

## **Aplicación de organocomplejos quirales de Rh e Ir en reacciones asimétricas de Friedel-Crafts**



### **Universidad Zaragoza**

**Trabajo Fin de Grado**

**Carlos Ferrer Bru**

**Director: Daniel Carmona Gascón**

**Ponente: Joaquina Ferrer Cerra**

**Grupo “Catálisis Homogénea Enantioselectiva”**

**Departamento de Química Inorgánica**

**Universidad de Zaragoza**

**Junio de 2018**



## Resumen

Se han llevado a cabo reacciones catalíticas de alquilación Friedel-Crafts asimétricas de *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno con *N*-metil-2-metilindol usando ( $S_M, R_c$ )-[ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}\{(R)\text{-profos}\}(\text{H}_2\text{O})](\text{SbF}_6)_2$  ( $M = \text{Rh, Ir}$ ) como precursor catalítico. Usando una carga del 5 mol % de catalizador de rodio se observa una alta eficiencia llegando a obtener excesos enantioméricos (e.e.) del 83.5%. Además el e.e. encontrado muestra un comportamiento inusual con la temperatura: al disminuir la temperatura disminuye el exceso enantiomérico incluso llegando a cambiar de signo de la enantioselección a 243 K. Se ha estudiado la reacción por RMN para explicar esta dependencia con la temperatura, determinando el mecanismo de la reacción y sus intermedios. Finalmente, se puede proponer un ciclo catalítico que explica los resultados obtenidos.

## Abstract

Asymmetric Friedel-Crafts alkylation reactions between *trans*-4-methylthio- $\beta$ -nitrostyrene and *N*-methyl-2-methylindole were catalyzed by complexes ( $S_M, R_c$ )-[ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}\{(R)\text{-profos}\}(\text{H}_2\text{O})](\text{SbF}_6)_2$  ( $M=\text{Rh, Ir}$ ). Using a 5 mol % of rhodium catalyst load a high efficiency was observed, and enantiomeric excess up to 83.5% was obtained. Moreover the e.e. shows an unusual performance with the temperature: when the temperature is going down, the enantiomeric excess is also decreasing even changing the sign of the enantioselection at 243 K. The catalytic system was studied by NMR to explain this dependence and the reaction mechanism. Finally, the cyclic catalytic could be proposed which explains the results obtained.



## Abreviaturas

$\alpha$ : Alfa	J: constante de acomplamiento
$\beta$ : beta	M (concentración): molar
$\Delta$ : gradiente	m: multiplete
$\delta$ : desplazamiento químico	Me: metilo
$\mu\text{m}$ : micrometros	mayor.: mayoritario
$\text{\AA}$ : Armstrong	mg: miligramo
brd: señal ancha	MHz: megahertzio
brs: singlete ancho	min: minuto
K: grado Kelvin	minor.: minoritario
C <sub>Ar</sub> : carbono aromático	mm: milímetros
Cat*: catalizador	mmol: milimol
COSY: espectroscopía de correlación	mL: mililitro
d (caracterización): doblete	NOESY: espectroscopía nuclear de efecto Overhauser
d (tiempo): día	Profos: propano-1,2-diil-bis(difenilfosfano).
dd: doblete de dobletes	ppm: unidad desplazamiento químico
DFT: Teoría del Funcional de la Densidad	pt: pseudotriplete
dpt: doblete de pseudotriplets	RMN: Resonancia Magnética Nuclear
e.e.: exceso enantiomérico	ROESY:espectroscopía de estructura rotacional nuclear de efecto Overhauser
FC: Friedel-Crafts	SPS: sistema purificador de disolventes
g: gramo	s: singlete
HMBC: correlación heteronuclear a múltiples enlaces	SMe: Tiometilo
HMQC: correlación cuántica heteronuclear múltiple	Solv: solvato
HPLC: Cromatografía líquida de alta precisión analítica	t <sub>R</sub> : tiempo de retención
HSQC: correlación cuántica heteronuclear simple	T: temperatura
Hz: hertzio	UV: ultravioleta
H <sub>Ar</sub> : hidrógenos aromáticos	



## Índice

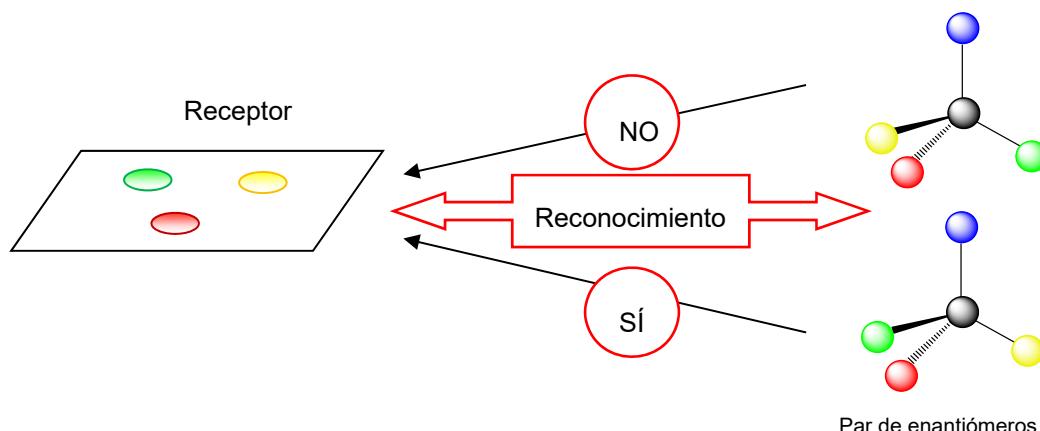
<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Objetivos y planteamiento de trabajo.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Resultados y discusión .....</b>	<b>7</b>
3.1. Preparación de trans-metiltio- $\beta$ -nitroestireno ( <b>2</b> ) .....	7
3.2. Preparación de ( $S_M, R_C$ )-[ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{\text{R-profos}\}(\text{H}_2\text{O})$ ][ $\text{SbF}_6$ ] <sub>2</sub> ( <b>1</b> ) .....	7
3.3. Alquilación Friedel-Crafts de <i>N</i> -metil-2-metilindol con <i>trans</i> -metiltio- $\beta$ -nitroestireno.....	7
3.3.1. Efecto de la temperatura .....	9
3.4. El sistema [ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{\text{(R)-profos}(\text{H}_2\text{O})\}^{2+}$ / <i>trans</i> -4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno. ....	10
3.5. El sistema [ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{\text{(R)-profos}(\text{H}_2\text{O})\}^{2+}$ / <i>trans</i> -4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno/ <i>N</i> -metil-2-metilindol .....	12
3.6. El ciclo catalítico A.....	14
3.7. Reversibilidad del ciclo catalítico .....	15
3.8. Ciclos catalíticos A y B .....	16
<b>4. Parte experimental.....</b>	<b>18</b>
4.1. Información general .....	18
4.2. Síntesis organometálica de los compuestos de estequimetría ( $S_{Rh}, R_c$ )-[ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}\{\text{(R)-profos}\}(\text{H}_2\text{O})$ ]( $\text{SbF}_6$ ) <sub>2</sub> (M=Rh (1), Ir).....	18
4.3. Síntesis orgánica del ligando <i>trans</i> -4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno ( <b>2</b> ).....	19
4.4. Preparación de las reacciones catalíticas .....	19
4.4.1. Reacción catalítica FC de <i>N</i> -metil-2-metilindol con 4-metiltio- <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestireno .....	19
4.4.2. Seguimiento de la reacción catalítica FC de <i>N</i> -metil-2metilindol con 4-metiltio- <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestireno .....	19
4.4.3. Caracterización del aducto FC 3-(1-(4-metiltolfenil-2-nitroethyl)-indol nitroestireno .....	20
4.4.4. Caracterización del aducto FC 3-(1-fenil-2-nitroethyl)-indol (6') .....	20
4.5. Preparación de los seguimientos y caracterización de los intermedios por Resonancia Magnética Nuclear .....	20
4.5.1. Caracterización de los intermedios de estequimetría ( $S_{Rh}, R_c$ )-[ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{\text{(R)-profos}\}(\text{trans-4-metiltio-}\beta\text{-nitroestireno})^{2+}$ .....	20
4.5.2. Detección y caracterización de los intermedios complejos <i>aci</i> -nitro ( $S_M, R_C$ )-[ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}\{\text{(R)-profos}\}(\text{aci-nitro})^{2+}$ ] ( <b>4</b> ) .....	21
4.5.3. Detección y caracterización del intermedio <i>aci</i> -nitro libre ( <b>5</b> ) .....	22
4.5.4. Detección del producto FC coordinado ( <b>7</b> ) .....	22
4.6. Determinación de la reversibilidad del ciclo A .....	22
<b>5. Conclusiones .....</b>	<b>23</b>
<b>6. Bibliografía .....</b>	<b>24</b>



## 1. Introducción

### 1.1 Catálisis asimétrica

La quiralidad es una propiedad universal de la materia que se pone especialmente en manifiesto en las moléculas presentes en los seres vivos. Las muestras biológicas contienen, en general, un solo estereoisómero por lo que puede interaccionar de manera diferente con cada uno de los dos enantiómeros de un compuesto quiral. La actuación de las enzimas, como catalizadores en un organismo vivo o como especies aisladas, es un claro ejemplo de este comportamiento.<sup>1</sup> Fischer para explicar la estereo especificidad de la actividad enzimática, propuso, ya en 1890, el modelo llave-cerradura. De acuerdo con este modelo (Figura 1), los dos enantiómeros de un compuesto quiral no pueden interactuar de la misma manera con un receptor biológico de “tres puntos”. Este modelo es aplicable también a la catálisis asimétrica.<sup>2</sup>



**Figura 1.** Modelo llave-cerradura propuesto por Fischer.

Estas características adquieren gran relevancia en la industria farmacéutica. De hecho, para que las agencias del medicamento, FDA (Foods and Drug Administration) en USA y EMEA (Agencia Europea del Medicamento) puedan aprobar fármacos quirales nuevos, estos tienen que ser preparados enantiomericamente puros y se deben testear las propiedades bioquímicas de cada uno de los enantiómeros por separados.

A este respecto, la catálisis asimétrica nos proporciona la manera más eficiente de preparación de los compuestos enantiopuros. Mediante el empleo de cantidades pequeñas de un catalizador enantiopuro se puede obtener grandes cantidades del producto quiral enantiopuro deseado. La quiralidad del catalizador induce la formación preferentemente de uno de los enantiómeros del producto.

Debido, fundamentalmente, a esta característica la catálisis asimétrica ha ido adquiriendo cada vez más importancia tanto a nivel académico como industrial. Un reconocimiento a su interés e importancia se produjo cuando en el año 2001 se concedió el Premio Nobel de Química a Knowles, Noyori y Sharpless por sus aportaciones en esta disciplina.<sup>3</sup>

## 1.2 Catálisis asimétrica metálica

Se conocen tres metodologías para llevar a cabo procesos enantioselectivos: catálisis enzimática, organocatálisis y catálisis metálica:

En la primera, el empleo de biocatalizadores<sup>4,5</sup> conduce a resultados excelentes en términos tanto de conversión como selectividad aunque se debe trabajar en las condiciones fisiológicas óptimas de la enzima. La organocatálisis<sup>6,7</sup> se basa en el empleo de moléculas orgánicas de bajo peso molecular como catalizadores. Esta catálisis ha experimentado un desarrollo espectacular en lo que va de siglo pero adolece de la necesidad del empleo de grandes cantidades de catalizador. La catálisis metálica, por su parte, es la manera artificial más eficiente y versátil para llevar a cabo transformaciones asimétricas.<sup>8</sup>

En la Figura 2 se muestra, de manera esquemática, como funciona un catalizador metálico asimétrico. El sustrato A se coordina al catalizador, en el que un ligando quiral enantiopuro está coordinador al metal. El reactivo B interacciona con el sustrato A que está activado por coordinación y da lugar a una especie en la que el producto AB se encuentra coordinado al metal. La formación AB tienen lugar en el entorno quiral generado por el catalizador por lo que se podrá producir inducción de la quiralidad. En la siguiente etapa el producto AB se elimina y, a continuación, una nueva molécula de sustrato A reinicia el ciclo catalítico.<sup>1</sup>

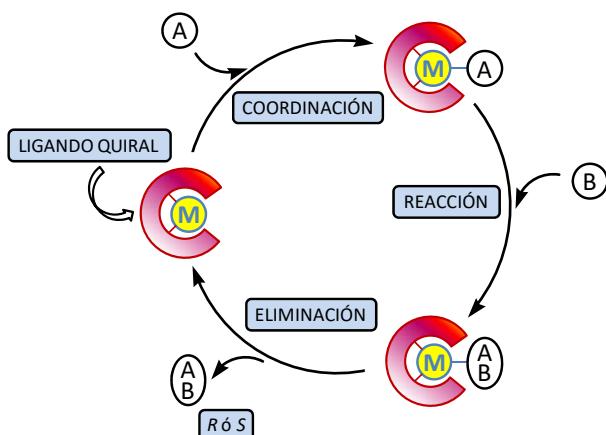
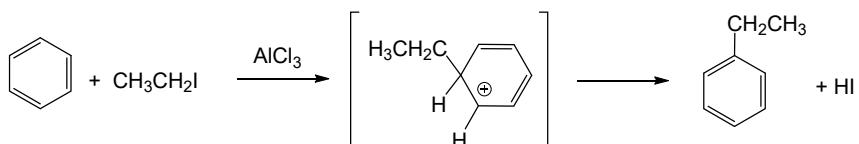


Figura 2. Ciclo catalítico de un catalizador metálico asimétrico.

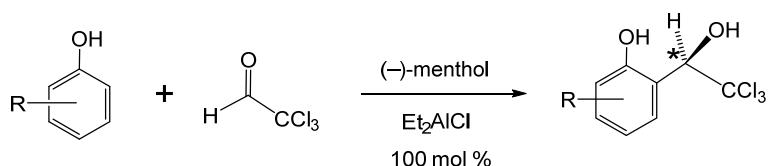
## 1.3 Reacciones de Friedel-Crafts

Entre los numerosos procesos orgánicos que pueden ser catalizadores por compuestos metálicos, la reacción de Friedel-Crafts (FC) ocupa un lugar destacado. Esta reacción fue descrita por primera vez por Charles Friedel y James Mason Crafts en 1877.<sup>9</sup> En concreto estos autores describieron la reacción de sustitución aromática que se muestra en el Esquema 1, en la que un anillo de benceno actúa como nucleófilo. Siguiendo esta metodología se pueden llevar a cabo tanto alquilación como acilaciones. Los catalizadores clásicos aplicados a estos procesos son tanto ácidos de Lewis,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ... como ácidos de Brønsted HF,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ...<sup>10</sup>



**Esquema 1.** Reacción de alquilación de Friedel-Crafts.

En el contexto de esta memoria, merece especial mención las reacciones de alquilación de FC enantioselectivas. El primer ejemplo fue publicado en 1980<sup>9</sup> y describe la reacción entre fenoles y cloral empleando un catalizador de aluminio con (-)-mentol como ligando quiral (Esquema 2). Se obtuvo excesos enantioméricos de hasta el 80% y se demostró la posibilidad de poder llevar a cabo este proceso de forma asimétrica.

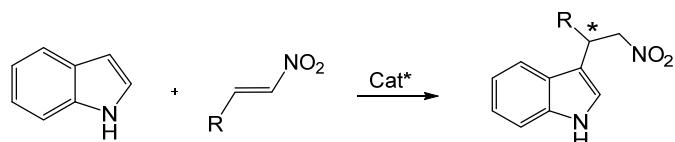


**Esquema 2.** Primer ejemplo de reacción asimétrica de Friedel-Crafts.

La publicación de este trabajo dio lugar a diferentes publicaciones en este área pero es, a partir del año 2000 cuando se desarrollan, a mayor ritmo, nuevas versiones de la reacción FC enantioselectiva.<sup>9,10</sup>

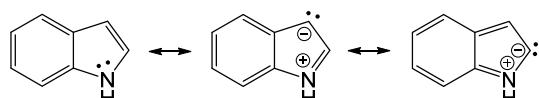
#### 1.4 Reacciones Friedel-Crafts entre indoles y nitroestirenos

Una reacción de FC a la que se ha prestado especial atención es la reacción de alquilación de indoles con nitroalquenos (Esquema 3). Esto es así porque tras producirse la adición, el compuesto nitro-indol resultante puede ser convertido fácilmente en derivados biológicos importantes tales como triptaminas,  $\beta$ -carbolinas o alcaloides.<sup>11</sup>



**Esquema 3.** Alquilación de indoles con nitroalquenos.

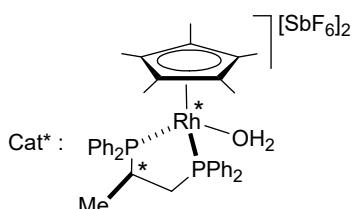
La alquilación del indol tiene lugar en el carbono 3. Esto es debido a que la forma resonante más estable con una carga negativa sobre un átomo de carbono se corresponde con la posición 3 del indol (Esquema 4). Como se puede consultar en la bibliografía, se estima que el carbono 3 del indol es  $10^{13}$  más reactivo en reacciones de sustitución aromática que los carbonos del benceno.<sup>12</sup>



**Esquema 4.** Formas resonantes del indol.

Compuestos de metales de transición catalizan eficientemente la reacción de alquilación de indoles con nitroalquenos. En el año 2005, Bandini y colaboradores publicaron que un compuesto Al(salen) era activo para la adición de indoles a nitro-olefinas aromáticas.<sup>13</sup> Posteriormente varios sistemas metálicos homogéneos basados en cobre<sup>14,15</sup> o zinc<sup>16</sup> y, en menor extensión en níquel<sup>17</sup>, platino<sup>18</sup> o paladio<sup>19</sup> se aplicaron con éxito a este tipo de reacciones. Como ligandos quirales, los ligandos de tipo bis-oxazolina fueron los más utilizados. En algunos casos, se obtuvieron buenas conversiones y elevadas enantioselectividades sin embargo, apenas se han publicado información fiable acerca del mecanismo de esta reacción. Los catalizadores se generan, en la mayor parte de los casos, “*in situ*” mezclando el precursor catalítico y el ligando quiral y, no se conocen detalles acerca de la especies metálicas intermedias implicadas en la catálisis. De hecho, no se han publicado estudios experimentales ni teóricos sobre este tipo de sistemas catalíticos. Además, los estados de transición y los ciclos catalíticos propuestos son deducidos de la estereoquímica de los productos obtenidos catalíticamente.

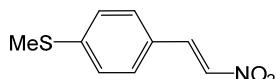
En el año 2016, nuestro grupo de investigación publicó<sup>20</sup> que el compuesto semisandwich de rodio con el ligando quiral (*R*)-(+)-1,2-diilbis(difenil-fosfano)propano, (*R*)-profos, que se muestra en el Esquema 5, cataliza la reacción entre indoles y *trans*- $\beta$ -nitroestirenos. El proceso presenta peculiaridades tales como que el exceso enantiomérico obtenido dependa de la temperatura de operación cuando se mantienen constantes todos los demás parámetros o, que la enantioselectividad medida varíe con el tiempo de la reacción. Mediante estudios experimentales cinéticos y espectroscópicos y cálculos teóricos DFT se pudo proponer un mecanismo para el proceso que explica el comportamiento experimental observado.



**Esquema 5.** Precursor Catalítico.

## 2. Objetivos y planteamiento del trabajo

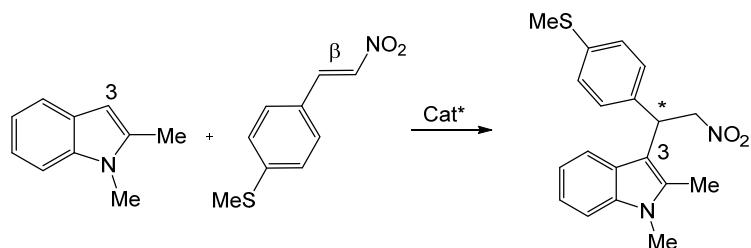
Uno de los *trans*- $\beta$ -nitroestirenos empleadas en el estudio que acabamos de comentar fue el *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno (Esquema 6). Con este nitroalqueno se observaron algunos comportamientos anómalos muy probablemente derivados de la presencia del sustituyente metiltiolato con capacidad de coordinación.



Esquema 6. *Trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno.

### 2.1 Planteamiento del trabajo

En el presente Trabajo Fin de Grado nos propusimos como objetivo estudiar la reacción entre *N*-metil-2-metilindol y *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno (Esquema 7) catalizada por el complejo de rodio en el Esquema 5. Este estudio incluye, como parte fundamental, analizar e intentar explicar el efecto que la temperatura de reacción tiene sobre la enantioselectividad observada.



Esquema 7. Reacción que se va a estudiar.

### 2.2 Objetivos

Como consecuencia de este planteamiento, se planteó los siguientes objetivos:

- Sintetizar el reactivo *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno no comercial.
- Preparar los precursores catalíticos ( $S_M, R_C$ )-[ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}\{(R)\text{-profos}\}(\text{OH}_2)\][\text{SbF}_6]_2$  ( $\text{M} = \text{Rh}$  (**1**),  $\text{Ir}$ ).
- Realizar los correspondientes ensayos catalíticos a diferentes temperaturas.
- Elaborar el estudio en disolución de sistemas catalizador/nitroalqueno.
- Elaborar el estudio en disolución de sistemas catalizador/nitroalqueno/indol.

En cuanto a los objetivos docentes, gracias a este trabajo se pudieron establecer los siguientes objetivos:

1. Técnicas de trabajo.

- Trabajar en condiciones de atmósfera inerte bajo argón, a bajas temperaturas, a vacío y con técnicas Schlenk.
- Realizar manipulaciones criogénicas con nitrógeno líquido y pastillas de CO<sub>2</sub>.
- Sintetizar precursores de catalizadores no comerciales y sustratos orgánicos proquirales.
- Poner en marcha diferentes catálisis en un rango de temperaturas.
- Aprender a manipular el aparato de RMN AV 300 del departamento de Química Inorgánica.
- Realizar un curso básico de RMN que permita utilizar el RMN denominado AV 400 Robot.
- Interpretar los espectros del <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P así como espectros bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC, NOESY y ROESY) para la asignación de señales de los compuestos. Además, determinar analíticamente las conversiones, rendimientos y selectividades alcanzados en los procesos catalíticos.
- Aprender a manipular un cromatógrafo HPLC para determinar los excesos enantioméricos de los productos catalíticos.

2. Conocer la metodología desarrollada en un grupo de investigación.

3. Utilizar un gestor de referencias, así como búsqueda y aplicación correcta de la bibliografía.

4. Realizar una Memoria Científica donde se recoja y se analice de forma crítica los resultados.

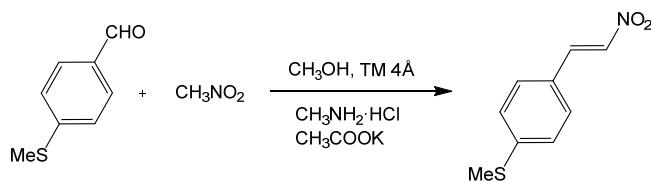
5. Exponer y debatir ante un tribunal el trabajo desarrollado.

### 3. Resultados y discusión

En primer lugar se prepararon el nitroalqueno y el compuesto de rodio que íbamos a emplear como reactivo y precursor de catalizador, respectivamente.

#### 3.1 Preparación de *trans*-metiltio- $\beta$ -nitroestireno (2)

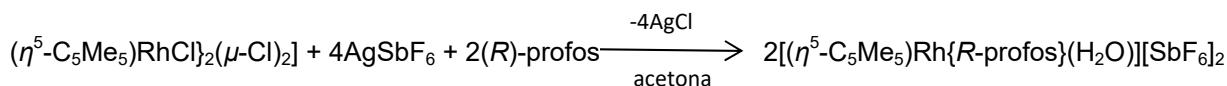
Este nitroalqueno se preparó por reacción entre 4-tiometil-benzaldehído y nitrometano, siguiendo un procedimiento previamente publicado (Ecuación 1).<sup>21</sup>



Ecuación 1

#### 3.2 Preparación de $(S_M, R_C)$ - $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}\{\text{R-profos}\}(\text{H}_2\text{O})][\text{SbF}_6]_2$ ( $\text{M} = \text{Rh, Ir}$ )

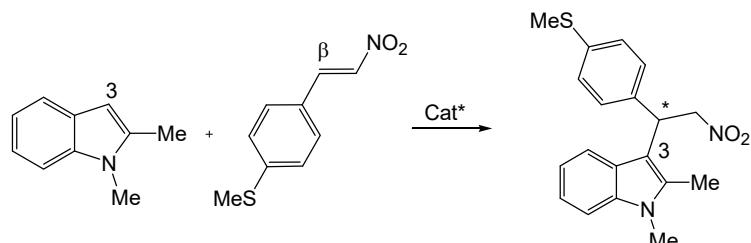
Este compuesto se preparó siguiendo el método descrito en la bibliografía<sup>22</sup>, por tratamiento del dímero  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{RhCl}]_2(\mu\text{-Cl})_2$  con  $\text{AgSbF}_6$  seguida de la adición de la difosfina enantiopura según se recoge en la Ecuación 2. La presencia de trazas de agua en el disolvente es suficiente para que se forme el acuo-complejo. El homólogo complejo  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Ir}\{\text{R-profos}\}(\text{H}_2\text{O})][\text{SbF}_6]_2$  se preparó siguiendo un método análogo.



Ecuación 2

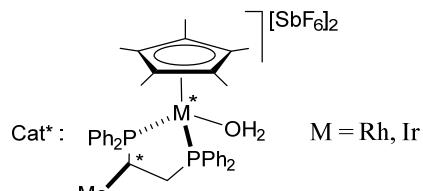
#### 3.3 Alquilación Friedel-Crafts de *N*-metil-2-metilindol con *trans*-metiltio- $\beta$ -nitroestireno

La reacción que se va a llevar cabo es la siguiente:



Esquema 8. Reacción catalítica.

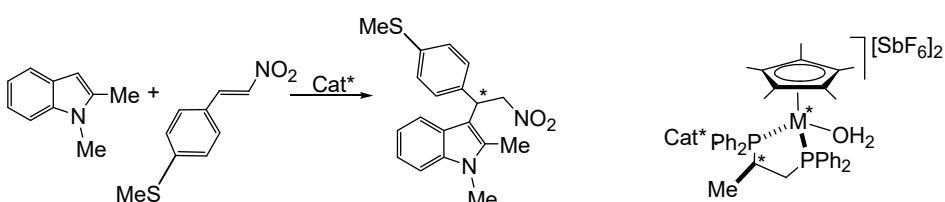
Se va a emplear como precursor catalítico el compuesto de rodio o de iridio:



**Esquema 9.** Precursor catalítico.

La alquilación, de acuerdo con resultados previos, tendrá lugar en el carbono 3 del indol y el carbono  $\beta$  del nitroalqueno se convertirá en un centro estereogénico. El catalizador quiral empleado podrá inducir excesos enantioméricos (e.e.) en el producto. En primer lugar, se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente, 298 K, y a baja temperatura, 243 K. Aunque para este proceso el complejo de rodio **1** es más eficiente que su homólogo de iridio, las reacciones se llevaron a cabo también con este último como catalizador. En la Tabla 1 se recogen los resultados obtenidos y las condiciones de reacción empleadas.

**Tabla 1.** Reacción entre *N*-metil-2-metilindol y *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno.



Temperatura (K)	Cat <sup>*</sup>	Tiempo	Conv. (%)	e.e. (%)
298	M = Rh	5 min	100	+83.5
298	M = Ir	30 min	100	-21
243	M = Rh	7h 58 min	100	-8
243	M = Ir	7d	68	-15

\*Condiciones de reacción: catalizador 0.03 mmol (5 mol %), indol 0.60 mmol, *trans*- $\beta$ -nitroestireno 0.90 mmol, 100 mg de tamices moleculares de 4 Å y 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Conversión basada en el indol y determinada por RMN de <sup>1</sup>H. Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

Como se indica en la Tabla 1, la concentración de catalizador fue  $7.5 \times 10^{-3}$  M y la relación molar catalizador/indol/nitroestireno 1/20/30. Se empleó una carga de catalizador del 5 mol % y exceso del sustrato **2**. Como disolvente se utilizó diclorometano y al medio de reacción se añadió tamices moleculares de 4 Å para retirar el agua presente en el precursor catalítico. De esta manera se evitaba que el agua compitiera con los sustratos catalíticos por la coordinación al metal. Las conversiones se determinaron por RMN de protón sobre el crudo de la reacción. Los excesos

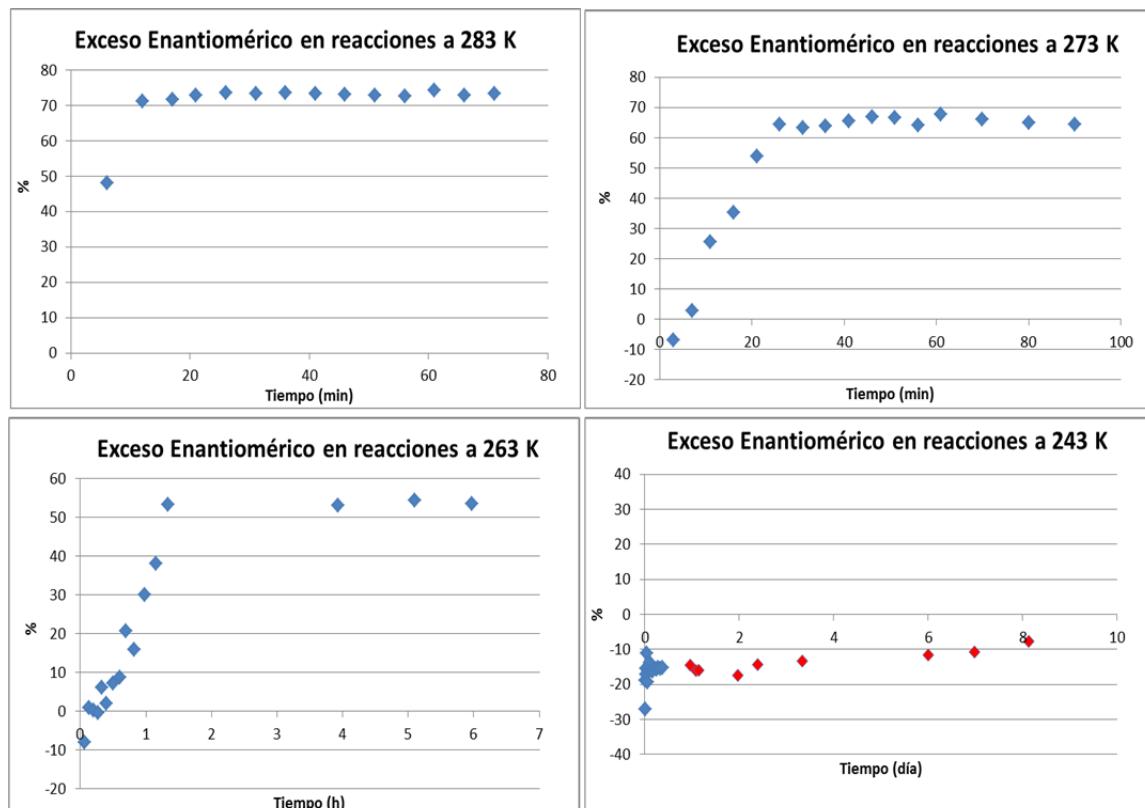
enantioméricos se determinaron por HPLC utilizando una columna quiral. Tras el tiempo que se indica en la Tabla 1, la reacción se inhibe por adición de un exceso de una disolución saturada de  $N(n\text{-Bu}_4)\text{Br}$  en MeOH. El anión bromuro se coordina al metal, impide la coordinación de los sustratos catalíticos y, por tanto, la reacción catalítica queda bloqueada.

Como se puede apreciar en la Tabla 1, el catalizador de rodio es más rápido, más reactivo y más selectivo por lo que el estudio se continuó empleando únicamente el complejo **1** como precursor catalítico.

### 3.3.1 Efecto de la temperatura

Tal como se ha comentado en la Introducción, cuando la reacción entre indoles y nitroalquenos es catalizada por el complejo de rodio **1**, se observa un comportamiento anómalo de la enantioselectividad con el transcurso de la reacción que incluye variaciones importantes cuando, exclusivamente, se altera la temperatura de la reacción. Por ello, la reacción entre *N*-metil-2-metilindol y el compuesto **2** se llevó a cabo a 283, 273, 263 y 243 K. Los restantes parámetros se mantuvieron en los valores que se muestran al pie de la Tabla 1.

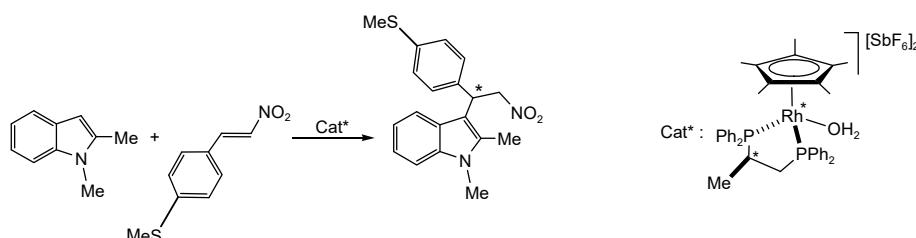
En la Figura 3 se muestra la variación del exceso enantiomérico (e.e.) en función del tiempo de reacción a las cuatro temperaturas mencionadas. En todos los casos se prolonga el tiempo de reacción hasta comprobar que el valor del e.e. se mantiene constante.



**Figura 3.** Variación del exceso enantiomérico (e.e.) con el tiempo de reacción a diferentes temperaturas. Los puntos rojos reflejan el e.e. una vez llegado al 100% de conversión.

Como se puede apreciar en la Tabla 2 el e.e. disminuye progresivamente al disminuir la temperatura desde un 74% a 283 K hasta un 54% a 263 K. Al bajar a 243 K se produce incluso una variación en el signo de la enantioselectividad. Se trata de un resultado inesperado ya que, habitualmente, el e.e. de un proceso catalítico asimétrico se espera que aumente al disminuir la temperatura: la diferencia de energía entre los dos estados de transición diastereoméricos que conducen a cada uno de los dos enantiómeros, hace que el enantiómero menos favorecido (estado de transición de más energía) se obtenga en menor proporción cuanto menor sea la temperatura. También es anómalo el hecho de que el exceso enantiomérico aumente abruptamente en el transcurso de la reacción y, que el e.e varíe una vez alcanzado el 100% de la conversión (como sucede a 243 K). Para intentar obtener una explicación para este comportamiento se decidió estudiar la reacción catalítica por RMN.

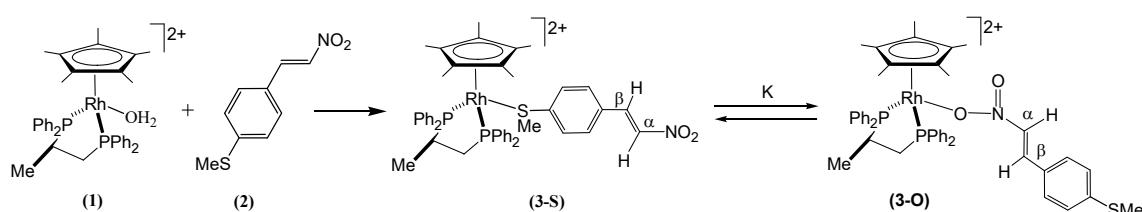
**Tabla 2.** Seguimiento de reacción entre *N*-metil-2-metilindol y *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno (**2**).



Temperatura (K)	Cat <sup>*</sup>	Tiempo Conv. (100%)	e.e.
283	<b>1</b>	17 min	+74
273	<b>1</b>	26 min	+65
263	<b>1</b>	5h 58 min	+54
243	<b>1</b>	7h 58 min	-8

\*Condiciones de reacción: 0.09 mmol de catalizador (5 mol %), 1.80 mmol de indol, 2.70 mmol de *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno, 300 mg de tamices moleculares de 4 Å y 12 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Conversión basada en el indol y determinado por RMN de  $^1\text{H}$ . Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

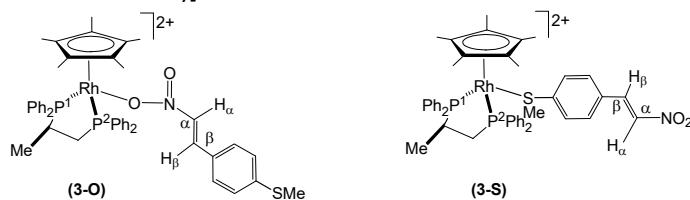
### 3.4 El sistema ( $S_{Rh}, R_C$ )- $[(\eta^5-\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}(\text{H}_2\text{O})\}]^{2+}$ /*trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno



Ecuación 3.

La primera etapa de la reacción debe ser la coordinación del nucleófilo al precursor catalítico dando lugar al verdadero catalizador. En nuestro grupo de investigación se había llevado a cabo, previamente, el estudio por RMN de la reacción entre el complejo **1** y el nitroestireno **2**.<sup>23</sup> Estos estudios habrían establecido que el nitroestireno **2** da lugar a dos isómeros estructurales de enlaces, según que el átomo de coordinación sea uno de los átomos de oxígeno del grupo nitro (**3-O**) o el átomo de azufre del grupo tiometilo (**3-S**) (Ecuación 3).

**Tabla 3.** Datos seleccionados de RMN de  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ , y  $^{13}\text{C}$ , a 223 K, para los cationes  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}\}(\text{trans-4-metiltio-}\beta\text{-nitroestireno})]^{2+}$ .<sup>[a]</sup>



#### Compuesto minoritario (3-O)

RMN de $^1\text{H}$					
$\delta\text{H}_\alpha$	$\Delta\delta\text{H}_\alpha$	$\delta\text{H}_\beta$	$\Delta\delta\text{H}_\beta$	$\delta\text{SMe}$	$\Delta\delta\text{SMe}$
7.24	-0.30	6.95	-0.98	2.49	-0.01

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$					
$\delta\text{C}_\alpha$	$\Delta\delta\text{C}_\alpha$	$\delta\text{C}_\beta$	$\Delta\delta\text{C}_\beta$	$\delta\text{SMe}$	$\Delta\delta\text{SMe}$
134.48	-1.90	147.63	+8.57	14.75	+0.06

#### Compuesto mayoritario (3-S)

RMN de $^1\text{H}$					
$\delta\text{H}_\alpha$	$\Delta\delta\text{H}_\alpha$	$\delta\text{H}_\beta$	$\Delta\delta\text{H}_\beta$	$\delta\text{SMe}$	$\Delta\delta\text{SMe}$
7.50	-0.04	7.89	-0.04	1.58	-0.92

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$					
$\delta\text{C}_\alpha$	$\Delta\delta\text{C}_\alpha$	$\delta\text{C}_\beta$	$\Delta\delta\text{C}_\beta$	$\delta\text{SMe}$	$\Delta\delta\text{SMe}$
135.90	-0.48	138.90	-0.14	23.13	+9.32

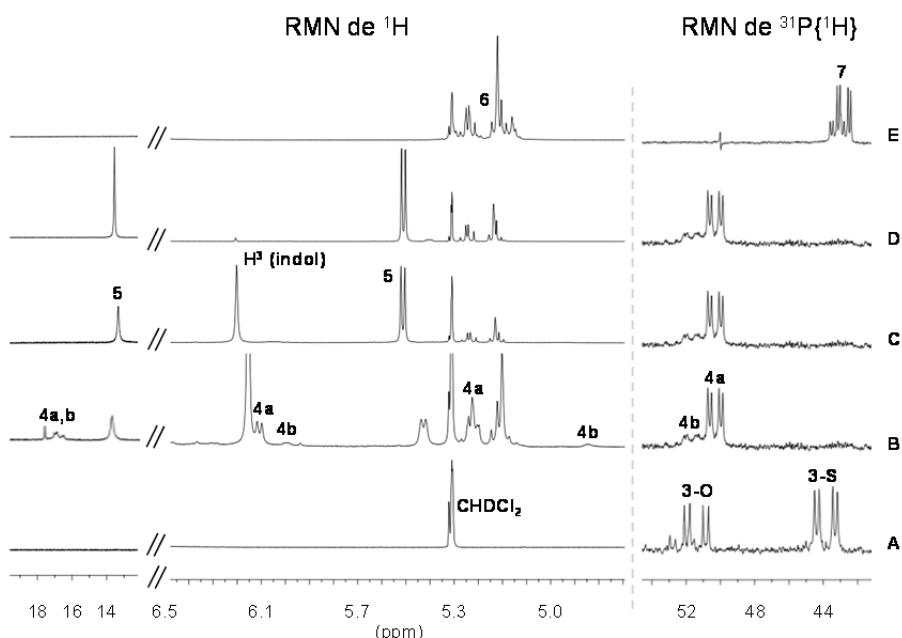
[a] Desplazamientos químicos en ppm; constantes de acoplamiento en Hz.

Ambos isómeros **3-O** y **3-S** están en equilibrio en disolución y la concentración del isómero en el que el nitroalqueno se coordina por el oxígeno, **3-O**, aumenta al aumentar la temperatura. La estructura molecular del compuesto **3-S** se determinó por difracción de rayos-X, por lo que inequívocamente en este isómero el nitroalqueno se coordina por el átomo de azufre. Pero, desde

el punto de vista del estudio catalítico que estamos llevando a cabo, el resultado más interesante de este estudio nos lo proporciona la RMN. En la Tabla 3 se muestran los valores de desplazamiento químico de núcleos seleccionados de los isómeros **3-O** y **3-S**. Se puede apreciar que cuando la coordinación se produce a través del oxígeno, el carbono  $\beta$  del nitroalqueno se desapantalla fuertemente (+8.57 ppm) mientras que su desplazamiento químico apenas se altera cuando la coordinación ocurre por medio del azufre (-0,14 ppm). Esto nos indica que el nitroalqueno se activa para un ataque nucleófilo solamente cuando la coordinación del compuesto **2** se produce por uno de los átomos de oxígeno del grupo nitró.

### 3.5 El sistema ( $S_{Rh}, R_C$ )-[( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)Rh{(R)-profos(H<sub>2</sub>O)}<sup>2+</sup>]/trans-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno/*N*-metil-2-metilindol

Después de la coordinación del *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno, la siguiente etapa del ciclo catalítico tiene que ser la reacción del complejo **3** con el indol. Para confirmar esta propuesta, se hizo reaccionar una mezcla de compuestos **3-O/3-S**, formada “*in situ*” a partir de **1** (1 equivalente), el nitroalqueno (**2**) (10 equivalentes) y tamiz molecular de 4 Å (15 mg) con *N*-metil-2-metilindol (5 equivalentes), la disolución resultante se siguió por RMN. En la Figura 4 se muestran regiones



**Figura 4.** Regiones seleccionadas de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}.

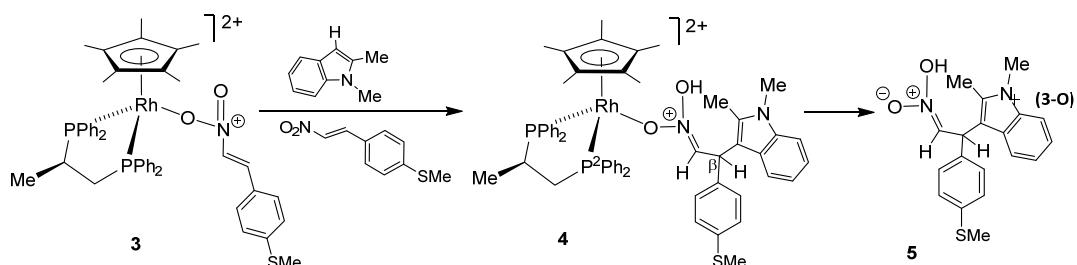
seleccionadas de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>31</sup>P en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La traza A corresponde a la mezcla **3-O/3-S** a 223 K antes de añadir el indol, en las regiones que se indica el espectro de RMN de protón no muestra ninguna señal y el espectro de RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} muestra dos dobletes de dobletes asignados al fósforo P<sup>2</sup> de cada uno de los isómeros de enlace.

La adición del indol produce la inmediata desaparición de ambos isómeros y la formación simultánea de dos diastereoisómeros del complejo *aci*-nitro de rodio **4**, en una relación molar

aproximada de 80/20. El espectro de RMN de protón de **4**, a 223 K (traza B) muestra un par de señales centradas en 6.12 ( $H_\alpha$ ) y 5.25 ppm ( $H_\beta$ ) correspondientes al isómero mayoritario **4a** y otro par a 6.02 ( $H_\alpha$ ) y 4.76 ppm ( $H_\beta$ ) del isómero minoritario **4b**. Además, se puede observar una señal no resuelta centrada en aproximadamente 17.5 ppm que, tentativamente, atribuimos a un grupo OH. Correspondientemente, el espectro de fósforo muestra dos nuevos dobletes y dobletes (uno mucho menos abundante) que atribuimos a los núcleos  $P^2$  de los dos isómeros de **4**.

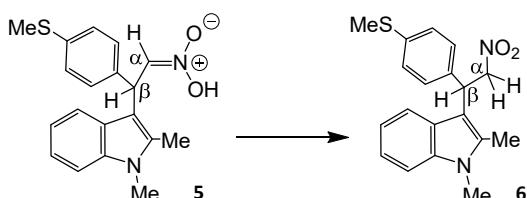
Si se mantiene la disolución a 223 K, los espectros de RMN de protón (trazas C y D) muestran el consumo gradual de indol (pico a 6.20 ppm,  $H^3$ ) con la aparición simultánea de un compuesto orgánico nuevo que no da señales nuevas en la RMN de  $^{31}P$ . Este último compuesto se caracteriza por un nuevo doblete centrado a 5.56 ppm con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz y un singlete ancho centrado en 13.4 ppm. Este último compuesto se ha identificado espectroscópicamente como el compuesto *aci*-nitro **5**.

La Ecuación 4 describe la evolución que acabamos de describir para las señales de RMN. La mezcla de complejos nitroalqueno **3-O/3-S** reacciona con el indol y da lugar a los complejos *aci*-nitro **4**. Los dos compuestos observados son los dos diastereómeros, **4a**, **4b**, que corresponden a los epímeros en el carbono  $\beta$ .



Ecuación 4.

El compuesto *aci*-nitro coordinado al metal es liberado progresivamente, esto conlleva un crecimiento gradual del doblete centrado en 5.56 ppm que corresponde a *aci*-nitro libre **5**. Finalmente, el compuesto *aci*-nitro **5** se isomeriza al producto Friedel-Crafts **6**. Como se muestra en la Ecuación 5, el protón del grupo OH, mediante una prototropía 1,3, pasa a estar enlazado al carbono  $\alpha$  dando lugar al producto FC. Esta desaparición, de **5** en favor de **6**, se puede monitorizar por RMN de protón. Así, la evolución del espectro de **5** a 223 K (traza D, Figura 4) incluye la aparición de multipletes complejos en la región de 5.1-5.3 ppm cuya intensidad relativa va aumentando progresivamente. Estas señales corresponden a los tres protones dos  $H_\alpha$  y un  $H_\beta$  del producto FC (Ecuación 5). La traza E (Figura 4) muestra el espectro de protón cuando la reacción



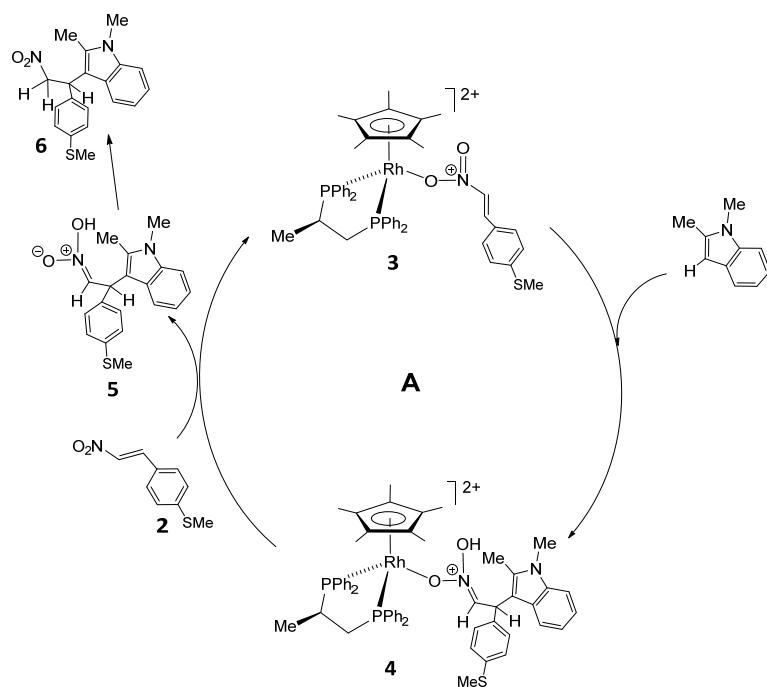
Ecuación 5.

ha concluido. El espectro  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  de esta misma traza muestra que, en las condiciones de trabajo, el estado de reposo del catalizador es el complejo **7** en el que, muy probablemente, el producto FC está coordinado al metal a través del átomo de azufre (Figura 4).

Es importante señalar que al adicionar el indol sobre disoluciones de la mezcla de complejos **3-O/3-S** ambos isómeros convergen inmediatamente en los complejos *aci*-nitro **4**. Así pues, dado que el carbono  $\beta$  del nitroalqueno solo está activado para un ataque nucleofílico cuando está coordinado por el oxígeno, proponemos que el equilibrio **3-S**  $\rightleftharpoons$  **3-O**, el cual se ha comentado anteriormente, se desplaza completamente hacia la especie **3-O** porque este isómero reacciona con el indol para dar **4**. En conclusión, debido a la rápida isomerización de **3-S** a **3-O** en las condiciones de reacción, la formación parcial del isómero **3-S** no afecta a la reactividad del nitroalqueno con *N*-metil-2-metilindol.

### 3.6 El ciclo catalítico A

Sobre la base de las etapas secuenciales que acabamos de comentar, se puede suponer el ciclo catalítico que muestra la Figura 5. La molécula de agua se coordinada en **1** se desplaza por el nitroalqueno **2** para dar la mezcla de complejos nitroalquenos **3-O/3-S**. El ataque del indol da lugar a los dos complejos *aci*-nitro **4**, que son los dos epímeros en el carbono  $\beta$ , en una relación diastereomérica 80/20. La reacción de los complejos **4** con una nueva molécula de nitroalqueno **2** elimina el ligando *aci*-nitro **5** y regenera la mezcla **3-O/3-S** que reiniciará el ciclo catalítico. El *aci*-nitro libre **5** se isomeriza al producto FC **6** mediante una prototropía 1,3. Cuando se agota el indol (en las reacciones catalíticas se emplea exceso del nitroalqueno **2**) la posición de coordinación disponible en el metal es ocupada por una molécula FC coordinada a través del átomo de azufre.

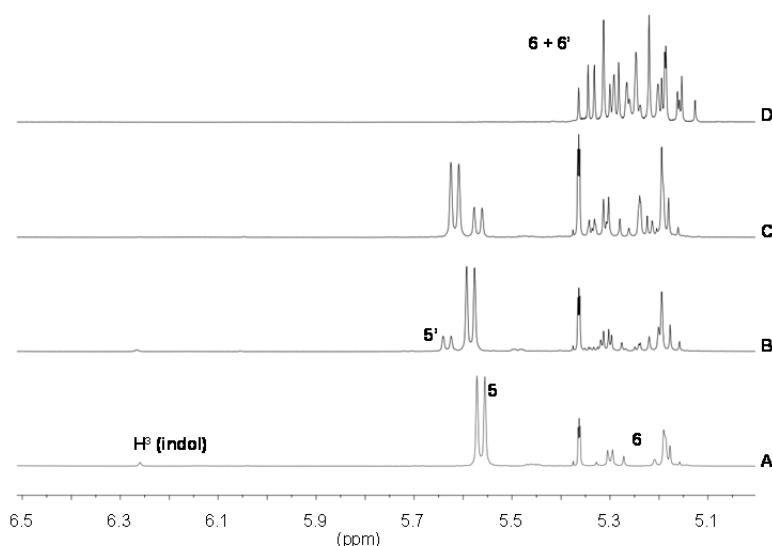


**Figura 5.** Ciclo catalítico propuesto para la reacción entre el nitroalqueno **2** y el *N*-metil-2-metilindol.

Este ciclo racionaliza la formación del producto FC **6** y da cuenta de la formación de todos los intermedios que se han detectado espectroscópicamente. Sin embargo, no explica ni la enantioselectividad obtenida ni su variación con la temperatura. Como se ha dicho, los dos diastereoisómeros del complejo *aci*-nitro **4** se obtienen en una relación molar de aproximadamente 80/20. Por lo tanto, de acuerdo con el ciclo catalítico propuesto, se debería obtener un exceso enantiomérico del 60%. Como esto no es así, la formación del centro estereogénico, es decir la etapa 3→4 debe ser reversible.

### 3.7 Reversibilidad del ciclo catalítico

Para comprobar la reversibilidad del ciclo de la Figura 5, se preparó una disolución de los *aci*-nitros **4**, (que contenía también *aci*-nitro libre **5** y el aducto FC **6**) mezclando el precursor catalítico **1**, el nitroalqueno **2** y *N*-metil-2-metilindol en una relación molar 1/20/30 en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y dejándolos reaccionar a 243 K hasta que el indol deja, prácticamente, de observarse. La traza A de la Figura 6, recoge la región de 6.5 a 5.0 ppm del espectro de RMN de <sup>1</sup>H, en esta zona se aprecia un doblete centrado en 5.56 ppm, atribuido a protón H<sub>β</sub> del compuesto *aci*-nitro libre **5**, junto con señales alrededor de 5.25 ppm debidas a los protones H<sub>α</sub> y H<sub>β</sub> de una pequeña cantidad de aducto FC **6**. Aunque, en este espectro no se observan las señales correspondientes a los protones H<sub>α</sub> y H<sub>β</sub> de los complejos *aci*-nitros **4**, en el espectro de fósforo (que no se muestra en la Figura 6) se establece inequívocamente la presencia de estos complejos. A esta disolución, manteniendo la temperatura, se añadió *trans*- $\beta$ -nitroestireno en relación molar 1:1 al nitroalqueno **2**. Posteriormente, se registraron dos espectros de protón (trazas B y C) tras 10 minutos y 1 hora de reacción. Estos espectros muestran la aparición de un nuevo doblete centrado en 5.62 ppm que asignamos



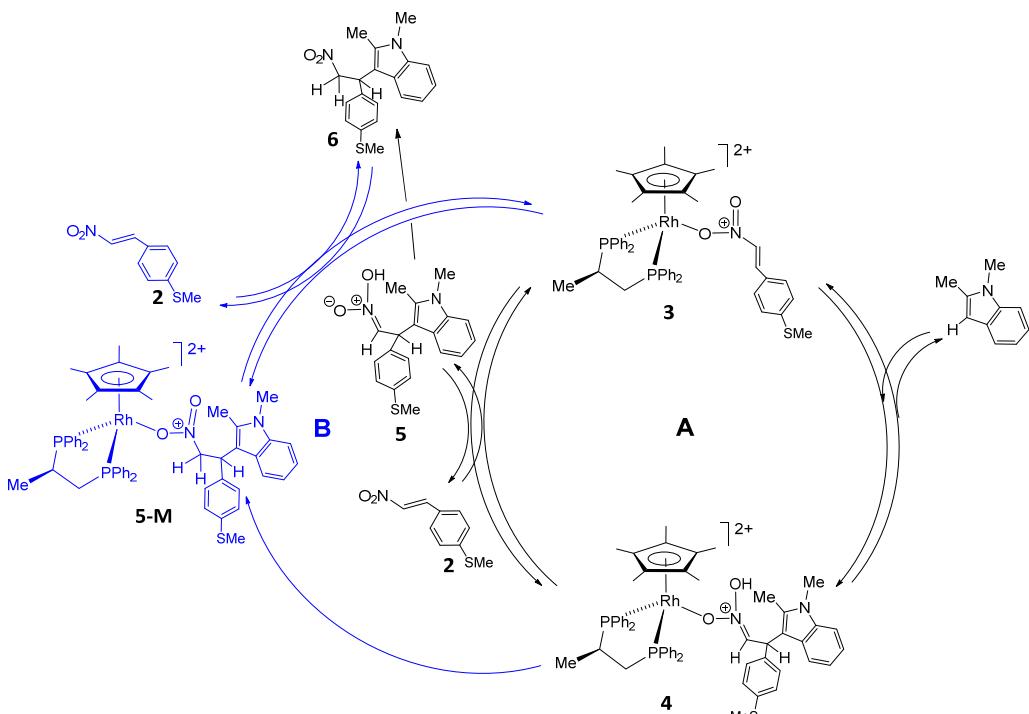
**Figura 6.** Región seleccionada del espectro de RMN de protón resultante de una mezcla de **1**, **2** y *N*-metil-2-metilindol en relación molar 1/20/30 que se ha dejado a reaccionar, a 243 K, hasta que ya no se observa indol (traza A), después de la adición de *trans*- $\beta$ -nitrostireno (traza B) y después de calentar hasta 298 K (traza C).

al compuesto *aci*-nitro libre **5'** derivado de *N*-metil-2-metilindol y *trans*- $\beta$ -nitroestireno. Cuando se eleva la temperatura hasta 298 K, los dobletes atribuidos a **5** y **5'** desaparecen y solamente se observan las señales complejas en la región 5.1-5.3 ppm. Estas señales se atribuyen a una mezcla de los productos FC **6** y **6'**, el segundo de ellos obtenido a partir de *trans*- $\beta$ -nitroestireno.

Puesto que cuando se añade *trans*- $\beta$ -nitroestireno la cantidad de indol libre presente en la disolución es muy baja, la fuente de indol necesaria para la formación de **6'** tiene que ser el complejo *aci*-nitro **5**. Por lo tanto, la observación de **5'** y **6'** en este experimento demuestra que la reacción de los nitroalquenos **3** con *N*-metil-2-metilindol es reversible. Esta reversibilidad nos dice que la enantioselectividad del proceso catalítico no se determina en la etapa 3 $\rightarrow$ 4 que es la etapa en la que se forma el carbono estereogénico, por lo que el e.e. obtenido no tiene porqué ser del 60%.

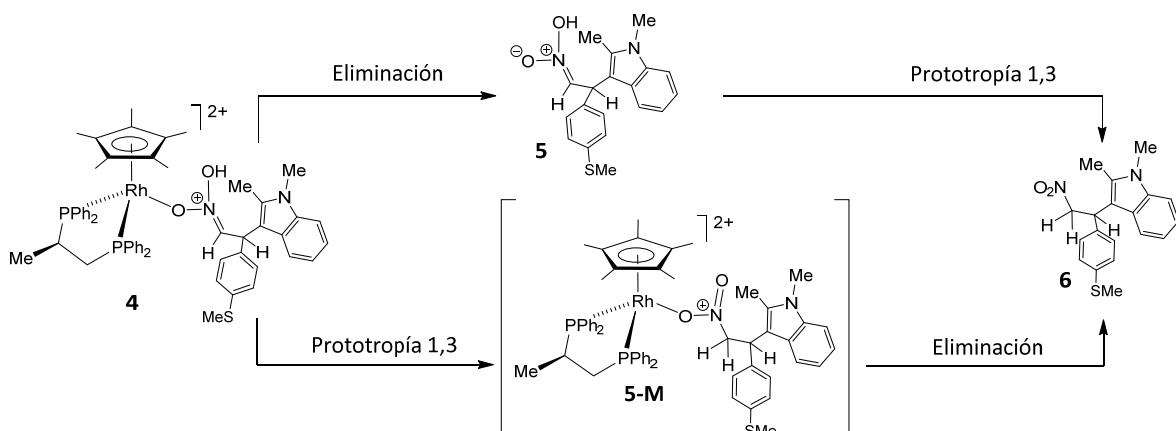
### 3.8 Ciclos catalíticos A y B

Para explicar los valores de enantioselectividad obtenidos, su variación durante el transcurso de la reacción y con la temperatura, proponemos el doble ciclo catalítico que se recoge en la Figura 7.



**Figura 7.** Ciclos catalíticos propuestos para la formación de **6**.

Para hacer esta propuesta nos hemos basado en los cálculos DFT y estudios cinéticos llevados a cabo en nuestro laboratorio para la reacción entre *trans*- $\beta$ -nitroestireno y *N*-metil-2-metilindol catalizada por el complejo **1**.<sup>20</sup> La transformación de los complejos *aci*-nitro **4** en el aducto FC **6** tiene lugar a través de dos etapas: eliminación y prototropía (Esquema 1) que, además, se pueden suceder en cualquier orden posible. Así, el ciclo B (Figura 7) se completa si en primer lugar ocurre



**Esquema 1.** Formación de los aductos FC.

la prototropía 1,3 del compuesto *aci*-nitro coordinado **4** dando lugar al complejo metálico **5-M** en el que el aducto FC está coordinado al metal. En este caso, en una segunda etapa se elimina el aducto FC de la esfera de coordinación del metal.

Los cálculos DFT sobre el sistema homólogo a los que nos hemos referido, concluyen que a temperaturas relativamente altas (por ejemplo 298 K) el ciclo que opera es el A. En este caso el origen de la enantioselectividad se debe a que la eliminación del enantiómero *S* del complejo *aci*-nitro **4** es más favorable que la del enantiómero *R* coordinado. Consecuentemente, después de la etapa prototrópica 1,3 se obtiene preferentemente el producto (*S*)-FC. Por el contrario, a temperaturas relativamente bajas (por ejemplo, 233 K) el proceso transcurre a través del ciclo B. Cuando opera este ciclo, se favorece cinéticamente la prototropía 1,3 del enantiómero *R* del complejo *aci*-nitro **4**. Por tanto, a 233 K, una vez eliminado, el producto FC **6** se obtiene de forma enantioenriquecida en el isómero *R*.

En nuestro caso, la variación de los excesos enantioméricos con la temperatura, desde +83.5% en un enantiómero hasta -8% de e.e. en el otro enantiómero, nos lleva a pensar que, probablemente, la reacción entre *trans*-4-metiltiob- $\beta$ -nitrostireno y *N*-metil-2-metilindol catalizada por **1** tiene características similares a las que acabamos de comentar y que los ciclos A y B, reflejados en la Figura 7, explican el comportamiento observado.

## 4. Parte experimental

### 4.1. Información general

Todas las preparaciones se han llevado a cabo utilizando técnicas de Schlenk. Los disolventes han sido secados por los agentes desecantes apropiados y desoxigenados antes de su uso o, recogiéndolos directamente, secos y bajo atmósfera de argón, del sistema purificador de disolventes (SPS) modelo PS-400-6 de Innovative Technolog, Inc.

*Cromatografía líquida de alta precisión analítica (HPLC):* La cromatografía líquida de alta precisión analítica se ha realizado en un cromatógrafo Alliance Waters (Waters 2996 PDA Detector). Se han utilizado la columna quiral Daicel Chiraldak IB (0.46×25 cm con precolumna IB (0.46×1 cm). Los tiempos de retención de los compuestos medidos se compararon con los recogidos en la bibliografía.

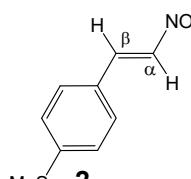
*Resonancia magnética nuclear:* Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$  se han realizado en los espectrómetros Bruker AV-500 (500.13 MHz), AV-400 (400.16 MHz) o Bruker AV-300 (300.13 MHz). Los desplazamientos químicos están expresados en ppm referenciados respecto al SiMe<sub>4</sub> ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). Los experimentos de homocorrelación COSY, NOESY y experimentos de heterocorrelación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  (HSQC, HMBC y HMQC) se han realizado utilizando los programas estándar de Bruker.

*Cromatografía:* Las separaciones cromatográficas se han realizado utilizando sílica gel 60 como fase estacionaria y disolventes de calidad analítica como fase móvil. La cromatografías en capa fina se han realizado utilizando placas de sílica gel 0.20 mm POLYGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub>.

### 4.2 Síntesis organometálica de los compuestos de estequiométria ( $S_{Rh}, R_c$ )-[ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}\{(R)\text{-profos}\}(\text{H}_2\text{O})](\text{SbF}_6)_2$ (M = Rh (1), Ir)

La preparación de estos compuestos se ha realizado siguiendo en el método descrito en la bibliografía<sup>21</sup> que hemos optimizado. A una suspensión de [ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{MCl}_2$ ] ( $\mu\text{-Cl}_2$ ) (0.404 mmol) (M = Rh, 250.0 mg; M = Ir, 321.9 mg) en acetona (30 ml) se añaden 4 equivalentes de AgSbF<sub>6</sub> (566.0 mg, 1.647 mmol). La suspensión resultante se mantiene en agitación durante 15 horas. La disolución se filtra a través de cánula y el precipitado se lava con acetona (3×1 ml). La disolución filtrada se concentra hasta unos 20 ml y se enfriá a 248 K (Rh) o a 223 K (Ir). A la temperatura correspondiente y bajo atmósfera de argón, se añade (R)-profos sólida (333.6 mg, 0.809 mmol) y se agita durante 20 minutos. La disolución resultante se concentra hasta unos 3 ml y, a 273 K, se añaden 20 ml de n-hexano formándose un aceite coloreado junto con una disolución transparente sobrenadante que se decanta. Después de tres ciclos sucesivos de adición de 20 ml de n-hexano y de decantación del líquido sobrenadante, el aceite se disgraga por agitación hasta convertirse en un sólido de color naranja (Rh) o amarillo (Ir). Para quitar completamente la acetona presente, los productos se cristalizan en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:n-hexano (5ml:20ml) a 273 K. Rdto 80.5% (Rh); 79.2% (Ir).

### 4.3 Síntesis orgánica del ligando *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno (2)

**2** A temperatura ambiente, a una disolución 4-metiltio-benzaldehído (25.6 mmol, 3.41 ml) en 20 ml de metanol se añaden 1.38 ml de nitrometano (25.6 mmol). A continuación se añaden 1,73 g de  $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ , 2.51 g de  $\text{CH}_3\text{COOK}$  y 300 mg de tamiz molecular 4 Å para favorecer la deshidratación de la reacción. La reacción se mantiene en agitación durante 2 horas. Posteriormente el precipitado se aísla por filtración y, el sólido de color amarillo intenso se redissuelve en EtOH, se filtra y se cristaliza a partir de disoluciones en etanol/hexano. R.dto 39.5% (2.53 g). RMN de  $^1\text{H}$  (400.16 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , RT, ppm):  $\delta$  = 7.97 (d,  $J(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta)$  = 14.20 Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 7.60 (d,  $J(\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta)$  = 14.20 Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 7.49-7.28 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 2.52 ppm (s, 3H, SME). RMN de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100.62 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , RT):  $\delta$  = 146-126 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 139.19 ( $\text{C}_\beta$ ), 136.69 ( $\text{C}_\alpha$ ), 15.20 ppm (SME).

### 4.4 Preparación de las reacciones catalíticas

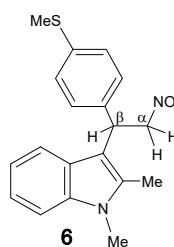
#### 4.4.1 Reacción catalítica FC de *N*-metil-2-metilindol con 4-metiltio-*trans*- $\beta$ -nitroestireno

Bajo atmósfera de argón, a la temperatura de reacción que se indique en cada caso, a una disolución de 0.030 mmol del precursor catalítico **1** (34.2 mg) o su análogo de iridio (36.9 mg) en 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, se le añaden 0.900 mmol (175.7 mg) de *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno del correspondiente y 100 mg de tamices moleculares de 4 Å. Después de mantener la mezcla en agitación durante 15 minutos, se añaden 0.600 mmol (87.1 mg) de *N*-metil-2-metilindol. La reacción se sigue por cromatografía de capa fina. Después del tiempo de reacción de cada experiencia, el sistema se “quenchea” por adición de una disolución de  $[\text{N}(n\text{-Bu})_4]\text{Br}$  en MeOH. La mezcla resultante se evapora a vacío hasta sequedad, se extrae el residuo orgánico con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×6 ml) y se filtra a través de celita. La disolución resultante se evapora a vacío hasta sequedad. La conversión se determina por RMN de  $^1\text{H}$  y el e.e. por HPLC.

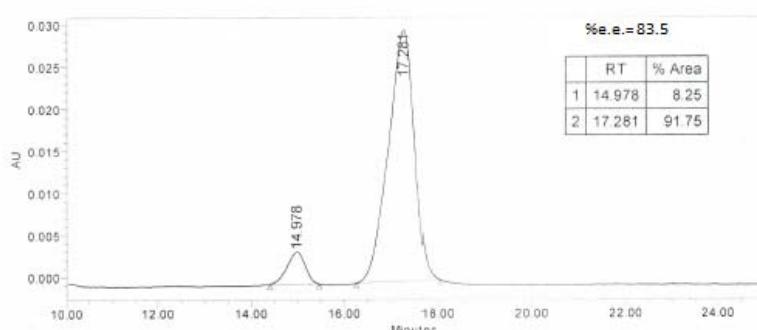
#### 4.4.2 Seguimiento de la reacción catalítica FC de *N*-metil-2metilindol con 4-metiltio-*trans*- $\beta$ -nitroestireno

Bajo atmósfera de argón, a la temperatura de reacción que se indique en cada caso, a una disolución de 0.18 mmol del precursor catalítico **1** (102.6 mg) en 12 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, se le añaden 2.70 mmol (527.1 mg) de *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno del correspondiente y 300 mg de tamices moleculares de 4 Å. Después de mantener la mezcla en agitación durante 15 minutos, se añaden 1.80 mmol (261.4 mg) de *N*-metil-2-metilindol. La recogida de muestras se realiza por extracción de 0.1 ml de disolución con una jeringa de 1 ml que contiene disolución saturada de  $[\text{N}(n\text{-Bu})_4]\text{Br}$  en MeOH suficiente (una gota) para realizar el “quencheo” de la muestra recogida. La muestra se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad y se analiza por RMN de  $^1\text{H}$  y HPLC para determinar la conversión y el e.e., respectivamente.

#### 4.4.3. Caracterización del aducto FC 3-(1-(4-metiltiolfenil-2-nitroetil)-indol 6



El producto FC se purifica por cromatografía de columna eluyendo con mezclas de *n*-hexano:AcOEt de composición 50:50. La evaporación de las fracciones seleccionadas da lugar a sólidos de color amarillo pálido. RMN de  $^1\text{H}$  (400.16 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT):  $\delta$  = 7.31-7.22 (m, HAr), 7.14 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.20 (t,  $J(\text{H},\text{H})$  = 7.0 Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 5.11-4.92 (m, sistema ABX, 2H,  $\text{H}_\alpha$   $\text{H}_\alpha'$ ), 2.57 ppm (s, 3H, SMe). RMN de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100.62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT):  $\delta$  = 137.84, 136.60, 136.12, 128.37, 126.97, 122.79, 121.74, 119.89, 118.97, 114.23, 111.62, 79.55 ( $\text{C}_\alpha$ ), 41.17 ( $\text{C}_\beta$ ), 15.69 ppm (SMe). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC utilizando la columna quiral Chiraldak IB con flujo 1.00 ml/min y composición de la fase móvil 70:30, *n*-hexano:*i*-PrOH. Tiempos de retención de los enantiómeros:  $t_R$  = 15.0 min y  $t_R$  = 17.3 min.



**Figura 8.** Cromatograma de HPLC.

#### 4.4.4 Caracterización del aducto FC 3-(1-fenil-2-nitroetil)-indol (6')

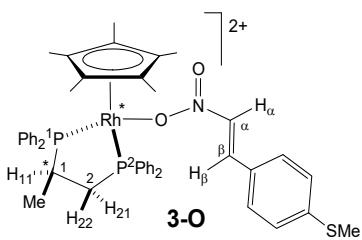
La caracterización coincidió perfectamente con la descrita en la bibliografía.<sup>20</sup>

### 4.5 Preparación de los seguimientos y caracterización de los intermedios por Resonancia Magnética Nuclear

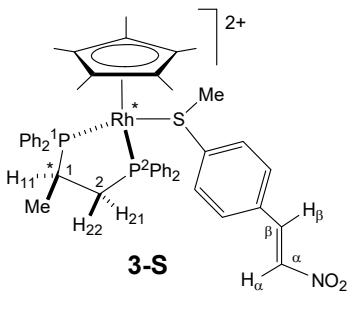
En este apartado se pretende explicar la preparación de las reacciones de seguimiento en tubo de RMN para la determinación de los intermedios del ciclo.

#### 4.5.1 Caracterización de los intermedios de estequiometría $(S_{\text{Rh}}, R_{\text{C}})\text{-}[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}\}(\text{trans-4-metiltio-}\theta\text{-nitroestireno})]^{2+}$

En un tubo de RMN, bajo argón y a 223 K, se disuelven 30.0 mg (0.024 mmol) de  $(S_{\text{Rh}}, R_{\text{C}})\text{-}[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(R)\text{-profos}\}(\text{H}_2\text{O})][\text{SbF}_6]_2$  (**1**) y 0.024 mmol (4.7 mg) de *trans*-4-metiltio- $\theta$ -nitroestireno en 0.45 ml de  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  y se añaden 15 mg de tamices moleculares de 4 Å. Para la caracterización de los complejos metal-nitroalqueno se registran espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ , así como espectros de correlación NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  y HMBC  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  a 223 K.

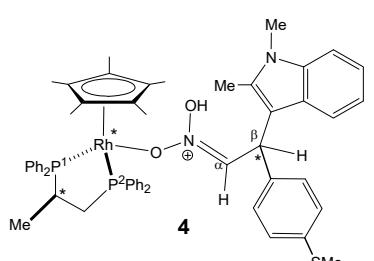


**(3-O).** RMN de  $^1\text{H}$  (300.13 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 223 K, ppm):  $\delta$  = 7.98-6.90 (m, 24H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.24 (brd, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 6.95 (brd, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 3.56 (m, 1H,  $\text{H}_{21}$ ), 3.09 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.49 (s, 3H, SMe), 2.41 (m, 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 1.39 (brs, 15H,  $\text{C}_5\text{Me}_5$ ), 1.23 ppm (m, 3H, Me). RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75.48 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 223 K):  $\delta$  = 152-120 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 147.63 ( $\text{C}_\beta$ ), 134.48 ( $\text{C}_\alpha$ ), 107.10 (brs,  $\text{C}_5\text{Me}_5$ ), 30.04 (m,  $\text{C}_2$ ), 31.54 (m,  $\text{C}_1$ ), 15.82 (dd,  $J(\text{P},\text{C})$  = 17.5 y 4.6 Hz, Me), 14.75 (SMe), 10.23 ppm ( $\text{C}_5\text{Me}_5$ ). RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.42 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 223 K):  $\delta$  = 75.91 (dd,  $J(\text{Rh},\text{P})$  = 131.2 Hz,  $J(\text{P},\text{P})$  = 38.7 Hz,  $\text{P}^1$ ), 51.40 ppm (dd,  $J(\text{Rh},\text{P})$  = 132.5 Hz,  $\text{P}^2$ ).



**(3-S).** RMN de  $^1\text{H}$  (300.13 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 223 K):  $\delta$  = 7.98-6.90 (m, 24H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.89 (brd, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 7.50 (brd, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 3.67 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.61 (m, 1H,  $\text{H}_{21}$ ), 2.48 (m, 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 1.58 (s, 3H, SMe), 1.50 (brs, 15H,  $\text{C}_5\text{Me}_5$ ), 1.31 ppm (m, 3H, Me). RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75.48 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 223 K):  $\delta$  = 142-120 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.95 (s,  $\text{C}_\beta$ ), 135.90 (s,  $\text{C}_\alpha$ ), 108.57 (brs,  $\text{C}_5\text{Me}_5$ ), 32.33 (m,  $\text{C}_1$ ), 29.89 (m,  $\text{C}_2$ ), 23.13 (s, SMe), 15.59 (dd,  $J(\text{P},\text{C})$  = 17.6 y 4.2 Hz, Me), 10.23 ppm (s,  $\text{C}_5\text{Me}_5$ ). RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.42 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 223 K):  $\delta$  = 73.34 (dd,  $J(\text{Rh},\text{P})$  = 123.6 Hz,  $J(\text{P},\text{P})$  = 38.9 Hz,  $\text{P}^1$ ), 43.84 ppm (dd,  $J(\text{Rh},\text{P})$  = 129.6 Hz,  $\text{P}^2$ ).

#### 4.5.2 Detección y caracterización de los intermedios complejos *aci*-nitro ( $S_{\text{Rh}}, R_{\text{C}}$ )-[ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{M}\{(\text{R})\text{-profos}\}(\text{aci-nitro})\right]^{2+}$ (4)



En un tubo de RMN, a una disolución, preparada a partir de 17.0 mg (0.014 mmol) de  $(S_{\text{Rh}}, R_{\text{C}})-[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(\text{R})\text{-profos}\}(\text{H}_2\text{O})][\text{SbF}_6]_2$  (**1**), 27.3 mg (0.140 mmol) de *trans*-4-metiltio-β-nitrostireno y 15 mg de tamices moleculares de 4 Å en 0.3 ml de  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , se añaden 10.2 mg (0.070 mmol) de *N*-metil-2-metilindol disuelto en 0.15 ml de  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , a 193 K. Inmediatamente tras la adición, los espectros de RMN a 223 K

muestran la presencia de **4** en una relación molar **4a/4b** ≈ 80/20.

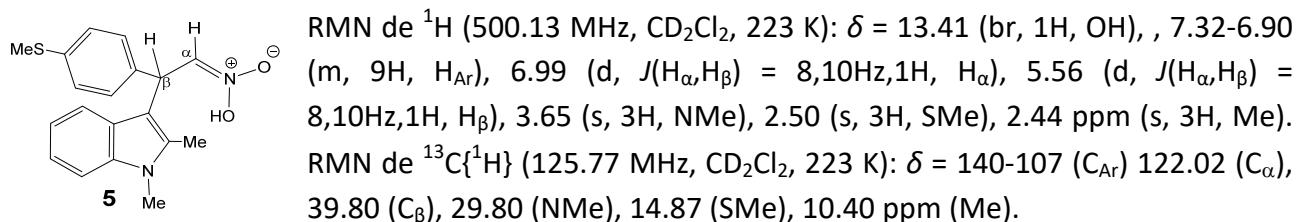
**4a.** RMN de  $^1\text{H}$  (400.16 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 193 K):  $\delta$  = 17.6 (br, 1H, OH), 6.12 (d,  $J(\text{H},\text{H})$  = 7.5 Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 5.25 (brd, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 3.57 (brs, 3H, NMe), 2.64 (s, 3H, Me), 2.37 (s, 3H, SMe), 1.26 (brs, 15H,  $\text{C}_5\text{Me}_5$ ), 0.92 ppm (br, 3H, Me). RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.16 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 193 K):  $\delta$  = 118.43 ( $\text{C}_\alpha$ ), 38.35 ( $\text{C}_\beta$ ), 34.86 (NMe), 12.82 ( $\text{Me}_{\text{indol}}$ ), 14.75 (s, SMe), 14.27 (br, Me), 8.99 ppm (s,  $\text{C}_5\text{Me}_5$ ). RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.96 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 193 K):  $\delta$  = 75.96 (dd,  $J(\text{Rh},\text{P})$  = 129.9 Hz,  $J(\text{P},\text{P})$  = 42.4 Hz,  $\text{P}^1$ ), 50.32 ppm (dd,  $J(\text{Rh},\text{P})$  = 132.4 Hz,  $\text{P}^2$ ).

**4b.** RMN de  $^1\text{H}$  (400.16 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 193 K):  $\delta$  = 17.5 (br, 1H, OH), 6.02 (brd, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 4.76 (brd, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 3.58 (brs, 3H, NMe), 2.64 (s, 3H, Me), 2.39 (s, 3H, SMe), 1.31 (brs, 15H,  $\text{C}_5\text{Me}_5$ ), 1.11 ppm (br, 3H, Me). RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.16 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 193 K):  $\delta$  = 113.70 ( $\text{C}_\alpha$ ), 40.62 ( $\text{C}_\beta$ ), 29.65 (NMe), 14.70 (s, SMe), 14.27 (br, Me), 14.57 ( $\text{Me}_{\text{indol}}$ ), 14.34 (br, Me), 9.21 ppm (s,  $\text{C}_5\text{Me}_5$ ). RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

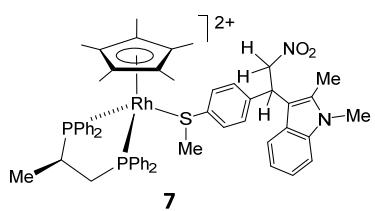
(161.96 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 193 K):  $\delta$  = 76.83 (brdd,  $J(P,P)$  = 42.6 Hz, P<sup>1</sup>), 51.92 ppm (brdd,  $J(Rh,P)$  = 135.3 Hz, P<sup>2</sup>).

#### 4.5.3 Detección y caracterización del intermedio *aci*-nitro libre (5)

En un tubo de RMN, a una disolución, preparada a partir de 12.4 mg (0.010 mmol) de ( $S_{Rh},R_C$ )-[ $(\eta^5-C_5Me_5)Rh\{(R)\text{-profos}\}(H_2O)][SbF_6]_2$  (**1**), 58.6 mg (0.300 mmol) de *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno y 15 mg de tamices moleculares de 4 Å en 0.3 ml de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añaden 29.0 mg (0.200 mmol) de *N*-metil-2-metilindol disuelto en 0.15 ml de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a 243 K. La solución resultante se deja reaccionar, a 243 K, hasta que ya no se observa indol después, el compuesto **5** se caracteriza por RMN a 223 K.



#### 4.5.4 Detección del producto FC coordinado (7)



En un tubo de RMN, a una disolución, preparada a partir de 25.0 mg (0.022 mmol) de ( $S_{Rh},R_C$ )-[ $(\eta^5-C_5Me_5)Rh\{(R)\text{-profos}\}(H_2O)][SbF_6]_2$  (**1**), 37.3 mg (0.110 mmol) del producto FC **6** y 15 mg de tamices moleculares de 4 Å en 0.3 ml de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añaden 10.2 mg (0.070 mmol) de *N*-metil-2-metilindol disuelto en 0.55 ml de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a 263 K. La disolución resultante de **7** se caracteriza por RMN como una mezcla de diastereómeros en relación molar **7a**/**7b** ≈ 80/20.

**7a.** RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (202.46 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 263 K):  $\delta$  = 72.78 (br, P<sup>1</sup>), 42.80 ppm (dd,  $J(Rh,P)$  = 129.2,  $J(P,P)$  = 34.3 Hz, P<sup>2</sup>).

**7b.** RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (202.46 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 263 K):  $\delta$  = 72.78 (br, P<sup>1</sup>), 43.21 ppm (dd,  $J(Rh,P)$  = 127.6,  $J(P,P)$  = 33.1 Hz, P<sup>2</sup>).

#### 4.6. Determinación de la reversibilidad del ciclo A

A la disolución preparada como se indica en 4.5.3. y, después de haber sido caracterizado el compuesto **5**, se le añaden 40 mg (0.27 mmol) de *trans*- $\beta$ -nitroestireno a 243 K. La solución resultante se deja reaccionar, a 243 K, durante el transcurso del tiempo los espectros de protón muestran el incremento de **5'** a expensas de **5**. Un posterior aumento de temperatura tiene como resultado la formación de los productos FC **6** y **6'**.

## 5. Conclusiones

En resumen, se ha comprobado que el compuesto ( $S_{Rh}, R_c$ )-[ $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Rh}\{(\text{R})\text{-profos}\}(\text{OH}_2)$ ] $[\text{SbF}_6]_2$  (**1**) es un precursor catalítico eficiente para la reacción Friedel-Crafts entre *N*-metil-2-metilindol y *trans*-4-metiltio- $\beta$ -nitroestireno. Por ejemplo, con una carga del catalizador de 5 mol %, se alcanzan conversiones cuantitativas con excesos enantioméricos de hasta el 83.5%.

El proceso catalítico ha sido estudiado por RMN. Se han detectado y caracterizado los compuestos intermedios, complejo activo catalizador-sustrato, complejo *aci*-nitro y compuesto *aci*-nitro libre. La similitud del comportamiento entre nuestro sistema y el sistema *N*-metil-2-metilindol/*trans*- $\beta$ -nitroestireno, previamente estudiado en nuestro laboratorio,<sup>20</sup> nos ha llevado a proponer que el proceso catalítico tiene lugar a través de los ciclos que se muestran en la Figura 7.

## 6. Bibliografía

- 
- 1 Noyori, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture) The Nobel Foundation 2002. We Thank the Nobel Foundation, Stockholm, for Permission to Print This Lecture. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (12), 2008.
  - 2 Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Springer 1999.
  - 3 Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
  - 4 Zaks, A. Industrial Biocatalysis. *Current Opinion in Chemical Biology* **2001**, *5* (2), 130–136.
  - 5 Nestl, B. M.; Nebel, B. A.; Hauer, B. Recent Progress in Industrial Biocatalysis. *Current Opinion in Chemical Biology* **2011**, *15* (2), 187–193.
  - 6 Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. Asymmetric Organocatalysis by Chiral Brønsted Bases: Implications and Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (2), 632–653.
  - 7 List, B. Introduction: Organocatalysis. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (12), 5413–5415.
  - 8 *Topics in Inorganic and Organometallic Stereochemistry*; Geoffroy, G. L., Ed.; Topics in stereochemistry; J. Wiley: New York, 1981.
  - 9 *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation*; Bandini, M., Umani-Ronchi, A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.
  - 10 Rueping, M.; Nachtsheim, B. J. A Review of New Developments in the Friedel–Crafts Alkylation – From Green Chemistry to Asymmetric Catalysis. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2010**, *6*.
  - 11 Dalpozzo, R. Strategies for the Asymmetric Functionalization of Indoles: An Update. *Chemical Society Reviews* **2015**, *44* (3), 742–778.
  - 12 Bartoli, G.; Bencivenni, G.; Dalpozzo, R. Organocatalytic Strategies for the Asymmetric Functionalization of Indoles. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39* (11), 4449.
  - 13 Bandini, M.; Garelli, A.; Rovinetti, M.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. Catalytic Enantioselective Addition of Indoles to Arylnitroalkenes: An Effective Route to Enantiomerically Enriched Tryptamine Precursors. *Chirality* **2005**, *17* (9), 522–529.
  - 14 a) Wu, J.; Li, X.; Wu, F.; Wan, B. A New Type of Bis(Sulfonamide)-Diamine Ligand for a Cu(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation Reaction of Indoles with Nitroalkenes. *Organic Letters* **2011**, *13* (18), 4834–4837; b) Yokoyama, N.; Arai, T. Asymmetric Friedel–Crafts Reaction of N-Heterocycles and Nitroalkenes Catalyzed by Imidazoline–Aminophenol–Cu Complex. *Chemical Communications* **2009**, No. 22, 3285; c) Sui, Y.; Liu, L.; Zhao, J.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. Catalytic and Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Nitroacrylates. Application to the Synthesis of Tryptophan Analogues. *Tetrahedron* **2007**, *63* (24), 5173–518.
  - 15 Zhang, G. A Trinuclear Cu<sub>2</sub>Eu Complex Catalyzed Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes. *Inorganic Chemistry Communications* **2014**, *40*, 1–4.
  - 16 a) Peng, J.; Du, D.-M. Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Nitrodienes and 2-Propargyloxy-β-Nitrostyrenes Catalyzed by Diphenylamine-Linked Bis(Oxazoline)-Zn(OTf)<sub>2</sub> Complexes. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, *2012* (21), 4042–4051; b) Liu, H.; Lu, S.; Xu, J.; Du, D. Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Electron-Rich N-Heterocycles with Nitroalkenes Catalyzed by Diphenylamine-Tethered Bis(Oxazoline) and Bis(Thiazoline) Zn<sup>II</sup> Complexes. *Chemistry – An Asian Journal* **2008**, *3* (7), 1111–1121; c) Jia, Y.; Yang, W.; Du, D.-M. Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with 3-Nitro-2H-Chromenes Catalyzed by Diphenylamine-Linked Bis(Oxazoline) and Bis(Thiazoline) Zn(II) Complexes. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10* (24), 4739.

- 
- 17 a) Wu, H.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X. Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation Reaction in the Construction of Trifluoromethylated All-Carbon Quaternary Stereocenters. *Synlett* **2013**, 25 (04), 457–460; b) Weng, J.-Q.; Deng, Q.-M.; Wu, L.; Xu, K.; Wu, H.; Liu, R.-R.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of  $\alpha$ -Substituted  $\beta$ -Nitroacrylates: Access to  $\beta^{2,2}$ -Amino Acids Bearing Indolic All-Carbon Quaternary Stereocenters. *Organic Letters* **2014**, 16 (3), 776–779; c) Gao, J.-R.; Wu, H.; Xiang, B.; Yu, W.-B.; Han, L.; Jia, Y.-X. Highly Enantioselective Construction of Trifluoromethylated All-Carbon Quaternary Stereocenters via Nickel-Catalyzed Friedel–Crafts Alkylation Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, 135 (8), 2983–2986.
- 18 a) Hao, X.-Q.; Xu, Y.-X.; Yang, M.-J.; Wang, L.; Niu, J.-L.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. A Cationic NCN Pincer Platinum(II) Aquo Complex with a Bis(Imidazolinyl)Phenyl Ligand: Studies toward Its Synthesis and Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes. *Organometallics* **2012**, 31 (3), 835–846; b) Wu, L.-Y.; Hao, X.-Q.; Xu, Y.-X.; Jia, M.-Q.; Wang, Y.-N.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. Chiral NCN Pincer Pt(II) and Pd(II) Complexes with 1,3-Bis(2'-Imidazolinyl)Benzene: Synthesis via Direct Metalation, Characterization, and Catalytic Activity in the Friedel–Crafts Alkylation Reaction. *Organometallics* **2009**, 28 (12), 3369–3380.
- 19 Drabina, P.; Brož, B.; Padělková, Z.; Sedlák, M. Structure and Catalytic Activity of Organopalladium(II) Complexes Based on 4,5-Dihydro-1H-Imidazol-5-One Derivatives. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, 696 (4), 971–981.
- 20 Méndez, I.; Rodríguez, R.; Polo, V.; Passarelli, V.; Lahoz, F. J.; García-Orduña, P.; Carmona, D. Temperature Dual Enantioselective Control in a Rhodium-Catalyzed Michael-Type Friedel-Crafts Reaction: A Mechanistic Explanation. *Chemistry - A European Journal* **2016**, 22 (31), 11064–11083.
- 21 Gairaud, C. B.; Lappin, G. R. The Synthesis of  $\omega$ -Nitrostyrenes. *The Journal of Organic Chemistry* **1953**, 18 (1), 1–3.
- 22 Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodríguez, R.; Oro, L. A.; Lahoz, F. J.; Balana, A. I.; Tejero, T.; Merino, P. Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to Methacrolein Catalyzed by ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)M{(R)-Prophos} Containing Complexes (M = Rh, Ir; (R)-Prophos = 1,2-Bis(Diphenylphosphino)Propane): On the Origin of the Enantioselectivity. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (38), 13386–13398.
- 23 Méndez Tejeda, I. Mecanismo de la Reacción de Friedel-Crafts entre Indoles y Trans- $\beta$ -Nitroestirenos: Enantiodivergencia y Temperatura. Tesis, Universidad de Zaragoza, España, 2015.