

INVESTIGACIÓN
QUÍMICA



José R. Pedro

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química
Universitat de València
C/ Dr Moliner 50
46100-Burjassot, València
E: jose.r.pedro@uv.es
Recibido: 06/11/2021
Aceptado: 10/11/2021
ORCID: 0000-0002-6137-866X

Funcionalización enantioselectiva de las distintas posiciones del núcleo de indol mediante catálisis bifuncional

José R. Pedro

Resumen: El núcleo de indol constituye una plataforma privilegiada presente en una amplia variedad de productos naturales y fármacos. En este artículo revisamos las aportaciones de nuestro grupo de investigación sobre la funcionalización enantioselectiva de las distintas posiciones del núcleo de indol mediante catálisis metálica y organocatálisis.

Palabras clave: Indol, hidroxiindoles, catálisis metálica, organocatálisis.

Abstract: The indole nucleus constitutes a privileged platform present in a wide variety of natural products and drugs. In this article we review the contributions of our research group in relation to the enantioselective functionalization of the different positions of the indole nucleus by metal catalysis and organocatalysis.

Keywords: Indole, hydroxyindoles, metal catalysis, organocatalysis.

Introducción

El desarrollo de procedimientos sintéticos que permitan la preparación de productos enantioméricamente puros o enriquecidos ha atraído mucha atención en las últimas décadas debido a la importancia de la estereoquímica absoluta de las moléculas sobre su actividad biológica^[1] así como sobre las propiedades de nuevos materiales ópticos y electrónicos.^[2] En este contexto, los procedimientos catalíticos resultan muy atractivos tanto para la construcción de esqueletos hidrocarbonados enantioméricamente enriquecidos como para la instalación enantioselectiva de grupos funcionales, ya que permiten minimizar el consumo de quiralidad y disminuir la producción de residuos.^[3] Dos tipos de catálisis han resultado especialmente productivos: la catálisis por metales de transición^[4] que ha ocupado un lugar de privilegio en las últimas décadas y la organocatálisis^[5] que desde el inicio del siglo XXI ha experimentado un crecimiento explosivo hasta convertirse en una de las áreas de investigación más excitantes en la química orgánica actual.

Durante los últimos 15 años una parte de la investigación de nuestro grupo se ha centrado en el desarrollo de nuevas metodologías para la formación enantioselectiva de nuevos enlaces carbono-carbono dirigidos a la construcción de esqueletos hidrocarbonados de elevada complejidad con potencial interés farmacológico mediante catálisis metálica y organocatálisis.

En este artículo nos vamos a centrar en aquellas investigaciones que tienen como hilo conductor la funcionalización enantioselectiva de cada una de las posiciones del indol mediante reacción de Friedel-Crafts.

Funcionalización del anillo heterocíclico del indol mediante catálisis metálica

La gran mayoría de catalizadores asimétricos utilizados son complejos metálicos con ligandos quirales. Estos ligandos juegan un papel fundamental en la discriminación y estabilización de los posibles estados de transición diastereoisoméricos que conducen, una vez finalizado el ciclo catalítico, a enantiómeros opuestos. Se han descrito un gran número de ligandos, sin embargo, sólo un grupo relativamente pequeño de compuestos, denominados "ligandos privilegiados" (Figura 1),^[6] han demostrado tener una amplia aplicabilidad. A partir de estos esqueletos, por modificaciones en sus elementos estereogénicos y en las propiedades electrónicas y estéricas de los sustituyentes se obtiene una enorme diversidad estructural. A su vez, la naturaleza de los átomos coordinantes del ligando y de los iones metálicos utilizados proporciona una variedad tremenda en la actividad catalítica del complejo.

Seguramente uno de los ligandos privilegiados más utilizados es el 1,1'-binaftil-2,2'-diol (BINOL), en combinación con iones metálicos del grupo (IV), principalmente titanio y, en menor extensión, circonio y hafnio, debido a que los catalizadores se generan in situ fácilmente y los materiales de partida que contienen los iones metálicos son comerciales. Además, los metales del grupo (IV) forman enlaces fuertes con el oxígeno, lo que aporta estabilización a la unidad BINOL-ión metálico. Por otro lado, la acidez de Lewis de estos complejos se puede ajustar fácilmente mediante la variación de las propiedades electrónicas de los

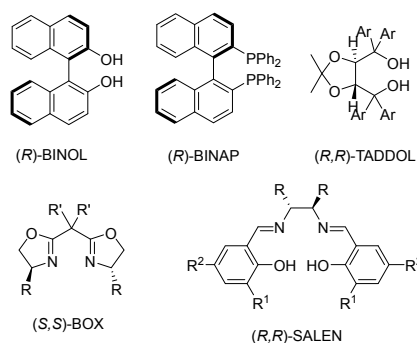


Figura 1. Estructura de ligandos privilegiados

ligandos y se puede ver influenciada por los sustituyentes en las posiciones 3,3' y 6,6' del esqueleto de BINOL. De hecho diferentes autores, entre los que cabe destacar a Kobayashi,^[7,8] han desarrollado una gran cantidad de procedimientos sintéticos altamente enantioselectivos utilizando este tipo de catalizadores.

Para nuestro grupo de investigación resultaba de particular interés la funcionalización de indoles mediante reacciones enantioselectivas de Friedel-Crafts debido a la alta relevancia del núcleo de indol, como plataforma privilegiada presente en una amplia gama de productos naturales y fármacos.^[9] En la alquilación de Friedel-Crafts de indoles la reacción se produce en la posición 3 del esqueleto de indol. Generalmente la mayoría de ejemplos exitosos de tales procesos se limitan al uso de compuestos carbonílicos quelantes bidentados. En un principio, nuestro interés se centró en la utilización de cetonas α,β -insaturadas no quelantes de las que prácticamente no existían antecedentes bibliográficos.^[10]

Para la reacción del indol (**1**) con la enona **2** se evaluaron diversos catalizadores quirales generados in situ a partir de varias sales metálicas de titanio, circonio o hafnio y de diferentes ligandos de tipo BINOL (**L1-L5**) (Figura 2), en diferentes disolventes, temperaturas y carga de catalizador. Obtuvimos buenos resultados del producto de alquilación en la posición 3 (**3**) (87% de rendimiento y un 97% ee) en las condiciones indicadas en el Esquema 1.^[11]

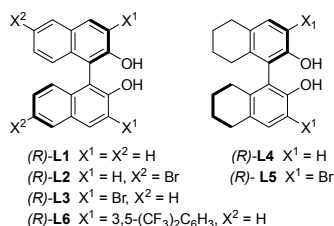
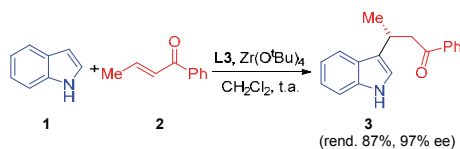


Figura 2. Estructura de los ligandos tipo BINOL utilizados



Esquema 1. Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva de indoles con enonas.

En general, enonas con un grupo aromático estéricamente exigente unido al grupo carbonilo y una cadena alifática en la posición β produjeron indoles alquilados con excelentes rendimientos y muy altas enantioselectividades, superiores al 95% ee en la mayoría de los casos. Indoles diferentemente sustituidos en las posiciones 5 o 6 fueron sustratos adecuados para obtener los productos alquilados con excelente enantioselectividad (94-97% ee). Sin embargo, la sustitución en las posiciones 1, 2 o 7 provoca un descenso notable de la reactividad y, además, en el caso de los sustituyentes en las posiciones 1 o 7, una disminución drástica de la enantioselectividad (6 y 20% ee, respectivamente). Estos últimos resultados pueden resultar decepcionantes desde el punto de vista sintético, sin embargo resultan muy interesantes para hacer una propuesta mecanística (véase más adelante).

Vistas las tremendas posibilidades que presentaba este sistema catalítico y las discrepancias bibliográficas^[8,12] sobre la estructura de la especie catalítica decidimos llevar a cabo un estudio detallado sobre la estructura de la misma utilizando un doble enfoque que incluye medidas espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C y un estudio teórico mediante teoría del funcional de la densidad (DFT).^[13] A modo de resumen podemos decir que, a temperatura ambiente, los complejos de BINOL-titanio tienen una estructura monómera, mientras que los de BINOL-circonio tienen una estructura dímera con el BINOL actuando como doble puente entre los centros metálicos^[12] (Figura 3).

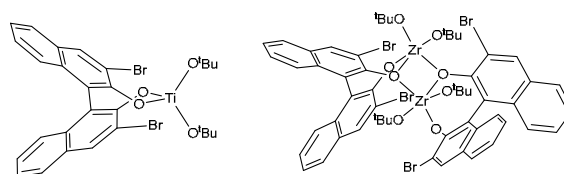


Figura 3. Modelos para el complejo mononuclear de L3-titanio y dinuclear L3-circonio

Para explicar la configuración (R) del nuevo centro estereogénico formado, proponemos el modelo estereoquímico mostrado en la Figura 4, en el que la cara Si del doble enlace está bloqueada por una subunidad de naftilo cercana, dejando la cara Re de la enona más accesible para ser atacada por el indol. La figura 4 muestra la coordinación del grupo carbonilo a uno de los átomos de circonio del complejo, tal como sugieren los espectros de RMN, y también que el N-H del indol debe formar un enlace de hidrógeno con un átomo de oxígeno del binaftol, que desempeñaría un papel importante en la estabilización del estado de transición. Indoles sustituidos en las posiciones 1 o 7 verían impedida o dificultada la formación de este enlace de hidrógeno explicando así la falta de enantioselectividad observada en estos casos. Por lo tanto, se propone un modo de acción bifuncional del catalizador L3-circonio con la activación simultánea de la enona por el centro metálico y del indol por los átomos de oxígeno del ligando mediante la coordinación con el N-H.

El acceso a la posición 2 del núcleo de indol es más compleja, y se llevó a cabo siguiendo la metodología de

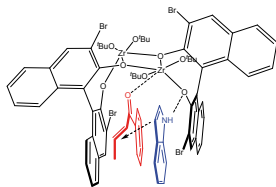
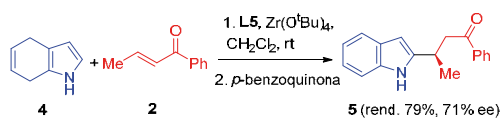


Figura 4. Modelo estereoquímico para la reacción de Friedel-Crafts de indoles con enonas catalizada por el complejo **L3**-zirconio.

Saraçoglu^[14] basada en la utilización de 4,7-dihidroindol como heteroareno nucleofílico seguido de una oxidación con *p*-benzoquinona para regenerar la aromaticidad del núcleo de indol. El uso de 4,7-dihidroindol en lugar de indol explica el cambio observado de regioselectividad, ya que mientras el indol sufre sustitución en la posición 3 los derivados de pirrol dan reacción en la posición 2. Sólo Evans había informado de una funcionalización similar utilizando 4,7-dihidroindol y enonas derivadas de 2-acilimidazoles como electrófilo quelante bidentado.^[15] Para la reacción del 4,7-dihidroindol (**4**) con la enona **2** obtuvimos resultados aceptables para el producto de alquilación en la posición 2, **5** (79% de rendimiento, 71% ee) (Esquema 2).^[16]



Esquema 2. Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva del 4,7-dihidroindol con enonas

También llevamos a cabo el estudio de la reacción de indoles con otros electrófilos^[17] lo cual nos condujo a los productos de reacción indicados en la Figura 5. Conviene hacer notar que en el compuesto **6** el centro estereogénico se encuentra en posición α a un grupo carbonilo y por lo tanto se puede considerar que la reacción transcurre con inversión de polaridad ("Umpolung"). En el compuesto **7**, se ha introducido en el esqueleto de indol una cadena hidrocarbonada con un grupo trifluorometilo, de gran interés en química médica. Finalmente el compuesto **8**, con un grupo hidroxilo en la posición 2 de la cadena hidrocarbonada es un triptofol sustituido.

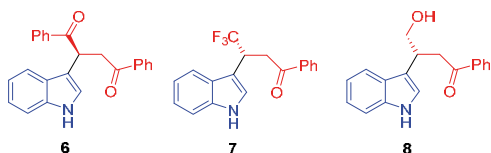
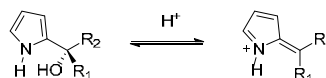


Figura 5. Diferentes estructuras obtenidas en reacciones de Friedel-Crafts enantioselectiva del indol con enonas

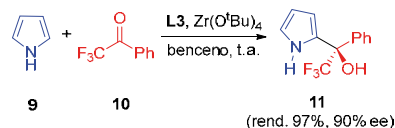
Debido al interés y a la dificultad de las reacciones de Friedel-Crafts de pirroles,^[18] no podemos dejar de mencionar brevemente nuestras aportaciones en este campo. La dificultad de estas reacciones se debe a la tendencia del

pirrol a sufrir dialquilación en las posiciones 2 y 5 y a su inestabilidad frente a los ácidos. En particular, las alquilaciones enantioselectivas de pirroles mediante adición 1,2- a compuestos carbonílicos son especialmente problemáticas debido a la tendencia del alcohol terciario formado a sufrir racemización a través de intermedios de tipo azafulvenio (Esquema 3)

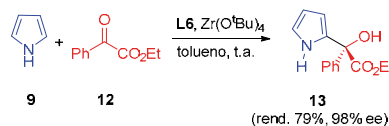


Esquema 3. Racemización de α -pirrolil alcoholes a través del ión azafulvenio

En condiciones parecidas a las utilizadas en las reacciones de adición 1,4- del indol a enonas pudimos conseguir buenos resultados en la alquilación del pirrol (**9**) con trifluoroacetofenonas **10** y piruvato de etilo (**12**) (en este caso con el ligando **L6** (Figura 2) (Esquemas 4 y 5).^[19]



Esquema 4. Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva del pirrol con trifluoroacetofenona



Esquema 5. Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva del pirrol con piruvato de etilo.

Funcionalización del anillo carbocíclico del indol mediante organocatálisis

La funcionalización del anillo carbocíclico del indol resulta más compleja que la del anillo de azol, y aunque existen algunas metodologías que han demostrado ser exitosas, casi siempre se refieren a procedimientos no enantioselectivos. Basándonos en trabajos anteriores de nuestro grupo sobre la utilización de organocatalizadores en reacciones de Friedel-Crafts de naftoles y fenoles con elevada densidad electrónica^[20] pensamos que la funcionalización del anillo carbocíclico de los indoles podría lograrse introduciendo un grupo hidroxilo activante/director en el anillo carbocíclico del indol.

La organocatálisis se refiere a la aceleración de una reacción química mediante cantidades subestequiométricas de un compuesto orgánico en ausencia de metales. Hajos y

Parrish, ya en la década de 1970, describieron el empleo de (S)-prolina como catalizador orgánico en reacciones de condensación aldólica intramolecular, obteniendo un importante precursor sintético de esteroides con alto rendimiento y elevado exceso enantiomérico.^[21] Pero no fue hasta el año 2000 cuando los trabajos de List,^[22] y MacMillan^[23] hicieron que el concepto de organocatálisis experimentara su renacimiento, convirtiéndose inmediatamente en un campo de rápido crecimiento.^[24]

La principal ventaja del uso de organocatalizadores es su simplicidad operacional. Suelen ser sustancias no tóxicas, estables al aire, resistentes a la humedad, y en muchos casos se obtienen de fuentes naturales. Se han descrito un número increíble de organocatalizadores que permiten llevar a cabo reacciones enantioselectivas de distinto tipo gracias a sus diferentes modos de activación, entre los que destacan los siguientes (Figura 6): organocatalizadores vía formación de un ion iminio o enamina, vía protonación o desprotonación y por coordinación vía enlace de hidrógeno.^[25]

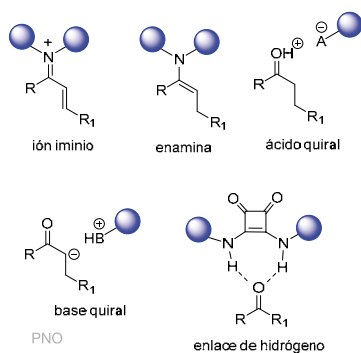


Figura 6. Diferentes modos de activación del sustrato.

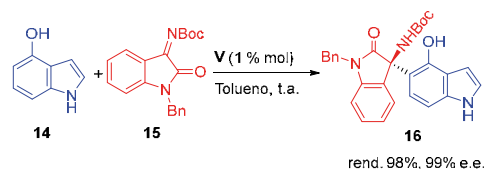
Nosotros hemos centrado nuestra investigación en organocatalizadores con este último tipo de modo de activación, particularmente en los alcaloides de la *Cinchona*. Wynberg en sus estudios sobre este tipo de alcaloides reconoció la naturaleza bifuncional de algunos de ellos, los que contienen un grupo hidroxilo libre en C-9.^[26] Jacobsen, Takemoto y Rawal fueron los primeros en incorporar agrupaciones tiourea, urea y escuaramida, más eficaces en la formación de enlaces de hidrógeno que un grupo hidroxilo, a una variedad de esqueletos quirales, incluidos los alcaloides de la *Cinchona*, obteniendo una diversidad de organocatalizadores altamente eficaces y enantioselectivos.^[27]

Nuestra aproximación a la funcionalización del anillo carbocíclico del indol representa un enfoque diametralmente opuesto a los métodos comúnmente aplicados, centrados en la desactivación electrónica o estérica del anillo de azol. Además, la agrupación hidroxindol es de gran importancia en química medicinal, ya que está presente en la serotonina y en otros compuestos biológicamente activos. Sin embargo, aunque la capacidad de activación/dirección del grupo OH en los hidroxindoles se conoce desde hace casi 50 años,^[28] este efecto no se ha explotado en reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas, y todas las reacciones asimétricas

con hidroxindoles ocurren en la posición C-3.^[29] Sólo recientemente, Jørgensen y colaboradores han descrito un único ejemplo de reacción Friedel-Crafts/oxa-Michael de 4-hidroxindol que ocurre en la posición C-5 del anillo carbocíclico, dando lugar a un interesante cromano quiral.^[30]

Ensayamos la reacción del 4-hidroxindol (**14**) con la *N*-Boc cetimina **15** derivada de la bencilisatina en tolueno a 25 °C con diferentes organocatalizadores bifuncionales: quinina (**I**), el derivado **II** de la cupreína, la tiourea de Takemoto **III**, la tiourea **IV** y la escuaramida **V** derivadas de la quinina y la escuaramida **VI** derivada de la quinidina (Figura 7). Con la escuaramida **V** (1 % molar) se obtuvo el compuesto de aminoalquilación en la posición 5 del esqueleto de indol (**16** con excelentes resultados (98 % de rendimiento, 99% e.e.) (Esquema 6). También pudimos acceder al enantiómero opuesto utilizando como catalizador la escuaramida **VI**. Curiosamente, con el organocatalizador **III** se obtuvo el producto de aminoalquilación en la posición 7 del esqueleto de indol (65% de rendimiento, 98% ee).^[31]

Examinamos la generalidad de nuestra metodología obteniendo altos rendimientos (72-99%) y excelentes enantioselectividades (97-99% ee) con diferentes *N*-Boc cetiminas derivadas de la isatina protegidas en *N*-1. Sin embargo, la *N*-Boc cetimina derivada de la isatina no protegida dió el producto de alquilación con bajo rendimiento (41%) y enan-



Esquema 6. Reacción de aminoalquilación enantioselectiva de 4-hidroxindol con cetiminas derivadas de la isatina.

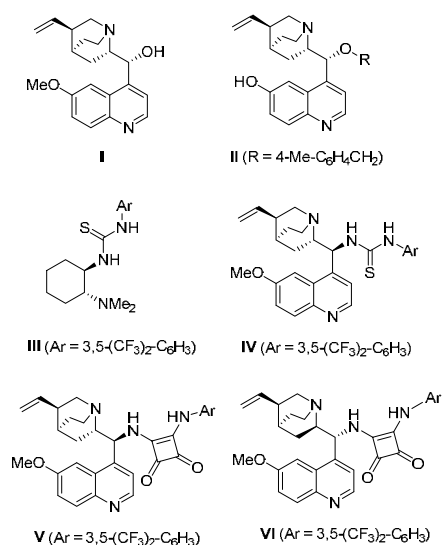


Figura 7. Estructuras de los organocatalizadores utilizados en las reacciones de Friedel-Crafts de hidroxindoles.

tioselectividad moderada (72% ee), debido posiblemente a la formación de enlaces de hidrógeno no productivos causados por la presencia del grupo NH libre.

También se alcanzó un buen rendimiento (88%) y enantioselectividad (89% e.e.) con tan solo un 0,1 % molar del organocatalizador **V** en una reacción a escala de gramo entre el 4-hidroxiindol (**14**) y la cetimina **15**.

También pudimos llevar a cabo las reacciones de aminoalquilación enantioselectiva de 5-, 6- y 7-hidroxiindoles las cuales se produjeron regioselectivamente en las posiciones 4, 7 y 6 respectivamente obteniéndose los correspondientes productos **17**, **18** y **19** con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (Figura 8). Es interesante señalar que los 5- y 6-hidroxiindoles son sustratos especialmente difíciles, ya que tienen dos posiciones *orto* disponibles para la reacción de sustitución. Nuestro método permite la aminoalquilación regioselectiva en una sola posición *orto*, dando lugar a un único producto de reacción.

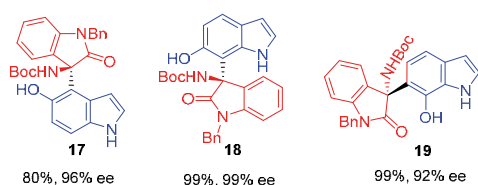
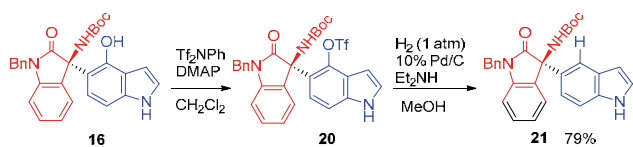


Figura 8. Estructuras de los productos de aminoalquilación de 5-, 6, y 7-hidroxiindoles con la cetimina **15**.

Aunque los hidroxiindoles son moléculas interesantes por sí mismas, es importante que el grupo hidroxilo, que ha actuado como activante/director, pueda eliminarse o utilizarse en transformaciones posteriores (Esquema 7).

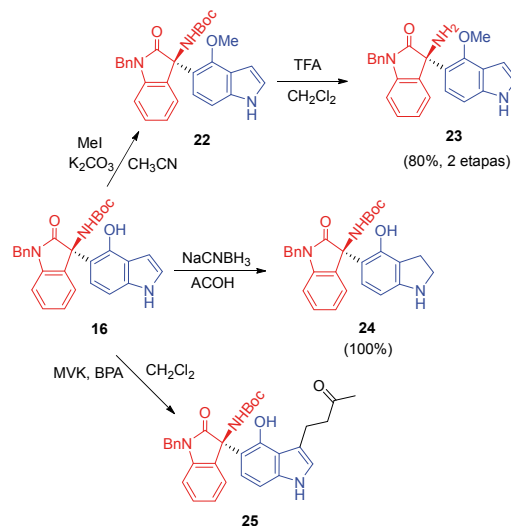


Esquema 7. Eliminación del grupo hidroxilo.

Para demostrar la utilidad de nuestro método llevamos a cabo varias transformaciones sintéticas sobre el producto de aminoalquilación **16** del 4-hidroxiindol (Esquema 8).

La estructura y la configuración *R* para el centro estereogénico se estableció sin ambigüedad mediante difracción de rayos X de algunos triflatos.

Para racionalizar la regio- y estereoquímica observada hemos utilizado el modo de activación propuesto por Khan para la reacción catalizada por tiourea entre 1-naftoles y cetiminas derivadas de isatina.^[32] Este modelo explica la regioselectividad *orto* para los nucleófilos y la configuración absoluta *R* de los productos finales. La influencia de la interacción catalizador/grupo OH puede comprobarse por el hecho de que el 5-metoxiindol no reacciona (Figura 9).



Esquema 8. Transformaciones sintéticas

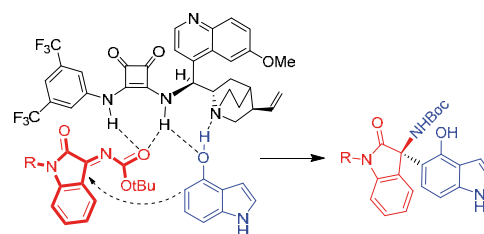
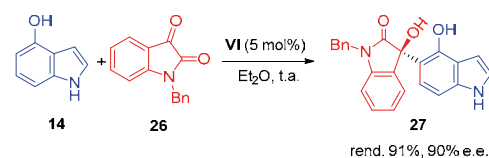


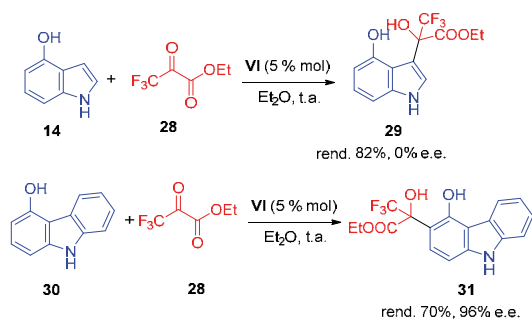
Figura 9. Modelo estereoquímico propuesto

De forma similar, utilizando *N*-bencilisatinas **26** pudimos conseguir la hidroxialquilación (Esquema 9) de las diferentes posiciones del anillo carbocíclico del indol.^[33]



Esquema 9. Reacción de hidroxialquilación enantioselectiva de 4-hidroxiindol con *N*-bencilisatina.

Con la idea de sintetizar compuestos trifluorometilados intentamos la reacción del 4-hidroxiindol (**16**) con trifluoropiruvato de etilo (**28**) el cual mostró una alta reactividad pero el producto de reacción fue el de alquilación en C-3 (**29**) y además en forma racémica. Sin embargo, el 4-hidroxycarbazol (**30**) reaccionó con trifluoropiruvato de etilo (**28**) dando el producto esperado (**31**) (70% de rendimiento, 96% e.e.) (Esquema 10). Estos resultados indican que el éxito de la reacción requiere de un ajuste muy fino de la reactividad de las diferentes especies participantes (reactivos y catalizador).

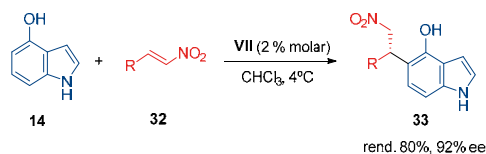


Esquema 10. Reacción del 4-hidroxiindol y 4-hidroxicarbazol con trifluoropiruvato de etilo.

Es conocido que la instalación de un segundo anillo aromático en la posición bencílica del esqueleto de una ariletilamina da lugar a un motivo estructural, el 2-amino-1,1-diarilalcano, con interesantes funciones biológicas.^[34] Nosotros pensamos que la introducción de un anillo de hidroxindol en la posición β de un nitroestireno mediante una alquilación de Friedel-Crafts, seguida de la reducción del grupo nitro a amina podría resultar de interés para llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de este tipo de estructuras.^[35]

En la literatura se han descrito varias reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas en la posición 3 del núcleo de indol con nitroalquenos^[36] para la síntesis de triptaminas quirales. Sin embargo la correspondiente funcionalización enantioselectiva en el anillo carbocíclico no tiene precedentes.

El proceso de optimización con el 4-hidroxiindol (**14**) resultó bastante más complejo que en los casos anteriores ya que en principio se obtenían los productos de monoalquilación en las posiciones 5 y 7 y el producto de dialquilación en esas mismas posiciones. La utilización de un exceso de 4-hidroxiindol (1,5 eq) nos permitió eliminar la formación del producto dialquilado y con la utilización de la escuaramida de Rawal **VII** (2 % molar) (Figura 10) en cloroformo a 4 °C pudimos obtener el producto de monoalquilación en la posición 5 con buen rendimiento (80 %) y elevada enantioselectividad (92 % ee) (Esquema 11).



Esquema 11. Reacción del 4-hidroxiindol y nitroalquenos.

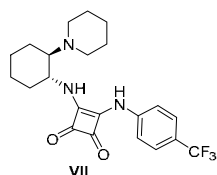
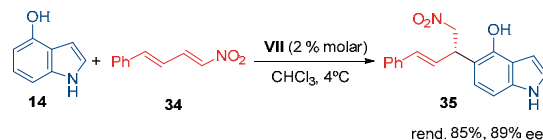


Figura 10. Estructura de la escuaramida de Rawal.

Con diferentes β -arilnitroalquenos se obtuvieron en todos los casos buenos rendimientos (58-97 %) y elevadas enantioselectividades (79-98 % ee). Particularmente interesante

resultó la reacción con el ((1*E*, 3*E*)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il) benceno (**34**) que proporcionó el producto de reacción (**35**) con total regioselectividad (85 % de rendimiento, 89% ee) (Esquema 12). Este resultado es especialmente destacable, debido a los posibles regioisómeros que pueden obtenerse en esta reacción. Desde el punto de vista del nucleófilo, el 4-hidroxiindol puede ser alquilado en C-3, C-5 o C-7, pero sólo observamos la alquilación en C-5. Desde el punto de vista del electrófilo, se puede producir la adición 1,4 o 1,6, pero sólo observamos el producto de adición 1,4.

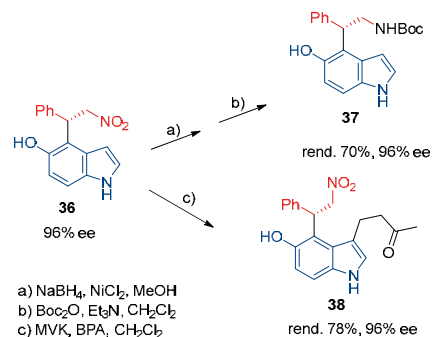


Esquema 12. Reacción del 4-hidroxiindol y nitrodienos.

El 5-hidroxiindol reaccionó satisfactoriamente dando de forma regioselectiva el producto de alquilación en C-4 (72-98 % de rendimiento, 89-96 % ee) El 6-hidroxiindol resultó ser menos reactivo pero los productos de alquilación en C-7 se obtuvieron con buenos rendimientos (37-99%) y excelentes excesos enantioméricos (84-94 %). Sin embargo el 7-hidroxiindol presentó una baja regioselectividad y enantioselectividad, debido posiblemente a una interferencia entre el NH del núcleo del indol y el grupo hidroxilo.

Al igual que en las reacciones anteriores, pensamos que la escuaramida actúa como un organocatalizador bifuncional responsable de la preorientación y la activación de los sustratos. Mientras que el nitroalqueno se activa mediante la formación de enlaces de hidrógeno entre el grupo nitro y la escuaramida, el hidroxindol sufre una activación nucleófila mediante enlaces de hidrógeno con la amina terciaria del catalizador.^[37]

La reducción selectiva del grupo nitro presente en los indoles alquilados **36** se llevó a cabo con $\text{NaBH}_4 \cdot \text{NiCl}_2$, obteniéndose los correspondientes 2-amino-1,1-diarilalcanos, aislados como derivados Boc, **37** con buenos rendimientos y conservando el exceso enantiomérico. Bajo catálisis ácida realizamos la reacción del indol alquilado con metilvinilcetona produciéndose una alquilación de Friedel-Crafts en la posición C-3 del esqueleto de indol obteniéndose **38** (Esquema 13).

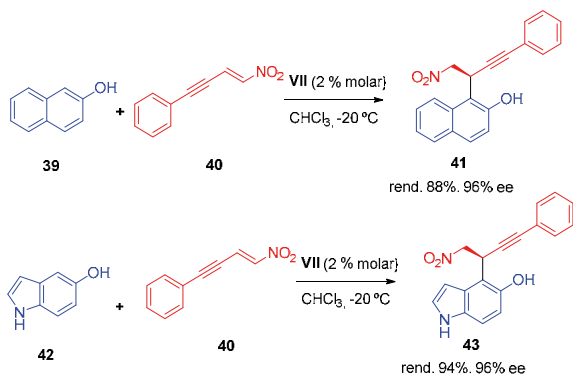


Esquema 13. Transformaciones sintéticas sobre los productos de alquilación con nitroalquenos.

Teniendo presente el comportamiento que acabamos de describir para los nitrodienos en las reacciones de alquilación de Friedel-Crafts (Esquema 9) en este último trabajo nos propusimos estudiar el comportamiento de los nitroeninos **40** con el objetivo de desarrollar una nueva estrategia encaminada a la síntesis de heterociclos fusionados con el núcleo de indol. Esta estrategia incluye una reacción de Friedel-Crafts organocatalizada del hidroxiindol con el doble enlace de un nitroenino, seguida de la ciclación del grupo hidroxilo con el triple enlace facilitada por un metal de transición.^[38] Llevamos a cabo un estudio comparativo del comportamiento del 2-naftol y los hidroxiindoles lo que nos proporcionó resultados muy interesantes.^[39]

Utilizando la escuaramida de Rawal **VII** (2 % molar) en cloroformo tanto el 2-naftol como los 4-, 5- y 6-hidroxiindoles proporcionaron los correspondientes productos de monoalquilación **41** y **43** con buen rendimiento (74-99%) y elevada enantioselectividad (91-98 % ee) (Esquema 14).

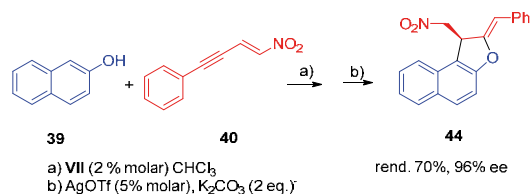
Una vez establecidas las condiciones para la reacción de Friedel-Crafts de los diferentes hidroxiarenos con nitroeninos, continuamos con el desarrollo del proceso catalítico secuencial, prestando especial atención a la compatibilidad entre ambos sistemas catalíticos.



Esquema 14. Reacción del 2-naftol y 5-hidroxiindol con nitroeninos.

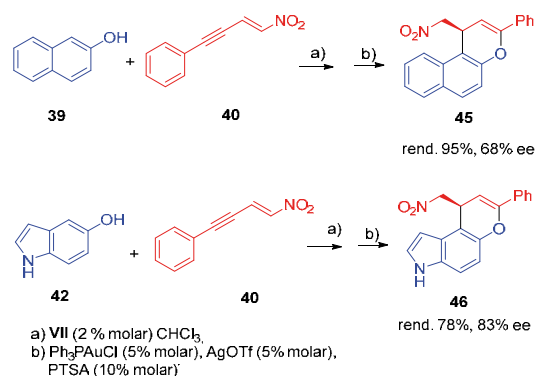
Comenzamos añadiendo diferentes sales de plata, en combinación con una base, a la mezcla de reacción al finalizar la reacción de Friedel-Crafts. Con un 5 % molar de AgOTf y 2 equivalentes de K_2CO_3 pudimos obtener el compuesto resultante de la ciclación con un rendimiento del 70%, conservando la pureza óptica. Los experimentos de RMN revelaron que la nueva especie formada era el producto de la ciclación 5-exo-dig, el dihidronaftofurano **44**. El protocolo secuencial para obtener este tipo de compuestos enantioenriquecidos se extendió a una pequeña familia de compuestos, obteniendo rendimientos de moderados a buenos y una excelente conservación de la pureza óptica (Esquema 15). Desafortunadamente, las condiciones de reacción fueron ineficaces con los sustratos derivados de los hidroxiindoles.

Por último, exploramos el uso de catalizadores de Au(I) en la catálisis secuencial (Esquema 16). En este caso observamos la formación de los productos de ciclación 6-endo-dig. Los productos **45** y **46** se aislaron con buen rendimiento (78-95%)



Esquema 15. Síntesis de dihidronaftofuranos mediante catálisis secuencial.

pero con erosión variable en la pureza óptica (68-83% e.e) tanto para derivados del 2-naftol como del 5-hidroxiindol.



Esquema 16. Síntesis de dihidroindolopiranos mediante catálisis secuencial.

Conclusiones y perspectiva de futuro

En este artículo hemos revisado las aportaciones de nuestro grupo de investigación sobre la funcionalización enantioselectiva de las distintas posiciones del núcleo de indol mediante catálisis bifuncional tanto metálica como organocatalítica. Ambos tipos de catálisis, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes, se han mostrado complementarias para llevar a cabo la funcionalización del indol. La funcionalización del anillo de azol se ha llevado a cabo satisfactoriamente mediante el empleo de sistemas catalíticos basados en el empleo de iones metálicos del grupo IV (circonio y hafnio) y ligandos tipo BINOL. Por su parte la funcionalización del anillo homocíclico se ha llevado a cabo a partir de hidroxiindoles mediante la utilización de organocatálisis por enlaces de hidrógeno utilizando, en la mayoría de los casos, catalizadores derivados de los alcaloides de la *Cinchona* que incorporan agrupaciones tiourea y escuaramida.

Recientemente la catálisis sinérgica resultante de la combinación de la organocatálisis y otros tipos de catálisis ha permitido nuevos modos de activación de los materiales de partida, dando acceso a interesantes estructuras. Nuestro grupo ya tiene resultados en este campo^[40] habiendo estudiado diferentes reacciones de isocianacetatos con catalizadores derivados de los alcaloides de la *Cinchona* y Ag^+ .

La catálisis fotorredox con luz visible es, sin duda, una de las estrategias emergentes para satisfacer la demanda creciente de procesos químicos sostenibles. Nuestro grupo también tiene resultados en este campo,^[41] habiendo estudiado diferentes reacciones de dihidrobenzoxazinonas y dihidroquinoxalinonas.

A pesar de los avances en estos campos es mucho lo que queda por hacer, con relación al diseño de nuevos catalizadores más eficientes, nuevos procesos, alcance y limitaciones de los materiales de partida y, sobre todo, sobre la compatibilidad de los sistemas catalíticos.

Agradecimientos

A todos los miembros del grupo de investigación "Catálisis asimétrica con complejos metálicos y organocatálisis" de la Universitat de València (AsymCat, GIUV-2013-125). A Gonzalo Blay y Carlos Vila con quienes comparto la dirección de las investigaciones desde hace años. A Isabel Fernández y Luz Cardona que forman parte del grupo desde su origen en los años 80 hasta la actualidad. A Amparo Sanz-Marco que recientemente se ha incorporado al grupo y a todos los estudiantes de doctorado que han realizado su tesis doctoral en nuestro grupo, en especial a Alicia Monleón y Marc Montesinos. Sin las aportaciones de todos ellos los resultados recogidos en este artículo no se hubieran alcanzado.

Agradecemos a la Agencia Estatal de Investigación, AEI (Ministerio de Ciencia e Innovación, MCIN, Gobierno de España) y al Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER, Unión Europea) por la financiación recibida en los diferentes proyectos de investigación llevados a cabo a lo largo de los años (PID-2020-116944GB y otros anteriores). También agradecemos el apoyo financiero recibido por parte de la Generalitat Valenciana (AICO/2020/68 y otros anteriores) y de la Universitat de València.

Bibliografía

- [1] *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action* (Eds.: G. Q. Lin, Q. D. You, J. F. Cheng); John Wiley & Sons: Hoboken, **2011**.
- [2] M. M. Green, R. J. M. Nolte, E. W. Meijer, *Topics in Stereochemistry, Materials-Chirality*, Wiley: New Jersey, **2004**.
- [3] *Green Chemistry. Frontiers in Benign Chemical Synthesis and Processes* (Eds.: P. T. Anastas, T. C. Williamson); Oxford University Press: Oxford, **1998**.
- [4] M. P. Carroll, P. J. Guiry, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 819.
- [5] *Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: B. List); Springer: Heidelberg, **2010**. b) *Enantioselective Organocatalyzed Reactions* (Ed.: R. Mahrwald); Springer: Heidelberg, **2011**.
- [6] P. Y. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691.
- [7] H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180.
- [8] Y. Yamashita, H. Ishitani, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3292.
- [9] (a) A. C. Kinsman, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14120. (b) M. J. Nieto, H. K. Lupton, *Curr. Med. Chem.* **2021**, *28*, 4824.
- [10] (a) N.A. Paras, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894. (b) M. Bandini, M. Fagioli, M. Garavelli, A. Melloni, V. Trigari, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7511. (c) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292 (d) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, A. F. Pescioli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403.
- [11] G. Blay, I. Fernández, J.R. Pedro, C. Vila, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2601.
- [12] H. Z. Tang, P. D. Boyle, B. M. Novak, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2136.
- [13] G. Blay, J. Cano, L. Cardona, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, C. Vila, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10545.
- [14] H. Çavdar, N. Saraçoglu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7793.
- [15] D. A. Evans, K.R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2249.
- [16] G. Blay, I. Fernández, J.R. Pedro, C. Vila, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6731.
- [17] (a) G. Blay, I. Fernández, A. Monleón, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, C. Vila, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2433 (b) G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, C. Vila, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9117. (c) G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, C. Vila, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1902.
- [18] (a) A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582. (b) G. Balme, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238. (c) B. Jolicoeur, E. Chapman, A. Thompson, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531 (d) J. Nie, G. W. Zhang, L. Wang, D. H. Zheng, Y. Zheng, J. M. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3145.
- [19] (a) G. Blay, I. Fernández, A. Monleón, J. R. Pedro, C. Vila, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 441. (b) G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, A. Recuenco, C. Vila, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6286.
- [20] M. Montesinos-Magraner, C. Vila, R. Cantón, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6320.
- [21] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- [22] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [23] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [24] D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304.
- [25] A. Sinibaldi, V. Nori, A. Baschieri, F. Fini, A. Arcadi, A. Carlone, *Catalyst* **2019**, *9*, 928.
- [26] H. Wynberg, *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 87.
- [27] (a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901 (b) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. (c) J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.
- [28] (a) S. A. Monti, W. O. Johnson, D. H. White, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4459. (b) F. Troxler, G. Bormann, F. Seemann, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1203.
- [29] (a) S. Saha, S. K. Alamsetti, C. Schneider, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1461. (b) X. Han, W. Ouyang, B. Liu, W. Wang, P. Tien, S. Wu, H. B. Zhou, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8463. (c) C. Wolf, P. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 760.
- [30] P. H. Poulsen, K. S. Feu, B. M. Paz, F. Jensen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8203.
- [31] M. Montesinos-Magraner, C. Vila, A. Rendón-Patiño, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2689.

- [32] P. Kumari, S. Barik, N. H. Khan, B. Ganguly, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 69493.
- [33] M. Montesinos-Magraner, C. Vila, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1546.
- [34] (a) A. Zhang, J. L. Neumeyer, R. J. Baldessarini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 274. (b) J. Zhang, B. Xiong, X. Zhen, A. Zhang, *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 272.
- [35] C. Vila, J. Rostoll-Berenguer, R. Sánchez-García, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6397.
- [36] (a) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608. (b) G. Bartoli, G. Bencivenni, R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4449. (c) E. Marques-Lopez, A. Diez-Martinez, P. Merino, R. P. Herrera, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1585.
- [37] P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253.
- [38] D. Hack, A. B. Dürr, K. Deckers, P. Chauhan, N. Seling, L. Rübennach, L. Mertens, G. Raabe, F. Schoenebeck, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *55*, 1797.
- [39] M. Montesinos-Magraner, C. Lluna-Galán, F. Cernicharo-Toledo, C. Vila, G. Blay, J. R. Pedro *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6990.
- [40] (a) P. Martínez-Pardo, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, A. Sanz-Marco, C. Vila. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2862. (b) P. Martínez-Pardo, A. Laviós, A. Sanz-Marco, C. Vila, J. R. Pedro, G. Blay, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3564.
- [41] (a) J. Rostoll-Berenguer, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, C. Vila. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6011. (b) J. Rostoll-Berenguer, G. Blay, J. R. Pedro, C. Vila. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8012.



XIX Reunión del Grupo Especializado de
Química Inorgánica
XIII Reunión del Grupo Especializado de
Química de Estado Sólido

30 enero-2 febrero 2022

SEVILLA