

# Reacciones Dominó Aminocatalíticas: una cascada de posibilidades

Silvia Vera, Paolo Melchiorre

**Resumen:** Encontrar maneras rentables y altamente estereoselectivas de reproducir la rica diversidad y la complejidad estructural de las moléculas naturales siempre ha representado un enorme desafío para los químicos sintéticos. El campo emergente de las reacciones aminocatalíticas en cascada ha proporcionado recientemente una nueva estrategia para recrear esqueletos estructurales y la estereoquímica de los compuestos naturales con una alta fidelidad. En esta revisión documentamos cómo esta metodología sintética eficiente y sostenible se está convirtiendo en una herramienta fiable y versátil para la síntesis asimétrica moderna.

**Palabras clave:** catálisis asimétrica; catálisis en cascada; complejidad molecular; organocatálisis; estereoquímica.

**Abstract:** Finding cost-effective and highly stereoselective ways to reproduce the rich structural diversity and complexity of natural molecules has always represented a formidable synthetic challenge for chemists, especially in relation to the study of biologically active compounds. The emerging field of *aminocatalytic cascade reactions* has recently provided a new strategy to recreate the intricate structural scaffold and related complex stereochemistry of natural-like compounds with very high fidelity. In this review we document how this energy-saving and sustainable synthetic strategy is becoming a reliable and versatile tool for modern asymmetric synthesis.

**Keywords:** asymmetric catalysis; cascade catalysis; molecular complexity; organocatalysis; stereochemistry.

## Introducción

*“The ability to create complex molecules in only a few steps has long been the dream of chemists. Nature has been using cascade approaches for billions of years to efficiently construct compounds with different levels of structural complexity”.*<sup>[1]</sup>

La complejidad estructural y la bien definida arquitectura tridimensional de las moléculas naturales están estrechamente relacionadas con su acción específica y sus propiedades biológicas.<sup>[2]</sup> Esto ha sido fuente de inspiración de generaciones de químicos sintéticos para el diseño de nuevas estrategias enantioselectivas capaces de reproducir la rica diversidad estructural y la complejidad estereoquímica inherente a las moléculas naturales. Esta relación simbiótica entre la síntesis de compuestos naturales y el descubrimiento de técnicas asimétricas eficaces es el fundamento de la innovación en la síntesis química.<sup>[3]</sup>

La catálisis enantioselectiva constituye uno de los métodos químicos más eficaces para la obtención de compuestos quirales con alta pureza óptica y de manera económica y benigna para el medio ambiente.<sup>[4]</sup> Recientemente, el potencial de la catálisis asimétrica se ha expandido con la introducción de moléculas orgánicas sencillas quirales que actúan como catalizadores extremadamente eficientes de muchas transformacio-

nes.<sup>[5]</sup> El campo de la organocatálisis<sup>[5]</sup> ha crecido a un ritmo tan extraordinario que ahora es ampliamente aceptado como una de las ramas principales de la síntesis enantioselectiva.

Las reacciones organocatalíticas en cascada constituyen una de las más poderosas estrategias organocatalíticas.<sup>[6]</sup> Esta aproximación bio-inspirada representa un proceso óptimo acorde con el concepto de economía del átomo,<sup>[7]</sup> ya que todos los átomos de los reactivos se encuentran en el producto deseado.<sup>[8]</sup> Además, los procesos asimétricos en cascada permiten un rápido acceso a moléculas quirales complejas con múltiples estereocentros a partir de precursores simples y en una sola operación sintética, evitando la utilización de grupos protectores y el aislamiento de intermedios. En este contexto, las aminas secundarias quirales, probablemente los organocatalizadores más utilizados (aminocatálisis asimétrica), desempeñan un papel fundamental:<sup>[9]</sup> activan tanto aldehídos, mediante la formación de la enamina, como aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, mediante la formación del ión-iminio. La posibilidad de integrar estos

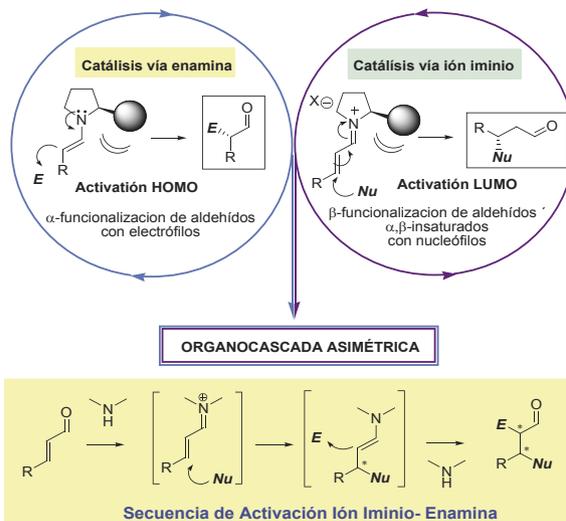



S. Vera<sup>1</sup>      P. Melchiorre<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ICIQ - Institut Català d'Investigació Química  
Av. Països Catalans 16 – 43007 Tarragona

<sup>2</sup> ICREA - Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats Pg.  
Lluís Companys 23 - 08010 Barcelona  
C-e: [pmelchiorre@iciq.es](mailto:pmelchiorre@iciq.es)

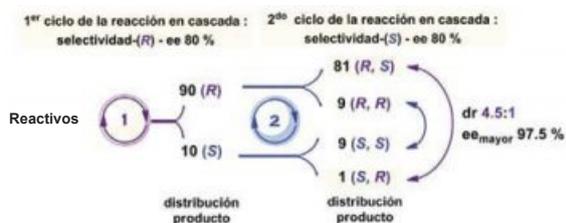
**Recibido: 07/06/2010. Aceptado 14/07/2010**



**Figura 1.** El concepto de la secuencia de activación ión iminio-enamina en procesos dominó; Nu = nucleófilo, E = electrófilo.

modos ortogonales de activación de compuestos carbonílicos (catálisis vía enamina e ión iminio) en secuencias de reacción más elaboradas, hace de las aminas secundarias quirales candidatos ideales para diseñar reacciones catalíticas en cascada (Figura 1).<sup>[6c,10]</sup>

La combinación de múltiples transformaciones asimétricas en una secuencia en cascada permite la creación de múltiples estereocentros en un proceso de una sola etapa. Además, confiere un incremento del exceso enantiomérico del producto final en comparación con las correspondientes transformaciones individuales. El principio de *Horeau* proporciona la base matemática para la racionalización del enriquecimiento enantiomérico observado a lo largo de sucesivos ciclos.<sup>[11]</sup> Como se muestra en el Esquema 1, cálculos sencillos revelan que las secuencias en cascada pueden proporcionar el diastereómero mayoritario con exquisitos niveles de enantiocontrol a pesar de la combinación de ciclos catalíticos que puedan ser sólo moderadamente selectivos (por ejemplo, 80% ee + 80% ee = 97.5% ee)



**Esquema 1.** Explicación esquemática del principio de *Horeau* y del enriquecimiento enantiomérico del producto mediante reacciones en cascada.

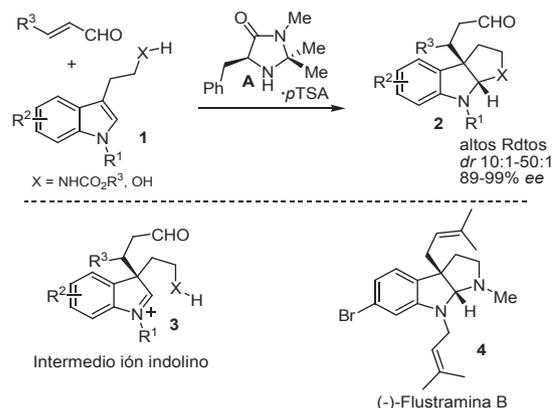
En esta revisión se discutirán los esfuerzos recientes en el descubrimiento de nuevas estrategias y principios para lograr una gran complejidad estereoquímica y estructural utilizando para ello reacciones aminocatalíticas en cascada.

## Reacciones dominó con aldehídos catalizadas por aminas secundarias quirales

Un primer ejemplo del potencial de las reacciones dominó catalizadas por aminas secundarias quirales para acceder a importantes moléculas inspiradas en la naturaleza, fue descrito en el año 2004 por el grupo de MacMillan.<sup>[12]</sup>

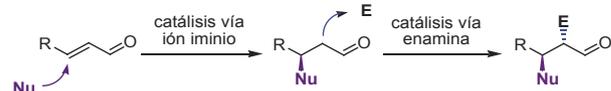
En primer lugar, el indol nucleofílico **1** ataca al ión iminio quiral formado mediante la condensación del catalizador de tipo imidazolidinona **A**<sup>[13]</sup> con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 2). A la formación altamente enantioselectiva de un estereocentro cuaternario le sigue la captura del ión indolinio intermedio **3** mediante el grupo vecinal (alcohol o carbamato aminoprotegido); es esencial para la aplicación de esta estrategia la imposibilidad del intermedio **3**, que contiene el carbono cuaternario, de someterse a rearomatización por medio de la pérdida de protones, en contraste con el clásico mecanismo de adición de tipo Friedel-Crafts de 3-H indol. Las pirroloindolininas **2** son sintetizadas con elevada pureza diastereomérica y enantiomérica en una sencilla y única operación. Esta aproximación puede abrir una vía rápida para la síntesis de análogos de compuestos naturales: por ejemplo, la (-)-Flustramina **4** ha sido sinteti-

zada a partir del producto de la reacción organocatalítica en tan sólo cinco etapas.



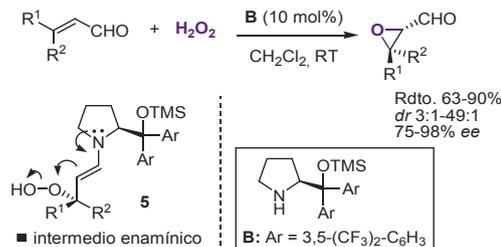
**Esquema 2.** Proceso dominó de adición conjugada-ciclación mediante catálisis vía ión iminio. Solamente la primera etapa de este proceso procede bajo activación aminocatalítica.

El siguiente y fundamental paso hacia el desarrollo de procesos dominó aminocatalíticos más elaborados se realizó integrando la activación ión iminio y enamina en una única secuencia de reacción.<sup>[10]</sup> Esta estrategia generalmente es iniciada para la adición conjugada de un nucleófilo a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados seguido de la  $\alpha$ -funcionalización de los aldehídos saturados resultantes (Figura 2). En esta secuencia bien definida, el catalizador tiene un papel activo en ambas etapas, inicialmente formando la especie electrófila ión iminio y después el intermedio enamínico rico en electrones.



**Figura 2.** Reacción dominó ión iminio-enamina con aldehídos; Nu = nucleófilo, E = electrófilo.

En el año 2005, Jørgensen y colaboradores demostraron que el diarilprolinol silil éter **B** puede catalizar la epoxidación directa de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados bajo condiciones suaves (Esquema 3).<sup>[14]</sup> El catalizador de esta reacción tándem es uno de los más versátiles y utilizados en catálisis con aminas secundarias quirales, ya que permite una funcionalización altamente estereoselectiva de aldehídos mediante la utilización de diferentes modos de activación aminocatalíticos.<sup>[15]</sup>

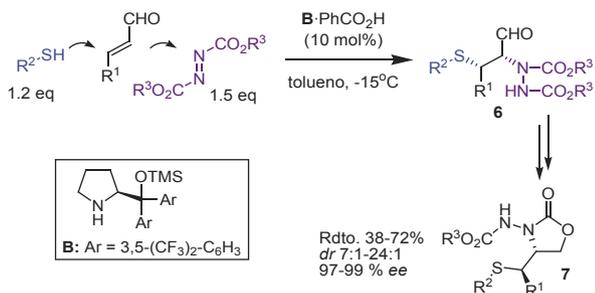


**Esquema 3.** Reacción de epoxidación organocatalítica. El segundo ciclo de la cascada es una reacción intramolecular.

La epoxidación utiliza como oxidante simplemente el peróxido de hidrógeno (35% en agua) generando los correpondientes epóxidos con muy buenos rendimientos y un excelente diastereo- y enantiocontrol. El mecanismo implica primero la activación vía ión iminio del aldehído insaturado y la adición nucleofílica del peróxido de hidrógeno. Seguidamente el intermedio enamínico formado **5** ataca al átomo electrofílico del peróxido en un proceso *intramolecular*, cerrando así el anillo de tres miembros. Este ejemplo demuestra claramente el potencial sintético de las reacciones en cascada, proporcionando un fácil acceso a unidades estructurales de gran valor.

El siguiente hito en el desarrollo de reacciones organocatalíticas en cascada fue una reacción tándem catalizada por una amina quiral y que combina dos etapas de formación de enlaces *intermoleculares* y estereoselectivas. Este descubrimiento se hizo en el año 2005 por dos grupos de investigación de vanguardia, los grupos de Jørgensen y de MacMillan. Éste es un aspecto común en aminocatalisis asimétrica, ya que un gran número de conceptos clave, que han abierto nuevas oportunidades de síntesis que se consideraban sólo unos años antes inaccesibles, se han desarrollado de forma independiente (y casi simultánea) por diferentes grupos de investigación. Esto explica la enorme competición científica que ha guiado a la aminocatálisis asimétrica hacia excelentes niveles de desarrollo e innovación.<sup>[16]</sup>

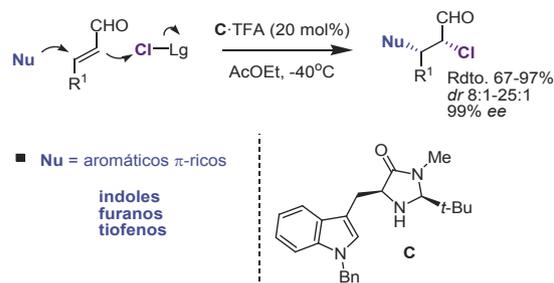
Jørgensen y colaboradores han combinado la adición organocatalítica de tioles a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con la reacción de  $\alpha$ -aminación (Esquema 4).<sup>[17]</sup> El catalizador de esta reacción tándem es nuevamente el versátil diarilprolinol silil éter **B**. Los productos **6** se reducen y ciclan en un proceso *one-pot* para formar los complejos aductos **7** (con dos estereocentros adyacentes) con buenos rendimientos y excelente estereoselectividad (Esquema 4).



**Esquema 4.** Reacción dominó organocatalítica con enales: cascada sulfa-Michael/aminación. Ambas etapas aminocatalíticas son reacciones intermoleculares.

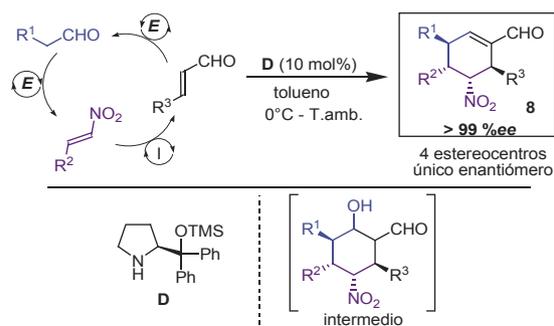
El grupo de MacMillan ha utilizado una variación de su imidazolidinona quiral **A** (catalizador **C**) para combinar las adiciones conjugadas enantioselectivas de diversos nucleófilos con la  $\alpha$ -cloración (Esquema 5).<sup>[18]</sup>

De acuerdo con el principio de *Horeau* previamente comentado,<sup>[11]</sup> la interacción entre el catalizador quiral y los intermedios quirales resultantes de la primera adición conjugada induce un notable enriquecimiento enantiomérico en la etapa final vía enamina. Esto proporciona un acceso rápido a productos de dos estereocentros con excesos enantioméricos generalmente superiores al 99% para el diastereoisómero *syn* (ver esquemas 4 y 5).



**Esquema 5.** Reacción dominó organocatalítica con enales: estrategia de aril-cloración. Ambos pasos aminocatalíticos son reacciones intermoleculares.

Enders y colaboradores han encontrado el éxito en una tarea sintéticamente aún más ambiciosa controlando la formación de cuatro estereocentros mediante una reacción dominó triple basada en una activación secuencial enamina – ión iminio – enamina (Esquema 6).<sup>[19]</sup> En la primera etapa el catalizador **D** controla la adición de Michael de aldehídos alifáticos a nitroestirenos. En la segunda etapa la amina quiral cataliza la adición conjugada del nitroalcano intermedio a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. El último paso es una reacción aldólica, en la que el aldehído menos impedido actúa como nucleófilo, seguido de la eliminación de agua. Los productos **8** altamente funcionalizados se obtienen de forma esencialmente enantiopura en una simple operación única.<sup>[19a]</sup>



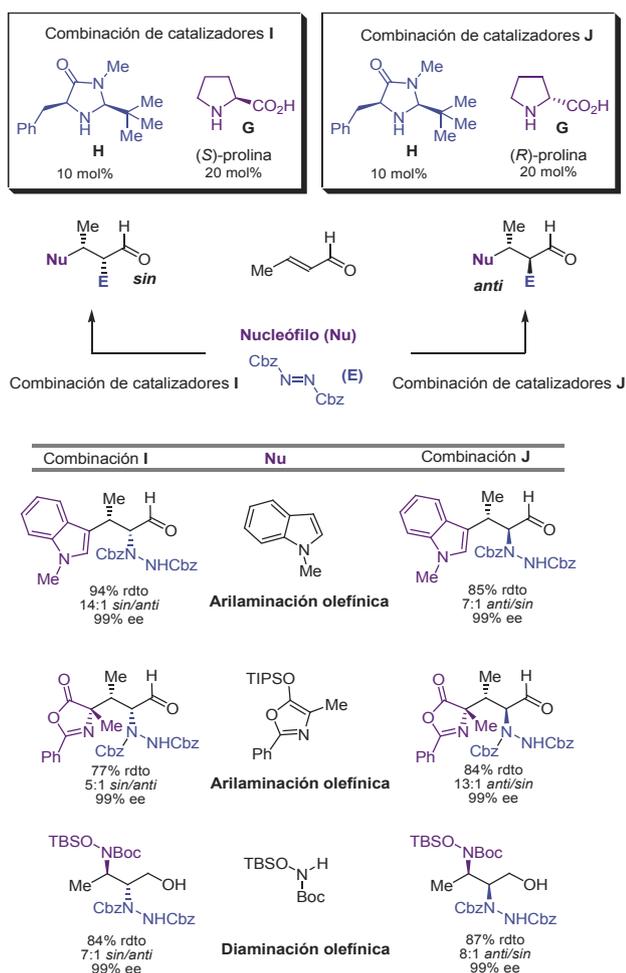
**Esquema 6.** Triple cascada aminocatalítica enamina – ión iminio – enamina; E = catálisis vía enamina, I = catálisis vía ión iminio.

La triple cascada de Enders y colaboradores representa el ejemplo más espectacular del potencial de las reacciones organocatalíticas en cascada en presencia de aminas secundarias para alcanzar la complejidad estereoquímica y molecular en síntesis química. Este trabajo ha proporcionado a la comunidad química un terreno para la invención de nuevas reacciones.<sup>[20]</sup> Muchos grupos de investigación se han centrado en el diseño de reacciones asimétricas organocatalíticas en cascada para ensamblar estructuras cíclicas funcionalizadas que podrían representar un buen punto de partida para la síntesis de moléculas naturales o compuestos biológicamente activos.<sup>[21]</sup> Por otra parte, las intensas investigaciones sobre las reacciones dominó catalizadas por aminas secundarias han impulsado el desarrollo de técnicas muy innovadoras para alcanzar objetivos aún más ambiciosos. Un ejemplo ilustrativo se discutirá en la próxima sección.



la prolina proporciona un sistema catalítico dual que satisface completamente los requisitos de quimioselectividad para la catálisis ciclo-específica (es decir, **H** es el responsable exclusivo de la activación vía ión iminio, y la prolina **G** asume la exclusiva activación bifuncional vía enamina).

Esta estrategia ha sido explotada con éxito para diseñar novedosas transformaciones. En el Esquema 8 se muestran ejemplos ilustrativos. El crotonaldehído se ha utilizado como enal, en combinación con el dibencilazodicarboxilato, dos combinaciones independientes de la prolina **G** y la imidazolidinona **H** (combinaciones **I** y **J**), y una serie de nucleófilos que se sabe son reactivos frente a sustratos activados vía ión iminio. Las correspondientes secuencias de arilaminación, alquilaminación y diaminación de olefinas utilizando la combinación de catalizadores **I**, generan productos con dos centros estereogénicos adyacentes en una relación *sin*, con alto rendimiento y perfecto enantiocontrol. Utilizando el otro enantiómero de la prolina, y manteniendo el isómero de la imidazolidinona (tal como se realizó con la combinación **J**) se produce la reversión completa del diastereocontrol para generar los productos *anti* de la reacción en cascada.



**Esquema 8.** Catalizador ciclo-específico diseñado aprovechando los perfiles ortogonales de reactividad: acceso a la matriz completa de todos los posibles productos estereoisoméricos de la reacción organocatalítica en cascada.

Las investigaciones sobre la catálisis aminocatalítica en cascada han alcanzado tal nivel de sofisticación que el acceso directo a todos (o casi todos) los estereoisómeros posibles parecen factibles. Los estudios sobre la catálisis ciclo-específica revelan cómo la innovación y la invención son el principal motor para aumentar la eficiencia de la síntesis química.

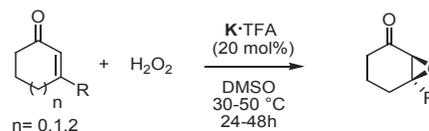
## Reacciones dominó con cetonas catalizadas por aminas quirales primarias

Los recientes avances logrados en el campo de la catálisis promovida por aminas secundarias quirales han establecido las condiciones para el desarrollo de reacciones organocatalíticas en cascada basadas en la activación selectiva de aldehídos. En comparación, se ha logrado menor progreso en las correspondientes transformaciones de cetonas. Esto es debido a las dificultades inherentes para generar los congestionados intermedios catalíticos covalentes usando aminas secundarias. La utilización de derivados de aminas primarias quirales ofrece la única posibilidad de participar en procesos con compuestos estéricamente congestionados gracias a la reducción de los impedimentos estéricos.<sup>[30]</sup>



**Figura 4.** Catalizadores privilegiados de tipo amina primaria quiral: alcaloides 9-amino(9-deoxi)epi cinchona.

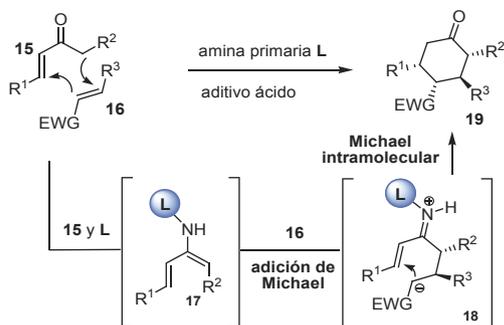
En particular, nuestro laboratorio y otros, de manera independiente, han introducido recientemente los alcaloides 9-amino (9-desoxi)epi cinchona **K** y **L** (Figura 4), aminas primarias quirales fácilmente accesibles a partir de fuentes naturales, como catalizadores generales y eficaces para la  $\alpha,\beta$  funcionalización asimétrica de cetonas.<sup>[31]</sup> La primera demostración de la capacidad de este tipo de catalizadores para combinar los modos ortogonales aminocatalíticos (activaciones vía ión iminio y enamina) en un único mecanismo, fue descrito por List en una reacción en cascada utilizando cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.<sup>[32]</sup> El alcaloide 9-amino cinchona **K** y el ácido trifluoroacético (TFA) forman una sal de amonio capaz de catalizar la epoxidación asimétrica de diferentes ciclohexenonas siguiendo una secuencia de activación ión iminio-enamina. Los epóxidos quirales resultantes se obtienen con buen rendimiento y con una excelente enantioselectividad (Esquema 9).<sup>[32]</sup>



**Esquema 9.** Epoxidación organocatalítica de enonas cíclicas siguiendo una secuencia ión iminio-enamina.

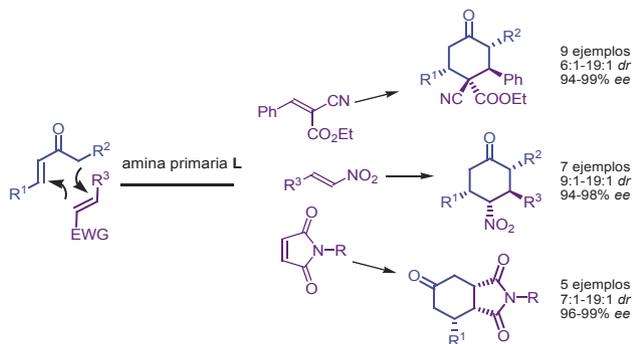
Recientemente, hemos establecido los alcaloides 9-amino (9-desoxi)epi cinchona como una alternativa válida para el diseño de nuevas reacciones organocatalíticas en cascada

con enonas. Un punto clave de nuestra estrategia ha sido la identificación de un compuesto apropiado **16**, capaz de actuar primeramente como un aceptor de Michael, interceptando el intermedio nucleofílico dienamina **17** generado in situ por la condensación del catalizador **L** con la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **15** (Figura 5).<sup>[33]</sup> El nucleófilo resultante **18** debe a continuación tomar parte en una adición conjugada intramolecular vía ión iminio dando lugar al derivado **19**. En particular, esta reacción en cascada utiliza una secuencia opuesta respecto a la reacción de epoxidación comentada en el Esquema 9, ya que las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas son activadas hacia la secuencia tándem bien definida de tipo enamina - ión iminio.



**Figura 5.** Reacciones en organocascada con enonas promovidas por la amina primaria **L**: activación enamina-ión iminio para una secuencia doble de Michael.

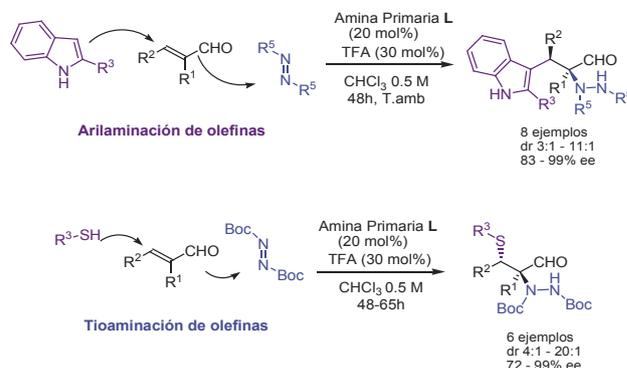
Esta secuencia de doble adición Michael<sup>[33]</sup> puede ser aplicada a una serie de compuestos electrofílicos de tipo **16**. Además, proporciona una aproximación complementaria a la venerable reacción de Diels-Alder para la síntesis en un solo paso de estructuras complejas de tipo ciclohexano de tres o cuatro centros estereogénicos, con excelente pureza óptica (Esquema 10).<sup>[34]</sup>



**Esquema 10.** Reacción en organocascada con enonas promovidas por aminas quirales primarias **L**: combinaciones con cianocinamatos, nitroalquenos, y maleimidas.

La versatilidad de los alcaloides 9-amino (9-desoxi)*epi cinchona* ha sido también esencial para resolver la problemática asociada con la activación aminocatalítica de los enales  $\alpha,\beta$ -disustituidos.<sup>[35]</sup> En particular, la funcionalización de esta clase de compuestos representa un difícil objetivo para la aminocatalisis asimétrica,<sup>[36]</sup> dado que no está disponible una estrategia alternativa catalizada por metales.<sup>[37]</sup>

El catalizador quiral de tipo amina **L** proporciona una solución eficaz a esta cuestión, activando enales  $\alpha,\beta$ -disustituidos hacia una secuencia tándem bien definida del tipo ión iminio-enamina. En concreto, hemos desarrollado reacciones organocatalíticas en cascada<sup>[35]</sup> que combinan dos pasos intermoleculares y estereoselectivos, basados en una secuencia de adición de Michael-aminación. Las reacciones de arilaminación y tioaminación de olefinas permiten el acceso directo a valiosos precursores de  $\alpha$ -aminoácidos que poseen dos centros estereogénicos adyacentes, uno de los cuales es cuaternario, con pureza óptica muy elevada (Esquema 11).



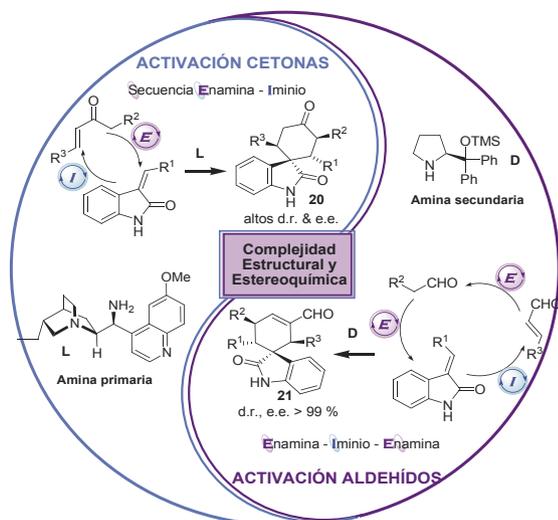
**Esquema 11.** Reacciones organocatalíticas en cascada con aldehídos  $\alpha$ -ramificados  $\alpha,\beta$ -insaturados: estrategia Friedel-Crafts/aminación y estrategia sulfa-Michael/aminación.

## Alta complejidad en un simple paso

Un reto para las ciencias químicas es la identificación de nuevas estrategias sintéticas que permitan el acceso rápido y estereocontrolado a productos inspirados en compuestos naturales.<sup>[38]</sup> A pesar de los beneficios inherentes a la organocatálisis en cascada, su aplicación en la síntesis de moléculas estereoquímicamente y estructuralmente complejas continúa siendo un área poco explotada.<sup>[21,39]</sup>

Recientemente hemos desarrollado distintas reacciones en cascada<sup>[40]</sup> para la construcción de estructuras espirocíclicas y la generación de centros cuaternarios, objetivo complicado en síntesis orgánica.<sup>[41]</sup> Más concretamente, se utilizan dos aminocatalizadores quirales para la activación de diferentes compuestos carbonílicos: la amina secundaria quiral **D** para activar los aldehídos mientras el catalizador **L** se emplea para iniciar reacciones dominó con enonas (Figura 6).

Ambos procesos (que se asemejan a las estrategias representadas en el Esquema 6 y Figura 5) llevan a la síntesis en un sólo paso de los espirooxindoles **20** y **21** con tres o cuatro átomos de carbono estereogénicos y con extraordinario nivel de estereocontrol (Figura 6).<sup>[40]</sup> Los núcleos de tipo oxindol están presentes en una serie de productos naturales, así como en compuestos medicinales.<sup>[42]</sup> Sin embargo, su síntesis estereocontrolada, en particular la creación de un estereocentro espiro-cuaternario, plantea un gran problema sintético. Sólo unas pocas transformaciones asimétricas, como los procesos de cicloadiición<sup>[43]</sup> o la reacción de Heck intramolecular,<sup>[44]</sup> son adecuadas para lograr este difícil objetivo. Los enfoques complementarios descritos muestran el potencial de la organocatálisis en cascada para hacer frente a importantes problemas sintéticos utilizando diferentes tácticas.



**Figura 6.** Estrategias complementarias de organocatálisis en cascada en la obtención de estructuras moleculares complejas. La amina quiral primaria **L** activa selectivamente las cetonas hacia una reacción tándem que sigue la secuencia de activación enamina-ión iminio. La amina secundaria **D** promueve la reacción en cascada mediante la activación enamina – íon iminio – enamina de los aldehídos.

## Conclusiones

Las intensas investigaciones sobre las reacciones aminocatalíticas en cascada han impulsado el desarrollo de técnicas innovadoras que pueden ser ya consideradas como uno de los instrumentos más fiables y versátiles de la síntesis asimétrica moderna. Creemos que el potencial de la organocatálisis en cascada puede ser extendido a los objetivos más difíciles en síntesis, proporcionando una estrategia acorde al concepto de economía del átomo y benigna para el medio ambiente en la preparación de moléculas quirales complejas.

A más largo plazo, la organocatálisis en cascada podría convertirse en el punto de partida sintético ideal para la creación de una base de datos que incluya moléculas enantiopuras, complejas y quirales con características de productos naturales que aumentan la probabilidad de éxito en la identificación de estructuras farmacológicas viables. Esto puede permitir a la (organo)catálisis asimétrica impactar en la ciencia y en la sociedad tal y como muchos químicos creen posible.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación Institut Català d'Investigació Química (ICIQ), Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA) y por el Ministerio de Educación y Ciencia (Consolider Ingenio 2010 - CSD2006-0003). Un especial agradecimiento al Dr. Rubén Martín y Dra. Antonia Mielgo por las útiles sugerencias.

## Referencias

1. L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis* Wiley-VCH, Weinheim, (2006).

- a) M. Eichelbaum, B. Testa, A. Somogyi, Eds. *Stereochemical aspects of drug action and disposition*, Springer, (2003). Muchos fármacos utilizados actualmente son productos naturales o derivados de productos naturales, ver: b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- a) J. T. Mohr, M. R. Krout, B. M. Stoltz, *Nature* **2008**, *455*, 323–332. b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11929–11936.
- R. Noyori, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 5–6.
- La organocatálisis es la utilización de moléculas quirales orgánicas de bajo peso molecular como catalizadores de reacciones asimétricas. Para revisiones recientes, véase: a) E. Marqués-López, R. P. Herrera, *An. Quím.* **2009**, *105*, 5–12. b) J. Alemán, S. Cabrera, *An. Quím.* **2009**, *105*, 189–197. c) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308. Para libros, véase: d) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*; VCH: Weinheim, Germany, **2004**; e) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- a) E. J. Sorensen, H. M. L. Davies (Eds), Edición especial sobre: Formación Rápida de la Complejidad Molecular en Síntesis Orgánica. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2969–3276. b) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581. c) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477–1489. d) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186.
- B. M. Trost, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- I. S. Young, P. S. Baran, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193–205.
- Para revisiones recientes sobre aminocatálisis, ver: a) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730–1734. b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171. c) C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47. d) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037–2046.
- B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824.
- J. P. Vigneron, M. Dhaenens, A. Horeau, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1055–1059.
- J. F. Austin, S. G. Kim, C. J. Sinz, W. J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482–5487.
- a) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875. b) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.
- M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965.
- Para la primera aplicación de este tipo de catalizador, ver: a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797. b) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212. Para revisiones recientes en la aplicabilidad y eficiencia de los catalizadores derivados del TMS-diarilprolinol, ver: c) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876–7880; d) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922–948 y sus referencias.
- a) P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360–1363. b) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- M. Marigo, T. Schulte, J. Franzen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711.
- Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.
- a) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863. Ver también: b) D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Runsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467–469.
- Para una reacción dominó triple íon iminio – íon iminio – enamina, ver: A. Carlone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101–1104.

21. C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167–178.
22. a) B. Helms, S. J. Guillaudeu, Y. Xie, M. McMurdo, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *44*, 6384–6387. Para una referencia líder sobre el medio de aislamiento: b) B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7620–7629.
23. Y. Chi, S. T. Scroggins, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6322–6323.
24. La selectividad inducida con el aislamiento combina perfectamente con los comportamientos intrínsecos de los catalizadores: la amina **E** es adecuada para la reacción de Friedel-Crafts bajo la activación ión iminio, mientras el catalizador **D** es activo para la catálisis vía enamina, ver: a) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173. b) T. J. Peelen, Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598–11599.
25. B. Simmons, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349–4353.
26. Los estudios iniciales del grupo de MacMillan en catálisis ciclo-específica se han recogido en la Ref. 18. Se emplea una combinación de dos catalizadores quirales de tipo imidazolidinona, un sistema eficaz para hidrohlogenaciones de olefinas y que requiere la adición del segundo catalizador junto con el reactivo electrofílico, después del final de la primera etapa catalítica. En otras palabras, los dos catalizadores ciclo-específicos eran incompatibles.
27. Para revisiones de catálisis vía ión iminio con catalizadores de tipo imidazolidinona: G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
28. a) I. K. Mangion, A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722–6724. b) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108–4109.
29. a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590. b) H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 529–532. c) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904–1905.
30. Para revisiones recientes sobre catálisis con aminas quirales primarias, ver: L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.*, **2009**, 1807–1821.
31. Para revisiones recientes, ver: a) G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett* **2008**, 1759–1771; b) Y.-C. Chen, *Synlett* **2008**, 1919–1930. Para ejemplos significativos: c) J.-W. Xie, W. Chen, R. Li, M. Zeng, W. Du, L. Yue, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389–392; d) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaoli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403–1405.
32. X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6070–6071.
33. L.-Y. Wu, G. Bencivenni, M. Mancinelli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7196–7199.
34. En 2002, Barbas y colaboradores usaron una transformación similar para demostrar la capacidad de los aminocatalizadores secundarios quirales para activar enonas lineales en un proceso de Diels-Alder: a) R. Thayumanavan, B. Dhevalapally, K. Sakthivel, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3817–3820. b) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237.
35. P. Galzerano, F. Pesciaoli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7892–7894.
36. Para aminas secundarias quirales que producen estereoselectividades moderadas en la activación de 1-cicloalqueno-1-carboxaldehidos, ver: D. H. King, Z. Meng, D. Denhart, R. Mattson, R. Kimura, D. Wu, Q. Gao, J. E. Macor, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3437–3440.
37. La activación mediante ácidos de Lewis quirales de compuestos  $\alpha$ -ramificados insaturados se basa generalmente en el uso de compuestos carbonílicos quelantes bidentados. Ver por ejemplo: M. P. Sibi, J. Coulomb, L. M. Stanley, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9913–9915.
38. K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3224–3242.
39. Para revisiones recientes, ver: R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600. Para un excelente ejemplo de aminocatálisis en cascada aplicada en la síntesis de una molécula natural, ver Ref [25].
40. G. Bencivenni, L.-Y. Wu, A. Mazzanti, B. Giannichi, F. Pesciaoli, M.-P. Song, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200–7203.
41. J. Christoffers, A. Baro, Eds. *Quaternary stereocenters. Challenges and solutions in organic synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
42. a) S. Kotha, A. C. Deb, K. Lahiri, E. Manivannan, *Synthesis* **2009**, *2*, 165–193, y sus referencias. b) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748–8758.
43. a) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667. Para la aplicación en la síntesis de (+) y (-) espirotriptostatina B, ver: b) P. R. Sebahar, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666–5667. Ver también: c) B. M. Trost, N. Cramer, H. Bernsmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3086–3087.
44. a) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963. b) A. Madin, C. J. O'Donnell, T. Oh, D. W. Old, L. E. Overman, M. J. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18054–18065.

