

# Sulfóxidos enantiopuros y quinonas: de la síntesis de productos naturales a los interruptores moleculares

INVESTIGACIÓN  
QUÍMICA

M.<sup>a</sup> Carmen Carreño 



M.<sup>a</sup> C. Carreño

Departamento de Química Orgánica  
Módulo 01, Facultad de Ciencias  
Universidad Autónoma de Madrid,  
c/ Francisco Tomás y Valiente n.º 7  
Cantoblanco 28049 Madrid  
C-e: [carmen.carrenno@uam.es](mailto:carmen.carrenno@uam.es)  
Recibido: 28/11/2021  
Aceptado 02/02/2022  
ORCID: 0000-0002-1721-9936

**Resumen:** Los sulfóxidos se encuentran entre los mejores inductores de quiralidad descritos hasta la fecha. Su eficacia ha sido demostrada en una amplia variedad de reacciones asimétricas. En este artículo se recogen las aplicaciones de los sulfóxidos más relevantes desarrolladas en el grupo de investigación de la UAM, centradas en la síntesis de distintos grupos de productos naturales, mediante reacciones de reducción de  $\beta$ -cetosulfóxidos, de Diels-Alder con 2-*p*-tolilsulfíniquinonas y de adición conjugada. También se revisa la síntesis de helicenoquinonas enantiopuras descrita. El uso de sulfóxidos en el diseño de azobencenos, que se comportan como interruptores moleculares enantiopuros, ha sido investigado.

**Palabras clave:** Sulfóxidos, quinonas, *p*-quinoles, síntesis total, sulfínil azobencenos.

**Abstract:** Sulfoxides are widely used in asymmetric synthesis due to their high efficiency as chiral inducers in numerous transformations. This article highlights the most significant contributions to the field of asymmetric synthesis with sulfoxides developed in the research group at the UAM. Total synthesis of natural products using diastereoselective reductions of  $\beta$ -ketosulfoxides, Diels-Alder reactions with 2-*p*-tolylsulfanylquinones or conjugate additions as key steps, are included. The reported synthetic approach to enantiopure helicenequinones is also revised. New uses of sulfoxides in the design of enantiopure molecular switches, are also shown.

**Keywords:** Sulfoxides, quinones, *p*-quinols, total synthesis, sulfanyl azobenzenes.

## Introducción

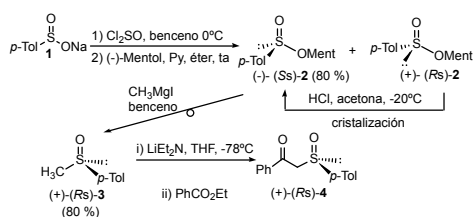
Desde que se describieron los primeros sulfóxidos ópticamente activos<sup>[1]</sup> y el primer procedimiento general para sintetizarlos,<sup>[2]</sup> el uso de estos compuestos en síntesis asimétrica ha ido aumentando exponencialmente debido a la creciente demanda de productos enantioméricamente enriquecidos, fundamentalmente por parte de la industria farmacéutica. Las características estructurales del grupo sulfínilo, su elevada estabilidad configuracional, la alta inducción asimétrica que proporciona en un gran número de procesos, así como los distintos métodos de síntesis de sulfóxidos enantiopuros hoy día disponibles, se encuentran en el origen de sus numerosas aplicaciones en reacciones diastereoselectivas. Por otra parte, el grupo sulfínilo también está presente en algunas estructuras con importantes propiedades biológicas, que dependen de su configuración absoluta.<sup>[3]</sup> La importancia que estos compuestos tienen está avalada por los numerosos artículos de revisión publicados a lo largo de las últimas décadas.<sup>[4]</sup>

Las quinonas forman parte del esqueleto de muchos productos naturales<sup>[5]</sup> que poseen importantes propiedades biológicas, tanto citoprotectoras como citotóxicas.<sup>[6]</sup> La actividad biológica y farmacológica que presentan las quinonas,<sup>[7]</sup> así como las numerosas aplicaciones encontradas para esta familia de compuestos,<sup>[8]</sup> muchas de ellas asociadas a las pro-

piedades redox del fragmento quinónico, han contribuido a aumentar el interés que han despertado entre la comunidad científica. En el campo de la síntesis orgánica, su reactividad como filodienos en reacciones de Diels-Alder ha permitido acceder a una gran variedad de productos de estructura compleja.<sup>[9]</sup> Nuestro grupo de investigación en la Universidad Autónoma de Madrid inició su andadura estudiando distintas reacciones diastereoselectivas con el sulfóxido como inductor quiral. La combinación de los sulfóxidos con las quinonas dio lugar al estudio de las reacciones de Diels-Alder asimétricas de los nuevos derivados como filodienos y constituyó un objetivo central de nuestra investigación. La resolución enzimática y la catálisis asimétrica permiten hoy día la preparación de aductos de Diels-Alder enantioméricamente enriquecidos, resultantes de reacciones con filodienos de tipo quinónico. Estos aductos, se pueden después transformar en otros objetivos sintéticos. Sin embargo, para la síntesis asimétrica de aductos de Diels-Alder con quinonas portadoras de auxiliares quirales, uno de los pocos sistemas descritos es el que incorpora un grupo sulfínilo en el fragmento quinónico, estudiado por nosotros. En este artículo se presentan las contribuciones más significativas de la investigación desarrollada, que abarca, como se indica en el título, desde la síntesis asimétrica de distintos productos naturales hasta el diseño y síntesis de interruptores moleculares que presentan propiedades quirópticas.

## Reducción diastereoselectiva de β-ceto sulfóxidos

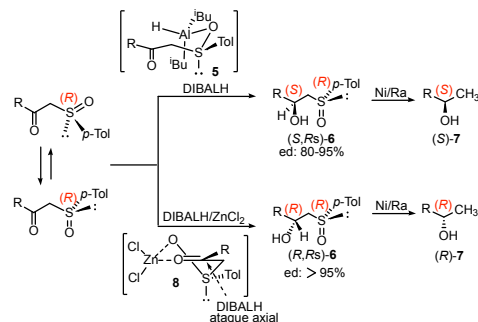
En 1962, Andersen<sup>[2]</sup> describió la síntesis del (Ss)-*p*-toluenosulfinato de mentilo (Ss)-**2** a través de la reacción del cloruro de *p*-toluenosulfonilo, previamente obtenido por tratamiento del *p*-toluenosulfonato sódico comercial (**1**) con cloruro de tionilo, con mentol (Esquema 1). La formación del sulfonato quiral **2** generó una mezcla de diastereoisómeros, epímeros en el azufre que por tratamiento con HCl, sufría un proceso de mutarrotación. Solladié<sup>[12]</sup> optimizó esta síntesis llevando a cabo la mutarrotación en acetona, medio en el que uno de los diastereoisómeros cristaliza, lo que permite desplazar el equilibrio y obtener un 80 % de rendimiento de (Ss)-**2**. La reacción del éster sulfínico (Ss)-**2** con compuestos organometálicos condujo a la síntesis de alquil *p*-tolil sulfóxidos enantiopuros. En el Esquema 1, se indica la secuencia completa que permite la preparación del metil *p*-tolil sulfóxido (Rs)-**3** por reacción de (Ss)-**2** con yoduro de metil magnesio. El proceso tiene lugar a través de un ataque nucleófilo, que transcurre con inversión de la configuración en el azufre y conduce al sulfóxido **3**, de configuración absoluta (Rs). A partir de los alquil *p*-tolilsulfóxidos así obtenidos, la síntesis de β-cetosulfóxidos enantiopuros se llevó a cabo, según se indica para (Rs)-**4**,<sup>[11]</sup> aplicando un método previamente descrito por Corey<sup>[10]</sup> para sustratos racémicos. Así, el tratamiento de (Rs)-**3** con dietil amido de litio, generó el α-sulfínico carbanión intermedio que por reacción con benzoato de etilo condujo al cetosulfóxido (Rs)-**4**. Este método de acceso a los β-cetosulfóxidos enantiopuros resultó muy general y aplicable a una gran variedad estructural de sustratos acíclicos. Los β-cetosulfóxidos cíclicos se prepararon aplicando la síntesis de Andersen a partir de los enolatos derivados de cetonas cíclicas<sup>[13]</sup> o azaenolatos procedentes de N-fenilcicloalcanoniminas.<sup>[14]</sup>



Esquema 1. Síntesis de metil *p*-tolil sulfóxido (Rs)-**3** y de la (Rs)-α-*p*-tolilsulfínilacetofenona **4**.

El estudio de la reducción de ambos grupos de β-cetosulfóxidos<sup>[15]</sup> puso de manifiesto la capacidad del sulfóxido para controlar la estereoselectividad del proceso. Nuestra contribución a este estudio, que incluyó una serie de derivados cíclicos, permitió confirmar que los mejores resultados se obtenían con el hidruro de diisobutil aluminio (DIBALH),<sup>[16]</sup> que, a partir de los cetosulfóxidos de configuración absoluta (Rs), conducía a los hidroxisulfóxidos (S, Rs)-**6**, con excelentes excesos diastereoisoméricos (Esquema 2).

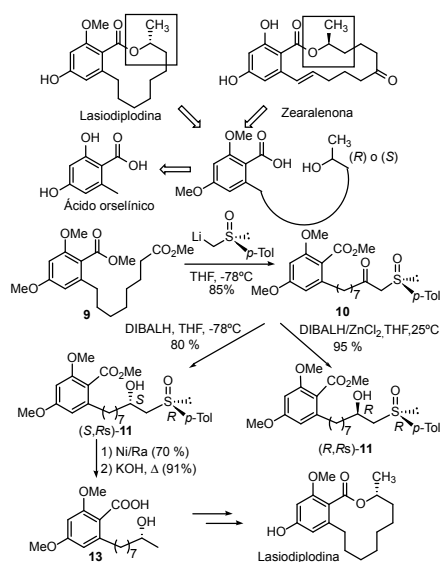
Todos los resultados obtenidos permitieron explicar la estereoselectividad del proceso. Considerando la naturaleza electrófila del DIBALH, el átomo de aluminio es capaz de asociarse al oxígeno sulfínico, básico, dando lugar a



Esquema 2. Reducción diastereoselectiva de β-cetosulfóxidos y síntesis de metil carbinolos (S) y (R)-**7**.

una especie reactiva **5**, que transfiere el hidruro de forma intramolecular a través del estado de transición de tipo silla, más estable, representado. Así se genera el diastereoisómero (S, Rs)-**6**, cuyo tratamiento con Ni/Ra origina el metil carbinol (S)-**7**. Cuando la reducción con DIBALH se llevó a cabo en presencia de un ácido de Lewis como el ZnCl<sub>2</sub>, se obtuvo el epímero (R, Rs)-**6** del hidroxisulfóxido. En estas condiciones, el ácido de Lewis interacciona con los centros básicos del β-cetosulfóxido formando el intermedio quelado **8**, sobre el que la aproximación axial del hidruro, de pequeño tamaño, está favorecida. La desulfuración del carbinol (R, Rs)-**6** permite acceder al enantiómero (R)-**7** del metil carbinol.

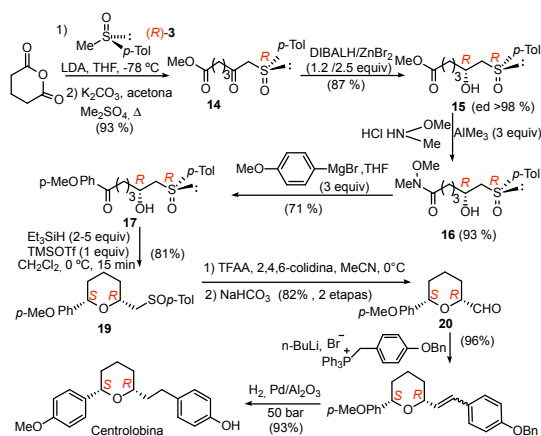
La posibilidad de acceder a los dos alcoholes enantiómeros, fue aplicada a la síntesis asimétrica de algunos macrólidos naturales derivados del ácido orselínico, como la lasiodiplodina<sup>[17]</sup> y la zearalenona<sup>[18]</sup> (Esquema 3). En ambos productos naturales se reconoce el fragmento de macrolactona derivado de un metil carbinol. Una sencilla retrosíntesis conduce a los correspondientes seco ácidos precursores, que también poseen el fragmento de esqueleto derivado del ácido orselínico.



Esquema 3. Síntesis asimétrica de macrólidos naturales derivados del ácido orselínico.

Las etapas clave que permitieron completar la síntesis de la lasiodiplodina, se recogen en dicho esquema. Así, aprovechando la diferente reactividad de los dos ésteres presentes en el precursor **9**,<sup>[17]</sup> la reacción con el anión de litio derivado del metil *p*-tolilsulfóxido (*Rs*)-**3**, condujo al β-cetosulfóxido **10**. Su reducción diastereoselectiva con DIBALH originó el hidroxisulfóxido (*S,Rs*)-**11**, que después de la desulfuración dio acceso al metil carbinol precursor del producto natural, que se obtuvo después de la saponificación del éster, macro-lactonización del seco ácido **13** y desprotección selectiva del éter aromático. La obtención del carbinol epímero (*R,Rs*)-**11** mediante la reducción de **10** con DIBALH/ZnCl<sub>2</sub>, ilustró la posibilidad de completar la síntesis formal del enantiómero no natural de la lasiodiplodina.

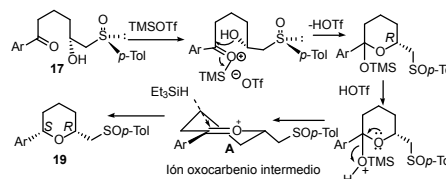
La combinación de esta metodología con la condensación reductora intramolecular de alcoholes con grupos carbonilo, resultó esencial para la síntesis asimétrica de productos naturales con fragmentos estructurales heterocíclicos oxigenados.<sup>[19]</sup> Se pudo completar la síntesis asimétrica de centrolobina,<sup>[20]</sup> isolaurepano,<sup>[21]</sup> el fragmento de tetrahidropirano de los forboxazoles,<sup>[22]</sup> lautisano<sup>[23]</sup> y goniotaldesiol,<sup>[24]</sup> aplicando esta estrategia. En el ejemplo de la centrolobina<sup>[20]</sup> (Esquema 4), la síntesis se inició con la apertura del anhídrido glutárico con el anión de litio del metil *p*-tolil sulfóxido (*Rs*)-**3** y posterior esterificación del ceto ácido resultante. La reducción del β-cetosulfóxido **14** con DIBALH/ZnBr<sub>2</sub> proporcionó el carbinol (*R,Rs*)-**15**, cuya transformación en la amida de Weinreb **16** permitió a continuación la síntesis de varias cetonas por reacción con distintos organometálicos. En este caso, la reacción con bromuro de *p*-metoxifenilmagnesio dio lugar a la hidroxiketona **17**, cuya ciclación reductora tuvo lugar de forma altamente diastereoselectiva generándose el derivado de dihidropirano 2,6-disustituido con estereoquímica *cis* **19**. La reacción de Pummerer sobre el sulfóxido, seguida de hidrólisis del hemitioacetal resultante, condujo al aldehído **20**, que, a través de una reacción de Wittig seguida de hidrogenación, originó el producto natural centrolobina.



Esquema 4. Síntesis total de centrolobina

La etapa clave de ciclación reductora de la hidroxiketona **17** tiene lugar en el tratamiento con Et<sub>3</sub>SiH y TMSOTf a través del mecanismo que se indica en el Esquema 5. El

TMSOTf inicialmente actúa como ácido de Lewis, activando el grupo CO para el ataque nucleófilo intramolecular del OH, formándose un cetal intermedio. El ácido prótico que se desprende cuando se completa la adición nucleófila, facilita la salida del TMSOH para formar un ión oxocarbenio intermedio cíclico **A**, sobre el que el ataque del reductor Et<sub>3</sub>SiH, tiene lugar en dirección axial, estéricamente más favorecida. La estereoselectividad observada en esta etapa se mostró muy general por lo que se pudieron completar, aplicando esta metodología, las síntesis de los productos heterocíclicos antes mencionados.

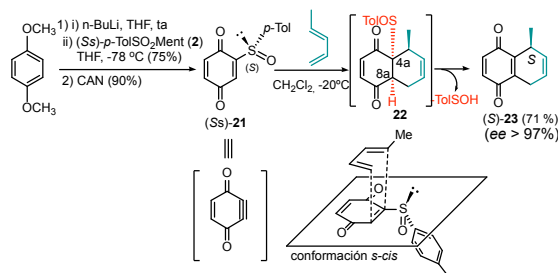


Esquema 5. Mecanismo y estereoquímica de la ciclación reductora de hidroxiketonas

## Reacciones de Diels-Alder de sulfínil quinonas enantiopuras

La primera sulfínilquinona racémica descrita en la bibliografía, la 2-fenilsulfínil-1,4-naftoquinona, había sido sintetizada por Kraus.<sup>[25]</sup> Aunque en esta publicación se demostró que en sus reacciones de Diels-Alder, el sulfóxido se eliminaba una vez formado el aducto, recuperándose el sistema quinónico, este proceso no se había llevado a cabo con sulfínil quinonas enantiopuras. Teniendo en cuenta la excelente inducción asimétrica que el sulfóxido había proporcionado en este tipo de cicloadiciones cuando se encontraba sobre un doble enlace filodiénico reactivo,<sup>[26]</sup> decidimos investigar este proceso asimétrico con sulfínilquinonas. La síntesis de estos filodienos enantiopuros, que se ilustra en el Esquema 6 para la *p*-benzoquinona **21**,<sup>[27]</sup> resultó muy general y se pudo aplicar a numerosos derivados. Así, utilizando la síntesis de Andersen, se generó el *orto*-litio derivado del 1,4-dimetoxibenceno para hacerlo reaccionar con *p*-toluenosulfinato de mentilo (*Ss*)-**2**. El tratamiento del diaril sulfóxido resultante con nitrato amónico cérico (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>] (CAN) produjo una desmetilación oxidativa que condujo a la 2-*p*-tolilsulfínilbenzoquinona (*Ss*)-**21**. La reacción de **21** con piperileno tuvo lugar en condiciones muy suaves (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C), aislándose la 5-metil-5,8-dihidronaftoquinona (*S*)-**23** con un excelente 97 % ee.<sup>[28]</sup>

La formación del producto **23** es una consecuencia de la reacción de Diels-Alder de **21** con el dieno 1-sustituido, regio (aducto *orto*) y *endo*-selectiva, para dar un aducto **22**, que espontáneamente sufre la eliminación de ácido *p*-toluenosulfénico como consecuencia de la disposición *sin* del sulfóxido y el hidrógeno vecinal de las posiciones 4a y 8a. Así la quinona **21** se comporta como un equivalente sintético quiral de la benzoquinona con un triple enlace. De acuer-



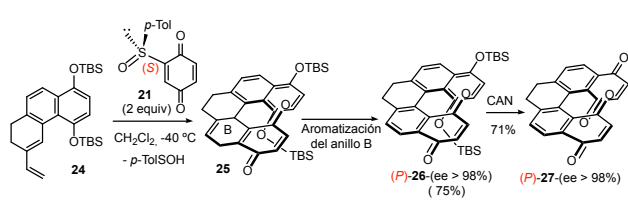
**Esquema 6.** Síntesis y reacción de Diels-Alder de la 2-*p*-tolilsulfinilbenzoquinona (Ss)-**21** con piperileno.

do con la configuración absoluta *S* de **23**, la cicloadición es, además,  $\pi$ -facial diastereoselectiva y debe tener lugar a través del estado de transición representado, en el que el dieno se aproxima al filodieno por la cara estéricamente menos impedida, que es la que presenta el par de electrones del azufre. Por su parte, la conformación reactiva de la quinona **21** debe ser la que dispone el oxígeno sulfinílico lo más alejado posible del carbonílico (*s-cis*) para minimizar interacciones dipolares. Este modelo estereoquímico ha sido recientemente avalado por los cálculos teóricos llevados a cabo por el grupo de Krenske.<sup>[29]</sup>

### Síntesis de helienoquinonas

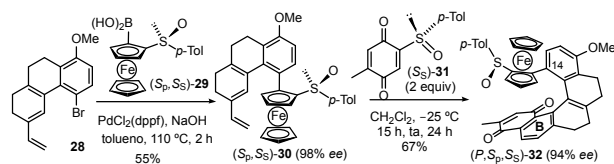
El proceso dominó de reacción de Diels-Alder seguido de la eliminación del sulfóxido e incorporando una etapa de oxidación *in situ* del derivado dihidroaromático intermedio por un exceso de quinona, se aplicó a la síntesis de estructuras con quiralidad helicoidal.<sup>[30]</sup> Así se logró la síntesis asimétrica de [4],<sup>[31]</sup> [5]<sup>[32]</sup> y [7]<sup>[33]</sup> helienoquinonas y bisquinonas con excelentes excesos enantioméricos. En todos los casos, hubo de completarse previamente la síntesis de un sistema diénico policíclico para poder aplicar este proceso dominó. En el Esquema 7, se recoge el ejemplo de la síntesis de la 7,8-dihidro[5]helienoquinona (*P*)-**27** a partir de (Ss)-**21**.<sup>[32]</sup> El dieno necesario en este caso, es el derivado de 6-vinil-7,8-dihidro fenantreno **24** cuya estructura incorpora dos restos fenólicos protegidos en las posiciones 1,4-, precursores del segundo anillo de quinona del producto final **27**. Este anillo aromático 1,4- dioxigenado, muy rico en electrones, jugó un papel fundamental al aumentar la reactividad del dieno y permitir que la cicloadición se completara a -40°C. También tuvo lugar, en estas condiciones, la eliminación pirolítica del sulfóxido, originándose el compuesto pentacíclico **25** en la misma etapa. La presencia de un exceso de quinona en el medio, facilitó la oxidación del anillo B hidroaromático de **25** para dar la [5]helienoquinona **26**, cuya desililación oxidativa condujo a la bisquinona (*P*)-**27** con un 98 % ee.

Más recientemente se completó la síntesis de helienoquinonas que incorporan quiralidad axial,<sup>[34]</sup> planar,<sup>[35]</sup> y central y planar,<sup>[36]</sup> en sus estructuras, además de la helicoidal. La estrategia utilizada en todos los casos fue la misma, lo que requirió la síntesis de los dienios adecuadamente sustituidos.



**Esquema 7.** Síntesis de la dihidro [5]helienoquinona (*P*)-**27**.

En el Esquema 8, se indica la síntesis de la [5]helienoquinona **32** con un grupo *p*-tolilsulfinilferrocenilo disustituido en la posición C-14, que aporta los dos nuevos tipos de quiralidad planar y central a la estructura final. El dieno necesario se obtuvo a partir del bromo derivado de vinil tetrahydrofenantreno **28**, mediante una reacción de Suzuki con el ácido borónico **29**, cuya estructura de ferroceno 2-sustituido tiene un plano quiral con la configuración *Sp*, además del sulfóxido (*Ss*).



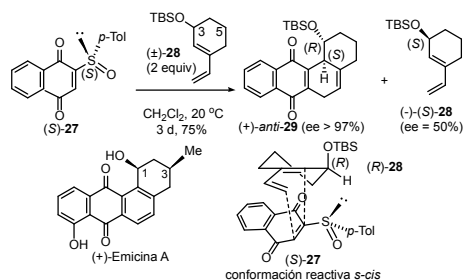
**Esquema 8.** Síntesis de sulfínil ferrocenil quinona (*P,Sp,Ss*)-**32** con quiralidad central, planar y helicoidal

La reacción del dieno **30** con 2 equivalentes de la sulfinilquinona (Ss)-**31** originó la [5]helienoquinona **32** de configuración *P* en el fragmento helicoidal, después del proceso de cicloadición, pirólisis y aromatización subsiguiente del anillo B formado en la cicloadición.<sup>[36]</sup>

### Síntesis de anguciclinonas

La síntesis asimétrica de anguciclinonas,<sup>[37]</sup> quinonas tetracíclicas naturales con importantes propiedades biológicas, también se pudo completar utilizando el proceso dominó de cicloadición y eliminación del sulfóxido, a partir de las sulfinilquinonas enantiopuras. Inicialmente se llevó a cabo un estudio sobre el modelo sencillo que se indica en el Esquema 9.<sup>[38]</sup> El esqueleto tetracíclico angular resultó accesible a través de la reacción entre la sulfinilnaftoquinona (*S*)-**27** y el derivado de vinil ciclohexeno **28**, con un sustituyente oxigenado en C-3, precursor del que se encuentra sobre C-1 en los productos naturales, como la emicina A.

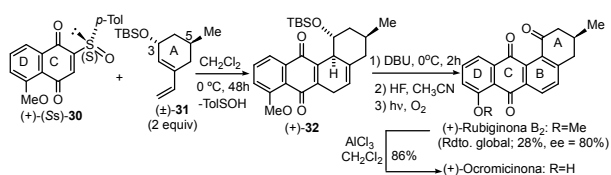
En este estudio, se utilizó un exceso del dieno **28**, quiral racémico, que, al reaccionar con la quinona (*S*)-**27**, originó el producto tetracíclico **29** (75%, ee > 97%), recuperándose parte del dieno sin reaccionar, que resultó ópticamente activo (40%, ee=50%). La configuración absoluta del dieno **28** recuperado resultó ser (*S*). Este resultado indicaba que, en presencia de un exceso del dieno, el sulfóxido había promovido un proceso de doble inducción asimétrica en la



**Esquema 9.** Síntesis asimétrica de (+)-**29** con resolución cinética del dieno **28**.

reacción de Diels-Alder, con resolución cinética del dieno **28**, cuyo enantiómero *R* debía ser más reactivo. El mejor ee del derivado tetracíclico se obtuvo con el grupo OTBS, muy voluminoso, en posición alílica. De acuerdo con el modelo propuesto para estas cicloadiciones y el conocido comportamiento de este tipo de dienos,<sup>[39]</sup> el aducto inicialmente formado debe proceder de la aproximación *endo* de (*R*)-**28**, por la cara que contiene el sustituyente más pequeño (H) de la posición alílica en disposición pseudo ecuatorial, hacia la quinona en su conformación *s-cis* reactiva, por su cara estéricamente menos impedida.

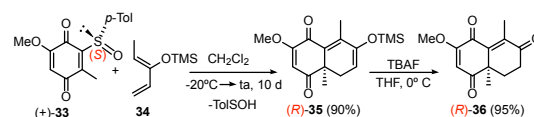
Posteriormente, se aplicó esta estrategia a la síntesis total de Rubiginona B<sub>2</sub> y Ocromicinona.<sup>[40]</sup> Como se indica en el Esquema 10, la *O*-metil sulfínico juglona (Ss)-**30** y el vinil ciclohexeno (±)-**31**, con los sustituyentes 3-OTBS y 5-Me en disposición relativa *trans*, fueron los sustratos necesarios para acceder a la sustitución existente en los productos naturales, con la configuración absoluta adecuada. Así, el proceso dominó (reacción de Diels-Alder y eliminación del sulfóxido) originó el sustrato **32**, posteriormente transformado en rubiginona B<sub>2</sub> a través de la aromatización del anillo B (DBU), desililación (HF) y oxidación fotoquímica del OH bencílico. La ruptura del grupo metoxilo condujo finalmente a la ocromicinona.



**Esquema 10.** Síntesis total de rubiginona B<sub>2</sub> y ocromicinona.

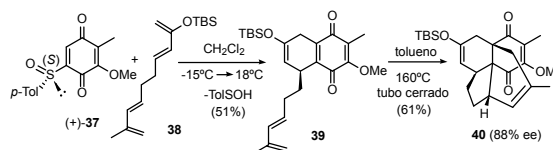
### Otras aplicaciones sintéticas

Las reacciones de Diels-Alder con sulfínicoquinonas han sido utilizadas por otros autores para acceder a distintas estructuras. Así, Hanquet<sup>[41]</sup> llevó a cabo la síntesis de análogos de la cetona de Wieland-Miescher como (*R*)-**36** (Esquema 11), a partir de la sulfínico quinona **33**, por reacción con el dieno **34** y desprotección del silileno éter en el producto resultante de la cicloadición y pirólisis del sulfóxido (*R*)-**35**.



**Esquema 11.** Síntesis del análogo de la cetona de Wieland-Miescher (*R*)-**36**.

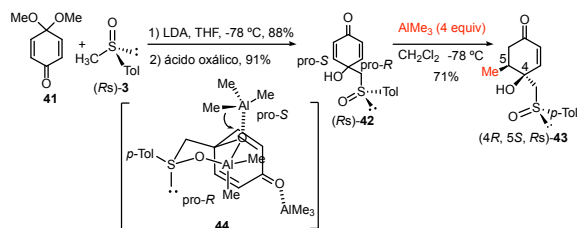
El esqueleto tetracíclico de la colombiasina A existente en el derivado **40** (Esquema 12) se obtuvo por reacción de la sulfínico quinona (Ss)-**37** con el bisdieno **38**, a través de una secuencia de dos cicloadiciones consecutivas intramoleculares, la primera de las cuales dio la quinona **39** después de la eliminación del sulfóxido. El sustrato tetracíclico **40** se aisló con un 88 % ee.<sup>[42]</sup>



**Esquema 12.** Síntesis asimétrica del esqueleto tetracíclico de la colombiasina A **40**

### Adición conjugada sobre 4-*p*-tolilsulfínico-*p*-quinoles

El grupo sulfínico había sido utilizado de forma eficaz como inductor quiral en reacciones de adición conjugada cuando se encontraba sobre alquenos activados.<sup>[43]</sup> La inducción remota que un sulfóxido podía ejercer en este tipo de adiciones en sistemas derivados de *p*-quinoles (4-hidroxi-2,5-ciclohexadienonas-4-*alquil* sustituidas) fue investigada por nosotros. Inicialmente, se puso a punto un método de síntesis de la 4-hidroxi-4-(*p*-tolilsulfínico) ciclohexadienona (*R*s)-**42**, que presenta un fragmento de dienona proquiral, y se extendió después a otros análogos. La síntesis se basó en la reacción del anión de litio derivado del metil *p*-tolil sulfóxido (*R*s)-**3** con el monocetal metílico de la benzoquinona **41** (Esquema 13). Se originó así el producto de adición sobre el grupo carbonilo que fue transformado en (*R*s)-**42** después de la hidrólisis del grupo cetal.<sup>[44]</sup> Teniendo en cuenta la conocida afinidad del oxígeno sulfínico por el aluminio que se había observado con el DIBALH,<sup>[16]</sup> se evaluó el comportamiento de distintos reactivos organoaluminicos frente a **42**.<sup>[45]</sup> Se observó que todos estos organometálicos daban lugar, de forma exclusiva, al producto de adición 1,4- en condiciones muy suaves. Esta elevada reactividad resultaba sorprendente teniendo en cuenta la naturaleza de los organoaluminicos, en general, poco reactivos. También resultó sorprendente la formación de un único diastereoisómero entre los cuatro posibles. En el ejemplo recogido en el Esquema 13, se indica que la reacción de **42** con AlMe<sub>3</sub> proporcionó el producto **43**, resultante de la adición conjugada del CH<sub>3</sub> por la cara que contiene el OH, con total diastereoselectividad  $\pi$ -facial y eficiente desimetrización de la ciclohexadienona proquiral, produciéndose la adición exclusivamente sobre el doble enlace pro-*S*. La reacción sólo se completó en presencia de 4 equivalentes del AlMe<sub>3</sub>.

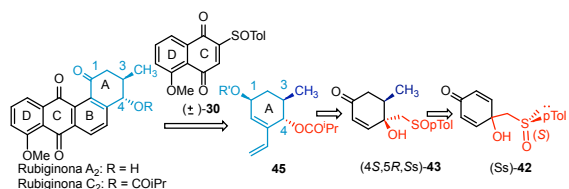


Esquema 13. Síntesis de 4-*p*-tolilsulfinil *p*-quinol (Rs)-42 y desimetrización del fragmento de ciclohexadienona con AlMe<sub>3</sub>.

Teniendo en cuenta estos resultados, así como la ausencia de reacción sobre el derivado análogo a **42** con un sustituyente OMe en lugar del OH, se propuso un mecanismo para explicarlos, basado en la formación de la especie reactiva **44**. Así, el primer equivalente de AlMe<sub>3</sub> debía reaccionar con el OH de **42** generando un alcóxido de aluminio en el que el oxígeno del SO se encuentra asociado al metal. Esta especie, no reactiva, adopta la conformación de silla representada, en la que el *p*-Tol se dispone ecuatorial. El grupo metilo axial unido al Al está impidiendo la aproximación del nucleófilo sobre el doble enlace pro-*R* por la cara que contiene el O del alcóxido. El segundo equivalente de AlMe<sub>3</sub>, debe asociarse al CO. El tercero se asocia de nuevo al O del alcóxido, ralentizando la reacción, que sólo se completa con el exceso de reactivo. Finalmente, el CH<sub>3</sub> se transfiere a la ciclohexadienona de forma intramolecular sobre el doble enlace pro-*S*, asistido por dicho alcóxido y por la cara que contiene el OH.

### Síntesis de angucidinonas C-4 oxigenadas

Algunas angucidinonas naturales, como las rubiginonas A<sub>2</sub> y C<sub>2</sub>, poseen en su estructura un sustituyente oxigenado adicional en la posición 4 del sistema tetracíclico. De acuerdo con la retrosíntesis indicada en el Esquema 14, estos productos naturales podrían sintetizarse a través del proceso dominó aplicado anteriormente, utilizando como etapa clave la reacción de Diels-Alder con la *O*-metil sulfoniljuglona (±)-**30**, que aportaría los anillos C y D, y el vinil ciclohexeno 1,3,4-trisustituido **45**, enantiopuro, que aportaría el anillo A.<sup>[46]</sup>

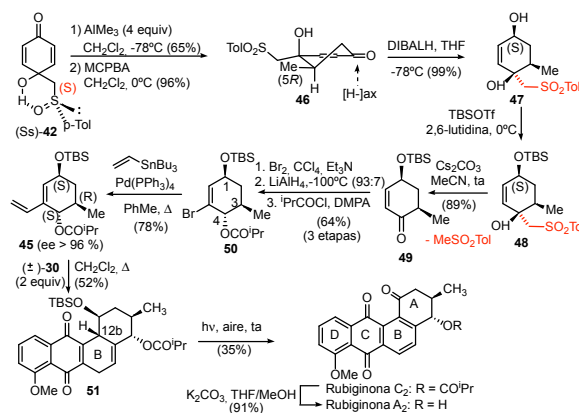


Esquema 14. Retrosíntesis de angucidinonas C-4 oxigenadas

El estudio de las adiciones conjugadas sobre **42**, permitía vislumbrar la posibilidad de obtener este dieno con los centros estereogénicos en C-1, C-3 y C-4 con la configuración absoluta adecuada, a partir del *p*-quinol (Ss)-**42**, enantiómero del anterior, y del producto de adición de AlMe<sub>3</sub> (4S,5R,Ss)-**43**. En este caso, el papel del sulfóxido en la qui-

nona **30** sería exclusivamente el de controlar la regioquímica de la cicloadición y facilitar la recuperación de la estructura quinónica, una vez formado el aducto tetracíclico. Por tanto, este sulfóxido se podría utilizar racémico.

La síntesis del dieno enantiopuro **45**, se completó como se indica en el Esquema 15. Así, la reacción de (Ss)-**42** con AlMe<sub>3</sub> transcurrió de forma altamente diastereo- y quimio selectiva generando el producto de adición conjugada con la configuración absoluta *R* en el nuevo centro estereogénico C-5. El sulfóxido del sustrato resultante se oxidó (MCPBA) posteriormente a la sulfona **46**. La reducción del grupo CO de **46** (DIBALH), dio lugar al alcohol **47** que se protegió como OTBS. Esta reducción diastereoselectiva debe ser una consecuencia de la estructura rígida de **46** representada, y del pequeño tamaño del hidruro, cuya preferencia por el ataque en dirección axial en los derivados de ciclohexanona es bien conocida. La eliminación posterior de metil *p*-tolil sulfona sobre **48** se produjo por tratamiento en medio básico (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) para dar el derivado de ciclohexenona **49**, en un proceso de retroadición. El tratamiento de **49** con Br<sub>2</sub> y Et<sub>3</sub>N condujo a una α-bromoenona cuya reducción con LiAlH<sub>4</sub> hubo de realizarse a -100 °C para conseguir una mezcla 93:7 de diastereoisómeros, en la que el epímero mayoritario es el representado. Después de formar el isobutirato **50**, se llevó a cabo un acoplamiento de Stille con el tributil vinil estannano para obtener el dieno **45** que posee la configuración absoluta de los centros estereogénicos existente en los productos naturales. Finalmente, la síntesis total estereoselectiva de los mismos se completó por reacción entre el dieno **45** y la *O*-metil 2-*p*-tolilsulfoniljuglona **30**, racémica, a reflujo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. En esta etapa tuvo lugar el proceso dominó de cicloadición regioselectiva, seguido de la eliminación pirólitica de ácido *p*-toluenosulfénico, originando la quinona tetracíclica **51** como único diastereoisómero. La formación estereoselectiva de C12b en **51** es la esperada teniendo en cuenta la preferencia anteriormente observada con dienos análogos, por la aproximación del filodieno *anti* al grupo OTBS voluminoso de la posición alílica de **45**.



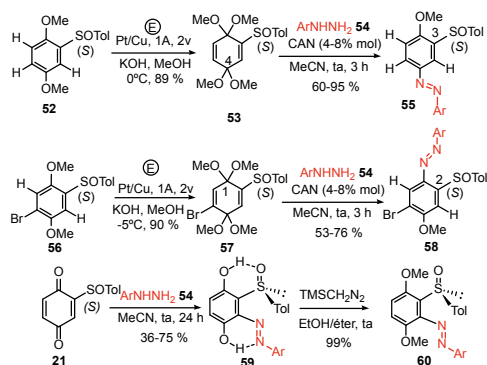
Esquema 15. Síntesis total enantioselectiva de rubiginonas A<sub>2</sub> y C<sub>2</sub>

La transformación de **51** en la rubiginona C<sub>2</sub> se llevó a cabo por oxidación al aire en presencia de luz solar, en

un proceso ya descrito,<sup>[47]</sup> que implica la aromatización del anillo B, seguida de la oxidación de la posición bencílica. La metanolisis del isobutirato permitió completar la síntesis de la rubiginona A<sub>2</sub>.

## Reacciones de biscetales de sulfinil quinonas con arilhidracinas: Síntesis de azobencenos

Continuando con el desarrollo de nuevas aplicaciones de las sulfinil quinonas, encontramos un método muy eficaz de síntesis de azobencenos,<sup>[48]</sup> partiendo del biscetal de la *p*-benzoquinona 2-*p*-tolilsulfinil sustituido **53**, obtenido por oxidación anódica del 1,4-dimetoxi-2-*p*-tolilsulfinilbenceno **52**<sup>[49]</sup> (Esquema 16).

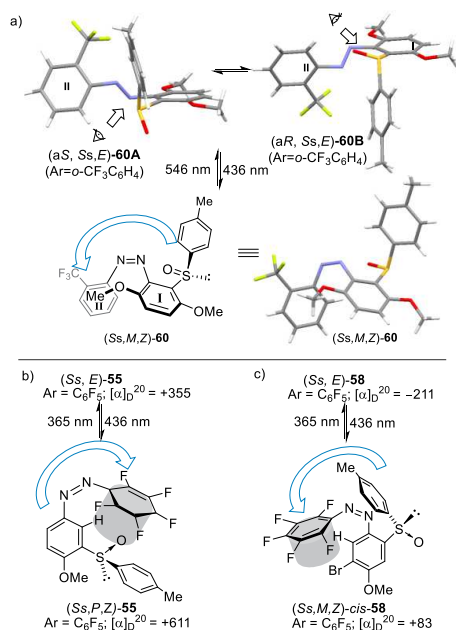


Esquema 16. Síntesis de (Ss)-*p*-tolilsulfinil azobencenos **55**, **58** y **60**.

La reacción de **53** con aril hidracinas **54** [2,4-diNO<sub>2</sub>Ph; 2-NO<sub>2</sub>Ph; 3-NO<sub>2</sub>Ph; 2-BrPh; 2-CF<sub>3</sub>Ph; 2,3-(F)<sub>2</sub>Ph; 2,3,4,5,6-(F)<sub>5</sub>Ph; 2,3,5,6-(F)<sub>4</sub>Ph; 4-CF<sub>3</sub>Ph; 4-OMePh], en presencia de cantidades catalíticas de CAN, condujo a la formación de azobencenos **55** con excelentes rendimientos y pureza enantiomérica. El proceso resultó quimioselectivo generándose únicamente el azobenceno procedente del ataque de la hidracina sobre el grupo cetral estéricamente menos impedido (C-4) para dar el derivado **55**, con el sulfóxido y el grupo N=N en posición *meta*.<sup>[50]</sup> La misma metodología aplicada al biscetal 5-bromo-2-*p*-tolilsulfinil sustituido **57**, obtenido por oxidación electroquímica de **56**, permitió acceder a los azobencenos **58**, con los grupos azo y sulfinilo en posición *orto*.<sup>[50]</sup> En este caso, la reacción de la hidracina tuvo lugar sobre el grupo cetral próximo al sulfóxido, menos voluminoso. También se llevó a cabo la reacción de las hidracinas con la sulfinil quinona **21**, obteniéndose el azobenceno **59** resultante del ataque de la hidracina sobre la posición más electrófila de **21**, seguido de enolización y oxidación de la hidracina formada por un exceso de quinona.<sup>[51]</sup> La metilación de los OH fenólicos con TMSCH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> fue necesaria para obtener los azobencenos fotoisomerizables **60**. Dispusimos así de azocompuestos enantiopuros con distinta posición relativa del sulfóxido respecto del N=N.

Teniendo en cuenta que los azobencenos se pueden comportar como interruptores moleculares gracias a la fotoisomerización que sufren en presencia de luz,<sup>[52]</sup> investigamos este proceso para conocer el papel del sulfóxido en el control del movimiento molecular. Este sustituyente tenía el valor añadido de la quiralidad, por lo que se pudieron estudiar las propiedades quirópticas que podrían derivar en importantes aplicaciones.<sup>[53]</sup> El proceso de fotoisomerización se llevó a cabo irradiando con luz de distintas longitudes de onda y se estudió utilizando varias técnicas [RMN, HPLC quiral, UV/vis, Dicroísmo circular (DC)]. Los resultados pusieron de manifiesto un doble papel del sulfóxido. Por una parte, se evidenció, por DC, una transferencia de quiralidad tanto en el isómero E como en el Z en los derivados **60** y **55**. En el azobenceno **58**, la perturbación quiral sólo se observó en el isómero Z. En el caso del compuesto *orto*, *orto* disustituido **60** (Ar=*o*-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), se pudo obtener la estructura de rayos X del isómero E (Figura 1a) que reveló la existencia en el monocrystal de dos diastereoisómeros. Ambos diferían en la conformación del sulfóxido, que, como consecuencia de la congestión estérica, no tiene libre giro y origina dos atropoisómeros (*aS*,*Ss*,*E*-**60A** y (*aR*,*Ss*,*E*-**60B** con distinta configuración en el nuevo elemento quiral, un eje quiral, que se suma a la quiralidad central inherente al sulfóxido. La irradiación de **60** con luz de λ=546 nm, provocó su fotoisomerización al isómero Z, cuya estructura de rayos X evidenció la presencia de un único diastereoisómero. En este isómero Z, la disposición relativa de los anillos aromáticos I y II del azocompuesto y del *p*-tolilo del sulfóxido, tiene una única orientación, en la que se aprecia un nuevo elemento quiral, una hélice, de configuración absoluta *M*. Se pudo así describir la existencia de un nuevo interruptor molecular enantiopuro con tres diferentes estados, cuyas propiedades quirópticas pudieron controlarse fotoquímica o térmicamente. Otra ventaja de este nuevo interruptor es que se fotoisomeriza en presencia de luz verde/azul, lo que podría hacerlo compatible con aplicaciones biológicas.

En la Figura 1b y c, se muestran los valores de rotación óptica específica de los azoderivados con el sulfóxido en posición *meta* (**55**: Ar=C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>) y *orto* (**58**: Ar=C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>) con respecto al N=N, antes y después de la fotoisomerización. Como puede observarse, estos valores son muy diferentes en los sustratos iniciales *E* y en los estados fotoestacionarios *cis* (*Z*), produciéndose incluso un cambio de signo en el caso de **58**. Estos cambios reflejan la existencia de distintas entidades quirales en ambos isómeros. Por otra parte, las estructuras de los isómeros *Z*, también representadas en la Figura 1b y c, deducidas de los espectros de RMN, indicaban una conformación en torno al enlace C-S rígida que fija una determinada orientación para todos los anillos aromáticos del sistema en cada una de las series, forzando un nuevo tipo de quiralidad helicoidal con diferente configuración en cada uno de los compuestos resultantes de la irradiación (*Ss*,*P*,*Z*-**55** y (*Ss*,*M*,*Z*-**58**. En ambos casos, la disposición viene impuesta por la conformación más favorable del sulfóxido que sitúa el oxígeno sulfinílico *s-cis* con respecto al enlace C-H del carbono aromático vecinal. Los ciclos de fotoisomerización se repitieron hasta cinco veces sin observar alteraciones sustanciales tanto de los espectros de UV-vis y DC, como de los valores de rotación óptica, lo que confirmó la integridad configuracional de estos nuevos interruptores moleculares quirales.



**Figura 1.** a) Fotoisomerización y estructuras de Rayos X de (aS,Ss,E) **60A**, (aR,Ss,E)-**60B** y (Ss,M,Z)-**60**. b) y c) Fotoisomerización, valores de rotación óptica específica de **55** y **58**, y estructura de los isómeros Z.

Por lo tanto, el grupo *p*-tolilsulfinilo en estos azocompuestos permitió no sólo introducir quiralidad en estos sistemas intrínsecamente planos, sino inducir un control en los cambios conformacionales que se producen al irradiar, para que generen un único diastereoisómero *cis* resultante de la fotoisomerización, cuya configuración absoluta depende de la posición relativa del SO y el N=N en el azocompuesto.

## Conclusiones

El uso de sulfóxidos enantiopuros, fácilmente accesibles en las dos configuraciones absolutas posibles, se ha mostrado altamente eficaz en síntesis asimétrica habiéndose podido aplicar a diversos tipos de reacciones que han permitido generar nuevos centros estereogénicos así como sistemas con quiralidad helicoidal, axial y planar de forma altamente estereocontrolada. El aprovechamiento de la versatilidad sintética del sulfóxido ha sido esencial en la consecución de los distintos objetivos. La elevada estereoselectividad observada se debe a las diferencias estéricas y electrónicas de los sustituyentes del azufre. La capacidad del grupo *p*-tolilsulfinilo para fijar una conformación rígida reactiva resultó esencial para controlar la aproximación de los distintos reactivos y especies implicadas en los procesos. Las interacciones polares entre el oxígeno sulfinílico y otros grupos existentes en los sustratos y/o la asociación con metales en las reacciones con reactivos organometálicos, están en el origen del control de la estereoselectividad. La existencia de una conformación rígida en el grupo sulfinilo resultó también responsable de su capacidad de controlar el movimiento molecular en azocompuestos que contienen este grupo, que se han mostrado interruptores moleculares enantiopuros.

## Agradecimientos

Esta revisión ha surgido gracias a todos los proyectos de investigación financiados por el Ministerio de Educación y Ciencia, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Economía y Competitividad y Comunidad de Madrid. La autora agradece a todos los componentes del grupo citados en las referencias, especialmente a los Profesores Antonio Urbano y María Ribagorda, su participación, que resultó fundamental en la consecución de los objetivos.

## Bibliografía

- [1] P. W. B. Harrison, J. Kenyon, H. Phillips, *J. Chem. Soc.*, **1926**, 2079-2090.
- [2] (a) K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 3, 93-95. (b) K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. Foley and R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5637-5646.
- [3] R. Bentley, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 609-624.
- [4] Ver, por ejemplo: (a) X. Salom-Roig, C. Bauder, *Synthesis* **2020**, 52, 964-978. (b) E. Wojaczynska, J. Wojaczynska, *Chem. Rev.* **2020**, 120, 4578-4611. (c) D. Kaiser, Klose, I. R. Oost, J. Neuhaus, N. Maulide, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 8701-8780. (d) J. Han, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 1307-1350. (e) I. Colomer, M. Velado, R. Fernández de la Pradilla, A. Viso, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 14201-14243. (f) B. M. Trost, M. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5026-5043. (g) G. Sipos, E. M. Drinkel, R. Dorta, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3834-3860. (h) E. Wojaczynska, J. Wojaczynski, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4303-4356. (i) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 6105-6308. (j) I. Fernández, N. Khair, "Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis" Ed. T. Toru, C. Bolm, Wiley VCH-Verlag: Weinheim, Germany, **2008**, 265-290. (k) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1297-1330. (l) *Ibid.*, **2006**, 62, 5559-5601. (m) I. Fernández, N. Khair, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651-3705. (n) M. C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717-1760.
- [5] R. H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones IV*. 4th ed. Blackie Academic & Professional, London 1997.
- [6] J. L. Bolton, T. Dunlap, *Chem. Res. Toxicol.* **2017**, 30, 13-37.
- [7] H.Y. Qiu, P.F. Wang, H.Y. Lin, C.Y. Tang, H.L. Zhu, Y.H. Yang, *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, 91, 681-690.
- [8] G. G. Dias, A. King, F. de Moliner, M. Vendrell, E. N. da Silva Jr. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 12-27.
- [9] C. C. Nawrat, C. J. Moody, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2056-2077.
- [10] E. J. Corey, M. Chaykovski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 866-868.
- [11] N. Kunieda, J. Nukami, M. Kinoshita, *Chem. Lett.* **1974**, 369-372.
- [12] G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1987**, 173.
- [13] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Rubio, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4861-4864.
- [14] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, C. Pedregal, A. Rubio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 1335-1337.
- [15] a) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1979**, 1687. b) G. Solladié, C. Greck, G. Demailly,



- Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435-438. c) H. Kosugi, H. Konta, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 211-213.
- [16] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. M. Martín, C. Pedregal, J. H. Rodríguez, A. Rubio, J. Sánchez, G. Solladié, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120-2128.
- [17] G. Solladié, A. Rubio, M. C. Carreño, J. L. García Ruano, *Tetrahedron Asymmetry*, **1990**, *1*, 187-198.
- [18] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. C. Maestro, C. Pedregal A. Rubio, G. Solladié, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2317-2322.
- [19] M. C. Carreño, F. Colobert, R. B. des Mazery, A. Urbano, G. Solladié, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779-7787.
- [20] F. Colobert, R. B. des Mazery, G. Solladié, M. C. Carreño, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1723-1725.
- [21] M. C. Carreño, F. Colobert, R. B. des Mazery, A. Urbano, G. Solladié, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 297-299.
- [22] Y. Brinkmann, M. C. Carreño, A. Urbano, F. Colobert, G. Solladié, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4335-4338.
- [23] M. C. Carreño, F. Colobert, R. B. des Mazery, G. Solladié, A. Urbano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2039-2042.
- [24] (a) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, A. Urbano, F. Colobert, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5517-5520. (b) G. Hernández-Torres, M. C. Carreño, A. Urbano, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1283-1293.
- [25] G. A. Kraus, S. H. Woo, *J. Org. Chem.* **1982**, *51*, 114-116.
- [26] Y. Arai, M. Matsui, T. Koizumi, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1983-1985.
- [27] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Synthesis* **1992**, 651-653.
- [28] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, A. Urbano, C. Z. Remor, V. Stefani, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 503-509.
- [29] (a) K. H. Chow, L. R. Gahan, E. H. Krenske, *Aust. J. Chem.* **2020**, *73*, 934-941. (b) K. H. Chow, E. H. Krenske, *Org. Biom. Chem.* **2019**, *17*, 756-8767.
- [30] M. C. Carreño, A. Urbano, *Org. Biom. Chem.* **2013**, *11*, 699-708.
- [31] M. C. Carreño, A. Enríquez, S. García-Cerrada, M. J. Sanz-Cuesta, A. Urbano, F. Maseras, A. Nonell-Canals, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 603-620.
- [32] (a) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7929-7930. (b) *Ibid. Chem. Commun.* **2002**, 1412-1413. (c) *Ibid. Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4118-4131.
- [33] M. C. Carreño, M. González López, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2005**, 611-613.
- [34] A. Latorre, A. Urbano M. C. Carreño, *Chem. Commun.* **2009**, 6652-6654.
- [35] A. Latorre, A. Urbano M. C. Carreño, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8103-8105.
- [36] A. M. del Hoyo, A. Urbano, M. C. Carreño, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 20-23.
- [37] (a) M. C. Carreño, A. Urbano, *Synlett.* **2005**, 1-25. (b) M. C. Carreño, A. Urbano, C. di Vitta, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 906-913.
- [38] M. C. Carreño, A. Urbano, J. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1621-1623.
- [39] D. S. Larsen, M. D. O'Shea, S. Brooker, *Chem. Commun.* **1996**, 203-204.
- [40] M. C. Carreño, A. Urbano, C. di Vitta, *Chem. Commun.* **1999**, 817-818.
- [41] D. A. Lafranchi, G. Hanquet, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4854-4861.
- [42] J. H. Chaplin, A. J. Edwards, B. L. Flynn, *Org. Biom. Chem.* **2003**, *1*, 1842-1844.
- [43] G. H. Posner, T. G. Hamill, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6031-6035.
- [44] M. C. Carreño, M. Pérez González, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4893-4896.
- [45] M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6758-6759.
- [46] (a) M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755-2757. (b) M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 879-890.
- [47] K. Krohn, F. Ballwanz, W. Baltus, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 911-913.
- [48] M. C. Carreño, G. Fernández Mudarra, E. Merino, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3413-3416.
- [49] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 403-406.
- [50] (a) M. C. Carreño, I. García, I. Nuñez, M. Ribagorda, E. Merino, S. Pieraccini, G. P. Spada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7089-7100. (b) M. C. Carreño, I. García, M. Ribagorda, E. Merino, S. Pieraccini, G. P. Spada, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2869-2872.
- [51] I. Nuñez, E. Merino, M. Lecea, S. Pieraccini, G. P. Spada, C. Rosini, G. Mazzeo, M. Ribagorda, M. C. Carreño, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3397-3406.
- [52] H. M. D. Bandara, S. C. Burdette, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1809-1825.
- [53] K. Hüll, J. Morstein, D. Trauner, *Chem Rev.* **2018**, *118*, 10710-10747.