
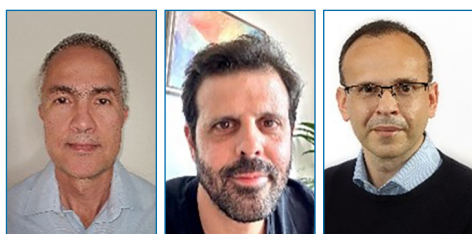


Síntesis de éteres cíclicos naturales

Juan M. Betancort, Romen Carrillo, David Díaz Díaz,
Celina García, Tomás Martín, Juan I. Padrón, José M. Padrón,
Miguel Á. Ramírez y Víctor S. Martín 

INVESTIGACIÓN QUÍMICA



J. M. Betancort^{a,1}

R. Carrillo^{a,b}

D. Díaz Díaz^a



C. García^a

T. Martín^{a,b}

J. I. Padrón^{a,b}



J. M. Padrón^a

M. A. Ramírez^a

V. S. Martín^a

^aInstituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González
Universidad de La Laguna

Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38206 La Laguna, Tenerife

^b Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, CSIC

Avda. Astrofísico Francisco Sánchez, 3, 38206 La Laguna, Tenerife

C-e: vmartin@ull.es

Recibido: 18/07/2023

Aceptado: 08/09/2023

ORCID: 0000-0003-0300-9636

Resumen: Se presenta un resumen de algunos métodos utilizados en la síntesis de productos naturales bioactivos de origen marino. El artículo se estructura acorde al orden en que son introducidos los enlaces más importantes en los heterociclos oxigenados. Se discute asimismo la similitud de algunos métodos sintéticos utilizados con los usados por los organismos vivos productores.

Palabras clave: Síntesis enantioselectiva, productos naturales, éteres cíclicos, estereoquímica, metales, catálisis.

Abstract: A summary of some methods used in the synthesis of bioactive natural products of marine origin is presented. The article is structured according to the order in which the most important bonds in the oxygenated heterocycles are introduced. The similarity of some synthetic methods used with those used by living organism producers is also discussed.

Keywords: Enantioselective synthesis, natural products, cyclic ethers, stereochemistry, metals, catalysis.

Introducción

El espacio químico es extraordinariamente grande y puede considerarse como algo análogo al universo cosmológico en su inmensidad.² Cálculos aproximados concluyen que un subconjunto de moléculas que contienen hasta 30 átomos de C, N, O y S puede tener más de 10⁶⁰ miembros.³ Ante esa inmensidad ¿cómo encontrar moléculas químicas de interés? Obviamente, lo primera cuestión a definir es ¿para qué las queremos? De las moléculas útiles para el desarrollo humano caben destacar aquellas que tienen alguna actividad biológica en los seres vivos. Típicamente las moléculas de la vida se dividen entre metabolitos primarios y secundarios. Se consideran metabolitos primarios los que están directamente relacionados en el crecimiento normal, desarrollo y reproducción. Los secundarios, también llamados metabolitos especializados, productos secundarios o productos naturales, son compuestos orgánicos, resultado de procesos evolutivos, producidos por cualquier forma de vida (p.ej. bacterias, hongos, animales o plantas) usados para producir una ventaja selectiva, en beneficio del organismo productor, al aumentar su capacidad de supervivencia o fecundidad.^{4,5} Los humanos hemos encontrado en el espacio químico de los productos naturales una fuente extraordinaria de sustancias bioactivas.⁶ De hecho, más del 50% de los fármacos disponibles en el mercado son productos naturales, semisintéticos o sintéticos basados en sus farmacóforos.⁷

Los éteres cíclicos saturados polifuncionalizados son la principal característica estructural de una amplia gama de productos naturales biológicamente activos, incluidos los antibióticos polietéricos,⁸ las toxinas marinas en escalera,⁹ las acetogeninas anonáceas¹⁰ y los lauroxanos.¹¹ La actividad biológica de estas moléculas tiene su origen, fundamentalmente, en la presencia de oxígenos y una peculiar distribución espacial. Como ejemplos bien establecidos, los antibióticos ionóforos como la monensina (**1**) que complejan los cationes metálicos y los transportan a través de las membranas celulares lipídicas alterando su distribución.¹² La brevetoxina B (**2**), un ejemplo de toxina marina tipo escalera, ejerce su acción biológica anclándose a los canales de sodio de las neuronas manteniéndolos abiertos y causando la despolarización de la membrana celular (Figura 1).¹³

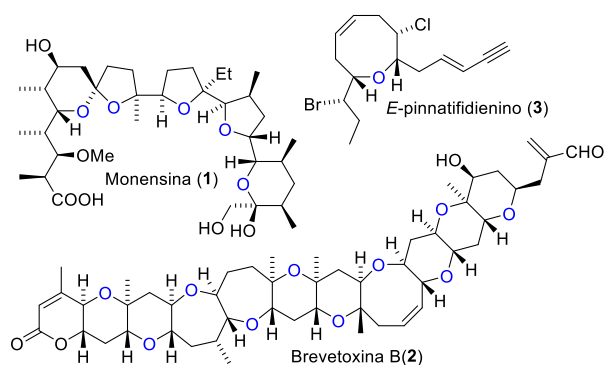


Figura 1. Ejemplos representativos de éteres cíclicos de origen natural

En nuestro grupo de investigación hemos centrado nuestra actividad en la síntesis de éteres cíclicos naturales, fundamentalmente de origen marino, extendiéndose a sistemas estructuralmente relacionados con propiedades novedosas. Para ello hemos explorado diversas aproximaciones que podemos resumir acorde a la prioridad dada a la formación de enlaces (Figura 2).

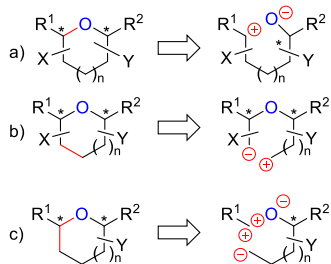


Figura 2. Aproximaciones posibles para la síntesis de éteres cíclicos. a) Ataque nucleofílico de un oxígeno a un carbono electrofílico. b) Formación de un enlace C-C en un éter lineal ramificado. c) Construcción simultánea de los enlaces C-C y C-O del heterociclo oxigenado

Formación de enlaces carbono-oxígeno

Esta aproximación está inspirada en la biogénesis de los heterociclos. Las unidades de éteres cíclicos se biosintetizan, esencialmente, siguiendo dos aproximaciones generales (Figura 3): a) por una policiclación en cascada de un sistema de poli-epóxidos,¹⁴ o b) por ataque de un hidroxilo a un carbono electrofílico usualmente generado a partir de un doble enlace.¹⁵

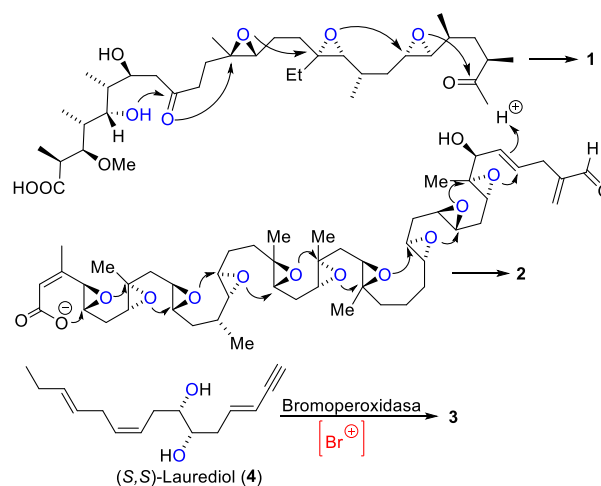


Figura 3. Biosíntesis de éteres cíclicos: a) ciclación de poli-epóxidos (**1**) y (**2**) y b) activación de un doble enlace por un ión bromonio con posterior ataque de un alcohol (**3**)

La aplicación de estas propuestas biogenéticas nos ha permitido la síntesis enantioselectiva de una serie de éteres cíclicos bioactivos de origen marino. Considerando la tendencia natural de apertura intramolecular *exo* de un 4,5-epoxi alcohol o sistemas relacionados, es posible el control estereoquímico en la formación de los núcleos de tetrahydrofuran de estos metabolitos. Es necesaria, sin embargo, la síntesis previa de los precursores lineales con los hidroxilos nucleofílicos convenientemente localizados y ajustada su configuración. Para seguir un perfil biomimético comenzamos con la síntesis de los lauredioles (**4**), precursores de los lauroxanos y aislados ambos de algas del género *Laurencia*. Dada la presencia de un diol (*R,R* o *S,S*), la introducción del mismo se realizó a través de una reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless sobre una éster β,γ -insaturado **5**. Con este sistema, conseguimos de manera simultánea, la introducción de la estereoquímica correcta y la diferenciación de los alcoholes necesaria para la funcionalización de la cadena (Figura 4).¹⁶

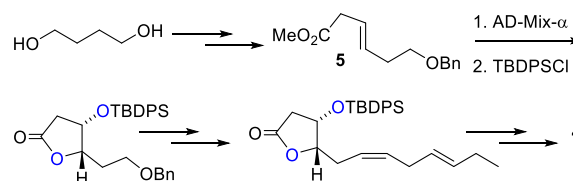


Figura 4. Síntesis enantioselectiva de los lauredioles (**4**), precursores de los lauroxanos

La aplicación del concepto biogenético a los dioles naturales, u otros productos relacionados, nos permitió acceder directamente a los éteres cíclicos naturales o intermedios avanzados con las características estructurales adecuadas (Figura 5).¹⁷

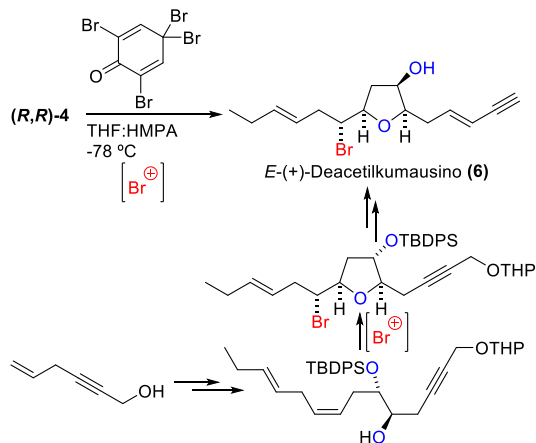


Figura 5. Síntesis biomimética del *E*-(+)-deacetilkumausino (**6**) como ejemplo de lauroxano con anillo de tetrahidrofurano

La aproximación biogenética basada en la policlación de poliepóxidos resulta atractiva dada su efectividad para construir, en pocas etapas, las unidades cíclicas con la estereoquímica adecuada. Su aplicación, sin embargo, conlleva problemas importantes a resolver tales como la propia construcción del sistema de epóxidos y, sobre todo, el orden de activación de los epóxidos en el proceso de ciclación. Estas circunstancias se aprecian claramente en la síntesis del C19-dihidroxi tetrahidrofurano **7**.¹⁸ La aproximación biogenética implica la síntesis estereocontrolada de epóxidos derivados de olefinas-*Z* que, en términos generales, no ocurre con buenos niveles de selección. Asimismo, asegurar la regioselectión de la apertura nucleofílica de los epóxidos es prácticamente inalcanzable dada la similitud del entorno de los anillos. La utilización de un 2,3-epoxi alcohol **8** derivado de una olefina *E* nos permitió, en un solo paso, formar el anillo de tetrahidrofurano (THF) deseado con la estereoquímica correcta en el cierre. Además, la utilización de dos reacciones enantioselectivas en la síntesis permite conseguir una alta pureza enantiomérica en el producto final (Figura 6).¹⁹

El teurileno (**9**) es un derivado del escualeno aislado de *Laurencia obtusa* que, a pesar de poseer ocho centros estereogénicos y tres anillos de THF en su estructura, tiene una simetría meso (C_2) siendo, en consecuencia, un compuesto aquiral.²⁰ Su biosíntesis implica un proceso de ciclación en cascada de un sistema de cuatro epóxidos generados a partir del escualeno (Figura 7). Esencial en el proceso de ciclación es el orden de eventos con los que ocurre la activación y el ataque nucleofílico intramolecular. En consecuencia, el reto de su síntesis radica en la construcción del sistema de epóxidos con la estereoquímica correcta y la adecuada activación en un punto concreto de la molécula.

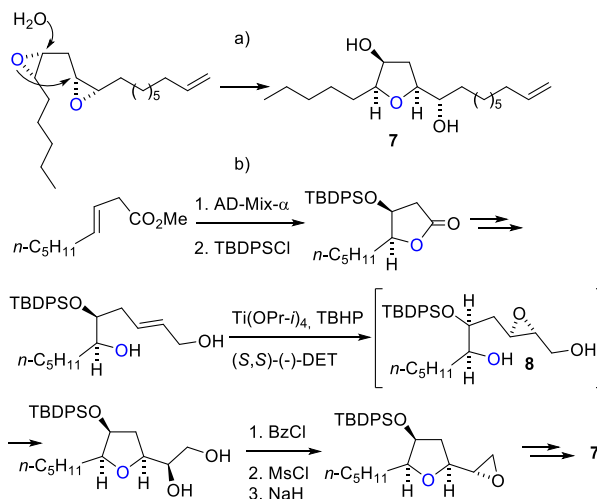


Figura 6. a) Origen biogenético de C19-dihidroxi tetrahidrofuranos. b) Síntesis enantioselectiva de **7**

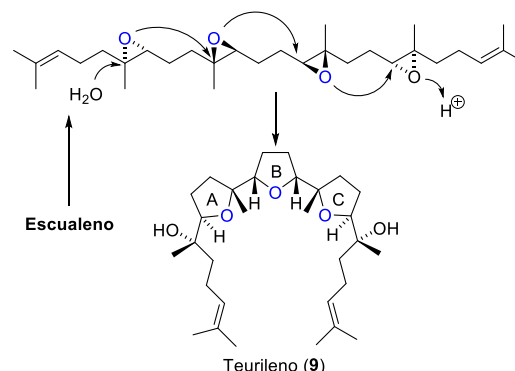


Figura 7. Biosíntesis del teurileno (**9**) a partir del escualeno

Para la activación específica en una posición de la cadena, y otras reacciones que discutiremos más adelante, hicimos uso de la denominada reacción de Nicholas.²¹ Este es un proceso mediante el cual un enlace C-O, ubicado en posición propargílica en un complejo $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -alquino, genera un carbocatión estable tras un tratamiento ácido. Este catión se puede atrapar con una amplia gama de nucleófilos, constituyendo el proceso una reacción de sustitución nucleofílica en dicha posición. Conviene indicar que los complejos de cobalto se preparan fácilmente por simple mezcla del acetileno precursor y el complejo comercial $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (Figura 8).

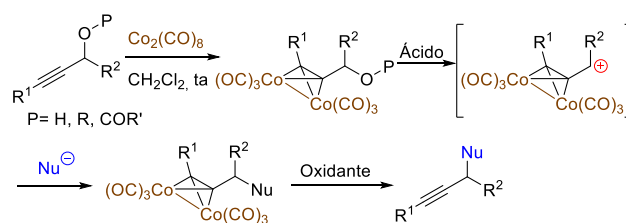


Figura 8. Reacción de Nicholas

Para la síntesis del teurileno (**9**) pensamos que una manera de emular la activación en una posición específica, en una ciclación de poliepóxidos, podría ser la generación de un carbocatión mediante la metodología de Nicholas.²¹

La construcción necesaria del sistema de epóxidos **11** se llevó a cabo combinando la reacción de epoxidación asimétrica (EA) de Katsuki-Sharpless²² en un alcohol alílico-*E* primario **10** y la de Shi²³ en el resto de los alquenos (Figura 9).

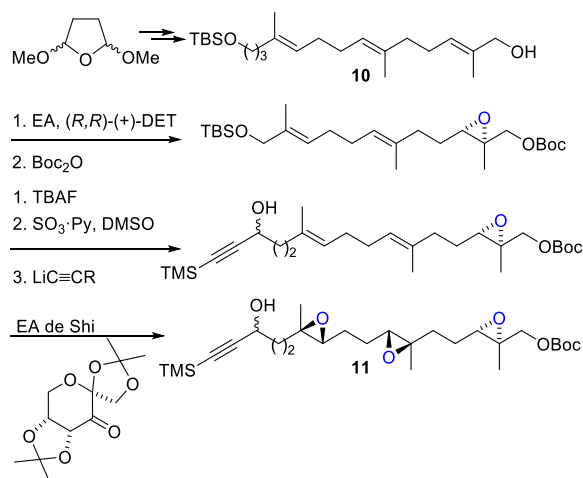


Figura 9. Síntesis estereocontrolada del triepóxido **11**

La formación del complejo de cobalto con el acetileno presente en el triepóxido (**11**), seguido del tratamiento ácido del mismo, produjo, en un solo paso de reacción, el sistema tricíclico **12** que, mediante transformaciones sencillas, nos permitió la síntesis del teurileno (**9**) (Figura 10).²⁴

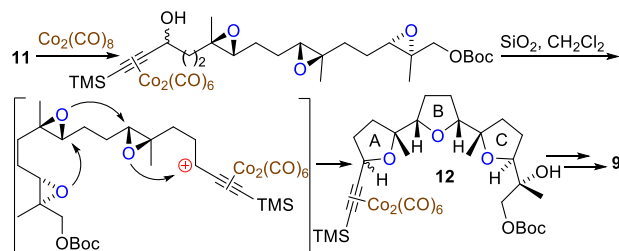


Figura 10. Ciclación en cascada inducida por un catión propargílico

La síntesis de anillos de tamaños superiores a cinco miembros (tetrahidropiranos, oxepanos, oxocanos, etc.), *endo* funcionalizados, mediante ciclaciones intermoleculares es muy complicada debido a la tendencia natural de producir la apertura *exo*, generando el anillo de menor tamaño.²⁵ La mayoría de los enfoques para promover la apertura *endo* deseada deben tener grupos directores unidos covalentemente a los epóxidos.²⁶ El agua sirve como promotor de cascadas de apertura de epóxido *endo*-selectivas una vez que se agrega un único THP de plantilla a una cadena de epóxidos.²⁷ Nuestra aproximación a la síntesis de THPs *endo*-sustituídos

se basa en la ciclación intramolecular hetero-Michael de ésteres hidroxil β-benzoiloxi α,β-insaturados (**13**, **14**), convenientemente contruidos a partir de los correspondientes 2,3-epoxi alcoholes.²⁸ Resulta interesante destacar que la estereoquímica de la ciclación se pudo controlar con la geometría *E* o *Z* del doble enlace conjugado y logró aplicarse a sistemas complejos (Figura 11).²⁹

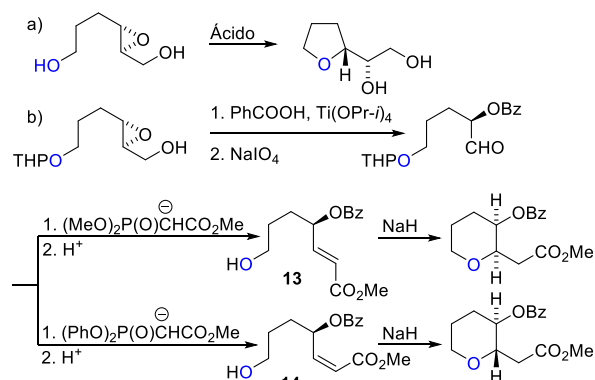


Figura 11. a) Apertura *exo* conducente a THFs, b) síntesis de THPs *endo*-sustituídos por adición intramolecular O-hetero Michael de hidroxil ésteres γ-benzoiloxi α,β-insaturados

La aplicación de esta metodología a anillos de mayor tamaño solo fue posible en la construcción de oxepenos con dobles enlaces *Z* en su estructura.³⁰ La solución a la síntesis de anillos oxigenados saturados de tamaño medio (6-9 miembros) la conseguimos mediante, la ya mencionada reacción de Nicholas intramolecular, atrapando con un alcohol el catión propargílico generado.³¹ Es de destacar que los oxígenos de los epóxidos (**15**) pueden también utilizarse en estas reacciones intramoleculares, como ya se demostró en la síntesis del teurileno (**9**). Asimismo, dependiendo del grupo protector utilizado fue posible la obtención del anillo *endo*-THP o *exo*-THF (Figura 12).³²

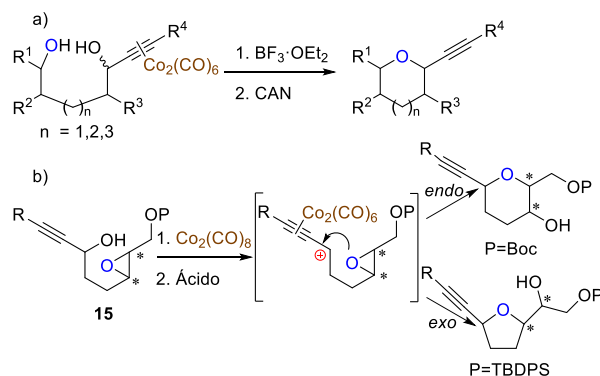


Figura 12. a) Síntesis general de heterociclos oxigenados de tamaño medio mediante una ciclación de Nicholas intramolecular, b) control en la apertura *endo*/*exo* dependiente del grupo protector

Esta ciclación, sin embargo, en cadenas más largas siempre produjo el producto *exo*. No obstante, la reacción fue de gran utilidad para obtener, de manera estereocontrolada,

THPs funcionalizados presentes en moléculas de alto interés. Así, la síntesis de la acetogenina (+)-muconina (**16**) fue abordada siguiendo esta estrategia (Figura 13).³³

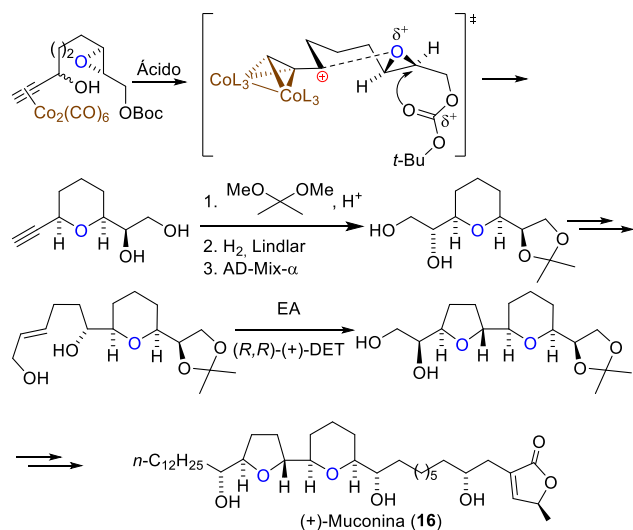


Figura 13. Síntesis enantioselectiva de (+)-muconina

La posibilidad de utilizar los epóxidos como nucleófilos en la reacción de Nicholas intramolecular, o como anillos susceptibles de ser abiertos por un ataque nucleofílico S_N2 intramolecular de un grupo hidroxilo, abre la posibilidad a la síntesis de los enantiómeros de los ciclos obtenidos a partir del mismo enantiómero precursor. Este proceso enantiodivergente fue aplicado con éxito al precursor ambifílico **17** obteniéndose los enantiómeros **18** a partir del mismo enantiómero (Figura 14).³⁴

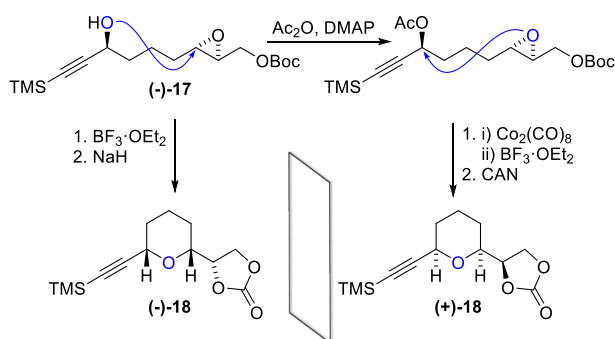


Figura 14. Síntesis enantiodivergente de THPs a partir del mismo enantiómero lineal

Formación de enlaces carbono-carbono en éteres lineales

Aplicando la ciclación basada en una reacción intramolecular de Nicholas, utilizando un alcohol como nucleófilo, logramos la síntesis de anillos de 5 a 9 miembros³⁵ necesi-

andose en los de mayor tamaño elementos geométricos de control como la presencia de anillos o un enlace Z en el precursor lineal.³⁶ Para superar estas limitaciones en la síntesis de anillos de ocho miembros aislados, consideramos una metodología alternativa basada en la construcción previa del enlace carbono-oxígeno y la formación del heterociclo mediante una reacción de metátesis intramolecular (RCM).³⁷ Encontramos que la reacción de Nicholas también es un método excelente para la síntesis de éteres propargílicos lineales (*inter*-RN) (ej. **19**).³⁸ La aplicación de la metátesis de formación de anillos usando el catalizador de Grubbs de segunda generación nos permitió obtener los anillos de 7, 8 (ej. **20**) y 9 miembros con excelentes rendimientos. El método se complementó con una isomerización termodinámica cuantitativa de la mezcla de diastereoisómeros obtenidos mediante montmorillonita (Mont.) (ej. **20** a **21**).³⁹ Desarrollamos dos variantes del proceso dependiendo de la ubicación del triple enlace en el éter cíclico final. En la variante *endo*, el triple enlace permanece ubicado en el interior del anillo.⁴⁰ Este alquino se puede transformar en un Z-alqueno⁴¹ o saturarse, mientras que la liberación directa del complejo de cobalto genera cicloalquinos altamente tensionados (Figura 15).⁴²

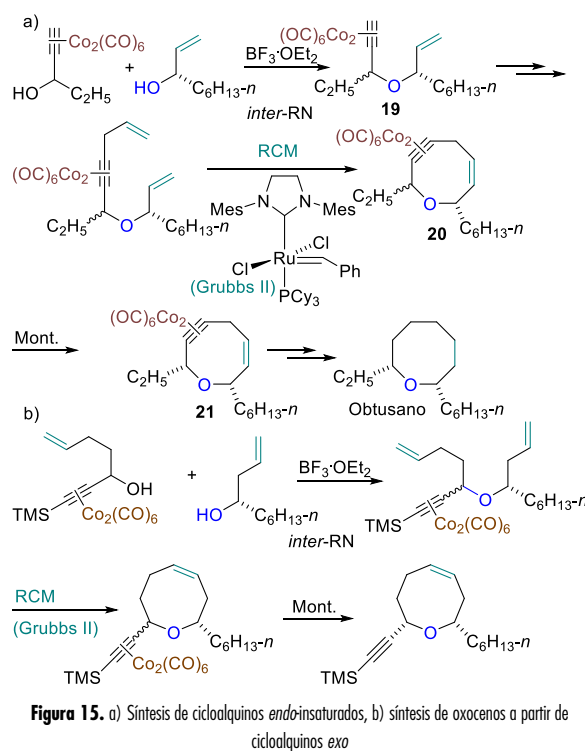


Figura 15. a) Síntesis de cicloalquinos *endo*-insaturados, b) síntesis de oxocenos a partir de cicloalquinos *exo*

La variante *endo* tiene como importante limitación la imposibilidad de obtener anillos de siete miembros por lo que para la síntesis de los ya mencionados lauroxanos centramos nuestra atención en la vía *exo*. En esta, sin embargo, un mayor problema está asociado a reacciones de eliminación de los alcoholes propargílicos insaturados cuando el doble enlace está ubicado en posición contigua a los mismos, al aplicar la *inter*-RN. Encontramos la solución generando la

insaturación en una etapa avanzada. La aplicación de este concepto fue utilizada en la síntesis del (+)-laurencino (**22**) (Figura 16).^{43, 44}

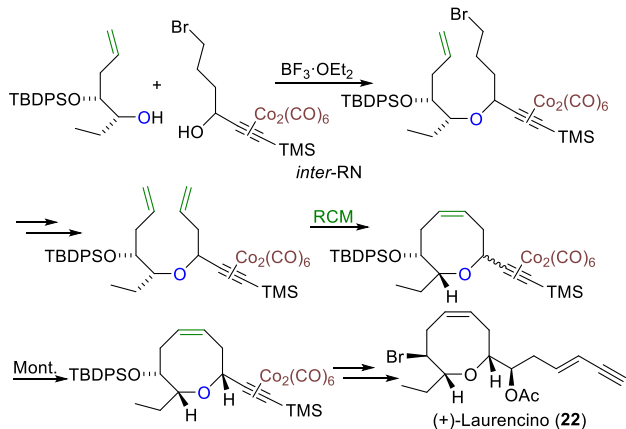


Figura 16. Síntesis del (+)-laurencino aislado de *Laurencia glandulifera*

Construcción simultánea de los enlaces C-C y C-O del éter cíclico

Esta metodología, conocida como ciclación de Prins,⁴⁵ combina la formación de enlaces C-O, C-C de un anillo de oxaciclo, en un solo paso, y ocurre a través de un ion intermedio de oxocarbenio que se genera directamente a partir del alcohol insaturado correspondiente (Figura 17).⁴⁶ Nuestras aportaciones se han centrado fundamentalmente en la utilización directa de los componentes con ácidos de Lewis económicos, ecológicos y estables.

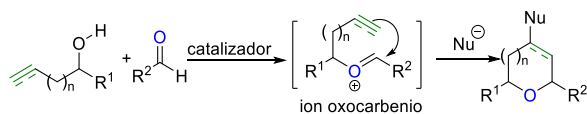


Figura 17. Reacción de ciclación de Prins

Nuestros estudios se han focalizado en el uso de alquinos usando sales de hierro(III) como catalizadores. Cuando se realizó la reacción utilizando 3-buten-1-ol como sustancia de partida, en diclorometano, y bromuro de hierro(III) se observó la producción de halo-THPs (**23**). La incorporación del cloro en el anillo se interpreta por una metátesis de halógenos entre el disolvente y la sal de hierro.⁴⁷ La reacción con el 4-pentin-2-ol, como ejemplo de alcohol secundario, no originó ningún tipo de anillo, produciendo en su lugar un acoplamiento de dos unidades de alquino y generando una cetona α,β -insaturada (**24**).⁴⁸ El reordenamiento oxonia-Cope propuesto es además el responsable del deterioro de la pureza enantiomérica en reacciones de Prins al utilizar alquinos enantioenriquecidos. Encontramos que, al introducir un átomo de silicio en el alquino terminal, la estabilización del carbocatión generado por este elemento permitió obtener

los dihidropiranos deseados sin ningún tipo de degradación estereoquímica (Figura 18).⁴⁹

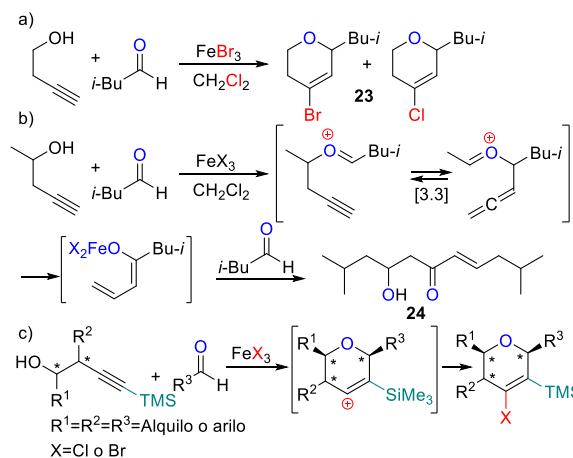


Figura 18. a) Reacción de ciclación de Prins con intercambio de halógenos, b) acoplamiento de alcoholes homopropargílicos secundarios y aldehídos, c) ciclación silyl-Prins sin deterioro estereoquímico

Aunque las sales de hierro(III) usadas estequiométricamente en el anterior proceso son muy asequibles y con baja toxicidad, nos impusimos conseguir una versión subestequiométrica en el catalizador metálico. Encontramos este efecto catalítico en una combinación de sales de hierro(III) (FeX_3 o $\text{Fe}(\text{acac})_3$) y TMSX . La gran ventaja de este proceso catalítico es su alta generalidad tanto en el tipo de insaturación usada como de grupos funcionales presentes en los reactivos (Figura 19).⁵⁰

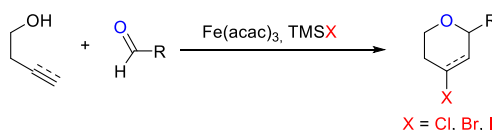


Figura 19. Ciclación de Prins catalítica

La aplicación de este proceso catalítico fue la base para un nuevo método de síntesis de oxepanos a partir de alcoholes bishomoalílicos y aldehídos.⁵¹ El proceso es ejemplarizado en la síntesis del (+)-isolaurepano (**25**) (Figura 20).

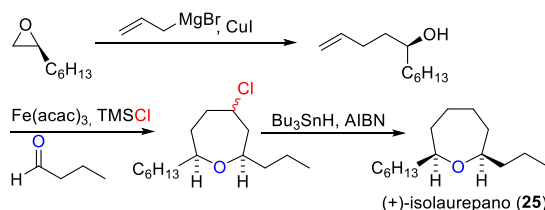


Figura 20. Síntesis de oxepanos mediante ciclación de Prins

La idea de estabilizar el catión intermedio con un átomo de silicio fue la base para un nuevo proceso de síntesis de oxepenos (**26**) presentes en un número importante de lauraxanos de origen marino.⁵² Este proceso es la base de la

síntesis de los lauroxanos naturales (+)-isolaurepinnacino (**27**) y (+)-neoisoprelaurefucino (**28**) (Figura 21).⁵³

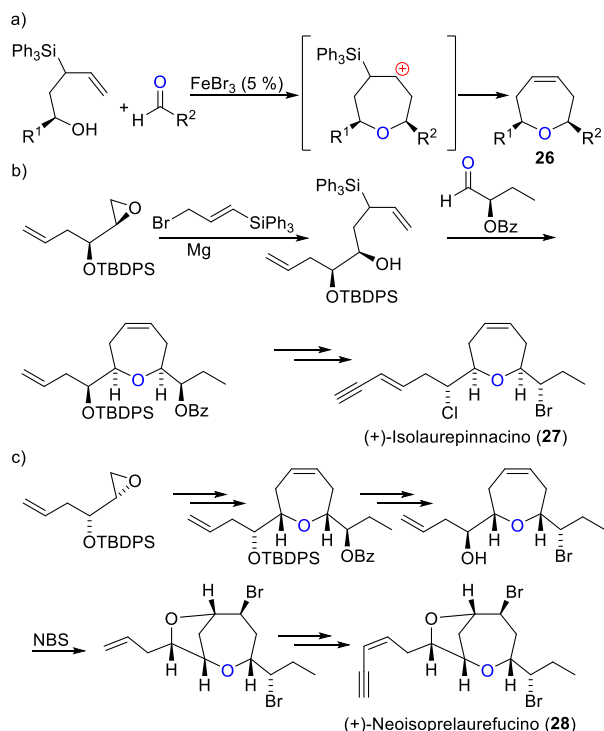


Figura 21. a) Síntesis de oxepenos mediante ciclación silyl-Prins, b) síntesis enantioselectiva de (+)-isolaurepinnacino, c) síntesis enantioselectiva de (+)-neoisoprelaurefucino

Conclusiones

En el presente trabajo hemos presentado algunas de las aproximaciones que consideramos interesantes para la síntesis enantiomérica de productos naturales basados en la estructura de éteres cíclicos. Se ha presentado como un ejemplo de lo que la química sintética actual puede acometer en el espacio químico de los productos naturales. Es evidente que la química descrita usa muchos pasos de reacción para alcanzar moléculas que los sistemas enzimáticos de los seres vivos logran con absoluta perfección, sin producción de residuos y sin necesidad de purificación. Es posible que para conseguir diversidad estructural y adentrarnos en zonas desconocidas del espacio químico existan aproximaciones mucho más eficaces y directas.⁵⁴ Pero no cabe ninguna duda que el reto estructural presentado por los productos naturales ha sido un estímulo para que los químicos hayamos desarrollado métodos capaces de sintetizar cualquier molécula conocida.

Agradecimientos

Los autores agradecen a sus instituciones (Universidad de La Laguna y Consejo Superior de Investigaciones Científicas) la ayuda prestada para la realización de la investigación

descrita. Agradecemos asimismo la financiación obtenida del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCIU), la Agencia Estatal de Investigación (AEI), y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PGC2018-094503-B-C22), CTQ2014-56362-C2-1-P y CTQ2011-28417-C02-01) y Gobierno de Canarias.

Bibliografía

- [1] Dirección actual: Rakuten Medical. 11080 Roselle St, San Diego, CA 92121, USA.
- [2] C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855-861
- [3] R. S. Bohacek, C. McMartin, W. C. Guida, *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 3-50.
- [4] J. R. Hanson. *Natural Products: the Secondary Metabolite*. Cambridge: Royal Society of Chemistry. **2003**, ISBN 0-85404-490-6.
- [5] R. A. Maplestone, M. J. Stone, D. H. Williams, *Gene*, **1992**, *115*, 151-157.
- [6] D. J. Newman, *Natl. Sci. Rev.*, **2022**, *9*, nwc206, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwc206>.
- [7] D. J. Newman, G. M. Cragg. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770-803
- [8] *Polyether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores*, K. W. Westey, Ed., Marcel Dekker, Nueva York, **1982**, Vol. 1-2.
- [9] T. Nakata, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4314-4347.
- [10] N. Li, Z. Shi, Y. Tang, J. Chen, X. Li, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, No. 48. doi:10.3762/bjoc.4.48.
- [11] M. Harizani, E. Ioannou, V. Roussis, en *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 102 (Eds.: A.D. Kinghorn, H. Falk, S. Gibbons, J. Kobayashi), Springer International Publishing Switzerland 2016, pp. 92-252.
- [12] A. Huczynski, J. Janczak, D. łowicki, B. Brzezinski, *Biochim. Biophys. Acta* **2012**, *1818*, 2108-2119.
- [13] A. J. Bourdelais, S. Campbell, H. Jacocks, J. Naar, J. L. C. Wright, J. Carsi, D. G. Baden, *Cell. Mol. Neurobiol.* **2004**, *24*, 553-563.
- [14] (a) K. Nakanishi, *Toxicon* **1985**, *23*, 473-479. (b) A. Minami, T. Ose, K. Sato, A. Oikawa, K. Kuroki, K. Maenaka, H. Oguri, H. Oikawa, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 562-569.
- [15] A. Fukuzawa, M. Aye, Y. Takasugi, M. Nakamura, M. Tamura, A. Murai, *Chem. Lett.* **1994**, 2307-2310.
- [16] T. Martín, V. S. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2503-2505.
- [17] T. Martín, M. A. Soler, J. M. Betancort, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1570-1571.
- [18] (a) R. J. Capon, R. A. Barrow, C. Skene, S. Rochfort, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7609-7612. (b) R. J. Capon, R. A. Barrow, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 75-83.
- [19] C. García, M. A. Soler, V. S. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4127-4130
- [20] T. Suzuki, M. Suzuki, A. Furusaki, T. Matsumoto, A. Kato, Y.; Imanaka, E. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1329-1332.
- [21] K. M. Nicholas, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207-214.
- [22] T. Katsuki, V. S. Martín, en *Organic Reactions*; Paquette, L. A. et al., Eds.; John Wiley & Sons; New York, **1996**, Vol. 48, pp 1-299.
- [23] O. A. Wong, Y. Shi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958-3987.
- [24] J. Rodríguez-López, F. P. Crisóstomo, N. Ortega, M. López-Rodríguez, V. S. Martín, T. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3659-3662.

- [25] (a) E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 18, 734-736. (b) K. Gilmore, R. K. Mohamed, I. V. Alabugin, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2016**, 6, 487-514.
- [26] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5330-5334.
- [27] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Science* **2007**, 317, 1189-1192
- [28] B. J. Rawlings, P. B. Reese, S. E. Ramer, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9, 3382-3390.
- [29] J. M. Betancort, V. S. Martín, J. M. Padrón, J. M. Palazón, M. A. Ramírez, M. A. Soler, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4570-4583
- [30] M. A. Soler, J. M. Palazón, V. S. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5471-5474.
- [31] J. M. Palazón, V. S. Martín, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3549-3552.
- [32] F. R. P. Crisóstomo, T. Martín, V. S. Martín, *Org. Lett.* **2004**, 6, 565-568.
- [33] F. R. P. Crisóstomo, R. Carrillo, L. G. León, T. Martín, J. M. Padrón, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2339-2345.
- [34] J. Rodríguez-López, M. Broveto, V. S. Martín, T. Martín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 17077-17083
- [35] D. Díaz, T. Martín, V. S. Martín, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3289-3291.
- [36] J. M. Betancort, T. Martín, J. M. Palazón, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3216-3224.
- [37] R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3760-3765.
- [38] D. D. Díaz, V. S. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9993-9996.
- [39] F. R. P. Crisóstomo, R. Carrillo, T. Martín, V. S. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2829-2832.
- [40] N. Ortega, T. Martín, V. S. Martín, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 554-563.
- [41] S. Hosokawa, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2609-2612.
- [42] D. M. Monzón, J. M. Betancort, T. Martín, M. A. Ramírez, V. S. Martín, D. D. Díaz, *Molecules* **2021**, 26, 1629. <https://doi.org/10.3390/molecules26061629>.
- [43] T. Irie, M. Suzuki, T. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 1091-1099.
- [44] N. Ortega, V. S. Martín, T. Martín, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6660-6672.
- [45] I. M. Pastor, M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 1277-1312
- [46] S. J. Álvarez-Méndez, C. García, V. S. Martín, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 3380-3383.
- [47] P. O. Miranda, R. M. Carballo, M. A. Ramírez, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Arkivoc* **2007** (iv) 331-343.
- [48] P. O. Miranda, M. A. Ramírez, J. I. Padrón, V. S. Martín, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 283-286.
- [49] P. O. Miranda, M. A. Ramírez, J. I. Padrón, V. S. Martín, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1633-1636.
- [50] P. O. Miranda, R. M. Carballo, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2009**, 11, 357-360.
- [51] M. A. Purino, M. A. Ramírez, A. H. Daranas, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5904-5907.
- [52] D. A. Cruz, V. Sinka, V. S. Martín, J. I. Padrón, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12632-12647.
- [53] V. Sinka, D. A. Cruz, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2022**, 24, 5271-5275.
- [54] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.