

# Investigadores menores de 35

Sara Cuadros



**Posición:** Investigadora Ramón y Cajal  
**Entidad:** Instituto de Síntesis Orgánica (ISO)-Universidad de Alicante (UA)  
**Web:** personal.ua.es/sara-cuadros/  
**ORCID:** 0000-0001-6179-7306  
**Formación:** Licenciatura en Química (UA) / Máster en Síntesis, Catálisis y Diseño Molecular (ICIQ-URV) / Doctorado en Ciencia y Tecnología Química (ICIQ-URV)  
**Líneas de Investigación:** fotocatalisis, organocatálisis, electrocatálisis, compuestos organofluorados.  
**Aficiones:** senderismo, yoga, tenis (verlo, no practicarlo), boulder indoor y cocinar.

## Perfil personal de la investigadora

Desarrollo metodologías sintéticas sostenibles basadas en activación fotocatalítica, organocatálisis y/o electroquímica para el acceso eficiente a moléculas de interés sintético y farmacéutico.

## Ciencia en lo cotidiano

**Mi ejemplo favorito de química/ciencia en la vida diaria es** la extracción sólido-líquido que ocurre cada mañana en mi cafetera italiana (es clave para empezar bien el día).

**La aplicación futura más importante de mi investigación será** la integración de estas metodologías catalíticas en la práctica sintética rutinaria, tanto en laboratorios industriales como académicos, con el objetivo de establecer prácticas más sostenibles en la construcción de nuevas moléculas.

**Mi momento favorito del día para pensar ciencia es** cualquiera; las ideas van y vienen en la cabeza, según lo que esté leyendo o discutiendo con mis compañer@s.

**Un concepto que me obsesiona (en el buen sentido) es** entender qué está pasando en cada paso del mecanismo de una reacción. Esto además es crucial para diseñar procesos más eficientes y selectivos.

## Cómo se hace la ciencia

**Lo que más disfruto en el laboratorio es** hacer el análisis RMN de las moléculas que sintetizamos (me relaja).

**Una habilidad "invisible" clave para investigar es** la paciencia. A veces los resultados clave tardan un poco en llegar, o apare-

cen después de unos cuantos intentos fallidos; pero siempre se aprende algo de cada experimento.

**Lo que más valoro de mi grupo/equipo es** su creatividad, su predisposición constante para ayudar y el impulso de mejorar todo para que funcione de la manera más eficaz.

**Estoy más orgulloso/a cuando** veo que los estudiantes empiezan a ser independientes. Me encanta cuando llegan con el problema y ya tienen la posible solución en mente.

**No puedo resistirme a** los platos de cuchara de mi madre (ajo harina, andrajos... platos típicos de la sierra de Segura)

**Recargo energía con** una siesta de 20 minutos (no más), o un buen té.

**Si no fuera científico/a,** habría estudiado para ser Jueza.

**Una frase que me guía es** "Roma no se construyó en un día".

**Una idea para llevarse a casa:** "diseña con criterio, analiza con profundidad y cuida cada detalle".

## Presentación de su artículo

El interés en los últimos años en los compuestos saturados bicíclicos se debe a que han encontrado aplicaciones como reemplazos tridimensionales de anillos aromáticos, mejorando propiedades fisicoquímicas y biológicas de nuevos fármacos. La fotocatalisis ha demostrado ser una herramienta sintética clave para acceder a estas estructuras complejas de manera eficiente y modular. En este artículo destaco los avances recientes en la construcción de estas moléculas, haciendo énfasis en las estrategias generales, así como en las oportunidades y desafíos asociados a estos objetivos sintéticos.

# Síntesis de bioisómeros 3D de arenos mediante métodos fotocatalíticos

## Synthesis of 3D arene bioisosteres through photocatalytic methods

Sara Cuadros

Instituto de Síntesis Orgánica (ISO) y Departamento de Química Orgánica, Universidad de Alicante.

### PALABRAS CLAVE:

Metodología sintética  
Fotocatálisis  
Bioisómeros 3D  
Compuestos bicíclicos

### RESUMEN:

En la última década, los compuestos saturados bicíclicos han despertado un gran interés en química medicinal para el diseño de nuevos fármacos. Estas estructuras tridimensionales (3D) han demostrado ser eficaces como reemplazos bioisotéricos de arenos planos (2D), dando lugar a nuevas moléculas con propiedades fisicoquímicas y biológicas mejoradas. En este contexto, la fotocatalisis se ha consolidado como una de las estrategias principales para el desarrollo de nuevas rutas sintéticas que permitan el acceso a estas estructuras complejas de manera más práctica y accesible. En este artículo, se da una breve visión de los principales avances en el campo de fotocatalisis para la construcción y funcionalización de estos compuestos saturados bicíclicos, así como nuevas direcciones y los retos actuales.

### KEYWORDS:

Synthetic methodology  
Photocatalysis  
3D-bioisosteres  
Bicyclic compounds

### ABSTRACT:

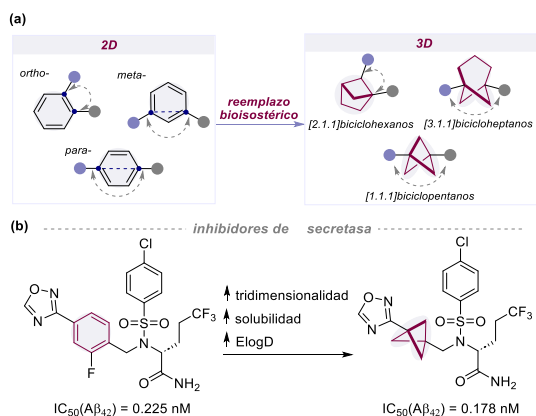
Over the past decade, saturated bicyclic compounds have attracted significant interest in medicinal chemistry for the design of new pharmaceuticals. These three-dimensional (3D) architectures have proven to be effective bioisosteric replacements for planar arenes (2D), leading to new molecules with improved physicochemical and biological properties. In this context, photocatalysis has emerged as one of the key strategies for the development of novel synthetic routes that enable access to these complex structures in a more practical and accessible manner. This article provides an overview on the major advances in the field of photocatalysis for the construction and functionalization of saturated bicyclic compounds, as well as emerging directions and current challenges.

### Introducción

Los arenos constituyen con frecuencia parte del esqueleto estructural de moléculas con actividad farmacológica; sin embargo, en numerosos casos son los principales responsables de unas propiedades fisicoquímicas desfavorables, o participan en procesos de oxidación metabólica no deseados, dificultando así el progreso de candidatos a fármaco hacia etapas clínicas más avanzadas.<sup>[1]</sup> El reemplazo bioisotérico de anillos aromáticos por estructuras bicíclicas saturadas (Figura 1a) constituye una estrategia empleada en química médica para abordar esta problemática, permitiendo el diseño de nuevos candidatos a fármaco con una mayor fracción  $sp^3$  y con propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas mejoradas. Entre las estructuras bicíclicas que han experimentado un mayor desarrollo sintético y aplicación destacan los [1.1.1]bicipentanos (BCPs), sintetizados por primera vez en 1964 por Wiberg y colaboradores.<sup>[2]</sup> En 1996, Pellicciari y su equipo revelaron por primera vez el potencial de esta arquitectura molecular como reemplazo 3D de anillos aromáticos *para*-sustituídos en aminoácidos.<sup>[3]</sup> Posteriormente, en 2012, científicos de Pfizer validaron los BCPs como bioisómeros efectivos de arenos en inhibidores de  $\gamma$ -secretasa (Figura 1b).<sup>[4]</sup> Desde entonces, la investigación en torno a los BCPs ha crecido de forma exponencial, impulsando el

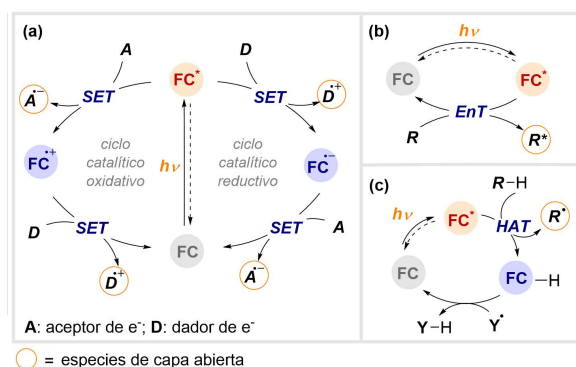
desarrollo de nuevos métodos de síntesis prácticos, y ampliando sus aplicaciones no sólo en química medicinal, sino también en otras áreas como la catálisis o la química supramolecular.<sup>[5,6]</sup> Otras estructuras como los [3.1.1]bicloheptanos (BCHeps) y los [2.1.1]biclohexanos (BCHs) (Figura 1a) han sido validadas más recientemente como bioisómeros de anillos aromáticos *meta*- u *orto*-sustituídos, en estudios con moléculas con actividad biológica.<sup>[7-8]</sup>

En lo que respecta a métodos de síntesis, la fotocatalisis se ha consolidado como una estrategia de referencia para el desarrollo de nuevas rutas prácticas que permiten la construcción de estas arquitecturas de elevada complejidad a partir de precursores simples.<sup>[9]</sup> Esta estrategia se basa en el uso de un fotocatalizador (FC) capaz de absorber luz visible y alcanzar un estado electrónico excitado (FC\*), desde el cual, puede activar moléculas en estado fundamental y generar especies radicalarias de manera controlada y bajo condiciones suaves de reacción. Existen diversos procesos de activación molecular mediados por los FCs que conducen a la formación de intermedios radicalarios (Figura 2). Por un lado, cuando el FC\* interactúa con una molécula en su estado fundamental puede producirse una transferencia mono-electrónica (SET: *single electron transfer*; Figura 2a). En función de las propiedades redox del FC\* y de los



**Figura 1.** (a) Concepto de reemplazo bioisostérico de estructuras planas 2D a estructuras 3D. (b) Ejemplo de aplicación de esta estrategia en inhibidores de  $\gamma$ -secretasa. Reproducido de Ref. [4].

sustratos implicados, el mecanismo puede desarrollarse a través de: (i) un ciclo catalítico oxidativo, en el que el FC\* actúa como agente reductor frente a una especie aceptora de electrones ( $e^-$ ); o (ii) un ciclo catalítico reductivo, en el que el FC\* actúa como agente oxidante frente a una especie dadora de  $e^-$ . En ambos casos, el FC se regenera mediante la captación o cesión de 1  $e^-$  por parte de otra especie dadora o aceptora de  $e^-$ , respectivamente, según se trate de un ciclo oxidativo o reductivo. Por otro lado, un proceso fotofísico alternativo que puede tener lugar en la interacción FC\*-sustrato es la transferencia de energía (EnT: *energy transfer*; Figura 2b). En este escenario, el FC\* actúa como especie dadora y transfiere su energía de excitación a una molécula aceptora. Como consecuencia, el FC\* se desactiva y regresa a su estado fundamental, mientras que el sustrato es promovido a un estado electrónico excitado. Por último, el FC\* puede intervenir en procesos de transferencia de átomo de hidrógeno (HAT: *hydrogen atom transfer*, Figura 2c). En estos casos, el FC\* es capaz de abstraer un hidrógeno de enlaces C-H, dando lugar a la generación de los radicales correspondientes.



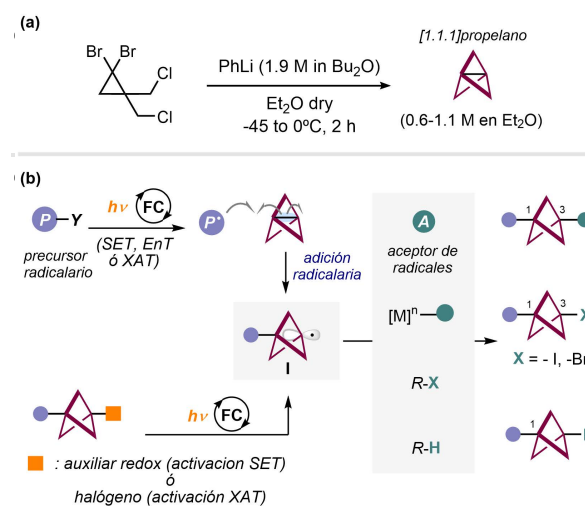
**Figura 2.** Principales mecanismos en fotocatalisis: (a) transferencia mono-electrónica (SET); (b) transferencia de energía (EnT); (c) transferencia de átomo (AT).

El desarrollo de la fotocatalisis durante las últimas dos décadas ha dado lugar a una amplia familia de FCs con características diversas, que incluyen tanto complejos de metales de transición como compuestos puramente orgánicos.<sup>[10,11]</sup> En conjunto, esta herramienta sintética ha abierto numerosas oportunidades para el diseño de metodologías fotocatalíticas fácilmente practicables, capaces de emplear una amplia variedad de reactivos

de partida en reacciones radicalarias de construcción de enlaces carbono-carbono, y carbono-heteroátomo.

### Bicyclopentanos: las estructuras más desarrolladas

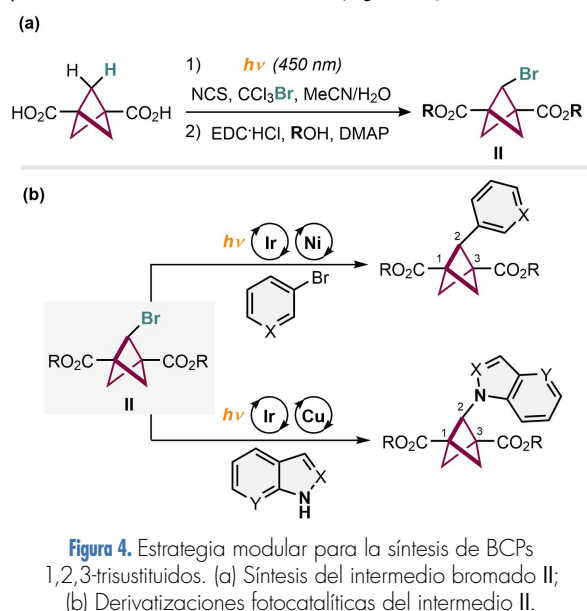
Los bicyclopentanos han sido objeto de mayor estudio, y como consecuencia, existen más posibilidades para la introducción de diversos grupos funcionales en las posiciones de cabeza de puente (1,3). Hay dos enfoques principales para la instalación de sustituyentes en las posiciones 1,3 (Figura 3). El más utilizado se basa en adiciones radicalarias a la molécula de [1.1.1]propelano, la cual se sintetiza en un paso a partir de reactivos comerciales (Figura 3a).<sup>[12]</sup> La adición de radicales a [1.1.1]propelano, favorecida por un proceso de liberación de tensión, genera un nuevo radical de bicyclopentilo (intermedio I, Figura 3b). Esta última especie puede participar posteriormente en procesos de adición a moléculas aceptoras de radicales (p. ej. alquenos, heteroarilos, iminas, etc); adición a complejos de metales de transición (cobre o níquel), o en procesos de transferencia de halógeno o hidrógeno, generando en última instancia bicyclopentanos difuncionalizados, o monofuncionalizados. Algunos ejemplos de precursores de radicales centrados en carbono utilizados en mecanismos fotocatalíticos, incluyen haluros de alquilo y (hetero)arilo, sales de trifluoroborato, sales de dicarboxilato de yodonio, o diazocompuestos, entre otros.<sup>[9,13]</sup> Por otra parte, como fuente de radicales centrados en nitrógeno se han utilizado ésteres de oxima o sales de piridinio,<sup>[14,15]</sup> y también se han desarrollado metodologías basadas en radicales centrados en fósforo y en azufre.<sup>[16,17]</sup> De particular interés ha sido la incorporación de grupos que contienen flúor en BCPs (p.ej. grupos trifluorometilo o difluoroalquilo), ya que permite la generación de unidades isostéricas 3D con lipofilicidad y resistencia a la oxidación mejoradas.<sup>[18]</sup> En este sentido, sales de sulfonato y bromuros de difluoroalquilo y arilo han tenido un mayor uso en el desarrollo de nuevas metodologías fotocatalíticas.<sup>[19-22]</sup>



**Figura 3.** (a) Síntesis de [1.1.1]propelano; (b) Estrategias generales fotocatalíticas para la síntesis de BCPs 1,3-disustituídos y mono-sustituídos.

El segundo enfoque principal para el acceso a BCPs 1,3-funcionalizados se ha basado en la síntesis previa de BCPs que incorporan un grupo auxiliar redox, lo que les permite participar en procesos SET con un FC excitado y generar el radical bicyclopentilo I. Alternativamente, BCPs conteniendo un halógeno en la posición cabeza de puente, pueden generar I mediante un mecanismo XAT. Respecto a los auxiliares redox, se han sintetizado con éxito BCPs basados en sales de trifluo-

roborato,<sup>[23]</sup> sales de aril triantreno,<sup>[24]</sup> o *N*-(aciloxi)ftalimidias.<sup>[25]</sup> Otros esfuerzos sintéticos se han orientado al desarrollo de métodos modulares que permitan la funcionalización directa de las posiciones puente (i.e. 2,4,5) del esqueleto de BCP. Los BCPs 1,2-disustituidos son de especial interés en química médica, ya que pueden actuar como bioisósteros de anillos arilo *orto*- o *meta*-sustituidos.<sup>[26]</sup> No obstante, las metodologías disponibles para la introducción de sustituyentes en estas posiciones puente del núcleo BCP continúan siendo muy limitadas.<sup>[27]</sup> Las estrategias existentes se han basado principalmente en la instalación del sustituyente en posición 2 antes de la construcción del núcleo BCP, lo que incrementa el número de etapas sintéticas y reduce la modularidad del enfoque. En 2023, el grupo del Prof. MacMillan logró un avance significativo hacia una estrategia más modular, basada en la síntesis previa del intermedio BCP bromado **II**, accesible en dos pasos "one pot" a partir del ácido BCP 1,3-dicarboxílico, disponible comercialmente. La síntesis "one pot" de **II** comprende: (i) una reacción de bromación fotoquímica iniciada con *N*-clorosuccinimida (NCS) y (ii) una posterior reacción de esterificación (Figura 4a).<sup>[28]</sup>



El BCP **II** es de gran versatilidad sintética, ya que puede emplearse posteriormente en procesos de acoplamiento cruzado metalofotorédox combinando un FC de iridio y un catalizador de níquel o cobre, para instalar una gran variedad de grupos (hetero)arilo en la posición puente (Figura 4b).<sup>[29]</sup> Por otro lado, los grupos éster de **II**, pueden convertirse en sales de dicarboxilato de yodonio y utilizarse en reacciones decarboxilativas metalofotorédox para instalar otros grupos arilo en las posiciones cabeza de puente.

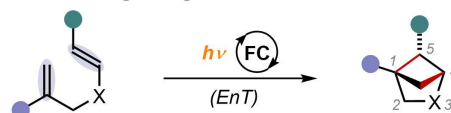
En lo que respecta a la construcción directa de BCPs quirales, se trata de un área todavía poco explorada, en la que existen escasos métodos catalíticos enantioselectivos.<sup>[30,31]</sup> Un ejemplo pionero fue reportado por el grupo de Anderson en 2021, que demostró que la combinación de fotocatalisis y aminocatalisis es eficaz para la síntesis de BCPs  $\alpha$ -quirales mono-sustituidos, a partir de aldehídos alifáticos y [1.1.1]propelano.<sup>[32]</sup>

### Biciclohexanos y bicloheptanos: estructuras 3D que resurgen para emular arenos no lineales

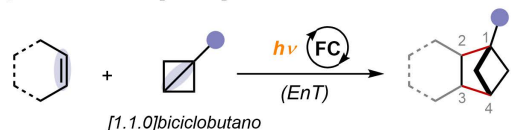
La síntesis, caracterización y validación biológica de bioisósteros 3D de anillos aromáticos *orto*- y *meta*-sustituidos se encuen-

tra aún en una etapa emergente. Diversas estructuras bicíclicas, como los [2.1.1]biciclohexanos (BCHs) y los [3.1.1]bicicloheptanos (BCHeps), así como los cubanos 1,3- y 1,2-disustituidos, han surgido recientemente como prometedoros bioisósteros no lineales del benceno. Diversas estrategias fotocatalíticas han sido recientemente utilizadas para la construcción de estas arquitecturas moleculares (Figura 5). Por un lado, la fotocatalisis por transferencia de energía (EnT) ha permitido acceder al estado triplete de 1,5-dienos, promoviendo reacciones de cicloadición intramolecular [ $2\pi + 2\pi$ ] que conducen a [2.1.1]BCHs funcionalizados en las posiciones 1,2; 1,5 o 1,4 del esqueleto bicíclico, dependiendo del 1,5-dieno utilizado (Figura 5a).<sup>[33-35]</sup>

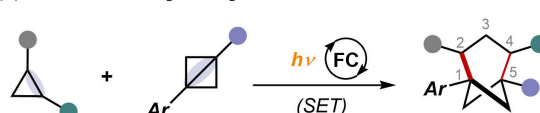
#### (a) cicloadiciones [ $2\pi + 2\pi$ ] intramoleculares



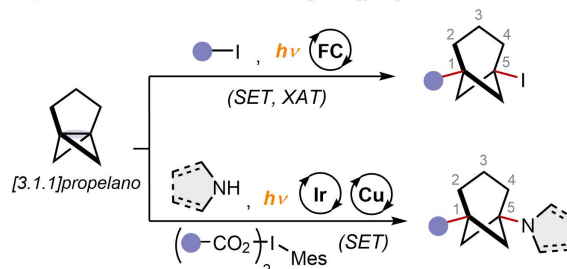
#### (b) cicloadiciones [ $2\sigma + 2\pi$ ] intermoleculares



#### (c) cicloadiciones [ $2\sigma + 2\sigma$ ] intermoleculares



#### (d) reacciones radicalarias con [3.1.1]propelano



**Figura 5.** Estrategias generales fotocatalíticas para la síntesis de [2.1.1]biciclohexanos y [3.1.1]bicicloheptanos funcionalizados.

Mediante este enfoque, se pueden generar también [2.1.1]BCHs conteniendo oxígeno, los cuales han demostrado capacidad para mejorar la solubilidad en agua y la resistencia metabólica cuando se han empleado como bioisósteros de los fenilos *orto*-sustituidos presentes en los antifúngicos *fluxapyroxad* y *boscalid*.<sup>[35]</sup> Por otro lado, mecanismos fotocatalíticos de EnT también han sido efectivos en cicloadiciones [ $2\sigma + 2\pi$ ] entre alquenos y [1.1.0]bicyclobutanos (Figura 5b).<sup>[36,37]</sup> Estas transformaciones pueden ocurrir sea por el estado de triplete del alqueno o del [1.1.0]bicyclobutano, dependiendo de las energías de los tripletes de los reactivos, y la del FC utilizado. Los [1.1.0]bicyclobutanos ha resultado ser reactivos versátiles también para la construcción de [3.1.1]BCHeps.<sup>[38,39]</sup> En este caso, se han reportado algunos ejemplos de cicloadición [ $2\sigma + 2\sigma$ ], usando ciclopropilaminas o ciclopropil fenil cetonas,<sup>[40,41]</sup> que permiten acceder [3.1.1]BCHeps altamente funcionalizados (Figura 5c). Por otro lado, el grupo del Prof. Anderson presentó en 2022 una estrategia alternativa y modular para la síntesis de [3.1.1]BCHeps 1,5 disustituidos, basada en el uso de [3.1.1]propelano (Figura 5d).<sup>[7]</sup> Primero, los autores desarrollaron una nueva

ruta sintética hacia el compuesto tricíclico [3.1.1]propelano, que consta de 5 etapas a partir de reactivos comerciales.<sup>[7]</sup> Posteriormente, el [3.1.1]propelano se empleó en reacciones ATRA ("atom transfer radical addition") fotocatalíticas con yoduros de alquilo, así como en procesos metalafotorédox combinando un FC de iridio con un catalizador de cobre, permitiendo el acceso a una amplia gama de [3.1.1]BCHeps 1,5 disustituidos.

## Conclusiones

La fotocatalisis se ha consolidado como una estrategia de referencia para la síntesis de bicicloalcanos. El creciente interés en estas estructuras saturadas durante la última década se debe a sus importantes aplicaciones como reemplazos bioisostéricos 3D de anillos aromáticos, lo que ha estimulado un notable desarrollo sintético. La mayoría de los avances se han centrado en la síntesis de BCPs 1,3-sustituidos, principalmente a través de procesos fotocatalíticos de adición radicalaria a [1.1.1]propelano. En cambio, los métodos de funcionalización directa en la posición puente de los BCPs son menos frecuentes, y mayor desarrollo en este objetivo permitiría la exploración de un espacio químico 3D más amplio.

Otras estructuras que han despertado un interés significativo son los [2.1.1]BCHs y los [3.1.1]BCHeps. En estos casos, las reacciones de cicloadición promovidas por fotocatalisis de transferencia de energía (EnT) han resultado ser un enfoque sintético versátil, capaz de construir estructuras bicíclicas complejas y altamente funcionalizadas, de manera modular. Asimismo, destaca la versatilidad de los [1.1.0]biciclobutanos, capaces de participar tanto en reacciones de cicloadición  $[2\sigma+2\pi]$  como en  $[2\sigma+2\sigma]$ , generando otros biciclos más complejos en un solo paso.

La incorporación de átomos de flúor y grupos fluorolquilo en bicicloalcanos presenta un interés particular, ya que permite generar nuevas unidades 3D con propiedades fisicoquímicas (p.ej. pKa, logD, solubilidad en agua) distintas respecto a sus análogos no fluorados. En este contexto, se prevé el desarrollo de métodos que faciliten la síntesis de bicicloalcanos que contengan grupos fluorados emergentes (p.ej. -SR<sub>F</sub>, -SeR<sub>F</sub>, -SF<sub>2</sub>, -SF<sub>4</sub>Ar, -OR<sub>F</sub>, etc.) tanto en posiciones puente como en posiciones cabeza de puente.<sup>[42]</sup> La incorporación estratégica de heteroátomos en esqueletos bicíclicos reviste también un notable interés, ya que esto permitiría reproducir de manera más eficaz las propiedades estructurales de los heteroarenos. Los heterociclos que contienen oxígeno y/o nitrógeno son especialmente prevalentes en candidatos a fármaco, y estos átomos suelen desempeñar un papel clave en las interacciones proteína-fármaco responsables de mantener una elevada eficacia y especificidad farmacológica.

Entre otros retos sintéticos destacan el desarrollo de rutas escalables hacia bicicloalcanos, con el fin de satisfacer la creciente demanda en investigación farmacéutica. Por ejemplo, científicos de Merck han desarrollado recientemente rutas escalables para acceder a [1.1.1]biciclopentilpirazoles.<sup>[43]</sup> En este contexto, la implementación de métodos fotoquímicos en flujo continuo podría favorecer la producción a mayor escala.<sup>[44]</sup> Por ejemplo, esta tecnología se ha aplicado en la síntesis de BCPs basados en sales de trifluoroborato.<sup>[23]</sup> También se anticipa un aumento en el desarrollo de metodologías catalíticas asimétricas, que permitan acceder a bicicloalcanos enantioméricamente enriquecidos, también de alto interés para la industria farmacéutica.

En el ámbito nacional, algunos grupos de investigación han abordado algunos de los retos comentados empleando métodos fotocatalíticos. Por ejemplo, el grupo de la Prof. Tortosa de la Universidad Autónoma de Madrid, ha desarrollado la primera estrategia catalítica enantioselectiva para obtener [2.1.1]

BCHs quirales, mediante fotocicloadiciones intramoleculares  $[2\pi+2\pi]$  usando un catalizador quiral de rodio.<sup>[45]</sup> Recientemente, los investigadores C. Gimbert-Suriñach, A. Vallribera y A. Granados, de la Universitat Autònoma de Barcelona, en colaboración con el grupo del Prof. Gutiérrez de la Universidad de California (EE.UU.), han establecido un protocolo fotocatalítico para la síntesis de oxindoles que incorporan unidades de CF<sub>3</sub>-BCP, empleando sales de tiantrenio como fuente de radicales CF<sub>3</sub>-biciclopentilo.<sup>[46]</sup>

Cabe esperar que esta área sintética continúe creciendo, lo que a su vez impulsará el estudio y aplicación de estas arquitecturas moleculares en el diseño de nuevos fármacos más eficientes y seguros, o en el diseño de nuevos materiales con propiedades fisicoquímicas mejoradas.

## Agradecimientos

S. C. desea expresar su agradecimiento a la Agencia Estatal de Investigación (AEI) por una ayuda Ramón y Cajal (RYC2024-048858-I).

## Bibliografía

- [1] M. A. M. Subbaiah, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 14046-14128, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01215>.
- [2] K. B. Wiberg, D. S. Connor, G. M. Lampman, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 531-534, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)73269-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)73269-2).
- [3] R. Pellicciari, M. Raimondo, M. Marinuzzi, B. Natalini, G. Costantino, C. Thomsen, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2874-2876, <https://doi.org/10.1021/jm960254o>.
- [4] A. F. Stepan, C. Subramanyam, I. V. Efremov, J. K. Dutra, T. J. O'Sullivan, K. J. DiRico, W. S. McDonald, A. Won, P. H. Dorff, C. E. Nolan, S. L. Becker, L. R. Pustilnik, D. R. Riddell, G. W. Kauffman, B. L. Kormos, L. Zhang, Y. Lu, S. H. Capetta, M. E. Green, K. Karki, E. Sibley, K. P. Atchison, A. J. Hallgren, C. E. Oborski, A. E. Robshaw, B. Sneed, C. J. O'Donnell, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3414-3424, <https://doi.org/10.1021/jm300094u>.
- [5] G. L. Perry, N. D. Schley, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 7005-7010, <https://doi.org/10.1021/jacs.3c00885>.
- [6] H. Yang, Y. Chen, C. Dang, A. N. Hong, P. Feng, X. Bu, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 20221-20226, <https://doi.org/10.1021/jacs.2c09349>.
- [7] N. Frank, J. Nugent, B. R. Shire, H. D. Pickford, P. Rabe, A. J. Sterling, T. Zarganes-Tzitzikas, T. Grimes, A. L. Thompson, R. C. Smith, C. J. Schofield, P. E. Brennan, F. Duarte, E. A. Anderson, *Nature* **2022**, *611*, 721-726, <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05290-z>.
- [8] A. Denisenko, P. Garbuz, S. V. Shishkina, N. M. Voloshchuk, P. K. Mykhailiuk, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 20696-20702, <https://doi.org/10.1002/ange.202004183>.
- [9] S. Cuadros, J. Paut, E. Anselmi, G. Dagousset, E. Magnier, L. Dell'Amico, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202317333, <https://doi.org/10.1002/anie.202317333>.
- [10] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363, <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.
- [11] T. Bortolato, S. Cuadros, G. Simionato, L. Dell'Amico, *Chem. Comm.* **2022**, *58*, 1263-1283, <https://doi.org/10.1039/D1CC05850A>.
- [12] J. Nugent, C. Arroniz, B. R. Shire, A. J. Sterling, H. D. Pickford, M. L. Wong, S. J. Mansfield, D. F. Caputo, B. Owen, J. J. Mousseau, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9568-9574, <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b03190>.
- [13] B. R. Shire, E. A. Anderson, *JACS Au* **2023**, *3*, 1539-1553, <https://doi.org/10.1021/jacsau.3c00014>.

- [14] J. H. Kim, A. Ruffoni, Y. S. S. Al-Faiyz, N. S. Sheikh, D. Leonori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 8225-8231, <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.202000140>.
- [15] S. Shin, S. Lee, W. Choi, N. Kim, S. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 7873-7879, <https://doi.org/10.1002/anie.202016156>.
- [16] H. Takano, H. Katsuyama, H. Hayashi, M. Harukawa, M. Tsurui, S. Shoji, Y. Hasegawa, S. Maeda, T. Mita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202303435, <https://doi.org/10.1002/anie.202303435>.
- [17] H. Zhu, S. Wu, B. Zhu, J. Li, D. Lan, W. Xu, G. Xu, Y. Zhu, C. Yu, X. Jiang, *Chem. Comm.* **2023**, *59*, 5213-5216, <https://doi.org/10.1039/D3CC00822C>.
- [18] S. Baldon, L. Dell'Amico, S. Cuadros, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202400604, <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400604>.
- [19] S. Cuadros, G. Goti, G. Barison, A. Raulli, T. Bortolato, G. Pelosi, P. Costa, L. Dell'Amico, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202303585, <https://doi.org/10.1002/anie.202303585>.
- [20] S. Baldon, J. Paut, E. Anselmi, G. Dagousset, B. Tuccio, G. Pelosi, S. Cuadros, E. Magnier, L. Dell'Amico, *Chem. Sci.* **2025**, *16*, 6957-6964, <https://doi.org/10.1039/D5SC01068C>.
- [21] W. Huang, S. Keess, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202302223, <https://doi.org/10.1002/anie.202302223>.
- [22] W. Huang, Y. Zheng, S. Keess, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 5363-5369, <https://doi.org/10.1021/jacs.2c13298>.
- [23] M. D. VanHeyst, J. Qi, A. J. Roecker, J. M. Hughes, L. Cheng, Z. Zhao, J. Yin, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1648-1654, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00242>.
- [24] E. M. Alvarez, Z. Bai, S. Pandit, N. Frank, L. Torkowski, T. Ritter, *Nat. Synth.* **2023**, *2*, 548-556, <https://doi.org/10.1038/s44160-023-00277-8>.
- [25] V. C. Polites, S. O. Badir, S. Keess, A. Jolit, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4828-4833, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01558>.
- [26] P. K. Mykhailiuk, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2839-2849, <https://doi.org/10.1039/C8OB02812E>.
- [27] J. M. Anderson, N. D. Measom, J. A. Murphy, D. L. Poole, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 24754-24769, <https://doi.org/10.1002/anie.202106352>.
- [28] O. L. Garry, M. Heilmann, J. Chen, Y. Liang, X. Zhang, X. Ma, C. S. Yeung, D. J. Bennett, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 3092-3100, <https://doi.org/10.1021/jacs.2c12163>.
- [29] A. Y. Chan, I. B. Perry, N. B. Bissonnette, B. F. Buksh, G. A. Edwards, L. I. Frye, O. L. Garry, M. N. Lavagnino, B. X. Li, Y. Liang, E. Mao, A. Millet, J. V. Oakley, N. L. Reed, H. A. Sakai, C. P. Seath, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485-1542, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00383>.
- [30] I. Sánchez-Sordo, S. Barbeira-Arán, M. Fañanás-Mastral, *Org. Chem. Front.* **2024**, *11*, 916-928, <https://doi.org/10.1039/D3QO01631E>.
- [31] X.-C. Yang, J.-J. Wang, Y. Xiao, J.-J. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, *64*, e202505803, <https://doi.org/10.1002/anie.202505803>.
- [32] M. L. Wong, A. J. Sterling, J. J. Mousseau, F. Duarte, E. A. Anderson, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1644, <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21936-4>.
- [33] T. Rigotti, T. Bach, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8821-8825, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03606>.
- [34] A. Denisenko, P. Garbuz, Y. Makovetska, O. Shablykin, D. Lesyk, G. Al-Maali, R. Korzh, I. V. Sadkova, P. K. Mykhailiuk, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 1485-1542, <https://doi.org/10.1039/D3SC05121H>.
- [35] A. Denisenko, P. Garbuz, N. M. Voloshchuk, Y. Holota, G. Al-Maali, P. Borysko, P. K. Mykhailiuk, *Nat. Chem.* **2023**, *1-9*, <https://doi.org/10.1038/s41557-023-01222-0>.
- [36] R. Kleinmans, T. Pinkert, S. Dutta, T. O. Paulisch, H. Keum, C. G. Daniliuk, F. Glorius, *Nature* **2022**, *605*, 477-482, <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04636-x>.
- [37] R. Guo, Y.-C. Chang, L. Herter, C. Salome, S. E. Braley, T. C. Fessard, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 7988-7994, <https://doi.org/10.1021/jacs.2c02976>.
- [38] M. Golfmann, J. C. Walker, *Commun. Chem.* **2023**, *6*, 9, <https://doi.org/10.1038/s42004-022-00811-3>.
- [39] Y. Koo, J. Jeong, S. Hong, *ACS Catal.* **2025**, *15*, 8078-8093, <https://doi.org/10.1021/acscatal.5c01900>.
- [40] Y. Zheng, W. Huang, R. K. Dhungana, A. Granados, S. Keess, M. Makvandi, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 23685-23690, <https://doi.org/10.1021/jacs.2c11501>.
- [41] T. V. T. Nguyen, A. Bossonnet, M. D. Wodrich, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 25411-25421, <https://doi.org/10.1021/jacs.3c09789>.
- [42] J. Neufeld, R. Gilmour, *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties, and Applications*, Wiley, Alemania, **2021**, <https://doi.org/10.1002/anie.202104357>.
- [43] C. Zarate, M. Ardolino, G. J. Morriello, K. M. Logan, W. P. Kaplan, L. Torres, D. Li, M. Chen, H. Li, J. Su, P. Fuller, M. L. Maddess, Z. J. Song, *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 642-647, <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00446>.
- [44] L. Buglioni, F. Raymenants, A. Slattery, S. D. A. Zondag, T. Noël, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2752-2906, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00332>.
- [45] P. Garrido-García, I. Quirós, P. Milán-Rois, S. Ortega-Gutiérrez, M. Martín-Fontecha, L. A. Campos, Á. Somoza, I. Fernández, T. Rigotti, M. Tortosa, *Nat. Chem.* **2025**, *17*, 734-745, <https://doi.org/10.1038/s41557-025-01746-7>.
- [46] M. Gil-Ordóñez, A. Gallego-Gamo, Y. Ji, T. Maity, R. Lalis, E. Molins, R. Pleixats, C. Gimbert-Suriñach, A. Vallribera, O. Gutierrez, A. Granados, *Org. Lett.* **2026**, *28*, 248-253, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c04624>.