

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**Nuevas metodologías sintéticas basadas en alquinos  
funcionalizados. Aplicación a la obtención de carbazoles**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Irene Martín Mejías**

Directores

**Pedro Almendros Requena**  
**Cristina Aragoncillo Abánades**

Madrid

© Irene Martín Mejías, 2021

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**Departamento de Química Orgánica I**



**NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS BASADAS  
EN ALQUINOS FUNCIONALIZADOS. APLICACIÓN  
A LA OBTENCIÓN DE CARBAZOLES**

**TESIS DOCTORAL**

**Directores**

**Pedro Almendros Requena**

**Cristina Aragoncillo Abánades**

**IRENE MARTÍN MEJÍAS**

**Madrid, 2021**





**NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS BASADAS EN  
ALQUINOS FUNCIONALIZADOS. APLICACIÓN A LA  
OBTENCIÓN DE CARBAZOLES**



**CSIC**

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Memoria para optar al grado de  
DOCTOR EN QUÍMICA ORGÁNICA

**IRENE MARTÍN MEJÍAS**

**Madrid, 2021**





*A mis padres, mi  
hermana, y a Dani*



*“Lo bueno de la ciencia es que es cierta  
independientemente de si crees en ella o no”*

(Neil deGrasse Tyson)



*El trabajo recogido en esta Memoria forma parte de proyectos de investigación financiados por el MINECO y FEDER (proyectos CTQ2015-65060-C2-1-P y CTQ2015-65060-C2-2-P); y se ha realizado gracias a la concesión de una beca FPI del MINECO, organismo al que deseo expresar mi agradecimiento.*

*Mi primer y mayor agradecimiento es para mi familia. A mi madre, porque sé que si no fuera por su apoyo incondicional, sobre todo en los momentos más difíciles y cuando las cosas se pusieron feas, seguramente ni siquiera hubiera terminado el grado, y ella es en gran parte la responsable de que yo haya podido llegar hasta aquí. Por no cansarse de escucharme hablar de cosas que no entendía bien al principio y con las que actualmente podría sacarse media carrera de química. A mi padre, por apoyarme sin dudar ante cualquier cosa que he decidido a lo largo de mi vida, pero sobre todo, por siempre decirme lo elegante que estoy con la bata de laboratorio. Gracias a ambos por haberme traído hasta aquí. A mi hermana, porque probablemente no se imagina lo bien que me ha venido desahogarme con ella cuando lo veía todo negro. Gracias por estar siempre a mi lado, por sentirte orgullosa de mí al decirte que logré mi primera publicación, y sobre todo por las risas juntas. Y a mi primo, por darme siempre el último empujón.*

*A Dani, porque después de estos años me conoce mejor que yo misma. Gracias por aguantarme en mis días buenos, pero sobre todo en los no tan buenos, por ser siempre capaz de sacarme una sonrisa. Por compartir nuevas experiencias, mis risas, y a veces también mis lágrimas. Por enseñarme a bailar y ver el lado bueno de las cosas, y por recordarme siempre que, si hay algo bueno de los días malos, es que se acaban, y los siguientes serán mejores. Por tu apoyo diario desde que comencé esta etapa, que también fue el principio de una nueva etapa para nosotros. No puedo esperar a ver cuál empieza ahora, pero me alegra que sea contigo.*

*Muchas gracias a mis directores de Tesis, Pedro y Cristina, por confiar en mí en un primer momento y haber dedicado parte de su tiempo en ayudarme y aconsejarme. Gracias a Benito y Pilar, que aunque formaron parte de esta Tesis durante un periodo más corto de tiempo, siempre tuvieron un segundo para mí y pusieron su granito de arena. Aunque ha sido poco tiempo, gracias a José Miguel por echarme un cable con la química y ser un estupendo compañero de laboratorio. A Teresa y Amparo por ayudarme siempre que lo he necesitado.*

*Gracias también al personal del CAI de RMN, Lola, Elena, Ángel y Marga. En especial a Lola y a Elena, por esas jornadas maratonianas de hacer carbonos en el 700 como si nos fuera la vida en ello.*

*Muchas gracias a Santi, por ser un excelente profesor pero sobre todo, mejor persona. Si no fuera por ti, aún estaría pegándome con los balances de materia. Gracias por tus consejos y por tu ayuda, por hacerme ver lo bonita que es la investigación.*

*Y a mis chicos, a esa gente bonita, gracias por acogerme como una más con los brazos abiertos cuando llegué, por hacerme sentir en familia. A Carlos, por su infinita paciencia con mis tonterías y mis eternas preguntas, ya sean sobre química o sobre qué vino tomar. Por ser un tercer tutor de tesis para mí y para Fernando sin una mala cara. A mi Fer, por aprovecharte de mí cuando iba a “hacer la compra” al almacén, porque a pesar de tener nuestros rocecillos siempre he sabido que podía contar contigo para cualquier cosa que se me ocurriese, pero sobre todo por tu alegría, porque es muy difícil no quererte. Gracias por entenderme cuando parecía que nadie más lo hacía y tener siempre una palabra de ánimo que me hacía tirar para adelante. A Mire, el corazón más grande que ha pasado por el labo. Por hacer que las cosas sean más fáciles, por estar siempre dispuesta a ayudar al primero que lo necesite sin reparo alguno. Y a Marta, por ayudarme tanto en la última etapa de esta Tesis, la que probablemente se me ha hecho más cuesta arriba y gracias a ti, esa cuesta ha sido menos empinada. Tampoco quiero olvidarme de toda la gente que ha ido pasando por el grupo durante estos años, Pablo, Bea, Jon, Guille, David, Borja, Alejandro, Hristo, Sergi, Pau, Yuri, Sonia, Agathi... Pero en especial a aquellos con los que compartí más tiempo y a los que pude enseñar en el labo, Alicia, Ana, Esther, Marta, y Juan.*

*En definitiva, y aunque me olvide de alguien, muchas gracias a todas aquellas personas que en mayor o menor medida me han hecho a ser como soy, y han hecho posible que llegara aquí.*



Los resultados obtenidos e incluidos en esta Memoria se encuadran dentro del Plan de Investigación presentado para la consecución del Doctorado en Química Orgánica. Estos resultados han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. I. Martín, C. Aragoncillo, H. Yanai, S. Hoshikawa, Y. Fujimoto, T. Matsumoto, P. Almendros.  
“A catalyst-free bis(triflil)ethylation/benzannulation reaction: rapid acces to carbazole-based superacidic carbon acids from alkynols”  
*Chem. Comm.* **2020**, 56, 1795.
2. I. Martín, C. Aragoncillo, P. Almendros  
“Palladium-catalyzed hydroarylation of homopropargyl iodoindoles with concurrent alkyl and iodonium migrations”  
*Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1449.



## Abreviaturas utilizadas en esta Memoria

En la presente Tesis Doctoral se han utilizado las abreviaturas y acrónimos recomendados en “*Guidelines for Authors*” (*J. Org. Chem.* Versión actualizada 9 de noviembre de 2020) y las indicadas a continuación:

Ac	acetilo
acac	acetilacetona
AcOH	ácido acético
ADP	adenosín difosfato
Ar	arilo
ATP	adenosín trifosfato
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Bn	bencilo
Bu	butilo
Bz	<i>benzoyl</i> (benzoílo)
CAN	<i>cerium ammonium nitrate</i> (nitrato amónico de cerio)
CBP	<i>4,4'-bis(9-carbazolyl)-1,1'-biphenyl</i> (4,4'-bis( <i>N</i> -carbazolil)-1,1'-bifenilo)
CFL	<i>compact fluorescent lamp</i> (lámpara fluorescente compacta)
coA	coenzima A
col.	colaboradores
Cp	ciclopentadienilo
DBU	diazabicycloundeceno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
dFppy	difluorofenilpiridina
DFT	<i>density functional theory</i> (teoría del funcional de la densidad)
DMA	dimetilacetamida

DMAD	acetilendicarboxilato de dimetilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1-1'-bis (difenilfosfina)ferroceno
e.e	exceso enantiomérico
equiv.	equivalente
Et	etilo
EtOH	etanol
EWG	<i>electron withdrawing group</i> (grupo aceptor de electrones)
FG	<i>functional group</i> (grupo funcional)
Gln	glutamina
h	hora
hex	hexilo
Het	heterociclo
hetG	<i>heteroatomic group</i> (grupo heteroatómico)
HFIP	hexafluoro-2-propanol
<sup>i</sup> Bu	isobutilo
<sup>i</sup> Pr	isopropilo
JohnPhos	(2-bifenil)-di-tertbutilfosfina
LED	<i>light-emiting diode</i> (diodo emisor de luz)
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Mes	mesitileno
min	minuto
MOM	metoximetiléter
Mw	microondas
nap	<i>naphthyl</i> (naftilo)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona

OLED	<i>organic light-emitting diode</i> (diodo orgánico emisor de luz)
OPP	pirofosfato
OTFA	<i>trifluoroacetoxy</i> (trifluoroacetoxilo)
<i>p</i> -TsOH	<i>p-toluensulfonic acid</i> (ácido <i>p</i> -toluensulfónico)
PCC	<i>pyridinium chlorochromate</i> (clorocromato de piridinio)
PEP	<i>phosphoenolpyruvate</i> (fosfoenolpiruvato)
Ph	<i>phenyl</i> (fenilo)
PIFA	(bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno
Phen	<i>1, 10-phenanthroline</i> (1,10-fenantronila)
pivOH	ácido piválico (ácido trimetilacético)
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
PPA	fenilpropanolamina
Pr	propilo
Py	piridina
Ref.	referencia
Rto.	rendimiento
t.a	temperatura ambiente
TBHP	tert-butil hydroperoxide (hidroperóxido de tert-butilo)
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butilo
Tf	trifluorometanosulfonilo
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TIPS	triisopropilsilil éter
TMS	trimetilsilano
Ts	tosilo
UV	ultravioleta



# ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES GENERALES .....	7
II.1. Importancia del esqueleto de carbazol .....	9
II.1.1. Aspectos generales .....	9
II.1.2. Ruta biosintética .....	12
II.1.3. Síntesis del esqueleto de carbazol .....	14
II.1.3.a. Metodologías sintéticas que involucran la formación del anillo de pirrol.....	14
II.1.3.b. Metodologías sintéticas que involucran la formación del anillo de benceno .....	29
II.2. Importancia de los zwitteriones de Koshar .....	46
II.3. Reacciones de migración de halógenos .....	56
III. RESÚMENES.....	73
III.1. Summary.....	75
III.2. Resumen .....	78
IV. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS.....	81
IV.1. Resumen: <i>Chem Commun.</i> 2020, 56, 1795 .....	83
IV.2. A Catalyst-Free Bis(triflyl)ethylation/Benzannulation Reaction: Rapid Access to Carbazole-Based Superacidic Carbon Acids from Alkynols .....	85
IV.3. Resumen: <i>Adv. Synth. Catal.</i> 2021, 363, 1449 .....	89
IV.4. Palladium-Catalyzed Hydroarylation of Homopropargyl Iodoindoles with Concurrent Alkyl and Iodonium Migrations .....	91

V. DISCUSIÓN INTEGRADORA.....	99
VI. CONCLUSIONES .....	117

## **I. INTRODUCCIÓN**



## I. INTRODUCCIÓN

El núcleo de carbazol es de gran importancia en el campo de la Química Orgánica, debido a que está presente en compuestos biológicamente activos. De hecho, este esqueleto se ha identificado en compuestos aislados de fuentes naturales con propiedades antimicrobianas, antitumorales, antifúngicas, antibacterianas o antihistamínicas, entre otras. Por esta razón, se han desarrollado nuevas metodologías sintéticas en Química Orgánica para acceder al esqueleto de carbazol.

Por otra parte, los carbazoles también han tenido una gran repercusión en el campo de la química de materiales, debido a sus propiedades de transporte electrónico y elevada fotoconductividad. Además, su gran estabilidad química, física y térmica, ha permitido el desarrollo y la construcción de células solares y OLEDs.

Por estos motivos se fijó como objetivo general de la presente tesis doctoral el desarrollo de nuevas metodologías para la formación de diversos carbazoles a partir de alquinil indoles diferentemente funcionalizados. Para ello, se llevaron a cabo dos aproximaciones sintéticas: en la primera se decidió analizar el comportamiento de estos indoles en presencia del reactivo de Yanai, un zwitterión tipo Koshar cuya reactividad ha sido ampliamente estudiada por nuestro grupo de investigación. Por otro lado, la segunda línea de aproximación se basó en el desarrollo de nuevas reacciones de carbociclación catalizadas por metales de transición en varios yodo-alquinil-indoles, que implicasen además una reacción de migración del átomo de yodo presente en el compuesto de partida.

Los zwitteriones de Koshar se descubrieron en 1976, por Koshar y col., y a pesar de que este grupo describió su método de síntesis, no estudió en profundidad las propiedades de su peculiar estructura ni su reactividad, por lo que se quedaron como una simple curiosidad científica durante muchos años. En el año 2013 el grupo de investigación de Yanai centró su atención en estas estructuras y optimizó su preparación, describiendo un procedimiento de síntesis más sencillo y eficiente para obtener estos compuestos. Además, este grupo de investigación realizó el estudio de su determinación estructural y sus propiedades

orbitalarias con detalle. Respecto a su reactividad, estos zwitteriones se utilizaron para llevar a cabo reacciones de alquilación de fenoles.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha estudiado la reactividad del zwitterión de Koshar derivado de la 2-fluoropiridina. Este zwitterión es el precursor de la molécula muy polarizada  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ , que actúa como 1,2-dipolo frente a alquinos, generando ciclobutenos diferentemente funcionalizados a través de una ciclación [2+2]. Además, la reacción de este zwitterión con azidas ha permitido obtener triazoles funcionalizados a través de una cicloadición formal [3+2]. Por otro lado, la reactividad de inonas ha permitido acceder a triflonas heterocíclicas de interés biológico como son las flavonas. Por último, se ha estudiado la reactividad de este zwitterión en procesos de C–H bis(triflil) etilación de diferentes heterociclos, actuando como un excelente aceptor Michael.

Respecto a la importancia de las moléculas orgánicas fluoradas, han demostrado tener una gran utilidad en campos como la industria farmacéutica, agroquímica o ciencia de materiales. Esto se debe, en gran parte, a las propiedades únicas que ofrece la incorporación de átomos de flúor a un sustrato orgánico. Su pequeño tamaño y su elevada electronegatividad, unido a la fortaleza de sus enlaces con el carbono, implican que la introducción de un átomo de flúor en la estructura de la molécula provoque un efecto importante sobre las propiedades físico–químicas de dicha molécula.

Por lo tanto, si se desarrollan nuevas rutas sintéticas que nos permitan acceder a carbazoles funcionalizados con átomos de flúor, se podrían ampliar las propiedades de dichos compuestos. En este contexto, el grupo trifluorometanosulfonilo es particularmente relevante debido a su efectividad para la modificación de las propiedades químicas de los compuestos orgánicos sin cambiar la complejidad molecular.

Por último, el desarrollo de nuevas transformaciones químicas basadas en procesos catalizados por complejos metálicos, que permitan que los átomos presentes en los materiales de partida se incorporen en su totalidad al producto final, tiene un gran potencial en síntesis orgánica. En particular, las reacciones de carbociclación con migración de yodo son un buen ejemplo de “economía atómica”.

Además, la capacidad de realizar transformaciones posteriores en el producto final obtenido mediante reacciones de acoplamiento carbono-carbono, como las reacciones de Suzuki, Sonogashira o Heck, enriquecen la diversidad estructural a la que podemos acceder.



## **II. ANTECEDENTES GENERALES**



## II. ANTECEDENTES GENERALES

Los antecedentes generales se han estructurado en tres epígrafes con los que se pretende resumir el recorrido histórico y el estado actual de cada uno de los aspectos clave de la presente tesis doctoral.

El primero de ellos trata sobre la importancia y la formación del esqueleto de carbazol, compuestos que se han sintetizado a lo largo de esta tesis. En este bloque se abordan los aspectos generales de estos compuestos, su importancia, sus posibles aplicaciones y los métodos sintéticos más generales para su obtención.

En el segundo epígrafe, se expone la importancia de los zwitteriones de Koshar. En este apartado se trata el origen histórico de estos compuestos, se hace un análisis de su estructura y propiedades y se resume su reactividad con diversos compuestos insaturados.

El último apartado trata sobre las reacciones de carbociclación con migración de un átomo de halógeno, presentando un caso de “economía atómica” que permite continuar funcionalizando el producto obtenido en la reacción. En este apartado se describe el proceso general a través del cual transcurren este tipo de reacciones y se detallan algunos de los casos más relevantes que se pueden encontrar en la bibliografía.

### II.1. Importancia del esqueleto de carbazol

#### II.1.1. Aspectos generales

Los carbazoles son compuestos heterocíclicos, cuya estructura está compuesta por tres anillos aromáticos fusionados, dos anillos de benceno unidos a un pirrol a través de los carbonos 4a, 4b, 8a y 9a. Convencionalmente, el sistema de anillos tricíclico del 9H-carbazol se suele numerar como A, B y C tal y como se muestra en la Figura II. 1.

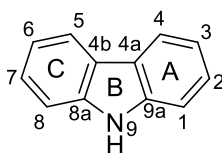
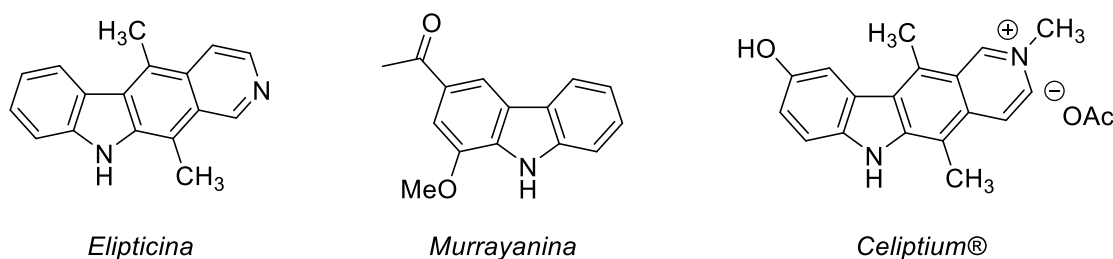


Figura II.1

El esqueleto del carbazol se describió por primera vez en 1872 por Graebe y Glaser,<sup>1</sup> aislado de la fracción antracénica del destilado de alquitrán de hulla. Sin embargo, el interés por esta molécula heterocíclica nitrogenada surgió 90 años después, gracias al aislamiento de los alcaloides elipticina<sup>2</sup> y murrayanina<sup>3</sup> a partir de las plantas *Ochrosia elliptica* y *Murraya koenigii*, respectivamente (Figura II.5). Ambos compuestos demostraron prometedoras actividades biológicas, anticancerígenas y antimicrobianas. Este acontecimiento fue clave para despertar el interés en este tipo de compuestos y sus derivados, incrementando los estudios dedicados al aislamiento y la caracterización estructural de alcaloides que presentaban el esqueleto de carbazol en su estructura. El descubrimiento y aislamiento de la elipticina en 1959 supuso el punto de partida en el diseño y síntesis de productos derivados del carbazol. Por ejemplo, un análogo de la elipticina, el acetato de *N*-metil-9-hidroxielipticina, se sintetizó en 1982 por sus propiedades anticancerígenas. Este fármaco, cuyo nombre comercial es Celiptium® (Figura II.2), se sigue utilizando en la actualidad para el tratamiento contra el cáncer de mama, actuando como inhibidor de la topoisomerasa II.<sup>4</sup>



**Figura II.2**

Desde entonces, se ha descrito en la bibliografía un número considerable de carbazoles aislados de la naturaleza con propiedades biológicas y/o terapéuticas muy diversas.<sup>5</sup> En la Figura II.3 se recogen algunos ejemplos de carbazoles que

<sup>1</sup> C. Graebe, C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 12.

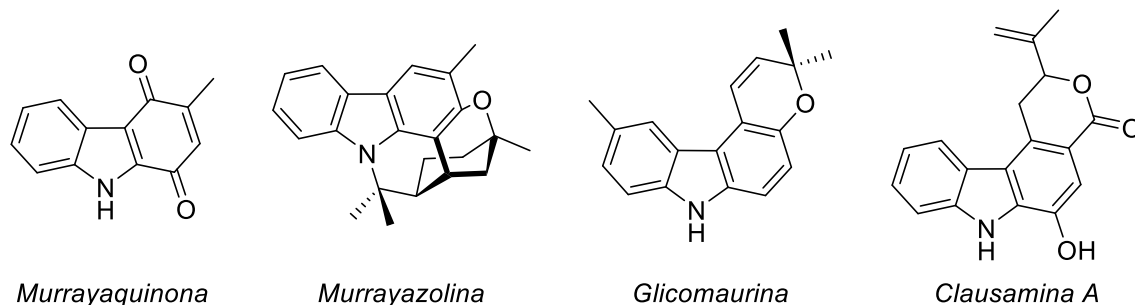
<sup>2</sup> S. Goodwin, A. F. Smith, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1903.

<sup>3</sup> (a) D. P. Chakraborty, B. K. Barman, P. K. Bose, *Sci. Cult.* **1964**, 30, 445; (b) D. P. Chakraborty, B. K. Barman, P. K. Bose, *Tetrahedron* **1965**, 21, 681; (c) K. C. Das, D. P. Chakraborty, P. K. Bose, *Experientia* **1965**, 21, 340.

<sup>4</sup> S. Issa, A. Prandina, N. Bedel, P. Rongved, S. Yous, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2019**, 34, 1321.

<sup>5</sup> (a) E. Casadevall, D. P. Chakraborty, C. Largeaus, P. Metzger, G. R. Pettit, S. Roy, W. Herz, G. W. Kirby, W. Steglich, C. Tamm. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Springer-Verlag, Wien, Austria, **1991**; (b) H.-J. Knölker, *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 309; (c) S. Agarwal, S. Cämmerer, S. Filali, W. Fröhner, J. Knöll, M. P. Krahl, K. R. Reddy, H.-J. Knölker,

poseen actividades biológicas muy diversas, como antiviral, antibacteriana, antimicrobiana, antitumoral, antiepiléptica, antihistamínica, antioxidante, anticoagulante o analgésica.



**Figura II.3**

Además, el esqueleto de carbazol también ha tenido una gran repercusión en química de materiales, debido a sus propiedades ópticas y sus aplicaciones termoelectrónicas. Su estabilidad química, física y térmica, y sus propiedades de transporte electrónico y alta fotoconductividad han permitido el diseño y la fabricación de células solares, polímeros conductores, cristales líquidos, tintes sintéticos, y emplearlos en el diseño de materiales optoelectrónicos como OLEDs. Por ejemplo, algunos poli derivados del 2,7-carbazol, como el que se muestra en la Figura II.4A han sido utilizados en la creación de células solares poliméricas. También, los derivados del polivinilcarbazol se han estudiado en profundidad debido a sus aplicaciones en materiales fotorreactivos y xerografía (Figura II.4B).<sup>6</sup>

*Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1601; (d) K. Thevissen, A. Marchand, P. Chaltin, E. M. K. Meert, B. P. A. Cammue, *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 2205; (e) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4303, (f) H.-J. Knölker, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 115; (g) R. Forke, K. K. Gruner, K. E. Knott, S. Auschill, S. Agarwal, R. Martin, M. Böhl, S. Richter, G. Tsiavaliaris, R. Fedorov, D. J. Manstein, H. O. Gutzeit, H.-J. Knölker, *Pure Appl. Chem.* **2010**, 82, 1975.

<sup>6</sup> (a) V. Grazulevicius, P. Stroehriegl, J. Pielichowski, K. Pielichowski, *Prog. Polym. Sci.* **2003**, 28, 1297; (b) V. Peciuraite, S. Grigalevicius, J. Simokaitiene, J. V. Grazulevicius, *J. Photoch. Photobio. A* **2006**, 182, 38; (c) K. S. Lee, D. U. Lee, D. C. Choo, T. W. Kim, E. D. Ryu, S. W. Kim, J. S. Lim, *J. Mater. Sci.* **2011**, 46, 1239; (d) K. Srinivas, C. R. Kumar, M. A. Reddy, K. Bhanuprakash, V. J. Rao, L. Giribabu, *Synth. Met.* **2011**, 161, 96; (e) G. Sathiyam, E. K. T. Sivakumar, R. Ganesamoorthy, R. Thangamuthu, P. Sakthivel, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 243; (f) H. Higginbotham, K. Karon, P. Ledwon, P. Data, *Disp. Imaging*, **2017**, 2, 207; (g) P. Ledwon, *Org. Electron.* **2019**, 75, 105422; (h) G. Krucaite, S. Grigalevicius, *Synth. Met.* **2019**, 247, 90.

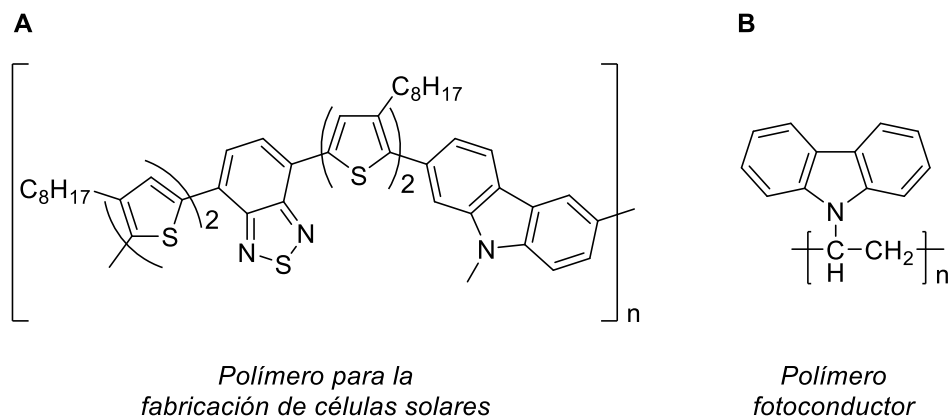


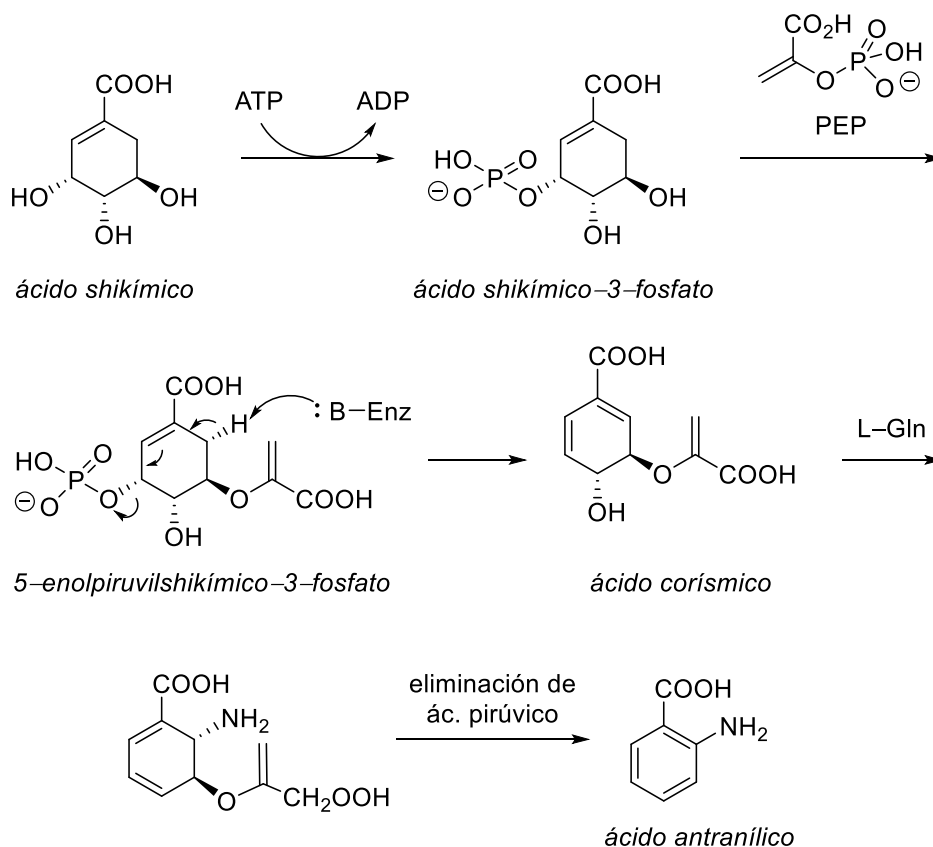
Figura II.4

### II.1.2. Ruta biosintética

Por otro lado, desde el punto de vista biosintético, los carbazoles se pueden clasificar en dos grupos. Al primer grupo pertenecen los carbazoles aislados de plantas, los cuales presentan un sustituyente en la posición C1 o C3, que suele ser un grupo metilo o sus derivados oxidados. Al segundo grupo pertenecen los carbazoles que se han aislado de otras fuentes naturales como son los microorganismos. Estos carbazoles suelen carecer de sustituyentes de este tipo en la posición C3.

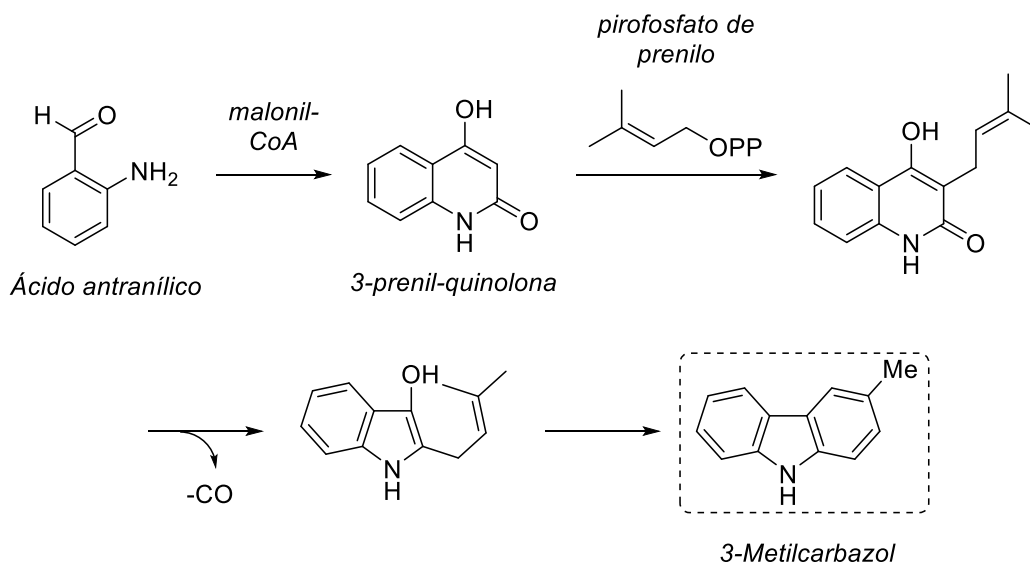
Actualmente, la ruta biosintética del esqueleto del carbazol no se ha podido demostrar experimentalmente. Sin embargo, del aislamiento de algunos carbazoles de fuentes naturales, se ha propuesto que la ruta biogénica del anillo de carbazol es la del ácido shikímico.<sup>7</sup> El ácido shikímico se transforma en el ácido corísmico a través de una reacción de fosforilación del grupo hidroxilo en posición C3 del ácido shikímico, para dar el ácido shikímico-3-fosfato. A continuación, la reacción de transesterificación del hidroxilo en posición C5 con el fosfoenolpiruvato (PEP) da lugar al ácido 5-enolpiruvilshikímico-3-fosfato a través de un mecanismo de adición-eliminación. La reacción de eliminación 1,4 de ácido fosfórico en el último compuesto genera el ácido corísmico. El ácido corísmico es el precursor del ácido antranílico a través de una aminación, procedente de glutamina, y eliminación de ácido pirúvico (Esquema II.1).

<sup>7</sup> N. S. Narasimhan, M. V. Paradkar, V. P. Chitguppi, S. L. Kelkar, *Indian J. Chem.* **1975**, 13, 993.



Esquema II.1

A continuación, el ácido antranílico se transforma en la (1*H*)-4-hidroxiquinolin-2-ona con la incorporación de un fragmento de malonil-CoA. La formación del 3-metilcarbazol a partir de este último intermedio biosintético debe transcurrir a través de una prenilación de la quinolona por reacción con el pirofosfato de prenilo para dar la 3-prenilquinolona y el 2-prenilindol (Esquema II.2).



Esquema II.2

### II.1.3. Síntesis del esqueleto de carbazol

Debido a la importancia del esqueleto de carbazol desde el punto de vista biológico, terapéutico y su aplicación en química de materiales, el diseño y desarrollo de metodologías sintéticas es de gran interés en Química Orgánica.<sup>8</sup>

La síntesis de los carbazoles se ha enfocado desde dos puntos de vista muy distintos: a) formación del anillo central B de pirrol a partir de bifenilos sustituidos por un grupo funcional nitrogenado en posición *orto* o utilizando diarilaminas; b) formación del anillo A de benceno a partir de indoles adecuadamente funcionalizados.

A continuación se ha realizado una revisión bibliográfica de la síntesis del núcleo del carbazol, desde los métodos clásicos hasta los más actuales.

#### *II.1.3.a. Metodologías sintéticas que involucran la formación del anillo de pirrol*

Inicialmente, el método de síntesis de carbazoles más utilizado fue la aromatización de 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles. A pesar del paso de los años, esta técnica se ha seguido utilizando hasta la actualidad,<sup>9</sup> optimizando la metodología para lograr importantes avances en el campo de la síntesis de nuevos carbazoles, como por ejemplo la síntesis asimétrica de tetrahydrocarbazoles.<sup>10</sup>

La síntesis de Fischer-Borsche es el método clásico de síntesis de carbazoles.<sup>11</sup> La ruta sintética consiste en la condensación de la ciclohexanona con fenilhidrazinas, proporcionando arilhidrazonas. A continuación, la ciclación de

---

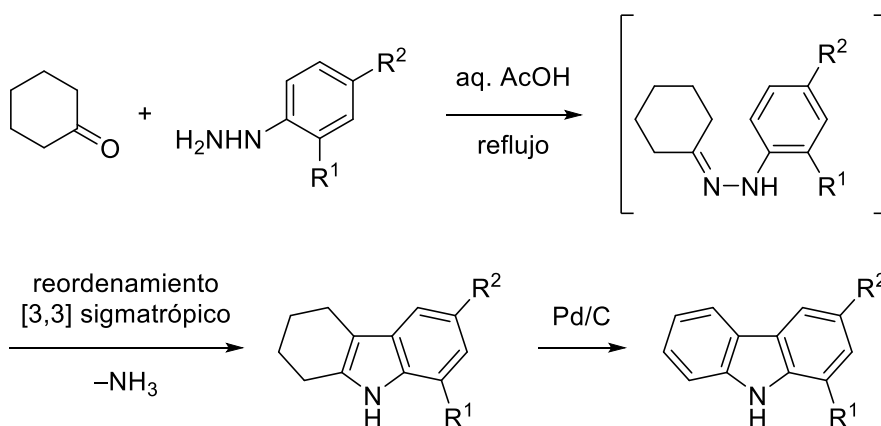
<sup>8</sup> (a) T. Choi, R. Czerwonka, R. Forke, A. Jäger, J. Knöll, M. Krahl, T. Krause, K. Reddy, S. Franzblau, H.-J. Knölker, *Med. Chem. Res.* **2008**, *17*, 374; (b) M. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2243; (c) H.-J. Knölker, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, No.1 (d) W. Schmidt, R. Reddy, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193; (e) J. Roy, A. Kumar, D. Mal, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6099; (f) Ken Tanaka. *Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2013**; (g) N. Yoshikai, Y. Wei, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 466; (h) T. Aggarwal, Sushmita, A. K. Verma, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 8330; (i) J. Wang, C. Liu, Q. Zheng, G. Rao, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3737.

<sup>9</sup> (a) I.-K. Park, S.-E. Suh, B.-Y. Lim, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5454; (b) R. Shenga, L. Shena, Y.-Q. Chena, Y.-Z. Hua, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1120; (c) N. Wache, J. Christoffers, *Synlett* **2009**, 3016.

<sup>10</sup> F. Tan, H. G. Cheng, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6151.

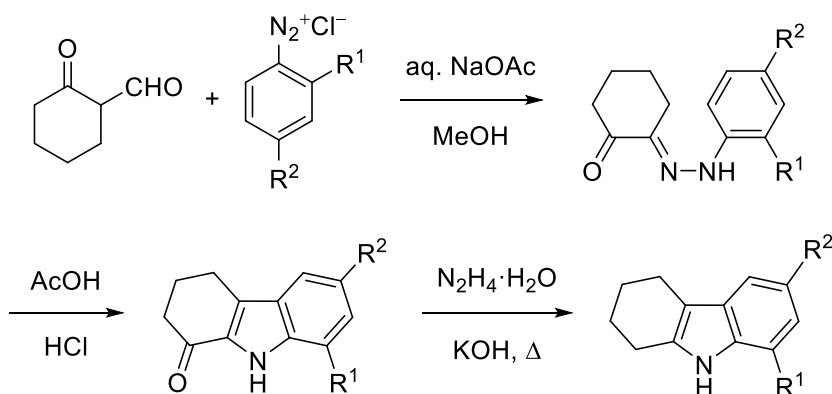
<sup>11</sup> (a) E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241; (b) W. Borsche, A. Witte, W. Bothe, *Liebigs Ann. Chem.* **1908**, *359*, 49.

Fischer-Borsche de las arilhidrazonas da lugar a los tetrahidrocarbazoles. Esta ciclación involucra protonación de la hidrazona, reordenamiento [3,3] sigmatrópico y eliminación de amoníaco. Posteriormente, la reacción de deshidrogenación usando paladio sobre carbono da lugar al esqueleto del carbazol (Esquema II.3).



Esquema II.3

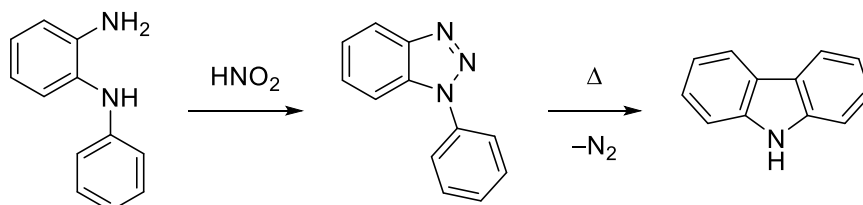
Un método alternativo para preparar las hidrazonas intermedias consiste en la reacción de Japp-Klingermann y posterior reacción de retro-Claisen entre la 2-formilciclohexanona y una sal de diazonio.<sup>12</sup> A continuación, la ciclación de Fischer-Borsche da lugar a un derivado indólico, el cual experimenta una desoxigenación por medio de una reducción de Wolff-Kishner para obtener los tetrahidrocarbazoles correspondientes (Esquema II.4).



Esquema II.4

<sup>12</sup> F. R. Japp, F. Klingemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 2942.

Por otro lado, la síntesis de Graebe-Ullmann permite transformar 1-fenilbenzotriazoles en carbazoles (Esquema II.5).<sup>13</sup> Cuando la reacción se lleva a cabo utilizando 1-fenilbenzotriazol como material de partida se obtiene el carbazol cuantitativamente. Sin embargo, el rendimiento se ve afectado cuando se incorporan diferentes sustituyentes.<sup>14</sup> Respecto a su mecanismo, se ha propuesto que en la termólisis del anillo de triazol esté involucrado un intermedio de tipo radicalario.<sup>15</sup>



**Esquema II.5**

La síntesis de Cadogan permite obtener el esqueleto de carbazol a partir de bifenilos sustituidos por un grupo nitro en posición *orto*. La reacción implica una ciclación intramolecular del nitrobifenilo con inserción de nitreno en presencia de fosfito de trietilo como agente reductor a elevada temperatura.<sup>16</sup> Esta metodología sintética permite incorporar diferentes grupos funcionales en el anillo aromático, accediendo a carbazoles sustituidos en varias posiciones del anillo a través de una desoxigenación a un nitreno singlete que se somete a una inserción C–H (Esquema II.6). Sin embargo, a pesar de sus ventajas y su gran alcance, esta síntesis presenta como inconveniente la generación de residuos de fósforo. Afortunadamente, esta transformación se ha llevado a cabo de manera más eficiente utilizando otros agentes reductores como el monóxido de carbono o la

---

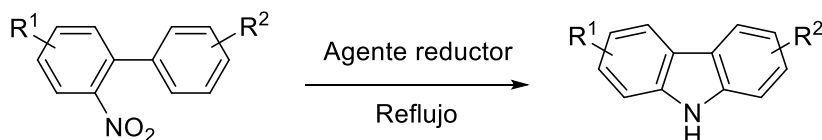
<sup>13</sup> (a) C. Graebe, F. Ullmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1896**, 291, 16; (b) F. Ullmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 332, 82; (c) R. W. G. Preston, S. H. Tucker, J. M. L. Cameron, *J. Chem. Soc.* **1942**, 500; (d) G. G. Coker, S. G. P. Plant, P. B. Turner, *J. Chem. Soc.* **1951**, 110.

<sup>14</sup> B. W. Ashton, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4559.

<sup>15</sup> J. J. Li. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, Wiley, Hoboken, NJ, **2005**.

<sup>16</sup> (a) J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie, R. J. G. Searle, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831; (b) P. Bunyan, J. Cadogan, *J. Chem. Soc.* **1963**, 42; (c) J. Cadogan, R. Mackie, M. Todd, *Chem. Comm.* **1966**, 491; (d) J. Cadogan, M. Todd, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2808; (e) J. Cadogan, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1968**, 22, 222; (f) M. Kaur, R. Kumar, *ChemistrySelect* **2018**, 3, 5330.

trifenilfosfina.<sup>17</sup> Actualmente, se han optimizado las condiciones de reacción, permitiendo acceder al esqueleto de carbazol a temperaturas más suaves y reduciendo los tiempos de reacción.<sup>18</sup> Por ejemplo, las síntesis totales de los alcaloides clausina C y clausina N se han llevado a cabo utilizando esta metodología.<sup>19</sup>



Agente reductor = P(OEt)<sub>3</sub>, CO, PPh<sub>3</sub>

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, 2-Cl, 2-Br, 4-Br, 2-Me, 4-Me

### Esquema II.6

En general, salvo excepciones, los métodos clásicos de síntesis de carbazoles requieren condiciones de reacción muy enérgicas, elevada temperatura, medio ácido o tiempos de reacción muy prolongados. Afortunadamente, los métodos más actuales implican condiciones de reacción más suaves gracias a la utilización de la catálisis metálica. En este sentido, en la bibliografía destacan las metodologías sintéticas que utilizan catalizadores de paladio y cobre.<sup>23</sup>

Los catalizadores de paladio son muy versátiles en reacciones de acoplamiento cruzado entre compuestos con enlaces sp<sup>2</sup> y sp<sup>3</sup> entre carbono y halógenos. A lo largo de los años, se han descrito una amplia gama de reacciones químicas catalizadas por paladio para la activación de enlaces C-H.<sup>20</sup>

La primera reacción documentada en la que se utiliza paladio para realizar la síntesis de carbazoles se remonta al año 1975. En esta reacción, Åkermark utilizó cantidades estequiométricas de Pd (II) con diarilaminas para conseguir una

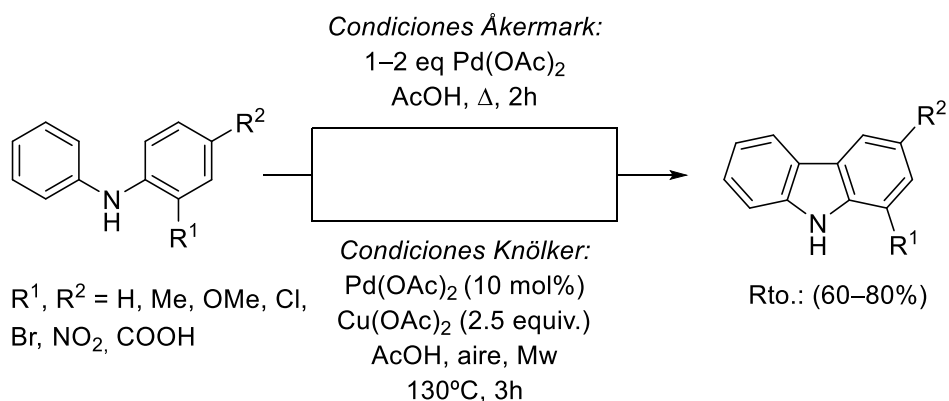
<sup>17</sup> (a) A. W. Freeman, M. Urvoy, M. E. Criswell, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5014; (b) H. Peng, X. Chen, Y. Chen, Q. He, Y. Xie, C. Yang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5725; (c) R. Sanz, J. Escribano, M. R. Pedrosa, R. Aguado, F. J. Arnáiz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 713.

<sup>18</sup> (a) E. C. Creencia, M. Kosaka, T. Muramatsu, M. Kobayashi, T. Iizuka, T. Horaguchi, *J. Heterocycles Chem.* **2009**, *46*, 1309; (b) J. T. Kuethe, K. G. Childers, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1577; (c) D. Y. Goo, S. K. Woo, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 122.

<sup>19</sup> J. T. Kuethe, K. G. Childers, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1577.

<sup>20</sup> (a) P.-S. Wang, L.-Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2841; (b) E. Dinda, S. K. Bhunia, R. Jana, *Curr. Org. Chem.* **2020**, *24* (22), 2612.

doble activación del enlace C–H (Esquema II.7).<sup>21</sup> Esta metodología ha sido estudiada por varios grupos, especialmente por el grupo de Knölker que consiguió mejorarla, incorporando el paladio en cantidades catalíticas y utilizando acetato de cobre como co-oxidante.<sup>22</sup> Además, esta metodología se ha utilizado en la síntesis total de varios compuestos de origen natural que poseen en su estructura el esqueleto del carbazol.<sup>23</sup>



### Esquema II.7

Por otro lado, la síntesis más representativa de carbazoles mediada por paladio a partir de derivados de biarilaminas fue la descrita utilizando la metodología de Buchwald-Hartwig.<sup>24</sup> La reacción transcurre a través de una ciclación oxidante a partir de 2-arilaminas y utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador y Cu(OAc)<sub>2</sub> como co-oxidante. Esta metodología es muy eficaz para obtener carbazoles altamente funcionalizados (Esquema II.8).<sup>25</sup>

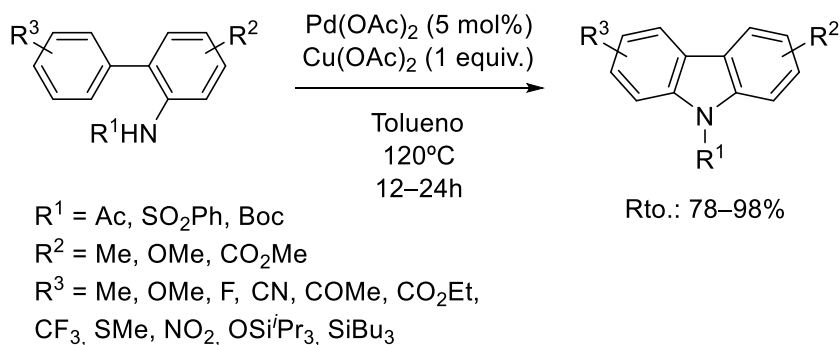
<sup>21</sup> B. Åkermark, L. Ebersson, E. Jonsson, E. Pettersson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1365.

<sup>22</sup> H.-J. Knölker, N. O'Sullivan, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10893.

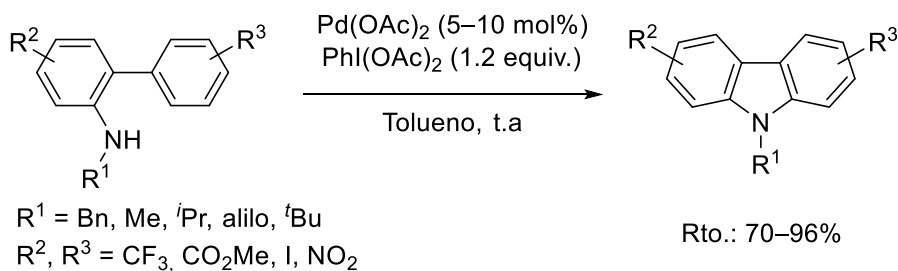
<sup>23</sup> (a) M. P. Krahl, A. Jäger, T. Krause, H.-J. Knölker, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3215; (b) M. Schmidt, H.-J. Knölker, *Synlett*. **2009**, 2421.

<sup>24</sup> (a) J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046; (b) A. Muci, S. Buchwald, *Top Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131; (c) W. C. P. Tsang, N. Zheng, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560.

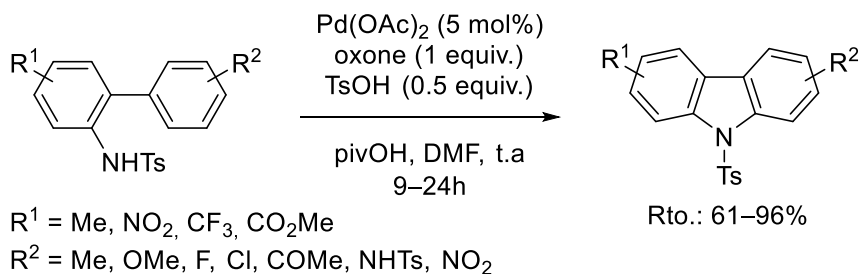
<sup>25</sup> W. C. P. Tsang, R. H. Munday, G. Brasche, N. Zheng, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7603.

**Esquema II.8**

En este contexto, el grupo de investigación de Gaunt ha descrito la síntesis de carbazoles a partir de la aminación oxidante de 2-aminobifenilos, utilizando  $\text{Pd(OAc)}_2$  como catalizador y  $\text{PhI(OAc)}_2$  como oxidante en lugar de  $\text{Cu(OAc)}_2$  (Esquema II.9).<sup>26</sup>

**Esquema II.9**

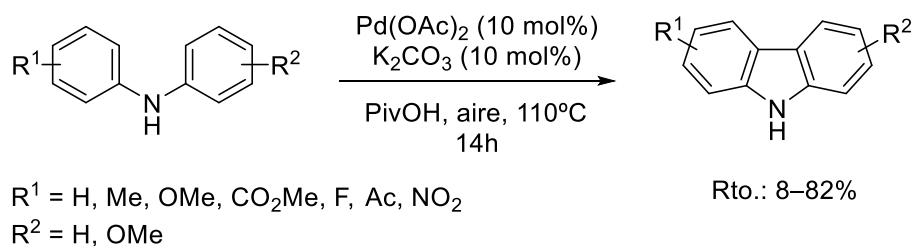
Un procedimiento de síntesis de carbazoles análogo al anterior, es el descrito por Youn y col. Este grupo de investigación desarrolló un método para la transformación de *N*-tosilbilarilaminas en *N*-sulfonilcarbazoles a través de una ciclación oxidante catalizada por un sistema formado por Pd(II) y oxone a temperatura ambiente (Esquema II.10).<sup>27</sup>

**Esquema II.10**

<sup>26</sup> J. A. Jordan-Hore, C. C. C. Johansson, M. Gulias, E. M. Beck, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16184.

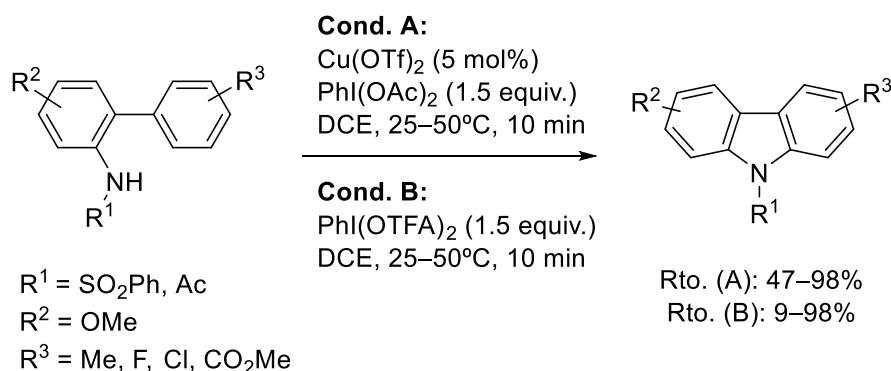
<sup>27</sup> S. W. Youn, J. H. Bihn, B. S. Kim, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3738.

El grupo de Fagnou también aplicó la catálisis de paladio en una reacción de acoplamiento C–C oxidante e intramolecular de diarilaminas para obtener carbazoles en medio ácido, utilizando ácido piválico (pivOH) como disolvente a elevada temperatura.<sup>28</sup> Este procedimiento se aplicó con éxito en la síntesis de varios productos naturales como la Murrayafolina A o la Clausanina (Esquema II.11).<sup>29</sup>



Esquema II.11

Además de la catálisis de paladio, otro metal ampliamente utilizado en la formación del esqueleto de carbazol es el cobre. Por ejemplo, Chang y col. estudiaron la síntesis de carbazoles a través de la aminación oxidante intramolecular de 2-sulfonil-aminobifenilos en dos condiciones de reacción. Por un lado, catalizada por cobre en condiciones suaves y por otro lado, sin catalizador metálico.<sup>30</sup> El método catalítico empleó  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  como catalizador y  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  como oxidante a 50°C en DCE y con un tiempo de reacción de 10 minutos. Mientras que para la ciclación libre de metales utilizó  $\text{PhI}(\text{OTFA})_2$  (Esquema II.12). En todos los ejemplos estudiados, el método catalítico en presencia de cobre dio como resultado unos mayores rendimientos.



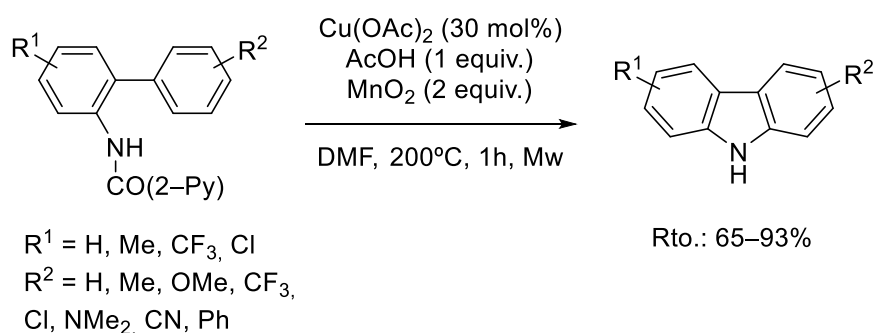
Esquema II.12

<sup>28</sup> B. Liègault, D. Lee, M. P. Huestis, D. R. Stuart, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022.

<sup>29</sup> C. Yang, K. Lin, L. Huang, W.-D. Pan, L. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2490.

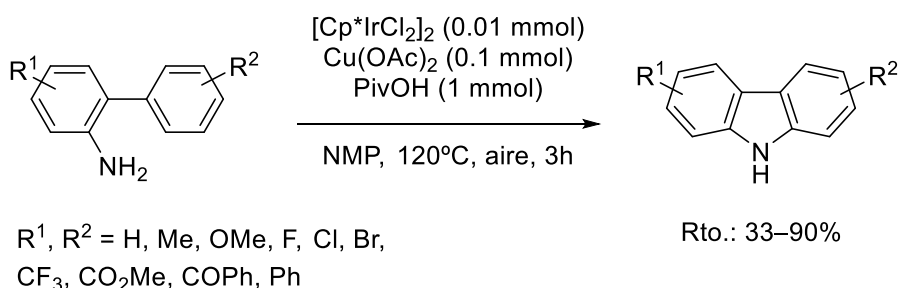
<sup>30</sup> S. H. Cho, J. Yoon, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5996.

También catalizada por cobre, el grupo de Miura desarrolló una metodología de síntesis de carbazoles a partir de 2-aminobifenilos. La reacción tiene lugar gracias a la presencia de un grupo dirigente basado en la picolinamina. En este caso se empleó  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  como catalizador y  $\text{MnO}_2$  como oxidante, añadiendo  $\text{AcOH}$  como aditivo en DMF (Esquema II.13).<sup>31</sup> Este procedimiento permitió llevar a cabo la síntesis de varios carbazoles de manera satisfactoria con rendimientos entre el 65 y el 93%. Sin embargo, este método presenta el pequeño inconveniente de la necesidad de aplicar una alta temperatura.



Esquema II.13

Aunque los catalizadores de paladio y cobre son los predominantes, en la bibliografía también se pueden encontrar metodologías de síntesis de carbazoles en las que están implicados otros metales. Por ejemplo, el grupo de Suzuki-Miura ha estudiado la síntesis de carbazoles a través de una ciclación deshidrogenante a partir de 2-aminofenilos utilizando una catálisis bimetálica Ir(III)/Cu(II) y el aire como agente oxidante (Esquema II.14).<sup>32</sup> En estas condiciones de reacción los carbazoles se obtuvieron con rendimientos entre moderados y excelentes.

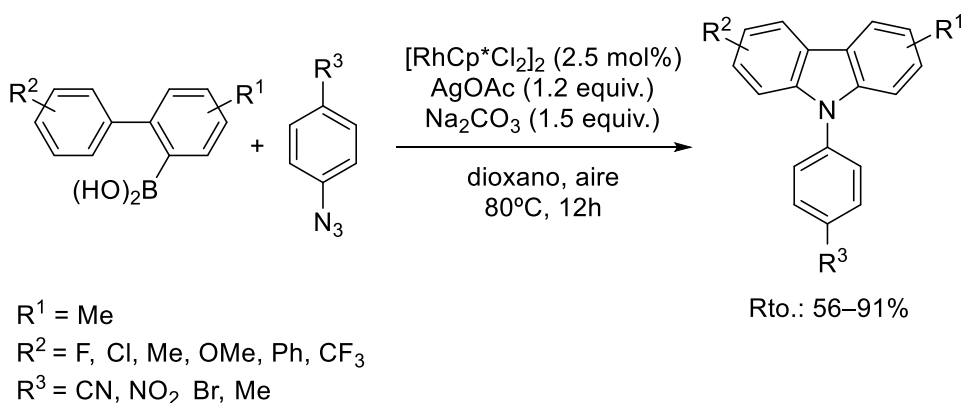


Esquema II.14

<sup>31</sup> K. Takamatsu, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2892.

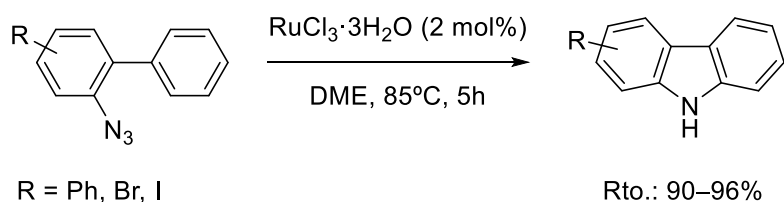
<sup>32</sup> C. Suzuki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1597.

En el año 2018, el equipo de Zhang describió la síntesis de carbazoles no simétricos a partir de ácidos bifenílbóricos y arilazidas como fuente del grupo amino.<sup>33</sup> La reacción transcurre a través de una activación de enlaces C–H en presencia de un catalizador de Rh (Esquema II.15). En esta metodología, los sustituyentes tanto del bifenilo como de la arilazida no afectan al rendimiento de la reacción, por lo que admite diferentes patrones de sustitución. Algunos de los carbazoles obtenidos podrían tener interesantes aplicaciones en la formación de OLEDs.



**Esquema II.15**

El grupo de investigación de Shou ha descrito la síntesis de carbazoles a partir de *orto*-arilfenil azidas utilizando un catalizador de rutenio (RuCl<sub>3</sub>) a 85°C.<sup>34</sup> Esta transformación tiene lugar a través de una electrociclación formal (Esquema II.16).



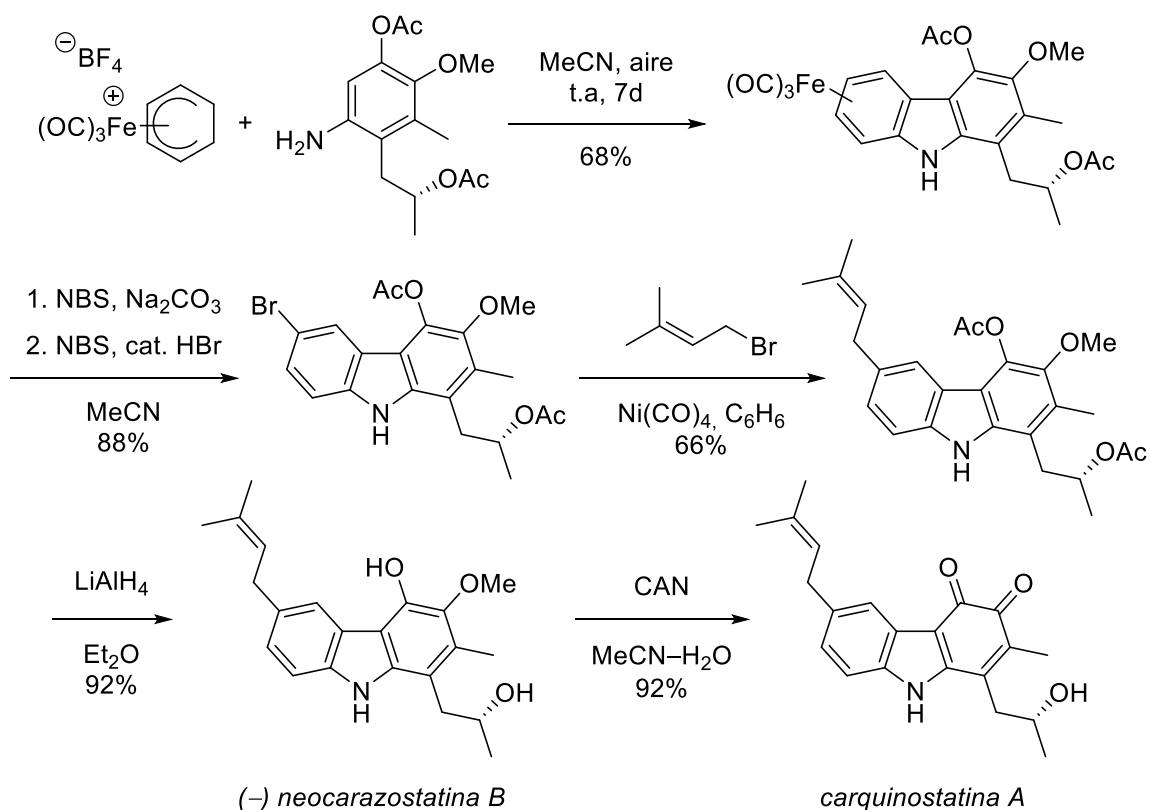
**Esquema II.16**

El grupo de Knölker realizó un trabajo muy extenso de síntesis de productos poliinsaturados naturales utilizando el complejo de hierro tricarbonyl ( $\eta^4$ -ciclohexa-

<sup>33</sup> S. Y. Xu, B. L. Huang, G. Y. Qiao, Z. Y. Huang, Z. Zhang, Z. Y. Li, P. Wang, Z. H. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5578.

<sup>34</sup> W. G. Shou, J. Li, T. Guo, Z. Lin, G. Jia, *Organometallics* **2009**, *28*, 6847.

1,3-dieno).<sup>35,36</sup> Este complejo metálico de hierro reacciona con arilaminas ricas en electrones, a través de una reacción de sustitución electrófila y posterior ciclación oxidante de la arilamina sustituida, para dar lugar a los carbazoles correspondientes. Esta metodología se ha aplicado con éxito en la síntesis total de la carquinostatina A (Esquema II.17).<sup>37</sup>



Esquema II.17

En la actualidad, aunque el estudio por catálisis metálica está muy implantado en este campo de investigación, esta cuenta con algunos inconvenientes, ya que en algunos casos tiene un elevado coste económico y además es poco respetuosa con el medio ambiente, por lo que se sigue trabajando en el desarrollo de métodos eficaces para la obtención de carbazoles sin ser necesario el uso de metales.

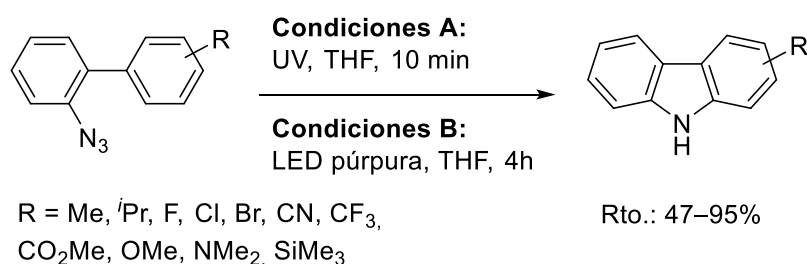
<sup>35</sup> (a) A. J. Pearson. *Metallo-organic chemistry*. Wiley, Chichester, **1985**; (b) H.-J. Knölker, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 151; (c) G. R. Stephenson, M. Perseghini, A. Togni. *Science of synthesis*, Thieme Verlag, Stuttgart, **2001**.

<sup>36</sup> H.-J. Knölker, M. Bauermeister, J.-B. Pannek, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2783.

<sup>37</sup> R. Czerwonka, K. R. Reddy, E. Baum, H.-J. Knölker, *Chem. Commun.* **2006**, 711.

La síntesis de carbazoles también se ha llevado a cabo en condiciones fotoquímicas. Aunque los ejemplos son escasos, se han seleccionado algunos que se muestran a continuación.

Colins y col. han descrito una síntesis de carbazoles a partir de aril azidas en condiciones fotoquímicas, que implican la irradiación con LED de luz ultravioleta (254 nm) o con un LED púrpura (394 nm).<sup>38</sup> Los carbazoles se han obtenido con rendimientos de moderados a excelentes, funcionalizados con grupos aceptores y dadores de electrones (Esquema II.18).



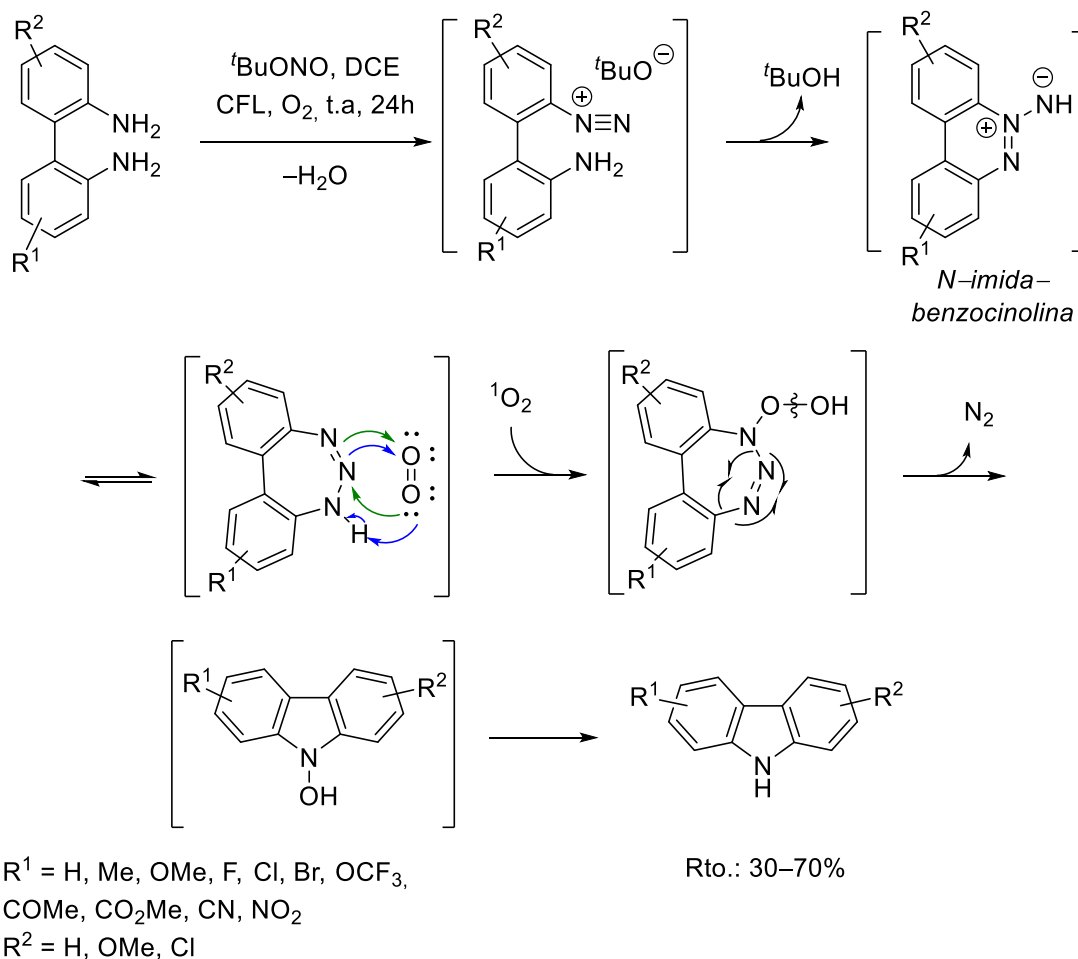
**Esquema II.18**

El grupo de Cho ha desarrollado un método fotoquímico para preparar carbazoles a partir de 2,2'-diaminobiarilos.<sup>39</sup> Esta transformación tiene lugar en presencia de <sup>t</sup>BuONO, en atmósfera de oxígeno utilizando una lámpara de luz visible (Esquema II.19). La reacción implica la formación de una especie intermedia fotosensible, que absorbe la luz visible.

---

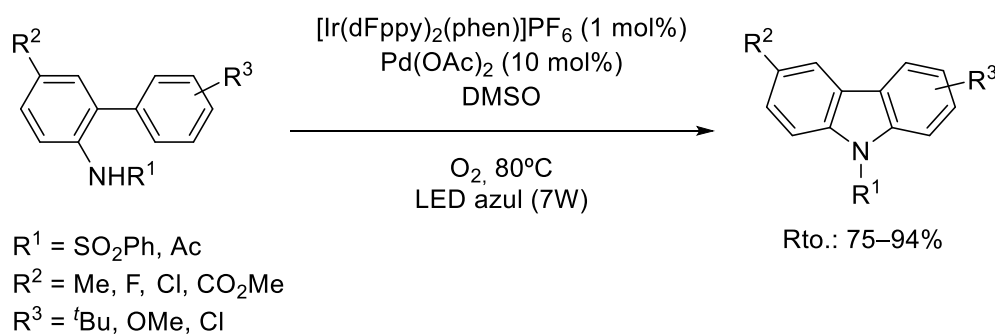
<sup>38</sup> S. Parisien-Collette, C. Cruchè, X. Abel-Snape, S. K. Collins, *Green Chem.* **2017**, *19*, 4798.

<sup>39</sup> T. Chatterjee, G.-B. Roh, M. A. Shoaib, C.-H. Suhl, J. S. Kim, C.-G. Cho, E. Cho, *J. Org. Lett.* **2017**, *19*, 1906.



Esquema II.19

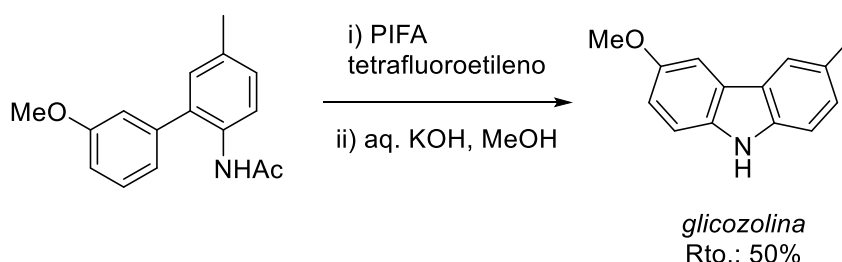
Otro método foto-redox para la síntesis de carbazoles ha sido descrito por Choi y col.<sup>40</sup> Este grupo de investigación ha estudiado la ciclación de *N*-sulfonilfenil- y *N*-acetil-biarilanilinas en carbazoles utilizando  $[\text{Ir}(\text{dFppy})_2(\text{phen})]\text{PF}_6$  como catalizador foto-redox,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como co-catalizador y aire como oxidante en DMSO a 80°C, utilizando irradiación de LED azul (Esquema II.20).



Esquema II.20

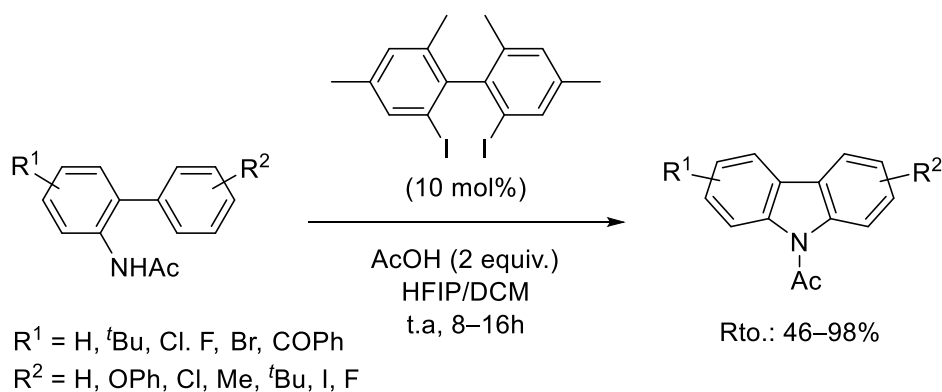
<sup>40</sup> S. Choi, T. Chatterjee, W. J. Choi, Y. You, E. J. Cho, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4796.

Nishiyama y col. han utilizado un procedimiento de síntesis de carbazoles que implica la generación *in situ* de yodo hipervalente como oxidante de la reacción (Esquema II.21).<sup>41</sup> El tratamiento de derivados de fenilacetanilidas en presencia de  $\text{PhI}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2$ , generado electroquímicamente, como oxidante ha dado lugar a una familia de carbazoles diferentemente funcionalizados. Los autores han aplicado esta estrategia sintética a la síntesis del producto natural glicozolina.



**Esquema II.21**

El grupo de investigación de Antonchick también ha desarrollado una estrategia de síntesis de carbazoles organocatalizada.<sup>42</sup> La reacción tiene lugar a través de una reacción de aminación intramolecular de 2-aminoacetaminobifenilos en presencia de 2,2'-diyodo-4,4',6,6'-tetrametilbifenilo para dar los correspondientes carbazoles con rendimientos entre el 46 y el 98% (Esquema II.22). Esta metodología se caracteriza por ser altamente eficiente, presentar una buena economía atómica y ser respetuosa con el medio ambiente.



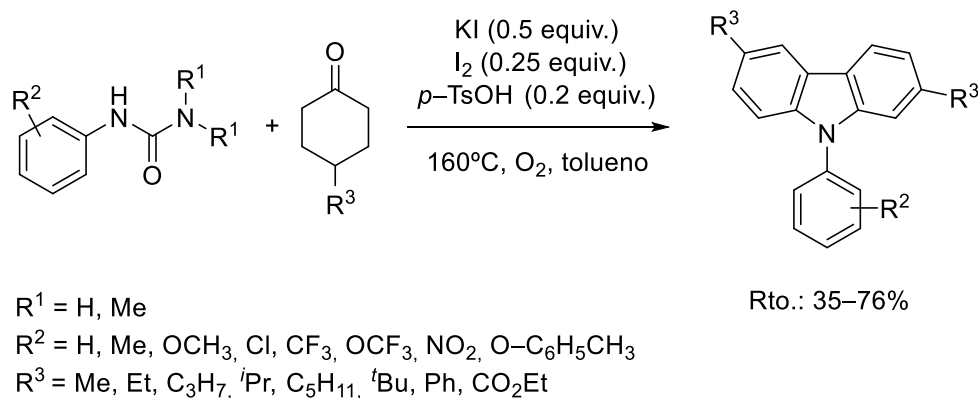
**Esquema II.22**

Recientemente, el grupo de Deng, ha descrito la síntesis de carbazoles *N*-sustituidos con buenos rendimientos a partir de arilureas y ciclohexanonas *para*-

<sup>41</sup> D. Kajiyama, K. Inoue, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9779.

<sup>42</sup> A. P. Antonchick, R. Samanta, K. Kulikov, J. Lategahn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 8605.

sustituidas, a través de una reacción de condensación aldólica (Esquema II.23).<sup>43</sup> La reacción tiene lugar en medio ácido, y la presencia de KI/I<sub>2</sub> como aditivos, permitió aumentar los rendimientos de los productos obtenidos.



### Esquema II.23

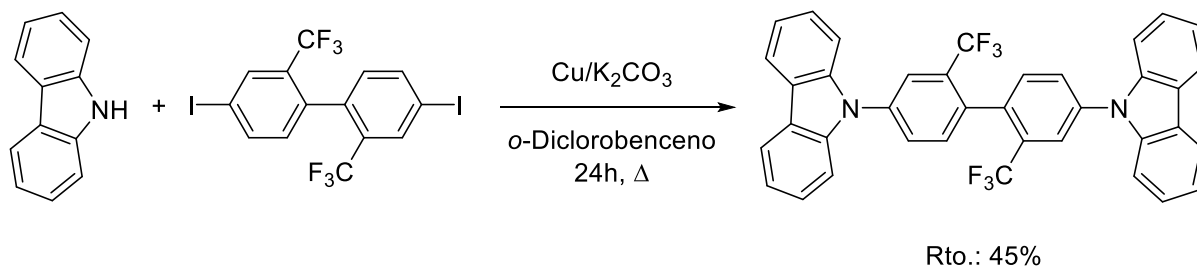
La incorporación de flúor en compuestos orgánicos ha abierto nuevas vías de investigación en campos como la química médica, agrícola, de materiales y de productos naturales. Debido a que en la mayoría de las estructuras farmacológicamente activas está presente un fragmento heterocíclico, las transformaciones químicas mediante las cuales se introducen los átomos de flúor son de especial interés para la química orgánica sintética. La inserción de átomos de flúor en las moléculas puede mejorar su estabilidad metabólica, modular sus propiedades físico-químicas, mejorar la afinidad de unión a otros compuestos e incluso funcionar como grupo saliente. En cualquier caso, un compuesto orgánico heterocíclico con sustitución de flúor es siempre un producto deseado.<sup>44</sup>

En este sentido, en química de materiales es habitual incorporar átomos de flúor en la estructura de los polímeros para aumentar su solubilidad. Este hecho lo ha demostrado el grupo de Kakimoto, que ha descrito la síntesis de un bis(carbazol) fluorado.<sup>45</sup> Los autores han observado que la introducción de dos grupos trifluorometilo en la estructura a través de una reacción de Ullmann aumenta la solubilidad si se compara con el bis(carbazol) no fluorado (Esquema II.24).

<sup>43</sup> J. Wu, Y. Xie, X. Chen, G.-J. Deng, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3206.

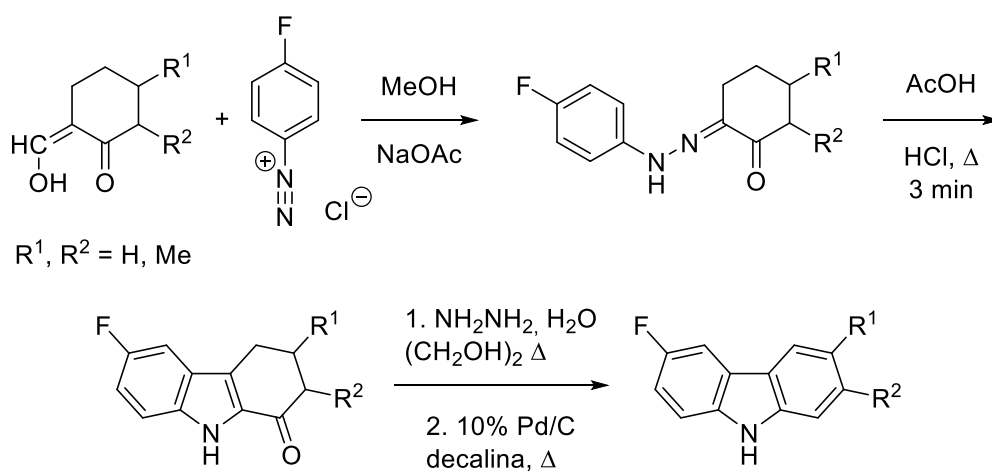
<sup>44</sup> Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

<sup>45</sup> Z. Ge, T. Hayakawa, S. Ando, M. Ueda, T. Akiike, H. Miyamoto, T. Kajita, M. Kakimoto, *Chem. Lett.* **2008**, 37, 294.



### Esquema II.24

Como parte de un estudio para investigar la actividad antimicrobiana contra patógenos resistentes a los medicamentos, se ha descrito la síntesis de una serie de 6-fluorocarbazoles a partir de la fluoroanilina (Esquema II.25).<sup>46</sup> Esta transformación tiene lugar en tres pasos de reacción que implican en primer lugar la formación de la hidrazona a partir de la sal de diazonio derivada de la 4-fluoroanilina y formilciclohexanona a través de una reacción de Japp-Klingemann. A continuación, la reacción de ciclación en la hidrazona y posterior reducción de Wolff-Kishner dio lugar a los fluorocarbazoles correspondientes. Los autores estudiaron la actividad antimicrobiana de estos carbazoles y confirmaron que eran activos frente a los patógenos deseados.



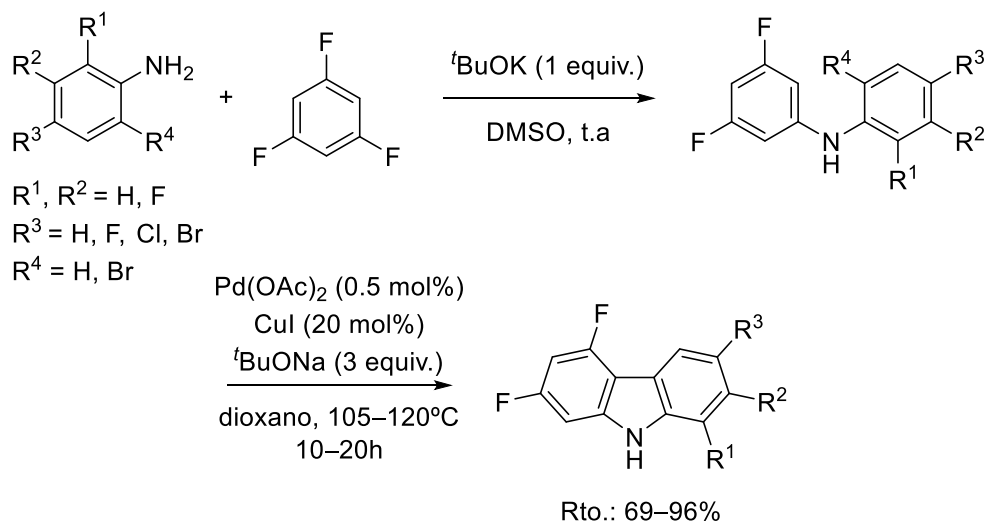
### Esquema II.25

Recientemente, se ha descrito la síntesis de carbazoles fluorados con actividad antibacteriana.<sup>47</sup> Esta ruta sintética tiene lugar a través de una sustitución nucleófila del 1,3,5-trifluorobenceno con las correspondientes anilinas primarias. A

<sup>46</sup> S. Chakraborty, B. Chakraborty, A. Saha, C. Saha, T. Kanti Gosh, I. Bhattacharyya, *Indian J. Chem.* **2017**, *56B*, 701.

<sup>47</sup> S. Zhou, H. Tang, M. Yao, S. Cao, L. Zhuang, C. Cao, Y. Shi, *Chem. Pap.* **2019**, *73*, 2477.

continuación, la reacción de ciclación catalizada por paladio dio lugar a los carbazoles con buenos rendimientos (Esquema II.26).



**Esquema II.26**

### II.1.3.a. Metodologías sintéticas que involucran la formación del anillo de benceno

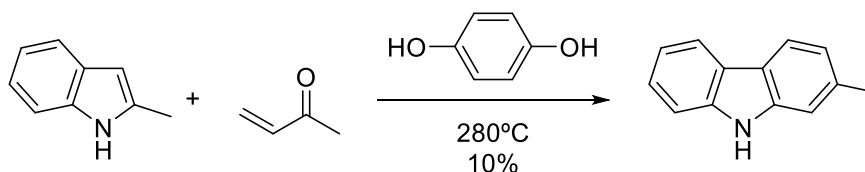
A partir de los años 50-60 surgió una línea de investigación no explorada hasta el momento, la posibilidad de sintetizar el anillo de carbazol utilizando el indol como material de partida. Por entonces, la reactividad del indol era muy conocida. Además, esta idea podía resolver las limitaciones que en algunos casos presentaba la aproximación anterior tanto en términos de regioselectividad como de síntesis de los materiales de partida.

Las primeras aproximaciones utilizaban las unidades más simples como material de partida, como el indol o el 2-metil-indol, y en las que básicamente se realiza la adición tipo Michael en la posición 3 del indol y posteriormente, se somete a la molécula a una ciclación; utilizando las técnicas conocidas hasta el momento, como las reacciones termoquímicas o las ciclaciones utilizando ácidos o bases.

El primer trabajo que describe la síntesis de carbazoles utilizando el indol como sustrato de partida es de 1957.<sup>48</sup> En este trabajo describen la reacción del 2-

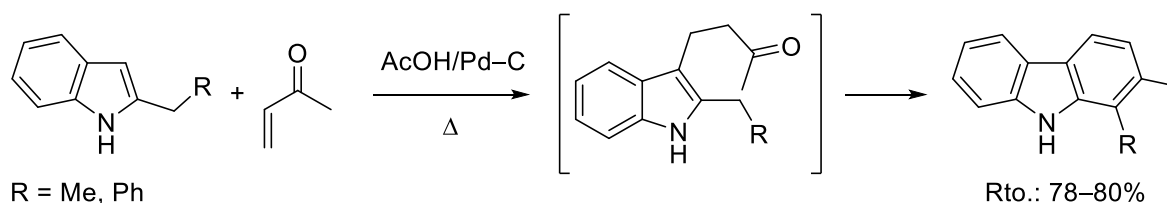
<sup>48</sup> J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2819.

metilindol con la metilvinilcetona para dar el correspondiente carbazol a través de una reacción de adición tipo Michael (Esquema II.27).



**Esquema II.27**

Posteriormente, Bergman y col. utilizaron esta misma estrategia sintética para preparar carbazoles 1,2 sustituidos (Esquema II.28).<sup>49</sup> Los indoles reaccionan en su posición C3 mediante una adición 1,4 con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en presencia de ácido acético y una cantidad catalítica de paladio, dando como producto final los carbazoles con buenos rendimientos.

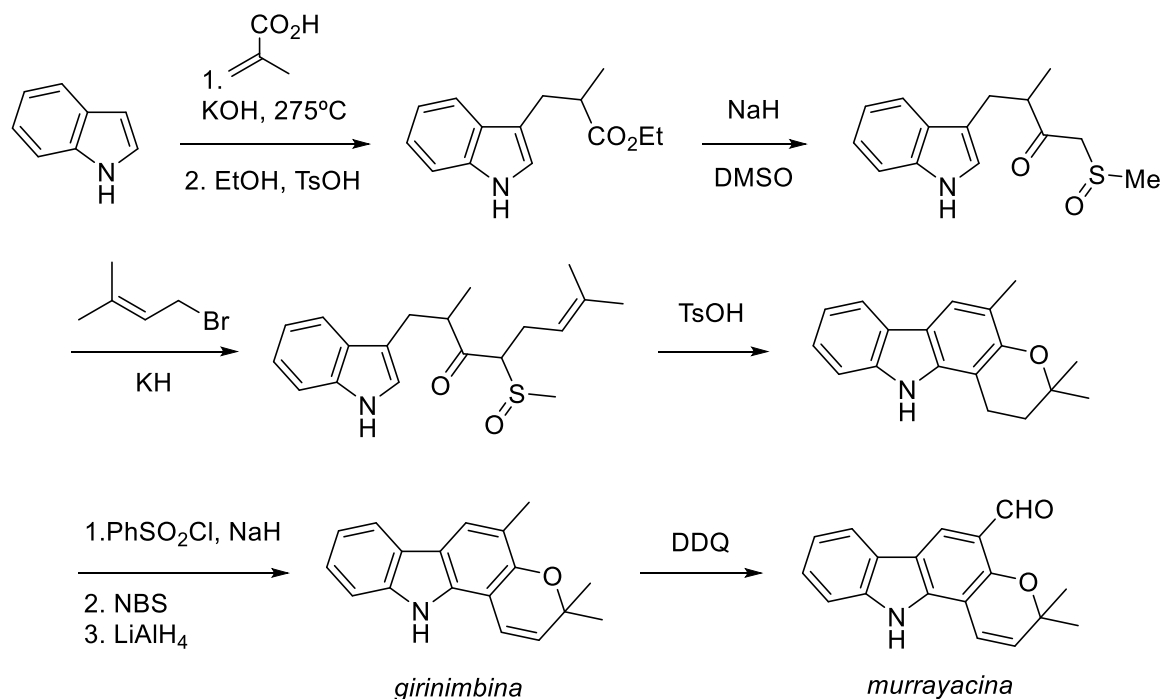


**Esquema II.28**

Esta metodología se aplicó en la síntesis total de los alcaloides girinimbina y murrayacina.<sup>50</sup> Así, la reacción del indol con ácido metacrílico y posterior esterificación da lugar al indol funcionalizado en la posición C3. El éster se convierte en el cetosulfóxido en dos pasos de reacción. Esta transformación tenía lugar a través de una reacción de adición 1,4 con metilvinilcetona y posterior ciclación intramolecular catalizada por paladio. Por último, se puede acceder a la murrayacina por oxidación del grupo metilo presente en la girinimbina (Esquema II.29).

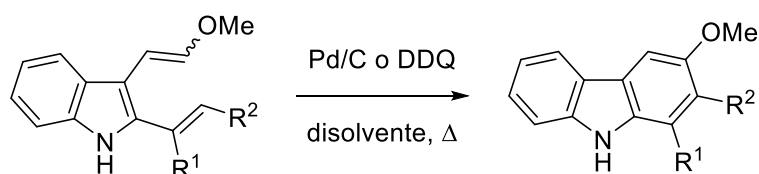
<sup>49</sup> J. Bergman, B. Pelcman, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1939.

<sup>50</sup> Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Heterocycles* **1976**, 5, 233.



Esquema II.29

Entre la variedad de reacciones electrocíclicas, la transformación de 2,3-divinilindoles en carbazoles funcionalizados constituye un método eficiente para la síntesis de este heterociclo nitrogenado. Esta reacción generalmente se lleva a cabo a alta temperatura en presencia de agentes deshidrogenantes como Pd/C o DDQ (Esquema II.30).<sup>51</sup> Este procedimiento se ha utilizado para la síntesis de carbazoles de origen natural como el hyellazol y el cloro hyellazol con rendimientos en torno al 50%.



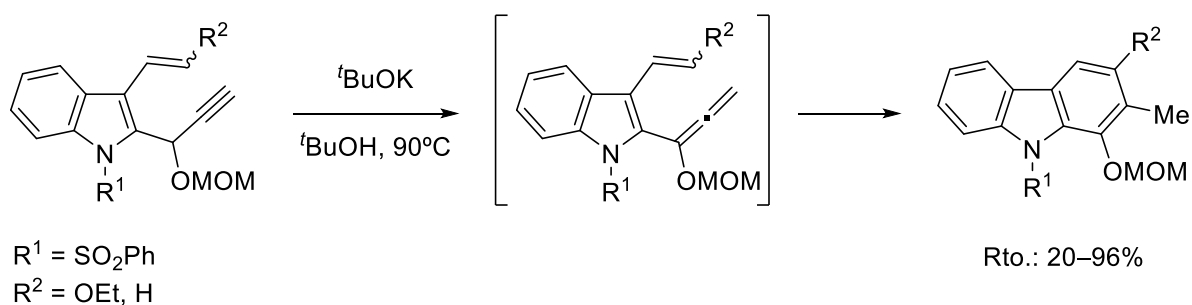
Esquema II.30

Un método alternativo para llevar a cabo la reacción electrocíclica consiste en la generación de un intermedio alénico a partir del alquino correspondiente.<sup>52</sup>

<sup>51</sup> S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3856.

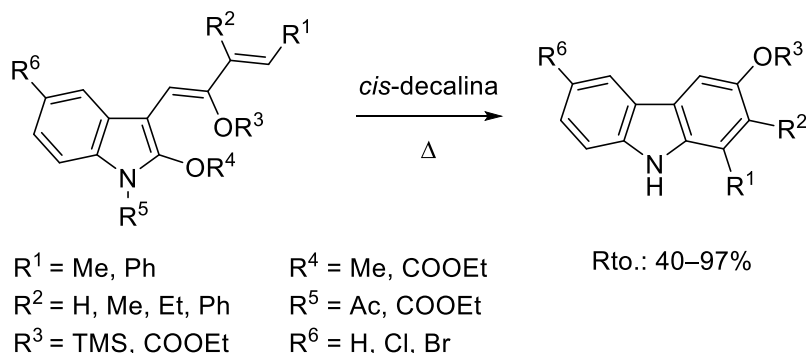
<sup>52</sup> (a) T. Choshi, T. Sada, H. Fujimoto, C. Nagayama, E. Sugino, S. Hibino, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2593; (b) T. Choshi, T. Sada, H. Fujimoto, C. Nagayama, E. Sugino, S. Hibino, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2535.

Esta transformación tiene lugar por isomerización del material de partida en presencia de  $t\text{BuOK}$  como base (Esquema II.31).



Esquema II.31

La síntesis de carbazoles oxigenados también se puede conseguir mediante benzanulación de 3-(buta-1,3-dienil) indoles.<sup>53</sup> Así, el cierre electrocíclico del indol y posterior aromatización da lugar al esqueleto del carbazol (Esquema II.32).

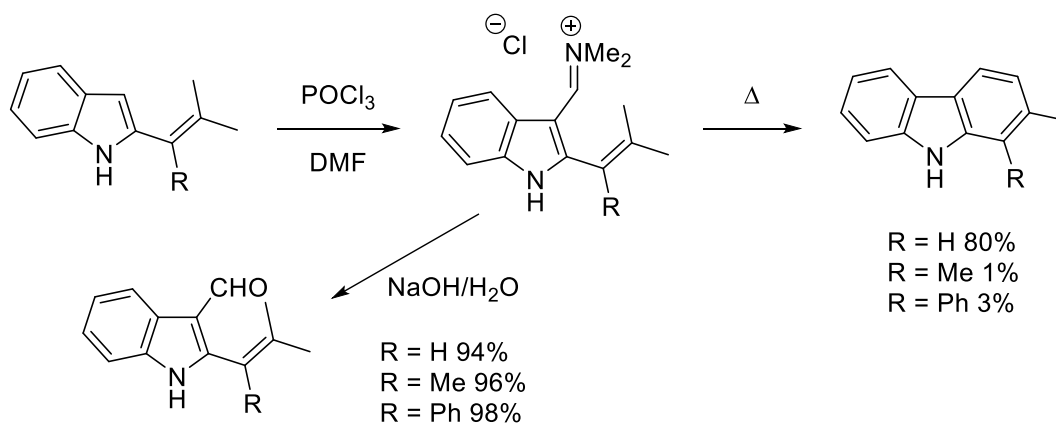


Esquema II.32

La reacción de Vilsmeier en indoles permite acceder a 3-formilindoles a partir de indoles no funcionalizados en la posición C3. La reacción tiene lugar por tratamiento del indol en presencia de  $\text{POCl}_3$  y DMF. La hidrólisis de la sal de imino intermedia en medio acuoso básico genera el aldehído correspondiente. Sin embargo, el grupo de Bergman ha descrito la síntesis de carbazoles por calefacción de las sales de imino intermedias.<sup>54</sup> Esta metodología presentaba algunas limitaciones en la sustitución de los vinilindoles de partida, y en esos casos los carbazoles se aislaron con rendimientos muy bajos (Esquema II.33).

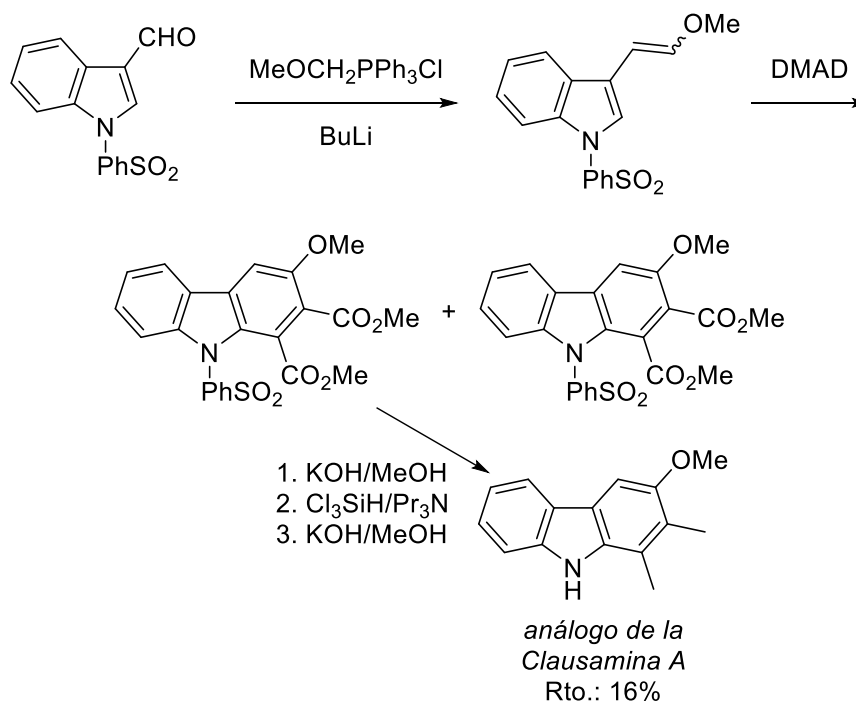
<sup>53</sup> (a) T. Kawasaki, Y. Nonaka, M. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 43; (b) K. Kawasaki, Y. Nonaka, M. Akahane, N. Maeda, M. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1777; (c) E. M. Beccalli, A. Marchesini, T. Pilati, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 579.

<sup>54</sup> (a) J. Bergman, B. Pelcman, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6389; (b) J. Bergman, B. Pelcman, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1939; (c) J. Bergman, B. Pelcman, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5215.



Esquema II.33

Pindur y Pfeuffer han descrito la síntesis de un análogo de la Clausamina A.<sup>55</sup> La reacción del vinilindol, obtenido a través de una reacción de Wittig del indolcarboxaldehído protegido con dimetilacetilendicarboxilato dio lugar a una mezcla de los dos aductos Diels-Alder. La separación de ambos compuestos permite acceder al análogo del producto natural en varios pasos sintéticos (Esquema II.34).

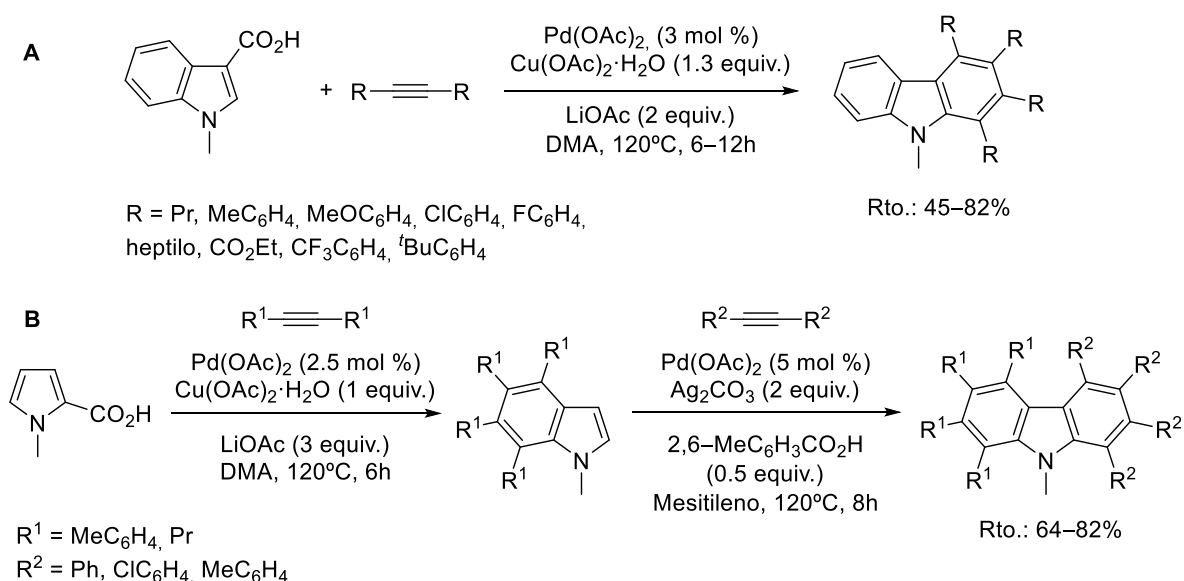


Esquema II.34

<sup>55</sup> U. Pindur, L. Pfeuffer, *Heterocycles* **1987**, 26, 325.

De forma análoga a como se comentó en el epígrafe anterior, a finales del siglo XX y principios del siglo XXI comenzaron a abrirse paso las metodologías sintéticas basadas en la catálisis metálica, permitiendo acceder a metodologías sintéticas que utilizan condiciones de reacción más suaves.

Satoh y col. describieron la síntesis selectiva de carbazoles 1,2,3,4-tetrasustituídos a partir de indoles *N*-sustituídos y alquinos a través de una reacción de cicloadición oxidante catalizada por paladio.<sup>56</sup> La reacción de los indoles en presencia de cantidades catalíticas de Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O como oxidante y LiOAc como aditivo, dio lugar a los correspondientes carbazoles con rendimientos entre el 45 y el 82% (Esquema II.35A). Esta estrategia también se ha estudiado en pirroles involucrando una doble anulación y accediendo de esta forma a carbazoles asimétricos, siempre que los dos alquinos utilizados sean diferentes (Esquema II.35B).



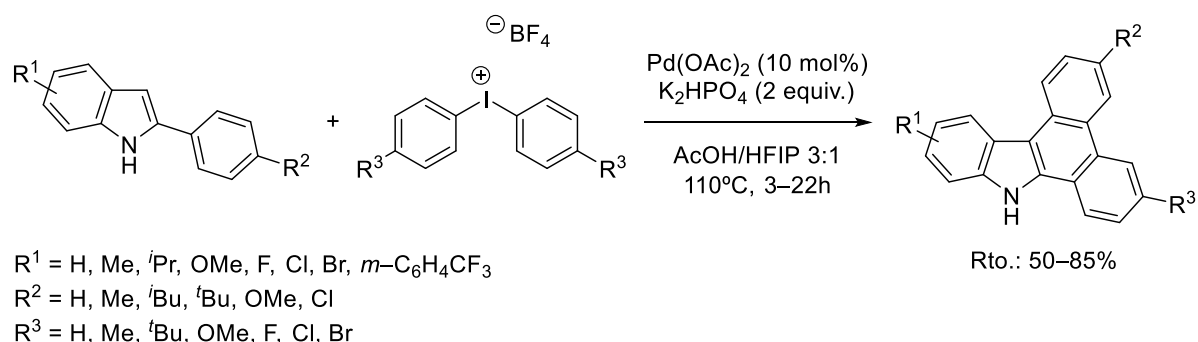
### Esquema II.35

Un método versátil para acceder a dibenzo[*a,c*]carbazoles fue descrito en 2015 por Bhunia y col. a través de una reacción en cascada que involucra varios pasos de activación C-H mediados por paladio.<sup>57</sup> Como material de partida se utilizaron 2-arylindoles y sales de dibenzoyodonio, en AcOH como disolvente, con

<sup>56</sup> (a) M. Yamashita, H. Horiguchi, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7481; (b) M. Yamashita, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2337.

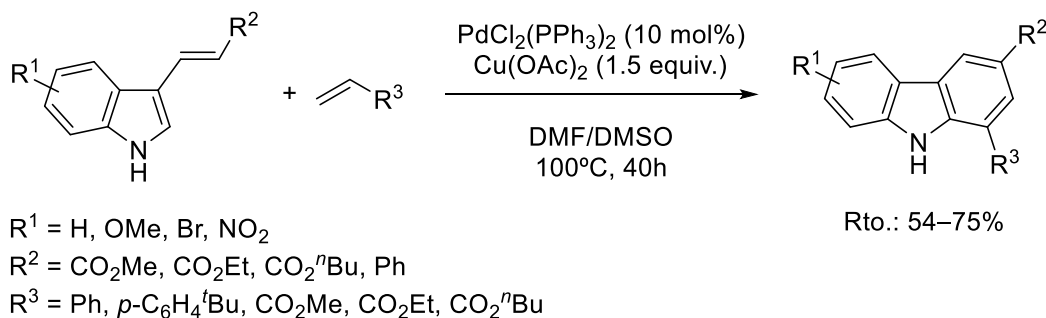
<sup>57</sup> S. K. Bhunia, A. Polley, R. Natarajan, R. Jana, *Chem. A Eur. J.* **2015**, *21*, 16786.

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como catalizador y  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  como base, obteniendo los carbazoles con rendimientos entre el 50 y el 85% (Esquema II.36).



### Esquema II.36

Otro procedimiento descrito para la obtención de carbazoles funcionalizados mediante catálisis de paladio fue el estudiado por el grupo de investigación de Verma.<sup>58</sup> En este caso, la reacción tiene lugar a partir de estilindoles y arenos o ésteres vinílicos. La reacción transcurre en presencia de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  como catalizador y  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  como oxidante en una mezcla de disolventes DMF/DMSO, dando como resultado los carbazoles con rendimientos de moderados a buenos. Este procedimiento transcurre a través de una reacción de carbopaladación en la que se genera una especie enamina-paladio (II), sobre la que se da una ciclación y posterior aromatización para obtener el producto final (Esquema II.37).



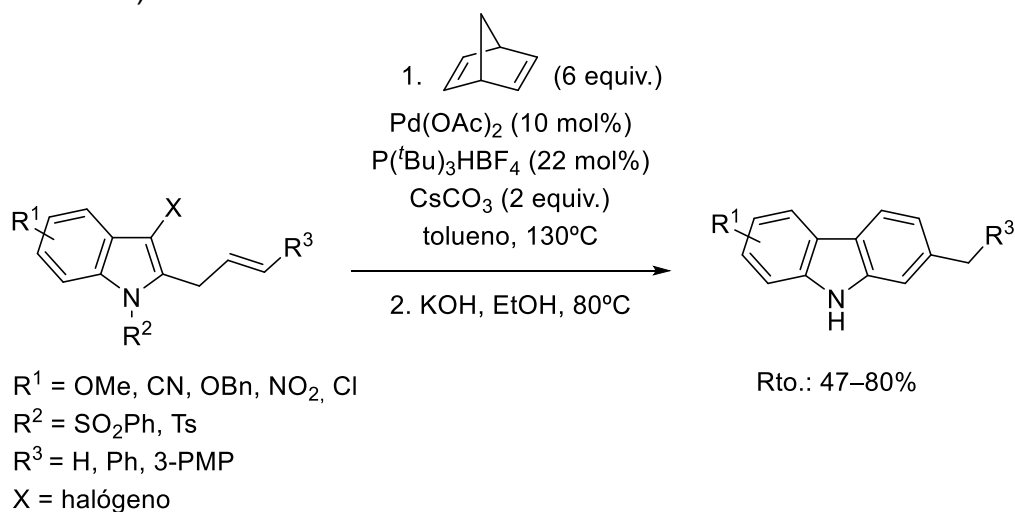
### Esquema II.37

En el año 2016, el grupo de Joo publicó la síntesis de carbazoles a partir de 2-alil-3-haloindoles a través de una anulación [4+2] catalizada por paladio.<sup>59</sup> La reacción se inicia a través de la alilación C–H de los indoles en posición C2. En este caso, la presencia del halógeno en la posición C3 del indol de partida facilita la

<sup>58</sup> R. K. Saunthwal, M. Patel, S. Kumar, A. K. Danodia, A. K. Verma, *Chem. A Eur. J.* **2015**, *21*, 18601.

<sup>59</sup> J. Y. Lee, H. Ha, S. Bae, I. Han, J. M. Joo, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3458.

alilación e incrementa el rendimiento en la preparación de los haloindoles, que posteriormente ciclan a través de una reacción de Diels-Alder con el norborneno (Esquema II.38).



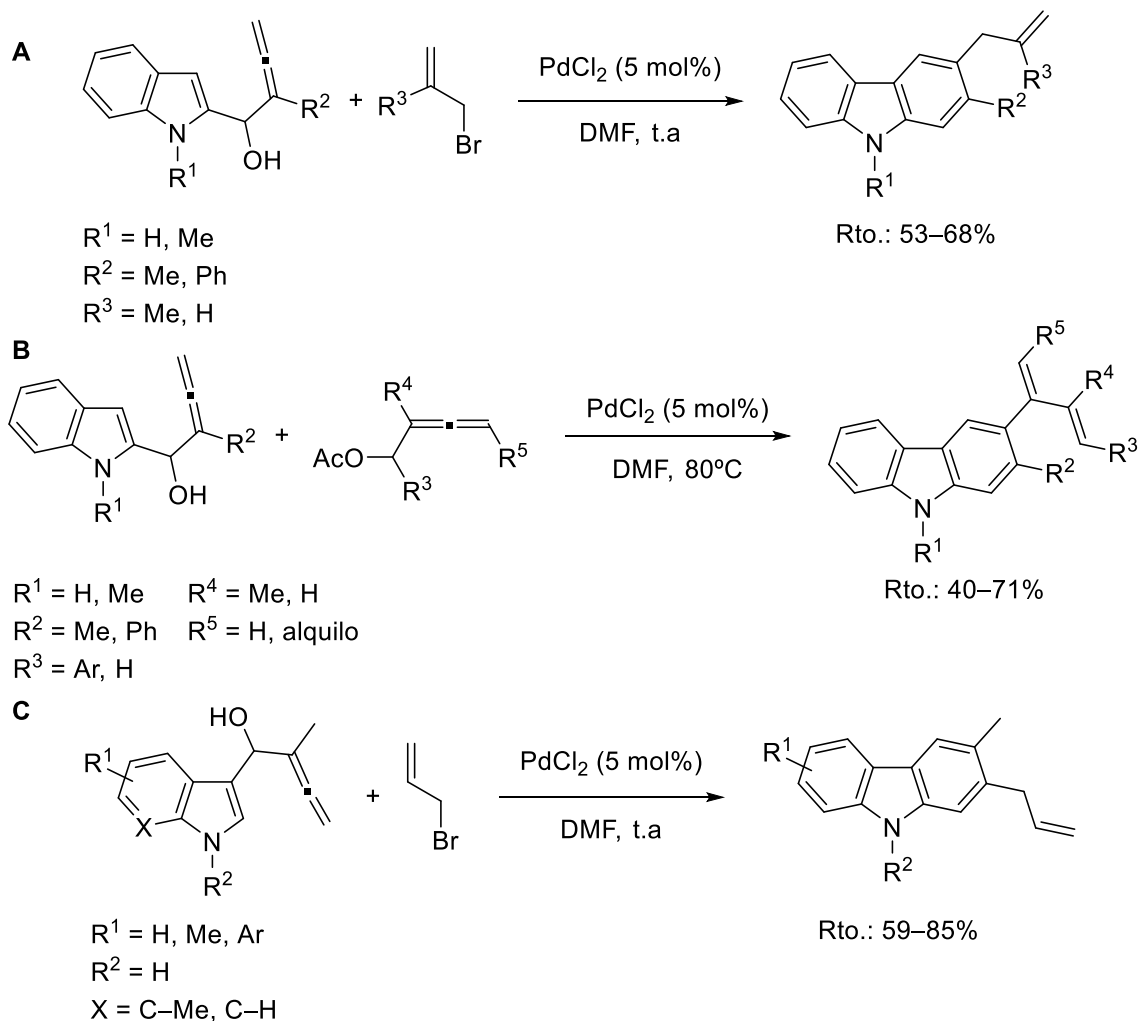
### Esquema II.38

Nuestro grupo de investigación también desarrolló una síntesis de carbazoles catalizada por paladio.<sup>60</sup> Esta metodología implica la formación del esqueleto de carbazol a partir de alenoles derivados del indol sustituidos en la posición C2, e involucra una reacción tándem de carbociclación con bromuros de alilo seguida de una serie de reacciones de acoplamiento. Gracias a este procedimiento se sintetizó un grupo de carbazoles diferentemente sustituidos con buenos rendimientos y total regioselectividad (Esquema II.39A). Por otro lado, cuando la reacción se llevó a cabo a partir de los mismos derivados del indol, pero se sustituyó el bromuro de alilo por una segunda unidad de aleno, se obtuvo una familia de carbazoles, con rendimientos entre moderados y buenos y con una total quimio-, regio- y estereoselectividad (Esquema II.39B).<sup>61</sup> Por último, cuando se ensayaron estas mismas condiciones de reacción con alenoles sustituidos en la posición C3 del indol se obtuvieron carbazoles similares a los del Esquema II.39A, pero intercambiando el patrón de sustitución (Esquema II.39C).<sup>62</sup>

<sup>60</sup> B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. T. Quirós, P. Gadzinski, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1871.

<sup>61</sup> B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, I. Fernández, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6604.

<sup>62</sup> B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, I. Fernández, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6688.

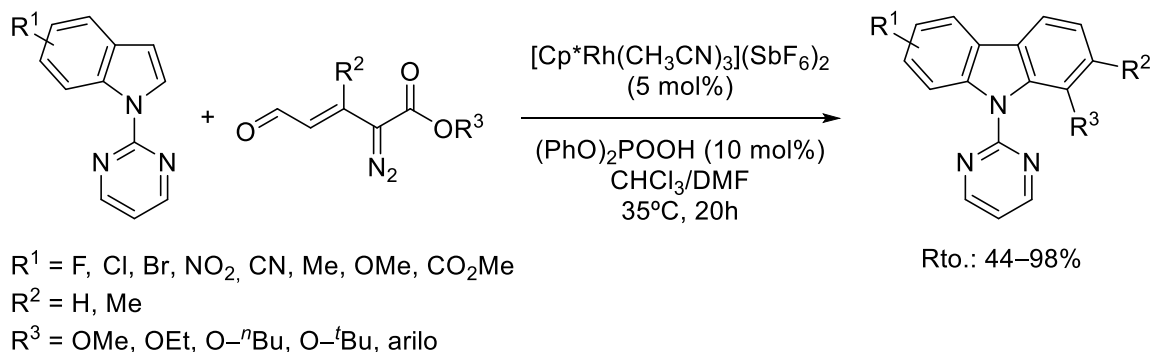


## Esquema II.39

Además del paladio, en la bibliografía se pueden encontrar referencias de métodos sintéticos que utilizan otros metales, como el rodio, la plata o el oro, que se muestran a continuación.

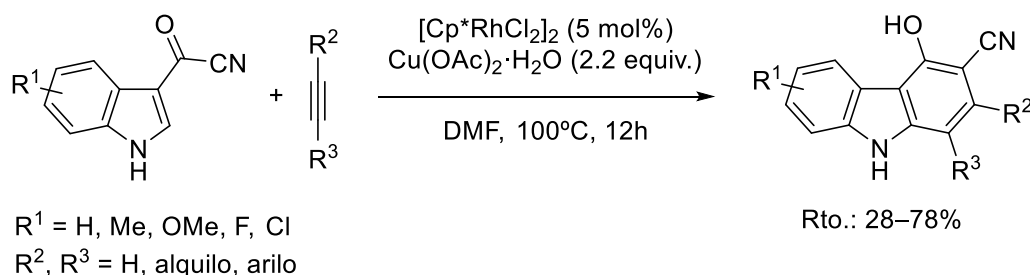
En 2015, el grupo de Wang publicó la funcionalización C–H de indoles usando enaldiazo-ésteres en condiciones de reacción suaves, en presencia de un catalizador de rodio.<sup>63</sup> La reacción transcurre a través de un rodaciclo que en presencia del diazocompuesto forma un complejo metal-carbeno, el cual evoluciona para generar los carbazoles finales (Esquema II.40).

<sup>63</sup> J. -Q. Wu, Z. Yang, S. -S. Zhang, C. -Y. Jiang, Q. Li, Z. -S. Huang, H. Wang, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6453.



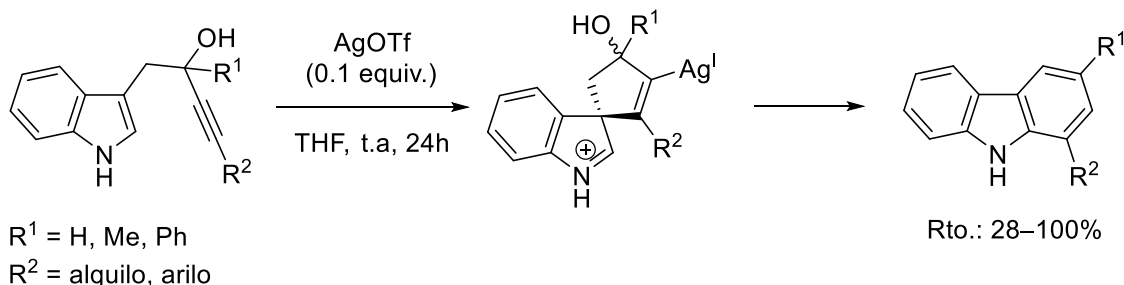
### Esquema II.40

En el año 2017 se estudió la reacción de anulación de 3-(1*H*-indol-3-il)-3-oxopropanonitrilos con alquinos terminales o internos catalizada por rodio, obteniendo una familia de carbazoles con rendimientos moderados (Esquema II.41).<sup>64</sup> Esta reacción involucra en primer lugar una activación del enlace C–H, seguida de la anulación con el alquino.



### Esquema II.41

En el año 2015 se describió una estrategia para la síntesis de carbazoles partiendo de indoles propargílicos a través de una ciclación electrofílica en presencia de AgOTf que involucra la formación de un intermedio espirocíclico.<sup>65</sup> Este intermedio experimenta una migración 1,2 de Ag, formándose un complejo de plata vinílico, que evoluciona al carbazol (Esquema II.42).

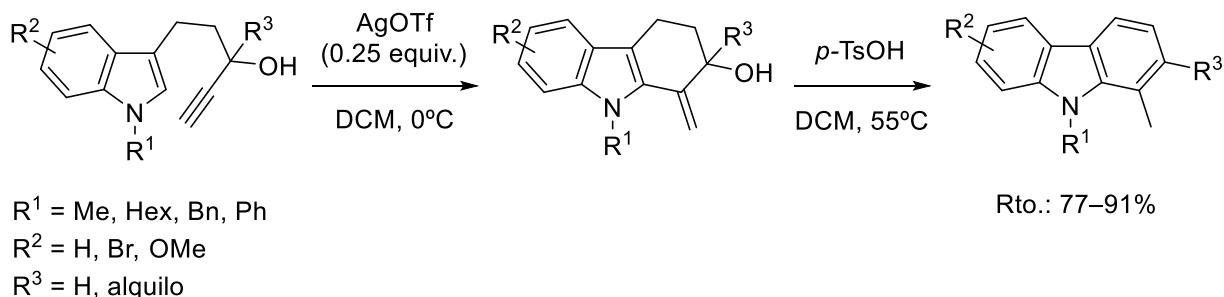


### Esquema II.42

<sup>64</sup> T. Zhou, B. Li, B. Wang, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6343.

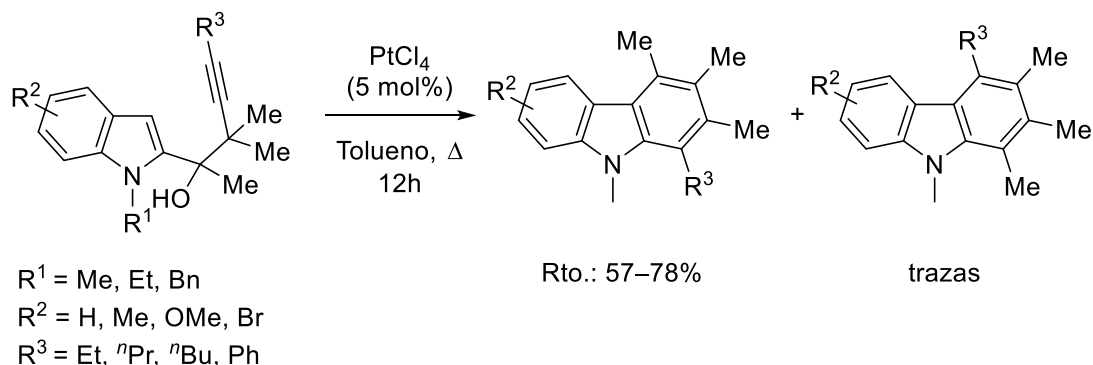
<sup>65</sup> M. J. James, R. E. Clubley, K. Y. Palate, T. J. Procter, A. C. Wyton, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4372.

Recientemente, el grupo de investigación de Baire describió una ciclación altamente regioselectiva de indoles usando AgOTf y *p*-TsOH, obteniendo carbazoles diferentemente sustituidos.<sup>66</sup> Esta síntesis implica una ciclación intramolecular quimio- y regioselectiva entre el indol y el alcohol propargílico (Esquema II.43).



### Esquema II.43

En el año 2017, Ma y col. describieron la síntesis de carbazoles tetrasustituidos a partir de indoles propargílicos utilizando  $\text{PtCl}_4$  como catalizador en tolueno a reflujo.<sup>67</sup> Esta transformación transcurre a través de una reacción de ciclación electrófila con migración de alquilo. Aunque se obtuvieron mezclas de carbazoles, uno de los isómeros fue el mayoritario (Esquema II.44).



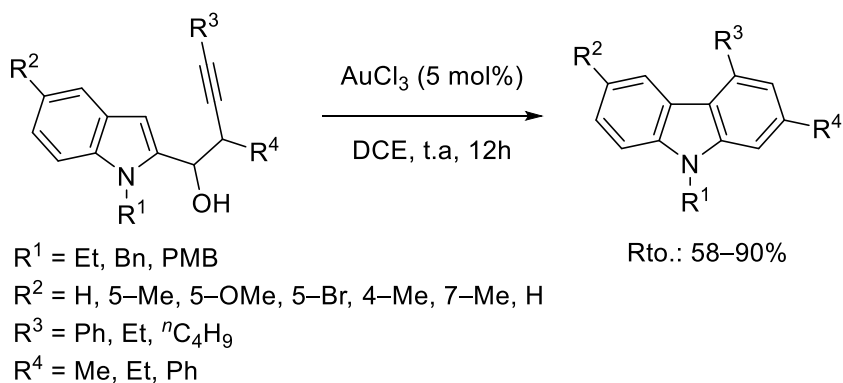
### Esquema II.44

Este mismo grupo ha descrito una síntesis de carbazoles a partir de 1-(indol-2-il)-3-alquín-1-oles a través de una carbociclación catalizada por Au (III) (Esquema II.45).<sup>68</sup> Los carbazoles se obtuvieron con rendimientos de moderados a excelentes.

<sup>66</sup> P. Tharra, B. Baire, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1118.

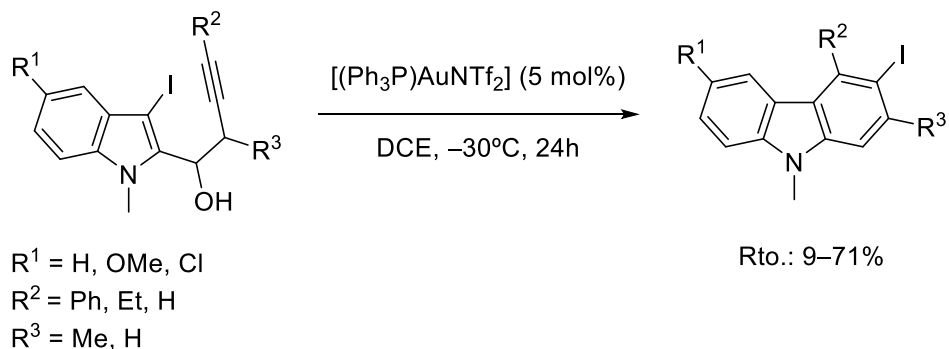
<sup>67</sup> J. Zhou, Y. Qiu, J. Li, C. Fu, X. Zhang, S. Ma, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4722.

<sup>68</sup> (a) Y. Qiu, W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6198; (b) Y. Qiu, J. Zhou, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14589.



### Esquema II.45

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha desarrollado una metodología para preparar yodocarbazoles a partir de 3-yodoindoles.<sup>69</sup> El tratamiento de estos indoles con  $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2]$  ha permitido obtener los carbazoles correspondientes con rendimientos entre el 9 y el 71%. Es importante destacar que esta transformación tiene lugar a través de una carbociclación seguida de un proceso de migración de yodo 1,3 catalizada por Au (I) y en condiciones suaves (Esquema II.46). La ventaja que presenta esta síntesis es la recuperación del átomo de yodo en el producto final permitiendo transformaciones posteriores en los carbazoles obtenidos.



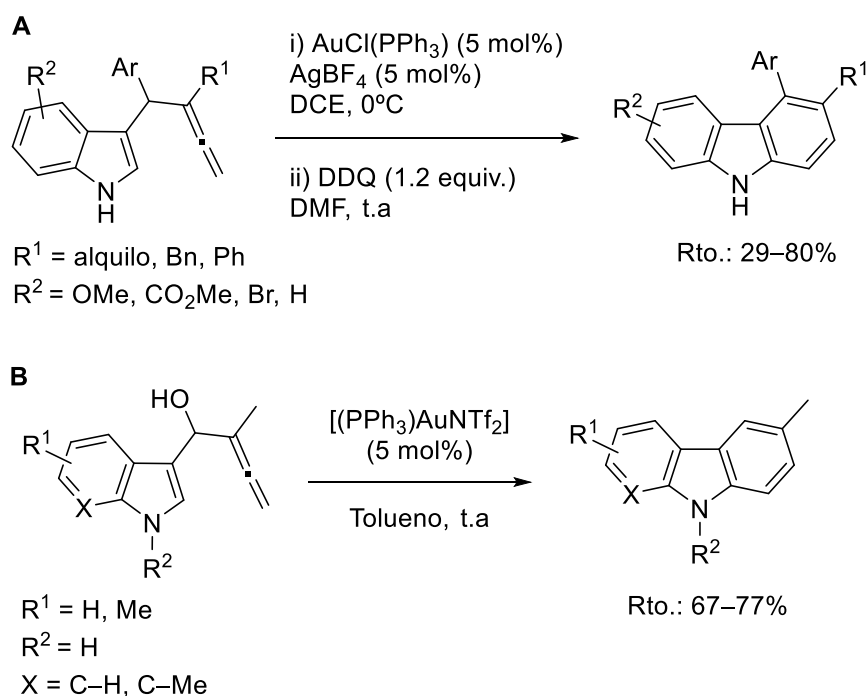
### Esquema II.46

El grupo de Ma también utilizó la catálisis de oro para la formación de carbazoles utilizando alenil indoles como precursores.<sup>70</sup> La estrategia sintética se basa en un proceso de carbociclación catalizado por oro, seguida de una oxidación con DDQ de los dihidrocarbrazoles. Esta metodología permitió obtener una familia de carbazoles con rendimientos comprendidos entre el 20 y el 80% (Esquema

<sup>69</sup> B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, E. Busto, I. Fernández, M. P. Ruiz, G. Xiaokaiti, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3417.

<sup>70</sup> B. Guo, X. Huang, C. Fu, S. Ma, *Chem. -Eur. J.* **2016**, *22*, 18343.

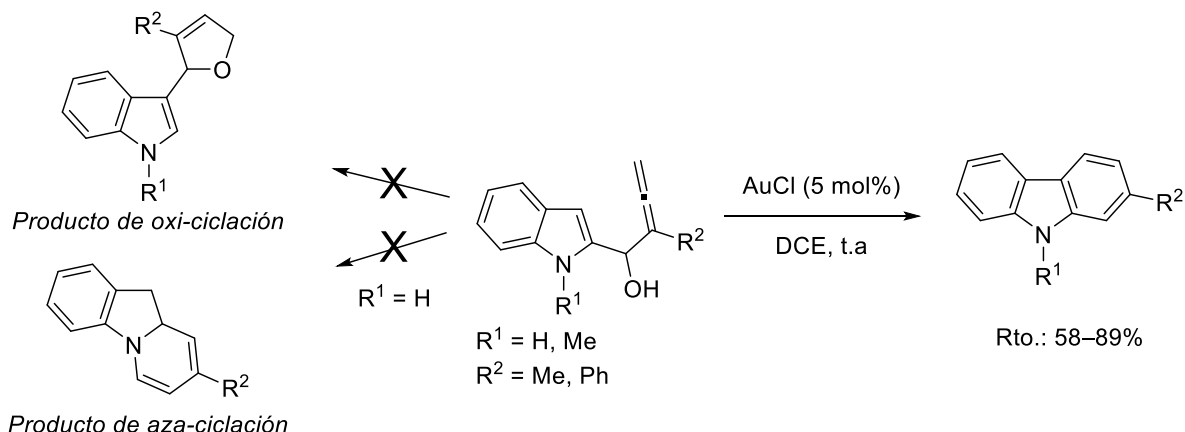
II.47A). Nuestro grupo de investigación desarrolló una síntesis de carbazoles utilizando nanopartículas de plata, para obtener los correspondientes carbazoles con una selectividad diferente a la observada por Ma.<sup>71</sup> Por otra parte, nuestro grupo también describió la síntesis de carbazoles a partir de alenoles mediada por oro.<sup>62</sup> Esta metodología transcurre a través de una reacción de carbociclación seguida de una deshidratación, obteniendo los carbazoles con buenos rendimientos (Esquema II.47B).



### Esquema II.47

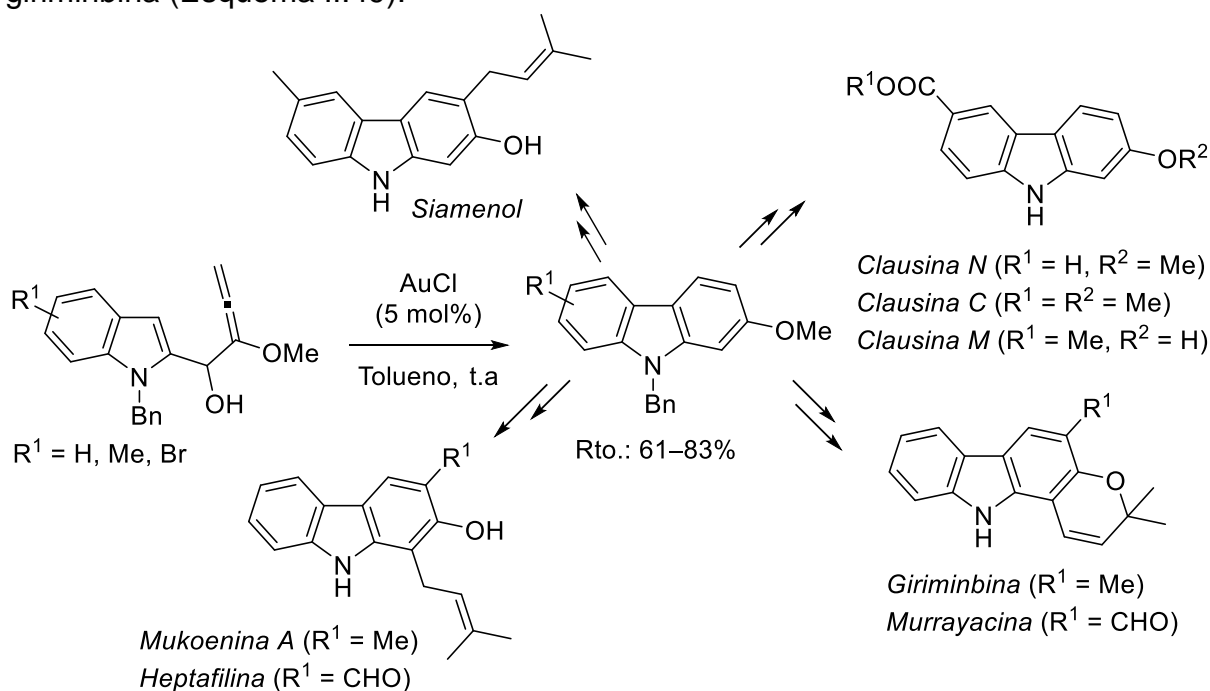
Nuestro grupo de investigación realizó un estudio sobre la ciclación de alenil indoles en presencia de un catalizador de oro.<sup>60</sup> Estos compuestos son susceptibles de reaccionar por tres posiciones diferentes, pudiendo conducir a los productos de oxi-, carbo- o azaciclación. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción empleando AuCl como catalizador, se observó una total selectividad hacia la reacción de carbociclación (Esquema II.48).

<sup>71</sup> A. Luna, F. Herrera, S. Higuera, A. Murillo, I. Fernández, P. Almendros, *J. Catal.* **2020**, 389, 432.



### Esquema II.48

Como se ha recogido en los últimos apartados, la reacción de carbociclación de alenos catalizada por oro constituye un procedimiento relativamente sencillo para la preparación de diversos carbazoles. El grupo de investigación de Ma utilizó esta estrategia para la obtención de diferentes carbazoles, los cuales se utilizaron para acceder a una gran variedad de alcaloides que contienen el núcleo de carbazol en su estructura.<sup>72</sup> A través de una serie de transformaciones se prepararon productos naturales, como el siamenol; fármacos de la familia de la clausina, con actividad anti-VIH o compuestos con actividad citotóxica, como la giriminbina (Esquema II.49).



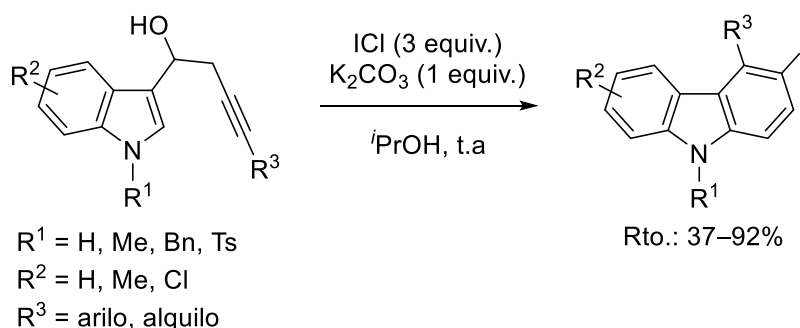
### Esquema II.49

<sup>72</sup> J. Dai, D. Ma, C. Fu, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 5655.

Aparte de los que se recogen en esta tesis, hay más metales que se han utilizado a lo largo de los años para catalizar reacciones de síntesis de carbazoles.<sup>8</sup> Al igual que en el apartado anterior, se han descrito nuevos métodos sin el uso de metales que son más respetuosos con el medio ambiente.

Una de las tendencias que ha suscitado más interés en los últimos años es la síntesis de carbazoles a partir de indoles mediada por yodo. Esta metodología permite alcanzar de manera rápida una amplia variedad de halocarbazoles, que pueden ser intermedios de síntesis para acceder a productos naturales. La funcionalización posterior de estos compuestos se realiza a través de las reacciones de acoplamiento C–C catalizadas por paladio. A continuación se describen varios ejemplos.

Una estrategia para la síntesis de yodocarbazoles a través de una reacción tándem de yodociclación con migración 1,2 del yodo y posterior aromatización ha sido descrita por el grupo de investigación de Liang.<sup>73</sup> Esta secuencia de reacciones se llevó a cabo a temperatura ambiente en presencia de ICl y con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, obteniendo los yodocarbazoles deseados con rendimientos entre el 37 y el 92% (Esquema II.50).

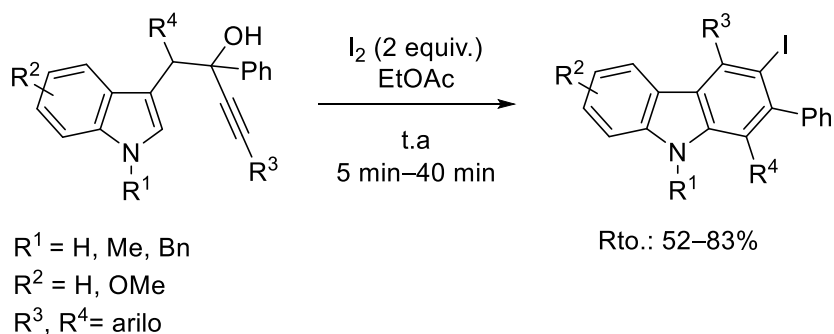


**Esquema II.50**

Yaragorla y col. describieron una reacción de ciclación de indoles sustituidos con alcoholes propargílicos a yodocarbazoles.<sup>74</sup> Esta reacción transcurre a través de una migración 1,2 de alquilo con yodo molecular, en EtOAc como disolvente a temperatura ambiente (Esquema II.51).

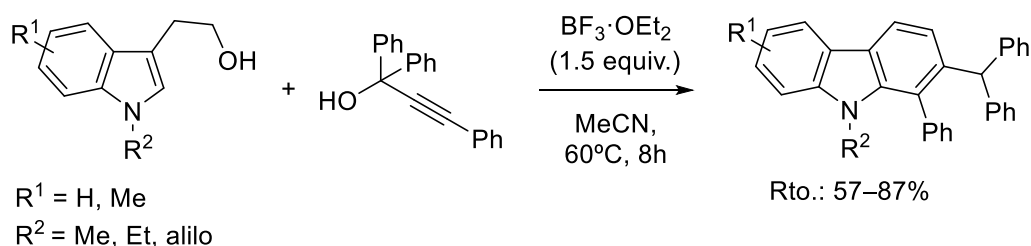
<sup>73</sup> J. Wang, H. -T. Zhu, Y. -F. Qiu, Y. Niu, S. Chen, Y. -X. Li, X. -Y. Liu, Y. - M. Liang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3186.

<sup>74</sup> S. Yaragorla, D. Bag, R. Dada, K. V. J. Jose, *ACS Omega* **2018**, *3*, 15024.



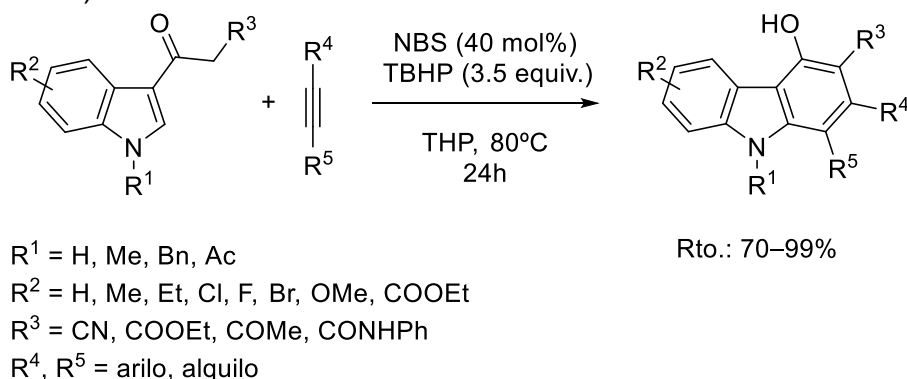
### Esquema II.51

Otro método libre de metales de transición que también se ha utilizado para la obtención de carbazoles consiste en la ciclación electrófila promovida por ácidos de Lewis.<sup>75</sup> En 2017, Wang y col. describieron la síntesis de carbazoles a partir de alcoholes propargílicos y triptofoles en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  a  $60^\circ\text{C}$  de temperatura, obteniendo los carbazoles con buenos rendimientos (Esquema II.52).



### Esquema II.52

El grupo de investigación de Wang describió otra síntesis libre de metales a partir de acetil indoles con alquinos, los cuales a través de una anulación catalizada por NBS dio lugar a los hidroxicarbazoles con buenos rendimientos (Esquema II.53).<sup>76</sup>

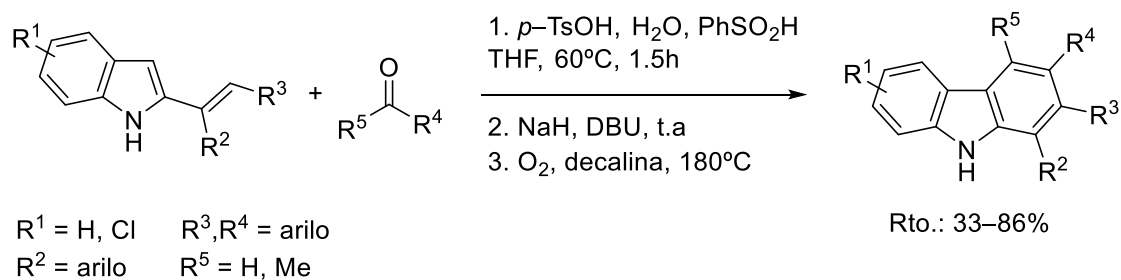


### Esquema II.53

<sup>75</sup> K. Huang, G. Sheng, P. Lu, Y. Wang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4114.

<sup>76</sup> H. Wang, Z. Wang, Y.-L. Wang, R.-R. Zhou, G.-C. Wu, S.-Y. Yin, X. Yan, B. Wang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6140.

Recientemente, se ha descrito una síntesis de carbazoles que transcurre a través de una benzanulación [4+2] de 2-alquenil-indoles con compuestos carbonílicos mediada por *p*-TsOH. La reacción comienza con la síntesis del 2,3-dialquenil-indol *in situ* por medio de un método de alquenilación que emplea *p*-TsOH y ácido sulfónico. Después, en presencia de DBU tiene lugar una electrociclación que genera un dihidrocarbazol, el cual se transforma en el carbazol tras una oxidación con oxígeno (Esquema II.54).<sup>77</sup>

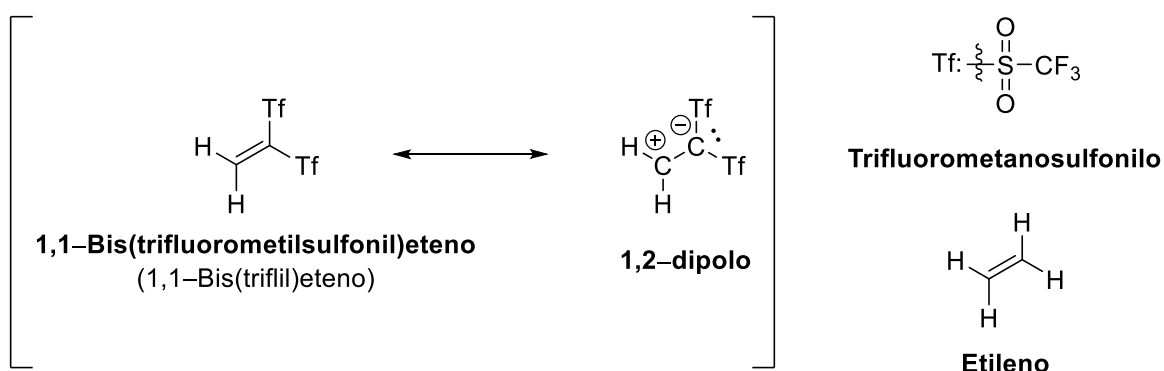


Esquema II.54

<sup>77</sup> A. Banerjee, A. Guin, S. Saha, A. Mondal, M. S. Maji, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1822.

## II.2. Importancia de los zwitteriones de Koshar

Los zwitteriones son especies químicas neutras que poseen una carga positiva y una carga negativa en átomos diferentes, provocando que la molécula se encuentre polarizada. La presencia de este tipo de moléculas no es habitual en el campo de la Química Orgánica. Sin embargo, el estudio de su estructura despierta curiosidad, ya que las localizaciones parciales de las cargas generan distorsiones orbitarias.<sup>78</sup> De entre todas las moléculas que componen esta familia de compuestos, nuestro grupo de investigación se interesó en la molécula de 1,1-bis(trifluorometilsulfonyl)eteno (Esquema II.55).

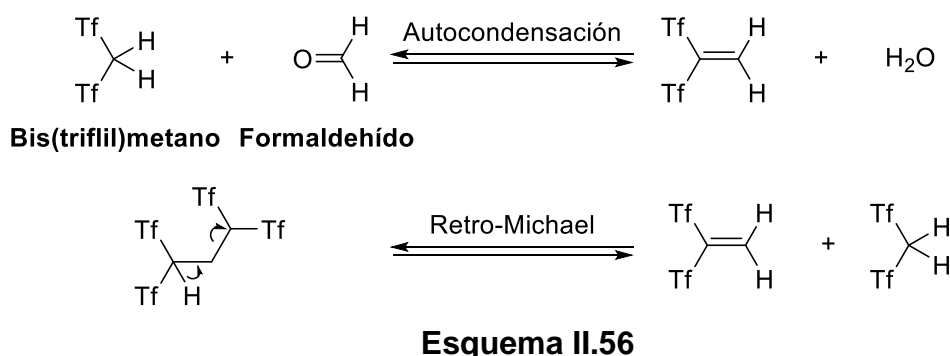


Esquema II.55

Esta olefina puede describirse como una molécula de etileno en la que uno de sus átomos de carbono se ha funcionalizado con dos grupos trifluorometanosulfonylo (Tf). Este grupo funcional se caracteriza por ser el más electroatractor de todos los conocidos en la Química Orgánica. Por este motivo, la presencia de dos grupos de este tipo sobre un mismo átomo de carbono genera una distorsión en la nube  $\pi$  de electrones de la olefina. Por lo tanto, la polarización de este doble enlace da como resultado una elevada diferencia de densidad electrónica en su superficie. Por esta razón, esta molécula se puede describir como un híbrido de dos formas resonantes, la olefina y su forma de 1,2-dipolo. La realidad es que la reactividad de esta molécula viene dada por esta última forma resonante, en la que se puede observar la separación de cargas.

<sup>78</sup> (a) S. Kobayashi, K. A. Jørgensen. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2002**; (b) A. Padwa, W. H. Pearson. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, John Wiley & Sons, Chichester, Reino Unido, **2003**.

Respecto a su síntesis, en la bibliografía se encuentran dos métodos principales para su preparación. Por un lado, se puede llevar a cabo a través de una autocondensación de bis(trifil)metano con formaldehído;<sup>79</sup> y por otro a través de una reacción de retro-Michael de  $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$  (Esquema II.56).<sup>80</sup> Una de las desventajas que presenta este compuesto es su síntesis y almacenamiento para su utilización posterior debido a su inestabilidad, provocando su descomposición en periodos de tiempo relativamente cortos. Por lo tanto, a la hora de utilizarlos se hace necesaria su formación *in situ*, seguida inmediatamente de la reacción en la que van a participar.



El método de autocondensación se ha empleado en la síntesis de ariltriflonas utilizando ciclohexenos como materiales de partida.<sup>81</sup> Estos compuestos se obtienen a través una cicloadición de Diels-Alder entre 1,3-dienos y la molécula de  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ . El método de síntesis a través de una reacción de retro-Michael se ha empleado para hacer reaccionar la molécula de  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  con nucleófilos neutros, arenos ricos en electrones y compuestos 1,3-dicarbonílicos.<sup>82</sup> Sin embargo, ambas rutas sintéticas presentan una limitación muy importante. La presencia de los compuestos  $\text{Tf}_2\text{CH}_2$  y  $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$ , con una acidez elevada, degrada grupos funcionales sensibles a dichas condiciones. Por este motivo se acentuó el interés en encontrar un método que permitiese generar *in situ* la molécula deseada sin estos inconvenientes.

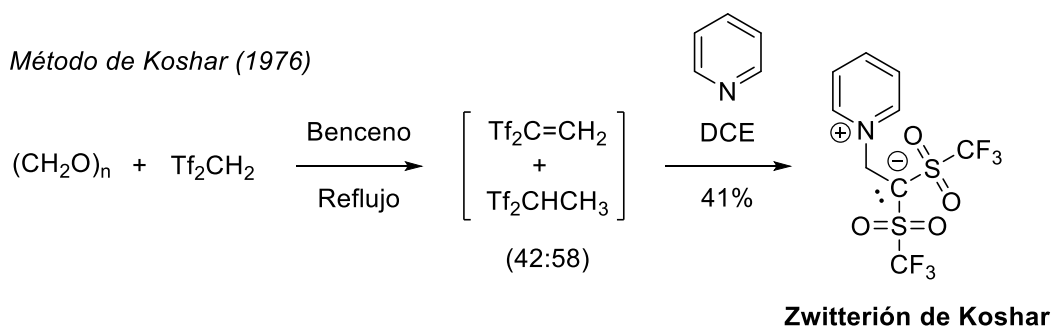
<sup>79</sup> R. J. Koshar, L. L. Barber, Jr., US Patent 4 053 519, **1977**.

<sup>80</sup> H. Yanai, T. Yoshino, M. Fujita, H. Fukaya, A. Kotani, F. Kusu, T. Taguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1560.

<sup>81</sup> H. Yanai, M. Fujita, T. Taguchi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7245.

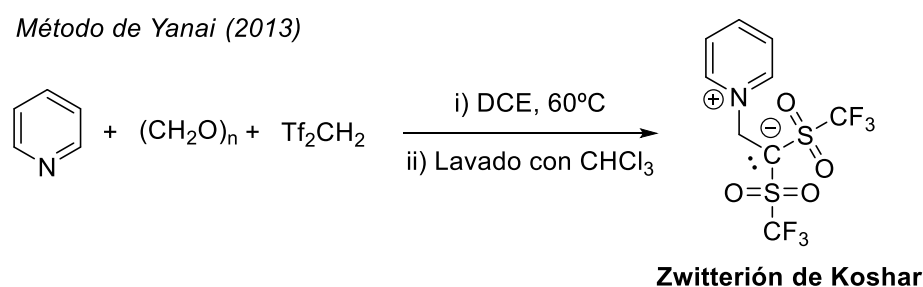
<sup>82</sup> (a) H. Yanai, H. Ogura, H. Fukaya, A. Kotani, F. Kusu, T. Taguchi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11747; (b) H. Yanai, M. Fujita, A. Takayashi, M. Zhang, M. Mishima, A. Kotani, T. Matsumoto, T. Taguchi, *Molecules* **2013**, *18*, 15531; (c) H. Yanai, *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 649.

En el año 1976, el grupo de investigación de Koshar describió la reacción de  $\text{Tf}_2\text{CH}_2$  con paraformaldehído  $(\text{CH}_2\text{O})_n$  para dar una mezcla de compuestos  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  y  $\text{Tf}_2\text{CHCH}_3$  en proporción 42:58. El tratamiento posterior de esta mezcla con piridina dio lugar a una sal de piridinio estable a la que más tarde se bautizó con el nombre zwitterión de Koshar.<sup>83</sup> Este tipo de zwitteriones poseen un carbanión estabilizado por la bis-sustitución de dos grupos triflilo (Esquema II.57).



**Esquema II.57**

Sin embargo, a pesar de que Koshar hizo públicos sus resultados, no realizó ningún estudio acerca de sus propiedades estructurales, ni de sus posibles aplicaciones sintéticas. Por esta razón, su descubrimiento quedó como una mera curiosidad científica, hasta que en el año 2013 Yanai y col. lo rescataron del olvido interesándose en esta singular estructura.<sup>84</sup> Este grupo de investigación optimizó la síntesis desarrollada por Koshar a través de una reacción multicomponente entre piridina, paraformaldehído y bis(triflilo)metano, en presencia de dicloroetano como disolvente a 60°C. Por último, el sólido obtenido se lava con cloroformo para dar lugar al zwitterión de Koshar con un rendimiento excelente y pureza elevada (Esquema II.58).



**Esquema II.58**

<sup>83</sup> L. L. Barber Jr, R. J. Koshar, US Pat., 3 962 342, 1976.

<sup>84</sup> (a) H. Yanai, Y. Takahashi, H. Fukaya, Y. Dobashi, T. Matsumoto, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10091; (b) H. Yanai, R. Takahashi, Y. Takahashi, A. Kotani, H. Hakamata, T. Matsumoto, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 8203.

Este procedimiento de síntesis se utilizó con éxito para la preparación de sales equivalentes derivadas de piridinas y de otros heterociclos nitrogenados (Figura II.5). En este contexto, nuestro grupo de investigación ha utilizado este método para sintetizar otros zwitteriones tipo Koshar.<sup>85</sup>

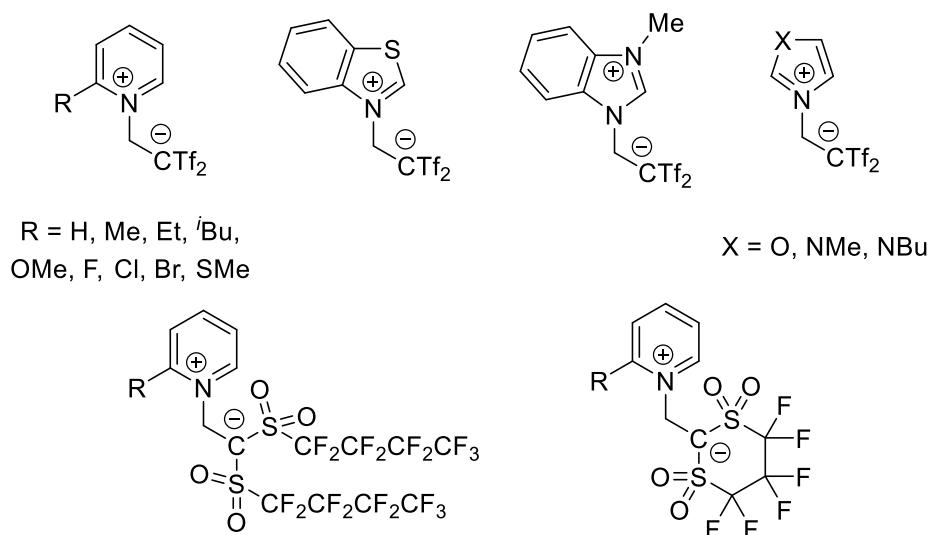


Figura II.5

Además, el grupo de investigación de Yanai estudió con detalle la estructura y las propiedades orbitarias del zwitterión de Koshar. Dichos estudios permitieron explicar y justificar por qué estas moléculas son sólidos no higroscópicos, estables al aire, a la luz o incluso a elevadas temperaturas.

La estabilidad del carbanión [Tf<sub>2</sub>C]<sup>-</sup> dentro de la estructura del zwitterión es la propiedad más importante de todas las estudiadas por Yanai. Dicha estabilidad se ha justificado por el fuerte efecto inductivo y los efectos conjugativos derivados de la presencia de los dos grupos trifilo, y a un efecto estabilizador adicional denominado hiperconjugación negativa, permitiendo un mayor grado de deslocalización de carga. Este efecto se debe al solapamiento parcial de los orbitales moleculares antienlazantes de los enlaces contiguos al carbono aniónico C<sup>-</sup>. De este modo, se producen solapamientos entre el orbital *p* del C<sup>-</sup>, en el que se localiza el par de electrones libre, el orbital molecular antienlazante  $\sigma_{C(H)_2-N}^*$  y dos orbitales moleculares antienlazantes  $\sigma_{S-C(F)_3}$ , uno por cada enlace S-C(F)<sub>3</sub>. Esto justifica el acortamiento de las distancias de enlace entre C<sup>-</sup> y CH<sub>2</sub> y la elongación simultánea del enlace C(H)<sub>2</sub>-N, y el mismo efecto de acortamiento en el enlace C<sup>-</sup>-S y elongación de S-C(F)<sub>3</sub>. Estos resultados indican que la

<sup>85</sup> B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández, C. Lázaro-Milla, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3395.

hiperconjugación negativa permite la deslocalización del par de electrones libre en los tres orbitales  $\sigma^*$  adyacentes, los cuales tienen un papel esencial en la estabilidad de la molécula (Figura II.6).

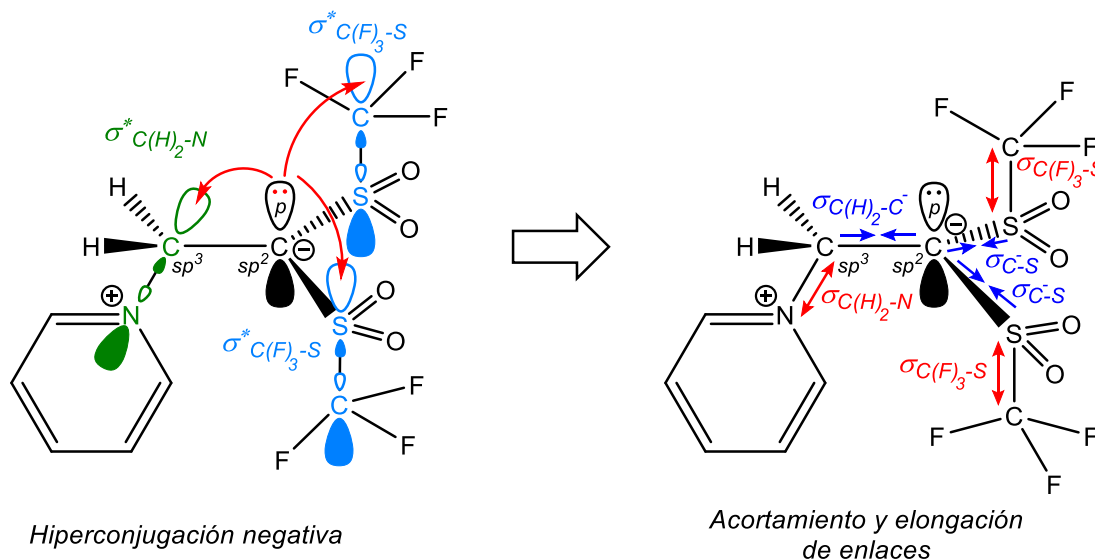
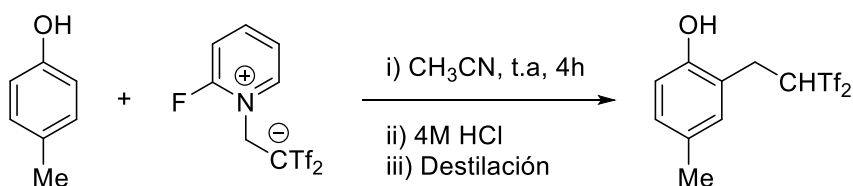


Figura II.6

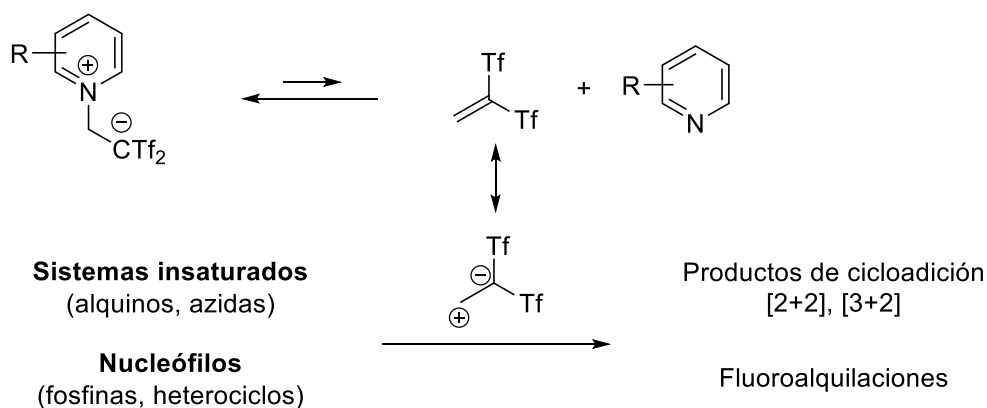
Todos los factores descritos ayudan a la deslocalización de la carga negativa y justifican que el carbanión  $[\text{Tf}_2\text{C}]^-$  se encuentre estabilizado. Dicha estabilidad también es la causa de su elevada acidez y su baja nucleofilia.

En el mismo contexto, Yanai describió la primera reacción de un zwitterión tipo Koshar con un fenol, observando la C–alquilación de éste con incorporación del grupo  $\text{CH}_2\text{CHTf}_2$  (Esquema II.59).



Esquema II.59

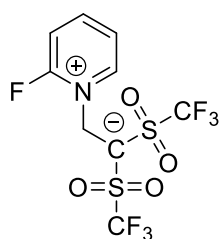
Gracias a esta reacción se demostró la posibilidad de utilizar los zwitteriones de Koshar como fuente de  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ , generado *in situ* a partir del equilibrio que se forma cuando el zwitterión se encuentra en disolución (Esquema II.60). Debido a esto, los zwitteriones se convierten en una buena opción para dar reacciones de cicloadición [2+2] y [3+2] al hacerlos reaccionar con diferentes sistemas insaturados.



Esquema II.60

De este modo, los zwitteriones de Koshar se transforman en la alternativa perfecta a los métodos de autocondensación y retro-Michael para la generación de  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  comentados previamente, ya que permite generar  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  sin las limitaciones de estos.

Con toda la información proporcionada por el grupo de Yanai, nuestro grupo de investigación se planteó si el zwitterión de Koshar era el precursor de  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  más indicado para el estudio de la reactividad de esta molécula frente a diferentes sistemas insaturados no explorados hasta el momento, o si por el contrario era necesario alguna modificación en la estructura del zwitterión. Tras una serie de estudios se llegó a la conclusión que el zwitterión que presentaba mejores resultados a la hora de desarrollar dicha reactividad era el derivado de la 2-fluoropiridina, en adelante “reactivo de Yanai” por ser este investigador el primero en describirlo (Figura II.7).<sup>85</sup>



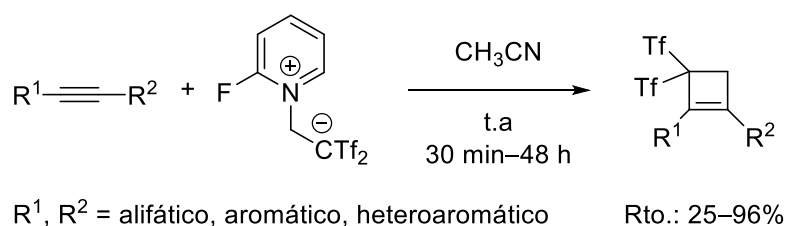
Reactivo de Yanai

Figura II.7

En los últimos años, nuestro grupo de investigación, en colaboración con el grupo de investigación de Yanai, ha demostrado la versatilidad y reactividad de este compuesto en numerosas reacciones de carbociclación y alquilación al hacerlo reaccionar con una amplia variedad de sistemas insaturados. La ventaja que presenta este reactivo es que permite acceder a compuestos estructuralmente

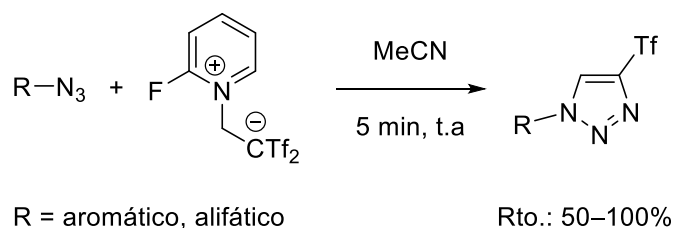
complejos de una manera rápida y sencilla, en condiciones de reacción muy suaves. Además, todos los compuestos sintetizados incorporan en su estructura dos grupos trifluorometanosulfonilo, de gran importancia en química médica debido a sus propiedades lipofílicas, atractoras de electrones y su capacidad de formar enlaces de hidrógeno.

En primer lugar, el reactivo de Yanai se hizo reaccionar con alquinos internos, con MeCN como disolvente y en condiciones suaves de temperatura, para obtener ciclobutenos sustituidos a través de una cicloadición [2+2] (Esquema II.61).<sup>85</sup> Esta reacción tolera un amplio abanico de sustituyentes en el fragmento del alquino, ensayándose la reacción tanto con sustituyentes alifáticos como aromáticos o heteroaromáticos, todos ellos con buenos resultados. Se observó que los mejores rendimientos se obtenían en aquellos casos en los que el alquino estaba sustituido por grupos dadores de electrones. Gracias a este procedimiento se pudo conseguir una ruta sintética sencilla que permitió acceder a ciclobutenos, moléculas altamente tensionadas.



**Esquema II.61**

A continuación, la reacción del reactivo de Yanai con distintas azidas permitió acceder al anillo de triazol a través de una cicloadición [3+2].<sup>86</sup> Este proceso, además de utilizar materiales de partida relativamente sencillos, resultó ser altamente quimio- y regioselectivo (Esquema II.62).

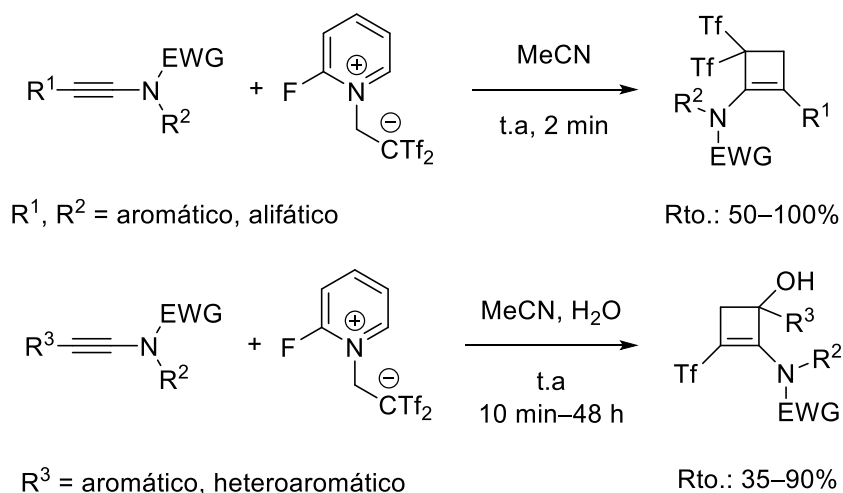


**Esquema II.62**

---

<sup>86</sup> B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6992.

La reacción del reactivo de Yanai con distintas inamidas permitió obtener bis(trifilil) aminociclobutenos de manera selectiva en una cicloadición [2+2] (Esquema II.63).<sup>87</sup> Sin embargo, con la inamidas que presentaban anillos aromáticos ricos en electrones en el carbono terminal del triple enlace se observó un cambio en la reactividad de la reacción. En estos casos, se produjo una secuencia de ciclación/hidroxilación para obtener 2-amino-3-trifilil-ciclobut-2-enoles. Este estudio se amplió demostrando la utilidad de los ciclobutenoles como precursores en la síntesis de  $\alpha$ -amino-cetonas- $\beta,\gamma$  insaturadas.

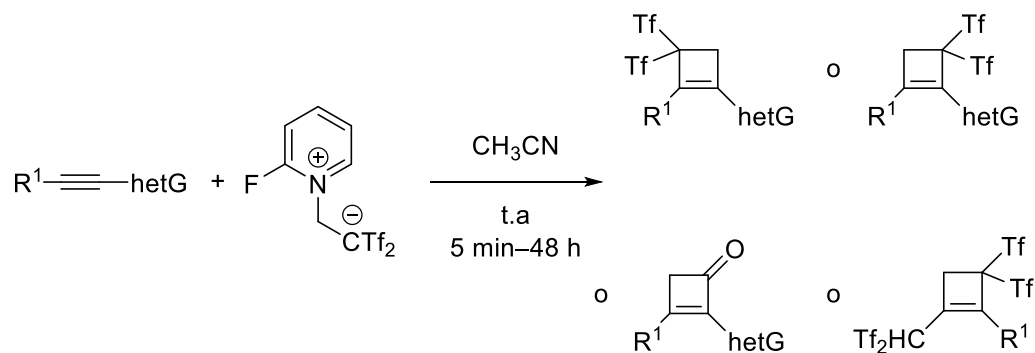


### Esquema II.63

Además, el tratamiento del reactivo de Yanai con distintos alquinos sustituidos por heteroátomos, dio lugar a ciclobuten-triflonas y ciclobutenonas que contenían heteroátomos en su estructura (Esquema II.64).<sup>88</sup> Este método permitió la síntesis selectiva de derivados de ciclobutenos funcionalizados con oxígeno, nitrógeno, bromo, cloro, yodo, azufre, selenio, telurio, fósforo y silicio.

<sup>87</sup> B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8998.

<sup>88</sup> B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, *Adv.Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2630.

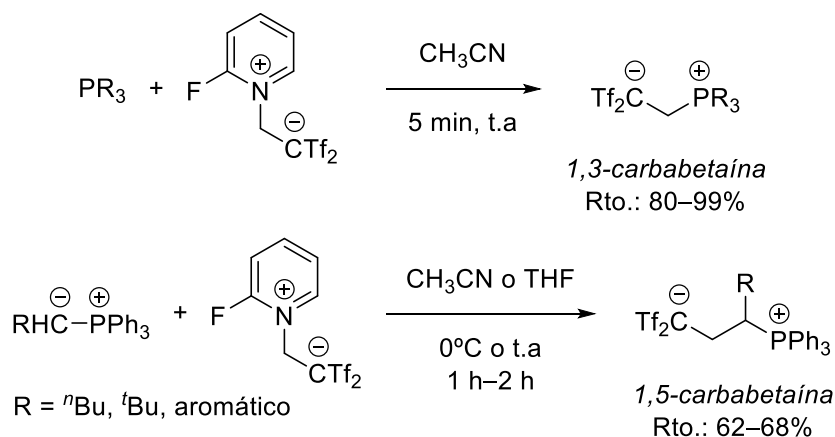


$R^1$  = arilo, heteroarilo, alquilo, H

hetG = Cl, Br, I, OR, SR, SOR,  $SO_2R$ , SeR, TeR,  $NR_2$ ,  $POR_2$ ,  $PSR_2$ ,  $SiR_3$ ,  $SnR_3$

### Esquema II.64

Por otro lado, la reacción del reactivo de Yanai con diferentes fosfinas permitió acceder a 1,3- y 1,4-carbabetainas a través de una reacción de alquilación (Esquema II.65).<sup>89</sup> Además, se realizó el estudio por rayos X de las estructuras sintetizadas para estudiar sus interacciones y propiedades estructurales.

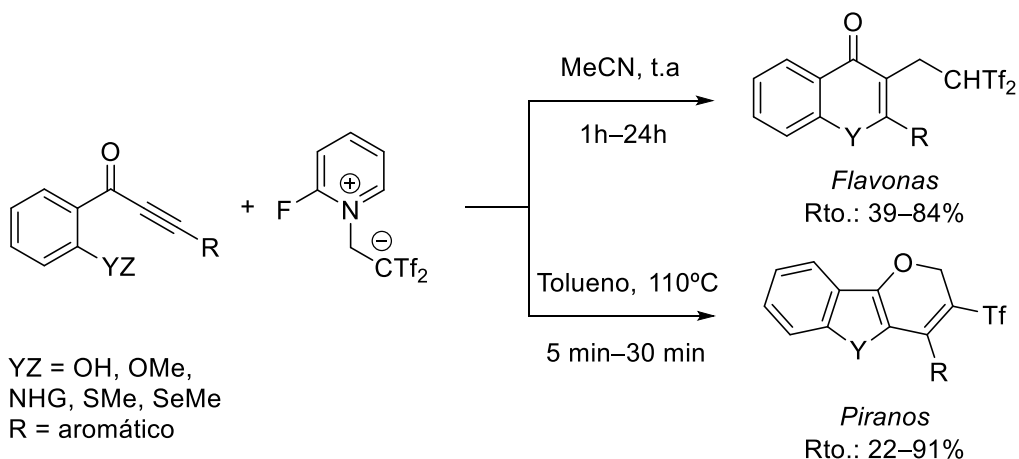


### Esquema II.65

La reacción del reactivo de Yanai con inonas ha permitido acceder a triflonas bicíclicas o tricíclicas a través de una ciclación intramolecular.<sup>90</sup> Se observó que el ajuste de la temperatura y del disolvente utilizado permite obtener un compuesto u otro de forma selectiva. De esta manera se sintetizaron bis(triflil) flavonas, bis(triflil) tioflavonas, bis(triflil) selenoflavonas, (triflil) benzotienopiranos, (triflil) benzoselenofenopiranos, (triflil) vinil auronas y (triflil) piranoindoles (Esquema II.66).

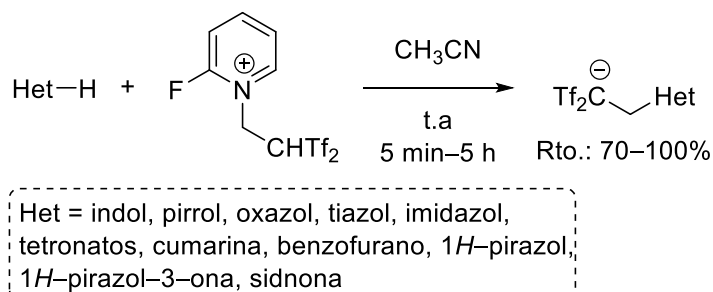
<sup>89</sup> H. Yanai, P. Almendros, S. Takahashi, C. Lázaro-Milla, B. Alcaide, T. Matsumoto, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 1956.

<sup>90</sup> B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, P. Delgado-Martínez, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8186.



Esquema II.66

Por último, el reactivo de Yanai también puede participar en reacciones de alquilación, en las cuales se introduce el grupo  $\text{CH}_2\text{-CHTf}_2$  en una molécula. En particular, se ha estudiado la reacción de alquilación de una gran variedad de compuestos heterocíclicos, entre los que podemos encontrar indoles, pirroles, tiazoles, pirazoles y sidnonas.<sup>91</sup> Los productos de alquilación se obtuvieron con buenos rendimientos y con total quimio- y regioselectividad (Esquema II.67). Esta metodología se ha aplicado con éxito en la modificación estructural de dos fármacos comerciales, derivados de pirazonas.



Esquema II.67

<sup>91</sup> P. Almendros, H. Yanai, S. Hoshikawa, C. Aragoncillo, C. Lázaro-Milla, M. Toledano-Pinedo, T. Matsumoto, B. Alcaide, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3163.

### II.3. Reacciones de migración de halógenos

La formación de enlaces C–C y C–X es uno de los retos más importantes y fundamentales en el campo de la Química Orgánica.<sup>92</sup> De hecho, las metodologías clásicas como las reacciones de Friedel-Crafts, adición de reactivos de Grignard o cicloadiciones de tipo Diels-Alder, se utilizan con frecuencia en la síntesis de compuestos orgánicos. A ello se suma el avance simultáneo de las reacciones catalizadas por metales de transición, permitiendo generar nuevos enlaces C–C que de otra manera no sería posible.<sup>93</sup>

En este mismo contexto, los enlaces C–halógeno (C–X) están presentes en productos naturales, compuestos con actividad biológica, o moléculas implicadas en la formación de materiales orgánicos.<sup>94</sup> Por este motivo, el desarrollo de nuevas metodologías que involucren la generación directa de enlaces C–X es un aspecto muy valorado en Química Orgánica.

Por lo tanto, la búsqueda de metodologías sintéticas que involucren la formación de nuevos enlaces C–C y C–X con economía atómica y que además involucren una reducción en los pasos de reacción, son aspectos fundamentales para conseguir estos objetivos. En este sentido, las reacciones de carbohalofuncionalización de enlaces múltiples C–C catalizadas por metales de transición han surgido durante la última década como una poderosa herramienta para generar nuevos enlaces C–C y C–X de manera simultánea. Este tipo de reacciones involucran la transposición de un enlace  $\sigma$  C–X ya existente en la

---

<sup>92</sup> (a) K. C. Nicolau, E. J. Sorensen. *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **1996**; (b) J. F. Hartwig. *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2010**; (c) J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, *455*, 314.

<sup>93</sup> (a) A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2004**; (b) J. F. Hartwig. *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books: Sausalito, CA, **2010**; (c) L. Xue, Z. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1692; (d) F. Diederich, P. J. Stang. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2008**; (e) A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich. *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2013**; (f) C. Masters. *Homogeneous Transition-Metal Catalysis: A Gentle Art*, Springer Science & Business Media, Londres, Nueva York, **2012**.

<sup>94</sup> (a) M. Z. Hernandez, S. M. T. Cavalcanti, D. R. M. Moreira, J. de Azevedo, W. Filgueria, A. C. L. Leite, *Curr. Drug Targets*, **2010**, *11*, 303; (b) G. W. Gribble. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Academic Press, Amsterdam, **2012**; (c) G. W. Gribble, *Environ. Chem.* **2015**, *12*, 396; (d) A. V. Jentzsch, *Pure Appl. Chem.* **2015**, *87*, 15; (e) W. Tang, M. Sun, Q. Ren, S. Wang, J. Yu, *Appl. Surf. Sci.* **2016**, *376*, 286.

molécula. Muchos grupos de investigación han desarrollado nuevas estrategias para la formación de haluros orgánicos, utilizando una amplia variedad de catalizadores, usando condiciones de reacción suaves y obteniendo buenos niveles de quimio-, regio- y estereoselectividad.

En primer lugar, se produce una adición oxidante entre el organohaluro y el complejo metálico, seguida de la inserción del compuesto con enlaces múltiples C–C. En el último paso del ciclo catalítico, tiene lugar una eliminación reductora C–X, proporcionando el producto final.<sup>95</sup> En los últimos años se han descrito números ejemplos de este tipo de reacciones, catalizadas principalmente por metales de transición.<sup>73,96</sup> Los catalizadores metálicos más utilizados son paladio, níquel, oro y cobre. En menor medida se han utilizado catalizadores de hierro, iridio, rodio, cobalto y zinc.

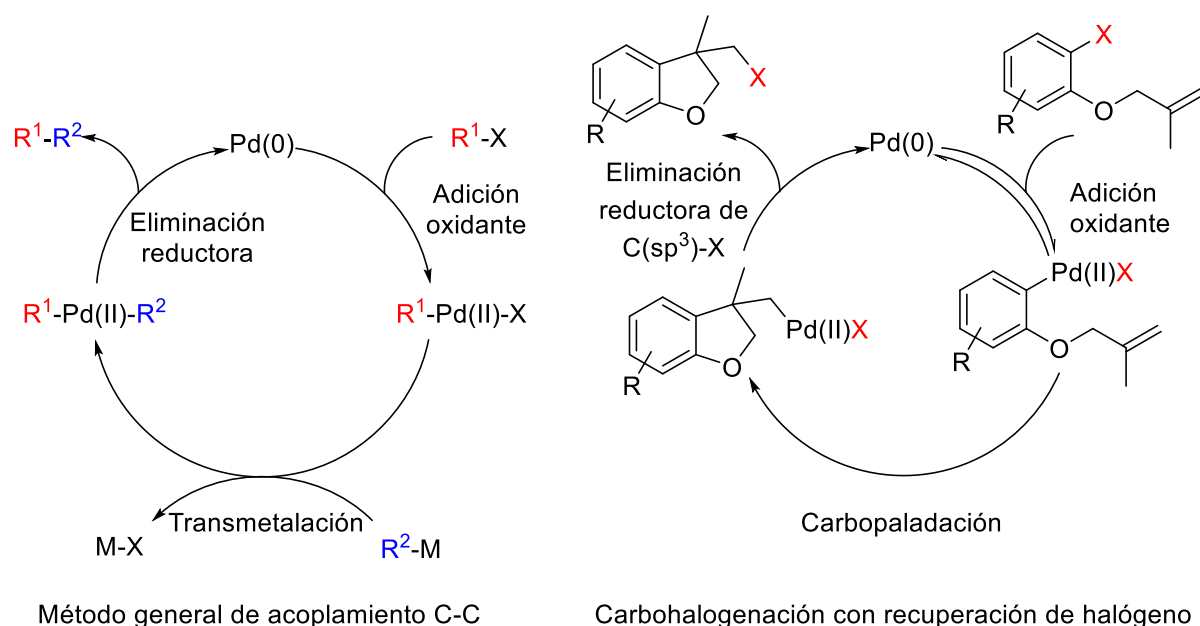
Por otro lado, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio que involucran la formación de enlaces C–C y C–X están muy presentes en la Química Orgánica sintética moderna. En un principio se pensaba que la adición oxidante de Pd (0) a Ar–X era un proceso irreversible, y la reacción inversa, la eliminación reductora, estaba considerada altamente desfavorable termodinámicamente (Esquema II.68). Sin embargo, Hartwig demostró que dicha eliminación reductora, en haluros de arilo se podía conseguir utilizando ligandos muy voluminosos.<sup>97</sup> Previamente al descubrimiento de Hartwig, solo se habían descrito algunos ejemplos aislados que transcurrieran a través de una eliminación reductora con Ar–X.<sup>98</sup>

<sup>95</sup> D. Bag, S. Mahajan, S. D. Sawant, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 3948.

<sup>96</sup> D. J. Jones, M. Lautens, G. P. McGlacken, *Nat. Catal.* **2019**, 2, 843.

<sup>97</sup> (a) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1232; (b) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13944; (c) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, 23, 1533.

<sup>98</sup> (a) R. Ettore, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1969**, 5, 45; (b) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5478.



**Esquema II.68**

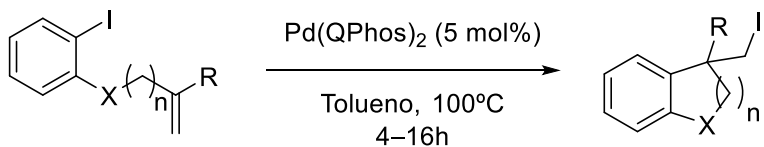
Posteriormente, Newman y Lautens, desarrollaron la primera carboiodación con migración de halógeno catalizada por Pd (0) entre yoduros de arilo y alquenos, en procesos intra- e intermoleculares, seguida de una nueva eliminación reductora de una especie de Pd (II) a través de una vía no radicalaria (Esquema II.69A).<sup>99</sup> Mediante el ensayo con diversos catalizadores, se llegó a la conclusión de que con 5 mol% de  $Pd(QPhos)_2$  se obtenían los neopentilos deseados con un 97% de rendimiento. Sin embargo, cuando se cambiaba por un ligando tipo fosfina a otros voluminosos monodentados como  $P^tBu_3$  el rendimiento disminuía drásticamente. Con este procedimiento se logró llevar a cabo la síntesis de numerosos heterociclos de 5 y 6 miembros con oxígeno y nitrógeno con excelentes rendimientos.

La variante intermolecular se llevó a cabo en el doble enlace del norborneno utilizando yodobencenos en presencia de 5 mol% de  $Pd[P^tBu_3]_2$  (Esquema II.69B). Cuando la reacción se llevó a cabo con cloruros o bromuros de arilo la reacción no tenía lugar. El mecanismo propuesto por los autores implica en primer lugar la adición oxidante de Pd (0) al yoduro de arilo, generando el complejo  $ArPd$  (II) de la olefina. Por último, la eliminación reductora de  $C(sp^3)-I$  da lugar al producto deseado liberando el catalizador activo. En un trabajo teórico posterior, Houk y col. explicaron que la eliminación reductora es el paso determinante en la

<sup>99</sup> S. G. Newman, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1778.

velocidad de la reacción, justificando la nula reactividad de bromo- o cloro-arenos.<sup>100</sup>

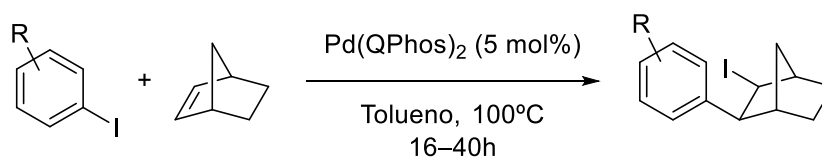
#### A. Variante intramolecular



X = O, N  
R = Me, Ph  
n = 1, 2

Rto.: 78–97%

#### B. Variante intermolecular

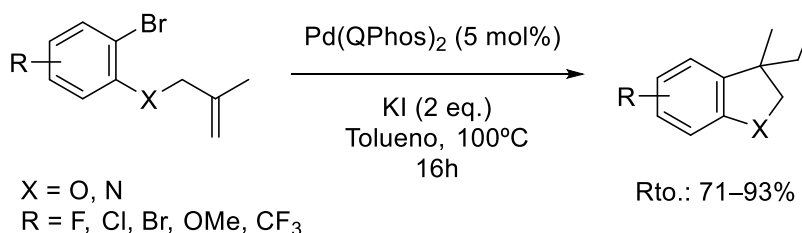


R = 3-F, 4-NO<sub>2</sub>, 2-<sup>i</sup>Pr

Rto.: 60–67%

### Esquema II.69

Afortunadamente, el grupo de Lautens desarrolló una ruta novedosa que permitía transformar bromuros de arilo en *N*- y *O*-heterociclos yodados a través de una reacción de carbohalogenación utilizando un catalizador de Pd.<sup>101</sup> En las condiciones ya optimizadas para la reacción de carboyodación, se añadió KI como aditivo, obteniendo yoduros heterocíclicos con buenos rendimientos (Esquema II.70).



X = O, N  
R = F, Cl, Br, OMe, CF<sub>3</sub>

Rto.: 71–93%

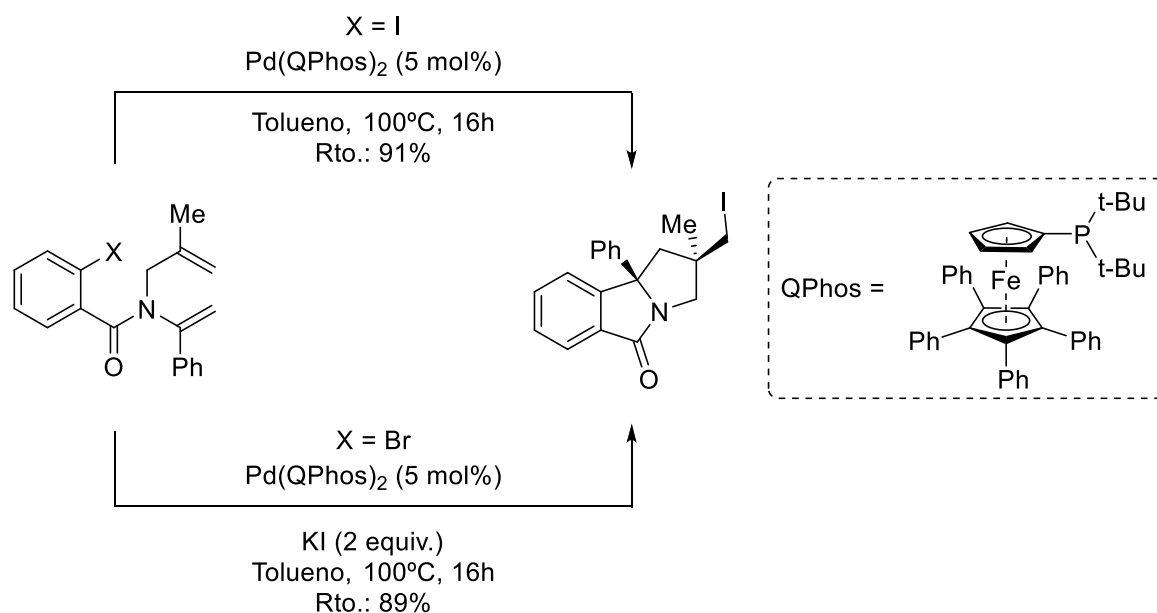
### Esquema II.70

Lautens y col. ampliaron el alcance de la metodología descrita anteriormente a la ciclación intramolecular de yoduros y bromuros de arilo poliinsaturados para acceder a compuestos de mayor complejidad estructural, con la presencia del yodo en su estructura (Esquema II.71).<sup>102</sup> En el caso de los yoduros de arilo, en la reacción se da un proceso de migración del átomo de halógeno. Por otro lado, para

<sup>100</sup> Y. Lan, P. Liu, S. G. Newman, M. Lautens, K. N. Houk, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1987.

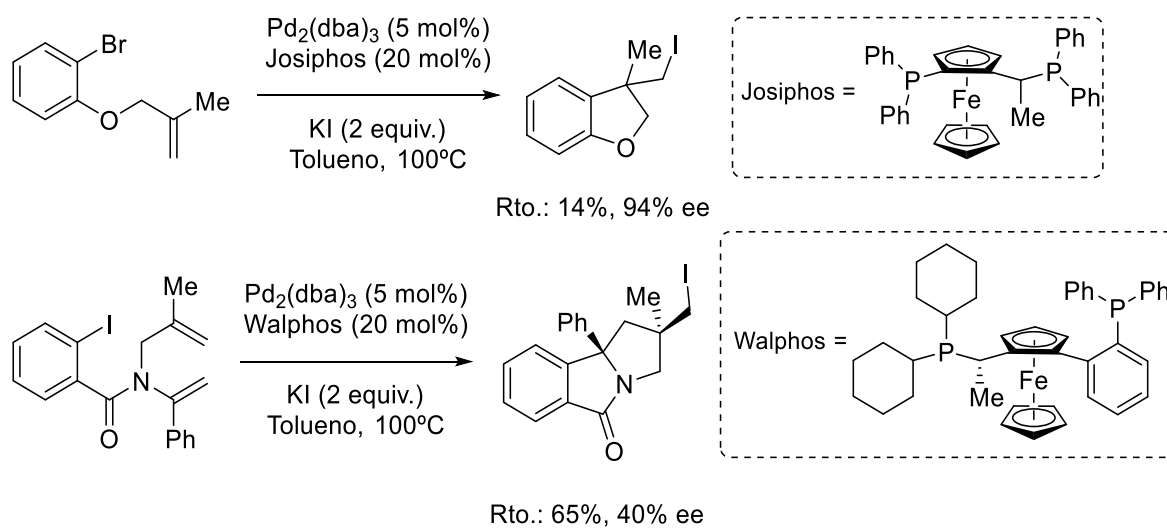
<sup>101</sup> S. G. Newman, J. K. Howell, N. Nicolaus, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14916.

los bromuros es necesaria la adición de KI como aditivo para obtener el producto final yodado.



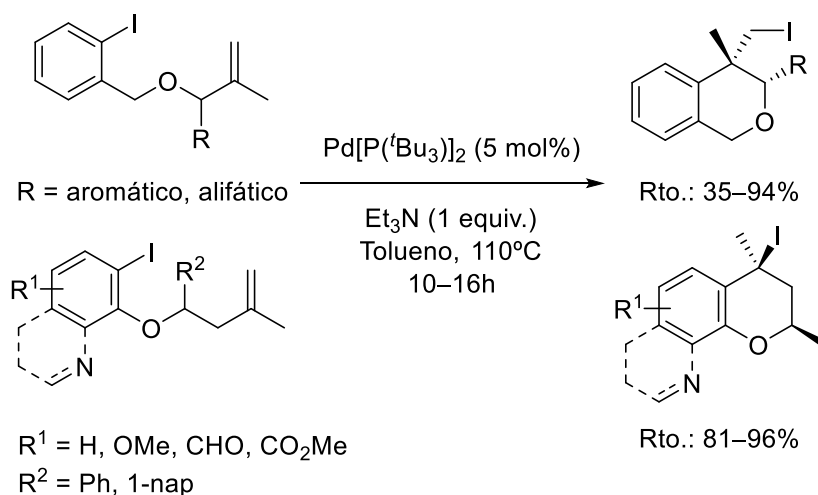
**Esquema II.71**

Esta metodología se exploró en su versión enantioselectiva mediante el empleo de dos fosfinas quirales bidentadas como ligandos, Josiphos y Walphos. Así, se pudo transformar el bromo derivado en el correspondiente yoduro de alquilo con buenos excesos enantioméricos (94% e.e) pero con un bajo rendimiento.<sup>102</sup> Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando el yoduro como material de partida, el rendimiento aumentó a un 40% pero con bajo exceso enantiomérico (40% e.e) (Esquema II.72).



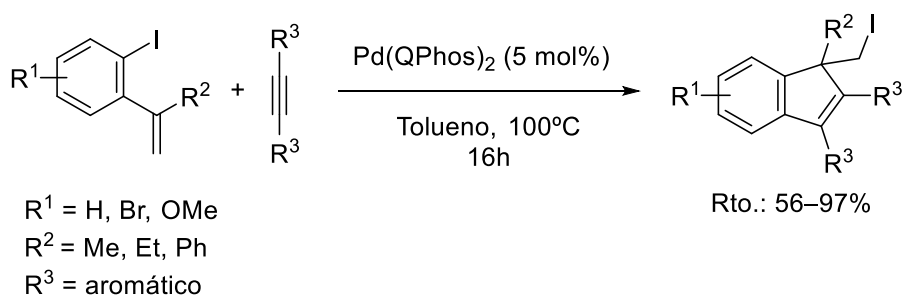
**Esquema II.72**

Lautens y col. aplicaron con éxito esta metodología en la síntesis de cromanos e isocromanos a partir de yoduros de aril-alqueno (Esquema II.73).<sup>102</sup> A diferencia de los métodos anteriormente descritos, esta reacción de carboyodación empleaba Et<sub>3</sub>N como base, para favorecer la regeneración del Pd (0).



Esquema II.73

Posteriormente, Lautens desarrolló una carboyodación de yodoarilalquenos con alquinos para obtener indenos sustituidos, con migración de yodo, generando dos nuevos enlaces C–C y un enlace C–I (Esquema II.74).<sup>103</sup> Los autores estudiaron el alcance de esta reacción y observaron que la reacción era compatible con alquinos sustituidos por grupos aromáticos o alifáticos. Sin embargo, no se observó reacción cuando ésta se llevó a cabo con alquinos con mayor impedimento estérico.



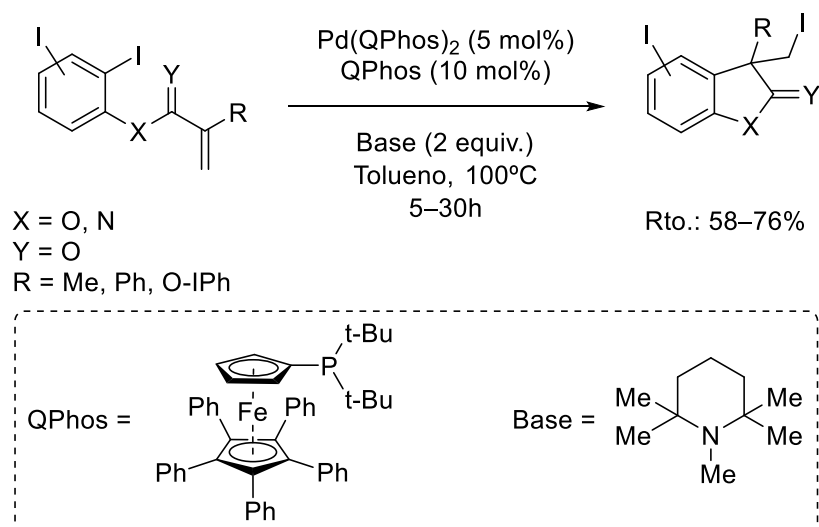
Esquema II.74

Para resolver los inconvenientes encontrados durante la funcionalización de compuestos polihalogenados, el sobreacoplamiento y la quimioselectividad,

<sup>102</sup> D. A. Petrone, H. A. Malik, A. Clemenceau, M. Lautens, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4806.

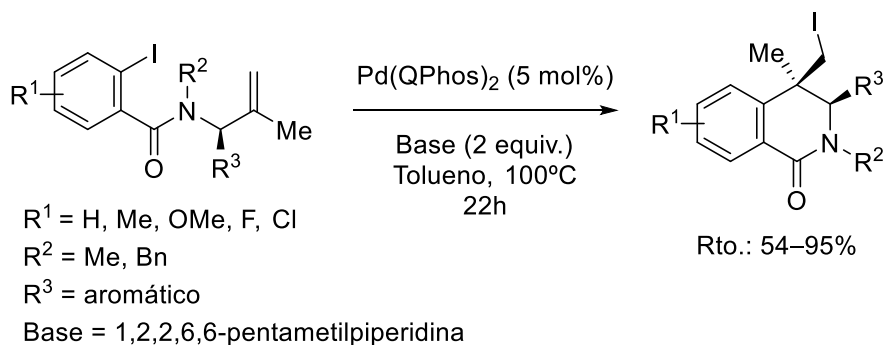
<sup>103</sup> X. Jia, D. A. Petrone, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9870.

Lautens y col. desarrollaron una variante del método general.<sup>104</sup> Llevaron a cabo una arilyodación intramolecular con migración 1,2 de yodo de sustratos aromáticos diyodados, utilizando un 10 mol % adicional del ligando Q-Phos y 2 equivalentes de 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (Esquema II.75). De esta manera optimizaron el método para la obtención de arenos poliyodados independientemente de la posición del átomo de yodo.



Esquema II.75

En el año 2014, Lautens desarrolló un método diastereoselectivo similar al descrito previamente, que consistía en la reacción de carboxilación de *N*-alilcarboxamidas enantioenriquecidas, obteniendo como productos finales dihidroisoquinolinas enantioenriquecidas (Esquema II.76).<sup>105</sup> En este caso fue necesario utilizar una mayor proporción del ligando. Este método de carboxilación diastereoselectiva se aplicó como paso clave en la síntesis de la (+)-corinolina.

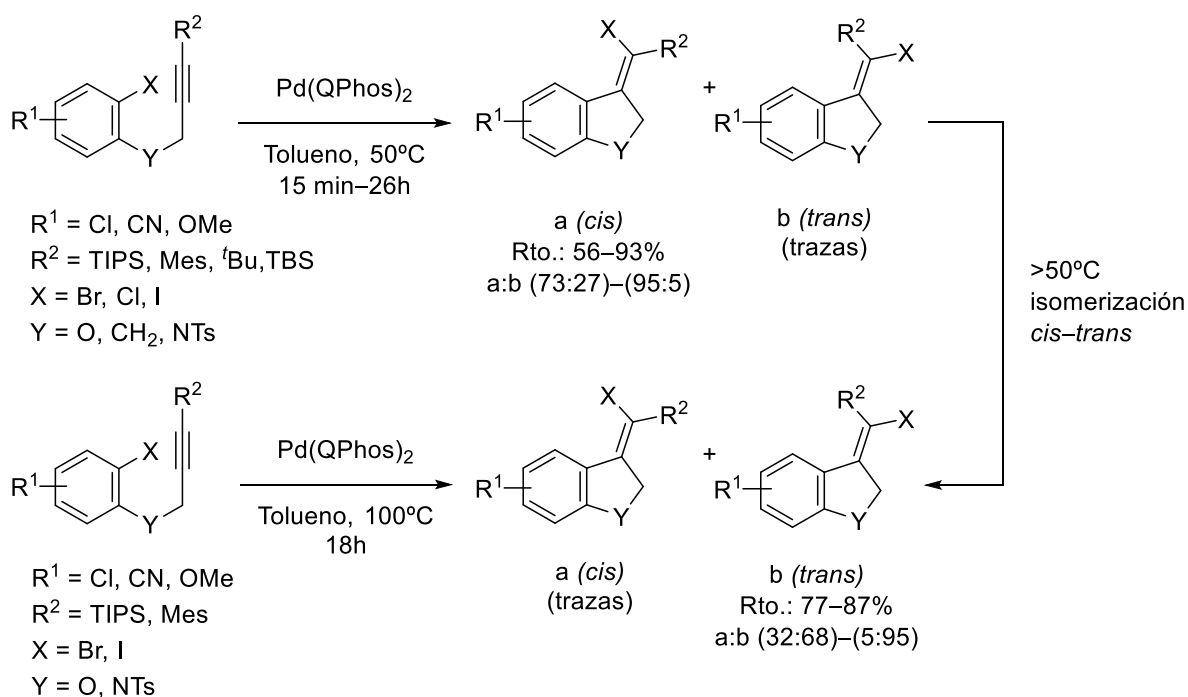


Esquema II.76

<sup>104</sup> D. A. Petrone, M. Lischka, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10635.

<sup>105</sup> D. A. Petrone, H. Yoon, H. Weinstabl, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7908.

Entre los estudios de migración de halógeno realizados por Lautens, se puede encontrar un protocolo para la síntesis de haluros vinílicos con migración 1,3 del halógeno.<sup>106</sup> El requisito principal de esta síntesis es la presencia de un sustituyente voluminoso en el alquino de partida. La reacción de yoduros de arilalquilo en presencia del sistema catalítico de Pd/Q-Phos dio lugar a carbo- y heterociclos benzofusionados con haluros vinílicos en su estructura. (Esquema II.77). Si la transformación se realizaba a 50°C, se obtenía el isómero *cis* de forma mayoritaria. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción a una mayor temperatura, el isómero *trans* se aislaba como único producto. Este resultado también lo observaron al someter el isómero *cis* a temperaturas superiores a 50°C en presencia del catalizador de Pd.



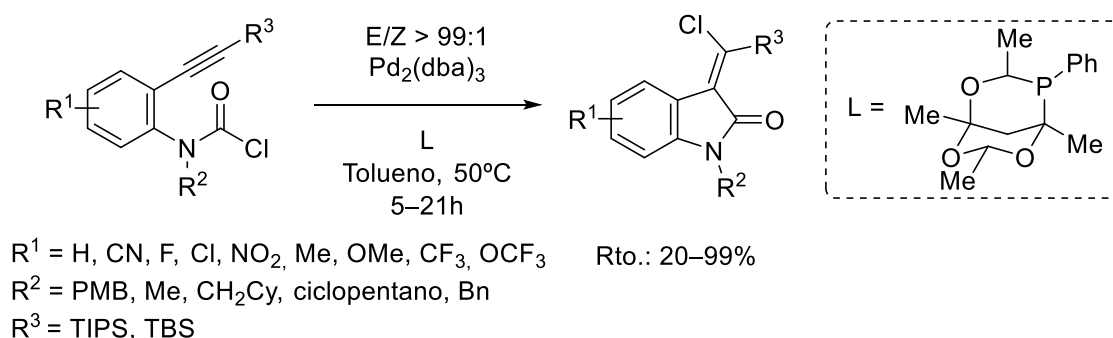
### Esquema II.77

En el año 2015, Lautens y Schoenebeck desarrollaron un método *trans* selectivo para la obtención de metilén oxiindoles de alto interés terapéutico.<sup>107</sup> La síntesis de estos compuestos se logró a partir de cloruros de carbamoilo, a través

<sup>106</sup> (a) C. M. Le, P. J. C. Menzies, D. A. Petrone, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 254;  
 (b) T. Sperger, C. M. Le, M. Lautens, F. Schoenebeck, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2914.

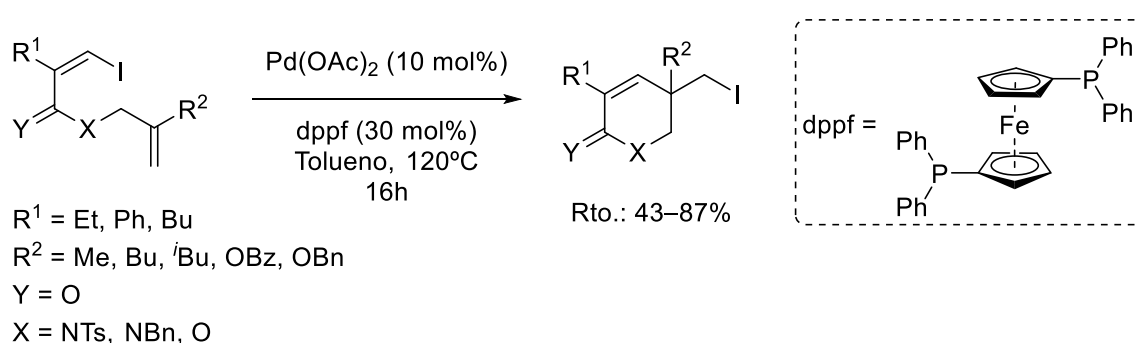
<sup>107</sup> C. M. Le, X. Hou, T. Sperger, F. Schoenebeck, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15897.

de una reacción de clorocarbamoilación intramolecular catalizada por paladio con recuperación de cloro (Esquema II.78).



Esquema II.78

Tong y col. describieron una vinilyodación intramolecular de (*Z*)-1-yodo-1,6-dienos catalizada por Pd accediendo a análogos de la tetrahidropiridina.<sup>108</sup> A diferencia de las condiciones utilizadas por Lautens, estos autores utilizaron un ligando bidentado (dppf) en exceso, en lugar de QPhos (Esquema II.79).

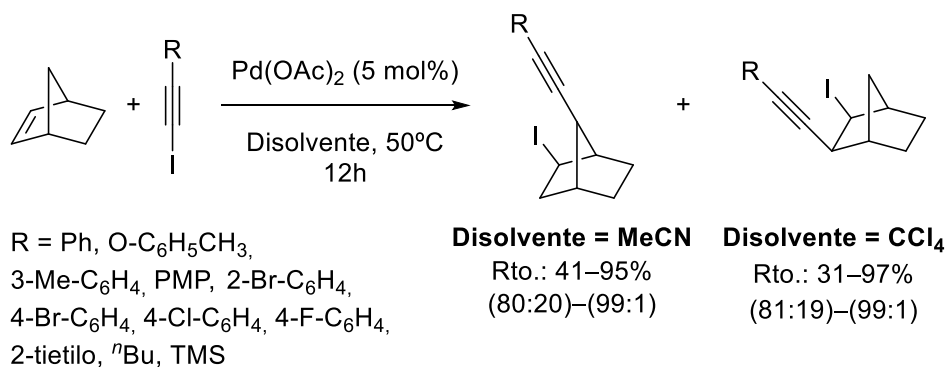


Esquema II.79

Posteriormente, este grupo de investigación desarrolló una yodoalquilación de norborneno con yodo-alquinos para obtener 1,2- o 1,7-norbornenos yodoalquilados, a través de una reacción de carbopaladación que involucraba una migración del átomo de yodo (Esquema II.80).<sup>109</sup> Los autores observaron que la formación de los productos de 1,2- y 1,7- carboyodación dependía del disolvente utilizado en cada caso. La presencia de un disolvente apolar como el  $\text{CCl}_4$  favorece la formación del producto de 1,2-carboyodación. Por el contrario, un disolvente más polar como es el MeCN favorece la formación del producto 1,7-yodoalquilado.

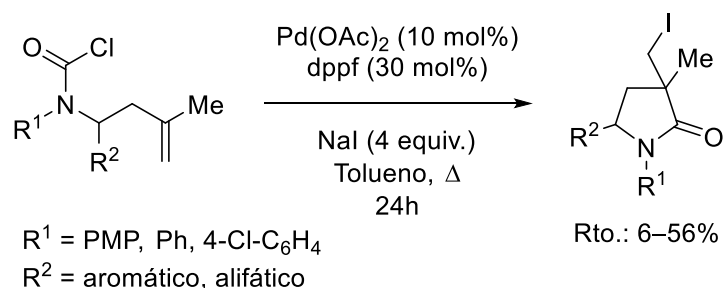
<sup>108</sup> H. Liu, C. Li, D. Qiu, X. Tong, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6187.

<sup>109</sup> H. Liu, C. Chen, L. Wang, X. Tong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5072.



Esquema II.80

En el año 2014, el grupo de Tong describió una carboyodación catalizada por Pd (0) de cloruros de carbamoilo, accediendo a  $\gamma$ -lactamas funcionalizadas con un grupo yodometilo.<sup>110</sup> Esta metodología se extendió a la síntesis de lactamas benzofusionadas (Esquema II.81).



Esquema II.81

Gracias a su bajo coste y su elevada versatilidad, a lo largo de los años, las reacciones de formación de enlaces C–C y C–X catalizadas por níquel han incrementado su presencia en química.<sup>111</sup> La razón principal es la resistencia que presenta a la  $\beta$ -eliminación de hidruro y a una mayor tendencia a la adición oxidante.

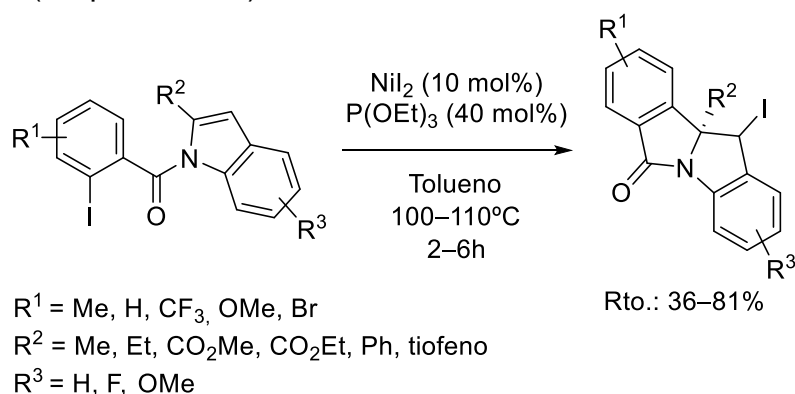
Recientemente se ha desarrollado una estrategia para la síntesis de haluros bencílicos a partir de indoles sustituidos en posición C2 en presencia de un catalizador de níquel (NiI<sub>2</sub>) y fosfito de trietilo como ligando.<sup>112</sup> Esta transformación

<sup>110</sup> C. Chen, J. Hu, J. Su, X. Tong, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3229.

<sup>111</sup> (a) F.-S. Han, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270; (b) S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299; (c) J. Gu, X. Wang, W. Xue, H. Gong, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1411; (d) X. Wang, Y. Dai, H. Gong, *Top Curr. Chem.* **2016**, *374*, 43; (e) V. B. Phapale, D. J. Cárdenas, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598; (f) J. Derosa, O. Apolinar, T. Kang, V. T. Tran, K. M. Engle, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4287.

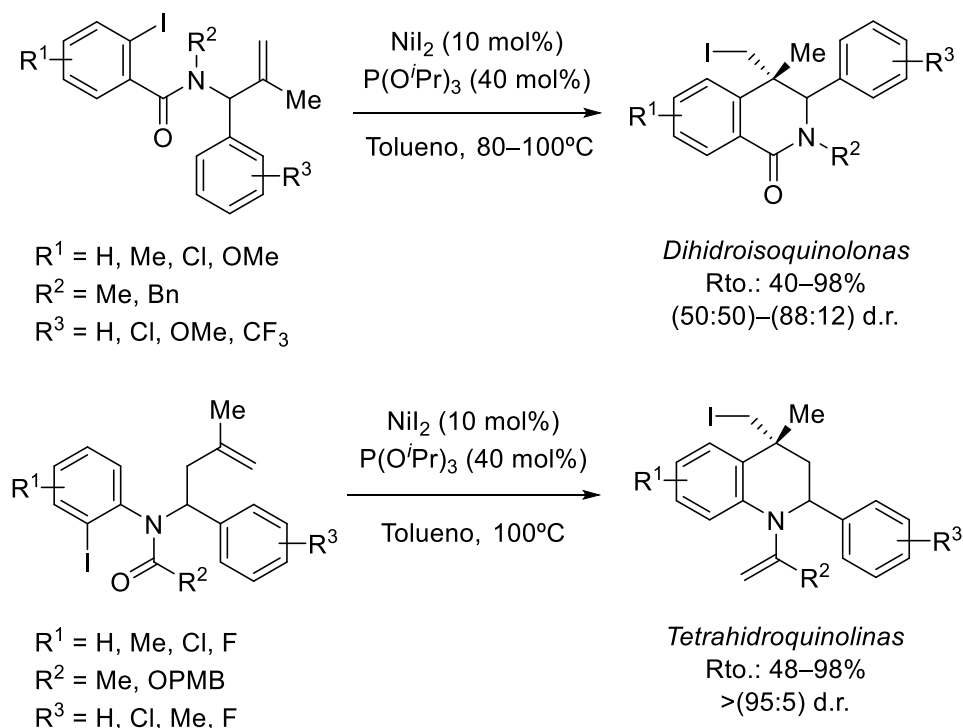
<sup>112</sup> A. D. Marchese, F. Lind, Á. E. Mahon, H. Yoon, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5095.

tiene lugar a través de una reacción de carboxodación diastereoselectiva e involucra la pérdida de la aromaticidad del indol de partida y la recuperación del átomo de yodo (Esquema II.82).



Esquema II.82

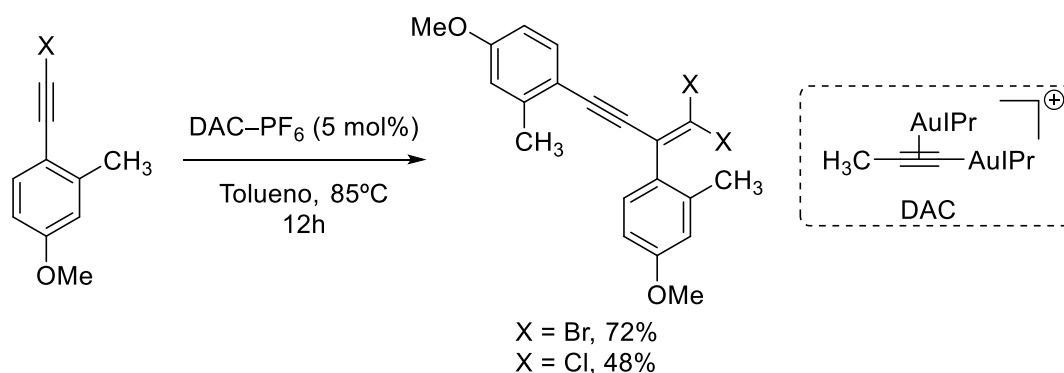
Esta metodología se ha aplicado a la síntesis de dihidroquinolonas y tetrahydroquinolonas a partir de *N*-alilcarboxamidas sustituidas por un yodo areno (Esquema II.83).<sup>113</sup> Esta transformación es complementaria a la descrita por este mismo grupo de investigación (véase ref. 105, Esquema II.75) ya que permite acceder a dihidroisoquinolonas de forma diastereodivergente.



Esquema II.83

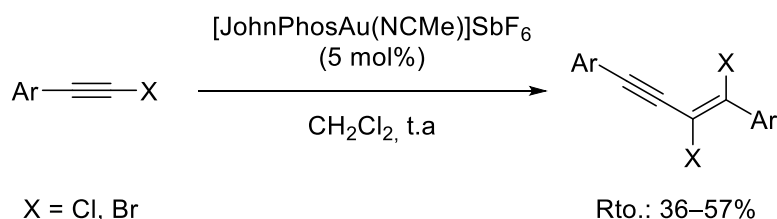
<sup>113</sup> A. D. Marchese, L. Kersting, M. Lautens, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7163.

El oro también es otro metal que se ha empleado en varias reacciones para catalizar carbohalogenaciones. En el año 2015, Hashmi y col. establecieron un protocolo para la formación de eninos conjugados dihalogenados a partir de haloalquinos.<sup>114</sup> Los productos deseados se obtuvieron utilizando un sistema metálico dual de oro como catalizador de la reacción, e involucra una migración del átomo de halógeno (Esquema II.84).



Esquema II.84

Recientemente, Haberhauer y col. estudiaron experimental y teóricamente la transformación de cloroacetilenos en *trans*-1,2-dicloroeninos catalizada por oro.<sup>115</sup> Los cálculos teóricos indicaron la posibilidad de llevar a cabo la reacción mediante una monocatálisis de oro, para lo que realizaron un cribado entre varios catalizadores de Au (I), llegando a la conclusión de que el mejor era [JohnPhosAu(NCMe)]SbF<sub>6</sub>. Los autores observaron que aunque el catión vinílico cabeza-cola era el más estable, en la reacción tenía lugar un reordenamiento a través de una migración 1,3 de halógeno para dar los productos de dimerización cabeza-cabeza (Esquema II.85).

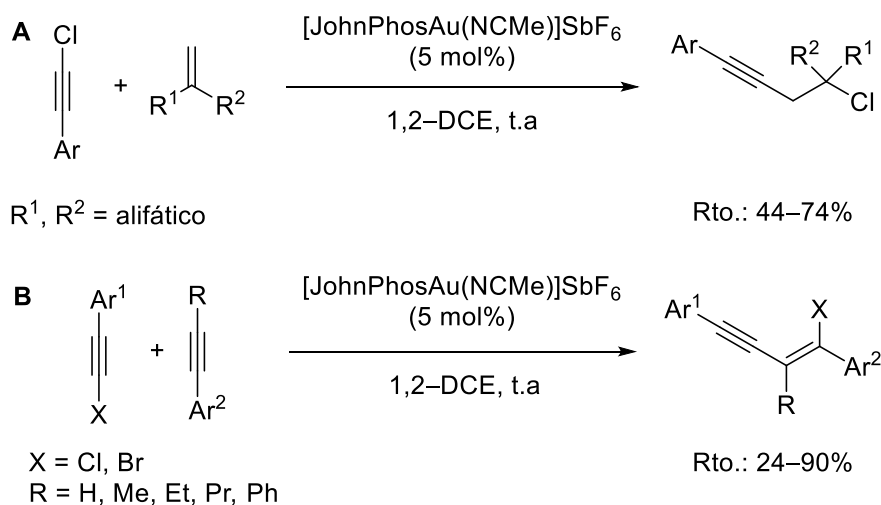


Esquema II.85

<sup>114</sup> S. Mader, L. Molinari, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 3910.

<sup>115</sup> M. Kreuzahler, A. Daniels, C. Wölper, G. Haberhauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1337.

Ampliando sus estudios, este grupo desarrolló una cloroalquilación catalizada por Au (I) entre olefinas disustituidas y cloalquinos (Esquema II.86A).<sup>116</sup> Mecanísticamente, esta reacción transcurre a través de dos pasos. El primer paso consiste en la adición nucleófila del alqueno a un triple enlace activado. El segundo paso es la migración 1,3 de cloro, formando únicamente los cloruros homopropargílicos. Además, este grupo de investigación utilizó esta estrategia en una reacción de haloalquinilación intermolecular de arilalquinos para la síntesis de eninos conjugados, obteniendo los productos con buenos rendimientos y alta regioselectividad (Esquema II.86B).<sup>117</sup>



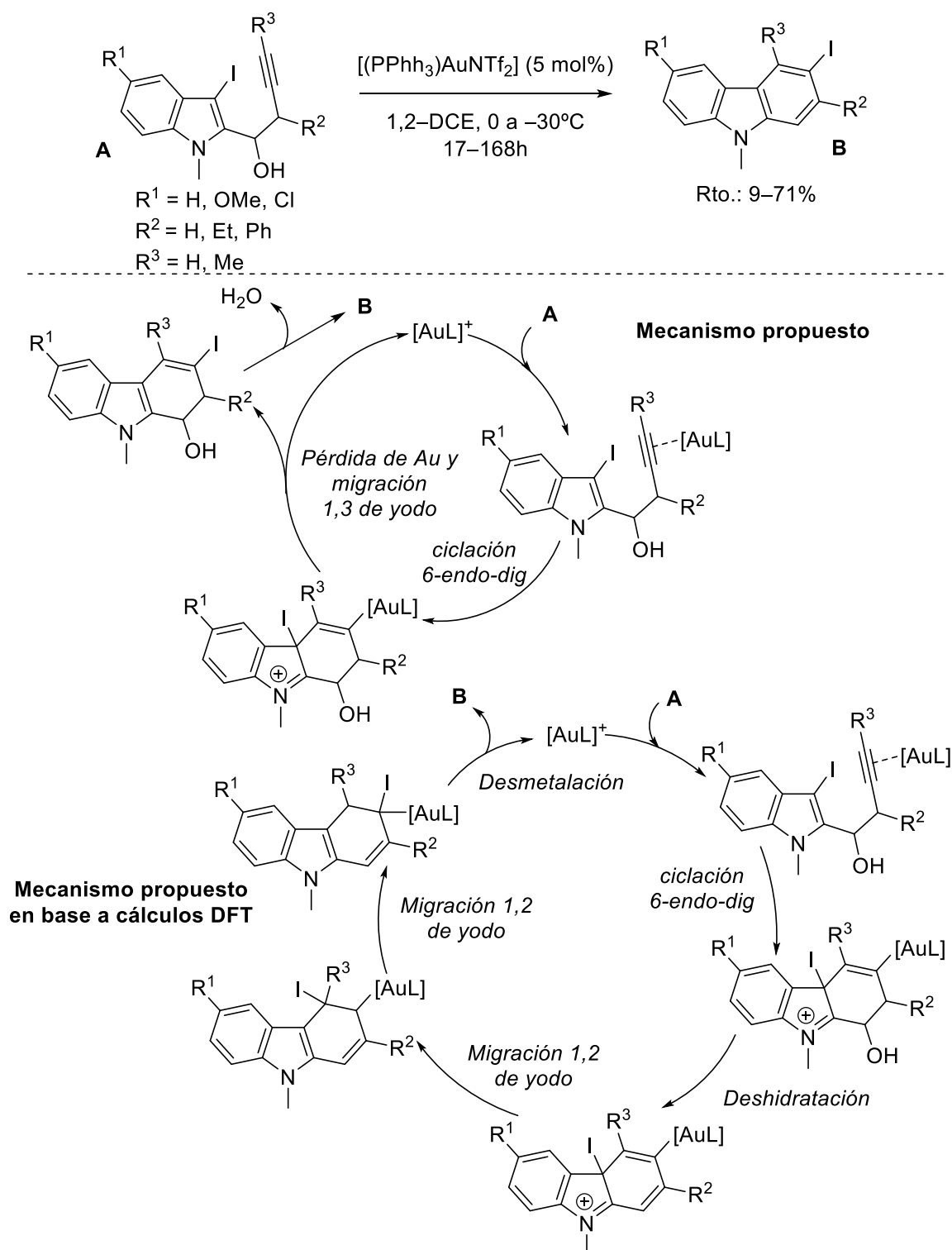
**Esquema II.86**

En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la transformación de (3-yodoindol-2-il) butinolos en yodocarbazoles polisustituidos en presencia de un catalizador de oro (Esquema II.87).<sup>69</sup> La reacción de los alcoholes homopropargílicos en presencia de (PPh<sub>3</sub>)AuNTf<sub>2</sub> (5 mol%) como catalizador, dio lugar a los yodocarbazoles como únicos isómeros de la reacción. Esta transformación se ha explicado a través de un proceso de carbociclación seguido de una migración de 1,3-yodo. El mecanismo propuesto comienza con una ciclación nucleofílica desaromatizante en el alquino activado por Au que genera un intermedio de iminio, que tras una cascada de transformaciones; entre las que se incluyen la migración 1,3 de yodo, la rearomatización y deshidratación, forma el producto final. Sin embargo, por medio de cálculos DFT no se pudo confirmar esta

<sup>116</sup> M. Kreuzahler, G. Haberhauer, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8210.

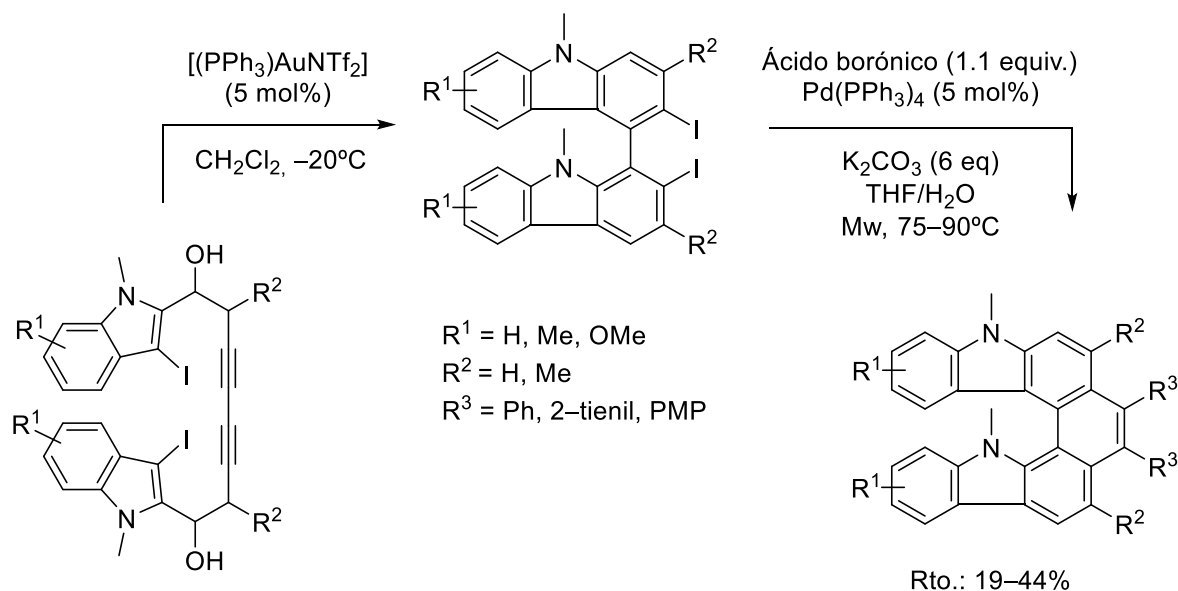
<sup>117</sup> M. Kreuzahler, G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 9433.

migración, pero sí que tras la deshidratación se producen dos migraciones sucesivas 1,2 de yodo.



Esquema II.87

Esta estrategia de yodobenzanulación catalizada por oro fue aplicada posteriormente en nuestro grupo de investigación a la síntesis de diyodo (bis)carbazoles a partir de (bis)indoles simétricos.<sup>118</sup> A continuación, la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con los ácidos borónicos correspondientes ha permitido obtener una serie de helicenos luminiscentes (Esquema II.88).



Esquema II.88

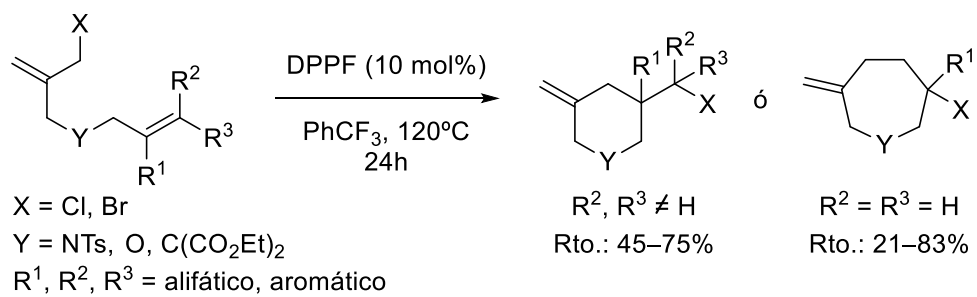
A continuación se muestra un ejemplo con hierro, pero en la bibliografía también se pueden encontrar algunos con rodio, zinc, iridio o cobalto.<sup>119</sup>

El grupo de investigación de Tong ha desarrollado una metodología sintética que permite ciclar alquenos unidos a haluros de alilo a través de una reacción de carbohalogenación y migración del halógeno catalizada por hierro (Esquema II.89).<sup>120</sup> Es importante destacar que mientras que los alquenos 6,6'-disustituidos ciclaron mediante una ciclación 6-endo; los alquenos monosustituidos y los 6,7,7'-trisustituidos ciclaron a través de una ciclación 6-exo, construyendo los correspondientes hetero- y carbociclos.

<sup>118</sup> B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, E. Busto, C. G. López-Calixto, M. Liras, V. A. de la Peña O'Shea, A. García-Sánchez, H. V. Stone, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7620.

<sup>119</sup> (a) T. Iwai, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1268; (b) G. Wua, A. J. von Wangelin, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1795.

<sup>120</sup> L. Hou, Z. Zhou, D. Wang, Y. Zhang, X. Chen, L. Zhou, Y. Hong, W. Liu, Y. Hou, X. Tong, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6328.



Esquema II.89



### **III. RESÚMENES**



### III. RESÚMENES

#### III.1. Summary

##### III.1.1. Introduction

In 1976, Koshar zwitterions were discovered remaining as a scientific curiosity for many years. Fortunately, in 2013 Yanai research group rediscovered them, optimizing their synthesis and studying their structure and properties in depth.

This study contributed to our research group wondering how this molecule would behave with different unsaturated and heterocyclic systems, thanks to the easy *in situ* formation in solution of the  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  molecule from the zwitterion.

On the other hand, the development of new synthetic methodologies to obtain carbazoles has always been of great interest, because of their important and remarkable biological properties and their applications in Materials Chemistry. In fact, a large number of synthetic routes have been developed using the indole skeleton as starting material, through different types of carbocyclizations.

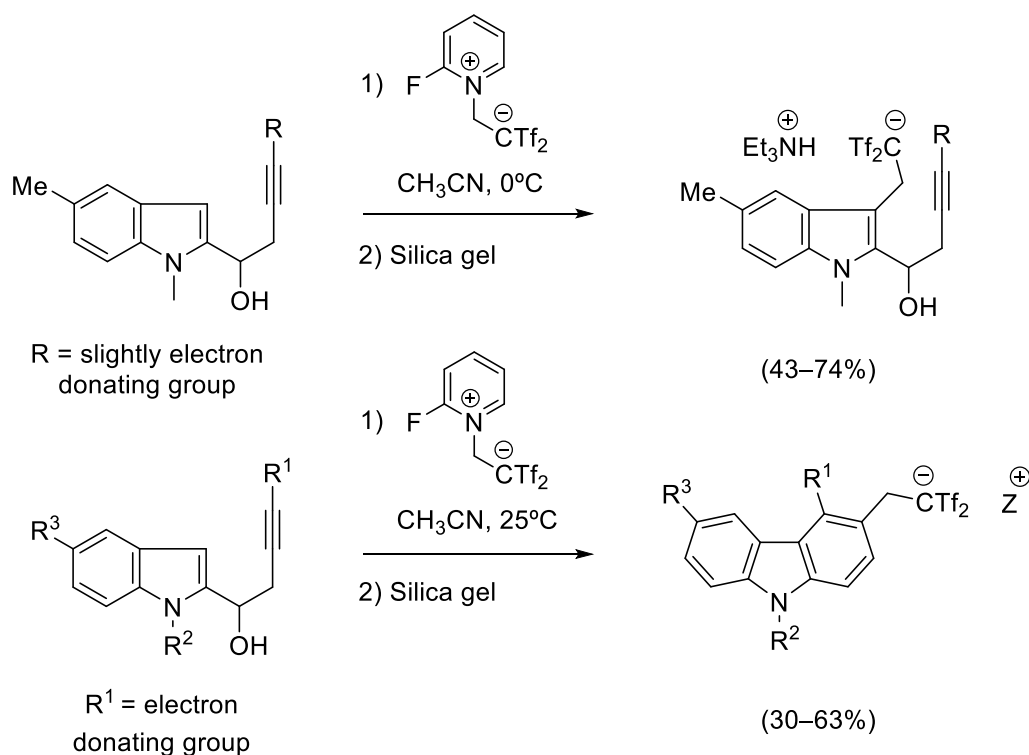
Finally, transition metal catalyzed carbocyclization methodologies with halogen migration are less explored reactions. Interestingly, the halogens present in the starting material are re-integrated into the final product, which gives molecules with a great synthetic potential.

##### III.1.2. Objectives

The general objective of this PhD thesis is the synthesis of new carbazoles, through the development of new cyclization methodologies based on differently functionalized alkynes derived of the indole skeleton. These studies have been focused mainly on two points of interest: to study the behavior of alkynyl indoles with Yanai's reagent; and on the other side, to explore new carbocyclization routes catalyzed by transition metal catalysts.

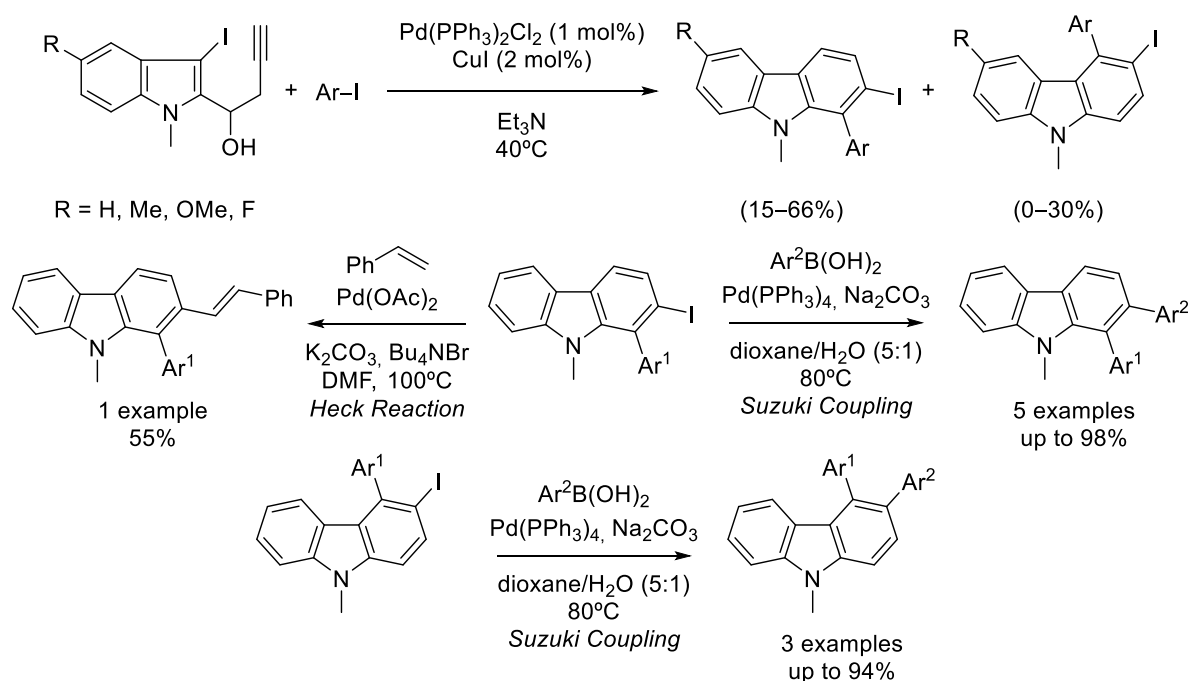
## III.1.3. Results

First of all, the behavior of several differently substituted alkynyl indoles with the Yanai's reagent was studied. We began studying the influence of the substituents present in the indole skeleton. The presence of activated aromatic rings favors the formation of carbazoles through carbocyclization. However, the absence of activated groups afforded the Michael addition products at the C3 position of the indole. Once the process was optimized, a sequential reaction consisting of two steps was successfully developed; bis(triflyl) ethylation followed by benzanulation, to obtain bis(triflyl) ethylated carbazoles as final products. This transformation is triggered by a regioselective electrophilic attack of the  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  molecule, generated *in situ* in solution from the zwitterion (Scheme III.1). (*Chem. Comm.* **2020**, 56, 1795).



Besides, a novel approach has been described for the construction of 2-iodo-1-aryl-9*H*-carbazoles through a palladium-catalyzed reaction sequence involving arylation, carbocyclization, and iodonium migration process. This procedure is of

great interest, because, in addition to the “traditional” Sonogashira coupling reaction by which non-terminal alkynes would be formed, this method has also allowed the formation of carbazoles. Interestingly, different selectivity has been observed compared with the reaction with gold catalyst (see ref. 69, Scheme II.46). Furthermore, the presence of an iodine atom in the reaction products has allowed the subsequent functionalization of the molecules obtained (Scheme III.2). (*Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1449).



**Scheme III.2**

#### III.1.4. Conclusions

In this PhD thesis, new synthetic methodologies for the cyclization of unsaturated and heterocyclic systems have been described. The procedures described throughout this work show novel and selective reactions that allow easy access to the carbazole core with potential biological properties and applications in different fields.

## III.2. Resumen

### III.2.1. Introducción

En el año 1976 se descubrieron los zwitteriones de Koshar, quedando como una curiosidad científica durante largos años. Afortunadamente, en el año 2013 el grupo de Yanai los redescubrieron, optimizando su síntesis y estudiando en profundidad su estructura y sus propiedades.

Este estudio provocó que nuestro grupo de investigación se interesara en el comportamiento de esta molécula con diversos sistemas insaturados y heterocíclicos, ya que a partir de dicha molécula en disolución se forma *in situ* la molécula de Tf<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>.

Por otra parte, el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para obtener carbazoles siempre ha resultado de gran interés, debido a sus propiedades biológicas y sus aplicaciones en química de materiales. De hecho, hay un gran número de rutas sintéticas en las que se parte del esqueleto del indol, a través de diferentes tipos de carbociclaciones.

Por último, las reacciones de carbociclación catalizadas por metales de transición que involucran migración de un átomo de halógeno se han explorado en menor medida. Los halógenos presentes en el material de partida se reincorporan en el producto final permitiendo acceder a moléculas con un gran potencial sintético.

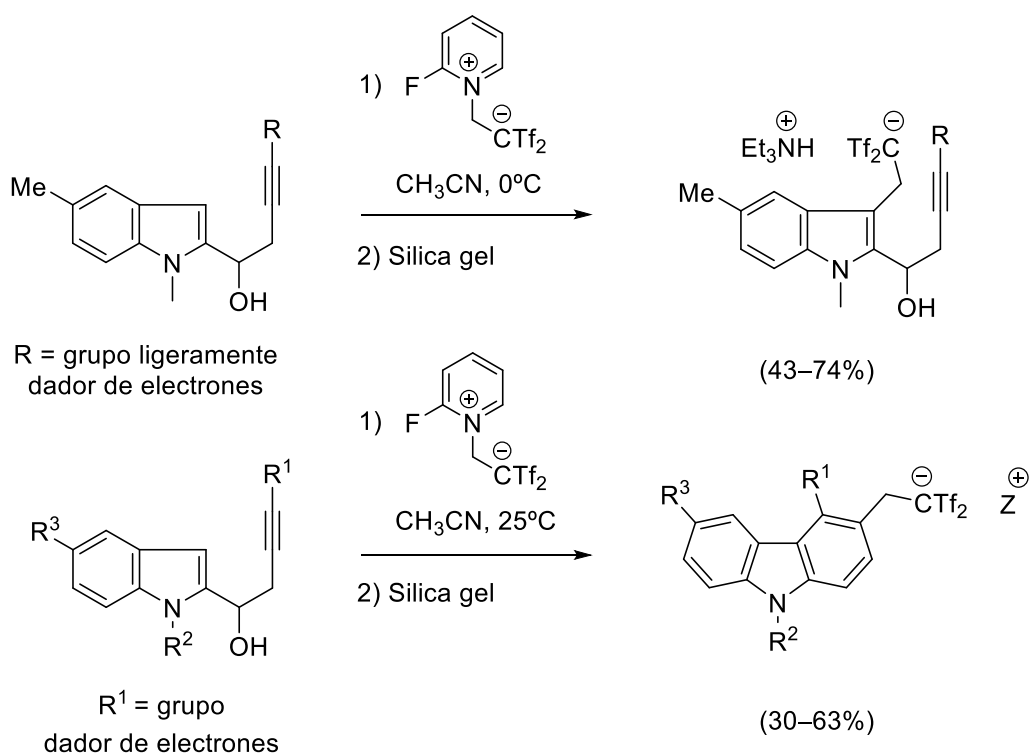
### III.2.2. Objetivos

El objetivo general de esta tesis doctoral es la formación de nuevos carbazoles, mediante el desarrollo de nuevas metodologías de ciclación basadas en alquinos diferentemente funcionalizados derivados del indol. Estos estudios se han enfocado en dos aspectos: estudiar en profundidad el comportamiento de alquil indoles con el reactivo de Yanai; y por otra parte, explorar nuevas rutas de

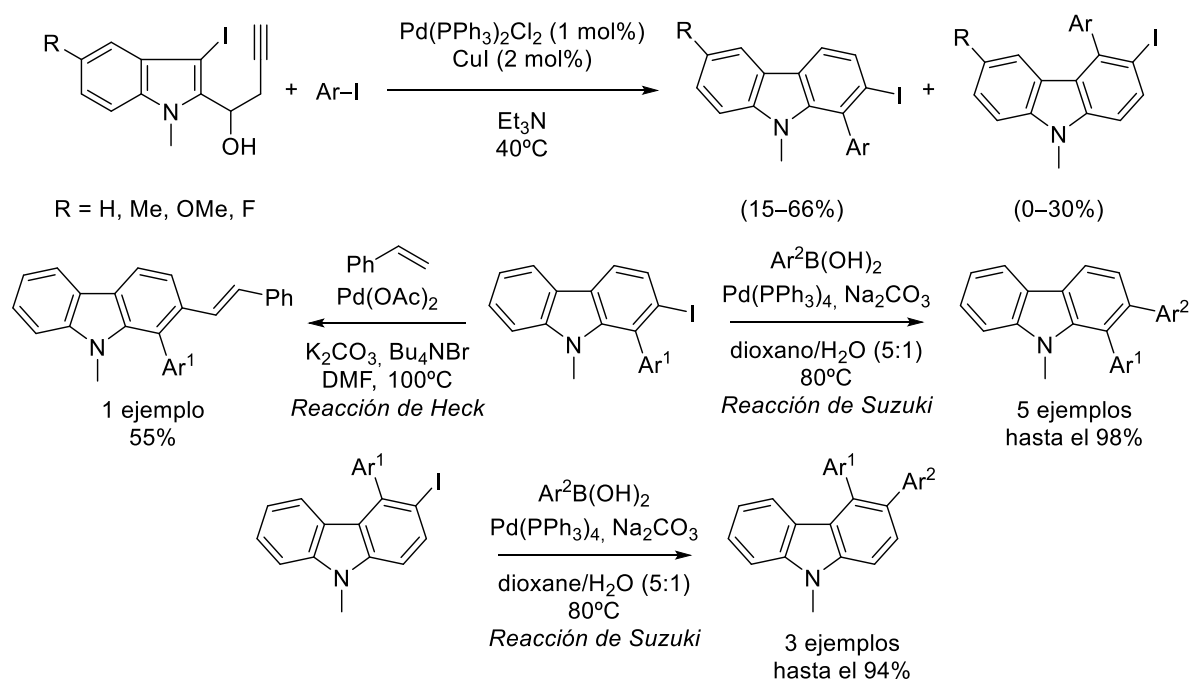
carbociclación catalizadas por metales de transición que permitan acceder al esqueleto de carbazol.

### III.2.3. Resultados

En primer lugar, se ha estudiado el comportamiento de varios alquinil indoles diferentemente sustituidos con el reactivo de Yanai. Para empezar, se estudió la influencia de los sustituyentes presentes en el indol. Se observó que la presencia de anillos aromáticos activados favorece la formación de los carbazoles a través de una reacción de carbociclación. Sin embargo, la ausencia de grupos activantes favorece la formación de productos de adición de Michael en la posición C3 del indol. Una vez optimizado el proceso, se consiguió desarrollar con éxito una reacción secuencial que consta de dos pasos; una bis(trifilil) etilación seguida de una benzanulación, para obtener como producto de reacción carbazoles bis(trifilil)etil funcionalizados. Esta transformación tiene como punto de partida el ataque electrofílico regioselectivo de la molécula de  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ , generada *in situ* en disolución a partir del zwitterión (Esquema III.1). (*Chem. Comm.* **2020**, 56, 1795).



En segundo lugar, se ha descrito una novedosa aproximación para la construcción de 2-yodo-1-aryl-9*H*-carbazoles a través de una secuencia de reacción catalizada por paladio que implica una reacción de arilación, carbociclación y un proceso de migración de yodo. Esta metodología es muy interesante, ya que además de la clásica reacción de acoplamiento de Sonogashira por la que se forman butinolos no-terminales, se prepararon los carbazoles. Curiosamente, la selectividad observada es distinta a la estudiada previamente en nuestro grupo de trabajo cuando se utilizó catálisis de oro (véase ref. 69, Esquema II.46). Además, la presencia de un átomo de yodo en los productos de la reacción permitió la posterior funcionalización de las moléculas obtenidas (Esquema III.2). (*Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1449).



Esquema III.2

### III.2.4. Conclusiones

En esta Tesis Doctoral se han descrito nuevas metodologías sintéticas de ciclación de sistemas insaturados y derivados del indol. Las metodologías que se han desarrollado muestran reacciones novedosas y selectivas que permiten acceder al esqueleto de carbazol con potencial actividad biológica y aplicaciones en distintos campos.

#### **IV. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS**

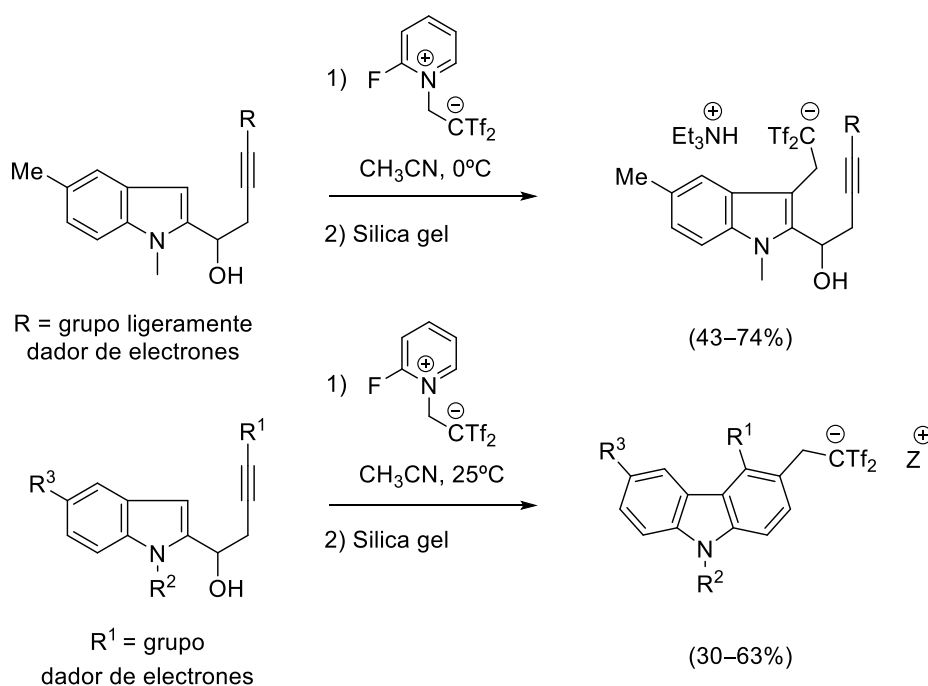


#### IV. 1. Resumen: *Chem Commun.* **2020**, *56*, 1795

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha estudiado en profundidad la reactividad del carbanión  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ , generado *in situ* partir de la sal de 2-fluoropiridina desarrollada por Yanai. Al enfrentarlo a diferentes sistemas insaturados, reacciona con éstos para dar reacciones de cicloadición.

En la siguiente publicación se detalla el estudio de la reacción entre este carbanión con varios alquilindoles diferentemente sustituidos, obteniendo como productos de reacción carbazoles que incorporan el grupo  $\text{CH}_2\text{CHTf}_2$ .

Esta transformación tiene lugar a través de una secuencia que implica una reacción de (trifil)etilación seguida de una benzanulación, mediante un ataque electrofílico regioselectivo del carbanión  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  generado a partir de la sal de fluoropiridinio. Además, se estudió también la influencia de los sustituyentes en el carbono terminal del alquino del indol, observándose que en el caso de presentar sustituyentes activados, la reacción predominante es la formación de los carbazoles. Sin embargo, en el caso de que dichos sustituyentes sean desactivados, la reacción tiende a la formación de los correspondientes compuestos de alquilación en la posición C3 del indol, siguiendo una reacción tipo Michael (Esquema IV.1).



Esquema IV.1




 Cite this: *Chem. Commun.*, 2020, 56, 1795

 Received 15th November 2019,  
 Accepted 3rd January 2020

DOI: 10.1039/c9cc08930f

rsc.li/chemcomm

# A catalyst-free bis(triflyl)ethylation/benzannulation reaction: rapid access to carbazole-based superacidic carbon acids from alkynols†‡

 Irene Martín-Mejías,<sup>a</sup> Cristina Aragoncillo,<sup>b</sup> Hikaru Yanai,<sup>b,\*c</sup> Shoki Hoshikawa,<sup>b</sup> Yuuki Fujimoto,<sup>b</sup> Takashi Matsumoto<sup>c</sup> and Pedro Almendros<sup>b,\*a</sup>

Carbazoles possessing  $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2$  groups were obtained by the reaction of 1-(indol-2-yl)but-3-yn-1-ols with *in situ*-generated  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  through vicinal difunctionalisation of the alkyne moiety, where the vinyl-type carbocation intermediate was selectively attacked by the indole moiety and not by the carbanion moiety.

Carbanions are inherently reactive chemical species and the isolation of carbanion-containing salts is significantly limited. Delocalisation of the negative charge by an electron-withdrawing mesomeric (resonance) effect is a general approach for the improvement of thermodynamic stability. Some 'free' triphenylmethanides<sup>1</sup> and cyclopentadienides<sup>2</sup> have been isolated and characterised. Stabilisation of the carbanion is also achieved by substitution of the anionic carbon atom by fluorine atom(s) or fluorine-containing substituents. For example, Farnham and co-workers isolated and characterised a 'free' perfluorocarbanion.<sup>3</sup> Carbanions bearing two triflyl groups ( $\text{Tf} = \text{CF}_3\text{SO}_2$ ), which are known to be one of the strongest electron-withdrawing groups, attract much attention.<sup>4</sup> Yanai reported several intramolecular salts **1–4** (Fig. 1A).<sup>5–9</sup> For the stability of such  $[\text{Tf}_2\text{CR}]^-$  species, an orbital interaction between an occupied p orbital of the anionic carbon atom and adjacent  $\sigma_{\text{S-C}(\text{F}_3)}^*$  orbitals, called negative hyperconjugation,<sup>10</sup> is pointed out to be a key factor (Fig. 1B).<sup>8</sup> It is easily predictable that nucleophilicity of  $[\text{Tf}_2\text{CR}]^-$  is strongly suppressed due to the steric crowding around the anionic carbon atom and the charge-delocalised nature.

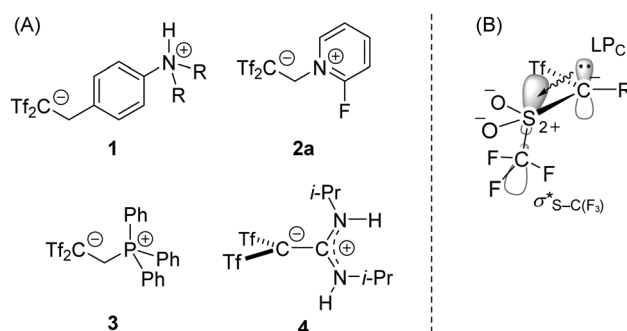


Fig. 1 (A) Zwitterions bearing a  $[\text{Tf}_2\text{CR}]^-$  structure, and (B) negative hyperconjugation in  $[\text{Tf}_2\text{CR}]^-$ .

Actually, compound **3** was the first example of a well-defined phosphorous carba-betaine, which did not undergo ring-closure into the corresponding phosphacyclopropane.<sup>8</sup> Recently, a chemically inert property of  $[\text{Tf}_2\text{CR}]^-$  was applied to push-pull  $\pi$  systems. Push-pull ethylene **4** with a large distortion around the central C–C bond axis showed clearly charge-separated characters on the C–C bond in a complementary bonding analysis.<sup>9</sup> These examples reveal that  $\sigma$ - or  $\pi$ -bonding with the  $[\text{Tf}_2\text{CR}]^-$  moiety is not favourable.

With such background, we were interested in the ring-closing reaction of vinyl-type carbocation **INT-1** bearing a  $[\text{Tf}_2\text{CR}]^-$  moiety as the counter anion and a nucleophilic indole moiety (eqn (1)). As a pioneering work, Alcaide and Almendros reported a *gem*-bis(triflyl)cyclobutene synthesis through the step-wise (2+2) cycloaddition of several alkynes with  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ,<sup>11,12</sup> which was *in situ*-generated from 2-fluoropyridinium salt **2a**<sup>7</sup> developed by Yanai (eqn (2)).<sup>13</sup> In the case of **INT-1** derived from 1-(indol-2-yl)but-3-yn-1-ols **5** with  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ , two reaction paths would be possible as follows: path (a) cyclobutene formation through a C–C bond forming reaction between the anionic carbon atom and the cationic C4 atom; path (b) carbazole formation induced by nucleophilic attack of the indole moiety on the C4 atom. Such a reaction system would allow further understanding of the chemical behaviour of the  $[\text{Tf}_2\text{CR}]^-$

<sup>a</sup> Instituto de Química Orgánica General, IQOG-CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain. E-mail: palmendros@iqog.csic.es

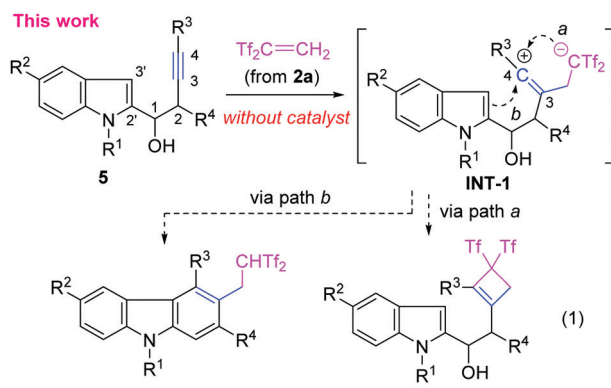
<sup>b</sup> Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, Spain

<sup>c</sup> School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan. E-mail: yanai@toyaku.ac.jp

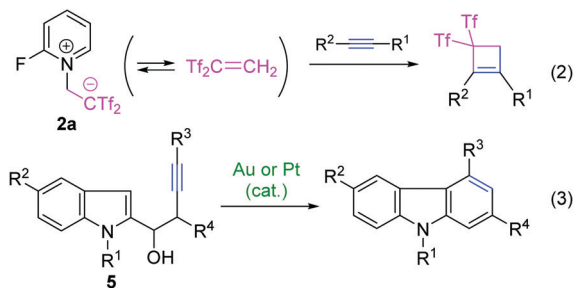
† Dedicated to Prof. Benito Alcaide on the occasion of his retirement.

‡ Electronic supplementary information (ESI) available: Computational details, experimental procedures, characterization data of new compounds, crystallographic details, and copies of NMR spectra for all new compounds. CCDC 1911534. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c9cc08930f

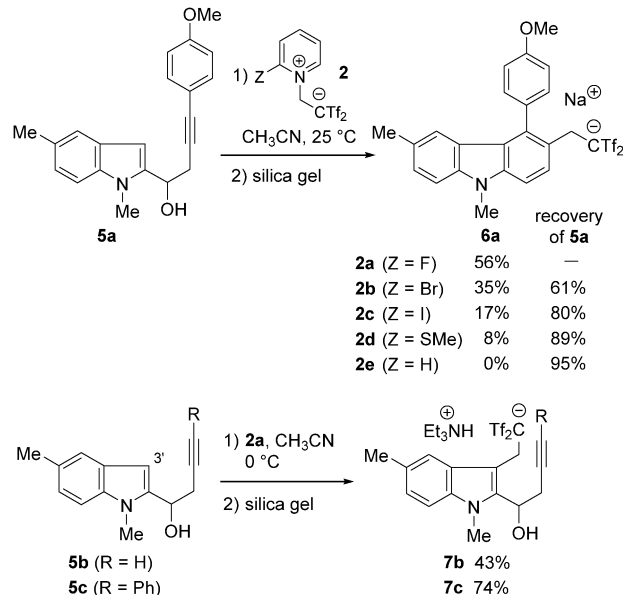
species. In this paper, we report that the latter path selectively proceeds to give  $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2$ -decorated carbazoles as the final products. Carbazoles are an important class of natural products, biologically active molecules, and advanced materials.<sup>14</sup> Therefore, synthetic interests in them are renewed. In particular, transition metal-catalysed cyclisations of indolyl-3-alkyn-1-ols **5** have been developed to complement classical approaches (eqn (3)).<sup>15</sup> The present results clearly demonstrate that non-ionic  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  effectively activates the internal alkynes in an electrophilic fashion. In addition, this is a rare example where attack of the non-ionic carbon-centred nucleophile is faster than that of the carbanion.



## Literature works

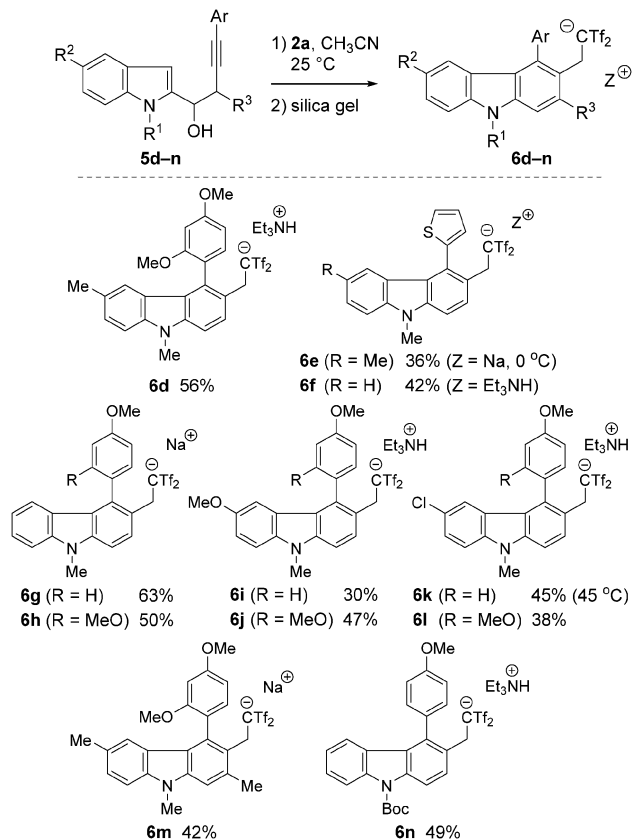


We first examined the reaction of indolyl-3-alkyn-1-ols **5** with 2-(2-fluoropyridinium-1-yl)-1,1-bis(triflyl)ethan-1-ide **2a** under the optimised conditions for the cyclobutene-forming reaction (at 25 °C, in  $\text{CH}_3\text{CN}$ )<sup>11</sup> (Scheme 1). The reaction of (*p*-methoxyphenyl)alkyne **5a** with 1.0 equiv. of **2a** selectively produced the desired carbazole acid **6a–H**, which was isolated as the corresponding sodium salt **6a** in 56% yield after column chromatography on silica gel.<sup>16</sup> In this case, the expected by-products including 3-bis(triflyl)ethylated indole and cyclobutene products were not obtained. For the present molecular transformation, the reaction solvents are critical. The use of DMF led to complexation of the reaction, while the reaction using ethanol or dichloromethane was not productive due to low solubility of **2a**. During screening with several pyridinium salts **2b–e**, we refound that a non-fluorinated salt **2e**<sup>17</sup> did not react with **5a** under similar conditions and other 2-substituted pyridinium salts caused very slow conversion of **5a**.<sup>7b</sup> Unfortunately, in the case of terminal alkyne **5b**, 2,2-bis(triflyl)ethylation of the indole 3-position (C3' atom) selectively occurred to give indole acid **7b–H**,

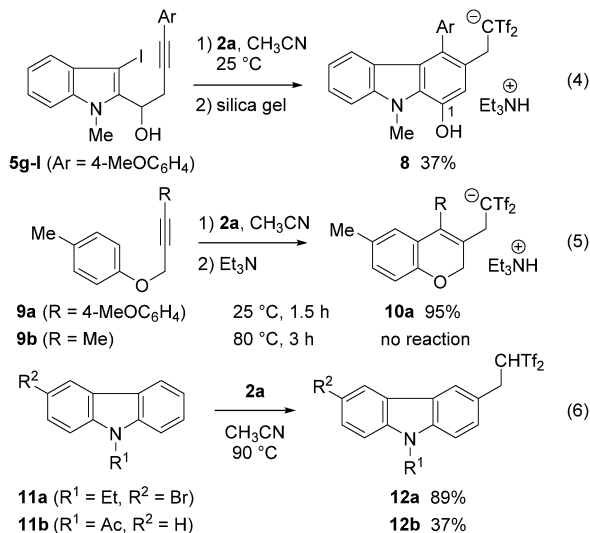
Scheme 1 Reactions of indolyl-3-alkyn-1-ols **5a–c** with **2a**.

which was isolated as the corresponding triethylammonium salt **7b** after column chromatography on silica gel pre-treated by  $\text{Et}_3\text{N}$  for neutralisation.<sup>16</sup> A similar result was observed in the reaction of phenylalkyne **5c**. These results imply that alkyne-selectivity observed in the reaction of **5a** is enhanced by the electron-donating aryl group on the alkyne terminus. Indeed, by applying common Lewis acids such as  $\text{ZnI}_2$  and  $\text{InCl}_3$ , we observed no evidence of the formation of carbazoles from **5c**. The adduct **7c** gave only a complex mixture by heating at 80 °C. On this basis, we conclude that the 3-alkylated products **7** are formed in an irreversible manner and the possible carbazoles **6** did not generate from them.

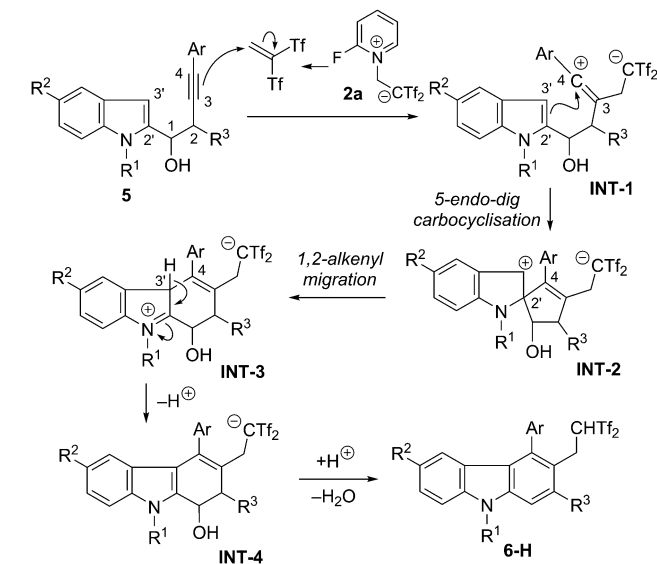
The scope of the bis(triflyl)ethylation/benzannulation reaction was studied by using a series of indolyl-3-alkyn-1-ols **5** (Scheme 2). The reaction was applicable to 5-methylindoles **5d** and **5e** bearing electron-rich aryl groups including 2,4-dimethoxyphenyl and 2-thienyl groups on the alkyne terminus to give carbazoles **6d** and **6e** in moderate to good yields. 5-Unsubstituted indoles **5f–h** and 5-methoxyindoles **5i** and **5j** were successfully converted to the desired carbazoles **6f–j**. Likewise, 5-chloroindoles **5k** and **5l** reacted with  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  to give carbazoles **6k** and **6l**, respectively. Taking into account the low reactivity of the halogenated carbazoles in the direct aromatic electrophilic substitution ( $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ ) reaction with *in situ*-generated  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  (*vide infra*), the present results show some synthetic advantages. The reactions of 2-methylbut-3-yn-1-ol **5m** and *N*-Boc indole **5n** also worked well to give carbazoles **6m** and **6n**, respectively. As shown in eqn (4), the reaction of iodindole **5g–I** with **2a** gave 1-hydroxycarbazole **8**. These examples suggest that the present reaction is potent for a regio-controlled synthesis of highly substituted carbazoles. The cyclisation methodology initiated by highly electrophilic  $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$  is not limited to carbazole formation. For example, the reaction of propargyl ether **9a** with **2a** produced 2*H*-chromene **10a** in 95% yield (eqn (5)).

Scheme 2 Catalyst-free reaction of indolyl-3-alkyn-1-ols **5d-n** with **2a**.

Unfortunately, dialkyl alkyne **9b** was significantly less reactive and its consumption was not observed even under heating conditions.



The Tf<sub>2</sub>CH-type superacidic molecules behave as carbon acids with unique catalytic activity.<sup>18,19</sup> In the synthetic context,<sup>5</sup> direct S<sub>E</sub>Ar reaction of simple carbazoles with Tf<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> would be attractive to obtain the carbazole-based acids.<sup>20</sup> However, the reactions involving electron-deficient carbazoles **11a** and **11b** required heating conditions to form the products **12a** and **12b** (eqn (6); also, see ESI†).



Scheme 3 Mechanistic explanation.

A plausible reaction pathway for carbazoles **6-H** is shown in Scheme 3. First, the alkyne moiety of indolyl-3-alkyn-1-ols **5** traps Tf<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> generated from reagent **2a** to produce the zwitterionic vinyl-type carbocation **INT-1**. This initial addition is followed by a 5-endo-dig carbocyclisation through nucleophilic attack of the C2' atom of the indole nucleus on the cationic C4 atom to give spirocyclic indolinium species **INT-2**.<sup>21</sup> Next, a fused tricyclic intermediate **INT-3** arises through 1,2-alkenyl migration in the spirocyclic nucleus of **INT-2**. Further aromatisation including deprotonation of **INT-3** and dehydration of **INT-4** should generate **6-H**.

This reaction pathway including 5-endo-dig cyclisation followed by ring-expansion is supported by a DFT simulation [PCM(CH<sub>3</sub>CN)-M06-2X/6-31+G(d) level of theory] of a model molecule **13**, where the hydroxyl group of substrate **5g** is replaced by a hydrogen atom (Fig. 2). For all optimised geometries, frequency calculations were conducted. The calculated Gibbs energy difference at 298 K ( $\Delta G_{298}$ ) for the initial electrophilic attack of Tf<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> on the alkyne C3 atom of **13** is only 16.3 kcal mol<sup>-1</sup>, when the initial state is used as a reference (Fig. 2). A vinyl-type carbocation **INT-1'** corresponding to **INT-1** shown in Scheme 3 was found as a local minimum species. The transition state geometry of the 5-endo-dig cyclisation (**TS2**) is very close to **INT-1'**, and the activation barrier to give **INT-2'** is 1.9 kcal mol<sup>-1</sup> (from **INT-1'**). In **INT-1'**, the C4-C2' distance (275.1 pm) is obviously shorter than the C4-C3' distance (320.7 pm). The low activation barrier and the geometric similarity between **INT-1'** and **TS2** support that the 5-endo-dig path rather than the 6-endo-dig path is kinetically favourable. In addition, the (2+2) cycloaddition path requires a much higher activation energy (6.3 kcal mol<sup>-1</sup> from **INT-1'**; see, ESI†). The following ring-expansion reaction (**TS3**) to give **INT-3'** is highly exothermic and requires a small activation energy (7.0 kcal mol<sup>-1</sup> from **INT-2'**). For each step on this pathway, the simulation well agrees with the fact that the reaction proceeds under really mild conditions.

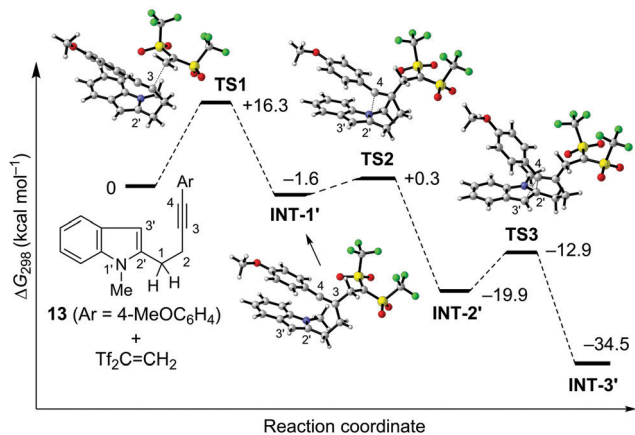


Fig. 2 Reaction profile of the bis(triflyl)ethylation/benzannulation reaction.

In conclusion, we successfully developed a sequential bis(triflyl)ethylation/benzannulation reaction to produce bis(triflyl)ethylated carbazoles from indolyl-3-alkyn-1-ols. This molecular transformation is triggered by a regioselective electrophilic attack of  $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$ , which is generated from the 2-fluoropyridinium salt **2a** in an *in situ* manner, on the alkyne moiety of the substrates. In vinyl-type carbocations thus generated, a ring-closing reaction between the cationic carbon atom and indole C2' atom predominantly takes place. This event clearly shows the chemically inert properties of  $[\text{TF}_2\text{CR}]^-$  in the chemical reaction.

Financial support for this work by AEI (MICIU) and FEDER (Project PGC2018-095025-B-I00) and KAKENHI (17K08224) is gratefully acknowledged. I. M. thanks MINECO for a predoctoral contract. We are grateful to M. Moyano for preliminary studies, Dr M. P. Ruiz and Dr C. Lázaro-Milla for helpful discussions, and Prof. B. Alcaide for continued support.

## Conflicts of interest

There are no conflicts of interest to declare.

## Notes and references

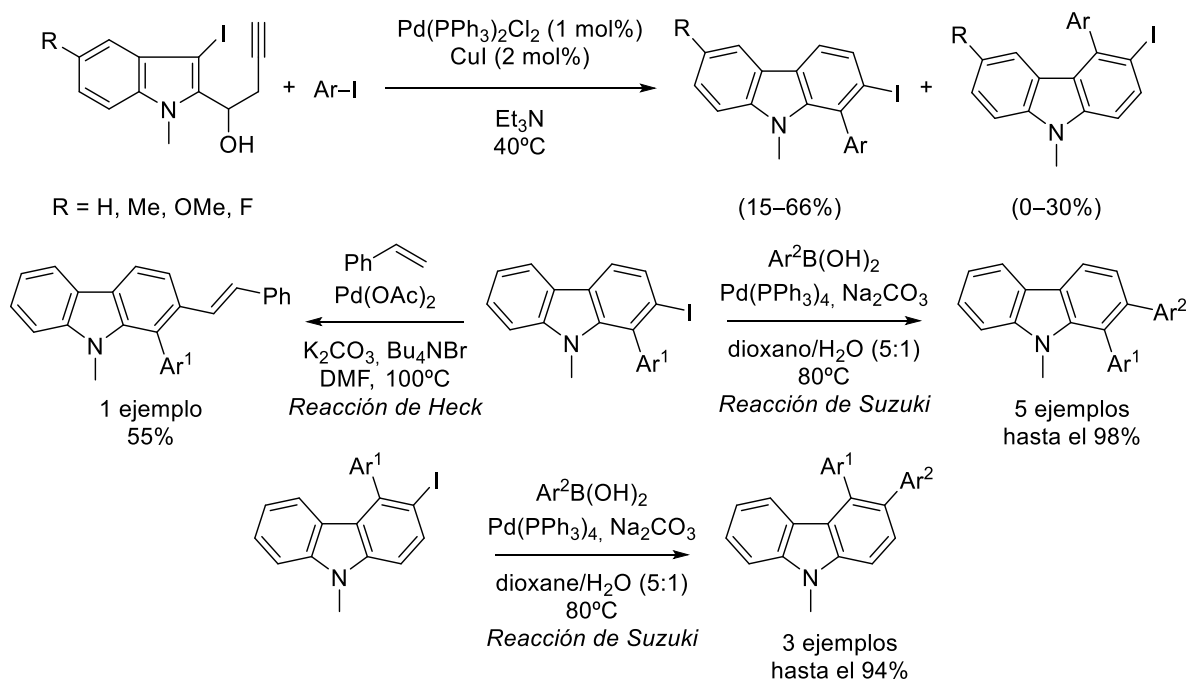
- (a) W. Schlenk and J. Holtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1916, **49**, 603; (b) S. Harder, *Chem. – Eur. J.*, 2002, **8**, 3229; (c) M. M. Olmstead and P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 2174.
- (a) E. Le Goff and R. B. LaCount, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 1354; (b) S. Matsumura and S. Seto, *Chem. Pharm. Bull.*, 1963, **11**, 126; (c) R. Kuhn and D. Rewicki, *Angew. Chem.*, 1967, **79**, 648; (d) K. Okamoto, T. Kitagawa, K. Takeuchi, K. Komatsu and K. Takahashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 173; (e) C. D. Gheewala, M. A. Radtke, J. Hui, A. B. Hon and T. H. Lambert, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 4227.
- (a) W. B. Farnham, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 1633; (b) W. B. Farnham, D. A. Dixon and J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 2607.
- (a) A. Hasegawa, T. Ishikawa, K. Ishihara and H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2005, **78**, 1401; (b) D. Höfler, R. Goddard, J. B. Lingnau, N. Nöthling and B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 8326; (c) L. Turowsky and K. Seppelt, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 2135.
- For a review, see: H. Yanai and T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.*, 2015, **174**, 108.
- H. Yanai, T. Yoshino, M. Fujita, H. Fukaya, A. Kotani, F. Kusu and T. Taguchi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 1560.
- (a) H. Yanai, Y. Takahashi, H. Fukaya, Y. Dobashi and T. Matsumoto, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 10091; (b) H. Yanai, R. Takahashi, Y. Takahashi, A. Kotani, H. Hakamata and T. Matsumoto, *Chem. – Eur. J.*, 2017, **23**, 8203.
- H. Yanai, P. Almendros, S. Takahashi, C. Lázaro-Milla, B. Alcaide and T. Matsumoto, *Chem. – Asian J.*, 2018, **13**, 1956.
- H. Yanai, T. Suzuki, F. Kleemiss, H. Fukaya, Y. Dobashi, L. A. Malaspina, S. Grabowsky and T. Matsumoto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 8839.
- (a) J. D. Roberts, R. L. Webb and E. A. McElhill, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 408; (b) O. Exner and S. Böhm, *New J. Chem.*, 2008, **32**, 1449; (c) G. Raabe, H.-J. Gais and J. Fleischhauer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 4622.
- (a) B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández and C. Lázaro-Milla, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 3395; (b) B. Alcaide, P. Almendros and C. Lázaro-Milla, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 8998; (c) B. Alcaide, P. Almendros and C. Lázaro-Milla, *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**, 2630.
- B. Alcaide, P. Almendros and C. Lázaro-Milla, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 6992.
- (a) H. Yanai, M. Fujita and T. Taguchi, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 7245; (b) H. Yanai, H. Ogura, H. Fukaya, A. Kotani, F. Kusu and T. Taguchi, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 11747.
- For selected reviews, see: (a) M. Li, *Chem. – Eur. J.*, 2019, **25**, 1142; (b) X. Zhang and S. Ma, *Isr. J. Chem.*, 2018, **58**, 608; (c) G. Sathiyam, E. K. T. Sivakumar, R. Ganesamoorthy, R. Thangamuthu and P. Sakhivel, *Tetrahedron Lett.*, 2016, **57**, 243; (d) A. W. Schmidt, K. R. Reddy and H.-J. Knölker, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 3193; (e) J. Roy, A. K. Jana and D. Mal, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 6099; (f) H. J. Jiang, J. Sun and J. L. Zhang, *Curr. Org. Chem.*, 2012, **16**, 2014; (g) J. Li and A. G. Grimdsdale, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 2399; (h) T. Janosik, N. Wahlstrom and J. Bergman, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 9159; (i) H.-J. Knölker and K. R. Reddy, *Chemistry and Biology of Carbazole Alkaloids*, in *The Alkaloids*, ed. G. A. Cordell, Academic Press, Amsterdam, 2008, vol. 65, pp. 1–430.
- (a) Y. Qiu, W. Kong, C. Fu and S. Ma, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 6198; (b) A. S. K. Hashmi, W. Yang and F. Rominger, *Chem. – Eur. J.*, 2012, **18**, 6576; (c) Y. Qiu, J. Zhou, C. Fu and S. Ma, *Chem. – Eur. J.*, 2014, **20**, 14589; (d) J. Zhou, Y. Qiu, J. Li, C. Fu, X. Zhang and S. Ma, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 4722.
- The most carbon acids were purified by column chromatography on acidic or  $\text{Et}_3\text{N}$ -pretreated silica gel. Therefore, chemical yields refer to the weight of isolated salts (see, ESI $\ddagger$ ).
- L. L. Barber Jr and R. J. Koshar, *US Pat.*, 3962342, 1976.
- (a) T. Akiyama and K. Mori, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 9277; (b) C. H. Cheon and H. Yamamoto, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 3043.
- For selected examples, see: (a) K. Ishihara, A. Hasegawa and H. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 4077; (b) A. Hasegawa, Y. Naganawa, M. Fushimi, K. Ishihara and H. Yamamoto, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 3175; (c) A. Takahashi, H. Yanai and T. Taguchi, *Chem. Commun.*, 2008, 2385; (d) H. Yanai, O. Kobayashi, K. Takada, T. Isono, T. Satoh and T. Matsumoto, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 3280; (e) T. Gatzemeier, M. van Gemmeren, Y. Xie, D. Höfler, M. Leutzsch and B. List, *Science*, 2016, **351**, 949; (f) D. Höfler, M. van Gemmeren, P. Wedemann, K. Kaupmees, I. Leito, M. Leutzsch, J. B. Lingnau and B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2017, **56**, 1411.
- P. Almendros, H. Yanai, S. Hoshikawa, C. Aragoncillo, C. Lázaro-Milla, M. Toledano-Pinedo, T. Matsumoto and B. Alcaide, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 3163.
- A related spirocyclic intermediate has been recently proposed on the gold-catalysed synthesis of carbazoles: B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, E. Busto, C. G. López-Calixto, M. Liras, V. A. de la Peña O'Shea, A. García-Sánchez and H. V. Stone, *Chem. – Eur. J.*, 2018, **24**, 7620.

### IV. 3. Resumen: *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1449

En el artículo científico que se expone a continuación se describe la novedosa síntesis de 2-yodo-1-aryl-9*H*-carbazoles utilizando como materiales de partida 3-yodo-indoles.

Esta reacción se describe a través de una serie de procesos catalizados por paladio, que implican una arilación, seguida de una carbociclación y una migración del átomo de yodo. Con esta transformación se demuestra la posibilidad de utilizar la catálisis de paladio para otros procesos además de la reacción clásica de Sonogashira. Por otra parte, la ventaja que presenta esta transformación es la obtención de los yodo carbazoles con una selectividad distinta a la observada previamente con la catálisis de oro.

Además, una ventaja añadida de este proceso es la permanencia del átomo de yodo en el producto final, con lo cual se pueden llevar a cabo funcionalizaciones posteriores en los carbazoles, como reacciones de acoplamiento C–C de Suzuki y de Heck (Esquema IV.2).



**Esquema IV.2**



# Palladium-Catalyzed Hydroarylation of Homopropargyl Iodoindoles with Concurrent Alkyl and Iodonium Migrations

Irene Martín,<sup>a</sup> Cristina Aragoncillo,<sup>b,\*</sup> and Pedro Almendros<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química Orgánica General, IQOG, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain  
E-mail: palmendros@iqog.csic.es

<sup>b</sup> Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain  
E-mail: caragoncillo@quim.ucm.es

Manuscript received: October 15, 2020; Revised manuscript received: January 5, 2021;  
Version of record online: January 29, 2021



Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.202001267>

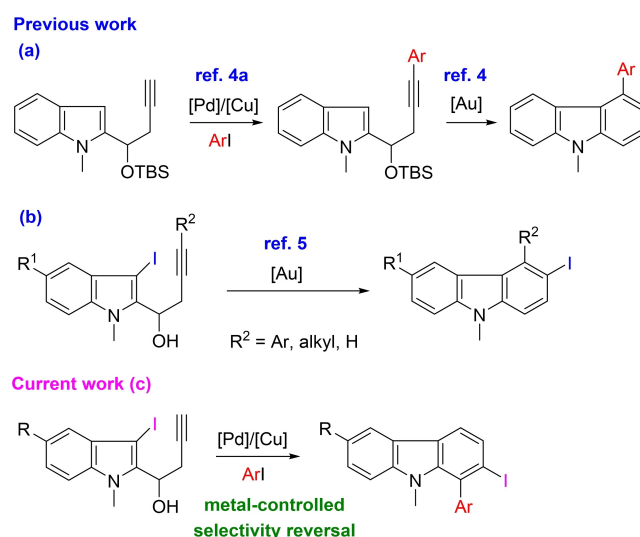
**Abstract:** A selective palladium-catalyzed C(*sp*) arylation/carbocyclization/iodonium migration reaction sequence has been accomplished. Novel 2-iodo-1-aryl-9*H*-carbazoles are now easily available. As this result is contrary to the selectivity observed using gold catalysis, the formation of 2-iodocarbazoles is noticeable, suggesting a metal-controlled cyclization through chemo- and regioselective 1,2-alkyl migration and 1,4-iodonium migration.

**Keywords:** carbazole; cyclization; homogeneous catalysis; iodonium migration; palladium

The carbazole core is a fundamental type of nucleus due to the widespread occurrence of this heterocycle in bioactive compounds, advanced materials, and natural products.<sup>[1]</sup> Because of the relevance of this framework, there is still a demand for the development of straightforward and efficient synthesis of the functionalized carbazole motif.

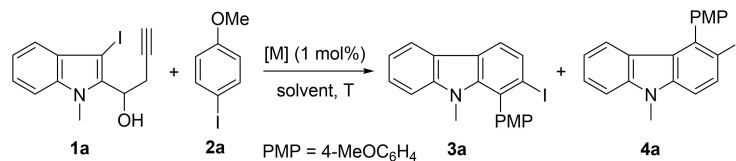
On the other hand, haloalkenes and haloarenes are widely used in metal-catalyzed cross-coupling reactions.<sup>[2]</sup> However, the halogenated functionality is normally expelled, which diminished the synthetic utility of the obtained products. To surpass this limitation, the reintegration of the halogen atom into the target molecule has evolved into a challenging yet interesting issue.<sup>[3]</sup> Hashmi et al. have described the preparation of disubstituted alkynes from terminal (indol-2-yl)butynols under Sonogashira conditions and its gold-catalyzed cyclization (Scheme 1a).<sup>[4a]</sup> In the same year Ma reported the synthesis of carbazoles via Au(III)-catalyzed cyclization of 1-(indol-2-yl)-3-alkyn-1-ols,<sup>[4b]</sup> while we have recently described the gold-

catalyzed intramolecular 1,3-iodine transfer reaction in (3-iodoindol-2-yl)butynols for the synthesis of polyfunctionalized carbazoles (Scheme 1b).<sup>[5]</sup> Taking into account that the above iodine migration as well as the direct iodination of the carbazole nucleus occurred at the C3 position,<sup>[6]</sup> the discovery of new protocols for the controlled preparation of iodinated carbazoles at different positions is challenging. Despite the significant progress attained in this area, the reported protocols suffer from drawbacks such as the necessity of preparation of sophisticated precursors. Our aim was the adoption of Pd-catalytic conditions in a tandem Sonogashira-carbocyclization process for the straightforward preparation of iodocarbazoles in a more



**Scheme 1.** Previous studies and current design for the metal-catalyzed hydroarylation reactions of C2-alkyne-tethered iodoindoles.

**Table 1.** Reaction of 1-(3-iodoindol-2-yl)but-3-yn-1-ol **1a** with iodoarene **2a** under modified metal-catalyzed conditions.

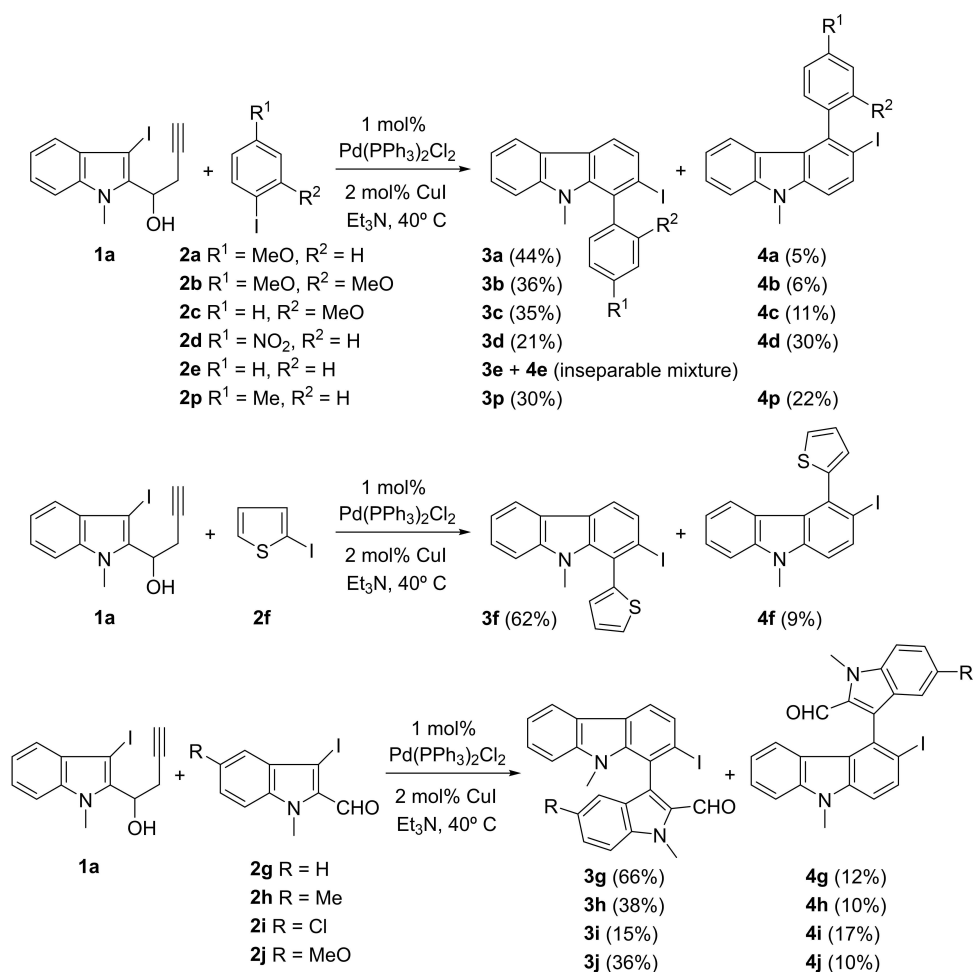


entry	catalyst	base	solvent	T (°C)	time (h) <sup>[a]</sup>	yield (%) <sup>[b]</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ethanol	80	1.5	<b>3a</b> (0)/ <b>4a</b> (0)
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DABCO	acetonitrile	40	2	<b>3a</b> (12)/ <b>4a</b> (8)
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> /CuI	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>3</sub> N	40	2	<b>3a</b> (15)/ <b>4a</b> (2)
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CuI	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>3</sub> N	40	2	<b>3a</b> (44)/ <b>4a</b> (5)
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CuI	DABCO	acetonitrile	40	2	<b>3a</b> (35)/ <b>4a</b> (3)
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CuI	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	2	<b>3a</b> (21)/ <b>4a</b> (2)
7	CuI	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>3</sub> N	40	2	<b>3a</b> (0)/ <b>4a</b> (0)
8	NiI <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> /Mn	–	toluene	80	2	<b>3a</b> (5)/ <b>4a</b> (1) <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup> Reaction progress was followed by TLC.

<sup>[b]</sup> Yield of pure, isolated product with correct analytical and spectral data.

<sup>[c]</sup> 40% of non-iodinated **1a** was recovered.



**Scheme 2.** Controlled preparation of iodocarbazoles **3a–j, p** under palladium catalyzed conditions.

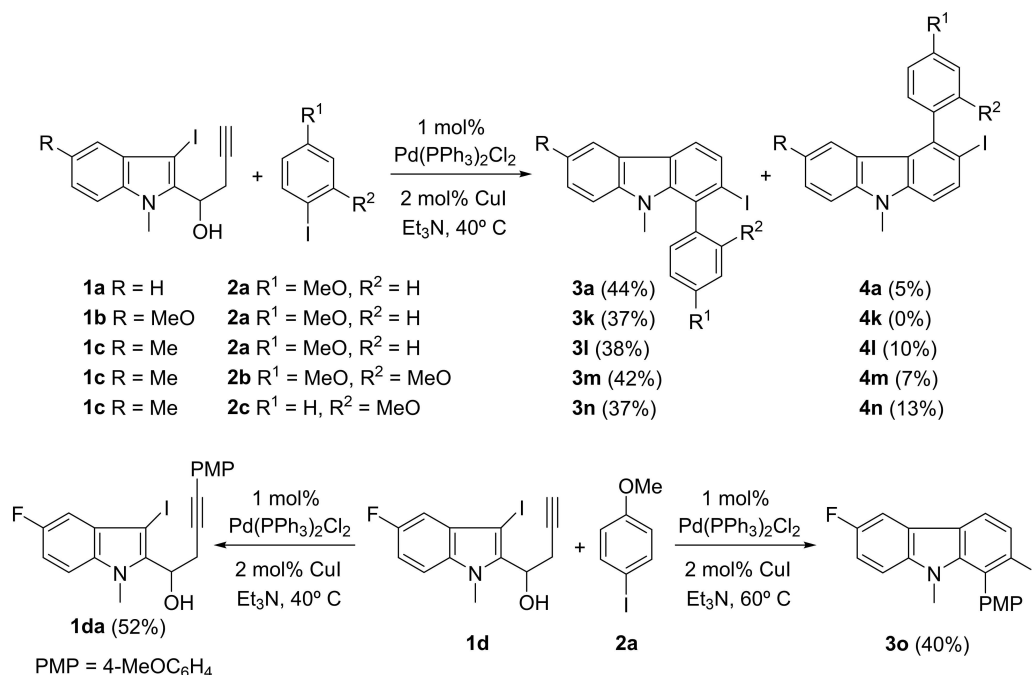
efficient manner. Herein, we report an unprecedented palladium-catalyzed synthesis of 2-iodo-1-aryl-9*H*-carbazoles coupled to a selectivity switch in comparison with gold catalysis<sup>[7]</sup> (Scheme 1c).

Initially, the reaction between 1-(3-iodo-1-methyl-1*H*-indol-2-yl)but-3-yn-1-ol **1a** and 1-iodo-4-methoxybenzene **2a** was evaluated. To our satisfaction, when the process was catalyzed by a palladium complex, the 1-aryl-2-iodo-9*H*-carbazole **3a** was obtained as the dominating product (Table 1). Worthy of note, carbazole **3a** is an unanticipated product which should arise from a Sonogashira/skeletal reorganization sequence. The formation of **3a** contrasts with the previously reported gold-catalyzed sequence<sup>[5]</sup> and is a nice example of diverting selectivity through the judicious election of metal catalyst. Taking into account the role of bases and ligands in Pd-catalyzed reactions, the optimizations of the reaction conditions was performed by the use of different palladium-based salts, bases, and solvents. The experiments in Table 1 disclosed that Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as the palladium source and CuI as co-catalyst led to the best result, and carbazole **3a** was achieved in 44% yield (Table 1, entry 4). Control experiments revealed that the cross-coupling/carbocyclization/rearrangement/iodine migration sequence was not detected in the absence of the palladium complex (Table 1, entry 7). The copper co-catalyst is necessary for the reaction to proceed because in the absence of the copper salt little or none carbazole product was obtained. Organic bases such as Et<sub>3</sub>N and DABCO performed better than inorganic bases (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Solvent screening showed

that the use of Et<sub>3</sub>N both as base as well as solvent was very effective. Nickel salts provided a poor outcome (Table 1, entry 8). 1-Iodo-4-methoxybenzene **2a** could be substituted by 1-bromo-4-methoxybenzene, but carbazole **3a** was obtained with a diminished yield.

Next, the electronic effects imparted by the presence of different substituents at the iodoarene were evaluated using iodoalkynol **1a** as the model substrate. From results in Scheme 2, it became evident that the electronic nature of the iodoarene partner could modulate the selectivity outcome. The presence of electron-donating substituents such as methoxy on the benzene ring have a marked directing effect of the formed iodicarbazole products, with the main product being the 1-aryl-2-iodo-9*H*-carbazole **3** isomer. When iodoarenes **2** bearing an electron-withdrawing substituent such as nitro on the benzene ring were used, the selectivity was reverted in favor of the 4-aryl-3-iodo-9*H*-carbazole counterpart **4**. Afterwards, the generality of this cross-coupling/skeletal reorganization sequence was studied using heteroaryl iodides such as 2-iodothiophene and 3-iodo-1*H*-indole-2-carbaldehydes. When the optimized reaction conditions were applied to these heteroaryl iodides and iodoalkynol **1a**, chromatographically separable mixtures of carbazoles **3** and **4** were obtained. In case whereas the competing reaction could not be fully suppressed, the practical application of this method in organic synthesis was obvious because both isomeric carbazoles could be easily separated by bench column chromatography.

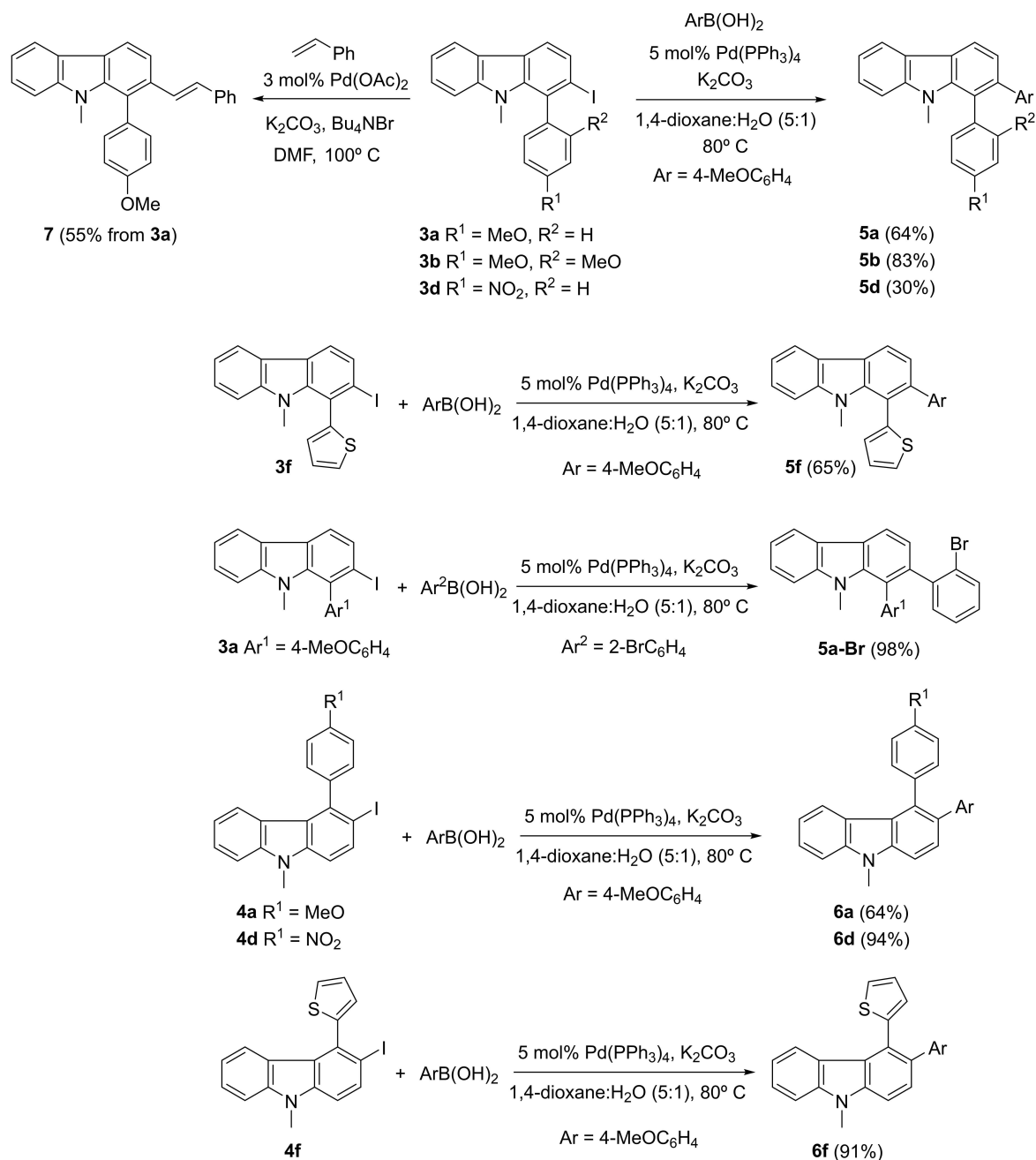
Next, the scope of the above transformation was assessed through the reaction between substituted



**Scheme 3.** Controlled preparation of iodocarbazoles **3k–o** under palladium-catalyzed conditions.

indoles **1** and iodoarenes **2** (Scheme 3). Employing the optimized conditions, the preparation of various iodocarbazole derivatives was accomplished starting from 1-(3-iodo-1*H*-indol-2-yl)but-3-yn-1-ols **1b–d** bearing substitution at the benzene ring of the indole nucleus. The cross-coupling/skeletal reorganization sequence was amenable to the presence of neutral or electron-rich benzenoid rings at the indole framework such as in precursors **1a–c**. However, but-3-yn-1-ol **1d** with a fluorine atom at the indole moiety did react under our conditions to afford the classical Sonoga-

shira product **1da** rather than the challenging cross-coupling/carbocyclization/rearrangement/iodine migration adduct. Fortunately, by forcing conditions (heating at 60 °C), iodocarbazole **3o** could be obtained (Scheme 3). Oxidative addition of the indole C–I bond does not occur. Complete conversion was observed, but some dimerization of the starting alkynols **1** was detected (Glaser coupling), which may be responsible for the moderate isolated yields of carbazoles **3** and **4**. An alternative procedure for the formation of 1-aryl-2-iodocarbazoles which takes advantage of the iodocyc-



**Scheme 4.** Synthesis of 1,2(3,4)-diaryl-9*H*-carbazoles **5**, **6** and 1-aryl-2-styrylcarbazole **7** under Suzuki or Heck reaction conditions.

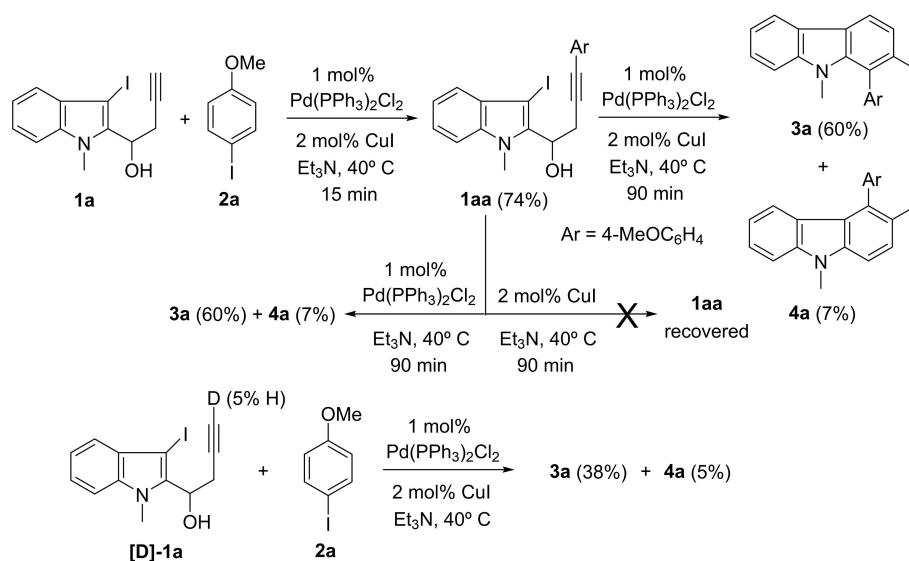
lization reaction between 1-(indol-2-yl)but-3-yn-1-ols and electrophilic iodinated reagents has previously been reported.<sup>[8]</sup> By contrast with our protocol, Liang's group starts from non-iodinated precursors and the iodination arises from an external reagent.

Taking into account the interesting reactivity of homopropargyl iodoindoles while preserving the synthetically valuable iodo functionality in the final carbazole products, we decided to take advantage of iodofunctionalized adducts **3** and **4** for further transformations through Suzuki reaction. Thus, the coupling reaction of selected iodocarbazoles **3 a, b, d,** and **4 a, d, f** with (4-methoxyphenyl)boronic acid was performed. As shown in Scheme 4, the corresponding 1,2-diaryl- or 3,4-diaryl-carbazoles **5** and **6** which cannot be easily prepared by alternative synthetic routes, were smoothly obtained in fair yields. Heck reaction between iodocarbazole **3 a** and styrene was also successfully accomplished resulting in 1-aryl-2-styryl-carbazole **7**.

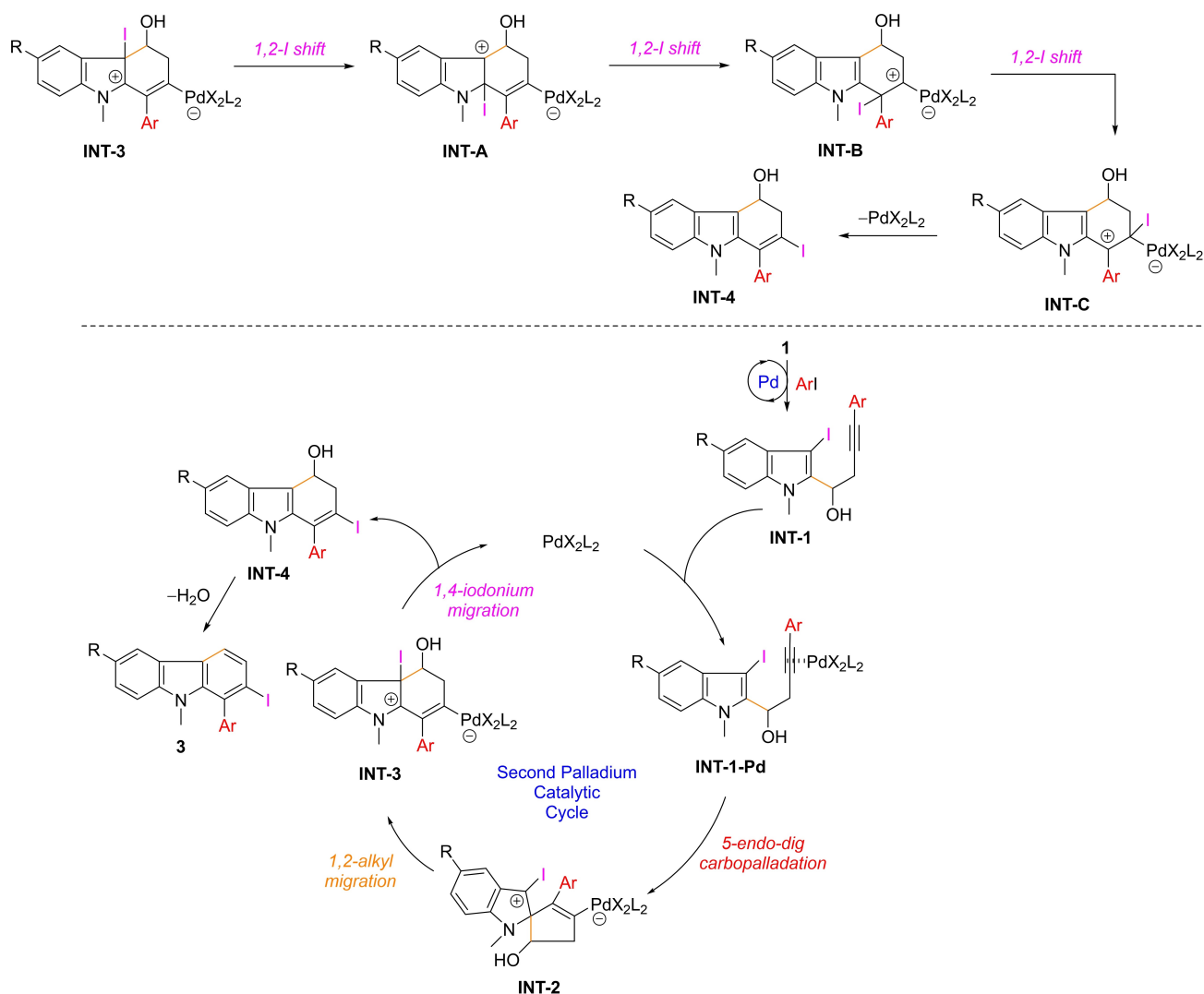
Bearing in mind the isolation of homopropargylic alcohol **1 da**, we decided to study the possible isolation of Sonogashira products as putative intermediates for the iodocarbazole formation. Indeed, under otherwise identical reaction conditions for the formation of iodocarbazoles **3** and **4** but after a short reaction time (15 min), the coupling between iodoalkynol **1 a** and iodoarene **2 a** yielded the corresponding Sonogashira adduct **1 aa** (Scheme 5). We presumed that adducts of type Sonogashira could be transformed into iodocarbazoles. As expected, a further exposure of compound **1 aa** to the palladium-catalyzed conditions generated iodocarbazoles **3 a** and **4 a** in 60% and 7% yields, respectively (Scheme 5). Consequently, it should be concluded that alkynes substituted at the terminal end

are intermediates for the generation of iodocarbazoles. An additional control experiment which consisted of the metal-catalyzed reaction of **1 aa** in the absence of Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> resulted in no formation of the carbazole products, whereas the absence of CuI did not affect the reaction, thus disfavoring the Cu-activation scenario in this step (Scheme 5). Unsurprisingly, the reaction of the deuterium-labeled alkyne [**D**]-**1 a** with iodoarene **2 a** under optimized conditions resulted in the formation of non-deuterated iodocarbazoles **3 a** and **4 a** (Scheme 5).

A conceivable justification that explains the construction of 2-iodocarbazoles **3** is depicted in Scheme 6. Sonogashira adducts **INT-1** should initially be formed under palladium catalysis from (3-iodoindol-2-yl)butynols **1** and iodoarenes **2**. Thus, the first catalytic cycle is completed. Iodoarenes **2** are selectively cross-coupled with alkynols **1**, but there is no homo-coupling of the alkyne moiety in **1** with the heteroaryl iodide of a second molecule of **1** probably because of the steric hindrance imparted by the butynol side chain in (3-iodoindol-2-yl)butynols **1**. Next, coordination of the palladium salt to the alkyne moiety brings about palladium complex **INT-1-Pd**, which provokes further spirocyclization through 5-endo-dig-carbopalladation by nucleophilic attack of the C2 indole carbon atom. Based on recent DFT studies on related systems which support that the 5-endo-dig path rather than the 6-endo-dig path is kinetically favorable<sup>[9]</sup> we proposed a 5-endo-dig carbopalladation with the C2 (less nucleophilic position of indole) rather than attack from the 3-position of the indole ring to give 6-endo-dig carbopalladation.<sup>[10]</sup> The so-formed pallada-spirocyclopentene intermediate **INT-2** suffers a chemo- and regioselective 1,2-alkyl migration to



Scheme 5. Control experiments.



**Scheme 6.** Feasible pathway for the palladium-catalyzed preparation of 2-iodocarbazoles **3** from yodoindoles **1**.

generate iodotetrahydrocarbazolium species **INT-3**. Consecutive 1,4-iodonium migration provided 2-iodo-1-aryl-4,9-dihydro-3*H*-carbazol-4-ols **INT-4** along with the regeneration of the palladium catalyst in the second catalytic cycle. The direct 1,4-iodonium migration did not probably occur and it may be better described as a formal 1,4-iodonium migration composed of several consecutive 1,2 shifts, which are thermally allowed and would ultimately result in a formal 1,4-I migration. After dehydration, intermediates **INT-4** afforded aromatic 2-iodocarbazole derivatives **3**. The C–I bond within the product may be formed by reductive elimination; however taking into account the previous report on the gold-catalyzed synthesis of iodocarbazoles in which this step is not feasible,<sup>[5]</sup> we believe that iodine transfer may be operative. The C–I bond within the product may also be formed by initial iodonium lost during the aromatization process and further C–Pd bond cleavage, but a

related iodine transfer is being supported by DFT in a previous report.<sup>[5]</sup> We feel that there are not two independent mechanisms (*5-endo-dig* cyclization for isomer **3** versus *6-endo-dig* cyclization for isomer **4**) simultaneously operating; we rather think that the mixture of products **3** and **4** arises from competitive 1,2-migrations (alkyl versus alkenyl), and the formation of **INT-3** is favored by electron-donating aryl groups.

In summary, a novel approach to build 2-iodo-1-aryl-9*H*-carbazoles through a convenient Pd-catalyzed C(*sp*)–H arylation/carbocyclization/iodonium migration domino reaction has been developed. This protocol reveals that palladium not only can conduct the Sonogashira reaction on terminal (indol-2-yl)butynols but also provides distinct selectivity compared with gold. This sequence is complementary to the Au-catalyzed process, as we possess now a divergent strategy to form each isomer of the carbazole products,

namely 2-iodo-1-aryl-9*H*-carbazoles and 3-iodo-4-aryl-9*H*-carbazoles,<sup>[11]</sup> with high selectivity. The formation of these iodocarbazoles is also of interest because the aryl iodide moiety of the so-obtained iodocarbazoles can be further functionalized via Suzuki cross-coupling.

## Experimental Section

### Typical Procedure for the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-(3-iodo-1-methyl-1*H*-indol-2-yl)but-3-yn-1-ols; Synthesis of 2-iodo-1-aryl-9*H*-carbazoles **3a/4a**.

A solution of alkynol **1** (50 mg, 0.154 mmol) in Et<sub>3</sub>N (0.22 mL, 1.54 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 4-iodoanisole (40 mg, 0.169 mmol), CuI (0.6 mg, 0.00308 mmol) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1 mg, 0.00154 mmol) in Et<sub>3</sub>N (0.39 mL, 2.8 mmol) at room temperature. Then, the reaction was heated at 40 °C after disappearance of the starting material (TLC). The mixture was washed with NH<sub>4</sub>Cl (3 × 20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). The organic extract was washed with brine (2 × 15 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated under reduced pressure. A mixture of two carbazoles in a ratio (90:10) was obtained. After chromatography of the residue using *n*-hexane/ethyl acetate (9:1) as eluent, a less polar compound **3a** (28 mg, 44%) and a more polar compound **4a** (3 mg, 5%) were obtained.

**Iodocarbazole 3a.** Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ: 8.10 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H Ar), 7.79 (2H, s, H Ar), 7.49 (1H, ddd, *J*=8.3, 7.2, 1.1 Hz, H Ar), 7.32–7.23 (4H, m + AA'XX', H Ar + 2 CH Ar PMP), 7.06–7.03 (2H, AA'XX', 2 CH Ar PMP), 3.93 (3H, s, O–CH<sub>3</sub>), 3.19 (3H, s, N–CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ: 159.5 (C Ar), 141.5 (C Ar), 139.0 (C Ar), 134.9 (C Ar), 131.9 (2 × CH Ar), 129.3 (C Ar), 129.2 (CH Ar), 126.3 (CH Ar), 123.6 (C Ar), 122.1 (C Ar), 120.6 (CH Ar), 120.0 (CH Ar), 119.4 (CH Ar), 113.5 (2 × CAr), 108.9 (CH Ar), 100.2 (C Ar), 55.3 (O–CH<sub>3</sub>), 32.0 (N–CH<sub>3</sub>); IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): ν 2926 (Ar, C–H), 2853 (O–CH<sub>3</sub>), 1512 (Ar), 1245 (Ar); HRMS (ES): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>INO [*M*+H]<sup>+</sup>: 414.03493; found: 414.03413.

**Iodocarbazole 4a.** Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ: 7.98 (1H, d, *J*=8.5 Hz, HAr), 7.42–7.39 (1H, m, HAr), 7.37 (1H, d, *J*=8.1 Hz, HAr), 7.28–7.27 (2H, AA'XX', 2 CHArPMP), 7.18 (1H, d, *J*=8.6 Hz, HAr), 7.12–7.11 (2H, AA'XX', 2 CH Ar PMP), 6.95 (1H, ddd, *J*=8.1, 6.5, 1.7 Hz, HAr), 6.78 (1H, d, *J*=8.0 Hz, HAr), 3.96 (3H, s, O–CH<sub>3</sub>), 3.87 (3H, s, N–CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ: 159.3 (CAr), 140.9 (CAr), 140.8 (CAr), 140.7 (CAr), 135.0 (CHAr), 130.4 (2 × CHAr), 126.0 (CHAr), 122.8 (CAr), 122.4 (CHAr), 122.2 (CAr), 119.1 (CHAr), 114.1 (2 × CHAr), 109.4 (CHAr), 108.2 (CHAr), 89.3 (CAr), 55.3 (O–CH<sub>3</sub>), 29.2 (N–CH<sub>3</sub>); IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): ν: 2924 (Ar, C–H), 2853 (O–CH<sub>3</sub>), 1243 (Ar).

Supporting Information Available: Experimental procedures, characterization data of new compounds, and copies of NMR spectra.

## Acknowledgements

*Acknowledgment.* This work was supported in part by AEI (MICIU) and FEDER (Project PGC2018-095025-B-I00). I. M. thanks MICIU for a predoctoral contract.

## References

- [1] For reviews, see: a) T.-Y. Shang, L.-H. Lu, Z. Cao, Y. Liu, W.-M. He, B. Yu, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 5408–5419; b) A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193–3328; c) H. J. Jiang, J. Sun, J. L. Zhang, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2014–2025; d) J. Roy, A. K. Jana, D. Mal, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6099–6121; e) J. Li, A. G. Grimsdale, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2399–2410; f) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303–4427; g) M. Li, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 1142–1151.
- [2] a) N. Hazari, P. R. Melvin, M. M. Beromi, *Nat. Chem. Rev.* **2017**, *1*, 0025; b) P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649; c) H. Li, C. C. C. J. Seechurn, T. J. Colacot, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1147–1164; d) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250; e) Cross Coupling Reactions in Organic Synthesis (issue 10, themed collection; Ed.: M. Beller): *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4879–5203; f) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [3] a) Z.-M. Zhang, B. Xu, L. Wu, L. Zhou, D. Ji, Y. Liu, Z. Li, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8110–8115; b) A. D. Marchese, F. Lind, A. E. Mahon, H. Yoon, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 5149–5153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5095–5099; c) Y. H. Lee, B. Morandi, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 6510–6515; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6444–6448; d) M. Murai, K. Takai, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6756–6760; e) Y.-L. Sun, X.-B. Wang, F.-N. Sun, Q.-Q. Chen, J. Cao, Z. Xu, L.-W. Xu, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 6819–6823; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6747–6751; f) P. Fernández-Canelas, E. Rubio, J. M. González, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6566–6569; g) H. Yoon, A. D. Marchese, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10950–10954; h) C. M. Le, P. J. C. Menzies, D. A. Petrone, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 256–259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 254–257; i) P. Nösel, V. Müller, S. Mader, S. Moghimi, M. Rudolph, I. Braun, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 500–506; j) P. Morán-Poladura, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3095–3098; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3052–3055; k) S. Mader, L. Molinari, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3910–3913; l) B. M. Monks, S. P. Cook, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14464–14468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14214–14218; m) D. A. Petrone, M. Lischka, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10829–10832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10635–10638; n) P. Nösel, T. Lauterbach, M. Rudolph, F. Rominger,

- A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8634–8641; o) R. D. Grigg, R. Van Hoveln, J. M. Schomaker, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16131–16134; p) S. G. Newman, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1778–1780; For a review on the carbohalo-functionalization reactions of multiple bonds, see: q) D. Bag, S. Mahajan, S. D. Sawant, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3948–3970.
- [4] a) A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6576–6580; b) Y. Qiu, W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6198–6201.
- [5] B. Alcaide, P. Almendros, J. Alonso, E. Busto, I. Fernández, M. P. Ruiz, G. Xiaokaiti, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3417–3421.
- [6] For the iodination of the carbazole nucleus and the importance of halogenated carbazoles as precursors of bioactive compounds and advanced materials, see: a) J. R. Dobscha, H. D. Castillo, Y. Li, R. E. Fadler, R. D. Taylor, A. A. Brown, C. Q. Trainor, S. L. Tait, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17588–17600; b) M. H. Ghom, M. S. Naykode, V. T. Humne, P. D. Lokhande, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1029–1031 and references therein; c) L. Przypis, K. Z. Walczak, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2287–2296 and references therein.
- [7] a) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211; b) D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331–1367.
- [8] J. Wang, H.-T. Zhu, Y.-F. Qiu, Y. Niu, S. Chen, Y.-X. Li, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3186–3189.
- [9] a) B. Cheng, G. Huang, L. Xu, Y. Xia, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4417; b) I. Martín-Mejías, C. Aragoncillo, H. Yanai, S. Hoshikawa, Y. Fujimoto, T. Matsumoto, P. Almendros, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1795.
- [10] Besides, the direct 6-endo-dig carbopalladation could only explain the formation of minor carbazole isomers **4** but not major rearranged isomers **3**.
- [11] 2D NMR spectra and NOE experiments allowed the unequivocal identification of isomeric carbazoles **3** and **4**. It should be noted that the relative <sup>1</sup>H NMR chemical shift of the N-CH<sub>3</sub> protons for the **3** and **4** iodocarbazoles is a useful check of the regiochemistry; for any pair of **3** and **4** isomers, the N-CH<sub>3</sub> hydrogens of 3-iodocarbazoles **4** were approximately 0.4–0.7 ppm downfield of the analogous hydrogens of 2-iodocarbazoles **3**.

## **V. DISCUSIÓN INTEGRADORA**

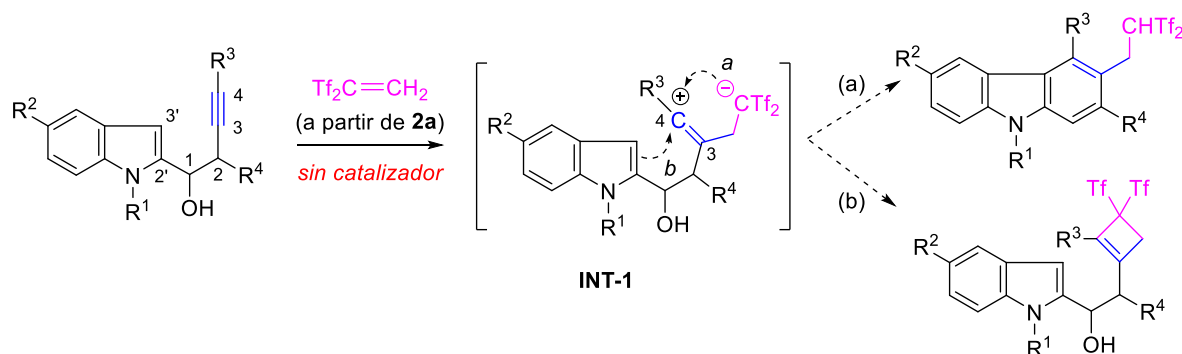


## V. DISCUSIÓN INTEGRADORA

Los carbaniones son moléculas muy reactivas que difícilmente se pueden aislar en forma de sales estables. La deslocalización de la carga negativa por un efecto mesomérico atractor de electrones mejora la estabilidad de estas moléculas. A esto también contribuye la sustitución del átomo de carbono aniónico por uno o varios sustituyentes que contienen flúor. Los carbaniones que poseen en su estructura grupos triflilo son muy interesantes, debido a sus propiedades atractoras de electrones. El grupo de investigación de Yanai sintetizó y estudió las propiedades de varias de estas especies. La estabilidad de estas especies también viene dada por un efecto denominado “hiperconjugación negativa”, debido a la interacción entre un orbital p ocupado del átomo de carbono aniónico y los orbitales s adyacentes del CF<sub>3</sub>.

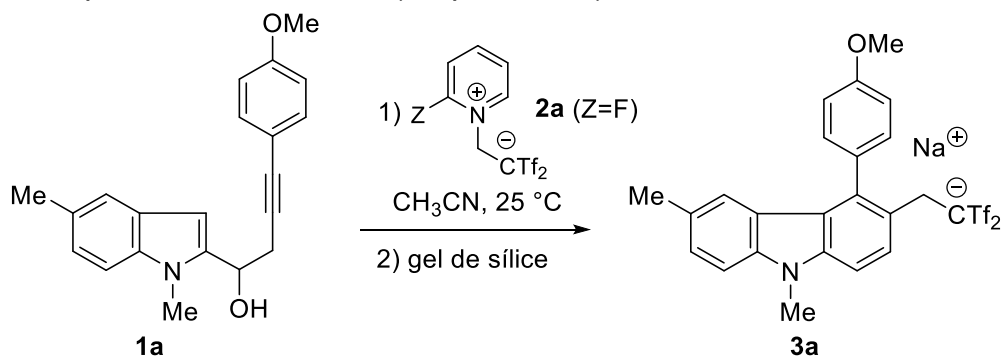
En nuestro grupo de investigación ha sido ampliamente utilizada la sal de 2-fluoropiridinio **2a** desarrollada por Yanai, que genera *in situ* Tf<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>, una molécula fuertemente polarizada. Este compuesto, haciéndolo reaccionar con diversos sistemas insaturados tales como alquinos, azidas o inamidas, da como resultado los productos de cicloadición [2+2] o [3+2] correspondientes, ciclobutenos, triazoles y aminociclobutenos.

Con estos antecedentes, se fijó como primer objetivo para la presente Tesis Doctoral estudiar la reacción entre el zwitterión tipo Koshar y alquiniol indoles diferentemente sustituidos. En un primer momento se contemplaron dos opciones: (a) la formación de un carbazol inducida por un ataque nucleófilo del núcleo del indol a la posición C4 (Esquema V.1a); o (b) la formación de un ciclobuteno mediante la formación de un enlace C–C entre el átomo de carbono aniónico y la posición catiónica C4 (Esquema V.1b).



Esquema V.1

Para comenzar el estudio de la reacción, seleccionamos el alquínil indol **1a** sustituido con un grupo *p*-metoxifenilo en el alquino terminal. En cuanto a las condiciones de reacción, se utilizaron las condiciones optimizadas previamente en nuestro grupo de investigación, 25°C de temperatura y CH<sub>3</sub>CN como disolvente. Al hacer reaccionar el *p*-metoxifenil-alquino con el zwitterión se obtuvo el carbazol **3a** como único producto de reacción (Esquema V.2).



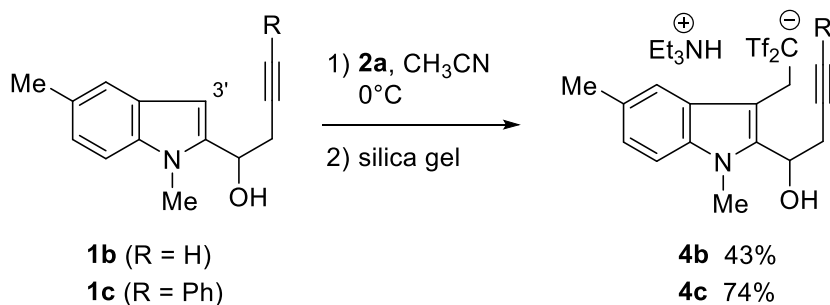
Esquema V.2

El disolvente es un factor importante en esta reacción, ya que al utilizar DMF como disolvente se observaron más subproductos por cromatografía en capa fina, y con EtOH y DCM no se pudo llevar a cabo la reacción debido a la insolubilidad del zwitterión en estos disolventes. Además, se estudió la influencia del sustituyente de la sal de piridinio, observándose que únicamente con la sal derivada de la 2-fluoro-piridina se producía una conversión completa del material de partida (Tabla V.1).

Tabla V.1

Entrada	Zwitterión	Disolvente	3a	Recuperación de 1a
1	2a (Z = F)	CH <sub>3</sub> CN	56%	-
2	2a (Z = F)	DMF	10%	-
3	2a (Z = F)	EtOH	0%	100%
4	2a (Z = F)	DCM	0%	100%
5	2b (Z = Br)	CH <sub>3</sub> CN	35%	61%
6	2c (Z = I)	CH <sub>3</sub> CN	17%	80%
7	2d (Z = SMe)	CH <sub>3</sub> CN	8%	89%
8	2f (Z = H)	CH <sub>3</sub> CN	0%	95%

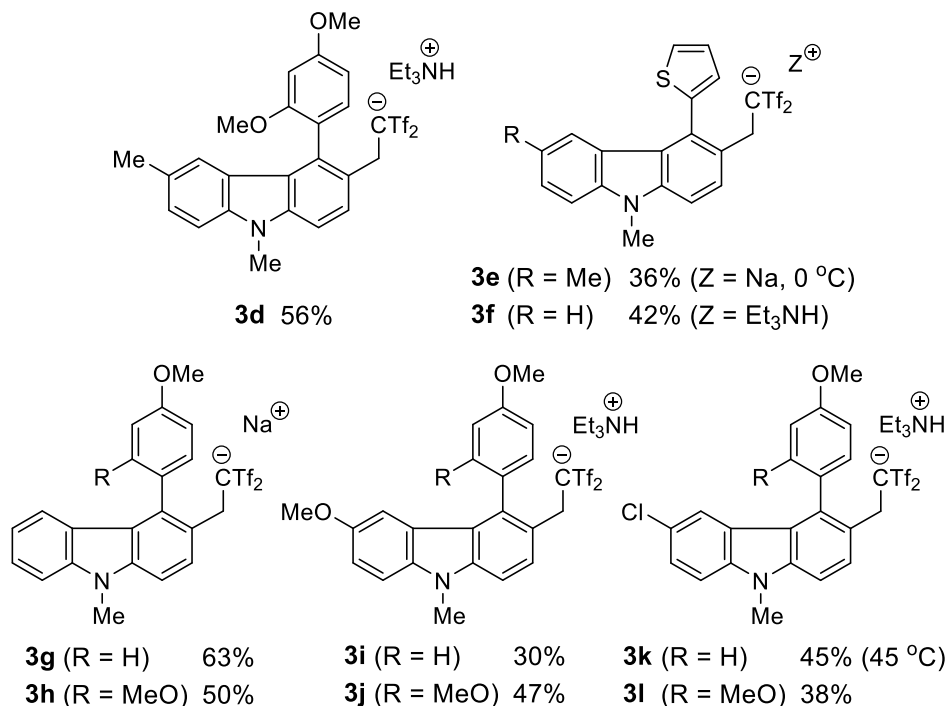
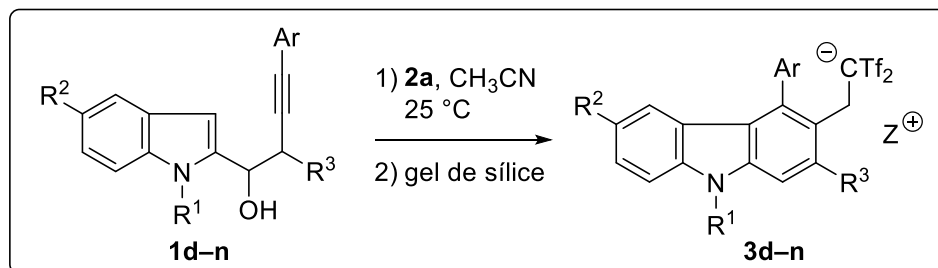
A continuación, con el fin de explorar esta reacción, se cambiaron los sustituyentes del alquino, y se ensayó con el alquino terminal **1b**. En este caso, al aplicar las condiciones de reacción optimizadas, obtuvimos selectivamente el producto de bis(triflil)etilación en la posición C3 del indol **4b**, en forma de sal de amonio debido a la neutralización con Et<sub>3</sub>N de la gel de sílice usada en la columna de cromatografía. Un proceso similar ocurrió cuando utilizamos un sustituyente no activado (R = Ph) como es en el caso del indol **1c** (Esquema V.3).



Esquema V.3

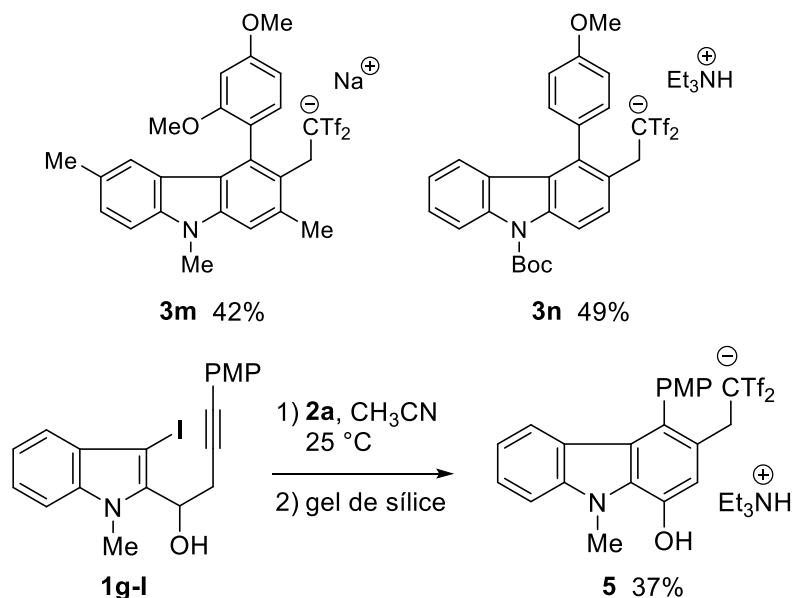
Con estos resultados se dedujo que la selectividad hacia la formación de los carbazoles deseados aumentaba si se sustituía el alquino terminal con grupos activados dadores de electrones, como el citado *p*-metoxifenilo. Además, para intentar demostrar si estos productos de alquilación **4** son intermedios en la formación de los carbazoles **3**, se estudió la reacción entre los productos **4** y el zwitterión **2a**. Como resultado, no hubo evolución en estos productos, quedando patente que la formación de estos productos es irreversible y los carbazoles no se obtienen a partir de ellos.

El alcance de esta reacción tándem de bis(triflil)etilación/benzanulación se estudió con una serie de alquinil indoles diferentemente sustituidos (Esquema V.4). La reacción se llevó a cabo en los 5-metilindoles **1d** y **1e** con sustituyentes aromáticos ricos en electrones, obteniendo los correspondientes carbazoles **3d** y **3e**, en forma de sal de amonio y de sodio, respectivamente. También se realizó la reacción con los alquinil indoles sin sustituir **1f**, **1g** y **1h**, para obtener de manera exitosa los carbazoles **3f**, **3g** y **3h**, con rendimientos de moderados a buenos. Por último, la reacción de los 5-cloroindoles **1k** y **1l** con Tf<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> dio lugar a los correspondientes carbazoles **3k** y **3l**.



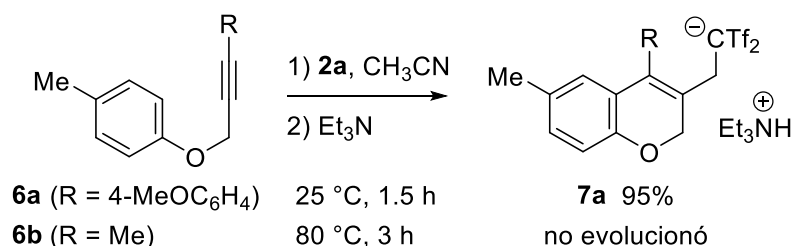
**Esquema V.4**

Para ampliar aún más el alcance, decidimos analizar el comportamiento de los alquinil indoles con sustituyentes en la posición  $\alpha$  al OH, y cambiando el grupo protector del NH pirrólico. De esta manera, las reacciones de los alquinil indoles **1m** y el *N*-Boc alquinil indol **1n** también dieron como resultado la formación de los carbazoles **3m** y **3n**, con rendimientos moderados. Además, se estudió la reacción con el yodoindol **1g-l** como sustrato de partida, obteniendo en este caso el hidroxil carbazol **5** (Esquema V.5).



Esquema V.5

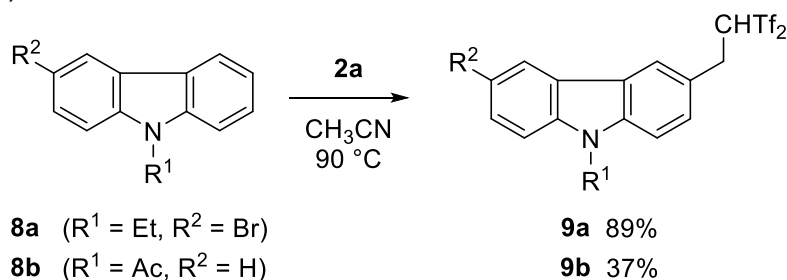
Todos estos ejemplos nos sugieren que esta reacción constituye un procedimiento de síntesis de carbazoles altamente sustituidos de forma totalmente regiocontrolada. Sin embargo, esta metodología no está limitada exclusivamente a la formación de carbazoles, ya que, por ejemplo, la reacción del éter propargílico **6a** con la sal de piridinio **2a** condujo a la formación del *2H*-cromeno **7a** con excelente rendimiento (95%). Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción con el éter **6b**, con un metilo como sustituyente en el triple enlace en lugar de un *p*-metoxifenilo, el compuesto no evolucionó al correspondiente *2H*-cromeno (Esquema V.6).



Esquema V.6

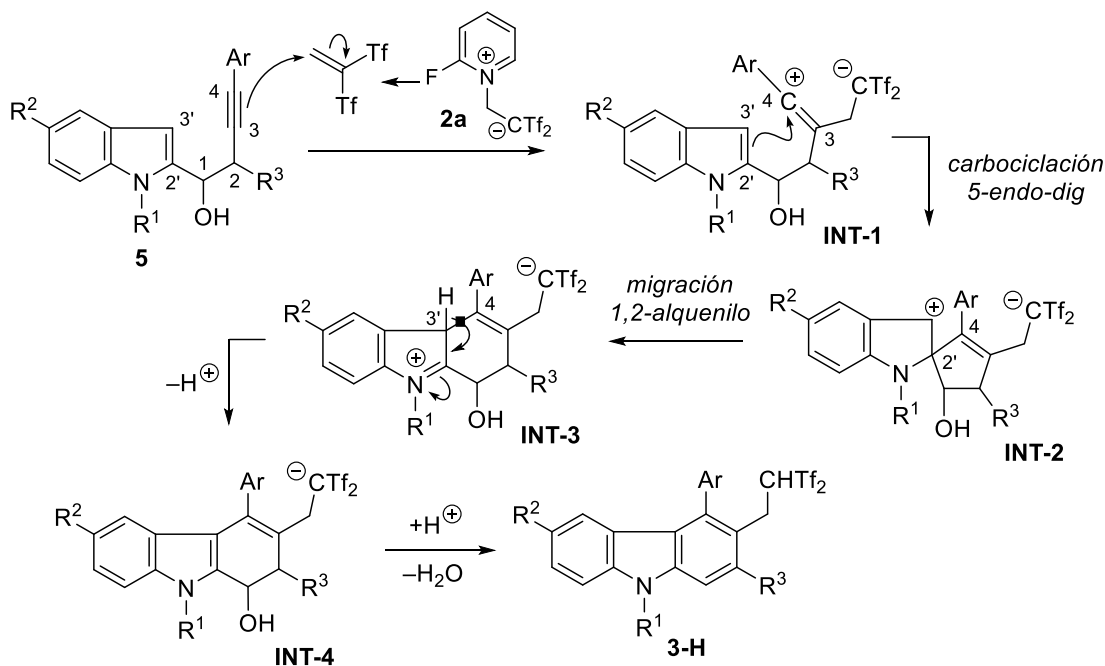
Por otro lado, las moléculas que poseen fragmentos del tipo CHTf<sub>2</sub> en su estructura se pueden comportar como ácidos con una destacable actividad catalítica, por lo que estos productos tienen una alta importancia. Con el fin de obtener más carbazoles súper ácidos decidimos llevar a cabo la reacción de sustitución electrófila aromática en los carbazoles **8a** y **8b**. Para llevar a cabo esta

reacción se requirieron condiciones muy energéticas (CH<sub>3</sub>CN, 90°C) obteniendo los carbazoles esperados **9a** y **9b** con rendimientos del 89% y 37%, respectivamente (Esquema V.7).



**Esquema V.7**

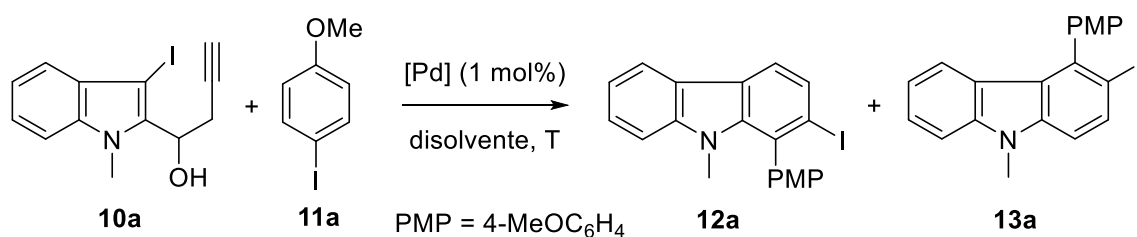
El curso de reacción que explicaría la formación de los carbazoles **3** se recoge en el Esquema V.8. En primer lugar, el resto alquino de los indoles reacciona con el fragmento Tf<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> generado a partir de la sal de fluoropiridinio **2a**, para producir el carbocatión vinílico **INT-1**. A continuación, se produce una carbociclación 5-*endo-dig* a través de un ataque nucleofílico del átomo C2' del núcleo del indol sobre el átomo C4 para dar la especie espirocíclica **INT-2**. El intermedio tricíclico fusionado **INT-3** se forma a través de una migración 1,2 de alqueno en el **INT-2**. Por último, mediante una desprotonación seguida de una reacción de deshidratación, se generan los carbazoles obtenidos. Todos estos datos quedan corroborados mediante los cálculos DFT realizados.



**Esquema V.8**

Una vez completado este trabajo, nos preguntamos qué ocurriría si bloqueáramos la posición C3 del indol con un halógeno, por ejemplo, un átomo de yodo y lo hiciéramos reaccionar con el zwitterión de Koshar **2a**.

Con el fin de obtener el correspondiente material de partida, llevamos a cabo la reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre el alquinil indol **10a** y el 1-yodo-4-metoxibenceno **11a**, obteniendo una mezcla de compuestos muy similares entre sí, que tras purificación en columna de gel de sílice y análisis de RMN se determinó que eran dos carbazoles monoyodados **12a** y **13a**, isómeros entre sí y en relación (81:19) (Esquema V.9). Esta reacción resultó ser muy interesante, ya que la selectividad obtenida en esta reacción catalizada por paladio es completamente opuesta a la observada en trabajos anteriores con oro,<sup>83</sup> con cloruro de yodonio,<sup>87</sup> o con yodo.<sup>88</sup>



**Esquema V.9**

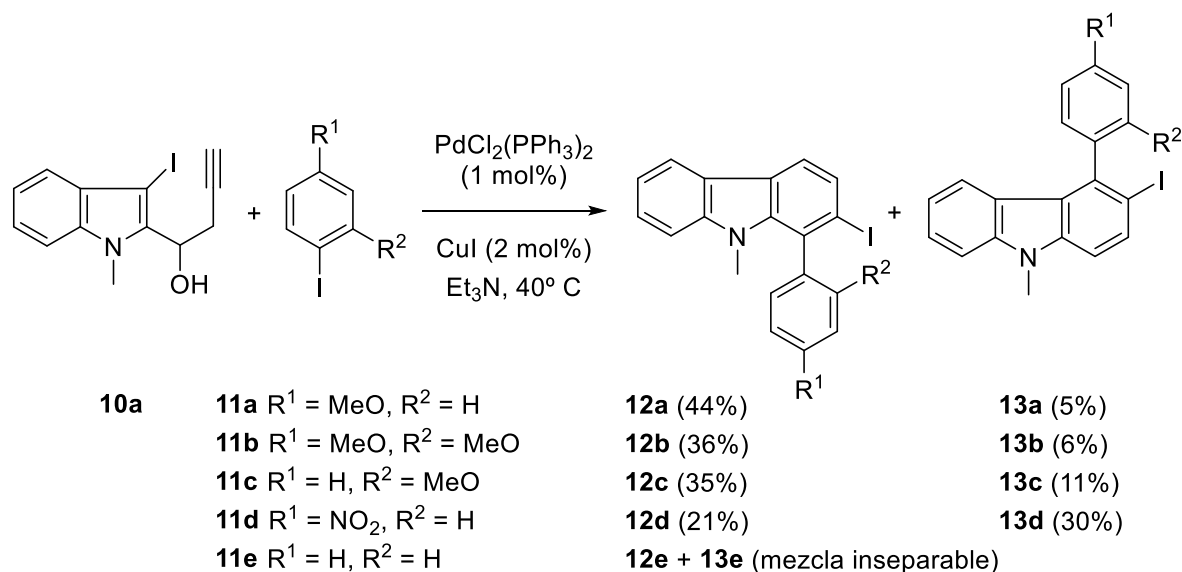
Con el fin de optimizar esta reacción, se realizaron diversos ensayos cambiando el sistema catalítico, el disolvente, la base, y la temperatura (Tabla V.2). De este estudio, se observó que las condiciones óptimas implican la utilización del sistema catalítico PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/CuI, con Et<sub>3</sub>N como base y disolvente a 40°C. Para determinar la necesidad de este sistema catalítico, se hicieron ensayos sin la presencia del catalizador de Pd (entrada 7), demostrándose que la reacción no tiene lugar. También se observó que las bases orgánicas, como es el caso de la Et<sub>3</sub>N y el DABCO funcionan mejor que las bases inorgánicas. Además, se ensayó esta reacción con un catalizador de níquel, con el cual la reacción tenía lugar, pero con un rendimiento muy pobre.

Tabla V.2

entrada	catalizador	base	disolvente	T (°C)	tiempo (h)	rendimiento (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	80	1.5	<b>3a</b> (0)/ <b>4a</b> (0)
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DABCO	CH <sub>3</sub> CN	40	2	<b>3a</b> (12)/ <b>4a</b> (2)
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> /CuI	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>3</sub> N	40	2	<b>3a</b> (15)/ <b>4a</b> (2)
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CuI	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>3</sub> N	40	2	<b>3a</b> (44)/ <b>4a</b> (5)
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CuI	DABCO	CH <sub>3</sub> CN	40	2	<b>3a</b> (35)/ <b>4a</b> (3)
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CuI	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	60	2	<b>3a</b> (21)/ <b>4a</b> (2)
7	CuI	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>3</sub> N	40	2	<b>3a</b> (0)/ <b>4a</b> (0)
8	NiI <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> /Mn	-	Tolueno	80	2	<b>3a</b> (5)/ <b>4a</b> (1)

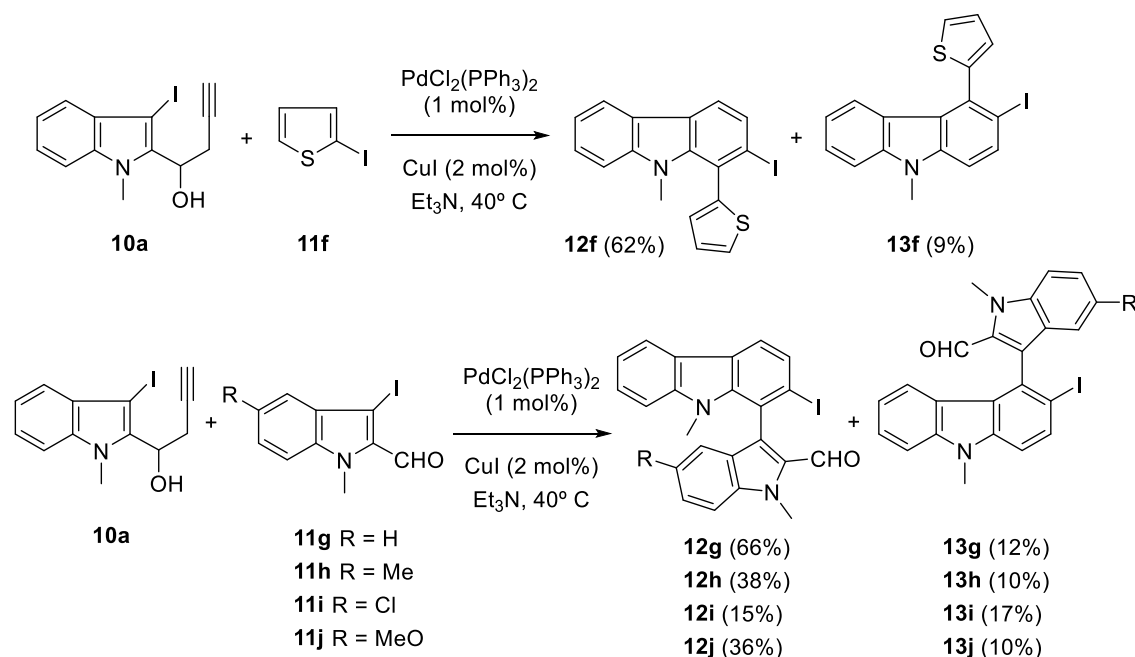
Por otro lado, se estudió la influencia del átomo de halógeno, para lo que se intercambió el 1-yodo-4-metoxibenceno **11a** por el 1-bromo-4-metoxibenceno **11a-Br**, observándose una drástica disminución del rendimiento en el carbazol obtenido, llegando a la conclusión de que el yodo areno funcionaba mejor que el bromo areno.

A continuación, decidimos estudiar los efectos electrónicos del yodo areno en esta reacción. Así, la reacción del alquínil indol **10a** con yodo arenos sustituidos con grupos activantes como es el metoxilo, dio como resultado los carbazoles **12** como isómeros mayoritarios. Por el contrario, al introducir grupos desactivantes, como el grupo nitro, la selectividad de la reacción se invirtió, obteniendo el carbazol **13** de forma ligeramente mayoritaria (Esquema V.10).



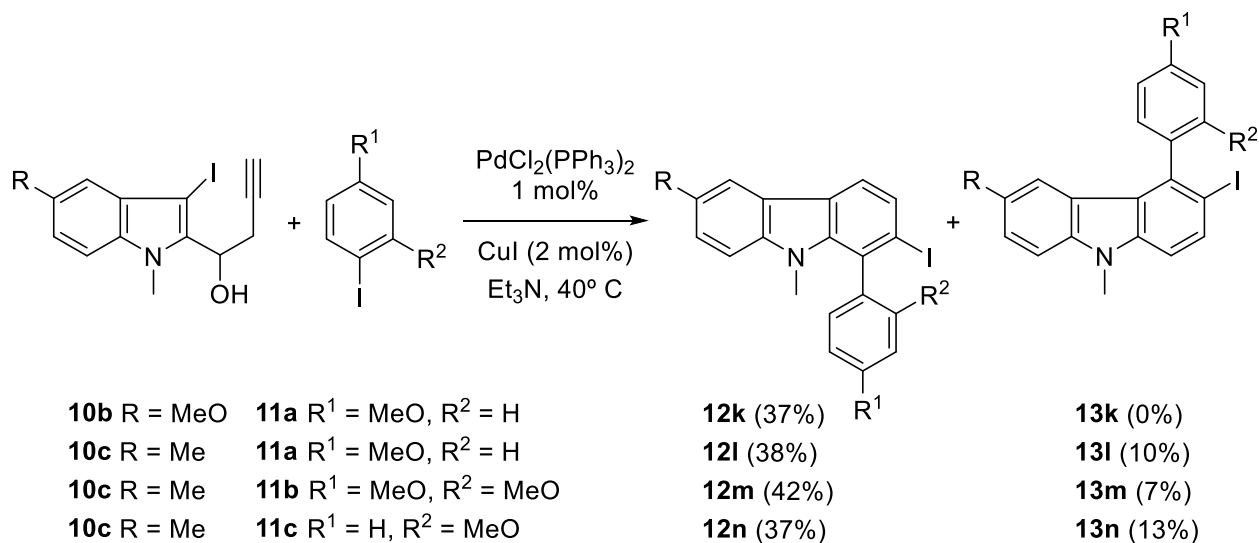
**Esquema V.10**

Para demostrar esta teoría acerca de la relación entre la activación de los sustituyentes y la selectividad de la reacción, se estudió la reacción con otros anillos dadores de electrones, como el 2-yodotiofeno o 3-yodo-1*H*-indol-2-carbaldehídos. En ambos casos, los carbazoles **12** se obtuvieron como isómeros mayoritarios, excepto para el 5-cloro-3-yodo-1*H*-indol-2-carbaldehído **11i**, ya que al presentar un átomo de cloro desactivante en su estructura, se invirtió levemente la selectividad de la reacción hacia la formación del carbazol **13i** (Esquema V.11).



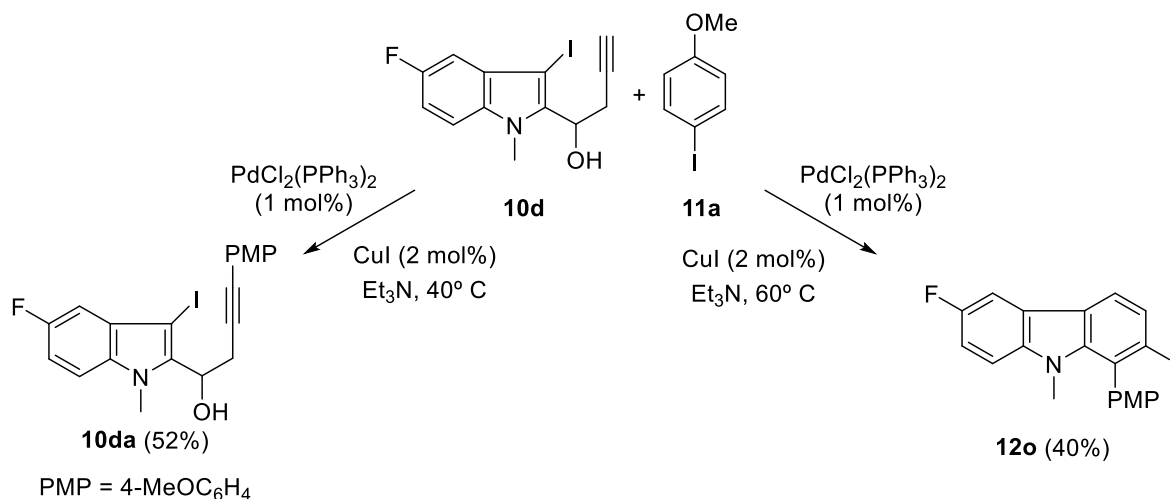
**Esquema V.11**

Para determinar el alcance de esta reacción, se procedió a estudiar la reactividad de los indoles **10b** y **10c** introduciendo sustituyentes en la posición C5. Así, la reacción de los indoles **10b** y **10c** en las condiciones optimizadas, en presencia de yodo arenos con sustituyentes activantes, dio lugar a la formación de los carbazoles deseados **12k-n**, demostrando así la compatibilidad de esta reacción con sustituyentes activantes en el núcleo del indol, como el *o*-metoxilo y el metilo (Esquema V.12).



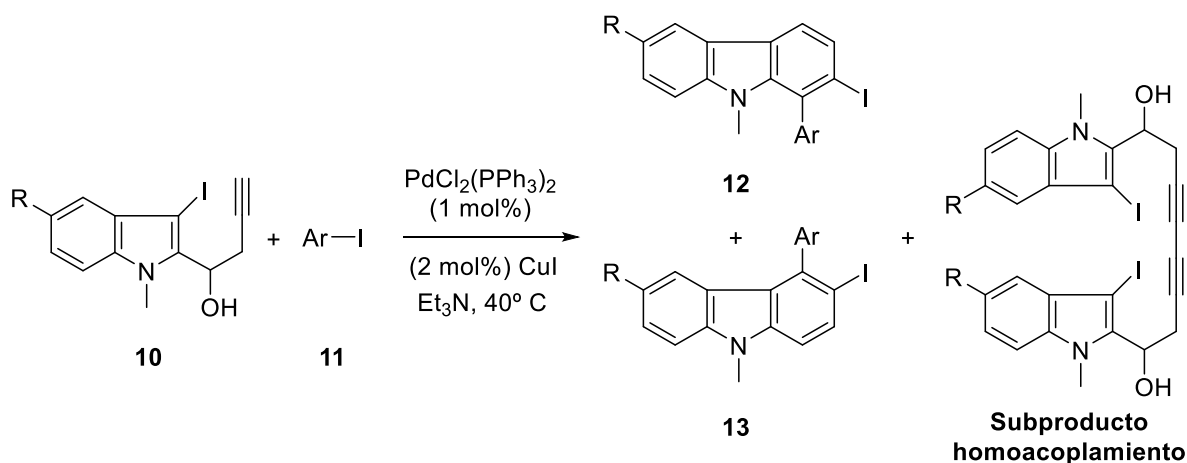
### Esquema V.12

Sin embargo, al introducir un átomo de flúor en dicha posición, la reacción con el fluoroindol **10d** solo evolucionó hacia el producto de Sonogashira **1da** en lugar de obtener el correspondiente carbazol. Afortunadamente, al forzar las condiciones de la reacción de Sonogashira, elevando la temperatura hasta 60°C, tuvo lugar la evolución al carbazol **12o** como único isómero (Esquema V.13).



Esquema V.13

El principal inconveniente de nuestro sistema catalítico es la presencia del cobre, ya que favorece la formación del producto de homoacoplamiento entre los alquinil indoles **10** de partida debido a una reacción de Glaser. La obtención de este subproducto en la reacción explica por qué los rendimientos de los carbazoles son moderados a pesar de observarse una total conversión del material de partida (Esquema V.14).

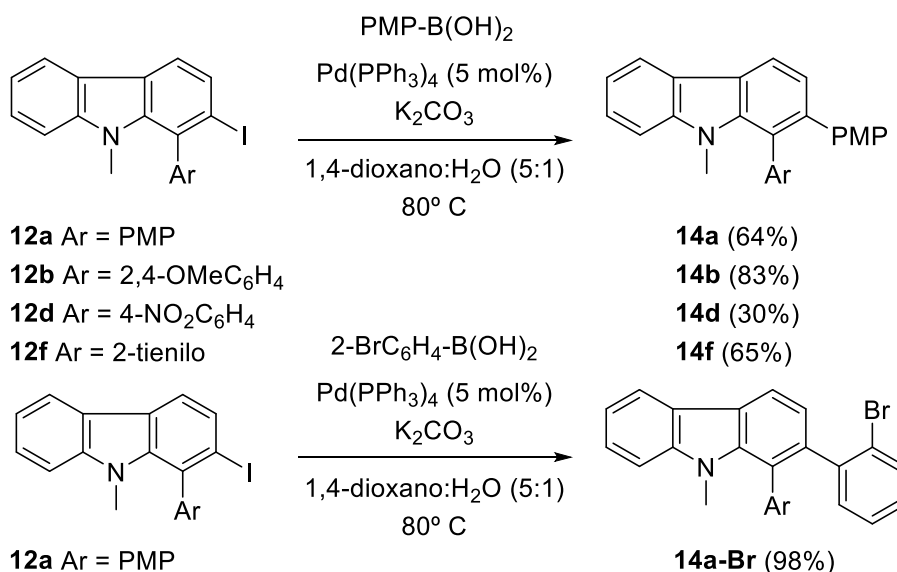


Esquema V.14

Una vez comprobado el alcance de esta reacción, en el que la funcionalización con yodo del material de partida se conserva en el producto final, decidimos realizar una serie de funcionalizaciones sobre los carbazoles obtenidos, a través de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

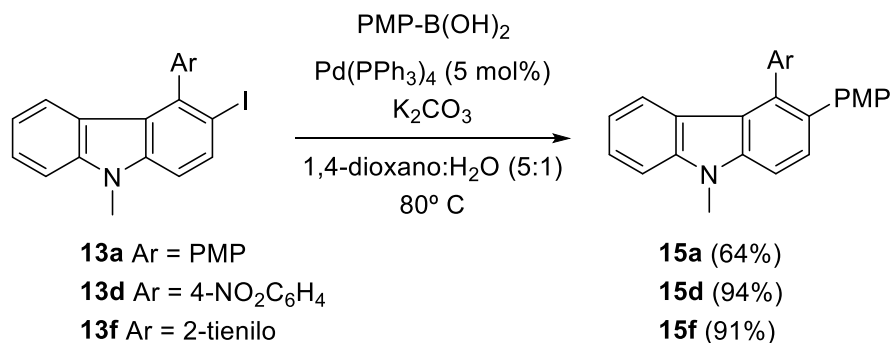
Para comenzar esta exploración, en primer lugar se llevó a cabo la funcionalización de los isómeros **12** a través de una reacción de Suzuki, utilizando

diferentes ácidos borónicos, obteniendo los carbazoles **14** con rendimientos muy buenos en la mayoría de los casos (Esquema V.15).



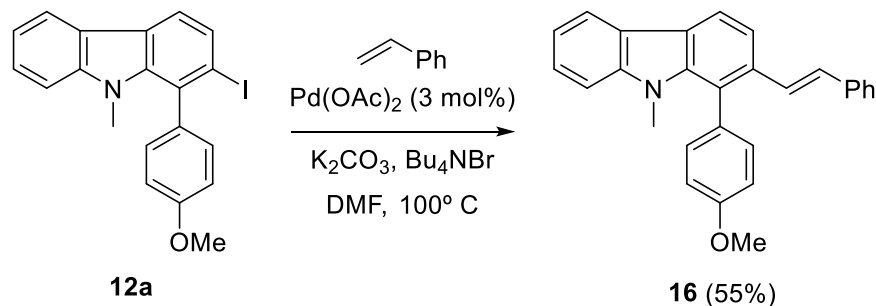
Esquema V.15

De manera análoga, se estudió la reacción de Suzuki en los carbazoles **13**, obteniendo los carbazoles **15** con excelentes resultados (Esquema V.16).



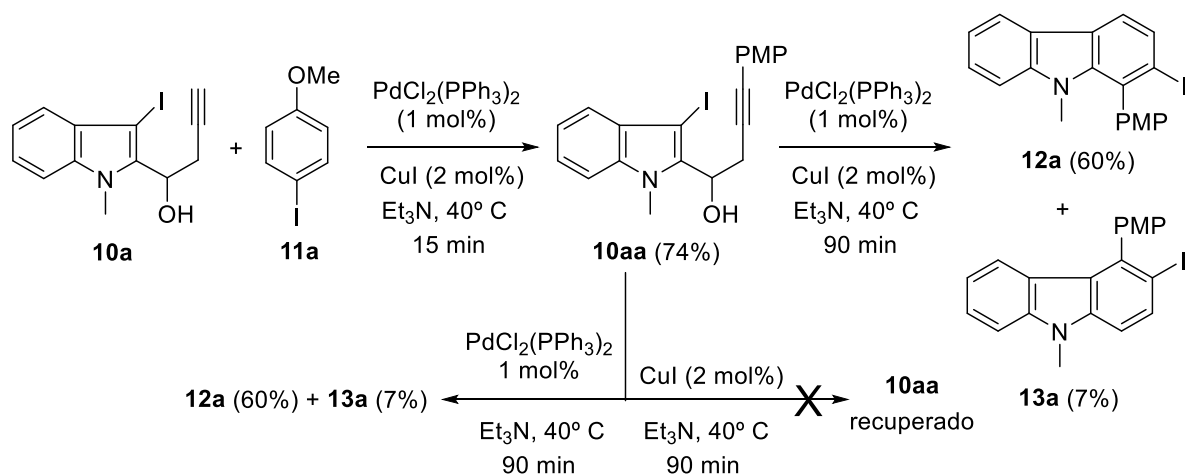
Esquema V.16

A continuación, llevamos a cabo otra funcionalización en el yodo carbazol **12a**. Así, la reacción de Heck entre carbazol **12a** y el estireno, permitió aislar el correspondiente estirilcarbazol **16** con buen rendimiento (Esquema V.17).



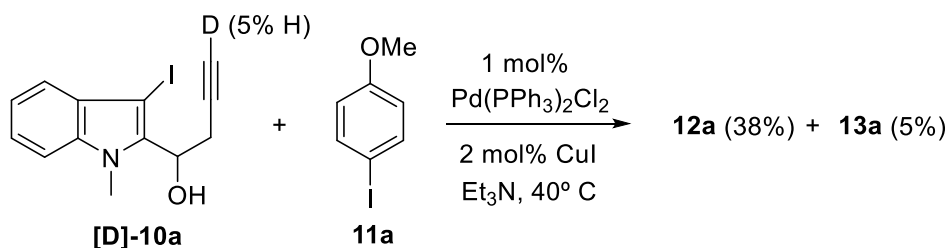
**Esquema V.17**

Por último, con el fin de elucidar un posible curso de reacción que explique la formación de los yodo carbazoles **12** y **13**, decidimos intentar aislar el aducto Sonogashira, el cual debía ser el intermedio involucrado en esta síntesis. Además, anteriormente se pudo aislar el aducto Sonogashira **10da** (Esquema V.13). Para ello, llevamos a cabo la reacción entre el alquinil indol **10a** y el yodo areno **11a**, y tras un breve periodo de tiempo de reacción (15 minutos en lugar de las 2 horas habituales) se pudo aislar con éxito el compuesto **10aa**. Con el fin de demostrar que este compuesto era un intermedio a través del cual se formaban los carbazoles, se llevó a cabo la reacción del compuesto **10aa** en las condiciones optimizadas con paladio, obteniendo los carbazoles **12a** y **13a**. Este resultado apoya nuestra propuesta inicial, que los alquinil indoles sustituidos en el extremo terminal son los intermedios a partir de los cuales se forman los carbazoles. Además, la reacción del compuesto **10aa** sin el catalizador de paladio, no dio lugar a la formación de los carbazoles (Esquema V.18).



**Esquema V.18**

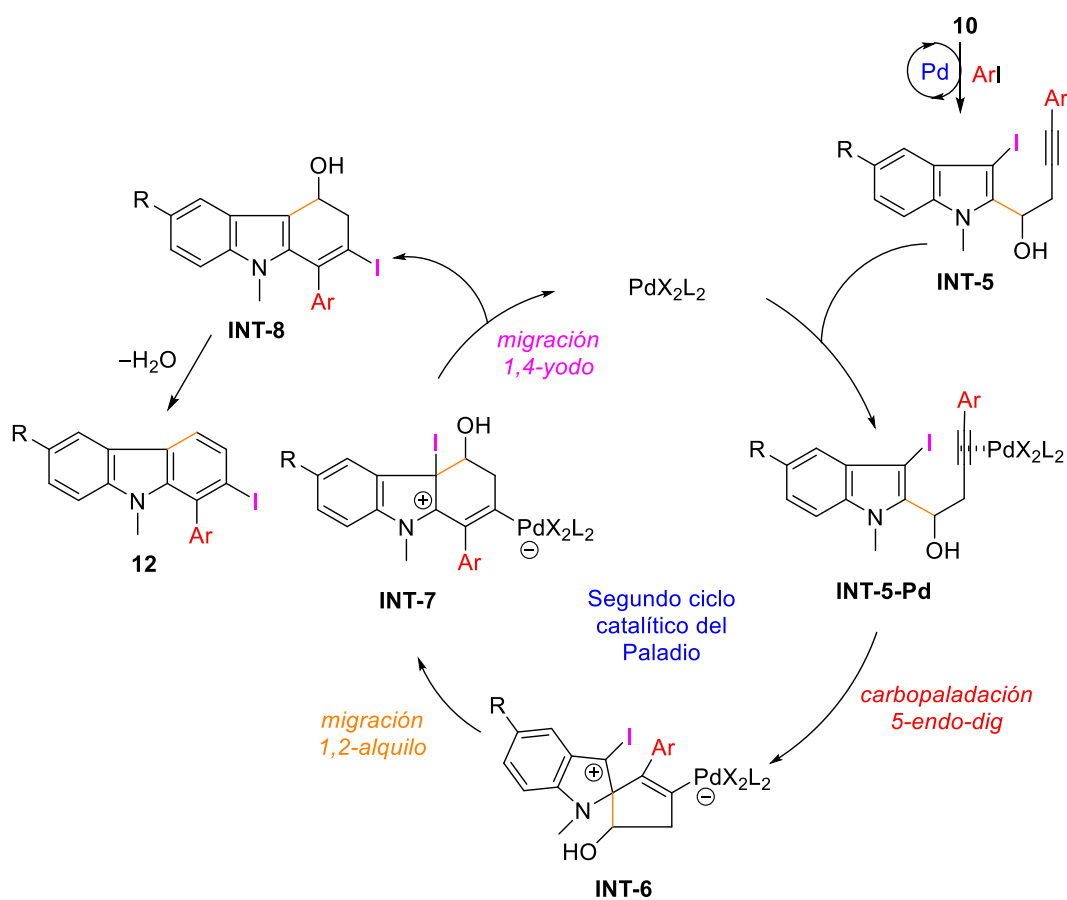
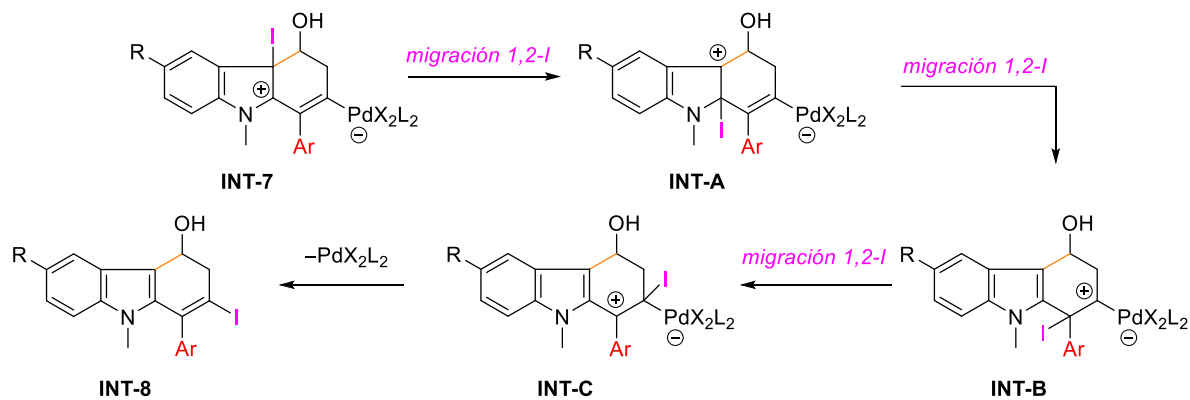
Por último, se llevó a cabo la reacción de Sonogashira utilizando el derivado deuterado **[D]-10a** en la posición terminal del alquino, y como era de esperar, los productos formados fueron los carbazoles no deuterados **12a** y **13a** (Esquema V.19).



**Esquema V.19**

A continuación, se expone un posible curso de reacción que explica la obtención de los 2-yodo-carbazoles **12** y **13** a partir de los alquinil indoles **10**. El curso de reacción se compone de dos ciclos catalíticos. En el primero de ellos, el aducto de Sonogashira **INT-5** se debe formar a partir del alquinil indol **10** mediante la reacción catalizada por paladio. A continuación, el catalizador de paladio se debe coordinar a este compuesto, para formar la especie **INT-5-Pd**, el cual se transforma en un espirociclo **INT-6** a través de una reacción de carbopaladación 5-*endo*-dig que involucra el ataque nucleófilo del carbono C2 del indol. En base a unos cálculos DFT recientes en sistemas similares<sup>122</sup> se observa que cinéticamente es más favorable la carbopaladación 5-*endo*-dig por ataque de la posición C2, que la carbopaladación 6-*endo*-dig con ataque de la posición C3 del indol. Una vez formado el espirociclo, éste debe experimentar una migración 1,2 de alquilo de forma quimio- y regioselectiva, para generar el yodotetrahidrocarbazol **INT-7**. Este intermedio evoluciona al dihidrocarbazol **INT-8** a través de una migración 1,4 de yodo, regenerando la especie catalítica de paladio, completando así el segundo ciclo catalítico. Es posible que la migración 1,4 de yodo que se ha indicado no tenga lugar, y transcurra a través de varias migraciones consecutivas 1,2 de yodo. Por último, la deshidratación del intermedio **INT-8** permitiría obtener el yodo-carbazol **12** (Esquema V.20).

<sup>122</sup> (a) B. Cheng, G. Huang, L. Xu, Y. Xia, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4417; (b) I. Martín-Mejías, C. Aragoncillo, H. Yanai, S. Hoshikawa, Y. Fujimoto, T. Matsumoto, P. Almendros, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1795.



Esquema V.20

Según nuestra hipótesis, no hay dos cursos de reacción diferenciados y simultáneos para la formación de los dos isómeros (ciclación 5-*endo-dig* para el isómero **12** y ciclación de 6-*endo-dig* para el isómero **13**), sino que la formación de la mezcla de carbazoles **12** y **13** proviene de la competencia entre las reacciones de migración 1,2 de alquilo y 1,2 de alquenilo, favoreciéndose la formación del intermedio **INT-7** debido a la presencia del sustituyente aromático dador de electrones.



## **VI. CONCLUSIONES**



## VI. CONCLUSIONES

El trabajo de investigación recogido en la presente Memoria ha pretendido contribuir al desarrollo de nuevas reacciones de ciclación o acoplamiento en diferentes moléculas reactivas. Las metodologías descritas han permitido el acceso a un abanico de moléculas con potencial actividad biológica y aplicaciones en distintos campos. Las conclusiones de esta Tesis Doctoral se resumen a continuación:

1. Se ha desarrollado de manera exitosa una reacción de carbociclación de alquilindoles en dos pasos que involucra una (trifilil) etilación, seguida de una benzanulación. Gracias a esta metodología se han sintetizado una familia de carbazoles diferentemente sustituidos a partir de una serie de indoles. Además, esta metodología permite la introducción de dos grupos trifluorometanosulfonilo en la molécula final. Esta metodología aporta un valor añadido a los productos obtenidos debido a la presencia de los átomos de flúor, ya que las moléculas orgánicas fluoradas son de gran utilidad en diversos campos de la química.
2. Se ha investigado una nueva metodología para la síntesis de 2-yodo-1-aryl-9*H*-carbazoles partiendo de 3-yodo-indoles, mediante un proceso catalizado por paladio altamente selectivo. Esta reacción involucra una adición oxidante del paladio, seguida de una carbohalogenación con migración del átomo de yodo. Esta metodología nos ha permitido invertir la selectividad en los productos finales respecto a la previamente descrita con catálisis de oro. Además, la permanencia del átomo de yodo en la estructura final nos ha permitido acceder a moléculas diferentemente funcionalizadas mediante reacciones de acoplamiento C–C.