos cada vez más complejos, auspiciada por motivos estructurales o de actividad biológica de los mismos. Un ejemplo emblemático, desarrollado en el grupo de Kishi,^[2] es la síntesis de la palitoxina (Figura 1), cuya estructura contiene 71 elementos estereoquímicos ($5,4 \times 10^{20}$ estereoisómeros posibles). El resultado global de esta actividad fue el descubrimiento de modos de reactividad, la génesis de nuevos catalizadores y la validación de métodos de síntesis en entornos estructurales exigentes, consolidando así el avance de la síntesis orgánica. Esta actividad fecunda permitió el crecimiento de las interacciones con la biología^[3] y la química médica.^[4] Sin embargo, el optimismo derivado de los hitos sintéticos alcanzados no despejaba las dudas acerca de la traducción de los logros sintéticos en beneficios reales para la sociedad. La síntesis total del taxol (Figura 1b) puso de manifiesto que el estado del arte en la síntesis de

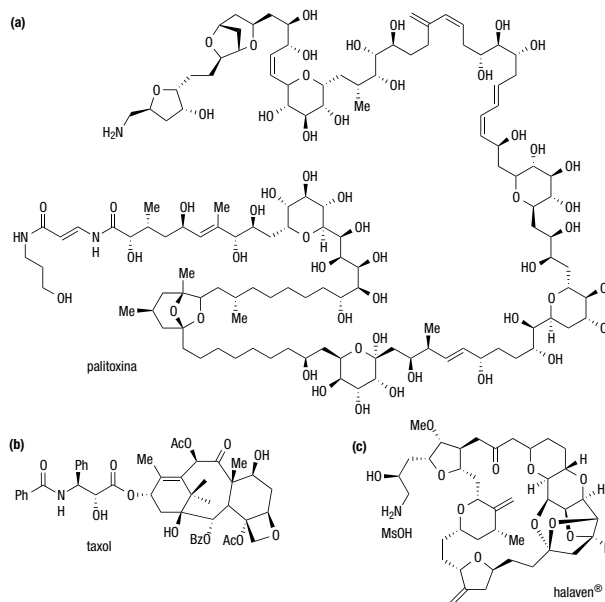


Figura 1. (a) Palitoxina; (b) Taxol; (c) Halaven®



B. Bradshaw



J. Bonjoch

Laboratori de Química Orgànica,
Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona,
Av. Joan XXIII s/n, 08028-Barcelona
C-e: josep.bonjoch@ub.edu

Recibido: 14/11/2015. Aceptado: 15/12/2015.

compuestos de alta complejidad no era eficiente desde un punto de vista práctico.^[5] A pesar de los esfuerzos de diversos grupos de investigación, la síntesis total tan solo pudo proporcionar pequeñas cantidades de este valioso compuesto. Con la entrada del nuevo milenio, nuevas metodologías y tecnologías, y un enfoque holístico de la síntesis han convergido para dar un paso adelante al reto de la eficiencia. Así, algunos fármacos basados en productos naturales complejos se sintetizan a escala industrial^[6,7] (p. ej. el agente antimetabólico Halaven®,^[8] Figura 1c), demostrando que el acceso a la complejidad estructural no está fuera del alcance de la síntesis total.

En este artículo se muestran algunos de los caminos propuestos para lograr la eficiencia sintética y se esboza un marco para su aplicación. Previamente, se comentan los puntos débiles de la síntesis total en la búsqueda de procesos de producción que generen cantidades prácticas de material. Así, en una hipotética secuencia sintética ideal solamente deberían utilizarse reacciones constructivas que condujesen directamente al esqueleto de la molécula objeto sin requerir reacciones de refuncionalización. Además, la funcionalización de los productos intermedios debería ser la adecuada para el siguiente paso. Sin embargo, el análisis de la mayoría de las síntesis revela que esto no siempre es posible debido a que ciertas desconexiones del esqueleto molecular no se correlacionan con métodos de síntesis conocidos. Esto conduce inevitablemente a una secuencia sintética que comprende interconversiones de grupos funcionales (IGFs), que podríamos considerar como etapas improductivas (Figura 2a): (a) uso de grupos protectores para enmascarar una funcionalidad reactiva; (b) uso de las operaciones redox no productivas o no estratégicas; (c) introducción y eliminación de auxiliares quirales; (d) eliminación de grupos funcionales necesarios para la reactividad pero que no están presentes en la molécula final; (e) uso de transposiciones para corregir funcionalidades fuera de lugar o inversiones en elementos estereogénicos para corregir configuraciones. Teniendo en cuenta que, en general, una síntesis para ser eficiente debe contar como máximo con alrededor de 10-20 etapas, el solo uso de algu-

nos de los tipos de transformaciones mencionados ya puede consumir un número de etapas significativo.

La primera síntesis del potente anticancerígeno briostatina 7 por el grupo de Masamune en 1990 representa un hito en la síntesis total,^[9] aunque para ello se requirieran 82 etapas sintéticas (Figura 2b). El análisis de la secuencia sintética muestra que sólo en un 25% de las etapas se produce la formación de enlaces del esqueleto molecular, mientras que las restantes etapas implican la refuncionalización y manipulación de los grupos protectores. Generalizando, a partir de este ejemplo, se observa que aproximadamente la mayoría de las etapas de la síntesis no son esenciales, debido a que la mayoría de las reacciones disponibles en el arsenal sintético no permiten construir cualquier tipo de enlace de manera quimioselectiva y se recurre a vericuetos que implican transformaciones no productivas.

Otro obstáculo importante para acceder a cantidades viables de productos naturales complejos de manera rápida y económicamente sostenible es la aplicación de una aproximación "stop-and-go",^[6,7] en la que el proceso sintético avanza en una secuencia en la que cada transformación química lleva asociada una etapa de purificación antes de continuar el proceso (Figura 2b). Estas fases de purificación suponen la mayor inversión en tiempo y materiales en cualquier síntesis total y son una fuente importante de generación de residuos. Estas manipulaciones conducen también de manera inevitable a pérdidas de material en cada etapa del proceso y en último término disminuyen el

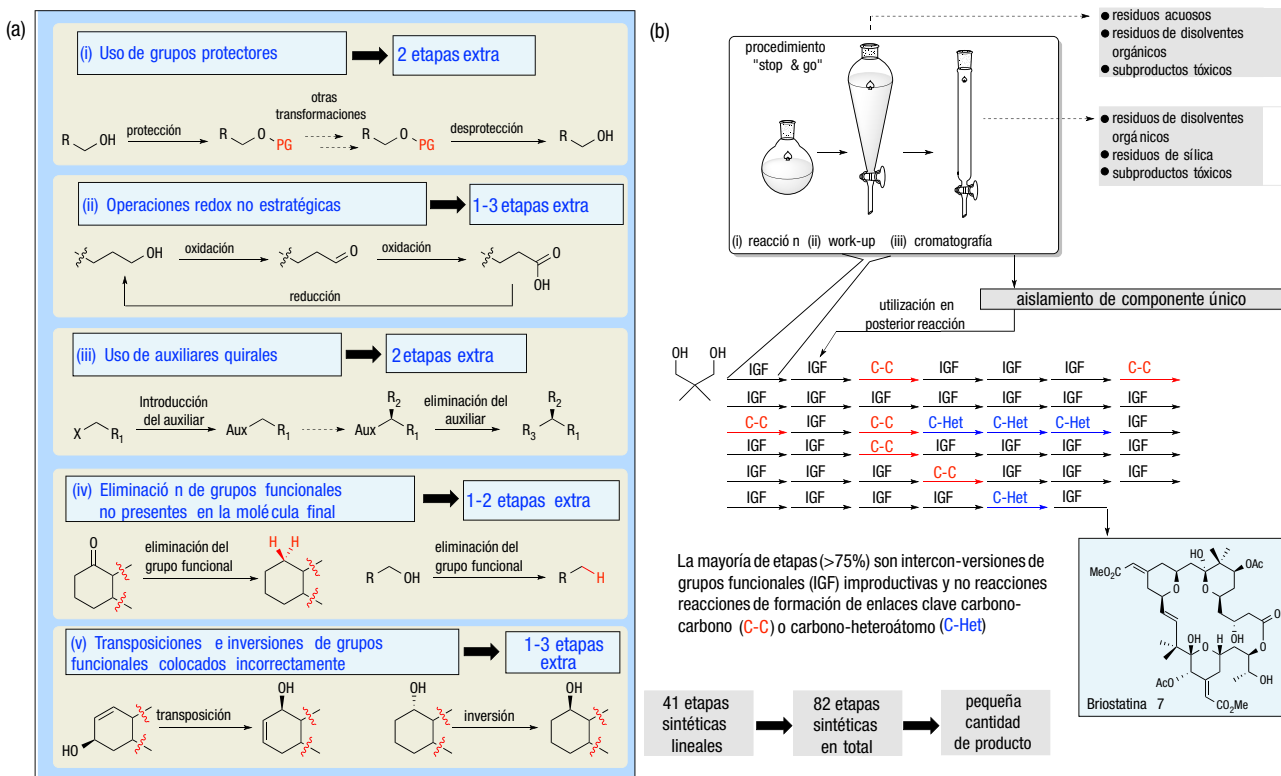


Figura 2. (a) Lista de transformaciones típicas no productivas. (b) Análisis de la síntesis de la briostatina 7 mostrando las etapas clave (formación C-C) y las etapas de interconversión de grupos funcionales (FGI) utilizando el clásico procedimiento stop-and-go

rendimiento global.^[11] Los gastos implicados en este tipo de síntesis hacen que el proceso sea prohibitivo para producir algo más que cantidades muy pequeñas de material.

ESTRATEGIAS GENERALES HACIA LA SÍNTESIS IDEAL

¿Cómo superar estas limitaciones en el camino hacia la síntesis “ideal”? Wender plantea, como una estela a seguir, una definición de síntesis ideal: “... una en la que la molécula diana se preparara a partir de materiales de partida fácilmente disponibles en una operación eficaz, simple, segura, aceptable medioambientalmente, que procede de forma rápida y cuantitativa^[12] (Figura 3a). ¿Cómo emprender una síntesis ideal en la práctica? ¿Cómo se puede desarrollar una estrategia coherente para sintetizar moléculas complejas? Para implementar una visión holística se plantean una serie de estrategias posibles (Figura 3b), que pueden agruparse en dos grupos:

(I) Diseño de estrategias sintéticas: Estas estrategias se basan en una serie de principios clave para lograr una ruta sintética para la molécula diana con la mínima cantidad de etapas posibles. Un elemento central es el uso de reacciones tándem (sección 1), que promuevan el mayor número de transformaciones posible con un único modo operacional y aseguren la formación de un producto con la funcionalidad requerida.

En segundo lugar el diseño debe tratar de evitar el uso de “etapas no productivas” (sección 2) empleando tanto como sea posible estrategias que evite la utilización de grupos protectores y de procesos redox, para evitar pasos innecesarios (economía de etapa). Por último, “diseñar mejores objetivos”, una estrategia en la que el diseño se focaliza más en la función biológica que en la estructura. En la síntesis orientada a la función (FOS) los aspectos computacionales son importantes y los objetivos sintéticos pueden derivar de la simplificación de productos naturales, mediante la eliminación de funcionalida-

des redundantes que sean difíciles de instalar y que no sean esenciales para la función (sección 3).

(II) Diseño de estrategias operacionales: Estas estrategias implican esencialmente de qué modo llevar a cabo una síntesis de manera que se evite el paradigma “stop-and-go”. Estas estrategias incluyen el uso de “reactivos anclados y agentes secuestradores” (sección 4), así como el uso del diseño de economía de recipiente (“pot-economy”) (sección 5). Asimismo, el diseño global debería adecuarse a los principios de la química sostenible.^[13]

A continuación se ofrece un panorama general de estrategias relevantes (1-5) que ilustran el progreso en el camino hacia la “síntesis ideal”.

1. USO DE REACCIONES TÁNDEM

Al plantearse la síntesis de una molécula compleja de manera “one-pot” en la búsqueda de un proceso global eficiente, el diseño sintético deberá basarse en el uso de reacciones tándem (o variaciones de tipo dominó o en cascada).^[14] Los beneficios innegables de esas reacciones están bien establecidos, e incluyen la economía atómica, de tiempo, trabajo, gestión de recursos y baja generación de residuos. Al llevar a cabo transformaciones múltiples en una sola reacción, se eliminan etapas de purificación que de otro modo deberían efectuarse en el transcurso de los pasos individuales.

En su definición más estricta, una reacción tándem es una reacción en la que varios enlaces se forman en secuencia sin aislar intermedios, sin cambios en las condiciones de reacción ni la adición de reactivos, y en la que las reacciones sucesivas resultan como consecuencia de la funcionalidad formada en la etapa previa. De acuerdo con esta definición, un sustrato con varias funcionalidades que se sometiera a transformaciones secuenciales en el mismo recipiente no se considera que haya experimentado una reacción dominó / tándem. Si obviamos el punto de vista mecanístico y nos fijamos en la eficiencia, el uso estricto

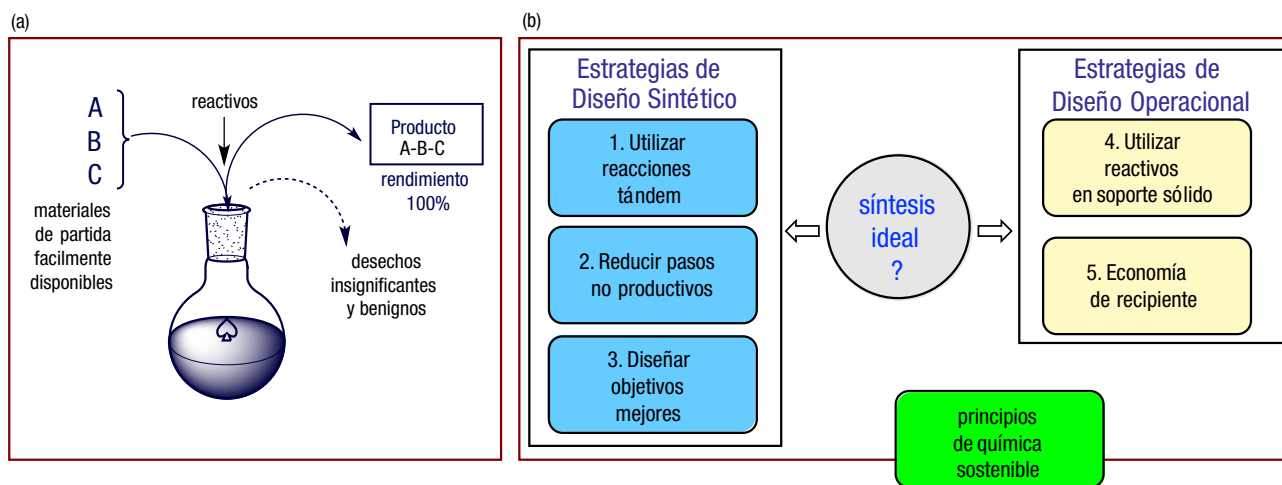


Figura 3. (a) Representación visual de la definición de una síntesis ideal según Wender (b) Panorama general de las estrategias para alcanzar al síntesis “ideal”

de reacción tándem podría ampliarse a reacciones que cumplen con sus objetivos, e incluir procesos que eviten el aislamiento de productos intermedios, reduzcan el tiempo operacional para una transformación dada y elaboren un alto grado de complejidad en una única operación. Así, por ejemplo, un proceso en el que una serie de reacciones podría ser iniciada *in situ* por la simple adición de un ácido o una base, después de una primera serie de reacciones, rompe la definición estricta de una reacción tándem, pero podría obedecer a los principios clave presentados anteriormente. En los procesos industriales existe esta similitud entre procedimientos telescópicos y reacciones tándem.

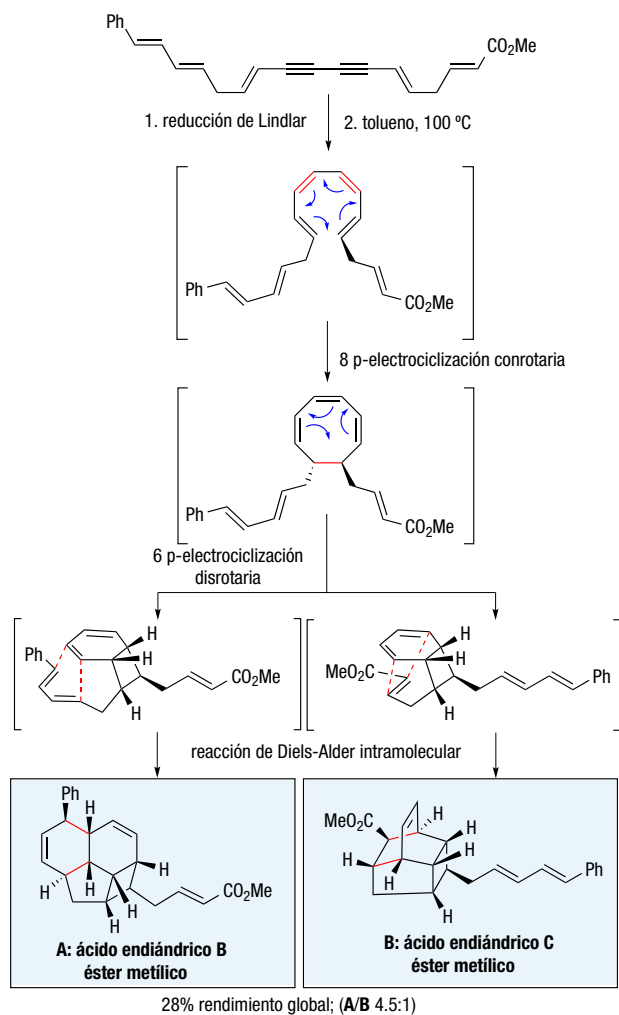
A través de estudios de biogénesis de productos naturales, se ha constatado la participación de reacciones tándem, lo que ha sido una fuente de inspiración para llevar a cabo procesos biomiméticos o bioinspirados en el curso de la síntesis de productos naturales. Un ejemplo elegante que implica reacciones tándem, es la síntesis de los ácidos endiátricos por el grupo de Nicolaou (Esquema 1).^[15] En este ejemplo inspirado por la naturaleza una cadena lineal poliinsaturada se hidrogena en las condiciones de Lindlar para proporcionar un sistema poliénico que mediante ca-

lificación experimenta una ciclación 8 π conrotatoria que conduce a un compuesto que inmediatamente experimenta una electrociclación 6 π disrotatoria que conduce a un dieno que, a su vez, experimenta una reacción de Diels-Alder, que dependiendo de la selectividad proporciona los ésteres metílicos del ácido endiátrico B o del C. Fácilmente, puede imaginarse que la síntesis de estos compuestos por medios tradicionales sería hartamente complicada.

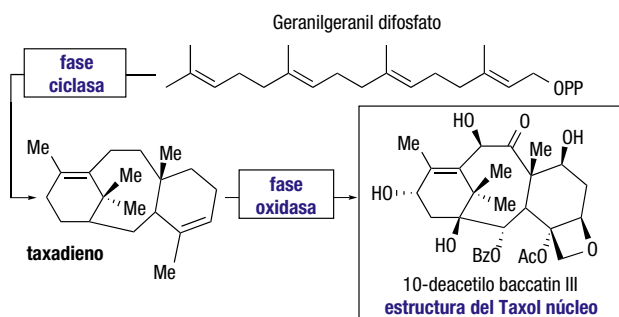
2. REDUCCIÓN DE ETAPAS NO PRODUCTIVAS

En la Figura 2 se exponían las etapas sintéticas no productivas más usuales que deberían evitarse en un planteamiento sintético ideal. A dicho fin, comentamos seis líneas de acción que se pueden aplicar en la planificación de una secuencia sintética para reducir estos pasos al mínimo.

- Elección correcta del material de partida:**^[16] Escoger el producto de partida, en base a motivos económicos y estructurales, no es trivial ya que la opción preferida dictará la estrategia y el curso de la síntesis. Asimismo tendrá influencia en los reactivos que se precisarán en las etapas iniciales, y consecuentemente en el costo del proceso tanto económico como medioambiental).
- Diseño de síntesis libre de grupos protectores:**^[17] Los grupos protectores han sido a la vez una bendición y una maldición para la síntesis. Por un lado, han permitido que muchas reacciones complejas y secuencias de reacción, que de otro modo no habrían sido posibles, se llevarán a cabo. Pero por otro lado, han inducido en muchos casos a una planificación sintética sub-óptima ya que las secuencias incompatibles con ciertos grupos funcionales podían llevarse a cabo mediante el enmascaramiento o protección temporal, lo que no estimulaba la búsqueda de una solución más óptima con el desarrollo de reacciones con mayor tolerancia funcional. Sin duda, el uso juicioso de grupos protectores seguirá siendo una herramienta en la planificación sintética durante algún tiempo, pero deberían utilizarse como último recurso.
- Economía redox:**^[18] el objetivo de la economía redox es reducir al mínimo, siempre que sea posible, el uso de manipulaciones de oxidación/reducción ya que las mismas no son estratégicas.
- Quimioselectividad:**^[19] Empleo de reactivos que puedan distinguir entre dos grupos funcionales similares. A medida que la complejidad molecular y los grupos funcionales aumentan, se incrementa la dificultad para alcanzar la quimioselectividad. El éxito en la síntesis total exige un alto grado de innovación, que permita el descubrimiento de reactividad nueva y principios para controlar la quimioselectividad.
- Activación C-H:**^[20] Durante la última década ha habido una explosión en esta área de investigación que permite la reacción quimioselectiva sobre un enla-



Esquema 1. Síntesis de Nicolaou de los ácidos endiátricos, vía una secuencia de reacciones tándem



Esquema 2. Biosíntesis del taxol vía una aproximación en dos fases

ce C-H no funcionalizado. El uso de estrategias de activación C-H permiten insertar diversos grados de funcionalización en estados avanzados de la síntesis (p. ej. OH), evitando manipulaciones de tipo IGF. Sin embargo, a menudo es extremadamente difícil de aplicar en la práctica, aunque el proceso puede ser orientado mediante el uso de un grupo funcional dirigente en la reacción de activación C-H.

- f) **Estrategia ciclaza-oxidasa:**^[21] Baran ha llevado a su extremo lógico todos los anteriores conceptos al proponer una estrategia de síntesis que mimetice caminos biosintéticos para la preparación de productos naturales complejos. Utilizando el taxol como ejemplo^[21a] (Esquema 2): su biosíntesis puede diseccionarse en dos fases (i) “la fase ciclaza” en la que se forma el esqueleto carbonado a partir de productos de partida acíclicos y (ii) “la fase oxidasa”, donde los grupos funcionales son introducidos selectivamente en el esqueleto carbonado.

Baran ha demostrado mediante la síntesis altamente eficiente del ingenol el poder de esta estrategia de síntesis^[21b] (Esquema 3). A partir del 3-careno, de bajo costo, que ya contiene dos de los anillos, incluyendo la unidad de dime-

tilciclopropano, (elección correcta del producto de partida, *estrategia 2a*), el esqueleto tetracíclico se ensambló de manera muy directa con una reacción de Pauson-Khand como etapa clave (*estrategia 1*), que supone el punto final de la “fase ciclaza” de la síntesis. En la subsiguiente “fase oxidasa”, una serie de oxidaciones selectivas y una transposición pinacolínica abren paso a la obtención del ingenol de la manera más corta (17 etapas) y escalable, descrita hasta el presente.

3. DISEÑO DE MEJORES OBJETIVOS

Un aumento en la complejidad del objetivo inevitablemente induce el incremento del número de etapas para su síntesis, lo que puede conllevar que su síntesis total sea impracticable (Figura 4).^[22] Ya hemos comentado algunas formas de reducir el número total de etapas (diseño de nuevas reacciones que generen un gran incremento de complejidad en una etapa, nuevas estrategias y modos operacionales). Sin embargo, qué pasa con aquellas estructuras que puedan tener un alto valor añadido y se encuentren actualmente fuera de un alcance práctico en base a las actuales herramientas sintéticas.

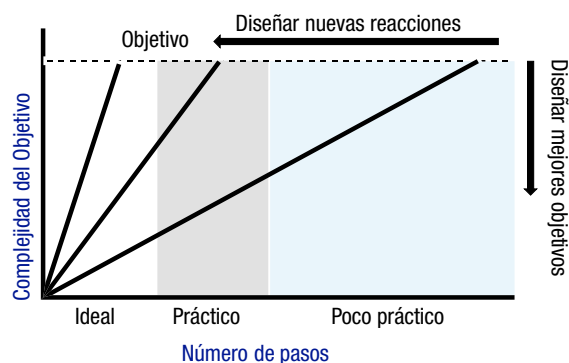
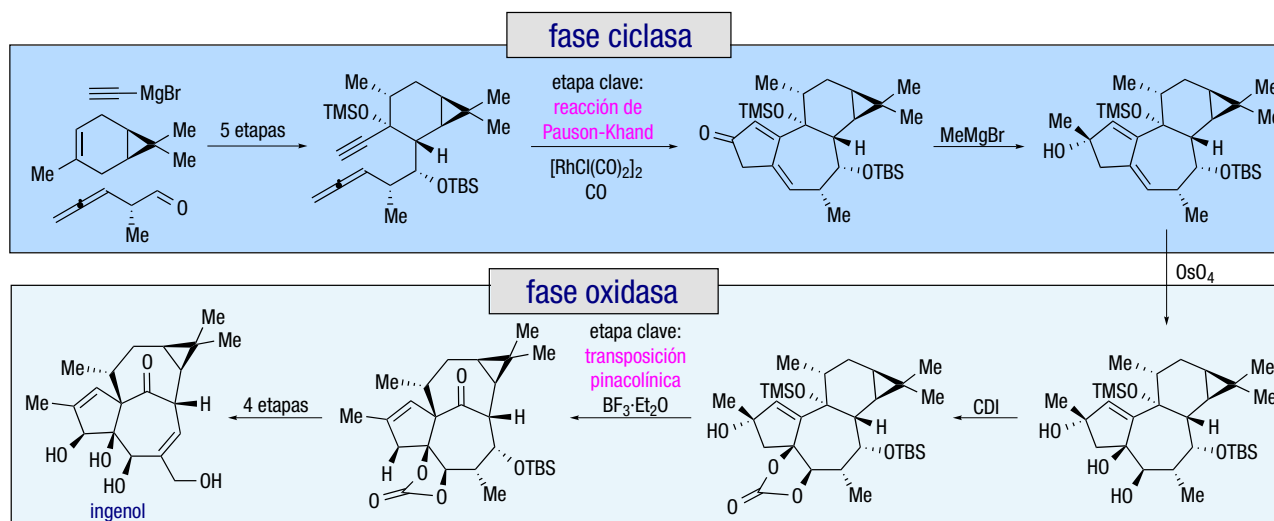


Figura 4. Diseño de nuevos objetivos mediante simplificación de la complejidad de productos naturales según Wender (ref. 22)



Esquema 3. Síntesis del ingenol por Baran basada en la estrategia ciclaza-oxidasa

Una forma de abordar el problema es poner el énfasis no en la estructura del producto natural, sino en la función biológica del compuesto.

Este cambio de orientación se basa en el hecho de que, en muchos casos, sólo se necesitan ciertas partes de la molécula de origen natural para la actividad funcional. La identificación de la subestructura molecular de la estructura arquetipo, que mantenga la actividad biológica, conlleva una considerable simplificación del proceso sintético del nuevo objetivo.

La aproximación de síntesis orientada a la función (FOS) ha sido aplicada con éxito a productos naturales con importante actividad farmacológica. Por ejemplo, la briostatina, cuyo potencial clínico como antitumoral se ha visto obstaculizado por el suministro limitado de fuentes naturales, era un candidato ideal para un diseño FOS ya que su actividad terapéutica está asociada tan sólo al fragmento sur de la estructura. Wender aprovechó este hecho para diseñar análogos simplificados de la briostatina que fuesen más accesibles sintéticamente.

La síntesis del producto diseñado (Figura 5) redujo el proceso de síntesis de 70 etapas a sólo 30 y los ensayos farmacológicos del mismo mostraron una actividad similar a la de la briostatina.^[22]

El fármaco Halaven, comentado en la introducción (Figura 1), es otro ejemplo de FOS ya que la molécula proviene de la simplificación estructural de un producto natural activo de alta complejidad.

Hasta ahora se han comentado estrategias encaminadas a la búsqueda de la síntesis ideal y la manera en que las reacciones o secuencias de reacción pueden convertir intermedios sintéticos en la molécula diana de la manera más eficiente posible. Sin embargo, estos aspectos sólo son una parte en una visión holística ya que también deben

contemplarse aspectos como la eliminación de reactivos en exceso, subproductos generados, material sin reaccionar, disolventes empleados... El proceso más recurrente es la técnica de “stop and go” (Figura 2b). En la búsqueda de la síntesis ideal, la optimización del modo operacional precisa de estrategias que puedan minimizar los procesos de purificación. Por supuesto, la aproximación requiere que no se comprometa la eficacia de las reacciones por los desechos generados en los pasos anteriores. A continuación se comentan dos “estrategias operacionales” para optimizar los procesos de síntesis.

4. USO DE REACTIVOS EN FASE SÓLIDA Y AGENTES SECUESTRADORES

Una forma de evitar purificaciones laboriosas es el uso de reactivos anclados en fase sólida.^[23] De esta manera la manipulación de la mezcla de reacción se facilita enormemente, requiriendo solamente la sencilla operación de filtración del soporte polimérico insoluble para eliminar los reactivos consumidos o en exceso. La adición de resinas con agentes secuestradores también se puede utilizar para eliminar cualquier reactivo estándar y subproductos no deseados mediante la cuidadosa elección de resinas ácidas, básicas, o de carácter nucleófilo o electrófilo. En este marco, la evaporación del disolvente en teoría proporciona el producto puro. Cabe señalar que si bien los reactivos más comunes están disponibles en soporte sólido, en muchos casos el precio sigue siendo un factor determinante para su uso generalizado, especialmente a gran escala. En contraprestación hay que valorar el ahorro en tiempo, materiales, residuos que estos reactivos proporcionan cuando se considera el coste total de un proceso.

Una de los ejemplos para mostrar la eficacia en la utilización de reactivos inmovilizados en el campo de la síntesis de productos naturales complejos es la síntesis total de la plicamina por el grupo de Ley.^[24] Utilizando una secuencia de varios pasos para la cual sólo se utilizaron reactivos y agentes secuestrantes anclados en soportes, se consiguió completar la síntesis de esta molécula con 40% de rendimiento global sin recurrir a ninguna técnica de purificación convencional (Esquema 4). Los pasos clave incluyen el uso de tirosina como fuente de quiralidad, una aminación reductora, posterior acoplamiento oxidativo fenólico y la ulterior aza-Michael intramolecular para ensamblar la estructura tetracíclica de una manera rápida. Finalmente, una serie de transformaciones estándar completó la síntesis. Los reactivos sólidos soportados tienen la ventaja importante de poder usarse en combinaciones que por lo general no son posibles, por ejemplo, ácidos y bases o agentes oxidantes y reductores en el mismo matraz. Así, se abren posibilidades interesantes para diseñar nuevas reacciones tándem (estrategia 1), que no serían posibles en condiciones homogéneas, debido a la mutua incompatibilidad.^[25] Además, los reactivos soportados en fase sólida tienen un papel relevante en la síntesis química en flujo y consecuentemente en la potencial automatización de los procesos de síntesis.^[26]

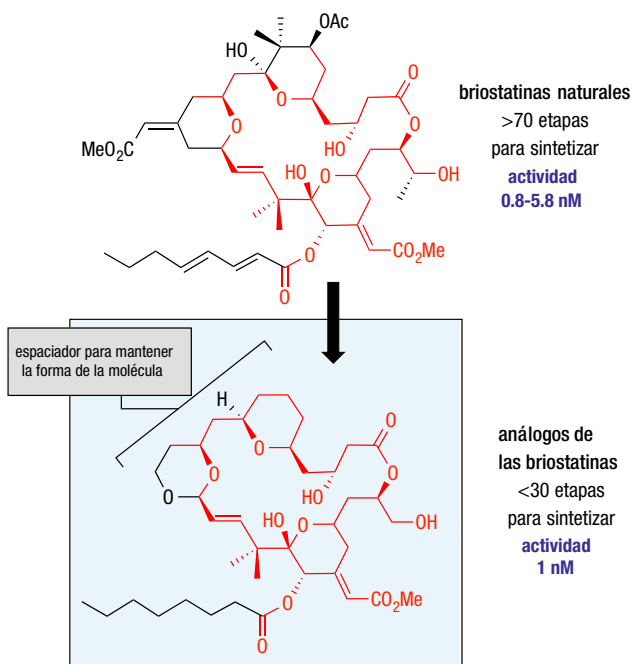
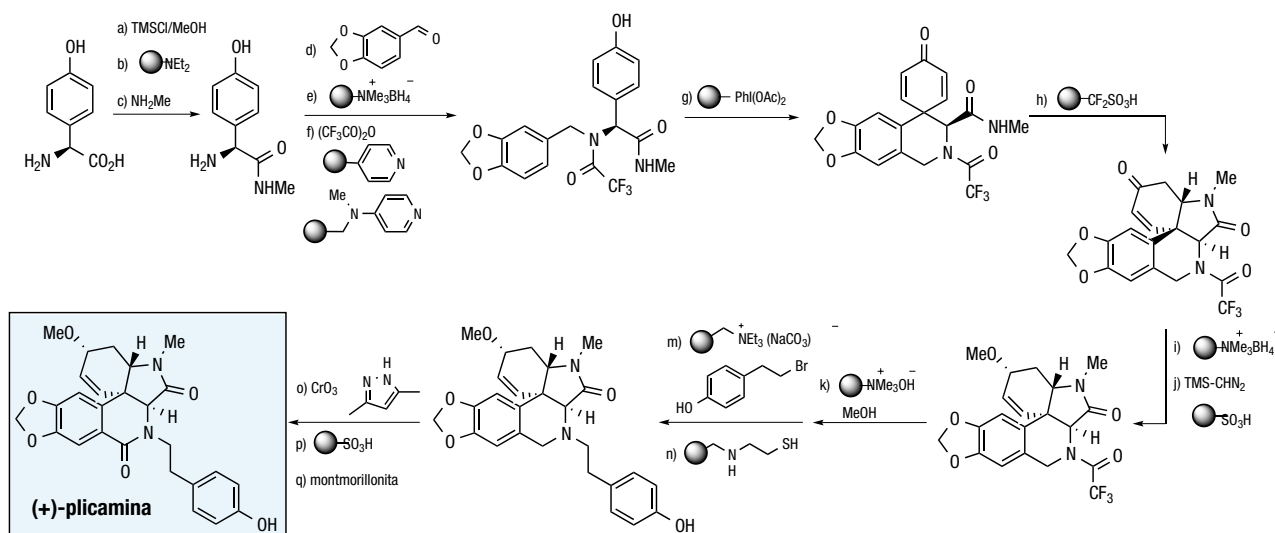


Figura 5. Modificación de la briostatina: más simple y más activo



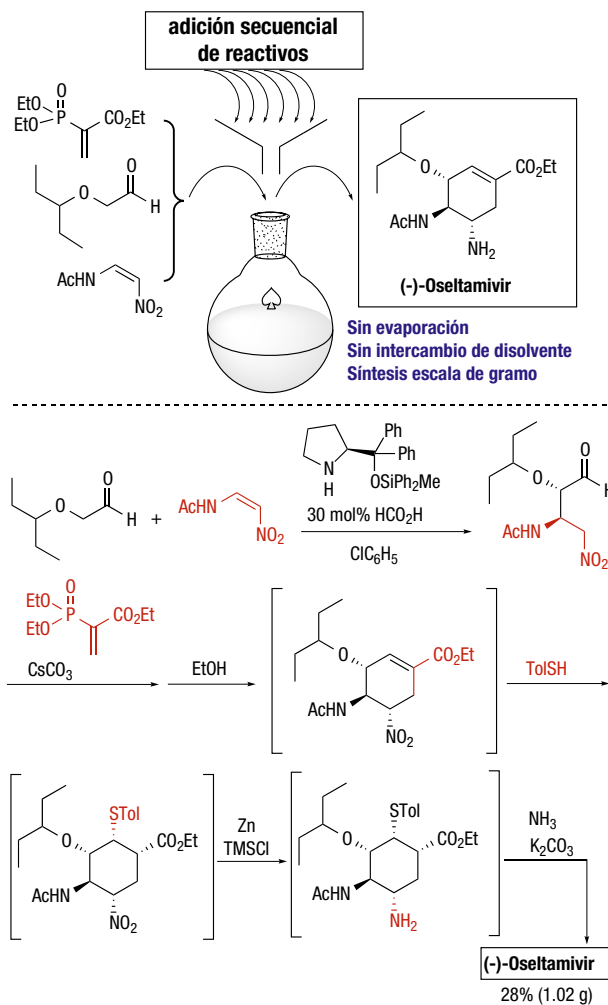
Esquema 4. Síntesis de la plicamina (Ley) utilizando solo reactivos soportados en fase sólida y agentes secuestradores anclados en resinas poliméricas

5. ESTRATEGIAS DE ECONOMÍA DE RECIPIENTE

Otro método para evitar los procedimientos de tratamiento y purificación clásicos es el concepto de economía de recipiente, que puede definirse como: “la unidad para completar tantas transformaciones sintéticas secuenciales en el mismo recipiente de reacción sin necesidad de elaboración y el aislamiento de productos entre etapas de síntesis sucesivas”.^[27] Los reactivos se añaden secuencialmente al matraz de reacción para iniciar la siguiente reacción y, explícitamente, la eliminación de volátiles del recipiente de reacción por destilación está permitida. En el diseño de una secuencia ininterrumpida de reacciones es ventajoso utilizar disolventes de bajo punto de ebullición y reactivos que sean volátiles o formen subproductos volátiles para evitar la acumulación de residuos. Para el éxito de esta estrategia son requisitos ineludibles un alto rendimiento en las transformaciones y elevada selectividad en las mismas.

Un ejemplo ilustrativo de este concepto es la síntesis en un solo recipiente en una escala multigramo del agente antiviral (-)-oseltamivir (Tamiflu) por el grupo de Hayashi (Esquema 5).

La primera síntesis publicada^[28] consistía en tres secuencias de reacción, cada una de ellas en modo “sólo un recipiente”, que era una mejora importante en los métodos existentes en el momento. Posteriormente se optimizó el proceso de la síntesis a dos secuencias de reacción de tipo “sólo un recipiente”^[29] y, finalmente, fue posible llevar a cabo la secuencia completa en un solo matraz, sin la necesidad de evaporación o intercambio de disolvente.^[30] La clave para la síntesis es el despliegue de una reacción organocatalítica tándem para construir rápidamente la estructura del núcleo en un solo paso (*estrategia 1*). La secuencia de síntesis optimizada comenzó con una reacción de Michael organocatalizada promovida por un difenilprolinol sililado, el nitroalcano resultante reacciona con un vinilfosfonato y, en forma tándem, a través de una reacción de Hor-



Esquema 5. Visión general de la síntesis “one-pot” del Tamiflu (Hayashi) utilizando los principios de la economía de recipiente

ner-Wadsworth-Emmons intramolecular, proporciona el anillo carbocíclico. Una sutil protección del doble enlace mediante una reacción tia-Michael, permite la reducción del grupo nitro a una amina, antes de la restauración del doble enlace mediante una reacción de retro-tia-Michael. El mismo grupo de investigación ha demostrado también la eficiencia de procesos con economía de recipiente en las síntesis de la dipeptidilpeptidasa IV, inhibidor de la ABT-3415^[31] y de prostaglandinas.^[32]

COMBINAR ESTRATEGIAS

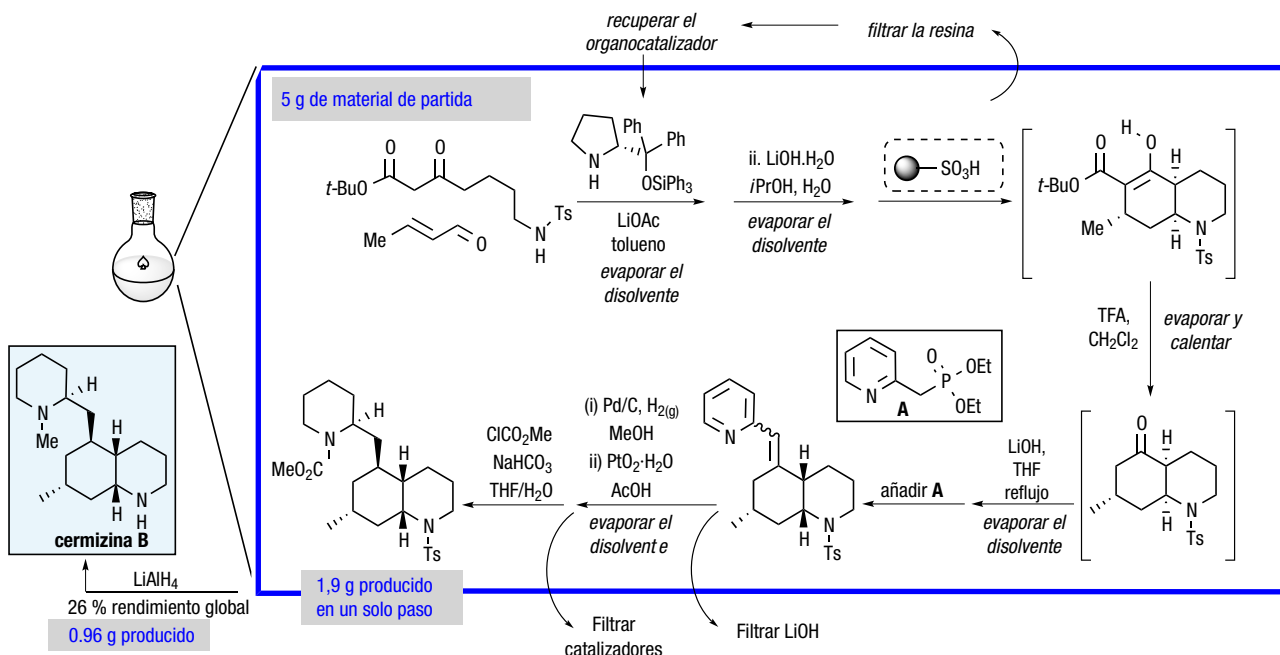
El uso combinado de las estrategias presentadas tiene un potencial más alto en el camino hacia la eficiencia sintética, lo que se ejemplifica con la síntesis de la cermizina B llevada a cabo en nuestro laboratorio (Esquema 6).^[33] Las síntesis previamente descritas para alcaloides flegmarina, compuestos clave en la biogénesis de los alcaloides lycopodium,^[34] habían requerido secuencias entre 20 y 25 etapas. Combinando varias de las estrategias comentadas fue posible la síntesis de un precursor directo de la cermizina B de manera muy eficiente en la escala de gramo. En el proceso de síntesis con economía de recipiente se eliminaron la mayoría de purificaciones, de manera que fue posible reducir el tiempo requerido, para la síntesis total a sólo 10 horas de operaciones manuales.

La síntesis tiene como base una reacción tándem (*estrategia 1*).^[35] El primer enlace clave se forma en un proceso organocatalizado que genera el primer centro estereogénico. La adición de LiOH al matraz de reacción promueve una bisi-clación tándem generando el sistema de decahidroquinolina. Los residuos inorgánicos y el organocatalizador se eliminan del medio de reacción mediante adición de una resina ácida que actúa como secuestrante de las especies bá-

sicas (*estrategia 4*). El posterior tratamiento con TFA induce la formación del cetoácido y la naturaleza volátil del ácido permite su eliminación por evaporación (*estrategia 5*). La adición de LiOH inicia un segundo proceso tándem consistente en una reacción de retro sulfa-Michael y ulterior reciclación para generar la cetona diastereomérica más estable termodinámicamente, que experimenta la subsiguiente reacción de Horner-Emmons para rendir el producto de acoplamiento de tipo vinilpiridina. La adición secuencial de catalizadores permite la sucesiva hidrogenación del alqueno y del anillo de piridina. Después de una filtración, evaporación y metoxicarbonilación se obtuvo una mezcla de carbamatos, fácilmente separable. Una etapa de reducción final convierte el carbamato sólido en la cermizina B mediante formación simultánea de la amina terciaria y eliminación del grupo to-silo. Así, en conjunto, la secuencia de síntesis evita el uso de etapas no productivas (*estrategia 2*).

CONCLUSIONES

Los productos naturales complejos, debido a su actividad biológica, son a menudo puntos de partida en la investigación de nuevos fármacos, así como pueden coadyuvar en el conocimiento de procesos biológicos. Sin embargo, con demasiada frecuencia, las limitaciones en su disponibilidad pueden constreñir el desarrollo de líneas de investigación. En esta visión general acerca de la eficiencia en síntesis se han puesto de manifiesto los obstáculos para su logro y, tomando como punto de partida el análisis de Wender acerca de la síntesis ideal, se han mostrado caminos que se están explorando para la innovación en síntesis total. Aunque todavía lejos de la realización de este ideal, se han presentado cinco estrategias dentro de un potencial marco conceptual que se puede utilizar para acercarse a



Esquema 6. Síntesis de la cermizina B mediante organocatálisis, reacciones tándem, agentes soportados, economía de recipiente y escalabilidad

este “idealidad” y para aumentar la eficiencia de una síntesis. La fusión y combinación de las estrategias sin duda requerirá un enfoque menos reduccionista y más holístico para acometer la construcción de moléculas complejas. Los grupos de síntesis total deberán ampliar su potencial, más allá de la metodología, diseño y estrategia de síntesis, para obtener un objetivo molecular complejo, incrementando el rango de cooperaciones con equipos expertos en química computacional, de aplicación de nuevas técnicas de laboratorio (reactivos anclados, química en flujo) y de diseño de síntesis orientada a la función biológica (FOS). Así pues, aunque la creatividad y productividad en síntesis orgánica ha sido extraordinaria en el último medio siglo, es probable que su rol frente a los nuevos retos^[36] deba ser más contributivo para continuar la investigación y desarrollo en la búsqueda de la piedra filosofal de la síntesis ideal.

Y al terminar, las ideas acerca de la potencialidad de la síntesis total ya estaban presentes desde su origen: Berthelot, en un artículo del 1875, escribía: “Así, la síntesis extiende sus conquistas desde los elementos hasta el dominio de las sustancias más complicadas, sin que seamos capaces de asignar ningún límite a su progreso”.^[37]

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al MINECO por el apoyo económico a través del proyecto CTQ2013-41338-P.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] (a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11929-11936; (b) K. C. Nicolaou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 951-972. (c) A. M. Armaly, Y. C. DePorre, E. J. Grosio, P. S. Riehl, C. S. Schindler, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9232-9276.
- [2] E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205-11206.
- [3] (a) S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 6699-6702. (b) S. Wetzel, R. S. Bon, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800-10826. (c) J. Hong, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10204-10212. (d) S. Rizzo, H. Waldmann, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4621-4639.
- [4] El premio Nobel de medicina de 2015 fue otorgado a tres investigadores que han desarrollado fármacos contra la malaria y enfermedades de origen parasitario, basados en los productos naturales artemisinina (Y. Tu) y avermectina (S. Omura), convertida en ivermectina (W.C. Campbell): (a) J. H. McKerrrow, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1610-1611. (b) C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14622-14624.
- [5] A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477-1489
- [6] C. A. Kuttruff, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 419-432.
- [7] Acerca del papel de los productos naturales en el mercado farmacéutico actual, véase: C. Jiménez, *An. Quím.* **2013**, *109*, 134-141.
- [8] M. J. Yu, W. Zheng, B. M. Seletsky, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1158-1164.
- [9] M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407-7408. (b) K. J. Hale, M. G. Hummersone, S. Manaviazar, M. Frigerio, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 413-453.
- [10] N. J. Green and M. S. Sherburn, *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 267-283.
- [11] M. Wernerova, T. Hudlicky, *Synlett* **2010**, 2701-2707.
- [12] (a) P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197-201. (b) T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673. (c) P. A. Wender, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7529-7550.
- [13] C.-J. Li, B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 13197-13202.
- [14] (a) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167-178. (b) S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183-188. (c) C. M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390-2431.
- [15] K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555-5557.
- [16] J. Multzer, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 595-603.
- [17] I. S. Young, P. S. Baran, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193-205.
- [18] T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010-3021.
- [19] (a) R. A. Shenvi, D. P. O'Malley, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 530-541. (b) J. C. Lo, J. Gui, Y. Yabe, C.-M. Pan, P. S. Baran, *Nature* **2014**, *516*, 343-348.
- [20] (a) K. Chen, P. S. Baran, *Nature* **2009**, *459*, 824-828. (b) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976-1991.
- [21] (a) Y. Ishihara, P. S. Baran, *Synlett* **2010**, 1733-1745. (b) L. Jorgensen, S. J. McKerrall, C. A. Kuttruff, F. Ungeheuer, J. Felding, P. S. Baran, *Science* **2013**, *341*, 878-882.
- [22] P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433-440.
- [23] S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2000**, 3815-4195.
- [24] (a) I. R. Baxendale, S. V. Ley and C. Piutti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2194-2197. (b) I. R. Baxendale, S. V. Ley, M. Nesi, C. Piutti, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6285-6304.
- [25] A. W. Pilling, J. Boehmer, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5428-5430.
- [26] (a) J. C. Pastre, D. L. Browne and S. V. Ley, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849-8869. (b) S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. M. Myers, C. Battilocchio, R. J. Ingham, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10122-10136. (c) J. Hartwig, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10412-10414.
- [27] (a) P. A. Clarke, S. Santos, W. H. C. Martin, *Green Chem.* **2007**, *9*, 438-440. (b) C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605-3607.
- [28] H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304-1307.
- [29] H. Ishikawa, T. Suzuki, H. Orita, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12616-12626.
- [30] T. Mukaiyama, H. Ishikawa, H. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17789-17800.
- [31] H. Ishikawa, M. Honma, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2824-2827.
- [32] Y. Hayashi, S. Umemiya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3450-3452.
- [33] B. Bradshaw, C. Luque-Corredera, J. Bonjoch, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7099-7102.
- [34] X. Ma, D. R. Gang, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752-772.
- [35] (a) B. Bradshaw, C. Luque-Corredera, J. Bonjoch, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 326-329. (b) B. Bradshaw, C. Luque-Corredera, G. Saborit, C. Catiuela, R. Dorel, C. Bo, J. Bonjoch, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13881-13892.
- [36] G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3196-3209.
- [37] F. Serratos, *Buill. Soc. Cat. Cièn.* **1993**, *14*, 33-46.