

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA

REACCIONES DE FRIEDEL-CRAFTS
ENANTIOSELECTIVAS CATALIZADAS POR COMPLEJOS
DE METALES DE TRANSICIÓN DEL GRUPO (IV) Y BINOL.

CARLOS VILA DESCALS

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2010

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 23 de juliol de 2010 davant un tribunal format per:

- Dr. Juan Alberto Marco Ventura
- Dr. Jose Manuel Saà Rodríguez
- Dr. Giovanni Vidari
- Dr. David Díez Martín
- Dr. Gonzalo Blay Llinares

Va ser dirigida per:

Dr. José Ramón Pedro Llinares

Dra. Isabel Fernández Picot

©Copyright: Servei de Publicacions
Carlos Vila Descals

Dipòsit legal: V-3430-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7977-6

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

() Facultat de Química

Departament de Química Orgànica



REACCIONES DE FRIEDEL-CRAFTS
ENANTIOSELECTIVAS CATALIZADAS
POR COMPLEJOS DE METALES DE
TRANSICIÓN DEL GRUPO (IV) Y BINOL

39 Y 88.906 [Kr]4d ¹ 5s ² +3	40 Zr 91.224 [Kr]4d ² 5s ² +4	41 Nb 92.906 [Kr]4d ⁴ 5s ¹ +4, 5
57 La 138.91 [Xe]5d ¹ 6s ² +3	72 Hf 178.49 [Xe]4f ¹⁴ 5d ² 6s ² +4	73 Ta 180.95 [Xe]4f ¹⁴ 5d ³ 6s ² +5

Tesis Doctoral
Carlos Vila Descals
València, 2010

[O^*] Facultat de Química

Departament de Química Orgànica



**REACCIONES DE FRIEDEL-CRAFTS
ENANTIOSELECTIVAS CATALIZADAS
POR COMPLEJOS DE METALES DE
TRANSICIÓN DEL GRUPO (IV) Y BINOL**

Carlos Vila Descals

Tesis Doctoral

València, 2010

**Memoria presentada para optar al grado
de Doctor en Ciencias Químicas**

Carlos Vila Descals

DIRECTORES

Dr. D. José Ramón Pedro Llinares Dr. Dña. Isabel Fernández Picot

*I volem ser per caminar
i caminar per poder ser.*

Lluís Llach

AGRAÏMENTS

Al finalitzar aquest treball, realitzat durant cinc anys mire enrere i vull expressar el meu agraïment a totes les persones i institucions que han col·laborat d'alguna forma, en molt o en poc, en la realització d'aquest treball.

En primer lloc vull agrair especialment als Dr. José Ramón Pedro i Dra. Isabel Fernández la seua direcció en aquesta Tesi. Sense la seua ajuda i dedicació, aquest treball no hauria segut possible. Vull estendre els agraïments a la resta de professors del grup d'investigació, a Gonzalo Blay, pels seus consells i ajuda al laboratori, i a Mari Llum Cardona, per les entretingudes sessions de RMN.

Agrair a la Generalitat Valenciana la concessió de la beca predoctoral FPI.

He d'agrair també l'ajuda i la companyia que m'han prestat tots els companys de laboratori, que en són molts, al llarg d'aquestos anys, molt especialment per la seua ajuda en la realització d'aquest treball: a Santi, sempre dispost a tirar una maneta amb els meus problemes informàtics, Àlex i Alicia. Sens dubte he d'incloure als companys del laboratori 3, pels bons moments al llarg d'aquestos anys, agrair a Vio la seua ajuda en la preparació dels videos de la presentació. També vull agrair als meus amics i amigues de la carrera i del poble que han contribuït en molt o en poc en aquest treball, però que han contribuït molt en la meua vida amb la seua amistat, ajuda, paciència i comprensió. Gràcies a tots, aquestos anys a la Facultat de Química han segut inoblidables.

I would like to express my gratitude to Professor Karl Anker Jørgensen for giving me the opportunity to stay 4 months in his fantastic research group in Aarhus University and for his kindly attention. I did not only learn quite a lot about research, I also had a very good time in Denmark and found very good friends, specially Nicole, Bo, Marco, Hao and Lukasz.

A tot el Departament de Química Orgànica de la Universitat de València on he passat aquestos anys i on m'han acollit d'una manera formidable. També al servei de masses, en especial a Sales, per la seua dedicació i simpatia. A Joan Cano per la realització dels càlculs teòrics i a M. Carmen Muñoz per la resolució de les estructures de Raigs X.

Finalment agrair molt especialment a la meua família, pel seu suport i comprensió al llarg de tota la meua vida, i sense els quals no seria el que soc. Les coses sempre son mes fàcils quan saps que la família està i estarà al teu costat, per ajudar-te a aconseguir els objectius amb perseverança i dedicació.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS / ABBREVIATIONS	7
1. INTRODUCCIÓN	13
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	17
2.1. LA REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS	17
2.2. REACCIONES DE ADICIÓN 1,4 A ALQUENOS ACTIVADOS POR GRUPOS ELECTRÓN-ATRAYENTES (ADICIONES TIPO MICHAEL).....	20
2.2.1. UTILIZACIÓN DE ELECTRÓFILOS BIDENTADOS.....	21
2.2.1.1. α -Cetoésteres β,γ -insaturados	21
2.2.1.2. Acilfosfonatos α,β -insaturados	26
2.2.1.3. α' -Fosfonatoenonas.....	27
2.2.1.4. α' -Hidroxienonas	28
2.2.1.5. 2-Acylimidazoles α,β -insaturados	30
2.2.1.6. Tioésteres α,β -insaturados	32
2.2.1.7. <i>N</i> -Óxidos de 2-alquenoilpiridina	33
2.2.1.8. Malonatos de alquilideno y de arilideno	35
2.2.1.9. Tricarboxilatos de eteno	39
2.2.1.10. Nitroalquenos	40
2.2.1.10.1. Organocatálisis	40
2.2.1.10.2. Catálisis con iones metálicos.....	45
2.2.1.11. Nitroacrilatos	52
2.2.2. UTILIZACIÓN DE ELECTRÓFILOS MONODENTADOS	53
2.2.2.1. Aldehídos α,β -insaturados	54
2.2.2.2. Cetonas α,β -insaturadas	62
2.3. REACCIONES DE ADICIÓN 1,2 A GRUPO CARBONILO	69
2.3.1. REACCIONES DE ADICIÓN 1,2 A ALDEHÍDOS	69
2.3.2. REACCIONES DE ADICIÓN 1,2 A CETONAS	73
2.3.3. REACCIONES DE ADICIÓN 1,2 A TRIFLUOROPIRUVATO	76
3. OBJETIVOS	83
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	87
4.1. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON COMPUESTOS CARBÓNÍLICOS α,β -INSATURADOS (ADICIÓN 1,4)	87
4.1.1 REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON CETONAS α,β -INSATURADAS SENCILLAS.....	87

4.1.1.1 Síntesis de cetonas α,β -insaturadas.....	87
4.1.1.2. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con cetonas α,β -insaturadas.....	89
4.1.1.2.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L5	89
4.1.1.2.2. Alcance y limitaciones de la reacción.....	92
4.1.1.2.3. Determinación de la estereoquímica absoluta.....	95
4.1.1.2.4. Determinación estructural de la especie catalítica activa. Aspectos mecanísticos.....	96
4.1.1.3. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de pirroles con cetonas α,β -insaturadas ...	112
4.1.1.3.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L5	112
4.1.1.3.2. Alcance y limitaciones de la reacción.....	113
4.1.1.3.3. Determinación de la estereoquímica absoluta.....	116
4.1.1.3.4. Determinación estructural de la especie catalítica activa. Aspectos mecanísticos.....	117
4.1.1.4. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de 4,7-dihidroindol con cetonas α,β -insaturadas.....	124
4.1.1.4.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L5	124
4.1.1.4.2. Alcance y limitaciones de la reacción.....	126
4.1.1.4.3. Determinación de la estereoquímica absoluta.....	128
4.1.2. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON β -TRIFLUOROCETONAS α,β -INSATURADAS.....	128
4.1.2.1. Síntesis de β -trifluorometilcetonas α,β -insaturadas.....	130
4.1.2.2. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con β -trifluorometilcetonas α,β -insaturadas.....	131
4.1.2.2.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6	131
4.1.2.2.2. Alcance y limitaciones de la reacción.....	133
4.1.2.2.3. Determinación de la estereoquímica absoluta.....	137
4.1.2.2.4. Transformaciones sintéticas sobre indoles trifluorometilados.....	138
4.1.3. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON (<i>E</i>)-1-ARIL-4-(BENCILOXI)BUT-2-EN-1-ONAS.....	139
4.1.3.1. Síntesis de las (<i>E</i>)-1-aril-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas.....	139
4.1.3.2. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con (<i>E</i>)-1-aril-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas.....	140
4.1.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6	140
4.1.3.2.2. Alcance y limitaciones de la reacción.....	142
4.1.3.2.3. Determinación de la estereoquímica absoluta.....	144
4.1.3.2.4. Transformaciones sintéticas sobre los productos de alquilación.....	145
4.1.3.3. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de pirroles con (<i>E</i>)-1-aril-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas.....	147
4.1.3.3.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6	147
4.1.3.3.2. Alcance y limitaciones de la reacción.....	149
4.1.4. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON (<i>E</i>)-1,4-DIARILBUT-2-EN-1,4-DIONAS.....	150
4.1.4.1. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts indoles con (<i>E</i>)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas.....	151
4.1.4.1.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6	151

4.1.4.1.2. Alcance y limitaciones de la reacción	153
4.1.4.1.3. Determinación de la estereoquímica absoluta	156
4.1.1.2.4. Determinación estructural de la especie catalítica activa. Aspectos mecanísticos	156
4.1.4.2. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de pirroles con (<i>E</i>)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas	160
4.1.5. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON (<i>E</i>)-4-FENIL-4-OXOBUT-2-ENOATOS	160
4.1.5.1. Síntesis de (<i>E</i>)-4-fenil-4-oxobut-2-enoatos de alquilo	161
4.1.5.2. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con (<i>E</i>)-4-fenil-4-oxobut-2-enoatos de alquilo.....	161
4.1.5.2.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L5	161
4.1.5.2.2. Alcance y limitaciones de la reacción	162
4.1.5.2.3. Determinación de la estereoquímica absoluta	163
4.2. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON COMPUESTOS CARBONÍLICOS (ADICIÓN 1,2 AL GRUPO CARBONILO) .	165
4.2.1. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON TRIFLUOROCETONAS	165
4.2.1.1. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de pirroles con trifluorometilcetonas.....	165
4.2.1.1.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6	166
4.2.1.1.2. Alcance y limitaciones de la reacción	168
4.2.1.1.3. Determinación de la estereoquímica absoluta	170
4.2.1.1.4. Determinación estructural de la especie catalítica activa. Aspectos mecanísticos	170
4.2.1.2. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de 4,7-dihidroindol con trifluoroacetofenona	175
4.2.2. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON α -CETOÉSTERES	176
4.2.2.1 Reacciones de alquilación de pirroles con α -cetoésteres	176
4.2.2.1.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6	176
4.2.2.1.2. Alcance y limitaciones de la reacción.	178
4.2.2.1.3. Determinación estructural de la especie catalítica activa. Aspectos mecanísticos	181
4.2.2.2. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de 4,7-dihidroindol con α -cetoésteres	185
5. EXPERIMENTAL SECTION.....	191
5.1. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH α,β -UNSATURATED CARBONYL COMPOUNDS (1,4 ADDITION).....	193
5.1.1. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH SIMPLE α,β -UNSATURATED KETONES	193
5.1.1.1. Synthesis and characterization of α,β -unsaturated ketones	193
5.1.1.1.1. General procedure for the synthesis of α,β -unsaturated ketones (2a-m) by aldol reaction-dehydration	193
5.1.1.1.2. General procedure for the synthesis of α,β -unsaturated ketones (2n-o) by Friedel-Crafts acylation.....	197

5.1.1.2. Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with enones	197
5.1.1.2.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	197
5.1.1.2.2. Characterization of the products.....	198
5.1.1.2.3. Characterization of the chiral metal catalyst	209
5.1.1.3. Enantioselective alkylation of pyrroles with enones	210
5.1.1.3.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	210
5.1.1.3.2. Characterization of the products.....	210
5.1.1.3.3. Assignment of the absolute stereochemistry of compound 5aa	216
5.1.1.3.4. Characterization of the chiral zirconium catalyst.....	217
5.1.1.4. Enantioselective alkylation of 4,7-dihydroindole with enones	218
5.1.1.4.1 Synthesis of 4,7-dihydroindole (6) ²¹	218
5.1.1.4.2. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	218
5.1.1.4.4. Characterization of the cyclization product (16)	224
5.1.2. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH α,β -UNSATURATED β -TRIFLUOROKETONES	225
5.1.2.1. Synthesis and characterization of α,β -unsaturated β -trifluoroketones.....	225
5.1.2.1.1. General procedure for the synthesis of α,β -unsaturated β -trifluoroketones (17a-o).....	225
5.1.2.1.2. General procedure for the synthesis of α,β -unsaturated β -trifluoroketones (17m-n)	227
5.1.2.2. Enantioselective alkylation of indoles with α,β -unsaturated β -trifluoroketones	229
5.1.2.2.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	229
5.1.2.2.2. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction at 0 °C.....	229
5.1.2.2.3. Characterization of the products.....	230
5.1.2.2.4. Synthetic transformations.....	237
5.1.3 FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH (<i>E</i>)-1-ARYL-4-(BENZYLOXY)BUT-2-EN-1-ONES	240
5.1.3.1. Synthesis and characterization of (<i>E</i>)-1-aryl-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ones	240
5.1.3.2. Enantioselective alkylation of indoles with (<i>E</i>)-1-aryl-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ones ..	245
5.1.3.2.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	245
5.1.3.2.2. Characterization of the products.....	245
5.1.3.3. Enantioselective alkylation of pyrroles with (<i>E</i>)-1-aryl-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ones	255
5.1.3.3.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	255
5.1.3.3.2. Characterization of the products.....	255
5.1.4. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH (<i>E</i>)-1,4-DIARYLBUT-2-ENE-1,4-DIONES	259
5.1.4.1. Enantioselective alkylation of indoles with (<i>E</i>)-1,4-diarylbut-2-ene-1,4-diones	259
5.1.4.1.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	259
5.1.4.1.2. Characterization of the products.....	259
5.1.4.2. Enantioselective alkylation of pyrroles with (<i>E</i>)-1,4-diarylbut-2-ene-1,4-diones	265
5.1.5. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH (<i>E</i>)-4-OXO-4-PHENYLBUT-2-ENOATES	266
5.1.5.1. Synthesis and characterization of (<i>E</i>)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoates	266

5.1.5.2. Enantioselective alkylation of indoles with (<i>E</i>)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoates	267
5.1.5.2.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	267
5.1.5.2.2. Characterization of the products.....	268
5.1.5.2.3. Assignment of the absolute stereochemistry of compound 32ab	272
5.2. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH CARBONYL COMPOUNDS (1,2 ADDITION).....	273
5.2.1. F-C ALKYLATIONS WITH TRIFLUOROKETONES.....	273
5.2.1.1. Enantioselective alkylation of pyrroles with trifluoroketones	273
5.2.1.1.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	273
5.2.1.1.2. Characterization of the products.....	273
5.2.1.1.3. Assignment of the absolute stereochemistry of compound 36aa . Synthesis of (R) 2-phenyl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propanamide (37)	280
5.2.1.1.4. Characterization of the chiral zirconium catalyst.....	280
5.2.1.2. Enantioselective alkylation of 4,7-dihydroindole with trifluoromethylketones.....	281
5.2.2. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH α-KETOESTERS.....	282
5.2.2.1. Enantioselective alkylation of pyrroles with α -ketoesters	282
5.2.2.1.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	282
5.2.2.1.2. Characterization of the products.....	282
5.2.2.1.3. Characterization of the chiral zirconium catalyst.....	291
5.2.2.2. Enantioselective alkylation of 4,7-dihydroindol with α -ketoesters	292
5.2.2.2.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	292
5.2.2.2.2. Characterization of the products.....	292
6. SUMMARY AND CONCLUSIONS	299
7. REFERENCES	305
8. ANEXO:FIGURAS.....	313

ABREVIATURAS / ABBREVIATIONSEn Español

Å	ångström
AcOEt	acetato de etilo
ADN	ácido desoxiribonucleico
Ar	arilo
Bn	bencilo
BINAM	1,1'-binaftil-2,2'-diamina
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINOL	1,1'-binaftil-2,2'-diol
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonil
BOX	bisoxazolina
<i>c</i>	concentración (g/100mL)
CCF	cromatografía de capa fina
CD	cinchonidina
CN	cinchonina
col	colaborador/es
COX-2	ciclooxigenasa-2
d	doblete
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer
dmbpy	4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
dr	relación diastereoisomérica
ee	exceso enantiomérico
EI	impacto electrónico
EM	espectroscopía de masas
eq.	equivalente
Et	etilo
eV	electrón voltio
FAB	fast electron bombardment
F-C	Friedel-Crafts
g	gramo
GC	cromatografía de gases
h	hora
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	espectro de masas de alta resolución
Hz	hercio
ⁱ Bu	isobutilo

Abreviaturas / Abbreviations

<i>i</i> Pr	isopropilo
<i>J</i>	constante de acoplamiento (RMN)
L	litro
LDA	diisopropilamiduro de litio
M	molar
m	multiplete
Me	metilo
mg	miligramo
MHz	megahercio
min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
mmol	milimol
MOPS	ácido 3-(<i>N</i> -morfolino)propanosulfónico
NaHMDS	hexametildisilazano de sodio
ⁿ Bu	<i>n</i> -butilo
NOE	efecto nuclear Overhauser
NOESY	espectroscopia de efecto nuclear Overhauser
ⁿ Pr	<i>n</i> -propilo
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
pybox	piridinabis(oxazolina)
q	cuadruplete
Rend.	rendimiento
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete
salen	<i>N,N'</i> -Etilenebis(salicilimina)
t	triplete
T	temperatura
ta	temperatura ambiente
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo
Tf	triflato (trifluorometanosulfonato)
TFA	ácido trifluoacético
THBC	tetrahidro-β-carbolinas
THF	tetrahidrofurano
THPI	tetrahidropirano[3,4- <i>b</i>]indoles
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	trimetilsililo
Tol	tolil (<i>p</i> -metilfenil)
Ts	tosilo (<i>p</i> -toluenosulfonilo)
[α]	rotación específica
δ	desplazamiento químico
μL	microlitro

In English

Å	ångström
Ar	aryl
Bn	bencyl
BINAM	1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-binaphthyl-2,2'-diol
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
BOX	bisoxazoline
br s	broad singlet
<i>c</i>	concentration (g/100mL)
col	collaborator/s
d	doublet
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer
dmbpy	4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DMSO-d ₆	deuterated dimethylsulfoxide
dr	diastereoisomeric ratio
ee	enantiomeric excess
EI	electron impact
eq.	equivalent
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
eV	electron volts
FAB	fast electron bombardment
F-C	Friedel-Crafts
g	gram
GC	gass cromatography
h	hour
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrum
Hz	hertz
<i>i</i> Bu	isobutyl
<i>i</i> Pr	isopropyl
<i>J</i>	copling constant (NMR)
L	liters
LDA	lithium diisopropylamide
M	molar
m	multiplet
M ⁺	molecular ion
Me	methyl
mg	milligram

Abreviaturas / Abbreviations

MHz	megahertz
min	minutes
mL	milliliter
mm	millimeter
mmol	millimol
MOPS	3-(<i>N</i> -morpholino)propanesulfonic acid
mp	melting point
MS	mass spectroscopy
NaHMDS	sodium hexamethyldisilane
ⁿ Bu	<i>n</i> -butyl
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
ⁿ Pr	<i>n</i> -propyl
Ph	phenyl
ppm	parts per million
pybox	bis(oxazoliny)pyridina
q	quartet
rt	room temperature
s	singlet
salen	<i>N,N'</i> -Ethylenebis(salicylimine)
t	triplet
T	temperature
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
Tf	triflate (trifluoromethansulfonate)
TFA	trifluoroacetic acid
THBC	tetrahydro- β -carboline
THF	tetrahydrofuran
THPI	tetrahydropyrano[3,4- <i>b</i>]indole
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	tetramethyldiamine
TMS	trimethylsilyl
Tol	tolyl (<i>p</i> -methylphenyl)
Ts	tosyl (<i>p</i> -toluenesulfonyl)
[α]	specific rotation
δ	chemical shift
μ L	microliter

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Desde el primer estudio llevado a cabo por Charles Friedel y James M. Crafts,¹ la reacción de alquilación que lleva sus nombres se ha convertido en uno de los procesos de formación de enlaces carbono-carbono más importantes en química orgánica.² Después de más de 130 años sigue siendo una de las reacciones más estudiadas y utilizadas en síntesis orgánica, su uso ha tenido y sigue teniendo un enorme impacto en la química y en la sociedad.

Como es bien conocido la formación del nuevo enlace carbono-carbono tiene lugar por la interacción de un compuesto aromático, que actúa como nucleófilo, y un reactivo electrófilo que presenta un carbono con deficiencia electrónica. La interacción de estos dos reactivos genera el correspondiente intermedio de Wheeland, el cual por la acción de una base pierde un protón y regenera la aromaticidad conduciendo al producto final alquilado.

Los esqueletos de indol y pirrol son subestructuras presentes en una extensa variedad de productos naturales, agroquímicos y farmacéuticos.³ Así, el esqueleto de indol, se ha identificado como una estructura privilegiada presente en más de 3000 productos naturales⁴ y en 40 fármacos con diversas acciones terapéuticas.⁵ Por lo tanto no es de extrañar que la síntesis de esta clase de compuestos, especialmente en sus formas enantioméricamente enriquecidas, haya atraído la atención de tantos químicos sintéticos.

Sorprendentemente la síntesis de indoles quirales en forma enantioméricamente pura ha estado, hasta los últimos años, restringida a la derivatización de aminoácidos enantiopuros (pool quiral) o a la resolución de mezclas racémicas.

Debido a la gran demanda de compuestos enantioméricamente enriquecidos, el desarrollo de metodologías eficaces para proporcionar productos ópticamente activos es de gran interés, tanto desde el punto de vista académico como industrial. Existen diferentes metodologías para lograr este propósito, entre las cuales la catálisis asimétrica, que hace uso de complejos metálicos quirales, constituye una de las estrategias más atractivas en términos de bajo consumo de quiralidad y consideraciones medioambientales.⁶

Desde que Casiraghi describió la primera reacción de Friedel-Crafts (F-C) asimétrica a mediados de los ochenta⁷ y Erker presentó el primer ejemplo de reacción de Friedel-Crafts catalítica enantioselectiva,⁸ se han desarrollado un gran número de sistemas catalíticos⁹ encaminados a obtener estereocentros bencílicos enantioméricamente enriquecidos. Sin embargo la reacción de Friedel-Crafts no ha alcanzado todavía su máximo potencial, y la investigación continúa con el propósito de incrementar la diversidad de los posibles sustratos electrófilos, sistemas catalíticos y productos de reacción.

Introducción

El trabajo de investigación que se ha llevado a cabo en esta tesis doctoral se centra en el estudio de reacciones de alquilación de F-C enantioselectivas de indoles y pirroles con diferentes electrófilos (alquenos activados por grupos electrón-atrayentes y compuestos carbonílicos) catalizadas por complejos metálicos quirales.

El uso de complejos del tipo ácido de Lewis-BINOL se ha establecido como una estrategia eficiente para la síntesis de moléculas ópticamente activas ya que éstos pueden inducir un elevado estereocontrol en muchas transformaciones sintéticas.¹⁰ En este trabajo se han utilizado metales de transición del grupo IV como ácidos de Lewis y 1,1'-binaftil-2,2'-diol (BINOL) y derivados suyos, como ligandos con quiralidad axial.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En este apartado se lleva a cabo una revisión de los estudios llevados a cabo sobre catálisis asimétrica en reacciones de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos con elevada densidad electrónica, en particular de indoles y pirroles, con diferentes electrófilos. En concreto con los alquenos activados por grupos electrón-atrayentes y con compuestos carbonílicos. Aunque también han sido utilizados como electrófilos iminas, epóxidos, alquenos no activados, alcoholes, éteres, alquinos, electrófilos alílicos o alenos, este tipo de electrófilos no se recoge en la presente revisión.

2.1. LA REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS

La definición actual de un proceso F-C se restringe a la funcionalización específica de sistemas aromáticos mediante reacciones de alquilación y acilación.

La reacción de alquilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos es una de las piedras angulares de la química orgánica. Desde que Charles Friedel y James M. Crafts la describieron en 1877,¹ se han publicado incontables versiones de este proceso. En este contexto cabe mencionar que un tercio de la producción mundial de compuestos químicos orgánicos implica compuestos aromáticos,¹¹ de ahí el incesante interés sintético en su manipulación química.

Hay que hacer hincapié en que la reacción de F-C es probablemente una de las más antiguas transformaciones orgánicas que implican haluros metálicos (conocidos como ácidos de Lewis) como promotores químicos (catalizadores).

La reacción de Friedel-Crafts como se ha dicho anteriormente implica la interacción de un compuesto aromático con un reactivo electrófilo que presenta un carbono con deficiencia electrónica, en presencia de un ácido de Lewis o Brønsted como catalizadores. La interacción de estos dos reactivos genera el correspondiente intermedio de Wheland, que al perder un protón regenera la aromaticidad conduciendo al producto final alquilado (Figura 1).

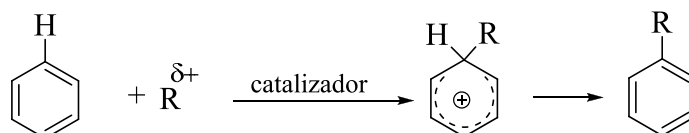


Figura 1

Los catalizadores tradicionales utilizados para efectuar una reacción de F-C son por un lado ácidos de Lewis como AlBr_3 , AlCl_3 , GaCl_3 , FeCl_3 , SbCl_5 , TiCl_4 , ZnCl_2 ,

SnCl_4 , BCl_3 y BF_3 , y por otro lado ácidos de Brønsted-Lowry como el HF, H_2SO_4 y H_3PO_4 .

Dos de las estrategias para llevar a cabo reacciones F-C enantioselectivas se han desarrollado directamente a partir de estos catalizadores tradicionales. La primera de éstas implica el uso de ácidos de Lewis quirales, en los cuales un ligando quiral se coordina al ácido de Lewis, y la segunda implica el uso de ácidos de Brønsted quirales (tioureas, ácidos fosfóricos y N-trifilfosforamidas). La activación del reactivo electrofílico por el catalizador se basa en la interacción del ácido de Lewis o Brønsted con el par de electrones del oxígeno o nitrógeno del reactivo, así de ese modo se incrementa el carácter electrofílico del reactivo, haciéndolo más reactivo frente al sustrato aromático. Estas dos estrategias dependen de las interacciones no covalentes entre el catalizador quiral y el reactivo y/o el sustrato. El tercer tipo de activación se basa en interacciones covalentes, aquí el catalizador, una amina primaria o secundaria quiral, reacciona con un sustrato carbonílico α,β -insaturado, formando un intermedio imínico, en el cual la posición β esta activada para el ataque nucleofílico del compuesto aromático (Figura 2).

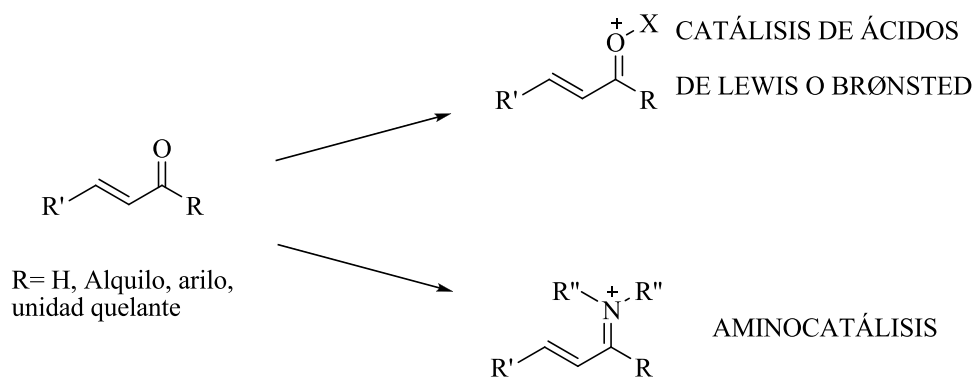
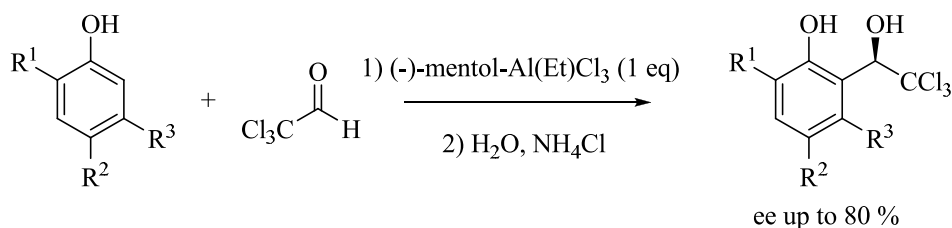
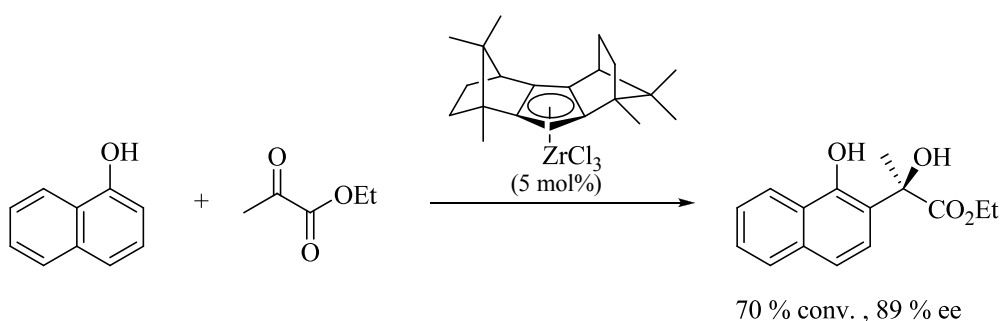


Figura 2

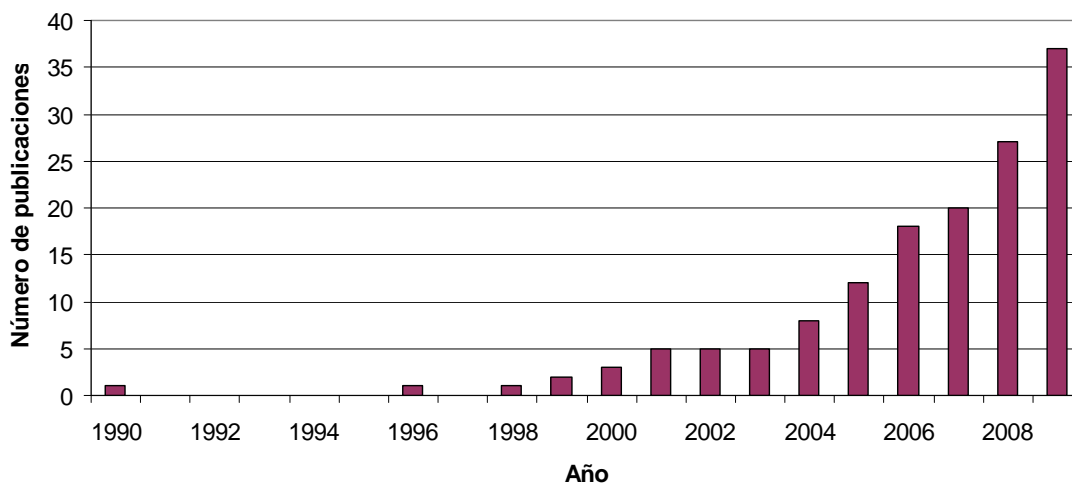
Los estudios originales de la reacción de F-C se remontan a más de 130 años; sin embargo las versiones asimétricas de esta reacción se han desarrollado unos 100 años después. Antes de 1999, los ejemplos conocidos de procesos catalíticos enantioselectivos fueron esporádicos. Como ya se ha dicho anteriormente en 1985 Casiraghi,⁷ utilizó ácidos de Lewis quirales en cantidad estequiométrica en la alquilación de fenoles con cloral (Esquema 1).

**Esquema 1**

Erker⁸ en 1990, fue quien describió la primera reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva utilizando cantidades subestequiométricas de ácido de Lewis quiral. Describió la condensación del 1-naftol con piruvato de etilo catalizada por $ZrCl_3$ -dibornaciclo-pentadienilo, con un rendimiento del 70% y un exceso enantiomérico del 89% (Esquema 2).

**Esquema 2**

En los últimos años ha habido un aumento considerable del número de publicaciones sobre reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas (Figura 3),⁹ y esto se debe en parte al esfuerzo dedicado al estudio de los aspectos mecanísticos de la reacción, tales como la interacción específica sustrato-catalizador, lo que ha conducido al desarrollo rápido de nuevos sistemas catalíticos más eficientes.

**Figura 3.** Número de publicaciones de reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas.

En más del 80% de los trabajos descritos sobre reacciones de F-C enantioselectivas, el sustrato aromático es un heterociclo nitrogenado (indoles y pirroles), siendo los derivados del indol los más utilizados.¹²

2.2. REACCIONES DE ADICIÓN 1,4 A ALQUENOS ACTIVADOS POR GRUPOS ELECTRÓN-ATRAYENTES (ADICIONES TIPO MICHAEL)

Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados son electrófilos adecuados para llevar a cabo reacciones de Friedel-Crafts mediante adiciones tipo Michael no enantioselectiva¹³ de compuestos aromáticos catalizadas por ácidos de Lewis.

Sin embargo, muchos de los ejemplos descritos con éxito en procesos enantioselectivos están limitados al uso de sustratos con grupos carbonilo bidentados quelatantes.⁹ La utilización de compuestos carbonílicos α,β -insaturados sencillos monodentados no quelatantes como aceptores (electrófilos) representa un desafío sintético considerable. En los sustratos monodentados, sólo se tiene un punto de coordinación con el catalizador, lo cual se traduce en una menor estereodiscriminación en el alqueno activado, mientras que los compuestos bidentados tienen dos puntos de coordinación con el ión metálico o ácido de Lewis, formando un quelato con el centro metálico del catalizador. Este quelato si que es capaz de una elevada estereodiscriminación y por lo tanto conduce a una elevada enantioselectividad (Figura 4).

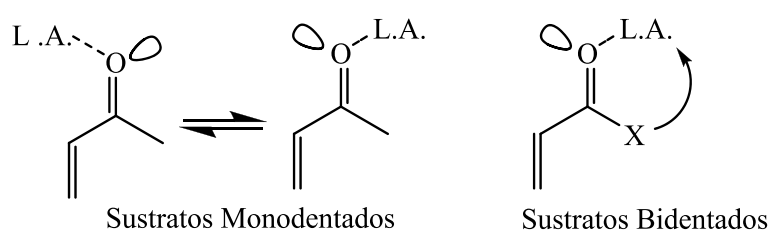


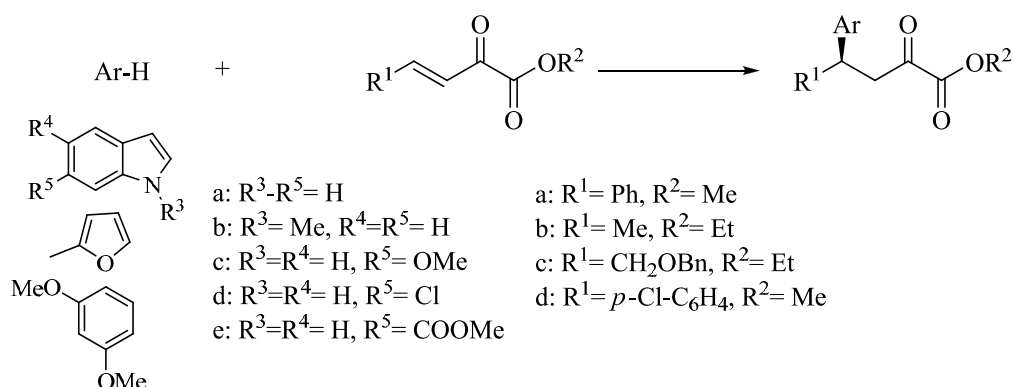
Figura 4

En este trabajo se plantea el uso de enonas sencillas no quelatantes como electrófilos. Se han descrito pocos sistemas catalíticos para este tipo de electrófilos, que después se expondrán. A continuación haremos una breve descripción de los métodos más destacados tomando en consideración el tipo de electrófilo utilizado en reacciones de alquilación de F-C de tipo Michael.

2.2.1. UTILIZACIÓN DE ELECTRÓFILOS BIDENTADOS

2.2.1.1. α -Cetoésteres β,γ -insaturados

Jørgensen, en 2001, describió la primera alquilación de Friedel-Crafts altamente enantioselectiva catalizada por ácidos de Lewis quirales.¹⁴ Presentó la adición de compuestos aromáticos con elevada densidad electrónica a α -cetoésteres β,γ -insaturados (Esquema 3) catalizada por complejos metálicos de Cu(II) utilizando bisoxazolininas quirales (Figura 5).



Esquema 3

Las bisoxazolininas son ligandos quirales con simetría C_2 que se han utilizado ampliamente en catálisis asimétrica.¹⁵

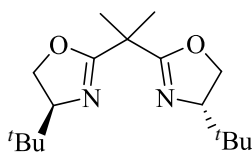


Figura 5

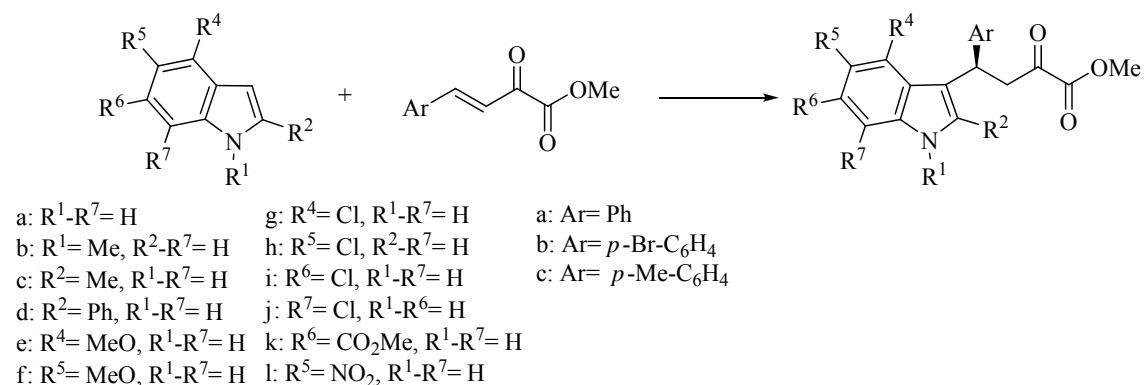
El mismo Jørgensen¹⁶ y también Evans¹⁷ ya habían utilizado con anterioridad α -cetoésteres β,γ -insaturados en reacciones hetero-Diels-Alder catalizadas por complejos Cu(II)-bisoxazolininas. Los α -cetoésteres β,γ -insaturados se supone que forman quelatos 1,4 con el ácido de Lewis.

Jørgensen utiliza tres tipos de arenos: diferentes indoles sustituidos, el 2-metilfurano y el 1,3-dimetoxibenceno. Así mismo utiliza tres tipos de α -cetoésteres β,γ -insaturados que difieren en los sustituyentes sobre el doble enlace carbono-carbono: grupos aromáticos, alquílicos o benciloximetil (Esquema 3).

Los resultados para los diferentes tipos de indoles son muy buenos con rendimientos elevados (69-98%) y una enantioselectividad en general muy alta (95-99,5% ee). Para el caso de 2-metilfurano los rendimientos son altos, 90-99%, pero los excesos enantioméricos se sitúan entre 79-88%. En el caso del 1,3-dimetoxibenceno los rendimientos y enantioselectividades son más bajos.

Mediante la difracción de Rayos X de uno de los productos obtenidos ($R^1=Ph$, $R^2=Me$ y $R^5=Cl$) asignaron la configuración *R* al centro quiral formado, lo que significa que es la cara *Re* del α -cetoéster β,γ -insaturado la que reacciona con el compuesto aromático. En consecuencia postulan que el α -cetoéster β,γ -insaturado se coordina de forma bidentada con el centro metálico del catalizador [Cu(II)/bisoxazolona], el cual adopta una geometría plano-cuadrada.

Desimoni¹⁸ en 2008 describió la alquilación de indoles con este mismo tipo de electrófilos [(*E*)-4-aryl-2-oxo-3-butenos de metilo] (Esquema 4) catalizada por un complejo Sc(OTf)₃-pybox (Figura 6). En este trabajo se estudia el efecto de los sustituyentes en el anillo de indol, utilizándose indoles sustituidos en todas las posiciones y con distinto carácter electrónico (nucleófilo). Con todos los indoles estudiados se obtuvieron buenos rendimientos (excepto con el 5-nitroindol) con excesos enantioméricos que fueron desde buenos a excelentes (88-99%) con excepción de los indoles sustituidos en C-2. Así, el 2-metilindol condujo a un 67% ee y el 2-fenilindol a un 52% ee.



Esquema 4

En este trabajo también se estudió la influencia del tipo de sustitución del anillo aromático del α -cetoéster β,γ -insaturado, observándose una disminución de la reactividad cuando hay un átomo de bromo en la posición para del anillo, aunque las enantioselectividades fueron igualmente buenas.

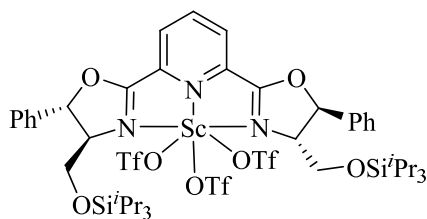


Figura 6

Por correlación química, los autores dedujeron que el producto obtenido tiene configuración *R*. Dicha configuración está de acuerdo con la obtenida por difracción de Rayos X del derivado proveniente de la reacción del (*E*)-2-oxo-4-(4-bromofenil)-3-butenato de etilo con el indol, lo cual indica que el ataque nucleofílico del compuesto aromático se produce sobre la cara *Re* del α -cetoéster β,γ -insaturado. El sentido de la inducción asimétrica observada puede racionalizarse admitiendo un intermedio octaédrico, en el que el α -cetoéster β,γ -insaturado coordina de forma bidentada con el metal, ocupando el carbonilo de cetona una posición equatorial, mientras que el carbonilo de éster y un ión triflato ocupan posiciones axiales.

Rueping¹⁹ también en el año 2008 publicó la alquilación de *N*-metilindoles con α -cetoésteres β,γ -insaturados utilizando ácidos de Brønsted quirales. Utilizó *N*-trifilfosforamidas quirales derivadas del esqueleto de BINOL, como la que se muestra en la Figura 7, obteniendo como producto final el bisindol indicado que presenta quiralidad axial con un exceso enantiomérico del 56% (Figura 7). Es de señalar que, en este caso, el producto de reacción surge de una adición 1,2 sobre el grupo carbonilo de cetona.

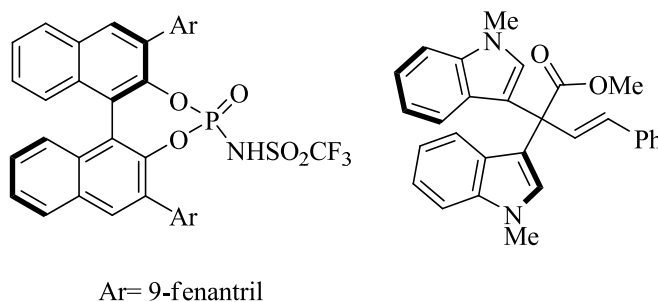


Figura 7

Los autores modularon las propiedades electrónicas y estéricas de las *N*-trifilfosforamidas modificando los sustituyentes del esqueleto de BINOL. Así, con la *N*-trifilfosforamida con sustituyentes trifenilsililo en las posiciones 3, 3' del naftaleno (Figura 8), se obtuvieron productos de monoalquilación con rendimientos de moderados a buenos (43-88 %) y excesos enantioméricos entre el 80-92%.

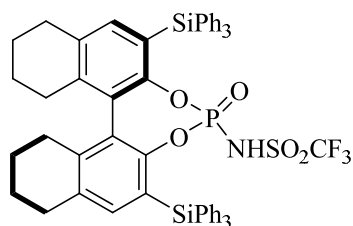


Figura 8

Muy recientemente You²⁰ describió la alquilación de 4,7-dihidroindol con α -cetoésteres β,γ -insaturados utilizando ácidos de Brønsted quirales, como los que ya había utilizado anteriormente Rueping¹⁹ (Figura 9). Con este catalizador se obtienen excelentes enantioselectividades (87-98% ee) y buenos rendimientos (59-96%) de los productos de alquilación en la posición C-2 del esqueleto de indol.

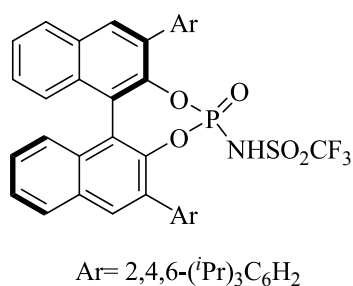
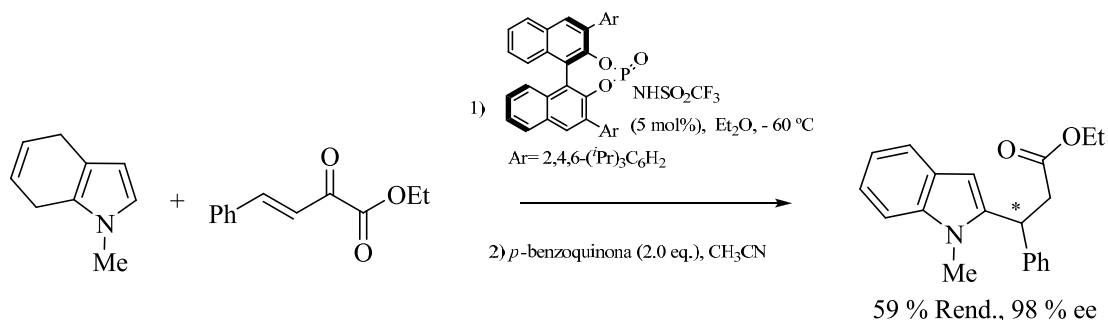


Figura 9

El sistema catalítico es compatible con diferentes tipos de sustitución y carácter electrónico del anillo aromático del electrófilo, además de serlo con anillos de naftaleno y heteroaromáticos. You utiliza el 4,7-dihidroindol para obtener indoles alquilados en la posición C-2, después de rearomatizar con un oxidante suave, como la *p*-benzoquinona (Esquema 5). Esta metodología fue introducida por Saraçoglu,²¹ y fue utilizada por primera vez en su versión asimétrica por Evans.²²



Esquema 5

Finalmente Feng²³ en 2009 describió el primer ejemplo de una reacción de alquilación de F-C asimétrica y catalítica con α -cetoésteres β,γ -insaturados e indoles en la cual el ión metálico del complejo controla el sentido de la inducción asimétrica. Los ligandos utilizados son *N,N'*-dióxidos derivados del ácido *L*-ramiprol²⁴ (Figuras 10 y 11) y los iones metálicos proceden de AgAsF_6 y de $\text{Sm}(\text{OTf})_3$. Cuando se utiliza el catalizador preparado a partir de AgAsF_6 (Figura 10) se obtiene el producto de alquilación del indol con configuración *S*, y excesos enantioméricos comprendidos entre el 81-90%, mientras que cuando se utiliza el catalizador preparado a partir de $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ se obtiene el enantiómero *R*, con enantioselectividades excelentes, que oscilan entre el 90 y el 98%. La explicación que dan los autores para el cambio observado en la enantioselectividad se basa en parte en el diferente modo en el que el ligando se coordina al ión metálico. En el caso del complejo de $\text{Ag}(\text{I})$, el ligando se coordina bidentadamente a través de los átomos de oxígeno del *N*-óxido, y el electrófilo lo hace a través de sus dos grupos carbonilo. De este modo se genera un estado de transición tetraédrico en el que el indol ataca la cara *Si* del electrófilo y que conduce al producto de configuración *S*. Por otra parte, apoyándose en el estudio de Rayos X del complejo $\text{Sc}(\text{III})$ -*N,N'*-dióxido y admitiendo que las tierras raras presentan modelos de coordinación similares, los autores sugieren que el complejo de $\text{Sm}(\text{III})$ genera un estado de transición hexacoordinado, en el cual el ligando se coordina de forma tetradentada (dos oxígenos de *N*-óxido y dos grupos carbonilo de amida) y el electrófilo de forma bidentada a través de sus dos grupos carbonilo. En este estado de transición octaédrico el indol ataca la cara *Re* del aceptor de Michael lo que conduce a derivados de indol de configuración *R*.

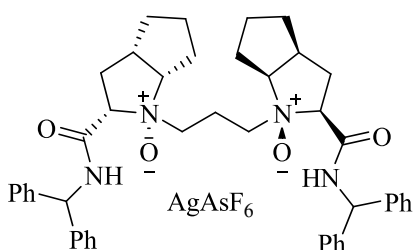


Figura 10

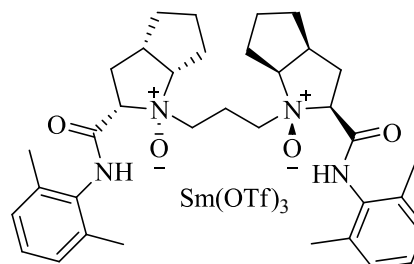


Figura 11

2.2.1.2. Acilfosfonatos α,β -insaturados

El grupo de Evans²⁵ ha descrito la alquilación de Friedel-Crafts enantioselectiva de indoles con acilfosfonatos α,β -insaturados^{17b} (Esquema 6) mediante el complejo quiral de Sc(III)²⁶ que se muestra en la Figura 12. Los acilfosfonatos α,β -insaturados se supone que forman quelatos 1,4 con el ácido de Lewis.

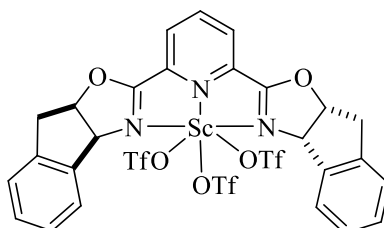
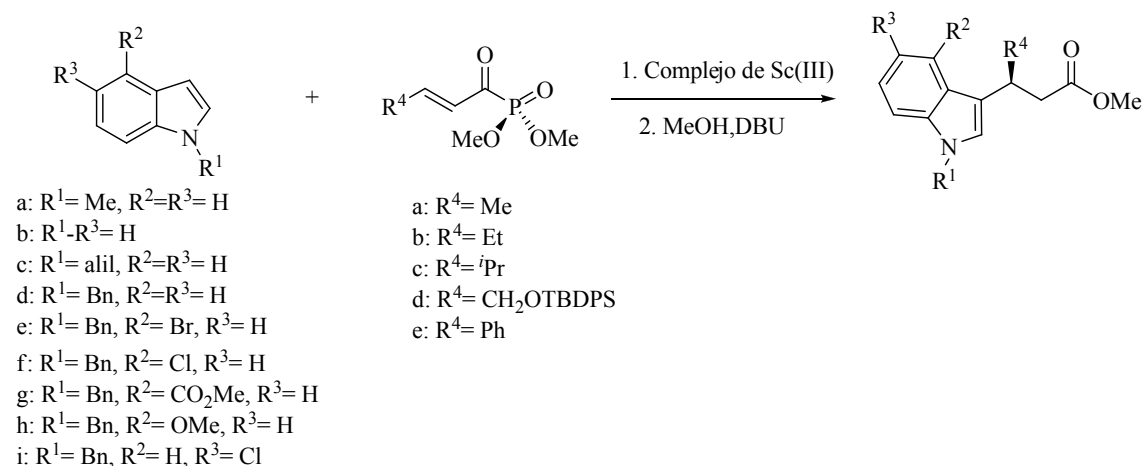


Figura 12



Esquema 6

Los acilfosfonatos resultantes son productos interesantes ya que son ésteres activados que pueden ser transformados *in situ* en ésteres o amidas. La alquilación tiene una gran versatilidad en cuanto a los indoles utilizados y a los diferentes acilfosfonatos α,β -insaturados. En general las enantioselectividades son elevadas (90-99% ee), aunque en el caso del indol sin sustituir se obtiene un valor mas bajo (83% ee). También cuando se utilizan acilfosfonatos con el sustituyente en R⁴ aromático se obtienen enantioselectividades algo menores (80% ee). Los autores no aíslan el acilfosfonato sino el éster metílico. Además cuando hacen el “quenching” con morfolina, se obtiene la correspondiente amida del indol alquilado, obteniéndose resultados similares.

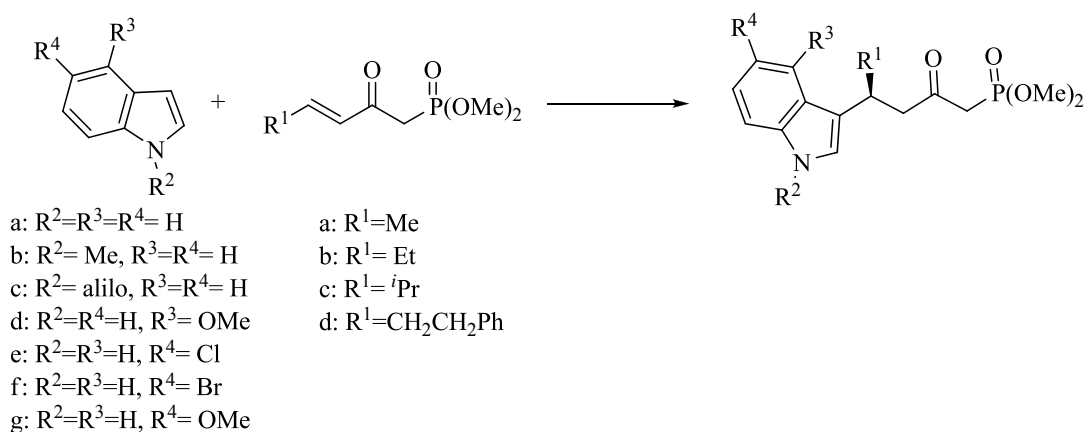
En general los *N*-alquilindoles dan lugar a productos alquilados en C-3 con mayor enantioselectividad (90-99% ee) que los indoles no alquilados en el nitrógeno. Además la enantioselectividad no depende de las características electrónicas de los

sustituyentes del indol, ya que los derivados sustituidos en C-5, tanto con grupos electrón-donantes o electrón-atrayentes, dan lugar a muy buenos valores de enantioselectividad.

Esta reacción también es aplicable a otro areno con elevada densidad electrónica como el 3-dimetilaminoanisol, que da lugar al producto alquilado con un rendimiento de 78% y un valor de 87% ee. Por tanto este sistema es bastante versátil y da lugar a productos alquilados interesantes.

2.2.1.3. α' -Fosfonatoenonas

Kim y colaboradores²⁷ en 2007 estudiaron la alquilación asimétrica de F-C de indoles con α' -fosfonatoenonas (Esquema 7) usando como catalizador quiral el complejo Cu(II)-bis(oxazolona) que se indica en la Figura 13. Las α' -fosfonatoenonas se supone que forman quelatos 1,5 con el ácido de Lewis.



Esquema 7

Con enonas con sustituyentes alquilo en la posición β y utilizando indoles tanto con el átomo de nitrógeno libre como alquilado, la reacción transcurre con buenos rendimientos y altos excesos enantioméricos (86-98% ee). Los indoles sustituidos en el anillo homoaromático con grupos electrón-donantes (MeO) o electrón-atrayentes (Cl, Br) también conducen a buenos resultados. Cuando se lleva a cabo la reacción con *N*-alilindol o con enonas con un grupo isopropilo en la posición β , ésta es muy lenta y da lugar a productos con bajo rendimiento (39% y 62% respectivamente) aunque con buen exceso enantiomérico (82% ee y 86% ee).

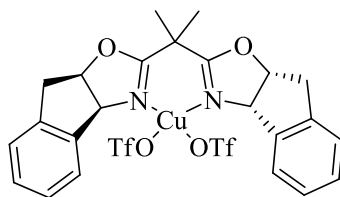
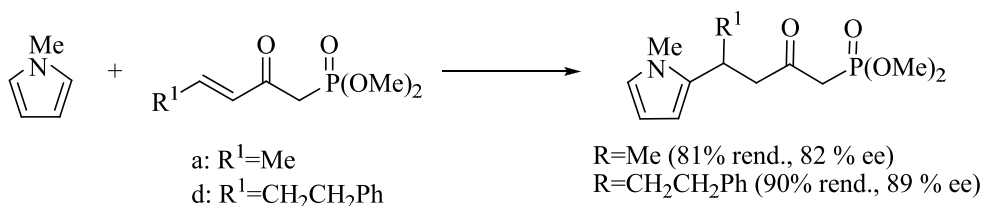


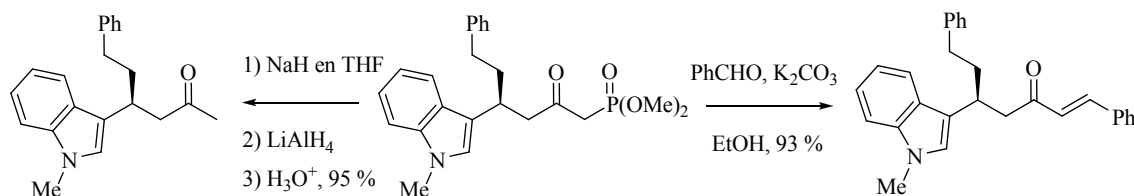
Figura 13

Este sistema catalítico también dio buenos rendimientos y enantioselectividades cuando se utilizó *N*-metilpirrol como nucleófilo (Esquema 8).



Esquema 8

La desfosforilación de los aductos proporcionó los mismos productos que se hubieran obtenido al utilizar enonas alifáticas simples como agentes alquilantes. La reacción Horner-Emmons fue utilizada para obtener una enona con un grupo fenilo en posición β' (Esquema 9).



Esquema 9

Mediante correlación química se asignó la configuración *S* al centro quiral formado, siendo por tanto, la cara *Si* de la α'-fosfonatoenona la que reacciona con el compuesto aromático. El sentido de la inducción asimétrica observada es consistente con un modelo que asume una geometría plana-cuadrada alrededor del Cu(II).

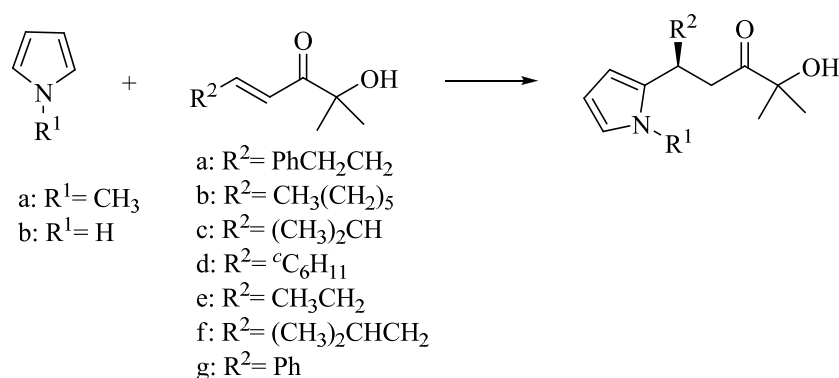
2.2.1.4. α'-Hidroxienonas

Palomo²⁸ ha descrito la alquilación de Friedel-Crafts enantioselectiva de indoles y pirroles con α'-hidroxienonas catalizada por el complejo Cu(II)-bis(oxazolinona) que se muestra en la Figura 5 (página 21). Con anterioridad el grupo de Palomo ya había observado la capacidad de las α'-hidroxienonas para coordinarse con iones metálicos

mediante la formación de quelatos 1,4 con la consiguiente activación y su utilización en reacciones de Diels-Alder²⁹ y adiciones conjugadas.³⁰

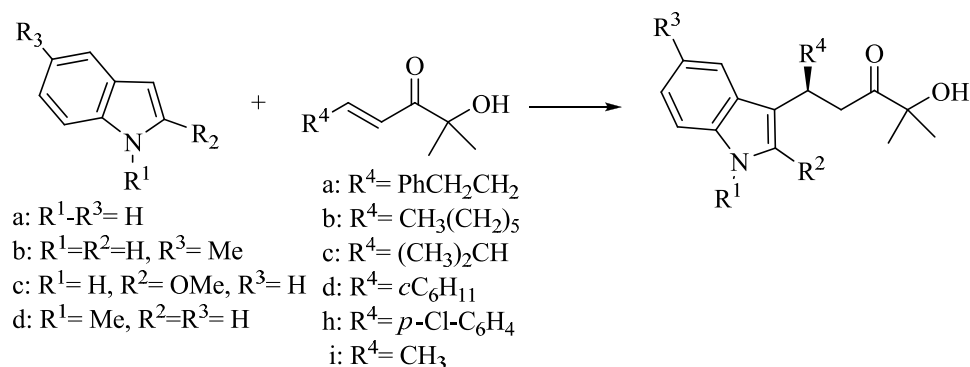
Con estos antecedentes, ensayaron la capacidad catalítica de este sistema en alquilaciones de Friedel-Crafts de indoles y pirroles utilizando el complejo quiral Cu(II)-bis(oxazolona), que ya había utilizado previamente con éxito Jørgensen.¹⁴

Inicialmente, investigaron la alquilación de pirrol y *N*-metilpirrol con diferentes α' -hidroxienonas (Esquema 10). A excepción de las β -arilenonas, que dan una moderada enantioselectividad, todas las β -alquilenonas utilizadas dan altos rendimientos (80-87%), y muy buena enantioselectividad (91-97% ee).



Esquema 10

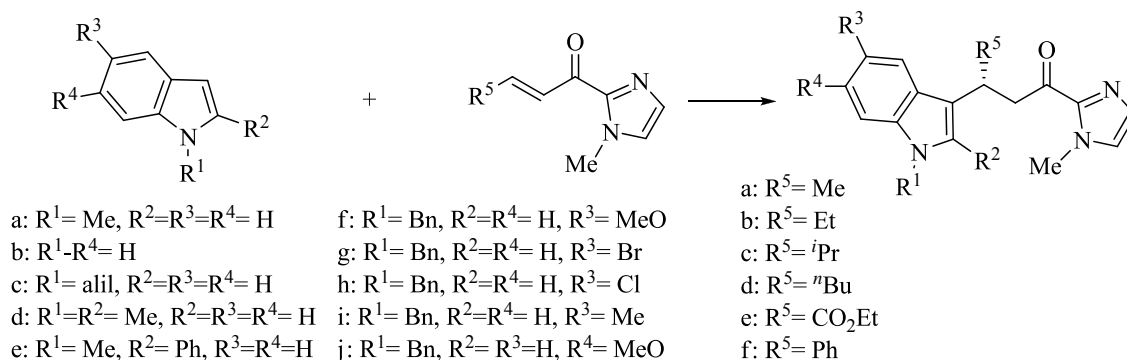
Con este mismo sistema catalítico los derivados de indol también dan muy buenos resultados en la alquilación de Friedel-Crafts, tanto desde el punto de vista del rendimiento (65-96%) como de la enantioselectividad (83-98% ee) (Esquema 11). Los autores consiguen dar una gran versatilidad a su sistema catalítico mediante la obtención de diferentes productos resultantes de la ruptura oxidativa del enlace carbono-carbono en la agrupación hidroxi-cetona. Así estos aductos se pueden transformar en aldehídos mediante la reducción del grupo carbonilo y oxidación posterior del diol; también en ácidos carboxílicos y ésteres por oxidación de la hidroxicetona y tratamiento con diazometano, y también en cetonas mediante la alquilación del carbonilo y posterior oxidación con NaIO₄.



Esquema 11

2.2.1.5. 2-Acilimidazoles α,β -insaturados

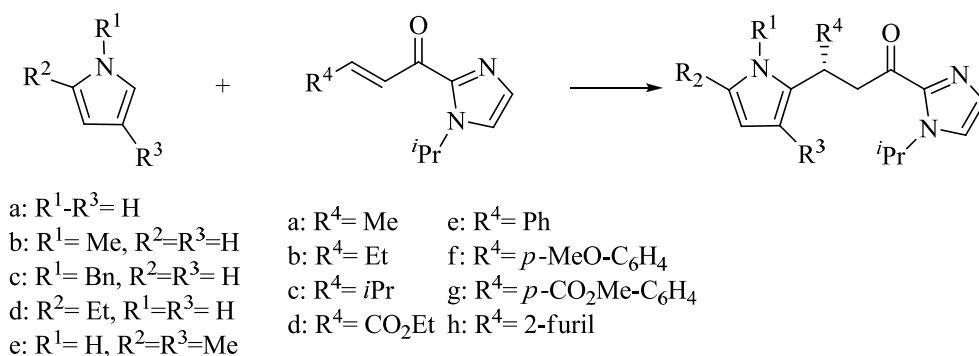
Evans y colaboradores encontraron que la reacción de alquilación de F-C de arenos con elevada densidad electrónica con acilfosfonatos α,β -insaturados y catalizada por el complejo quiral de Sc(III) que se muestra en la Figura 12 (página 26), podía extenderse a 2-acilimidazoles α,β -insaturados. De hecho describieron la alquilación enantioselectiva de indoles³¹ y de pirroles.²² Los 2-acilimidazoles α,β -insaturados se supone que forman quelatos 1,4 con el complejo de Sc(III), y son aceptores de Michael muy interesantes ya que los productos resultantes se pueden transformar en amidas, ésteres, ácidos carboxílicos, cetonas y aldehídos.



Esquema 12

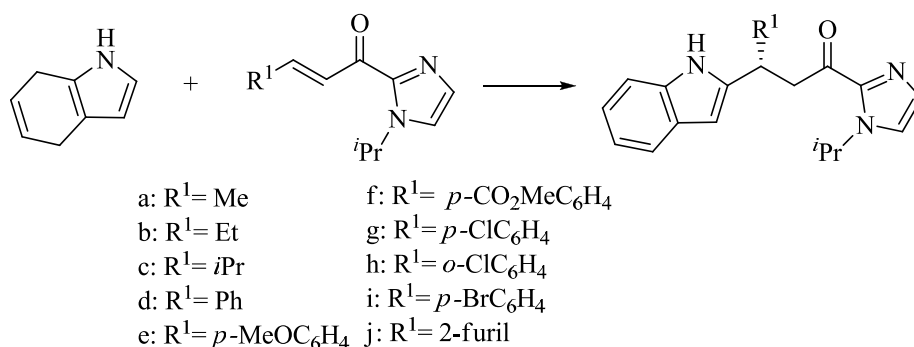
Los autores investigaron en primer lugar la alquilación de indoles (Esquema 12), obteniendo en general buenos rendimientos y altos valores de exceso enantiomérico. Los mejores resultados se obtuvieron con los *N*-bencilindoles y el *N*-metilindol. En esta primera comunicación también llevan a cabo la alquilación de pirroles y de 2-metoxifurano, así como una reacción de alquilación intramolecular de un derivado de indol. En los tres casos se obtienen buenos resultados. También observaron en la alquilación de indoles que el exceso enantiomérico del producto de alquilación era inversamente proporcional al porcentaje molar de catalizador.

En el segundo trabajo de estos autores²² estudian más detenidamente la alquilación del pirrol. En primer lugar estudiaron los efectos de la *N*-sustitución en el anillo de imidazol del electrófilo, comprobando que un incremento estérico comporta un incremento en el exceso enantiomérico. Después utilizando *N*-isopropilimidazoles con diferentes sustituyentes (R^4) en posición β de la enona (Esquema 13), obtuvieron buenos rendimientos y buenos excesos enantioméricos para sustituyentes de tipo alquílico y arílico (86-96% ee). Después analizaron la influencia del grado de sustitución en el pirrol, observando que la sustitución en el nitrógeno y en la posición C-4 disminuye el exceso enantiomérico, mientras que cuando el sustituyente está presente en la posición C-2, el exceso enantiomérico se mantiene. También en el caso de los pirroles observaron que el exceso enantiomérico del producto de alquilación era inversamente proporcional al porcentaje molar de catalizador.



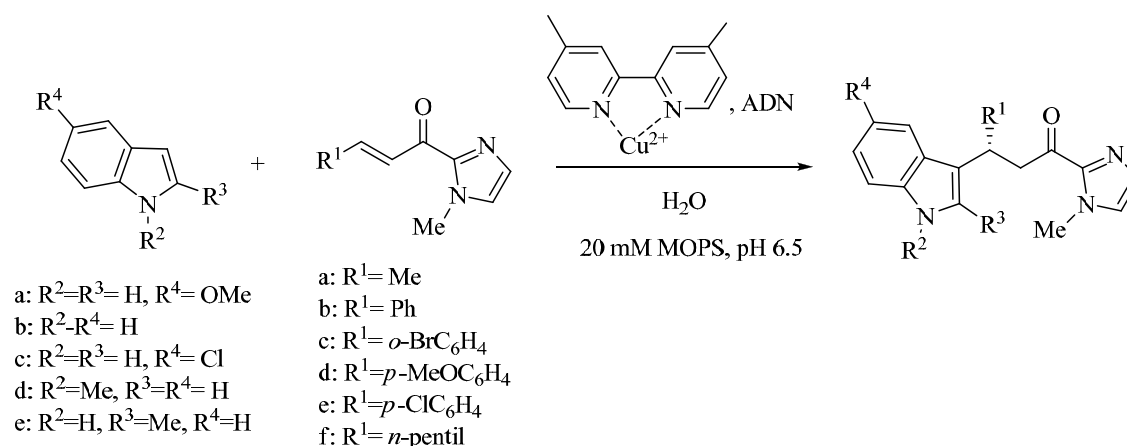
Esquema 13

De particular interés resulta la funcionalización del C-2 del núcleo de indol. Para ello Evans efectuó la adición conjugada del 4,7-dihidroindol a diferentes *N*-isopropilimidazoles α,β -insaturados. La oxidación posterior del aducto con *p*-benzoquinona condujo a indoles alquilados en la posición C-2. Los rendimientos en general son buenos y también los excesos enantioméricos (72-97% ee) (Esquema 14).²²



Esquema 14

Otro ejemplo de alquilación de F-C con 2-acilimidazoles α,β -insaturados fue descrito por Roelfes y Feringa³² utilizando ADN como fuente quiral, Cu(II) como ácido de Lewis y agua como disolvente (Esquema 15). Los polinucleótidos son un plataforma interesante para el diseño de catalizadores quirales. Roelfes y Feringa han preparado un catalizador híbrido a partir de un complejo de Cu(II)-dmbpy y ADN. Al parecer hay suficiente transferencia de quiralidad desde la doble hélice de ADN para inducir asimetría y catalizar la reacción enantioselectiva. Esta estrategia ha sido utilizada por los autores en otras reacciones de formación de enlaces carbono-carbono como la reacción de Diels-Alder y la adición de Michael.³³



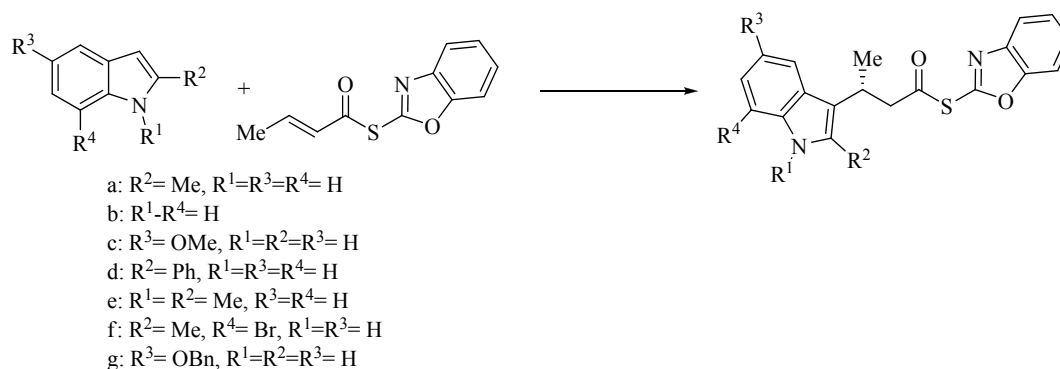
Esquema 15

En esta comunicación los autores utilizaron dos tipos de ADN, ADN de salmón (st-ADN) y el oligonucleótido d(TCAGGGCCCTGA)₂ (ADN-1). Con ambos tipos de ADN y el complejo Cu(II)-dmbpy, obtuvieron resultados satisfactorios en las reacciones de alquilación de indoles y pirrol con acilimidazoles α,β -insaturados. La configuración del aducto es *R* cuando el 2-acilimidazol tiene sustituyentes de tipo alquílico en su posición β y *S* cuando los sustituyentes son de tipo aromático. (Esquema 15)

Las reacciones también se llevaron a cabo a escala preparativa con el st-ADN, obteniéndose rendimientos desde moderados a buenos (45-87%) y enantioselectividades similares a las obtenidas a escala analítica.

2.2.1.6. Tioésteres α,β -insaturados

Umani-Ronchi describió la alquilación de Friedel-Crafts enantioselectiva de indoles con *S*-(1,3-benzoxazol-2-il)-tioésteres α,β -insaturados catalizada por el complejo catiónico [Pd(II)(Tol-BINAP)] (Esquema 16).³⁴

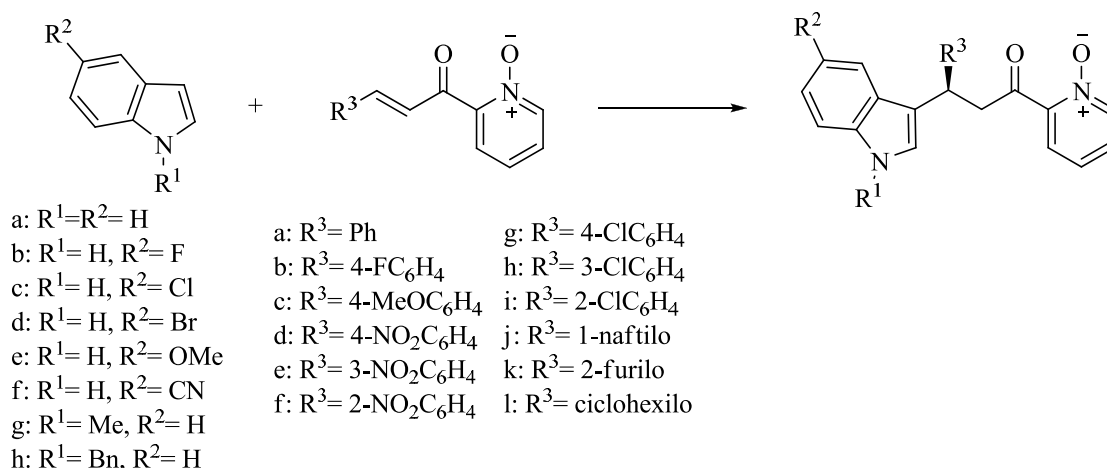


Esquema 16

Los tioésteres α,β -insaturados se supone que forman quelatos 1,5 con el complejo de Pd(II). Los *S*-(1,3-benzoxazol-2-il)-tioésteres resultantes tienen mucha versatilidad y se pueden transformar fácilmente en ésteres, ácidos carboxílicos o amidas. Los autores utilizaron diferentes indoles obteniendo buenos excesos enantioméricos (70-86% ee), pero con rendimientos muy variables (20-80%).

2.2.1.7. *N*-Óxidos de 2-alquenoilpiridina

Singh³⁵ y colaboradores describieron la alquilación de indoles con *N*-óxidos de 2-alquenoilpiridina (Esquema 17) catalizada por complejos quirales Cu(II)-pybox-diPh (Figura 14). Los *N*-óxidos de 2-alquenoilpiridina han sido utilizados con anterioridad por nuestro grupo en reacciones de Diels-Alder³⁶ y hetero-Diels-Alder.³⁷



Esquema 17

Todos los indoles estudiados, con excepción del 5-cianoindol y los indoles *N*-sustituídos, se alquilan con excesos enantioméricos excelentes (95-99% ee). Los *N*-

óxidos de 2-alquenoilpiridina aromáticos dan excelentes rendimientos y enantioselectividades, independientemente de la naturaleza de los sustituyentes en el anillo bencénico. Cuando los sustituyentes son de tipo naftilo o furilo los excesos enantioméricos disminuyen ligeramente, mientras que si el sustituyente es de tipo alquílico, la reactividad disminuye y se obtienen prácticamente mezclas racémicas (5% ee).

En esta comunicación los autores investigan el papel del átomo de nitrógeno de la piridina y de los grupos *gem*-difenílo sobre la actividad catalítica del complejo metálico (Figura 14). La presencia del nitrógeno de la piridina es esencial para que se forme el quelato entre el Cu(II) y el ligando. Así mismo la ausencia de grupos fenilos vecinales al centro estereogénico del ligando es esencial para conseguir excesos enantioméricos elevados.

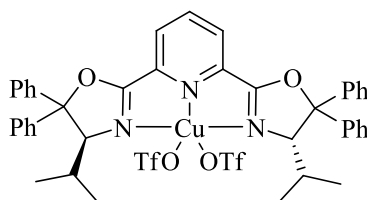
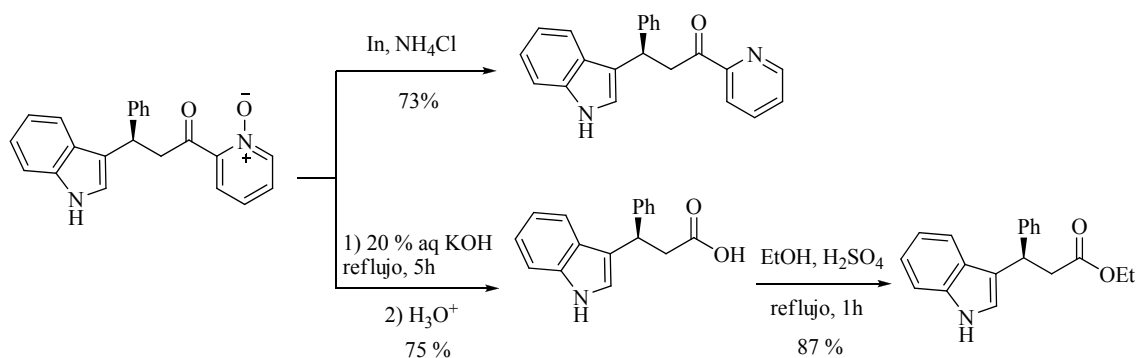


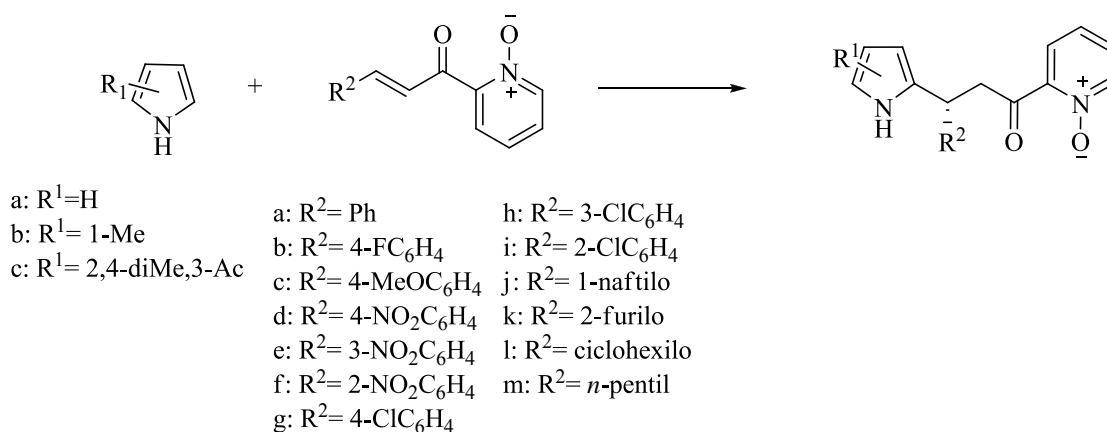
Figura 14

Además, los autores llevan a cabo diferentes transformaciones de los aductos obtenidos (Esquema 18). En primer lugar se desoxigena el *N*-óxido de la piridina con In/NH₄Cl³⁶ sin pérdida de la pureza óptica. En la segunda transformación se elimina el anillo de piridina con potasa acuosa a reflujo dando lugar a un ácido carboxílico, que una vez esterificado con etanol, permite determinar la configuración del centro estereogénico por correlación química.



Esquema 18

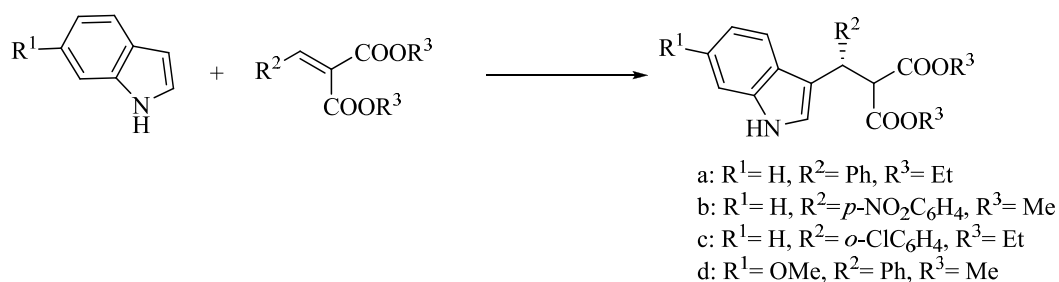
Singh³⁸ continuó investigando la reacción de Friedel-Crafts con *N*-óxidos de 2-alquenoilpiridina utilizando pirroles como nucleófilos (Esquema 19). Los mejores resultados los obtuvieron utilizando el mismo ligando que para la alquilación de indoles (Figura 14), pero cambiando el ácido de Lewis, en lugar de Cu(II) utilizaron Zn(II). El uso de sales de Cu(II) daba buenas enantioselectividades, pero bajos rendimientos debido a la formación del producto dialquilado en las posiciones C-2 y C-5 del pirrol. En este trabajo los resultados son excelentes, tanto en rendimiento (71-99%) como en enantioselectividad (94-99% ee). La *N*-sustitución del pirrol no afecta a la enantioselectividad de la reacción. En cuanto a la sustitución del electrófilo, la reacción funciona bien, tanto en sustratos con sustituyentes aromáticos como alifáticos. El tipo de sustitución en el anillo aromático del electrófilo y el carácter electrónico de los sustituyentes no afecta a la enantioselectividad.



Esquema 19

2.2.1.8. Malonatos de alquilideno y de arilideno

La primera alquilación enantioselectiva de indoles con malonatos de arilideno catalizada por el complejo Cu(II)-(S,S)-^tBu-box (Figura 5, página 21) fue descrita por Jørgensen.³⁹ Se admite que los malonatos son especies bidentadas y forman quelatos 1,5 con los iones metálicos. El sistema catalítico funciona peor que en los α -cetoésteres β,γ -insaturados, y aunque los productos de alquilación se obtienen con buenos rendimientos, los excesos enantioméricos son moderados entre (56-69%) (Esquema 20). A partir de los productos obtenidos ópticamente enriquecidos se puede sintetizar el correspondiente monoéster por descarboxilación con DMSO (húmedo) y NaCl.



Esquema 20

Tang y colaboradores⁴⁰ describieron una reacción de alquilación de Friedel-Crafts altamente enantioselectiva de indoles con malonatos de arilideno. Desarrollaron un nuevo ligando quiral de tipo oxazolona, concretamente una trisoxazolona pseudo- C_3 -simétrica, la cual utilizaron en combinación con $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ como ácido de Lewis (Figura 15). En general, se acepta que un catalizador tridentado estabiliza mejor los intermedios activos de la reacción que un ligando bidentado, y Tang propone un estado de transición donde el $\text{Cu}(\text{II})$ está pentacoordinado. El sistema catalítico da muy buenos resultados para la reacción de diferentes indoles con malonatos de arilideno (88-93% ee), mientras que con el malonato de etilideno el rendimiento es bueno pero el exceso enantiomérico es moderado (60%). Además el sistema descrito es estable al aire y a la humedad. Posteriormente los autores⁴² llevaron a cabo un estudio más exhaustivo del sistema catalítico $\text{Cu}(\text{II})$ -trisoxazolona para la alquilación de Friedel-Crafts de indoles con malonatos de arilideno, encontrando que al sustituir los disolventes polares tanto apróticos (éter o THF) como próticos (alcoholes), por disolventes débilmente coordinantes como CCl_4 , CH_2Cl_2 o 1,1,2,2-tetracloroetano se producía una inversión en la enantioselectividad de la reacción, la cual explicaron mediante un cambio en la esfera de coordinación del $\text{Cu}(\text{II})$ en el estado de transición.

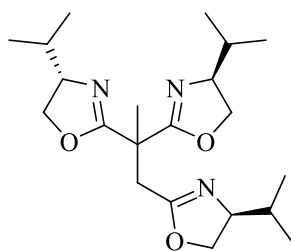


Figura 15

Estos autores continuaron investigando la alquilación de Friedel-Crafts de indoles con malonatos de arilideno con un complejo $\text{Cu}(\text{II})$ -bisoxazolona⁴² (Figura 16) con la idea de encontrar un catalizador más fácil de preparar o que condujera a mejores resultados.

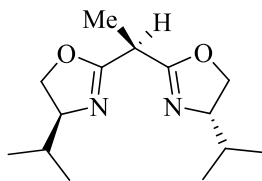


Figura 16

En este sistema catalítico $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -bisoxazolina es esencial la presencia de un alcohol para mejorar la enantioselectividad. Ésta depende del tamaño del alcohol, siendo el $i\text{BuOH}$ el que conduce a los mejores resultados. Así, cuando la reacción se lleva a cabo utilizando alcoholes como disolventes se obtiene mayoritariamente el enantiómero *S*, mientras que cuando se utiliza un disolvente clorado (CH_2Cl_2) el enantiómero mayoritario es el *R*. La reacción de alquilación de F-C con diferentes malonatos de arilideno e indoles en las condiciones siguientes: $i\text{BuOH}$ / $-25\text{ }^\circ\text{C}$ / aire, condujo a enantioselectividades muy elevadas (83-97% ee), mientras que cuando los mismos sustratos se sometieron a las siguientes condiciones de reacción: CH_2Cl_2 o $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$ / $0\text{ }^\circ\text{C}$ / N_2 , se obtuvieron unos resultados más discretos del enantiómero de configuración opuesta (62-78% ee). Esta inversión en la enantioselectividad de la reacción se explicó, al igual que en el sistema catalítico anterior, admitiendo un cambio en la esfera de coordinación del $\text{Cu}(\text{II})$ en el estado de transición, motivada por el cambio de disolvente.

Los autores estudiaron también este sistema catalítico en la alquilación de pirroles⁴³ con malonatos de arilideno obteniendo enantioselectividades entre bajas y moderadas (20-66% ee).

Otro ejemplo de alquilación de Friedel-Crafts con malonatos de arilideno fue descrita por Reiser.⁴⁴ Los autores utilizaron el complejo $\text{Cu}(\text{II})$ -aza-bis(oxazolina) indicado en la Figura 17, obteniendo buenos excesos enantioméricos (80-99%) a temperatura ambiente. En este artículo los autores demostraron que la relación molar entre el ligando y el metal es crucial para obtener una buena selectividad; en este sistema catalítico un exceso del ligando quiral con respecto al metal tiene un efecto negativo en la enantioselectividad de la reacción.

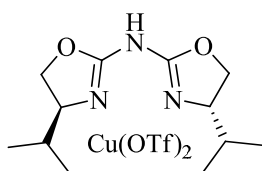


Figura 17

Feng⁴⁵ en 2009 describió otra reacción de alquilación de Friedel-Crafts con malonatos de arilideno como electrófilos. Los autores llevaron a cabo la alquilación de

indoles en presencia de complejos Sc(III)-*N,N'*-dióxido como catalizadores quirales (Figura 18). Estos ligandos son derivados del ácido *L*-ramiprol y ya habían sido utilizados por el propio Feng en trabajos anteriores.²⁴

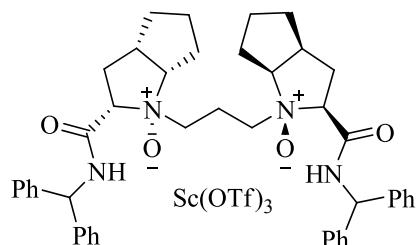


Figura 18

Con este sistema catalítico, la reacción de diferentes indoles con arilidenos *para*- y *meta*-sustituídos da buenos resultados tanto en rendimiento (59-99%) como en enantioselectividad (80-95% ee), independientemente del carácter electrón-donante o electrón-atrayente de los sustituyentes. Sin embargo, la sustitución en *orto* en el malonato de arilideno disminuye la enantioselectividad (62% ee). La utilización de malonatos de alquilideno (propilo y ciclohexilo) como electrófilos conlleva una disminución tanto del rendimiento (32% y 57%, respectivamente) como de la enantioselectividad (66% ee y 43% ee, respectivamente). La presencia de los *N*-óxidos en el ligando es crucial para obtener una buena enantioselectividad en la reacción de Friedel-Crafts; la ausencia de los mismos en el ligando conduce a mezclas racémicas en el producto de alquilación. Para demostrar el potencial sintético de los aductos obtenidos, éstos fueron transformados en triptaminas,⁴⁶ ácidos indolilpropiónicos⁴⁷ y β -carbolinas.⁴⁸ Mediante una transposición de Curtius seguida de una ciclación de Pictet-Spengler,⁴⁹ los autores sintetizaron β -carbolinas con anillos de seis (92:8, *anti:syn*) y de siete miembros (Figura 19). La estereoquímica relativa *trans* de los sustituyentes en los anillos de seis y siete eslabones se determinó mediante experimentos NOE.

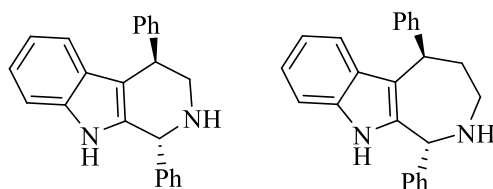


Figura 19

En 2010, Bin Fu ha publicado una reacción de alquilación de indoles con alquilidenomalonatos⁵⁰ utilizando el nuevo ligando de tipo bisoxazolona de la Figura 20 y Cu(II). El sistema catalítico da excelentes resultados para la reacción de diferentes indoles con malonatos de arilideno (97-99% ee), mientras que con malonato de etilideno el exceso enantiomérico es bajo (34% ee). Con este sistema catalítico también se

observa una inversión de la enantioselectividad de la reacción en función del disolvente utilizado. Así, cuando la reacción se lleva a cabo con alcohol isobutílico, se obtiene el producto de alquilación de configuración *S* (99% ee), mientras que si el disolvente utilizado es diclorometano, se obtiene el enantiómero *R* (96% ee). Esta influencia del disolvente sobre la enantioselectividad ya había sido observada con las bisoxazolininas y trisoxazolininas de Tang.⁴²

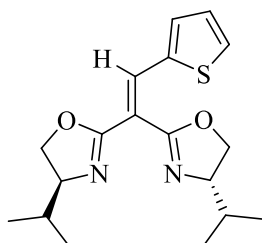
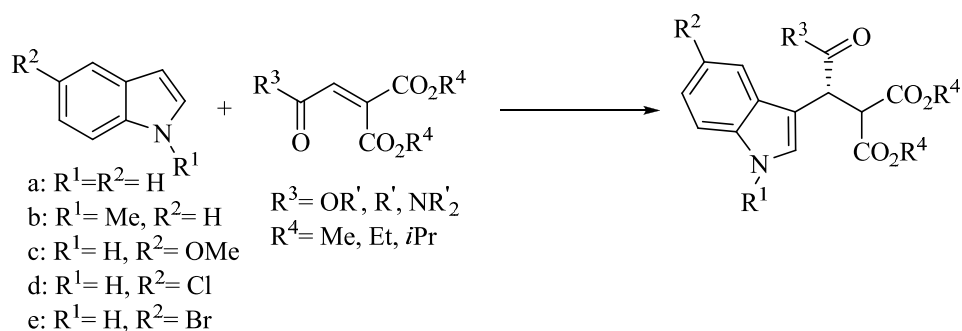


Figura 20

2.2.1.9. Tricarboxilatos de eteno

Los tricarbocilatos de eteno presentan en su estructura un doble enlace muy electrofílico. En reacciones catalizadas por ácidos de Lewis, se admite que estos electrófilos forman quelatos 1,5 con el ión metálico. Yamazaki⁵¹ describió una alquilación enantioselectiva de Friedel-Crafts de indoles con tricarbocilatos de eteno catalizada por el complejo metálico [Cu-(*S,S*)-^tBu-box](OTf)₂ (Figura 5, página 21), obteniéndose resultados muy variables de enantioselectividad (27-95% ee). La configuración del centro estereogénico formado es *R* (Esquema 21).

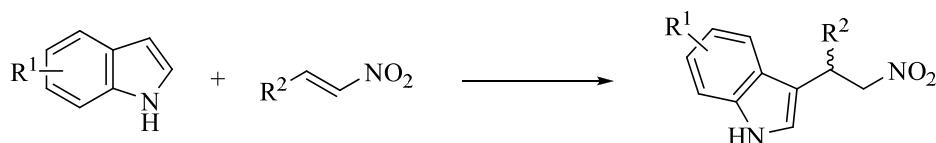


Esquema 21

Posteriormente, Yamakazi⁵² utilizó tricarbocilatos de eteno como electrófilos en reacciones de alquilación de pirroles y furanos, obteniéndose para estos sustratos excesos enantioméricos más moderados (5-69% ee).

2.2.1.10. Nitroalquenos

Es bien conocido que los compuestos heterocíclicos con elevada densidad electrónica, experimentan reacciones de alquilación de F-C con nitroalquenos con relativa facilidad. Sin embargo la versión catalítica y enantioselectiva de esta reacción no se ha desarrollado hasta 2005. Desde entonces se han descrito varios protocolos catalíticos y enantioselectivos basados en ácidos de Lewis quirales por una parte y en organocatalizadores quirales por otra. Al parecer para obtener enantioselectividades satisfactorias con un organocatalizador, éste ha de ser bifuncional, es decir ha de ser capaz de activar simultáneamente al sustrato y al electrófilo.



Esquema 22

2.2.1.10.1. Organocatálisis

En 2005, Jørgensen⁵⁴ describió la primera reacción de adición de indoles a arilnitroalquenos mediante un sistema organocatalítico basado en bis-sulfonamidas quirales. Sólo las bis-sulfonamidas extremadamente ácidas son capaces de promover la reacción. Así, con la bis-sulfonamida de la Figura 21, se llevaron a cabo diferentes reacciones de varios *N*-alquilindoles con una serie de nitroalquenos, proporcionando aductos con buenos rendimientos pero con valores discretos de enantioselectividad (13-63%). Los productos resultantes de la reacción se utilizaron para sintetizar tetrahidro- β -carbolinas (Figura 21) enantioméricamente puras por reducción del grupo nitro a amina y ciclación estereocontrolada⁴⁹ de tipo Pictet-Spengler, obteniéndose una relación de diastereoisómeros $dr = 5:1$. Las 1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolinas son importantes “building blocks” en la síntesis de productos naturales y análogos con importantes actividades biológicas.

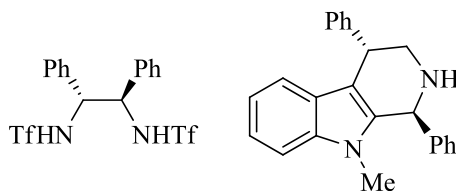


Figura 21

También en 2005, Ricci⁵⁴ describe otra reacción organocatalítica de alquilación de F-C con nitroalquenos. Los autores llevaron a cabo la alquilación enantioselectiva de indoles con nitroalquenos catalizada por derivados de tiourea (Figura 22).

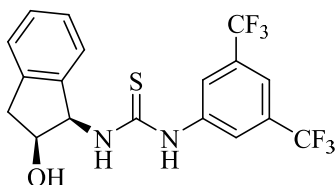


Figura 22

El sistema catalítico descrito proporcionó una buena enantioselectividad (71-89% ee) y buenos rendimientos con nitroalquenos sustituidos, tanto por grupos arilo como por grupos alquilo. Los productos resultantes también se utilizaron para sintetizar 1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolinas (dr = 91:9). Ricci propuso un modelo de acción bifuncional del catalizador (Figura 23), en el cual los hidrógenos de la tiourea activan el nitroalqueno mediante la formación de enlaces por puente de H, y el grupo hidroxilo del indanol interactúa con el protón N-H del indol. Con objeto de comprobar este modelo de coordinación bifuncional del catalizador, los autores utilizaron diferentes tioureas. Así, cuando se utiliza una tiourea con el grupo alcohol protegido disminuye el exceso enantiomérico hasta el 40%, mientras que cuando el grupo hidroxilo de la tiourea es sustituido por un átomo de hidrógeno, la reacción da lugar a una mezcla racémica. Por otro lado la reacción con *N*-metilindol es muy poco enantioselectiva (6% ee).

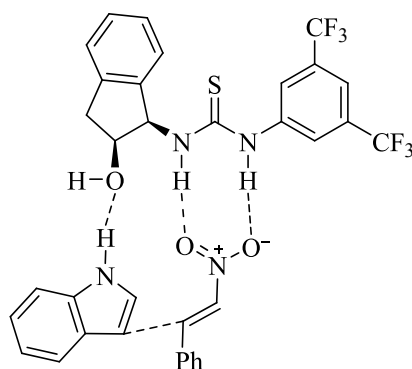


Figura 23

Otro sistema catalítico basado en tioureas fue descrito por Connon⁵⁵ en 2006. Los autores prepararon una serie de bis-*N,N'*-ariltioureas, resultando la más eficiente la que se muestra en la Figura 24. El catalizador fue utilizado en la reacción de alquilación de *N*-metilindol con una serie de nitroalquenos aromáticos y alifáticos, con buenos rendimientos pero con excesos enantioméricos discretos (12-50%).

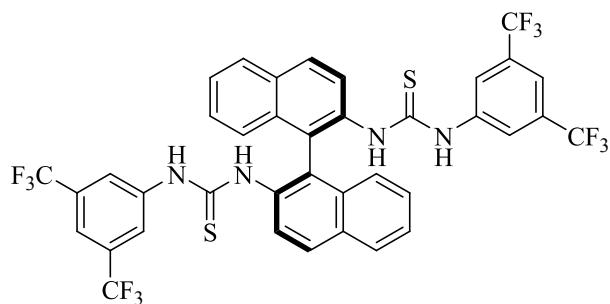


Figura 24

Akiyama⁵⁶ en 2008, fue el primero en describir la utilización de ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL, como el de la Figura 25, como catalizadores en reacciones de alquilación de F-C de indoles con nitroalquenos como electrófilos.

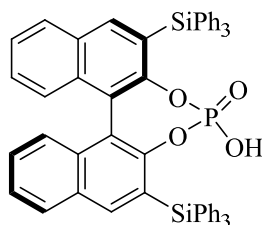


Figura 25

El sistema catalítico descrito proporcionó buenas enantioselectividades (71-89% ee) y buenos resultados con nitroalquenos sustituidos, tanto por grupos arilo como por grupos alquilo. Este catalizador proporcionó una excelente enantioselectividad (90-91% ee) con arilnitroalquenos sustituidos con grupos electrón-donantes o electrón-atrayentes, así como con derivados heteroaromáticos. En cuanto a los nitroalquenos alifáticos, las enantioselectividades obtenidas fueron buenas (88-91% ee) aunque para obtener buenos rendimientos se necesitaron tiempos de reacción muy largos. También se obtuvieron buenos resultados para indoles sustituidos en posición C-5 o C-7, sin embargo la alquilación de Friedel-Crafts del *N*-metilindol condujo, con un bajo rendimiento (11%), a una mezcla racémica. Este último dato demuestra que la presencia del N-H del indol es crucial para obtener buenos excesos enantioméricos y rendimientos. Akiyama propone un estado de transición cíclico (Figura 26), en el cual el catalizador se coordina a través de su protón ácido al grupo nitro del electrófilo y a través del átomo de oxígeno del grupo fosfonilo al N-H del indol. En este estado de transición el ácido fosfórico actúa pues como un catalizador bifuncional, lo que está de acuerdo con el modelo propuesto por Ricci (Figura 23).⁵⁴ Akiyama transformó los aductos obtenidos en derivados de triptamina,⁴⁶ en un análogo de la melatonina⁵⁷ y en una 1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina,⁴⁹ con una relación de diastereoisómeros *anti:syn* dr = 91:9.

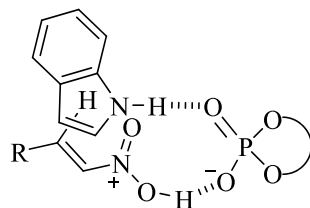


Figura 26

Seidel⁶¹ en 2008 describe otro sistema catalítico basado en tioureas. Seidel se planteó conseguir catalizadores más activos (más ácidos) que la tiourea descrita por Ricci⁵⁴ y representada en la Figura 22 (página 41); para ello decidió sustituir el grupo 3,5-bis-trifluorometilfenil⁵⁴ de la mencionada tiourea por un sustituyente de tipo 2-piridinio (Figura 27). La reacción de alquilación de indoles con nitroalquenos mediante esta tiourea modificada condujo a buenos rendimientos y excesos enantioméricos excelentes (90-97% ee) independientemente del carácter electrónico del sustituyente aromático del electrófilo, así como de la posición que éste ocupa. Los nitroalquenos con sustituyentes del tipo 1- y 2-naftilo y heteroarómicos también dieron excelentes resultados. Sin embargo, los nitroalquenos alifáticos fueron menos reactivos y dieron excesos enantioméricos más bajos en las condiciones de reacción optimizadas (-30 °C).

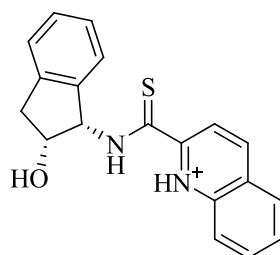
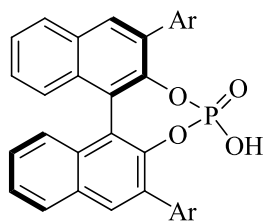


Figura 27

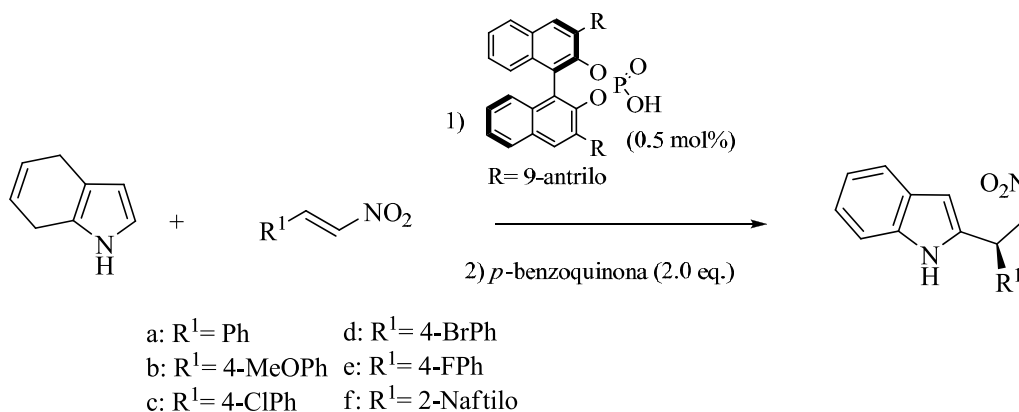
You⁵⁹ y col. estudiaron la alquilación asimétrica de F-C de 4,7-dihidroindol utilizando nitroalquenos como electrófilos. Los autores se basan en el trabajo de Akiyama y utilizan ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL (Figura 28) para activar las nitroolefinas. Es de señalar que con este sistema catalítico se obtienen buenos resultados con una cantidad de ácido de Brønsted tan baja como un 0,5%, aunque se requiere la utilización de tamiz molecular de 4Å y la adición lenta de la nitroolefina (2 horas).



Ar= 9-antril

Figura 28

La reacción dio buenos resultados con nitroolefinas aromáticas independientemente del carácter electrónico de los sustituyentes del anillo benzénico (88-97% ee). Sin embargo, con nitroalquenos alifáticos el exceso enantiomérico fue considerablemente más bajo (24% ee). Para obtener los indoles alquilados en la posición C-2, se regenera la aromaticidad de los aductos obtenidos mediante una oxidación con *p*-benzoquinona (Esquema 23).^{21,22}



Esquema 23

Los autores también transforman sus aductos en derivados de tetrahydro- γ -carbolina (Figura 29), mediante reducción del grupo nitro y posterior ciclación de Pictet-Spengler.

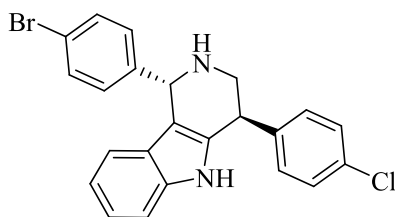


Figura 29

You⁶⁰ estudió también la reacción de alquilación de F-C de pirroles con nitroolefinas utilizando como catalizador el ácido fosfórico quiral de Akiyama (Figura 25, página 42).⁵⁹ La reacción transcurre con muy buena enantioselectividad cuando se utilizan nitroalquenos aromáticos, pero ésta disminuye drásticamente cuando el anillo aromático del electrófilo está sustituido en posición *orto* y también cuando se utilizan nitroolefinas alifáticas. Se obtienen también muy buenos resultados en la alquilación de pirroles sustituidos en C-2, sin embargo los resultados fueron discretos con pirroles *N*-alquilados. You propone, al igual que Akiyama, un estado de transición en el que el ácido de Bronsted actúa como un catalizador bifuncional.⁵⁶

2.2.1.10.2. Catálisis con iones metálicos

El primer ejemplo de una reacción de alquilación de F-C asimétrica con nitroalquenos catalizada por ácidos de Lewis quirales fue descrita por Umani-Ronchi⁶¹ en 2005, utilizando un complejo *(R,R)*-[Al(salen)Cl] (Figura 30). Los β -indolil nitrocompuestos se obtuvieron con rendimientos satisfactorios pero con discretos excesos enantioméricos (hasta el 63%)

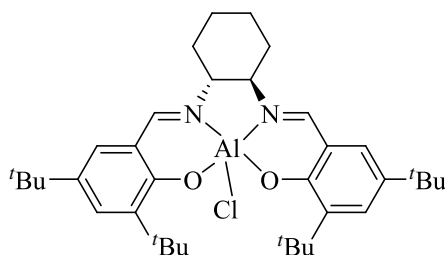


Figura 30

Zhou⁶² describió una alquilación de Friedel-Crafts enantioselectiva de indoles con arilnitroalquenos catalizada por un complejo de Zn(II)-bisoxazolona (Figura 31). Los productos resultantes se obtuvieron con buenos rendimientos y con buenos excesos enantioméricos (70-90%), independientemente del carácter electrónico de los sustituyentes del electrófilo. Sin embargo, se observa una disminución del exceso enantiomérico cuando el anillo bencénico tiene sustituyentes en posición *orto*. También se estudiaron diferentes indoles, observándose que la reacción daba buenos resultados con 5-metoxi- y 5-bromoindol, pero no con *N*-metil- y 2-metilindol.

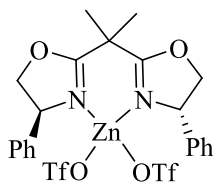


Figura 31

Du⁶³ describió otra reacción de alquilación enantioselectiva catalizada por un complejo bifuncional tridentado de Zn(II)-bisoxazolina (Figura 32). La utilización de solo un 5% molar de catalizador permite obtener buenas enantioselectividades (73-98% ee) y rendimientos (85-98%) del producto de alquilación. El sistema catalítico da buenos resultados tanto con nitroalquenos alifáticos como con aromáticos, si bien, la sustitución en *orto* en el anillo bencénico del electrófilo produce también una disminución en el exceso enantiomérico. El tipo de sustitución en el indol también influye: en el 5-metoxiindol el exceso enantiomérico es mayor, mientras que en los indoles con grupos electrón-atrayentes como el 5-cloroindol la enantioselectividad es menor. El *N*-metilindol también dio buenos resultados con este sistema catalítico.

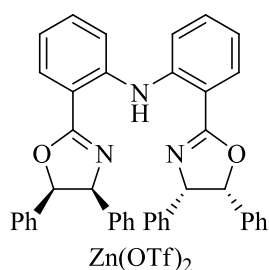


Figura 32

Otro ejemplo de alquilación enantioselectiva de indoles con nitroalquenos es el descrito por Singh.⁶⁴ En este sistema se utiliza un complejo de Cu(II)-bisoxazolina (Figura 33), dando los correspondientes productos con enantioselectividades entre discretas y buenas (50-86% ee) y rendimientos variables. También se utilizaron diferentes indoles, con diferentes tipos de sustituyentes en la posición C-5, y diferentes nitroalquenos aromáticos.

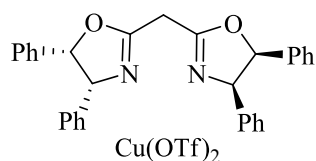
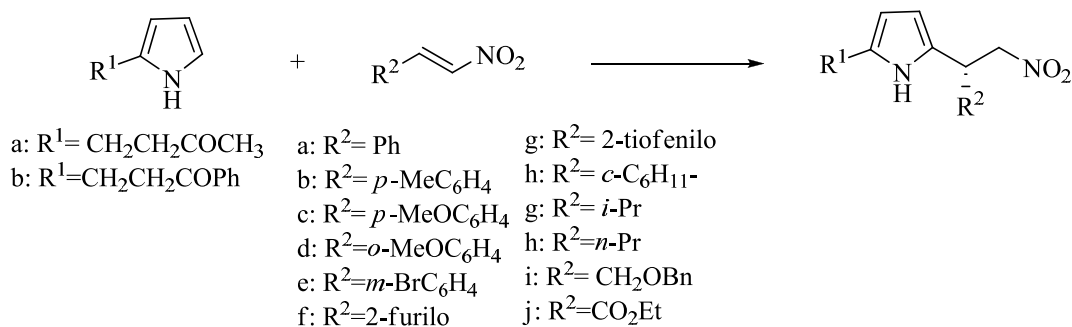


Figura 33

Trost⁶⁵ en 2008 describió el primer ejemplo de alquilación enantioselectiva de pirroles con nitroolefinas (Esquema 24) utilizando como catalizador un complejo dinuclear de cinc bis-ProFenol (Figura 34). Este complejo había sido previamente utilizado con éxito por Trost en diversas reacciones enantioselectivas, tales como reacciones aldólicas,⁶⁶ Mannich,⁶⁷ nitroaldólicas,⁶⁸ desimetrización⁶⁹ y alquilación de aldehídos.⁷⁰



Esquema 24

En las condiciones optimizadas de reacción los arilnitroalquenos dan lugar a muy buenos excesos enantioméricos (87-97%) independientemente del carácter electrón-donante o electrón-atrayente de los sustituyentes, aunque con rendimientos moderados (49-61%). Los nitroalquenos alifáticos dan también excelentes resultados, exceptuando los que tienen un átomo de oxígeno en la cadena alifática. El sistema catalítico también da buenos resultados con 2-alkilpirroles, pero los excesos enantioméricos son algo menores.

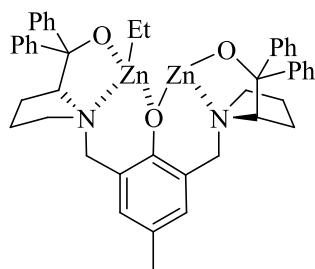


Figura 34

Du⁶³ publicó otro artículo sobre la reacción de alquilación de indoles y pirroles con nitroalquenos utilizando complejos bifuncionales tridentados de Zn(II)-bisoxazolina⁷¹ similares al de la Figura 32. En este trabajo estudian los complejos de cinc con los nuevos ligandos que se muestran las Figuras 35 y 36. Con el catalizador de la Figura 35, se obtienen en general mejores excesos enantioméricos que los obtenidos con el catalizador de la Figura 32 (página 46), siendo de destacar el caso del *N*-metilindol (97% ee). La alquilación del pirrol con diferentes nitroalquenos utilizando la bisoxazolina de Zn(II) de la Figura 36 transcurre con rendimientos entre moderados y buenos (42-91%) y con excesos enantioméricos que alcanzan hasta el 81%. Sin embargo con esta bisoxazolina de Zn(II) no se consigue llevar a cabo la alquilación de F-C del anillo de pirrol cuando éste se encuentra alquilado en el átomo de nitrógeno (*N*-metilpirrol y *N*-bencilpirrol). Ninguno de estos sistemas catalíticos dio buenos resultados con arilnitroalquenos sustituidos en *orto* ni con nitroolefinas alifáticas.

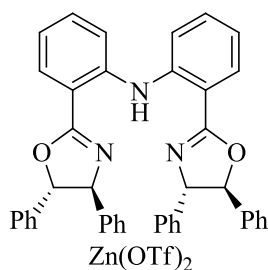


Figura 35

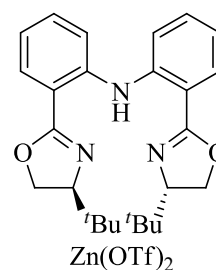


Figura 36

Shi⁷² publicó en 2008 un artículo en el cual sintetizaba diferentes iminas quirales derivadas de BINAM y de H⁸-BINAM, y las utilizaba como ligandos para formar complejos con Zn(OTf)₂ (Figura 37). Estos complejos quirales se utilizaron como catalizadores en reacciones de alquilación de F-C de indoles con nitroalquenos, obteniéndose valores de excesos enantioméricos moderados (32-67% ee).

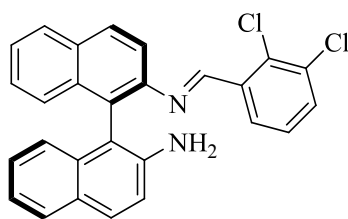


Figura 37

Un artículo muy interesante fue publicado por Arai en 2008;⁷³ se trata de una reacción tándem catalítica y asimétrica donde las reacciones implicadas son las de Friedel-Crafts y Henry. Las reacciones tándem catalíticas asimétricas⁷⁴ son poderosas herramientas que pueden proporcionar un acceso rápido a moléculas complejas que contengan varios estereocentros, a partir de precursores simples y en una sola operación.

Es fundamental la importancia de la estabilidad conformacional de los compuestos cíclicos en la construcción de múltiples estereocentros contiguos, por tanto el control de la formación de estereocentros contiguos en productos acíclicos es difícil. Arai describió en este trabajo la reacción de Friedel-Crafts/Henry (F-C/H) tándem catalítica asimétrica entre indoles, nitroalquenos y aldehídos (Esquema 25) utilizando el ligando de la Figura 38 combinado con la sal de cobre [Cu(OTf)₂-C₆H₆]. El catalizador resultante, CuOTf-imidazolina-aminofenol, ya había sido utilizado por Arai anteriormente en la reacción de Friedel-Crafts entre nitroalquenos e indoles.⁷⁵

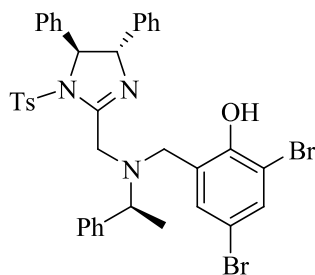
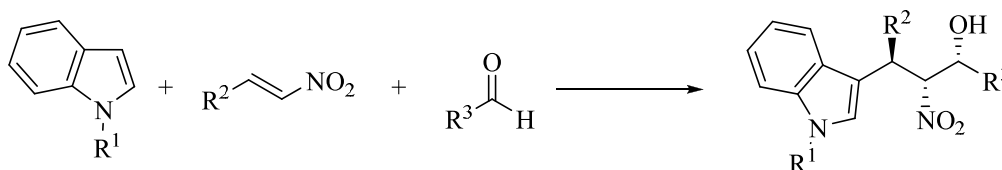


Figura 38

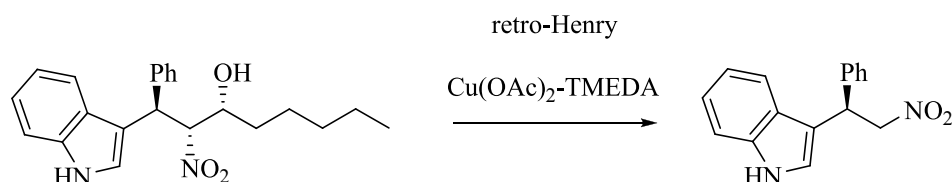
El mismo ligando en combinación con otras sales de Cu, había sido utilizado también para una reacción de Henry catalítica y enantioselectiva. Basándose en estos trabajos previos y dado que la reacción entre indoles y aldehídos era relativamente lenta comparada con la alquilación de F-C de indoles con nitroalquenos, los autores llevaron a cabo una reacción tándem F-C/H para construir productos acíclicos con tres estereocentros contiguos.



Esquema 25

Los mejores resultados de la reacción se obtuvieron a temperatura ambiente utilizando indol, nitroestireno, benzaldehído en proporciones 2:1:2 y en presencia de dos equivalentes de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP). Este último aditivo mejoró los rendimientos y las diastereoselectividades al hacer más efectivo el ciclo catalítico. Con estas condiciones de reacción optimizadas, los autores han demostrado la generalidad del método aplicándolo a aldehídos y nitroalquenos tanto aromáticos como alifáticos. Los aldehídos aromáticos con grupos electrón-atrayentes en el anillo, dan bajos rendimientos del producto deseado debido a que prevalece como producto mayoritario un bisindol resultante del doble ataque del indol al aldehído. Sin embargo cuando se realiza la reacción a temperatura más baja (0°C) se obtienen los productos F-C/H esperados con buenos rendimientos y enantioselectividades. La relación de diastereoisómeros en las condiciones de reacción optimizadas es bastante variable, dependiendo fundamentalmente de la estructura de los materiales de partida. No obstante en la mayoría de los casos se obtienen únicamente dos diastereoisómeros con elevada enantioselectividad. El *N*-metilindol también es un buen sustrato para este sistema catalítico, dando lugar a una mezcla de diastereoisómeros (2:3:0) con excelentes excesos enantioméricos (99%) para ambos diastereoisómeros.

La configuración relativa del producto mayoritario fue determinada por difracción de Rayos X del compuesto procedente de la reacción entre el indol, el nitroestireno y el hexanal, resultando ser $1R^*$, $2R^*$, $3R^*$. La configuración absoluta de la posición bencílica y por tanto del resto de carbonos estereogénicos, pudo determinarse al convertir mediante una reacción retro-Henry (Esquema 26) el aducto de la reacción tándem F-C/H en el compuesto derivado de la reacción entre el indol y el nitroestireno.



Esquema 26

El catalizador CuOTf-imidazolina-aminofenol (Figura 38), da mayoritariamente el producto de alquilación F-C con una configuración *R*. El hecho de que el aducto contenga la configuración $1R$, $2R$, $3R$ indica que la reacción de Henry procede de una manera *syn*-selectiva.

Esta diastereoselectividad *syn* puede explicarse considerando un estado de transición cíclico de seis miembros, en donde el Cu coordina simultáneamente con un oxígeno del grupo nitro y con el oxígeno del grupo carbonilo (Figura 39).

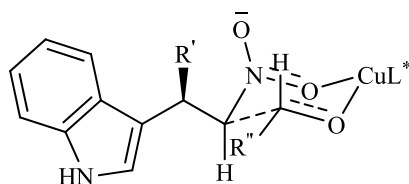


Figura 39

Tian-pa You⁷⁶ ha publicado otra reacción de alquilación de indoles con nitroalquenos, utilizando 9,9'-bifenantril-10,10'-bisoxazolininas (Figura 40) con enantioselectividades moderadas (40-69% ee).

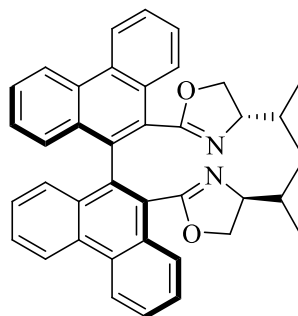


Figura 40

Arai continuó investigando el uso de nitroalquenos como electrófilos en reacciones de alquilación de F-C y en 2009⁷⁷ publicó la reacción entre nitroalquenos y pirroles utilizando el catalizador imidazolina-aminofenol-CuOTf (Figura 41). En primer lugar los autores ensayaron el catalizador utilizado previamente para la alquilación de indoles (Figura 38), pero los rendimientos fueron bajos o moderados. Con objeto de obtener un catalizador más eficiente se modificó la estructura del ligando, y para ello se sustituyó el átomo de Br en *para* al grupo hidroxilo por un grupo nitro, modificando de esta manera la acidez del centro metálico.

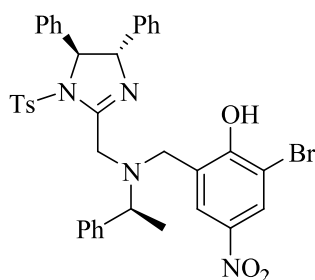
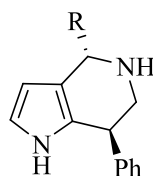


Figura 41

Los resultados obtenidos fueron satisfactorios; los aductos obtenidos con nitroalquenos aromáticos sustituidos en las posiciones *para* y *meta* del anillo aromático rindieron excesos enantioméricos entre el 80 y el 92 %, pero el exceso enantiomérico disminuye cuando el sustituyente del anillo bencénico se encuentra en posición *orto*. También se obtuvieron buenos resultados con nitroalquenos heteroaromáticos y derivados de 2-naftilo, sin embargo la enantioselectividad es menor en el caso del derivado de 1-naftilo. El sistema catalítico es compatible con nitroalquenos alifáticos, aunque la enantioselectividad disminuye al aumentar el volumen del sustituyente en la posición β del nitroalqueno.

El grupo nitro presente en los aductos obtenidos en la alquilación de pirroles con nitroalquenos fue reducido y el producto resultante fue sometido a una ciclación Pictet-

Spengler, obteniéndose derivados de pirrolo[3,2-*c*]piridina con muy buenas diastereoselectividades (Figura 42).



R= 4-BrC₆H₄, rend= 80%; dr= 20:1

R= *c*-C₆H₁₁-, rend= 94%; dr= 9:1

Figura 42

Finalmente Guiry⁷⁸ describió en 2009 la adición de indoles a nitroalquenos utilizando un nuevo ligando con una subunidad oxazolina y la otra de tiazolina (Figura 43). Los valores de exceso enantiomérico oscilaron entre el 28 y el 76%.

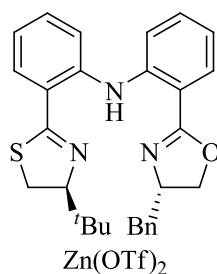
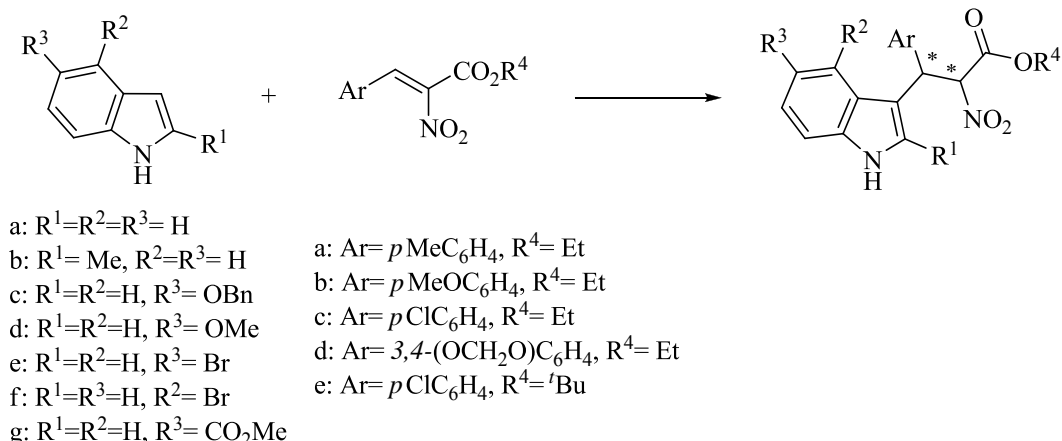


Figura 43

2.2.1.11. Nitroacrilatos

El triptófano es un aminoácido esencial que ha recibido una atención considerable debido a su variada actividad biológica. Debido a ello los análogos de triptófano son importantes “building blocks” para la síntesis de productos naturales y bioactivos. Liu y Chen,⁷⁹ han desarrollado una estrategia sencilla encaminada a la síntesis de este tipo de derivados y que se basa en una alquilación de F-C de indoles con (*Z*)-nitroacrilatos utilizando como catalizador el complejo quiral [Cu-(4*R*,5*S*)-diPhbox] de la Figura 32 de la página 46 (Esquema 27). La reacción conduce a una mezcla de diastereoisómeros *anti-syn* que oscilan entre 55:45 y 72:28. Los excesos enantioméricos para el diastereoisómero mayoritario son en general satisfactorios (69-99%). La formulación *anti* o *syn* hace referencia a la posición relativa del indol con respecto al grupo nitro.



Esquema 27

Los autores demostraron que los *Z*-nitroacrilatos eran parcialmente convertidos en sus isómeros *E* durante el transcurso de la reacción, al observar la isomerización del *Z*-nitroacrilato puro en presencia del complejo en diclorometano. Esta isomerización puede ser una de las causas de que la diastereoselectividad sea menor al aumentar los tiempos de reacción.

Los aductos obtenidos se transformaron en derivados de triptófano reduciendo el grupo nitro con Zn en medio ácido y posterior protección del grupo amino.

2.2.2. UTILIZACIÓN DE ELECTRÓFILOS MONODENTADOS

Como ya hemos indicado con anterioridad la adición nucleofílica catalítica asimétrica de tipo Michael de compuestos aromáticos y heteroaromáticos a alquenos activados por grupos electrón-atrayentes representa una poderosa estrategia para la construcción de enlaces C-C de forma estereoselectiva. Nos vamos a centrar en este apartado en las adiciones a aldehídos y cetonas α,β -insaturadas. La alquilación de F-C estereocontrolada de aldehídos α,β -insaturados es complicada debido a la gran tendencia de los compuestos aromáticos con elevada densidad electrónica a dar reacciones de adición 1,2 al grupo carbonilo. En el caso de las cetonas α,β -insaturadas es difícil conseguir elevadas enantioselectividades debido a la semejanza estérica entre los dos sustituyentes del grupo carbonilo, lo cual dificulta la discriminación entre las dos caras enantiotópicas en la etapa de coordinación del electrófilo con el ión metálico y por lo tanto en la etapa del ataque nucleofílico por parte del compuesto aromático. Estos aspectos han limitado el número de estrategias para llevar a cabo este tipo de transformaciones.

2.2.2.1. Aldehídos α,β -insaturados

MacMillan describió el primer ejemplo de alquilación de F-C utilizando aldehídos α,β -insaturados como electrófilos y pirroles como nucleófilos.⁸⁰ El método de MacMillan se basa en la activación del LUMO del aldehído α,β -insaturado mediante la formación reversible de iones iminio con una imidazolidinona quiral (Figura 44). Esta imidazolidinona había sido utilizada previamente con éxito tanto en reacciones de Diels-Alder⁸¹ como en cicloadiciones [3+2] con nitronas,⁸² bajo condiciones de organocatálisis asimétrica.

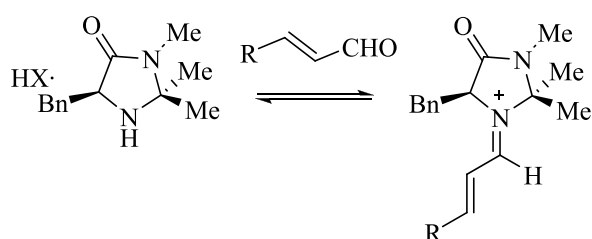
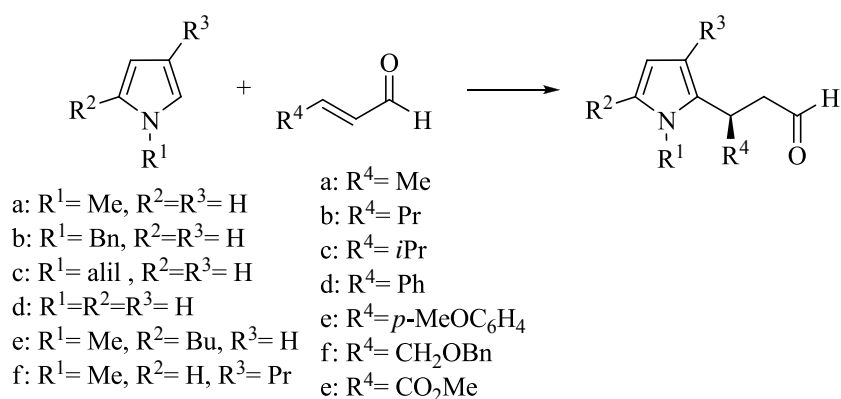


Figura 44

La utilización de esta imidazolidinona en reacciones de Friedel-Crafts dio muy buenos resultados tanto desde el punto de vista del rendimiento como de la enantioselectividad (90-97% ee). Para determinar el alcance de este sistema catalítico, los autores utilizaron diferentes aldehídos α,β -insaturados, alifáticos y aromáticos, sin encontrar diferencias significativas al aumentar el impedimento estérico de los sustituyentes en posición β . También se ensayaron diferentes pirroles sustituidos en el nitrógeno, en la posición C-2 y en la posición C-3 del anillo (Esquema 28). En el caso de pirroles sustituidos en la posición C-3 la regioselectividad de la reacción fue muy buena, 98:2 C-2:C-5. En esta comunicación también se sintetizan pirroles polialquilados, por la posición C-2 y C-5, mediante dos F-C sucesivas, que se llevan a cabo con buenas diastereoselectividades (90:10) y excelentes excesos enantioméricos (98-99% ee).



Esquema 28

MacMillan utilizó también esta misma imidazolidinona quiral (Figura 44) en la alquilación de Friedel-Crafts del *N*-metilindol con (*E*)-crotonaldehído, alcanzando hasta un 56% de ee. Para mejorar estos resultados los autores desarrollaron, con la ayuda de modelos computacionales, una nueva imidazolidinona quiral (Figura 45) más reactiva y que condujo a una mayor enantioselectividad (92% ee) en la alquilación de indoles. Ésta fue la primera publicación sobre la alquilación enantioselectiva de indoles utilizando organocatalizadores.⁸³

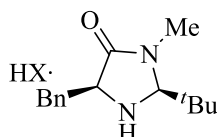
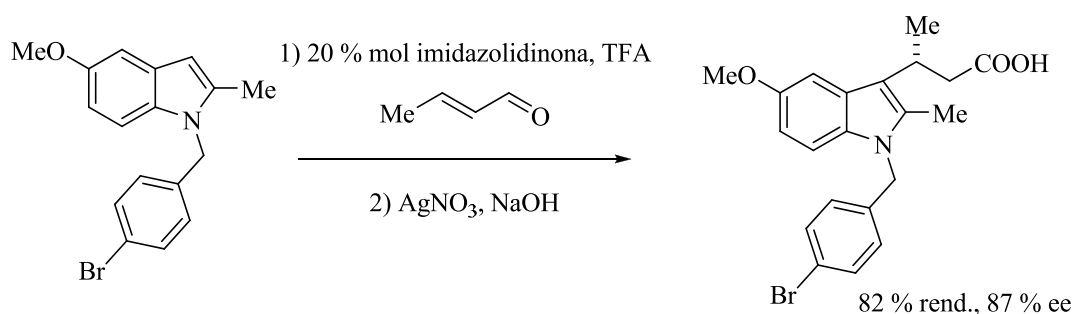


Figura 45

Con esta nueva imidazolidinona se evaluó en primer lugar el cocatalizador, siendo el ácido trifluoroacético (TFA) el que condujo a los mejores resultados. Se estudió el sistema catalítico con diferentes aldehídos α,β -insaturados, no encontrándose demasiadas diferencias al aumentar el impedimento estérico de los sustituyentes, alifáticos y aromáticos en posición β . También se utilizó este sistema catalítico con diferentes indoles, obteniéndose también muy buenos resultados (89-97% ee). La utilidad de este sistema de organocatálisis fue demostrada en la síntesis del ácido indolobutírico (Esquema 29), un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

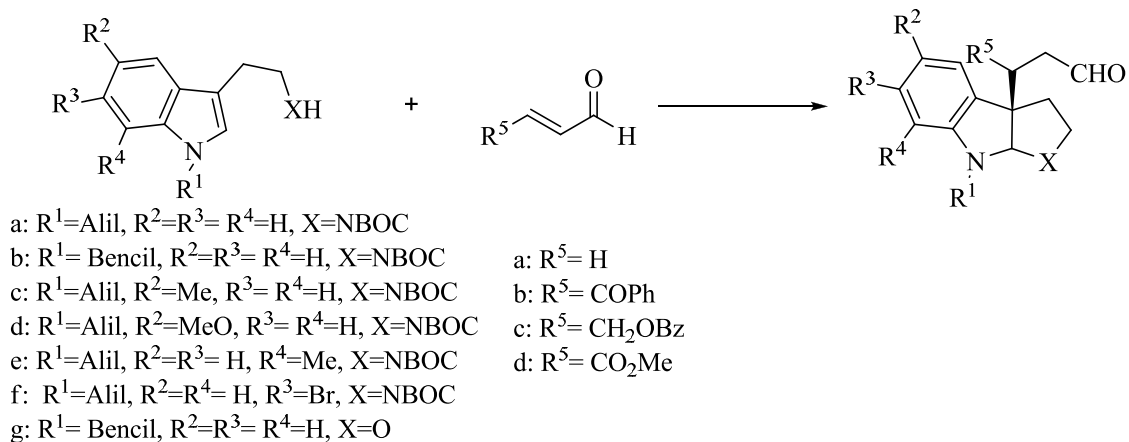


Esquema 29

MacMillan describió también la primera alquilación organocatalítica y enantioselectiva de anilinas con aldehídos α,β -insaturados utilizando esta última imidazolidinona quiral (Figura 45).⁸⁴ Se ensayaron diferentes anilinas y diferentes aldehídos α,β -insaturados, obteniendo excelentes enantioselectividades (84-99% ee).

MacMillan también ha descrito la utilización de su sistema catalítico en reacciones dominó organocatalíticas. En un primer ejemplo, publicado en 2004,⁸⁵ MacMillan utiliza la adición de triptaminas a aldehídos α,β -insaturados, seguida de

ciclación (Esquema 30) en presencia de la imidazolidinona de la Figura 45 usando ácido *p*-toluenosulfónico como cocatalizador. Se obtuvieron de este modo esqueletos de pirroloindolina, un tipo de estructura muy frecuente en productos naturales.



Esquema 30

La reacción se inicia mediante el ataque nucleofílico del indol (reacción de F-C) al ion imonio quiral generado entre la imidazolidinona y el aldehído α,β -insaturado. La formación altamente enantioselectiva del estereocentro cuaternario es seguida por el “trapping” del ion indolinio por el grupo hidroxilo o el grupo amino, protegido como carbamato, de la cadena lateral (Figura 46).

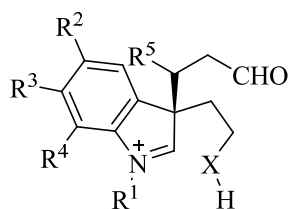


Figura 46

Así en una sola etapa son sintetizadas las pirroloindolinas con buenos rendimientos (66-97%), elevadas diastereoselectividades (10:1 a 50:1) y excelentes excesos enantioméricos (89-99% ee). La utilización de esta metodología permitió a MacMillan llevar a cabo la síntesis del producto natural (-)-Flustramina (Figura 47) en una secuencia de cinco etapas, en la cual la etapa clave es la mencionada reacción domino organocatalítica.

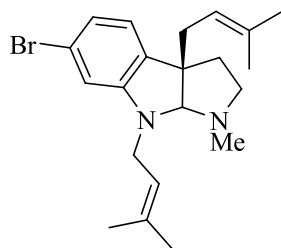
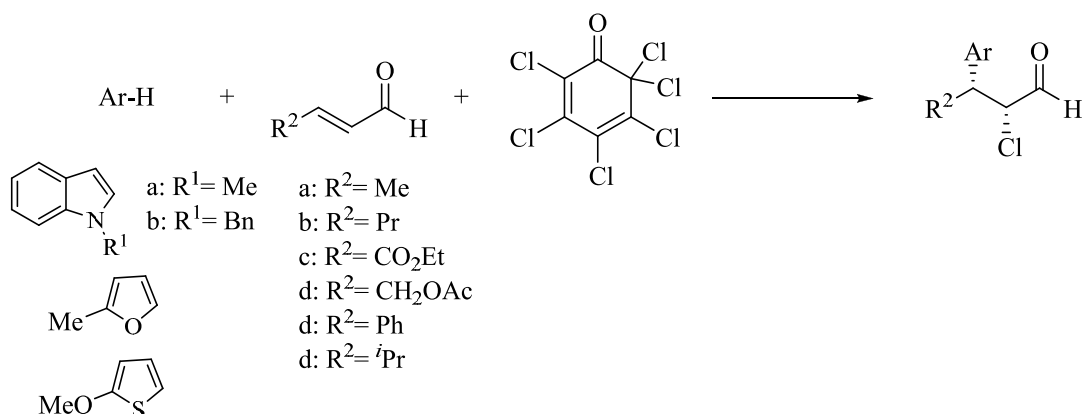


Figura 47

El segundo ejemplo sobre una reacción enantioselectiva en organo-cascada catalítica que implicaba una reacción de F-C, fue publicado por MacMillan en 2005.⁸⁶ En este caso los autores hacen uso de la habilidad de las aminas secundarias quirales para integrar dos tipos de activación de compuestos carbonílicos, la catálisis vía enamina y la catálisis vía ión iminio. El catalizador es la imidazolina de la Figura 48. Se combina la adición conjugada de diferentes arenos (indoles, furanos y tiofenos) a aldehídos α,β -insaturados con la subsiguiente α -cloración (Esquema 31). Mediante esta estrategia se obtienen productos con dos estereocentros contiguos, con rendimientos muy buenos (67-97%), altas diastereoselectividades (de 8:1 a 25:1) y excelentes excesos enantioméricos para el diastereoisómero *syn* (99 % ee).



Esquema 31

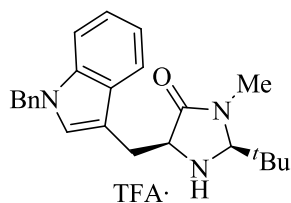
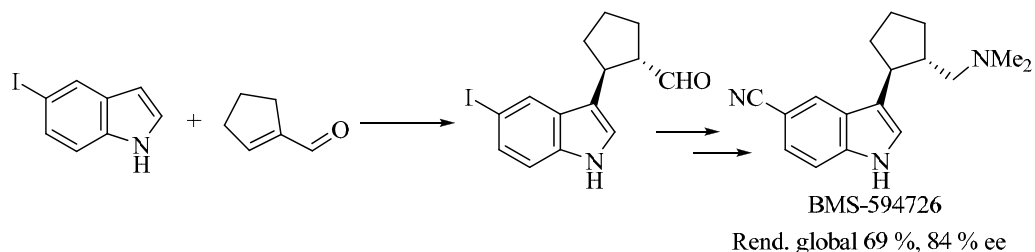


Figura 48

La metodología introducida por MacMillan fue utilizada por King⁸⁷ y colaboradores en 2005 en la síntesis del inhibidor selectivo de la serotonina (BMS-

594726) (Esquema 32), utilizando la imidazolina de MacMillan de la Figura 49. En este artículo se lleva a cabo la síntesis de este inhibidor de una manera elegante y eficiente en muy pocas etapas y de manera enantioselectiva.



Esquema 32

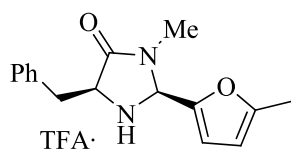


Figura 49

Bonini y Ricci⁸⁸ en 2006 describieron la alquilación de Friedel-Crafts enantioselectiva y organocatalítica de *N*-metilindol y *N*-metilpirrol con (*E*)-crotonaldehído y (*E*)-cinamalaldehído, utilizando una hidroximetil aziridina sustituida como organocatalizador (Figura 50). Este sistema catalítico fue poco efectivo, puesto que la reacción de *N*-metilpirrol con ambos aldehídos condujo a rendimientos bajos (30-58%) y enantioselectividades moderadas (75% ee). Por otra parte la reacción de F-C de *N*-metilindol con los mismos aldehídos condujo a los correspondientes productos de alquilación con rendimiento moderados(85-50%) y una enantioselectividad bajas (50-58% ee).

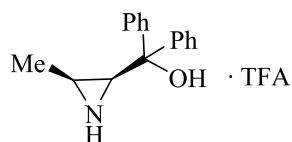
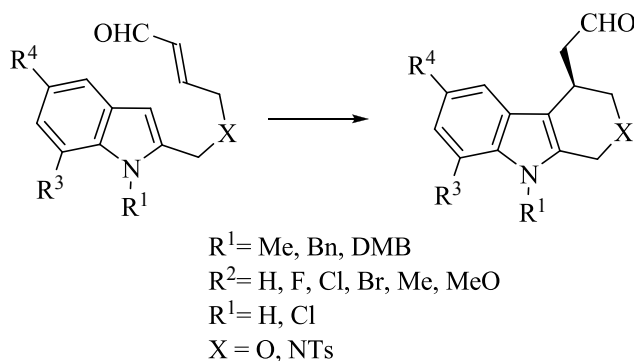


Figura 50

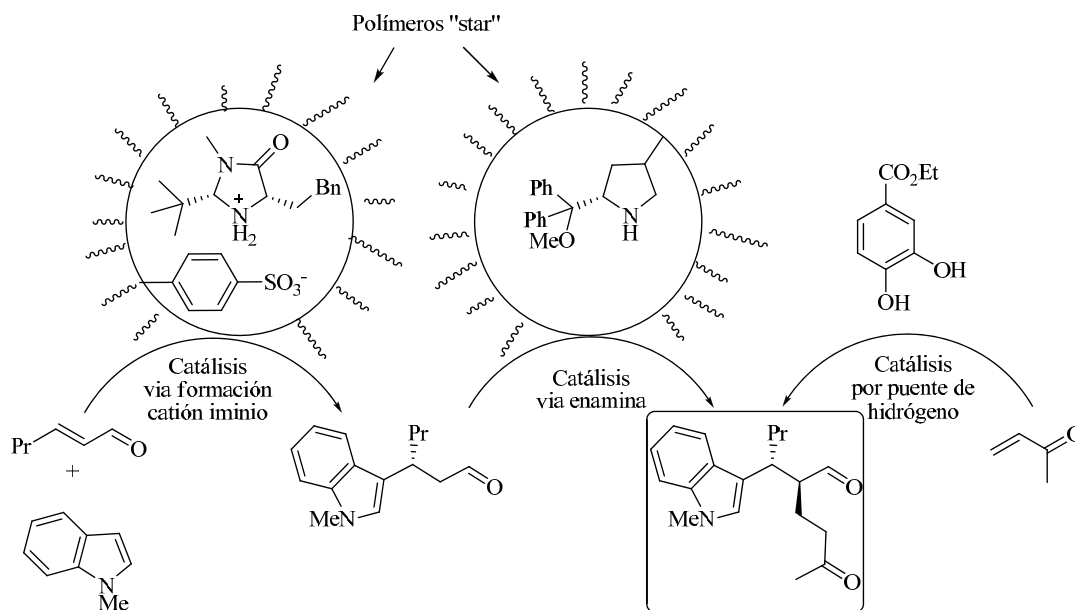
Xiao⁸⁹ llevó a cabo una reacción de alquilación de Friedel-Crafts intramolecular con formación de un anillo de seis miembros (Esquema 33) catalizada por la imidazolina de MacMillan (Figura 45, página 55) y el ácido 3,5-dinitrobenzónico. Los productos resultantes, tetrahidropirano[3,4-*b*]indoles (THPIs) y tetrahidro- β -carbolinas

(THBCs), se obtuvieron con buenos rendimientos (49-95%) y enantioselectividades (80-92% ee).



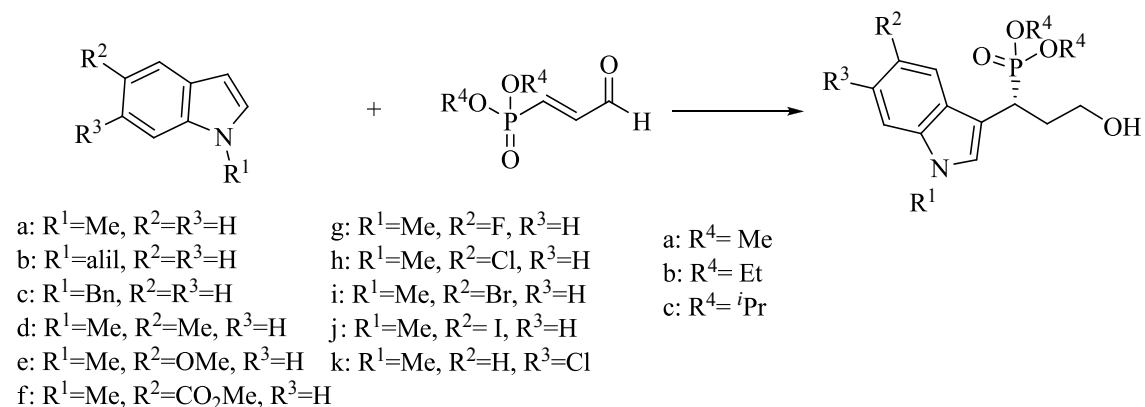
Esquema 33

Frechet⁹⁰ introdujo una nueva estrategia organocatalítica para reacciones tándem que implica una reacción enantioselectiva de adición de *N*-metilindol a un aldehído α,β -insaturado, seguida de una adición de Michael altamente diastereoselectiva (Esquema 34). En esta estrategia los autores utilizan los llamados polímeros “star” para combinar tres tipos de catálisis: vía catión iminio, vía enamina y catálisis por formación de puentes de hidrógeno. El uso de estos polímeros hace posible la combinación de los tres tipos de catalizadores, que de otra manera no sería viable, para dar moléculas complejas con varios centros estereogénicos. La estrategia fue probada con éxito en la reacción de F-C entre *N*-metilindol y 2-hexenal, seguida de la adición conjugada del aducto formado a metilvinilcetona, dando lugar al producto final, con un 89% de rendimiento, una diastereoselectividad 100:8 y un exceso enantiomérico superior al 99%, para el diastereoisómero mayoritario.



Esquema 34

Xiao⁹¹ en 2009 vuelve a aplicar la metodología de MacMillan utilizando una de sus imidazolidonas (Figura 45, página 55) en la alquilación de indoles con 3-oxo-1-propenilfosfonatos de dialquilo (Esquema 35). De esta manera se obtienen α -indolil fosfonatos con rendimientos de moderados a buenos (48-82%) y buenos excesos enantioméricos (73-96%), aunque para ello el nitrógeno del indol debe estar protegido.



Esquema 35

Wang y colaboradores publicaron en 2009⁹² la alquilación de Friedel-Crafts organocatalítica entre indoles y aldehídos α,β -insaturados, utilizando el sililéter de diarilprolinol quiral (Figura 50) y trietilamina como cocatalizador. Los resultados obtenidos fueron muy buenos, independientemente del carácter electrón-donante o electrón-atrayente de los sustituyentes del anillo aromático del aldehído α,β -insaturado, así como de la posición que éstos ocupan. Los rendimientos oscilan entre 73 y 95% y los valores de enantioselectividad están comprendidos entre el 94 y el 98% ee. Los aldehídos α,β -insaturados alifáticos también dieron buenos excesos enantioméricos (92-97% ee). En lo que se refiere al núcleo de indol, el sistema catalítico admite sustitución en las posiciones C-2, C-5 y C-7, obteniéndose excelentes valores de excesos enantioméricos (94-98% ee). Sin embargo, el *N*-metilindol no reacciona bajo estas condiciones, lo que induce a pensar a los autores que el papel de la trietilamina es la desprotonación del nitrógeno del indol con la consiguiente activación frente a electrófilos.

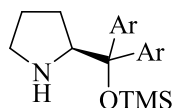
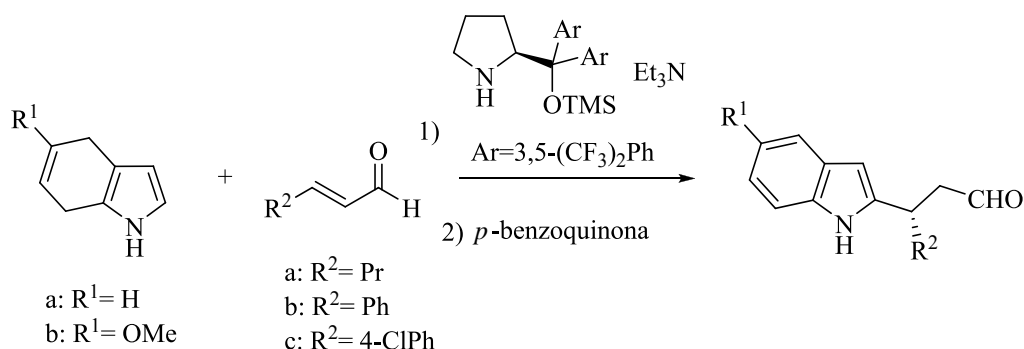


Figura 50

Wang⁹³ describió la alquilación de F-C de 4,7-dihidroindol con aldehídos α,β -insaturados catalizada por un derivado de prolinol, en el cual los grupos arilo son 3,5-bistrifluorometilfenilo, utilizándose trietilamina como cocatalizador. La reacción transcurre con una enantioselectividad muy buena (92-99% ee) tanto para aldehídos α,β -insaturados alifáticos como aromáticos. En el caso de estos últimos, los resultados obtenidos son independientes tanto del modelo de sustitución como del carácter electrónico del sustituyente. El tratamiento de los aductos con *p*-benzoquinona rindió indoles alquilados en la posición C-2 con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 36).



Esquema 36

Lee⁹⁴ publicó en 2009 un artículo sobre la alquilación de indoles con aldehídos α,β -insaturados, en el que utiliza una camforsulfonilhidracina como catalizador (Figura 51). En este sistema catalítico los aductos resultantes se obtienen con buenos valores de enantioselectividad (81-88% ee), aunque con rendimientos moderados.

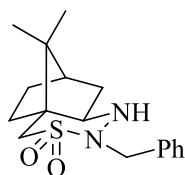
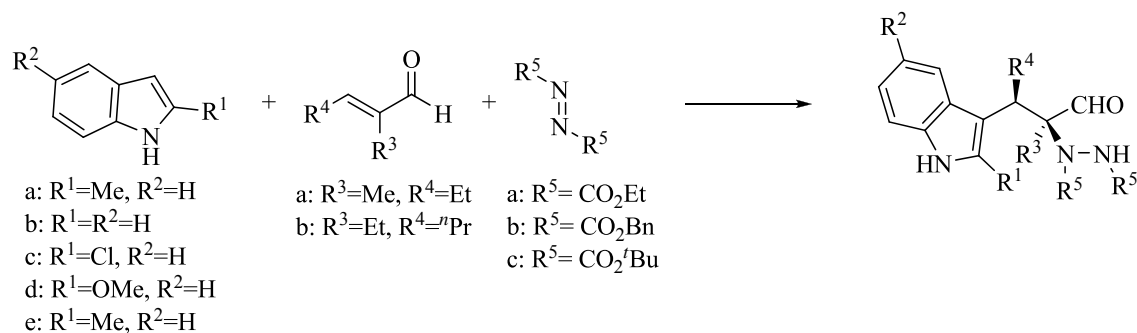


Figura 51

Finalmente Melchiorre⁹⁵ publicó un interesante ejemplo de una reacción organocatalítica en cascada en la que intervienen indoles, aldehídos α,β -insaturados y compuestos azodicarboxilatos de alquilo (Esquema 37), utilizando una amina primaria derivada de la *cinchona* (Figura 52) como catalizador. Los productos resultantes poseen dos centros estereogénicos contiguos siendo uno de ellos cuaternario; los rendimientos fueron variables, oscilando entre el 31 y el 80%, la diastereoselectividad fue bastante buena (3:1 hasta 11:1) y la enantioselectividad excelente (83-99% ee).



Esquema 37

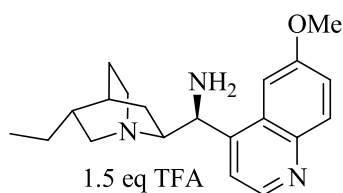


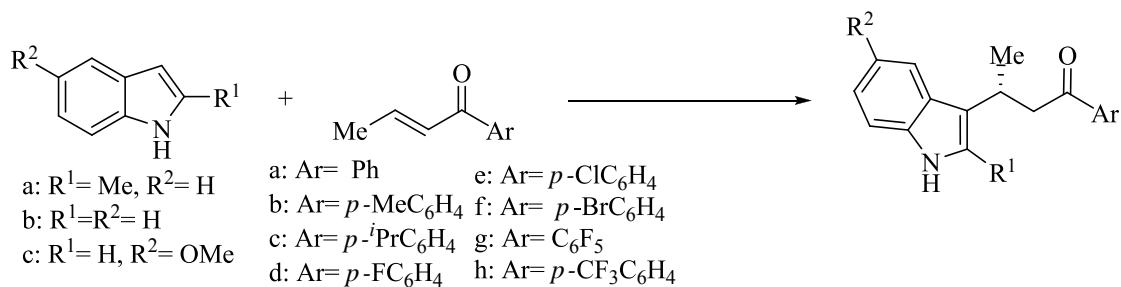
Figura 52

2.2.2.2. Cetonas α,β -insaturadas

En 2003, Umani-Ronchi describió la primera versión enantioselectiva de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con cetonas α,β -insaturadas catalizada por el complejo quiral (*R,R*)-[Al(salen)Cl]⁹⁶ (Figura 30, página 45) en combinación con 2,6-lutidina. La cooperación sinérgica entre el complejo de Al y una cantidad catalítica de 2,6-lutidina proporciona una ruta directa y estereoselectiva para obtener β -indolilcetonas con alto rendimiento e interesante enantioselectividad.

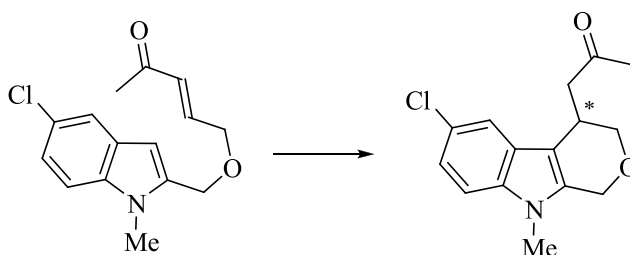
La mayor enantioselectividad se obtiene cuando el grupo carbonilo de cetona está unido a un anillo aromático y cuando al doble enlace carbono-carbono se encuentra unido un grupo alifático. Una vez determinadas las características estructurales del electrófilo se utilizaron diferentes indoles (Esquema 38), obteniéndose los mejores resultados para el 2-metilindol (hasta un 89% ee).

Para asignar la configuración absoluta del centro quiral formado, se comparó con una β -indolilcetona obtenida mediante el sistema catalítico de MacMillan.⁸³



Esquema 38

Posteriormente, Umani-Ronchi⁹⁷ describió la síntesis de derivados de tetrahydro-β-carbolinas (THBCs) mediante una adición intramolecular de indoles convenientemente sustituidos en la posición C-2 (Esquema 39) utilizando la combinación del complejo (*R,R*)-[Al(salen)Cl]⁹⁶ de la Figura 30 (página 45) con InBr₃ como catalizador. Aunque la enantioselectividad de la reacción es moderada (60 % ee en el mejor de los ejemplos), la metodología resulta muy útil pues permite obtener moléculas con actividad biológica interesante.



Esquema 39

Xia⁹⁸ describió en 2006 la alquilación enantioselectiva de indoles con cetonas α,β-insaturadas, tipo chalcona, utilizando como catalizador un ácido de Brønsted quiral el ácido D-canforsulfónico. La reacción da lugar a los correspondientes productos de alquilación con excesos enantioméricos muy variables, que oscilan entre 8-58%

Como hemos visto en el apartado anterior la aminocatálisis asimétrica se ha establecido como una estrategia poderosa para la transformación enantioselectiva de aldehídos. Sin embargo, la correspondiente funcionalización de cetonas ha sido menos estudiada debido a la dificultad para generar un intermedio covalente, más congestionado, a partir de cetonas y aminas secundarias quirales. En 2007, Chen⁹⁹ y col. han demostrado que la sal de la amina primaria quiral de la Figura 53, derivada de la cinchonina, es capaz de catalizar la adición quimio- y enantioselectiva de indoles a cetonas α,β-insaturadas. La actividad catalítica se explica en base a la activación del LUMO de la enona mediante la formación del correspondiente ión cetiminio (Figura 54).

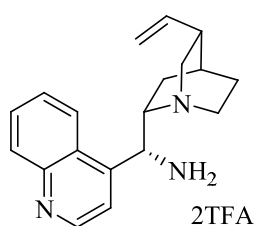


Figura 53

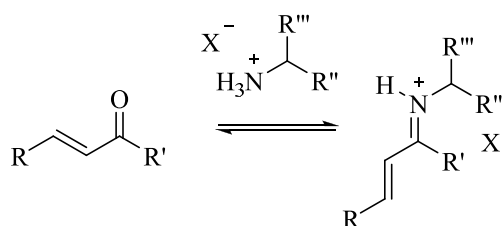
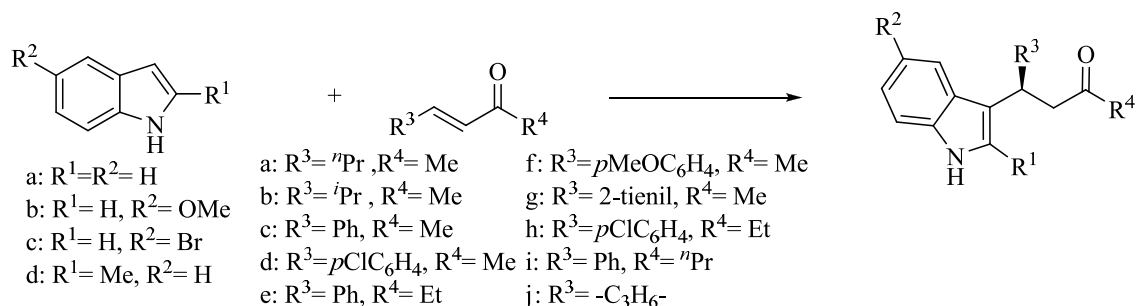


Figura 54

Con este sistema catalítico se obtienen enantioselectividades entre moderadas y buenas (47-89%) y los rendimientos oscilan entre el 16 y el 99%. La configuración *R* del producto resultante de la reacción entre el indol y la (*E*)-1-(4-clorofenil)-1-penen-3-ona (Esquema 40) fue determinada por difracción de Rayos-X de monocristal.



Esquema 40

Otro ejemplo interesante de adiciones de indoles a cetonas α,β -insaturadas es la alquilación asimétrica organocatalítica descrita por Melchiorre.¹⁰⁰ En este trabajo se utilizan cantidades catalíticas de una sal formada por 9-amino-(9-desoxi)*epi*-hidroquinina y dos equivalentes de (*D*)-*N*-Boc fenilglicina (Figura 55). Al igual que en el caso anterior la actividad catalítica se explica en base a la activación del LUMO de la enona mediante la formación del correspondiente ión cetiminio.

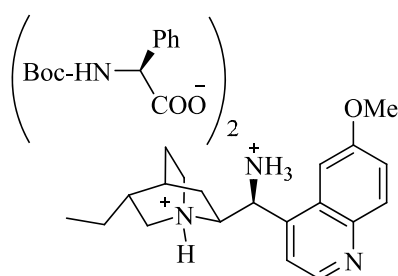
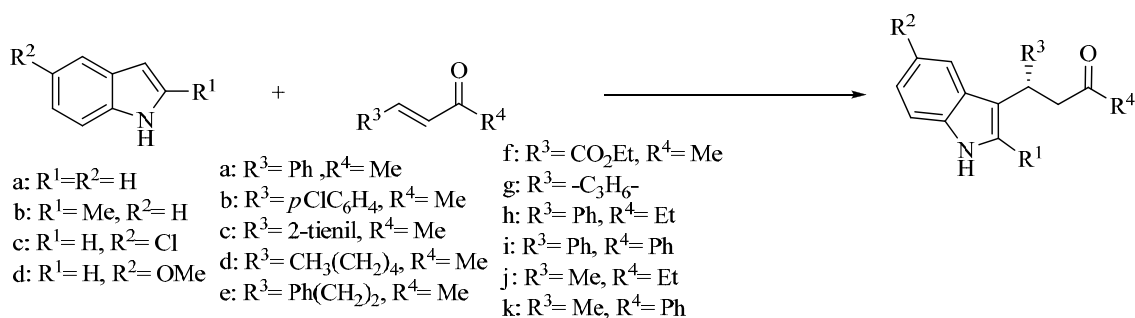


Figura 55

Los excesos enantioméricos de los productos de alquilación obtenidos son buenos (70-96% ee) (Esquema 41), aunque al aumentar el impedimento estérico del grupo situado en posición α al carbonilo (de metilo o etilo a fenilo), la enantioselectividad disminuye hasta un 70%. Este sistema catalítico también es aplicable a diferentes tipos de indoles, manteniéndose la enantioselectividad (92-94% ee). Sin embargo, la sustitución en el nitrógeno indólico disminuye considerablemente la reactividad así como el exceso enantiomérico del producto obtenido, por lo que cabe pensar que el catalizador actúa de forma bifuncional.



Esquema 41

Tang¹⁰¹ en 2007 publicó otra reacción de alquilación enantioselectiva de F-C de indoles con chalconas, utilizando un ácido fosfórico derivado del BINOL (Figura 56) como catalizador. Si bien los valores de enantioselectividad son discretos (18-58% ee), cabe destacar que se utiliza una cantidad muy baja de catalizador (2 % molar).

En 2009, Acocella¹⁰² también ha descrito la adición conjugada de indoles a chalconas utilizando otros ácidos fosfóricos quirales, obteniendo valores discretos de enantioselectividad.

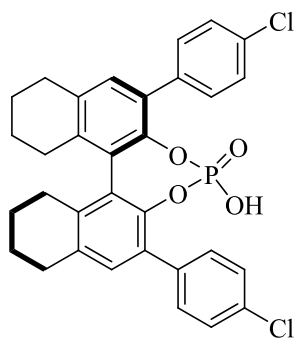


Figura 56

You y col.¹⁰³ describieron dos métodos organocatalíticos para la síntesis enantioselectiva de tetrahidropiranos[3,4-*b*]indoles y tetrahidro- β -carbolinas, utilizando también como catalizador el ácido fosfórico derivado del BINOL (Figura 57).

El primer método, se basa en una reacción de F-C intramolecular (Esquema 42) de indoles convenientemente sustituidos en la posición C-2. La reacción intramolecular

de diferentes indoles condujo a excelentes resultados tanto desde el punto de vista del rendimiento (97-99%) como de la enantioselectividad (90-98% ee).

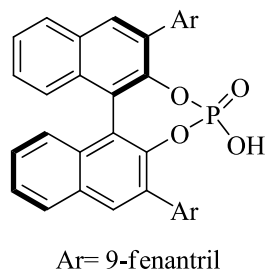
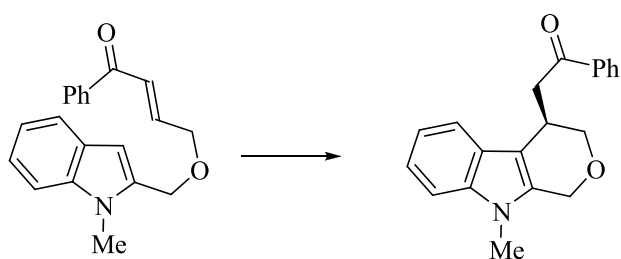
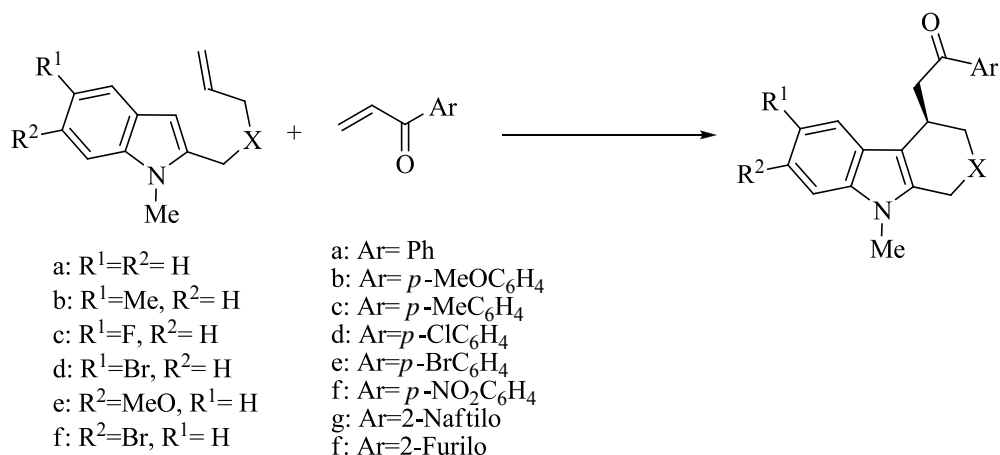


Figura 57



Esquema 42

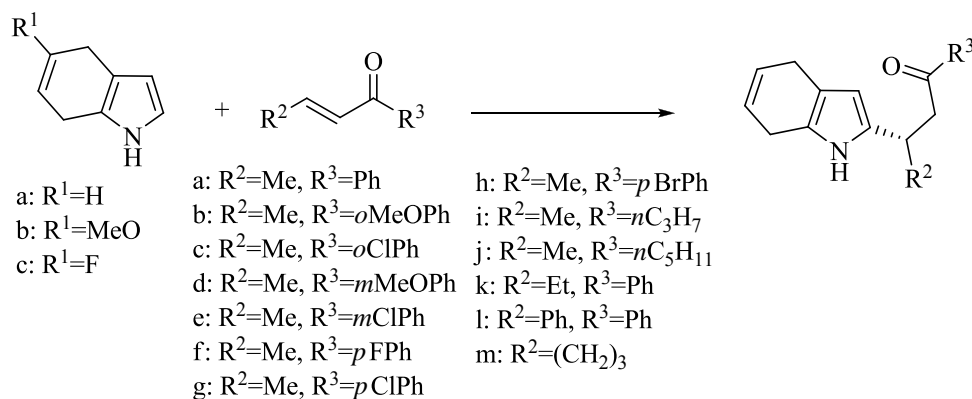
El segundo método para sintetizar indoles policíclicos, combina secuencialmente una metátesis cruzada y una alquilación asimétrica de Friedel-Crafts (Esquema 43). La reacción entre diferentes indoles y enonas condujo a buenos rendimientos (43-97%) y muy buenos excesos enantioméricos (80-94% ee).



Esquema 43

Con objeto de obtener indoles alquilados en la posición C-2, Wang¹⁰⁴ y col. efectuaron una reacción de alquilación de F-C utilizando 4,7-dihidroindol como nucleófilo (Esquema 44). En este trabajo se utilizaron diaminas como la de la Figura 58

como catalizadores. Los excesos enantioméricos de los productos obtenidos fueron buenos con cualquier tipo de enona (véase R_2 y R_3 en el Esquema 44). Sin embargo, cuando el electrófilo es 2-propenociclohexanona se produce un acusado descenso de la enantioselectividad (66% ee). Por otra parte, cuando el N del indol se encuentra protegido la reacción no tiene lugar. Los autores explican este hecho admitiendo que el catalizador cumple una doble función. Por una parte, mientras la amina primaria es la encargada de activar a la enona, mediante la formación del correspondiente ión cetiminio, la amina secundaria activa al indol mediante la formación de un puente de hidrógeno.



Esquema 44

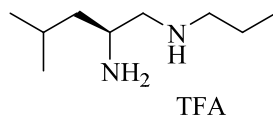
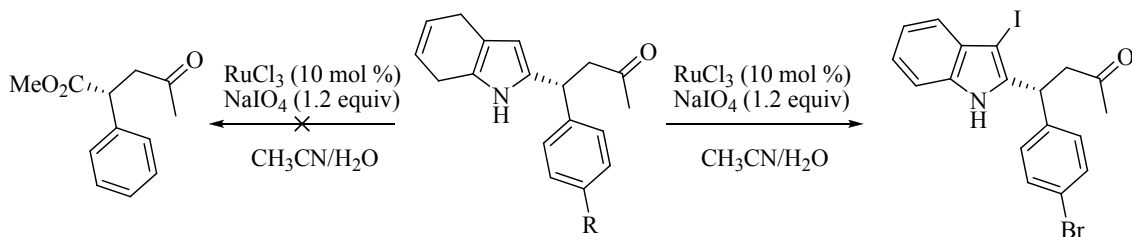


Figura 58

Con objeto de determinar la configuración de los aductos resultantes, los autores intentaron oxidar el anillo de pirrol para así poder comparar con 2-fenil-4-oxopentanoato de metilo, compuesto de configuración conocida (Esquema 45). Sin embargo el producto obtenido fue el resultado de la rearomatización del indol y subsiguiente yodación en la posición C-3. La cristalización de este último producto permitió determinar la configuración mediante difracción de Rayos X.



Esquema 45

Harada¹⁰⁵ utilizando indoles y furanos como sustratos efectuó una alquilación de Friedel-Crafts con enonas alifáticas utilizando una oxazaborolidinona (Figura 59) como catalizador. Los indoles alquilados se obtienen con buenos rendimientos (55-96%) y buenas enantioselectividades (82-97% ee).

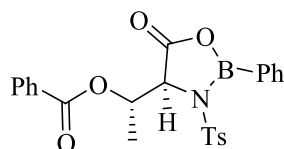


Figura 59

Finalmente, Feng¹⁰⁶ describió otra reacción de alquilación de F-C con cetonas α,β -insaturadas utilizando como catalizadores complejos quirales $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ - N,N' -dióxido (Figuras 60 y 61). Inicialmente se describió la adición de indoles diferentemente sustituidos a chalconas, utilizando como catalizador el complejo de la Figura 60. La aplicación de este sistema catalítico a 27 chalconas diferentes conduce a resultados, en general, muy buenos tanto desde el punto de vista del rendimiento como de la enantioselectividad (81-92% ee). Sin embargo, la N -sustitución del indol provoca un cierto descenso de la enantioselectividad (74% ee). Los autores también llevaron a cabo reacciones de alquilación de pirroles utilizando el complejo de la Figura 61, en estos casos, los rendimientos obtenidos fueron variables (46-80%) y los excesos enantioméricos excelentes (90-92% ee) para una carga de 2% de catalizador.

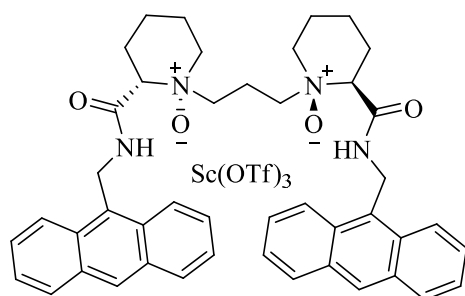


Figura 60

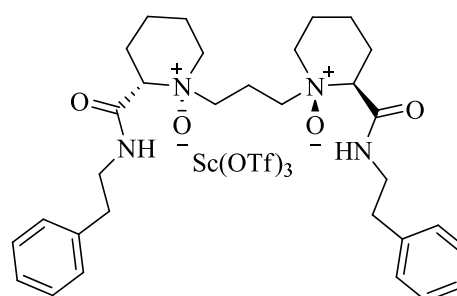


Figura 61

2.3. REACCIONES DE ADICIÓN 1,2 A GRUPO CARBONILO

La reacción de Friedel-Crafts de arenos a compuestos carbonílicos es una de las reacciones más importantes en Química Orgánica para generar enlaces C-C. En particular, la variante catalítica y enantioselectiva de esta reacción proporciona un método sencillo de obtención de compuestos aromáticos enantioméricamente enriquecidos con un estereocentro en posición bencílica (Figura 62). Muchos de estos compuestos poseen importantes propiedades biológicas.

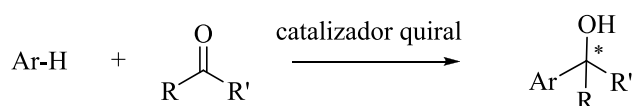


Figura 62

Dado el volumen de trabajo publicado sobre reacciones de adición 1,2 a grupos carbonilo, este apartado se ha dividido en tres partes considerando el tipo de electrófilo: adiciones a grupo carbonilo de aldehído, a grupo carbonilo de cetona y adiciones a trifluoropiruvatos.

2.3.1. REACCIONES DE ADICIÓN 1,2 A ALDEHÍDOS

Hay numerosos ejemplos de adiciones de F-C de derivados sencillos del benceno, tales como anilinas, naftoles, etc a aldehídos. Sin embargo más del 80% de las metodologías publicadas, que hacen referencia a reacciones de F-C catalíticas y enantioselectivas, utilizan compuestos heteroaromáticos con elevada densidad electrónica, tales como indol o pirrol.

En 2005 Jørgensen¹⁰⁷ y col. aplicaron el concepto de activación por puente de hidrógeno en la reacción de F-C de indoles sustituidos con compuestos α -dicarbonílicos, tales como el glioxilato de etilo, utilizando como catalizador una bis-sulfonamida quiral (Figura 63). Los aductos resultantes se obtuvieron con buenos rendimientos (73-99%) y valores moderados de enantioselectividad (33-63% ee) (Esquema 46).

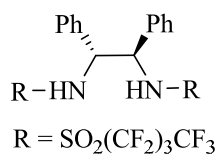
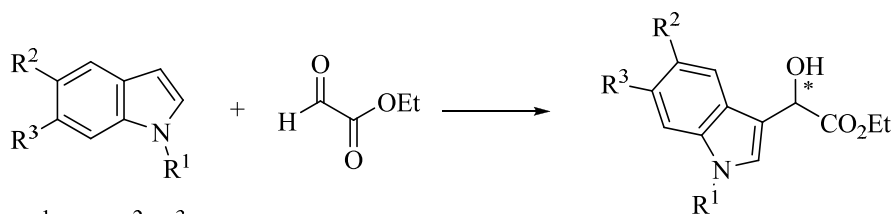


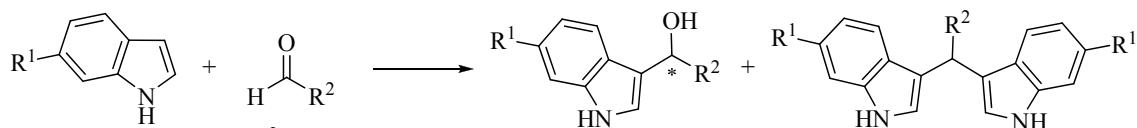
Figura 63



- a: R¹=Me, R²=R³=H
 b: R¹=Me, R²=MeO, R³=H
 c: R¹=Me, R²=H, R³=Cl
 d: R¹=R²=R³=H

Esquema 46

En 2006, Deng¹⁰⁸ y colaboradores publicaron una reacción de hidroxialquilación de F-C altamente enantioselectiva, aplicable a una gran variedad de indoles y de compuestos carbonílicos, tales como glioxilatos de etilo y aldehídos sencillos (Esquema 47). Para ello utilizaron como catalizadores los alcaloides QD-1 y Q-1 derivados de la *cinchona* (Figura 64). En ambos catalizadores el grupo –OH de la posición C-6' juega un papel determinante en la enantiodiferenciación. Es de destacar que los catalizadores QD-1 y Q-1, a los que se les suele denominar quasienantiómeros, proporcionan excelentes rendimientos y enantioselectividades de los aductos de configuración opuesta.



- a: R¹=Br
 b: R¹=MeO
 a: R²=CO₂Et
 b: R²=*o*-NO₂C₆H₄
 c: R²=*p*-NO₂C₆H₄
 d: R²=*p*-CF₃C₆H₄
 2: R²=*p*-ClC₆H₄
 f: R²=Ph

Esquema 47

Esta publicación de Deng es la primera en la que utilizando aldehídos aromáticos sencillos como electrófilos se obtienen buenos rendimientos (85-90%) y excelentes enantioselectividades (88-90% ee), principalmente cuando los sustituyentes del anillo aromático del electrófilo son de carácter electrón-atrayente. Con este tipo de aldehídos la relación entre el producto de monoalquilación y el bisindol es >95:5. Sin embargo cuando decrece el carácter electrón-atrayente de dichos sustituyentes, la relación entre el producto de monoalquilación y el bisindol llega a ser 7:1 y 2:1 para el *p*-clorobenzaldehído y benzaldehído respectivamente. No obstante la enantioselectividad de la reacción con estos dos aldehídos sigue siendo buena (83% y 82% ee, respectivamente).

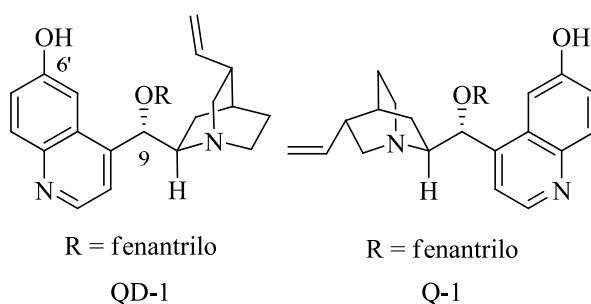
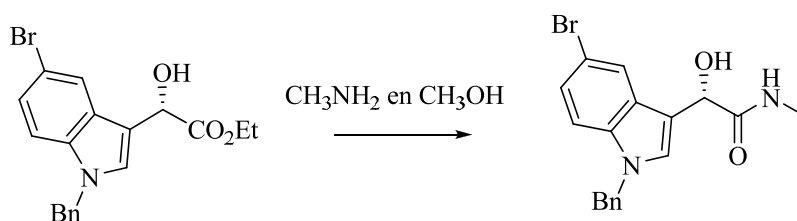


Figura 64

Xiao¹⁰⁹ y col. describieron en 2007 la alquilación de indoles con glioxilato de etilo utilizando como catalizador un complejo Ti(IV)-(*S*)-BINOL (véase Figura 65). En este trabajo se obtienen los productos de monoalquilación en general con buenos rendimientos (64-88%) y excesos enantioméricos desde moderados a muy buenos (80-96% ee). Los autores demostraron que la naturaleza del grupo carbonilo del electrófilo juega un papel esencial en el resultado de esta reacción. Así, cuando el electrófilo utilizado es 3,3,3-trifluoropiruvato de metilo, se obtiene el aducto de F-C con un exceso enantiomérico del 10%, mientras que cuando se utiliza el piruvato de metilo o el *p*-clorofenilglioxal, los únicos productos resultantes de la reacción fueron los correspondientes bisindoles.

Mediante difracción de Rayos X de la amida correspondiente al producto obtenido en la reacción del 5-bromoindol (Esquema 48), se asignó la configuración *S* al centro quiral formado, lo que significa que es la cara *Si* del glioxalato de etilo la que reacciona con el compuesto aromático.



Esquema 48

Para explicar la estereoinducción observada, los autores proponen un modelo para el estado de transición (Figura 65) basándose en modelos anteriormente propuestos por Corey¹¹⁰ y Ding.¹¹¹ En este modelo, el átomo de H del grupo formilo es esencial para generar un enlace por puente de hidrógeno con un átomo de oxígeno del BINOL, enlace que juega un importante papel estabilizando el estado de transición. Como resultado, la cara *Si* del grupo formilo es más accesible para el ataque nucleofílico por parte del indol. Este modelo explica el hecho de que la reacción con el trifluoropiruvato

de metilo transcurra con una enantioselectividad tan baja, debido a que el grupo CF_3 no puede generar un enlace por puente de hidrogeno con el oxígeno del BINOL.

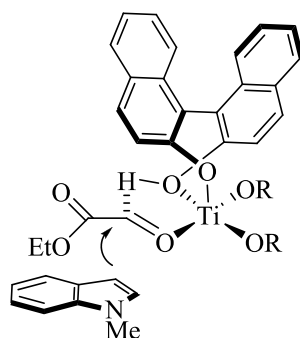


Figura 65

Feng en el 2009¹¹² estudió también la alquilación de F-C de indoles con glioxilato de etilo utilizando complejos de Sc(III)-*N,N'*-dióxido como catalizadores quirales (Figura 66). Los indoles estudiados, sustituidos en las posiciones C-4, C-5, C-6 o C-7 condujeron a los productos de alquilación con buenos resultados, tanto desde el punto de vista del rendimiento (83-95%) como de la enantioselectividad (83-95% ee), independientemente del carácter electrónico de dichos sustituyentes. No obstante, la alquilación del 5-nitroindol se obtuvo con un rendimiento del 61% y un exceso enantiomérico menor (76%).

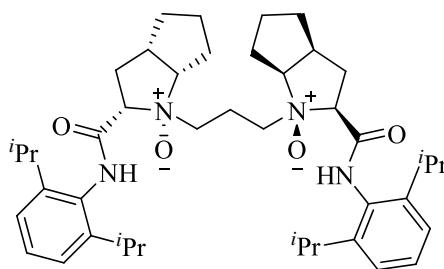
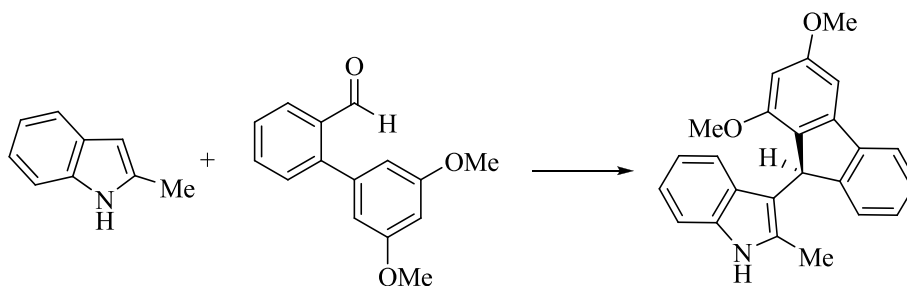


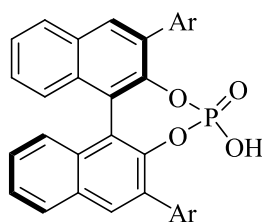
Figura 66

Muy interesante es el artículo publicado por el grupo de You,¹¹³ en el cual se obtienen derivados de fluoreno mediante una reacción tándem que implica dos reacciones consecutivas de alquilación de F-C (Esquema 49). En primer lugar, diferentes 2-metilindoles sustituidos en las posiciones C-5 o C-7 se adicionan a un aldehído aromático. El aducto resultante de esta primera adición, experimenta una segunda alquilación intramolecular para dar los derivados de fluoreno. El catalizador de esta doble alquilación de F-C es el ácido fosfórico quiral derivado del BINOL representado en la Figura 67.



Esquema 49

Esta reacción proporciona muy buenos excesos enantioméricos para 2-metilindoles con diferentes sustituyentes en las posiciones C-5 y C-7 (89-96% ee). Sin embargo cuando la adición 1,2 al grupo carbonilo de aldehído se efectúa a partir de 5-fluoro-2-metilindol, 7-bromo-2-metilindol o con 2-fenilindol los excesos enantioméricos son más bajos (77%, 81% y 73% ee respectivamente). Los autores sintetizaron además derivados de fluoreno con diferentes sustituyentes en el anillo aromático del aldehído, obteniendo también muy buenos resultados (74-96% ee).



Ar= 1-Naftilo

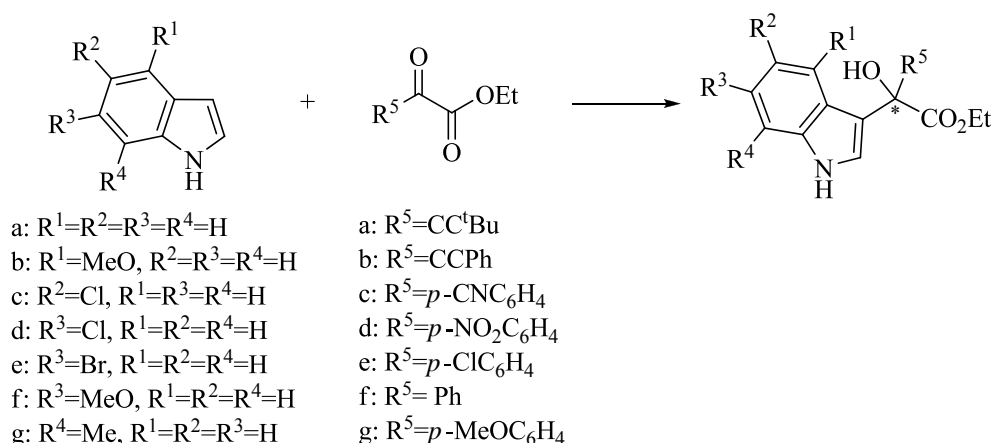
Figura 67

2.3.2. REACCIONES DE ADICIÓN 1,2 A CETONAS

Como hemos señalado en el apartado anterior (páginas 70-71), en 2006, el grupo de Deng¹⁰⁸ publicó una reacción de hidroxialquilación de F-C altamente enantioselectiva, que era aplicable a una gran variedad de indoles y de compuestos carbonílicos, tales como glioxilatos de etilo y aldehídos sencillos. Para ello utilizaban los alcaloides QD-1 y Q-1 derivados de la *cinchona*, como catalizadores (Figura 64).

Los mismos autores utilizaron también este sistema catalítico en la reacción de alquilación de F-C de derivados de indol con α -cetoésteres como electrófilos (Esquema 50).

La reacción fue optimizada para la alquilación del indol con 5,5-dimetil-2-oxo-3-hexinoato de etilo. En las condiciones óptimas de reacción, la alquilación de diferentes indoles sustituidos en las posiciones C-4, C-5, C-6, o C-7 con α -cetoésteres alquínlicos o aromáticos con grupos fuertemente electrón-atrayentes (CN o NO₂) condujo a los correspondientes productos con buenos rendimientos (67-97%) y elevadas enantioselectividades (84-99% ee). Sin embargo, los α -cetoésteres aromáticos sustituidos con grupos débilmente electrón-atrayentes (Cl), electrón-donantes (MeO) o con un anillo de benceno sin sustitución, son claramente menos reactivos, aunque los excesos enantioméricos de los aductos siguen siendo excelentes (81-95% ee).



Esquema 50

Otro ejemplo de reacción Friedel-Crafts en la que se utilizan cetonas como electrófilos fue descrita por Ma¹¹⁴ en 2009. Los autores describen la adición de indoles a trifluorometilcetonas sencillas (Esquema 51) catalizada por el ácido fosfórico quiral de la Figura 68.

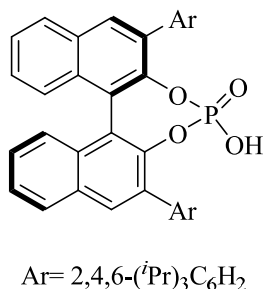


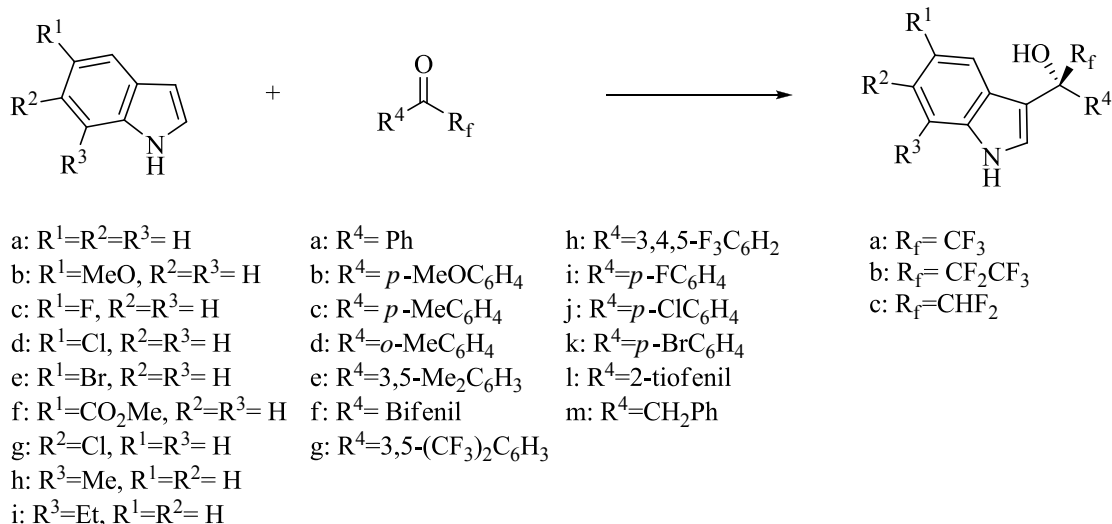
Figura 68

La metodología introducida por estos autores constituye una estrategia atractiva para la síntesis de alcoholes terciarios trifluorometilados quirales. La obtención de compuestos trifluorometilados ha recibido en los últimos años una merecida atención debido a sus diversas aplicaciones en distintas áreas de la ciencia tales como, ciencia de

materiales, agroquímica y biomedicina, todo ello debido a las especiales propiedades físicas, químicas y biológicas del grupo trifluorometilo.

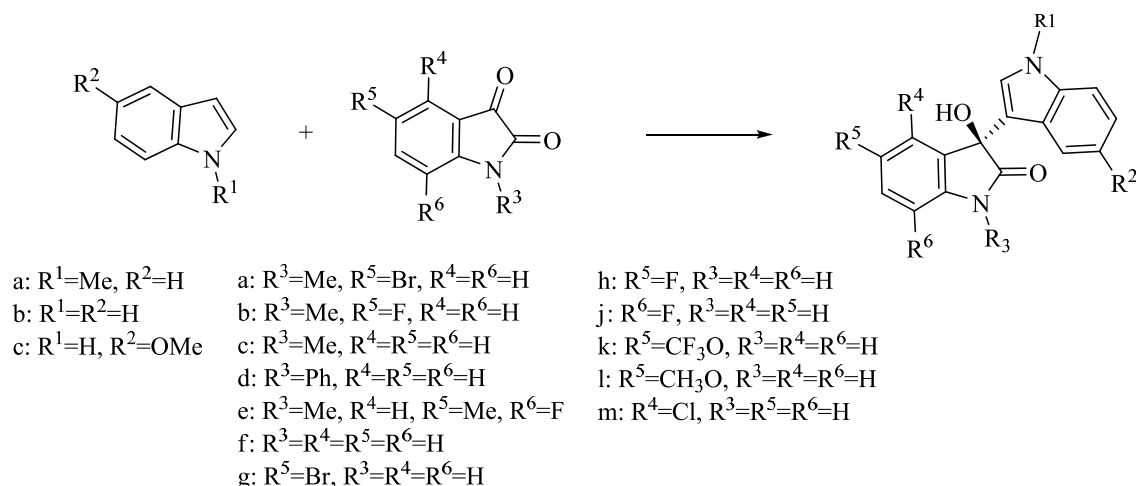
Este sistema catalítico es muy versátil, ambos sustratos toleran una gran variedad de grupos funcionales, incluyendo grupos electrón-donantes o electrón-atrayentes. En la mayor parte de los casos los aductos se obtienen con excelentes rendimientos (81-99%) y enantioselectividades (87-99% ee).

Este sistema catalítico también es aplicable a trifluorometilcetonas alifáticas ($R^4=CH_2Ph$), aunque el exceso enantiomérico de los productos resultantes desciende hasta un 76%. Ma también extendió esta metodología a cetonas sustituidas con CHF_2 y CF_2CF_3 , obteniendo buenos rendimientos (92 y 78%, respectivamente) y muy altos excesos enantioméricos (90 y 97% respectivamente). La configuración absoluta de los productos obtenidos fue establecida mediante análisis de difracción de Rayos X del aducto proveniente de la reacción de alquilación del indol con la 1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanolona.



Esquema 51

Finalmente Franz,¹¹⁵ este mismo año, ha descrito la adición de indoles a isatinas (Esquema 52) catalizada por el complejo [Sc(III)-inda-pybox](OTf)₃ de la Figura 12 (página 26). Los productos de alquilación de F-C con isatinas (indoles-2,3-dionas) son 3-hidroxi-2-oxiindoles, los cuales forman parte del esqueleto de muchos productos naturales y fármacos. Los derivados de indol se adicionan a isatinas sustituidas en el N o en la posiciones C-4, C-5, o C-7 dando lugar a los 3-hidroxi-2-oxiindoles correspondientes con muy buenos rendimientos (73-99%) y excelentes enantioselectividades (87-99% ee). Los autores también utilizan el In(OTf)₃, como ácido de Lewis, mostrando una actividad catalítica similar a la del Sc(OTf)₃.



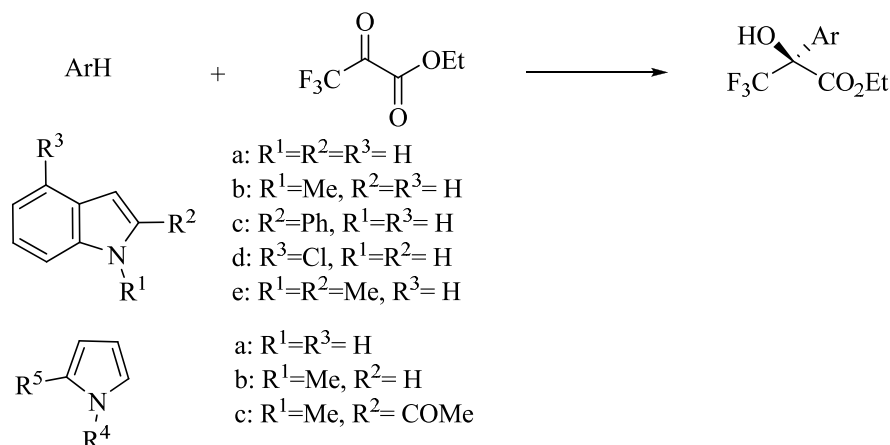
Esquema 52

2.3.3. REACCIONES DE ADICIÓN 1,2 A TRIFLUOROPIRUVATO

Debido a los numerosos ejemplos de reacción de adición 1,2 a trifluoropiruvato en estos últimos años, hemos dedicado un apartado especial a este electrófilo. En estos compuestos el grupo carbonilo está doblemente activado al estar flanqueado por un grupo trifluometilo y un éster. Los productos obtenidos son compuestos organofluorados potencialmente importantes en diferentes campos de la ciencia debido a las propiedades químicas, físicas y biológicas únicas del fluor.¹¹⁶

El grupo de Jørgensen¹¹⁷ fue el primero en describir la reacción de adición de indoles y pirroles al trifluoropiruvato de etilo. En este trabajo se describe la reacción de Friedel-Crafts de indoles y pirroles con trifluoropiruvato de etilo (Esquema 53) catalizada por el complejo quiral [(Cu(II)-(S)-^tBu-BOX)](OTf)₂ mostrado en la Figura 5, (página 21). Con este catalizador se obtuvieron indoles ópticamente activos con una agrupación hidroxi-trifluorometil-etiloxicarbonil en posición bencílica. La reacción con indoles no impedidos estéricamente o con indoles *N*-protegidos transcurre con buenos rendimientos (88-94%) y enantioselectividades (83-94% ee). Sin embargo otros compuestos heteroarómicos, tales como pirroles, furanos o tiofenos reaccionan con el trifluoropiruvato de etilo con rendimientos entre bajos y buenos (16-80%) y elevadas enantioselectividades (76-93% ee). La configuración absoluta *S* de los aductos obtenidos fue determinada por análisis de difracción de Rayos X del producto procedente de la reacción del 4-cloroindol.

Jørgensen¹⁰⁷ también llevó a cabo la adición del *N*-metilindol a trifluoropiruvato de etilo utilizando la bis-sulfonamida quiral de la Figura 63 (página 69) como catalizador, obteniendo un 99% de rendimiento y sólo un 23% de exceso enantiomérico.



Esquema 53

Wilson¹¹⁸ describió la alquilación de Friedel-Crafts de derivados de indol con trifluoropiruvato de metilo utilizando el nuevo complejo quiral [Cu(II)-2,2'-bipiridilo](OTf)₂ con simetría C₂ representado en la Figura 69. Bajo las condiciones de reacción optimizadas el sistema catalítico proporcionó elevados rendimientos (62-79%) y enantioselectividades (60-90% ee). Sin embargo los indoles *N*-alquilados, tales como el *N*-metilindol y 1-metil-2-fenilindol condujeron a los correspondientes productos con excesos enantioméricos bajos (18% ee).

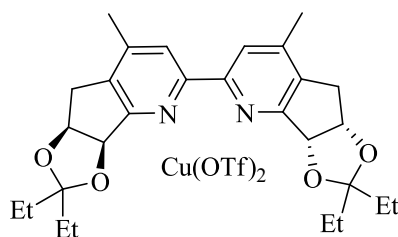


Figura 69

En el 2005 el grupo de Török y Prakash,¹¹⁹ describió una reacción asimétrica de adición de indoles a trifluoropiruvato de etilo, utilizando como catalizadores quirales los alcaloides pseudoenantioméricos derivados de la *cinchona* (Figura 70), concretamente cinchonina (CN) y cinchonidina (CD). Es de destacar que dichos catalizadores proporcionan excelentes rendimientos y enantioselectividades de aductos de configuración opuesta.

Ambos catalizadores proporcionan excelentes rendimientos (96-99%) y enantioselectividades (83-95% ee) para una gran variedad de derivados de indol sustituidos en las posiciones C-5 y C-6; sin embargo, los indoles sustituidos en la posición C-2 proporcionaron los aductos correspondientes con bajos excesos enantioméricos y el *N*-metilindol condujo a una mezcla racémica.

Los resultados ponen de manifiesto que la presencia del enlace N-H del indol es esencial para generar un puente de hidrógeno con el catalizador y que tanto el grupo OH de la posición C-9, como del átomo de N del anillo de quinuclidina del alcaloide, juegan un papel determinante en la enantiodiferenciación.

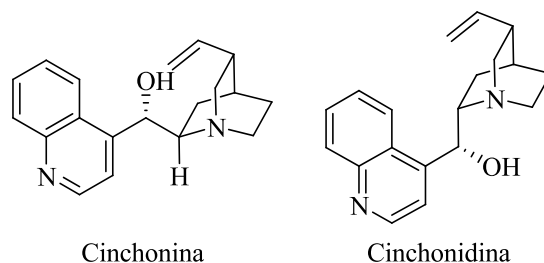


Figura 70

Muy interesante es el artículo publicado por Nakamura y Toru,¹²⁰ en el cual utilizan como catalizadores nuevos ligandos quirales del tipo bis-imidazolina con simetría C_2 (Figuras 71 y 72). Estudian la reacción de adición de indoles a trifluoropiruvato de etilo, siendo interesante destacar que tanto la naturaleza del sustituyente de la imidazolina, como la naturaleza de la sal de Cu(II) influyen en el sentido de la enantioselectión. Cuando se utiliza el ligando phenim *N-p*-toluenosulfonil-sustituido y $Cu(OTf)_2$ (Figura 71) en CH_2Cl_2 , se obtiene el producto de alquilación del indol con configuración *R* (95% ee), mientras que cuando se utiliza el ligando phenim *N*-benzoilsustituido y la sal $Cu(NTf_2)_2$ (Figura 72) en tolueno, se obtiene el enantiómero *S* (90% ee).

En general, con los dos complejos de cobre se obtienen buenos resultados, sin embargo las reacciones de alquilación del 2-metilindol proporcionan los aductos correspondientes con un exceso enantiomérico bajo y el *N*-metilindol conduce a una mezcla racémica.

Por otra parte, hay que señalar que los ligandos de las Figuras 71 y 72, combinados respectivamente con CF_3SO_3H y Tf_2NH , pueden actuar como ácidos de Brønsted mediando las reacciones de alquilación del indol con trifluoropiruvato de etilo, dando lugar a los aductos correspondientes con buenas enantioselectividades (82% y 73% ee)

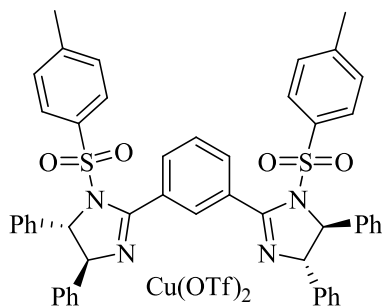


Figura 71

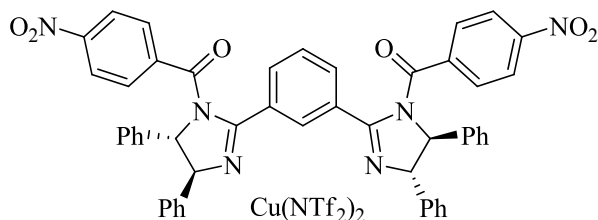


Figura 72

Finalmente Ma¹²¹ describió otra reacción de alquilación de F-C de indoles utilizando trifluoropiruvato de etilo y trifluoroacetato de etilo como electrófilos. Para ello utilizó como catalizador el ácido fosfórico quiral (Figura 68, página 74) que había utilizado con anterioridad en la adición 1,2 de indoles a trifluorocetonas.¹¹⁶ Los excesos enantioméricos de los productos de alquilación con trifluoropiruvato de etilo fueron entre bajos y moderados (20-62% ee), mientras que el trifluoroacetato de etilo condujo a los correspondientes indoles alquilados con excesos enantioméricos más elevados (55-78% ee). En ambos casos los rendimientos fueron prácticamente cuantitativos.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

La reacción de alquilación de Friedel-Crafts es indudablemente uno de los procesos de formación de enlaces carbono-carbono más importantes en síntesis orgánica, que ha tenido y sigue teniendo un enorme impacto en la química y en la sociedad. En los últimos años el desarrollo de versiones enantioselectivas de la misma, especialmente catalíticas, ha atraído el interés de muchos investigadores; sin embargo la reacción de Friedel-Crafts no ha alcanzado todavía su máximo potencial y dicha investigación continúa con el propósito de incrementar la diversidad de sustratos, electrófilos, sistemas catalíticos y productos de reacción.

Los esqueletos de indol y pirrol son subestructuras presentes en una extensa variedad de productos naturales, agroquímicos y farmacéuticos. Por lo tanto no es extrañar que la síntesis de esta clase de compuestos, especialmente en sus formas enantioméricamente enriquecidas, haya atraído la atención de tantos químicos sintéticos.

La búsqueda de nuevos complejos quirales que puedan actuar como ácidos de Lewis, catalizando este tipo de reacciones nos ha llevado a utilizar ligandos derivados de 1,1'-binaftil-2,2'-diol (BINOL), ya que es conocido que este tipo de ligandos pueden inducir un elevado estereocontrol en muchas transformaciones sintéticas.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, en la presente Tesis se plantearon los siguientes objetivos:

1.- Desarrollo de nuevas reacciones de alquilación de Friedel-Crafts enantioselectivas catalizadas por complejos metálicos del grupo (IV) y BINOLes con electrófilos no quelantes, a través de adiciones 1,4 a compuestos α,β -insaturados.

Como electrófilos no quelantes nos planteamos la utilización de:

Cetonas α,β -insaturadas sencillas.

β -trifluoroacetonas α,β -insaturadas.

(*E*)-1-aryl-4-benciloxi-2-buten-1-onas.

(*E*)-1,4-diaril-2-buten-1,4-dionas.

(*E*)-4-fenil-4-oxo-2-butenos de alquilo

2.- Desarrollo de nuevas reacciones de alquilación de Friedel-Crafts enantioselectivas catalizadas por complejos metálicos del grupo (IV) y BINOLes con electrófilos no quelantes, a través de adiciones 1,2 a compuestos carbonílicos.

Como electrófilos nos planteamos la utilización de:

Trifluorometilcetonas

α -cetoésteres

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS (ADICIÓN 1,4)

4.1.1 REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON CETONAS α,β -INSATURADAS SENCILLAS

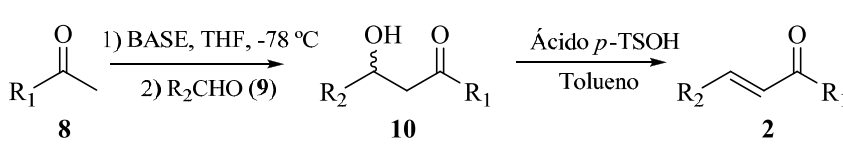
La adición enantioselectiva de tipo Michael de compuestos aromáticos y heteroaromáticos a cetonas α,β -insaturadas catalizada por complejos metálicos representa una poderosa estrategia para la construcción de enlaces C-C de forma estereoselectiva. Sin embargo, la semejanza estérica entre los dos sustituyentes del grupo carbonilo no permite un alto nivel de discriminación facial en la etapa de asociación del electrófilo con el ión metálico, lo cual es un requerimiento esencial para conseguir un elevado estereocontrol. Estos aspectos han limitado durante mucho tiempo el número de estrategias para llevar a cabo este tipo de transformaciones.

4.1.1.1 Síntesis de cetonas α,β -insaturadas

Las cetonas α,β -insaturadas utilizadas en las reacciones de alquilación de diferentes indoles y pirroles, exceptuando el caso de la chalcona (**2d**), no estaban disponibles en fuentes comerciales por lo que tuvieron que ser preparadas. Hay dos métodos generales para sintetizar (*E*)-arilcrotilcetonas. El primer método se basa en una adición aldólica entre una acetofenona y un aldehído seguida de una deshidratación¹²² del aldol formado, según el esquema de la Tabla 1. Siguiendo este método se han sintetizado las enonas **2a-c** y **2e-m** con rendimientos variables. Por otra parte, cuando la acetofenona necesaria no es comercial se ha empleado el segundo método, el cual se basa en una reacción de acilación de Friedel-Crafts de un areno con cloruro de crotonilo¹²³ catalizada por AlCl₃ (Tabla 2). Utilizando este método se han sintetizado las enonas **2n-o** con rendimientos moderados. La gran ventaja de este método es que la enona se obtiene en un solo paso, aunque acompañada de un producto secundario, la β -clorocetona correspondiente, con rendimientos variables (~ 20%).

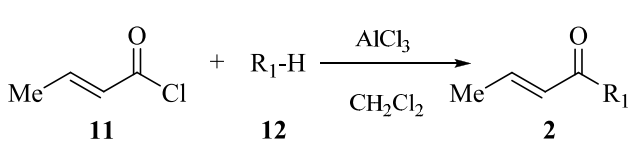
Todas las cetonas α,β -insaturadas preparadas han sido adecuadamente caracterizadas por métodos espectroscópicos, fundamentalmente mediante ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

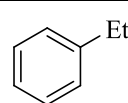
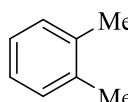
Tabla 1. Síntesis de cetonas α,β -insaturadas (**2a-c** y **2e-m**).



	8 (R₁)	9 (R₂)	BASE	10 (Rend. %)	2 (Rend. %)
1	8a (Ph)	9a (Me)	LDA	10a (59)	2a (88)
2	8a (Ph)	9b (Et)	NaHMDS	10b (90)	2b (78)
3	8a (Ph)	9c (Pr)	LDA	10c (96)	2c (89)
4	8b (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄)	9a (Me)	LDA	10e (64)	2e (92)
5	8c (<i>m</i> -MeC ₆ H ₄)	9a (Me)	NaHMDS	10f (69)	2f (93)
6	8d (<i>o</i> -MeC ₆ H ₄)	9a (Me)	LDA	10g (62)	2g (72)
7	8e (<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄)	9a (Me)	LDA	10h (45)	2h (90)
8	8f (<i>p</i> -FC ₆ H ₄)	9a (Me)	NaHMDS	10i (62)	2i (79)
9	8g (<i>p</i> -BrC ₆ H ₄)	9a (Me)	NaHMDS	10j (66)	2j (77)
10	8h (2-naftil)	9a (Me)	LDA	10k (45)	2k (68)
11	8i (2-tienil)	9a (Me)	NaHMDS	10l (65)	2l (75)
12	8j (2-furil)	9a (Me)	NaHMDS	10m (52)	2m (65)

Taula 2. Síntesis de cetonas α,β - insaturades (**2n-o**).



	12 (R₁-H)	2 (Rend. %)
1		2n (53)
2		2o (53)

4.1.1.2. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con cetonas α,β -insaturadas

4.1.1.2.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L5

Para el proceso de optimización de las condiciones de reacción se eligió la alquilación de F-C entre el indol (**1a**) y la enona **2a** para dar el producto **3aa**. En primer lugar se evaluaron los diferentes ácidos de Lewis quirales generados *in situ* a partir de diferentes sales metálicas, tales como Sc(OTf)₃, Ti(O^{*i*}Pr)₄ y Zr(O^{*t*}Bu)₄, y el ligando (*R*)-BINOL (**L1**). Se inició el estudio utilizando cantidades equimolares del ion metálico (20% molar) y del ligando L1 (20% molar) respecto a (**1a**). La combinación Sc(OTf)₃-(*R*)-BINOL condujo a un exceso enantiomérico del aducto del 2% y la combinación Ti(O^{*i*}Pr)₄-(*R*)-BINOL dio hasta un 25% de ee. El mejor resultado se obtuvo con el complejo preparado a partir de Zr(O^{*t*}Bu)₄-(*R*)-BINOL, el cual proporcionó el aducto correspondiente con un rendimiento de 85% y un exceso enantiomérico de 74% (a temperatura ambiente, 1 hora).

Tabla 3. Evaluación de iones metálicos y porcentajes molares en la reacción de alquilación de **1a** con **2a**.^a

	Disolvente	T (°C)	t (h)	Metal (%)	Lig. (%)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₃ CN	ta	6	Sc(OTf) ₃ (20)	L1 (20)	71	2
2	CH ₂ Cl ₂	ta	21	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (20)	L1 (20)	60	25
3	CH ₂ Cl ₂	ta	1	Zr(O ^{<i>t</i>} Bu) ₄ (20)	L1 (20)	85	74
4	CH ₂ Cl ₂	ta	47	Zr(O ^{<i>t</i>} Bu) ₄ (5)	L1 (5)	trazas	-
5	CH ₂ Cl ₂	ta	47	Zr(O ^{<i>t</i>} Bu) ₄ (10)	L1 (10)	18	35
6	CH ₂ Cl ₂	ta	2,5	Zr(O ^{<i>t</i>} Bu) ₄ (30)	L1 (30)	95	58
7	CH ₂ Cl ₂	ta	2	Zr(O ^{<i>t</i>} Bu) ₄ (40)	L1 (40)	92	61
8	CH ₂ Cl ₂	ta	20,5	Zr(O ^{<i>t</i>} Bu) ₄ (15)	L1 (30)	67	58
9	CH ₂ Cl ₂	ta	2	Zr(O ^{<i>t</i>} Bu) ₄ (20)	L1 (40)	81	60

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando el disolvente indicado (2 mL), indol **1a** (0,15 mmol) y enona **2a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H.

Una vez determinado que el alcóxido de Zr era el que proporcionaba los mejores resultados, se intentó disminuir la carga del catalizador. Sin embargo, para una carga del 10% la reacción de alquilación fue muy lenta y el exceso enantiomérico disminuyó hasta el 35%. Otras relaciones molares entre el alcóxido metálico y el (*R*)-BINOL (entradas 8 y 9) no mejoraron ni el rendimiento ni la enantioselectividad.

Una vez optimizadas la carga de Zr(O^tBu)₄ y de ligando (**L1**), se procedió a optimizar otras variables de la reacción. A continuación se estudió el efecto del disolvente. Los clorados (CH₂Cl₂ y ClCH₂CH₂Cl) proporcionaron rendimientos similares y los mejores resultados en términos de enantioselectividad. El acetonitrilo, tolueno y éter condujeron a valores más bajos de enantioselectividad, en torno al 60% de ee. (Véase Tabla 4). Una vez elegido el CH₂Cl₂ como el disolvente óptimo para llevar a cabo la reacción, se evaluó la influencia de la temperatura. Como puede observarse en la Tabla 5, la temperatura ambiente (aprox. 21°C) fue la que dio los mejores resultados, tanto en términos de rendimiento como de enantioselectividad.

Tabla 4. Evaluación del disolvente en la reacción entre **1a** y **2a**.^a

	Disolvente	T (°C)	tiempo (h)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	ta	1	85	74
2	CH ₃ CN	ta	48	19	62
3	Tolueno	ta	17	90	59
4	Éter	ta	1	76	68
5	ClCH ₂ CH ₂ Cl	ta	0,75	88	72
6	CHCl ₃	ta	0,5	87	49

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando el disolvente indicado (2 mL), indol **1a** (0,15 mmol) y enona **2a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H.

Por último, se evaluaron diferentes ligandos quirales derivados del BINOL, los ligandos **L2**, **L3**, **L4** y **L5**, todos ellos disponibles de fuentes comerciales. En la Tabla 6 se indican los resultados obtenidos con los BINOLes. La Tabla está organizada en orden creciente en cuanto al posible impedimento estérico alrededor del ión metálico y en ella puede observarse cómo a medida que aumenta el posible impedimento estérico alrededor del ión metálico se produce una disminución de la reactividad. Así, los ligandos **L1** y **L2**, que ofrecen el mismo entorno estérico al ión metálico proporcionan los aductos esperados en el mismo tiempo de reacción (1 h) y con valores similares de rendimiento y de enantioselectividad. Además, de este resultado se desprende que la mayor acidez conferida al centro metálico por los dos átomos de Br en las posiciones 6

y 6' del binaftilo en L2, no afecta ni al rendimiento ni a la enantioselectividad de la reacción.

Tabla 5. Evaluación de la temperatura en la reacción entre **1a** y **2a**.^a

	Disolvente	T (°C)	tiempo (h)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	-20	48	50	31
2	CH ₂ Cl ₂	0	21	81	68
3	CH ₂ Cl ₂	10	4	78	61
4	CH ₂ Cl ₂	ta	1	85	74
5	CH ₂ Cl ₂	40	6	74	40

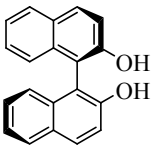
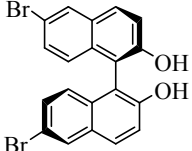
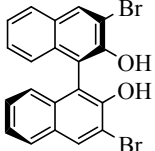
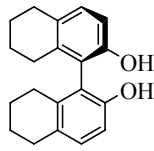
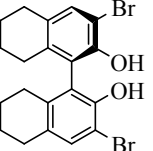
^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando CH₂Cl₂ (2 mL), indol **1a** (0,15 mmol) y enona **2a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H.

Cuando el complejo metálico se prepara a partir de **L3**, (*R*)-3,3'-Br₂-BINOL, con dos átomos de Br en α a los átomos de oxígeno coordinantes, la reacción es un poco más lenta, aunque el aducto esperado se obtiene con muy buen rendimiento y una excelente enantioselectividad (97% ee).

Los ligandos **L4**, (*R*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil-2,2'-diol, y **L5**, (*R*)-3,3'-dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil-2,2'-diol, son derivados parcialmente hidrogenados del BINOL. Es bien conocido que este tipo de ligandos dan lugar a complejos mas congestionados estéricamente como consecuencia del mayor ángulo diedro existente entre los anillos aromáticos. En nuestro sistema catalítico dicha congestión estérica parece ser la responsable del aumento del tiempo de reacción cuando se utiliza el complejo formado con el ligando **L4**. En el caso del ligando **L5**, que además tiene dos átomos de Br en *orto* a los átomos de oxígeno coordinantes, la congestión estérica alrededor del ión metálico debe de ser de tal magnitud, que impide el acercamiento de la enona al centro metálico y por tanto la reacción no tiene lugar. Estos resultados claramente muestran la baja efectividad de los binoles hidrogenados en la reacción de alquilación del indol con la enona **2a**. En definitiva, la actividad y selectividad de los complejos de zirconio viene determinada por un delicado balance entre las propiedades electrónicas y estéricas de los ligandos

Finalmente hay que señalar que cuando se disminuye la carga de **L3** y del alcóxido de Zr al 10% (entrada 6), la velocidad de la reacción disminuye considerablemente, y se obtiene un 21% de rendimiento aunque se conserva la enantioselectividad.

Tabla 6. Evaluación de los ligandos en la reacción entre **1a** y **2a**.^a

					
	L1	L2	L3	L4	L5
	Ligando	tiempo (h)	Rend.(%)^b	ee (%)^c	
1	L1	1	85	74	
2	L2	1	84	74	
3 ^{d,e}	L3	3 (4)	87 (86)	97 (97)	
4	L4	22	41	75	
5	L5	96	Trazas	-	
6 ^f	L3	46	21	78	

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando CH₂Cl₂ (1,6 mL), L (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), indol **1a** (0,15 mmol) y enona **2a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H. ^dLos datos entre paréntesis se refieren a la reacción llevada a cabo en presencia de Hf(O^tBu)₄ (0,025 mmol). ^eCuando se utilizó Ti(O^tBu)₄ (0,025 mmol), el tiempo de reacción fue de 24 horas, el rendimiento 40%, y el ee del 6%. ^fLa reacción fue llevada a cabo con **L3** (0,0125 mmol) y Zr(O^tBu)₄ (0,0125 mmol).

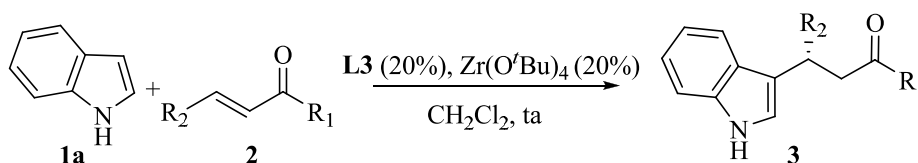
4.1.1.2.2. Alcance y limitaciones de la reacción

Una vez constatado que los mejores resultados se obtenían con el complejo Zr(O^tBu)₄-(*R*)-3,3'-Br₂-BINOL (**L3**) generado *in situ* en diclorometano a temperatura ambiente, se procedió a evaluar la actividad de este sistema catalítico con otros sustratos.

En primer lugar se estudió la reacción de alquilación del indol (**1a**) con diferentes enonas **2a-m** (Tabla 7). A la vista de los resultados experimentales se deduce que el tamaño del grupo alquilo en posición β al carbonilo de cetona (R₂) (entradas 1-3) no afecta ni al rendimiento ni al exceso enantiomérico del aducto obtenido. Ahora bien, si (R₂) es un anillo de benceno, como es el caso de la chalcona (entrada 4), se observa una disminución drástica de la reactividad que afecta al rendimiento aunque no a la enantioselectividad.

Por otra parte, el sustituyente (R_1) unido al grupo carbonilo ha de ser necesariamente aromático, ya que cuando se intentó utilizar enonas con grupos alifáticos en esta posición, las reacciones no tuvieron lugar.

Tabla 7. Reacción entre el indol (**1a**) y diversas enonas (**2a-m**).^a



	2	R_1	R_2	tiempo (h)	3	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	2a	Ph	Me	3	3aa	87	97
2	2b	Ph	Et	20	3ab	87	94
3	2c	Ph	Pr	24	3ac	82	97
4	2d	Ph	Ph	96	3ad	25	96
5	2e	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	20	3ae	91	95
6	2f	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	Me	4	3af	84	92
7	2g	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	Me	22	3ag	73	72
8	2h	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	18	3ah	54	95
9	2i	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Me	2	3ai	92	96
10	2j	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	2	3aj	95	97
11	2k	2-naftilo	Me	2	3ak	89	98
12	2l	2-tienilo	Me	20	3al	87	96
13	2m	2-furilo	Me	21	3am	61	51

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta , utilizando CH_2Cl_2 (1,6 mL), **L3** (0,025 mmol), $Zr(O^tBu)_4$ (0,025 mmol), indol **1a** (0,15 mmol) y enona **2** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

Los sustituyentes electrón-donantes sobre el anillo aromático (R_1) de la enona (entradas 5, 6 y 8) provocan un descenso de la velocidad de alquilación y conducen a los aductos correspondientes con rendimientos entre moderados y buenos y a una buena enantioselectividad. Por el contrario, los sustituyentes electrón-aceptores (entradas 9-10)

aumentan ligeramente la velocidad de reacción y proporcionan los aductos esperados con excelentes rendimientos y enantioselectividades.

A la vista de estos resultados podemos concluir que el carácter electrónico de los sustituyentes en el anillo bencénico de la enona (R_1), no afecta a la enantioselectividad de la reacción. Sin embargo, se observa una disminución del exceso enantiomérico del aducto, cuando el anillo bencénico tiene un sustituyente en posición *orto* (entrada 7). Probablemente un sustituyente en *orto* al grupo carbonilo de cetona impide una buena coordinación del electrófilo con el centro metálico del catalizador, impidiendo la activación correcta del mismo.

Cuando la reacción de alquilación del indol se lleva a cabo con (*E*)-1-(2-naftil)-but-2-en-1-ona (**2k**) o con (*E*)-1-(2-tiofenil)-but-2-en-1-ona (**2l**) los indoles alquilados se obtienen con muy buenos rendimientos y excelente enantioselectividad, sin embargo cuando se utiliza (*E*)-1-(2-furanil)but-2-en-1-ona (**2m**) como electrófilo (entrada 13), se obtiene el aducto esperado con rendimiento y enantioselectividad moderados. Probablemente en este último caso el átomo de oxígeno del anillo de furano está compitiendo con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de la enona en su coordinación con el centro metálico del catalizador.

Con objeto de determinar la influencia de los sustituyentes en el núcleo de indol en la reacción de alquilación, se hicieron reaccionar indoles diferentemente sustituidos con la enona **2a**. Los resultados se recogen en la Tabla 8. Los indoles sustituidos en la posición C-5 condujeron, independientemente del carácter electrónico de dichos sustituyentes (Me, MeO, F, Cl), a buenos resultados tanto en rendimiento como en enantioselectividad. No obstante, la alquilación del 5-cloroindol se produjo con una importante disminución de la reactividad (entradas 2-4). Cuando el sustituyente está en la posición C-6 del indol (entradas 9 y 10), el carácter electrónico no afecta a la enantioselectividad de la reacción, obteniéndose unos valores muy altos de exceso enantiomérico.

Cuando el sustituyente ocupa las posiciones C-1, C-2 o C-7 (entradas 6, 7 y 8) del núcleo de indol, se produce un claro descenso de la velocidad de reacción, que en el caso de las posiciones C-1 y C-7 también va acompañado de una drástica caída de la enantioselectividad (6% ee). La baja enantioselectividad observada en la alquilación de *N*-metilindol pone de manifiesto que la presencia del enlace N-H del indol es esencial para generar, quizás, un puente de hidrógeno con los átomos de oxígeno coordinados del BINOL, lo que sugiere que el catalizador además de activar a la enona, también coordina al nucleófilo, actuando de forma bifuncional, tal y como muchos autores han sugerido para algunos sistemas organocatalíticos.^{54,56} Los bajos excesos enantioméricos obtenidos cuando el indol está sustituido en las posiciones C-2 y C-7 también estaría de acuerdo con esta hipótesis, ya que la proximidad de estos sustituyentes al N-H del indol dificultaría la mencionada coordinación.

Tabla 8. Reacción entre la enona (**2a**) y diferentes indoles (**1a-k**).^a

	1	R₁	R₂	R₃	R₄	R₅	t (h)	3	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	1a	H	H	H	H	H	3	3aa	87	97
2	1b	H	H	Me	H	H	4	3ba	97	95
3	1c	H	H	MeO	H	H	4	3ca	95	97
4	1d	H	H	F	H	H	4	3da	94	97
5	1e	H	H	Cl	H	H	30	3ea	74	95
6	1g	Me	H	H	H	H	36	3ga	75	6
7	1h	H	Me	H	H	H	36	3ha	64	70
8	1i	H	H	H	H	Me	40	3ia	57	20
9	1j	H	H	H	Me	H	8	3ja	72	94
10	1k	H	H	H	F	H	19	3ka	96	94

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando CH₂Cl₂ (1,6 mL), L3 (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), indol 1 (0,15 mmol) y enona 2a (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

4.1.1.2.3. Determinación de la estereoquímica absoluta

La estructura de todos los productos resultantes de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts se determinaron adecuadamente mediante las técnicas usuales en síntesis orgánica (EM, ¹H-RMN y ¹³C-RMN). La enantioselectividad de todas las reacciones se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando columnas quirales.

La configuración del estereocentro generado en los productos de alquilación de Friedel-Crafts se asignó por comparación de los tiempos de retención en HPLC o por comparación de los valores de rotación óptica obtenidos por nosotros con los descritos en la literatura.⁹⁶ Así mismo, a partir del aducto **3ea**, obtenido por alquilación de 5-cloroindol (**1e**) con la 1-fenil-2-buten-1-ona (**2a**), se pudieron obtener cristales adecuados para su análisis mediante difracción de Rayos X (parámetro de Flack=0.05(9)). El refinamiento de los cálculos permitió obtener la estructura mostrada

en la Figura 73, que indica que la configuración absoluta del estereocentro es *R*. En aquellos casos en los que no se pudo asignar la configuración por los métodos anteriores, la asignación de la misma se ha hecho, como es usual, admitiendo el mismo mecanismo de reacción para todos los sustratos.

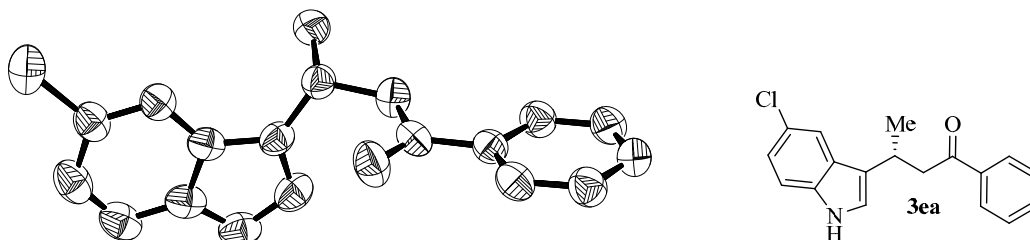


Figura 73: Estructura del compuesto **3ea** elucidada por difracción de Rayos X.

4.1.1.2.4. Determinación estructural de la especie catalítica activa. Aspectos mecanísticos

El 1,1'-bi-2-naftol (BINOL) y sus derivados son compuestos con quiralidad axial que desempeñan un papel muy importante como ligandos para ácidos de Lewis en catálisis asimétrica. De hecho, el uso de complejos ácido de Lewis-BINOL constituye una estrategia eficiente para la síntesis de moléculas activas ópticamente que se ha utilizado en infinidad de reacciones con formación de centros quirales, tales como cianosililación de aldehídos, cicloadiciones de Diels-Alders y hetero-Diels-Alders, condensaciones aldólicas de Mukaiyama, condensaciones nitroaldólicas, alquilación de aldehídos y cetonas, adiciones de grupos alquilo a aldehídos y oxidaciones asimétricas de sulfuros entre otras.¹²⁴

Sin embargo, a pesar de la gran versatilidad y enantioselectividad mostrada por estos catalizadores, las investigaciones sobre la estructura de la especie activa y de sus mecanismos de acción son relativamente escasas. Precisamente las características que hacen que estos sistemas sean catalizadores eficientes, tales como la labilidad cinética de sus grupos alcóxido y el carácter ácido de Lewis del centro metálico, son las que complican sus estudios mecanísticos. Además, la identificación de la especie activa también se ve complicada por la facilidad con la que los complejos metálicos del grupo IV con ligandos alcóxido tienden a generar mezclas en equilibrio de oligómeros polinucleares, dependientes de la concentración y de la temperatura.

Un ejemplo paradigmático de cómo superar estas dificultades y establecer una relación inequívoca entre la estructura de un catalizador y la enantioselectividad de una reacción catalítica es, sin lugar a dudas, el estudio efectuado por Sharpless sobre la reacción de epoxidación que lleva su nombre y que está catalizada por el complejo $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\text{tartrato de dialquilo})_2]$.¹²⁵

Centrándonos en los complejos formados a partir de ligandos de tipo BINOL y iones metálicos del grupo IVB resulta muy interesante el artículo de Heppert y col.,¹²⁶ en el cual se lleva a cabo un estudio exhaustivo de tipo estructural y espectroscópico sobre los complejos formados a partir de diferentes BINOLes, en particular 3,3'-R₂BINOLes, y Ti(IV).^{126a} También llevaron a cabo un estudio detallado sobre la cinética de los intercambios intra- e intermoleculares entre ligandos alcóxido/arylóxido en complejos dinucleares de Ti(IV).^{126b}

Posteriormente Walsh y col.^{124a} llevaron a cabo un estudio sobre la estructura de diferentes complejos Ti(IV)-BINOL y de su modo de acción como catalizadores en reacciones de adición de reactivos de dialquilcinc a aldehídos.

Finalmente Novak y col.¹²⁷ llevaron a cabo un estudio estructural del complejo formado a partir de Ti(IV)-3,3'-Br₂-BINOL, y de su modo de acción como catalizador en reacciones de polimerización quiral de carbodiimidas.

A la vista de estos antecedentes decidimos llevar a cabo un estudio estructural en disolución detallado sobre la especie activa para el sistema catalítico que hemos utilizado en la reacción de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con enonas sencillas, es decir, el complejo generado *in situ* a partir del 3,3'-Br₂-BINOL y *tert*-butóxido de zirconio. A efectos comparativos también hemos ampliado nuestro estudio a los complejos generados a partir del mismo ligando y los *tert*-butóxidos de titanio y hafnio.

Este estudio incluye:

- a) Estudio de RMN de ¹H a temperatura ambiente de los complejos generados *in situ*.
- b) Estudio de RMN de ¹H a temperatura variable de los complejos generados *in situ*.
- c) Estudio de efectos no lineales (NLE).
- d) Optimización de la geometría molecular mediante cálculos del funcional de la densidad (DFT).
- e) Propuesta mecanística para la reacción de alquilación de F-C de indol con cetonas sencillas α , β -insaturadas.

a) Estudio de RMN de ¹H a temperatura ambiente de los complejos generados *in situ*

Los complejos metálicos se generaron *in situ* a partir de cantidades equimolares del ligando (*R*)-3,3'-Br₂-BINOL (**L3**) (0,025 mmoles) y los correspondientes alcóxidos metálicos (0,025 mmoles) en CD₂Cl₂ (0,5 mL) a temperatura ambiente. La Figuras 74 (a)-(d) muestran la región aromática de los espectros de RMN de ¹H de (*R*)-3,3'-Br₂-BINOL, Ti(O^{*t*}Bu)₄-(*R*)-3,3'-Br₂-BINOL, Zr(O^{*t*}Bu)₄-(*R*)-3,3'-Br₂-BINOL y Hf(O^{*t*}Bu)₄-(*R*)-3,3'-Br₂-BINOL, respectivamente, en CD₂Cl₂ a temperatura ambiente (Tabla 9).

Discusión y Resultados

En los espectros de los tres complejos hay que señalar, en primer lugar, la ausencia del singlete a δ 5,65 ppm correspondiente a los protones hidroxílicos del BINOL como consecuencia de la desprotonación de los mismos por los alcóxidos metálicos.

Tabla 9. Asignación de las señales de los espectros de RMN de ^1H correspondientes a los complejos de Ti, Zr y Hf.

Muestra	H4	H4'	H5	H5'	H6	H6'	H7	H7'	H8	H8'
L3	8.32	-	7.88	-	7.43	-	7.35	-	7.11	-
L3-Ti(O^tBu)₄	8.11	-	7.87	-	7.36	-	7.12	-	7.00	-
L3-Zr(O^tBu)₄	8.25	8.04	7.87	7.90	7.41	7.33	7.22	7.08	7.18	6.86
L3-Hf(O^tBu)₄	8.27	8.06	7.88	7.91	7.42	7.33	7.25	7.08	7.18	6.86

Muestra	OH	^t BuOH	^t BuO	^t BuO'
L3	5.65	-	-	-
L3-Ti(O^tBu)₄	-	1.26	1.34	1.06
L3-Zr(O^tBu)₄	-	1.26	0.96	0.95
L3-Hf(O^tBu)₄	-	1.25	0.95	0.94

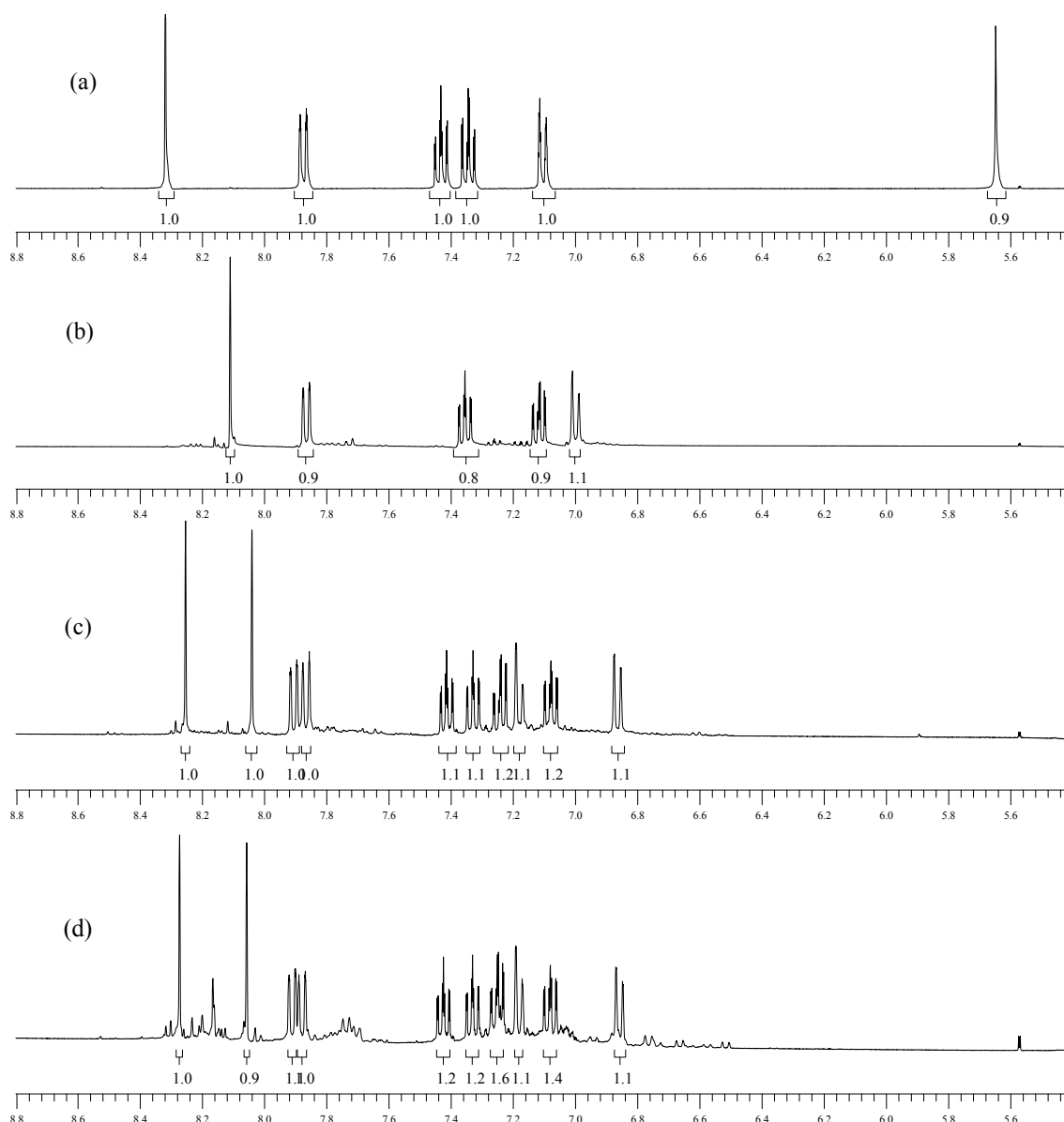


Figura 74. Zona aromática de los espectros de RMN de ^1H en CD_2Cl_2 a 25°C de: (a) (R) -3,3'- Br_2 -BINOL, (b) $\text{Ti}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ - (R) -3,3'- Br_2 -BINOL, (c) $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ - (R) -3,3'- Br_2 -BINOL, (d) $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ - (R) -3,3'- Br_2 -BINOL

En el espectro del complejo generado a partir de $\text{Ti}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (Figura 68-b), se observan las mismas señales que en el espectro del BINOL libre (**L3**) pero desplazadas a campo más alto debido al apantallamiento ocasionado por la coordinación del ligando a los átomos de Ti. En la zona de campo alto se observan, junto a la señal a δ 1,26 ppm que corresponde al *terc*-butanol libre, dos singuletes a δ 1,34 ppm y δ 1,06 ppm en relación 1:1, debidas a dos grupos *terc*-butóxido unidos al titanio.

En principio, estos resultados están de acuerdo con los datos publicados para otros complejos similares. Así, Heppert y col.¹²⁶ establecieron, por difracción de Rayos X, la estructura del complejo sintetizado a partir de (R) -3,3'- Me_2 -BINOL (1 eq.) y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1 eq.) como la del dímero con simetría C_2 , $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(3,3'\text{-Me}_2\text{BINOL})]_2$. Su

espectro de RMN de ^1H en tolueno- d_8 a temperatura ambiente presentaba, igual que nuestro espectro de la Figura 74 (b), sólo cinco señales en la zona aromática. A la vista de este espectro de ^1H RMN, los autores interpretaron que si bien la especie dominante en disolución era el mismo dímero obtenido en estado sólido, los ligandos 3,3'- Me_2BINOL deberían experimentar un rápido intercambio intramolecular a través de la ruptura de un enlace Ti-alcóxido puente. No obstante, teniendo en cuenta el valor de $\Delta S^\ddagger = +10$ ue, para el proceso de intercambio, tampoco descartaron la existencia de un equilibrio dímero-monómero, lo que implicaría una fragmentación intermolecular del dímero.

Por otra parte, Novak¹²⁷ a partir de cantidades equimolares de (*R*)-3,3'- $\text{Br}_2\text{-BINOL}$ y $\text{Ti}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ obtuvo cristales adecuados para ser estudiados mediante difracción de Rayos X. La estructura molecular del complejo fue la de un dímero con simetría C_2 , similar al obtenido por Heppert.¹²⁶ El espectro de RMN de ^1H de dicho complejo en CD_2Cl_2 a temperatura ambiente presentaba, igual que en el nuestro de la Figura 74 (b), sólo cinco señales. Los autores interpretaron, en este caso, que el dímero obtenido en estado sólido se disocia para dar los correspondientes monómeros en disolución a temperatura ambiente.

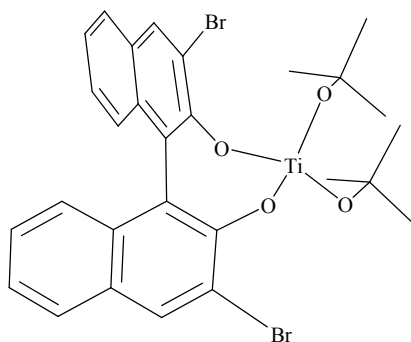


Figura 75. $[\text{Ti}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{BINOL})]_2$.

En el caso del complejo generado a partir de (*R*)-3,3'- $\text{Br}_2\text{-BINOL}$ y $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ y también en la del complejo generado a partir de $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ la situación cambia radicalmente. En la zona aromática del espectro de RMN de ^1H (Figura 74-c), se produce un desdoblamiento de todas las señales aromáticas, dando lugar a 10 señales bien resueltas, debidas a los hidrógenos de los anillos de binaftilo e indicativas de que la simetría C_2 del ligando se ha perdido; una parte de las señales están desplazadas a campo más alto y ponen de manifiesto el apantallamiento ocasionado por la coordinación del ligando a los átomos de Zr (o Hf). En la zona de campo alto se observan, junto a la señal a δ 1,26 ppm que corresponde al *tert*-butanol libre, dos singuletes a δ 0,95 ppm y δ 0,96 ppm en relación 1:1, debidas a dos grupos *tert*-butóxido unidos al zirconio (0,94 y 0,95 ppm para el caso del hafnio). La integración del espectro de ^1H indica que por cada agrupación BINOL existen dos grupos *tert*-butóxido.

A la vista de la no equivalencia de las señales correspondientes a los protones de los anillos de naftaleno se puede concluir, tanto en el caso del zirconio como en el del hafnio, que el catalizador tiene una estructura dímera con simetría C_2 , (véase más adelante) a diferencia de lo que sucede con el complejo de titanio.

La estructura de estos complejos es estable a 8 °C (cámara frigorífica), al menos, durante 48 horas, ya que al volver a registrar los espectros de 1H RMN al cabo de este tiempo los espectros obtenidos son idénticos.

b) Estudio de RMN de 1H a temperatura variable de los complejos generados *in situ*

Se efectuó además un estudio de RMN del sistema catalítico a diferentes temperaturas. En el caso del complejo generado a partir de (*R*)-3,3'-Br₂-BINOL y Ti(O^tBu)₄ (Figura 76), se observa que a medida que se va disminuyendo la temperatura se produce un ensanchamiento paulatino de las señales hasta que a -50°C encontramos la temperatura de de-coalescencia. En el espectro registrado a -70°C ya se observa un desdoblamiento claro de las señales de los hidrógenos de los anillos de binaftilo, indicativo de que a esa temperatura la especie más estable es el dímero.

Estos resultados son similares a los obtenidos por Heppert para el complejo formado a partir de (*R*)-3,3'-Me₂-BINOL y Ti(OⁱPr)₄, siendo la diferencia fundamental la temperatura de de-coalescencia, lo que puede deberse a que los ligandos utilizados no son exactamente los mismos, a una diferente concentración del complejo metálico o simplemente al cambio de disolvente (CD₂Cl₂ vs. tolueno-*d*₈).

Sin embargo, en el estudio de RMN de 1H efectuado por Novak y col¹²⁷ sobre el complejo de Ti(O^tBu)₄ y (*R*)-3,3'-Br₂-BINOL a temperatura variable, los autores interpretan que el complejo existe como monómero por encima de -50 °C y como una mezcla de monómero y dímero por debajo de -60 °C.

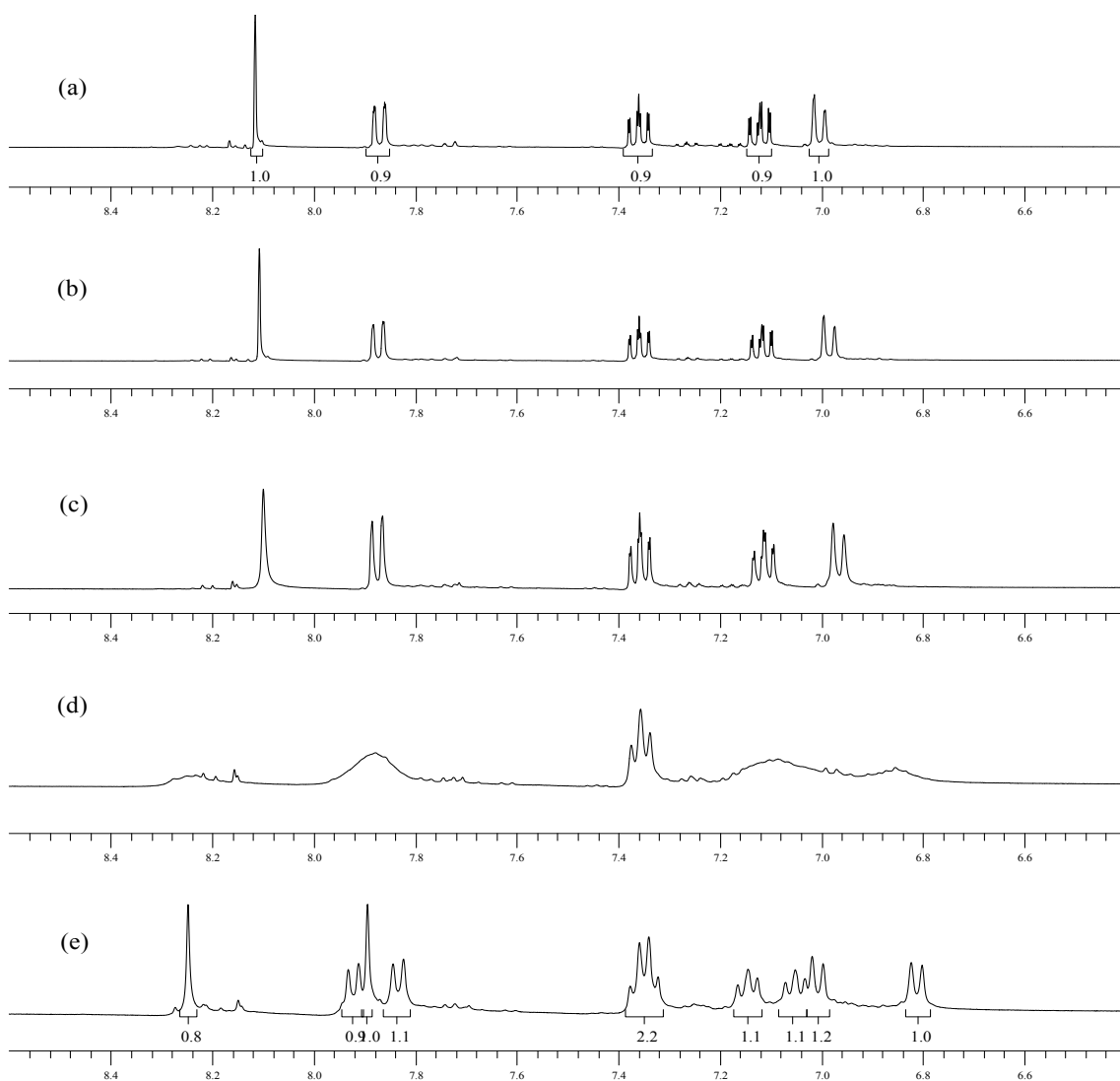


Figura 76. Zona aromática del espectro de RMN de ^1H de $\text{Ti}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ - (R) -3,3'- Br_2 -BINOL en CD_2Cl_2 (a) 25 °C, (b) 0 °C, (c) -20 °C, (d) -50 °C, (e) -70 °C.

En el caso de los complejos generados a partir de $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (y también a partir de $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$) los espectros de RMN de ^1H de la Figura 77 (a)-(d) y Figura 78 (a)-(d) revelan que la estructura del complejo se mantiene prácticamente invariable en todo el intervalo de temperaturas estudiado, desde 25°C hasta -50°C. Como ya se ha indicado anteriormente, la no equivalencia de las señales correspondientes a los protones de los anillos de naftaleno, son indicativas de que el catalizador mantiene la estructura de dímero con simetría C_2 en todo el intervalo de temperaturas.

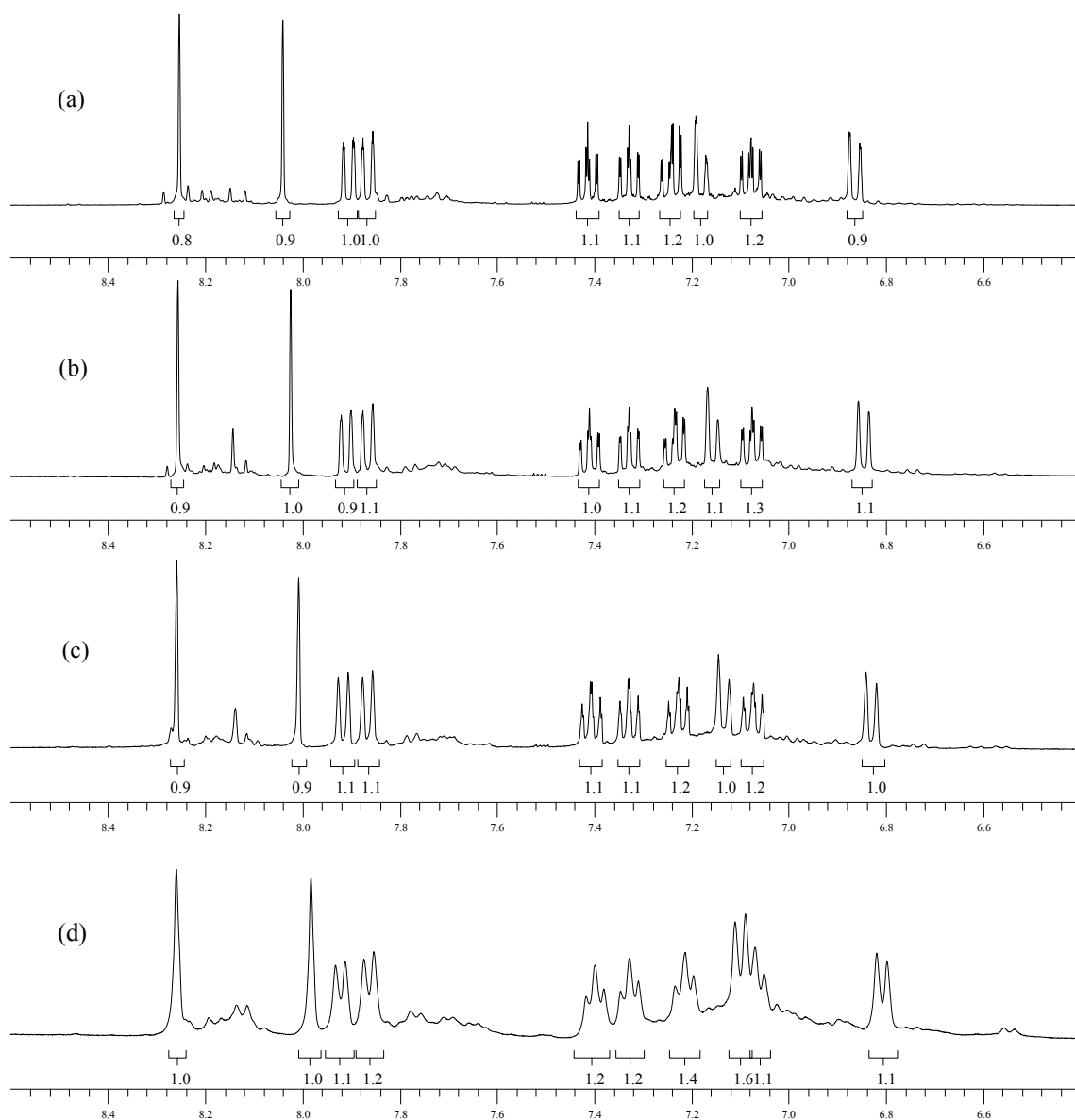


Figura 77. Zona aromática del espectro de RMN de ^1H de $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4\text{-}(R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{-BINOL}$ en CH_2Cl_2 (a) 25°C . (b) 0°C (c) -20°C (d) -50°C .

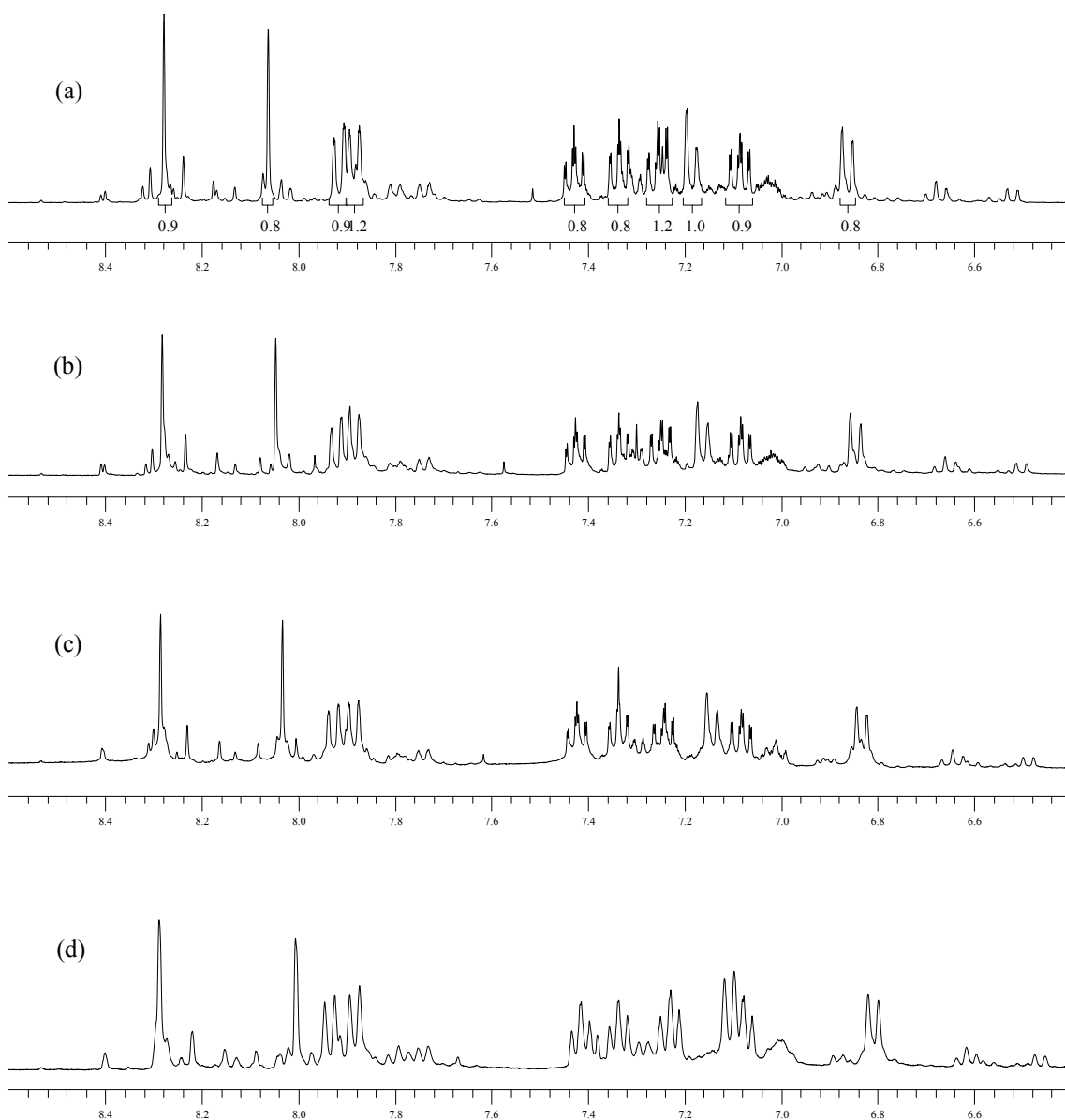


Figura 78. Zona aromática del espectro de RMN de ^1H de $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4\text{-(R)-3,3' -Br}_2\text{-BINOL}$ en CD_2Cl_2 (a) 25 °C, (b) 0 °C, (c) -20 °C, (d) -50°C

El desigual comportamiento en disolución de los complejos generados a partir de $\text{Ti}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ con respecto a los complejos generados a partir de $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ y $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$, se debe probablemente a que los dos últimos iones metálicos poseen radios iónicos mayores, y mas similares entre sí, que el $\text{Ti}(\text{IV})$. El mayor tamaño atómico de dichos iones metálicos probablemente permite aumentar el ángulo diedro entre los anillos de naftaleno y a su vez, la formación de dímeros estables en disolución en todo el intervalo de temperaturas a pesar de las repulsiones estéricas provocadas por los átomos de bromo del ligando.

Este desigual comportamiento en disolución observado en los espectros de ^1H RMN de los complejos generados a partir de $\text{Ti}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ con respecto a los complejos generados a partir de $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ y $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ explica perfectamente la actividad

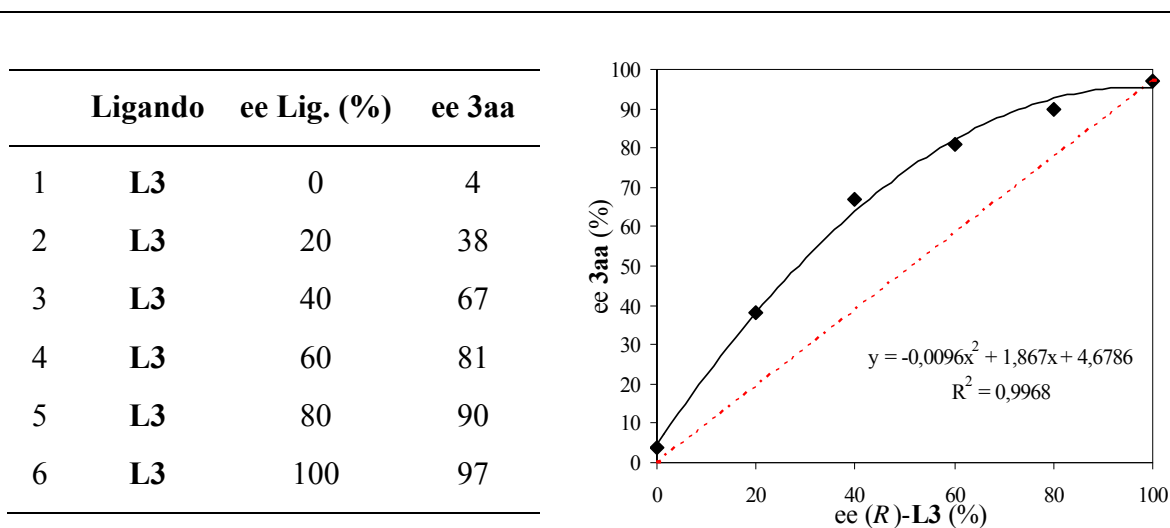
catalítica de los mismos y la enantioselectividad observada en la reacción de alquilación del indol **1a** con la enona **2a** en CH₂Cl₂.

Mientras el complejo de Ti, con estructura de monómero, produjo el compuesto de alquilación **3aa** lentamente, con un rendimiento bajo y escasa enantioselectividad, la actividad catalítica de los complejos de Zr(IV) y Hf(IV), ambos con estructura dímica, fue similar conduciendo al producto de alquilación esperado **3aa** con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (véase Tabla 6, página 92)

c) Estudio de efectos no lineales (NLE)¹²⁸

Con objeto de comprobar si la estructura dímica determinada por RMN era la responsable de la actividad catalítica del sistema, examinamos la posibilidad de efectos no lineales en la reacción de alquilación de Friedel-Crafts entre el indol **1a** y la enona **2a** (Tabla 10). Para ello se preparó el catalizador quiral a partir de Zr(O^tBu₄) y de 3,3'-Br₂BINOL con diferentes excesos enantioméricos. La gráfica muestra una correlación no lineal positiva entre el ee del producto **3aa** y el ee del ligando **L3**. Este resultado sugiere que en disolución deben coexistir los tres complejos dímicos (*R,R*)-**L3**, (*S,S*)-**L3** y (*R,S*)-**L3**, de los cuales el dímero heteroquiral debe ser más estable y el encargado de eliminar el **L3** racémico del ciclo catalítico, permitiendo al (*R,R*)-**L3** enriquecido tomar parte en el ciclo catalítico dando lugar a efectos NLE(+).

Tabla 10. Estudio de los efectos no lineales.



Se registró el espectro de RMN ¹H de una muestra preparada a partir de cantidades equimolares de una mezcla racémica de 3,3'-Br₂-BINOL (**L3**) y Zr(O^tBu₄) (Figura 79). Como cabía esperar, el espectro fue bastante complicado, sin embargo en la zona de campo más bajo (entre 8,00 y 8,40 ppm) se observaban claramente dos pares de singuletes correspondientes a los protones H₄ y H₄' de los anillos de binaftilo. Un par de singuletes (♦) corresponde a los dímeros homoquirales (*R,R*) y (*S,S*), mientras que el

otro par (○) corresponde al dímero heteroquiral (*S,R*). Dado que la integración de las señales en el espectro es la misma y por lo tanto la relación molar de los dímeros homoquirales vs. dímero heteroquiral es 1:2, podríamos concluir que el dímero heteroquiral (*R,S*)-**L3** es más estable que los dímeros homoquirales (*R,R*)-**L3** y (*S,S*)-**L3** lo que corrobora que las especies catalíticas más activas en el sistema son los dímeros homoquirales.

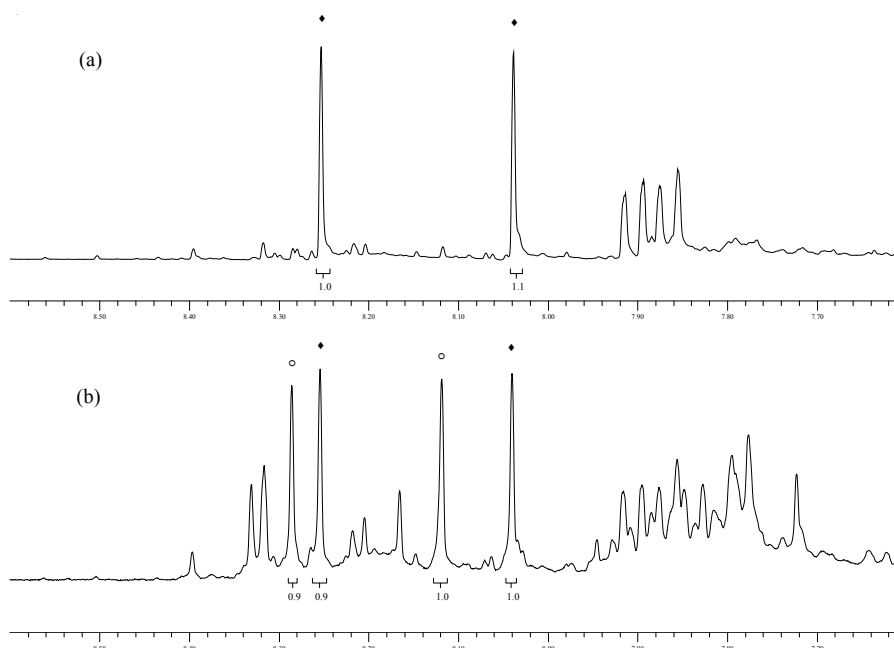


Figura 79. Zona aromática de los espectros de RMN de ^1H en CD_2Cl_2 a 25°C de: (a) $\text{Zr}(\text{O}^i\text{Bu})_4$ -(*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL (b) (*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL (0,0125 mmol) + (*S*)-3,3'- Br_2 -BINOL (0,0125 mmol) + $\text{Zr}(\text{O}^i\text{Bu})_4$ (0,025 mmol)

d) Optimización de la geometría molecular mediante cálculos del funcional de la densidad (DFT)

Una vez determinada la naturaleza dimérica de los complejos $[\text{Zr}(\text{O}^i\text{Bu})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{BINOL})]_2$ y $[\text{Hf}(\text{O}^i\text{Bu})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{BINOL})]_2$, quedaba por determinar de qué modo se encontraban unidos los átomos de Zr. Se pueden plantear dos posibilidades: la unión se produce a través de puentes alcóxido o bien la unión se produce a través de puentes arilóxido, o dicho de otra manera, son los *terc*-butóxidos, más básicos pero también más voluminosos, los que actúan de ligando puente entre los átomos de Zr o son los naftolatos los que desempeñan dicha función.

A la vista de las estructuras en fase sólida de los dímeros $\text{Ti}(\text{IV})$ -BINOL,^{124a,126,127} deberían ser los naftolatos los ligandos que actúan como puente entre los dos iones metálicos, a pesar de la mayor basicidad de los iones *terc*-butóxido, debido probablemente a la mayor demanda estérica de estos últimos (Estructura I, Figura 80).

Sin embargo Kobayashi¹²⁹ sugiere una estructura diferente para el complejo generado *in situ* a partir de $\text{Zr}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ -PrOH (1 eq.), (*R*)-3,3'- I_2 -BINOL (1 eq.) y H_2O (1

eq.) en tolueno- d_8 . En esta segunda estructura los naftolatos actúan como ligandos bidentados mientras que los *tert*-butóxidos están actuando como ligandos puente entre los dos átomos de Zr (Estructura II, Figura 80).

A la vista de estas dos posibilidades llevamos a cabo la optimización de la geometría molecular de las estructuras diméricas I y II, considerando para ambas una simetría C_2 .

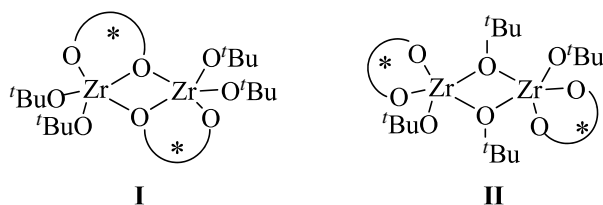


Figura 80

La evaluación de la estructura electrónica y de su energía en el proceso de optimización se llevó a cabo mediante cálculos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) usando el funcional híbrido B3LYP. Los orbitales atómicos de los átomos no metálicos fueron construidos mediante un conjunto de funciones de base de calidad doble- ζ . En el caso de los átomos de zirconio y bromo se usó la base de funciones LANL2DZ para describir los orbitales de los electrones de valencia y se usaron las correspondientes funciones pseudopotenciales para describir los electrones de capas internas. Para el resto de los átomos usamos la base de funciones propuesta por Ahlrichs. Los resultados de los cálculos teóricos indican que la estructura I es de menor energía que la estructura II y que la diferencia de energía entre ambas es de 22,6 Kcal/mol. En la Figura 81 se puede observar la representación tridimensional de la estructura I.

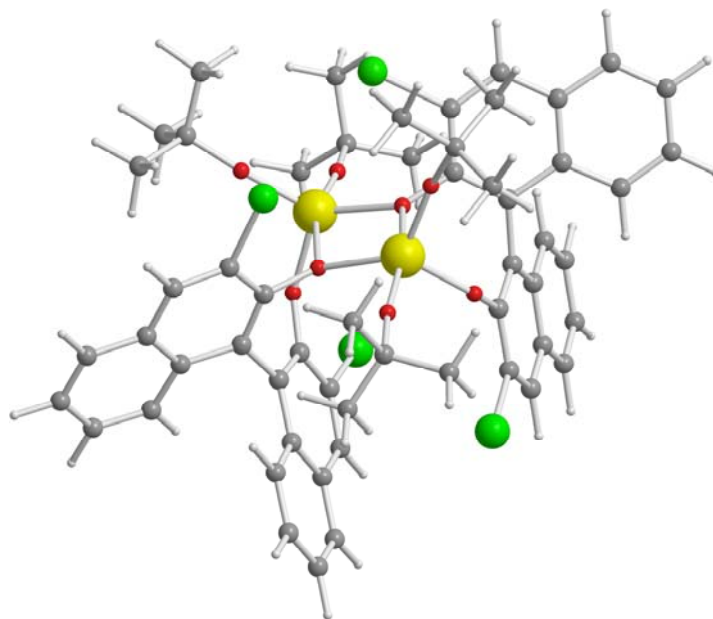


Figura 81

La estructura de menor energía **I**, representada en la Figura 81, corresponde a un dímero con simetría C_2 , en el cual los naftolatos actúan como puente entre los átomos de Zr y los cuatro grupos *terc*-butóxido actúan como ligandos terminales. Los átomos de Zr se encuentran formando parte de un ciclo de cuatro miembros $[Zr_2(\mu\text{-BINOL})_2]$ y poseen un entorno de coordinación de bipirámide trigonal ligeramente distorsionado, con un naftolato puente y un *terc*-BuO ocupando las posiciones axiales de la bipirámide mientras que un naftolato terminal, un *terc*-BuO y otro naftolato puente ocupan las posiciones ecuatoriales. Esta estructura es similar a la de los dimeros $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Me}_2\text{BINOL})]_2$ y $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Bu})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{BINOL})]_2$ en estado sólido publicadas por Heppert y Novak respectivamente.

Por otra parte, esta estructura está de acuerdo con los resultados obtenidos en los experimentos NOE que se muestran a continuación (Figura 82). Cuando se irradian los protones de los grupos *terc*-butóxido se observa NOE positivo con los hidrógenos H4 (δ 8,25 ppm) de uno de los anillos de naftaleno y con los hidrógenos H8' (δ 6,86 ppm) del otro anillo de naftaleno de la misma unidad de BINOL (Figura 82). Efectivamente, en la Figura 83 se puede observar que un *terc*-butóxido está cerca del protón H4 de un anillo de naftaleno y también del protón H8' del otro anillo de naftaleno, de la misma unidad de BINOL.

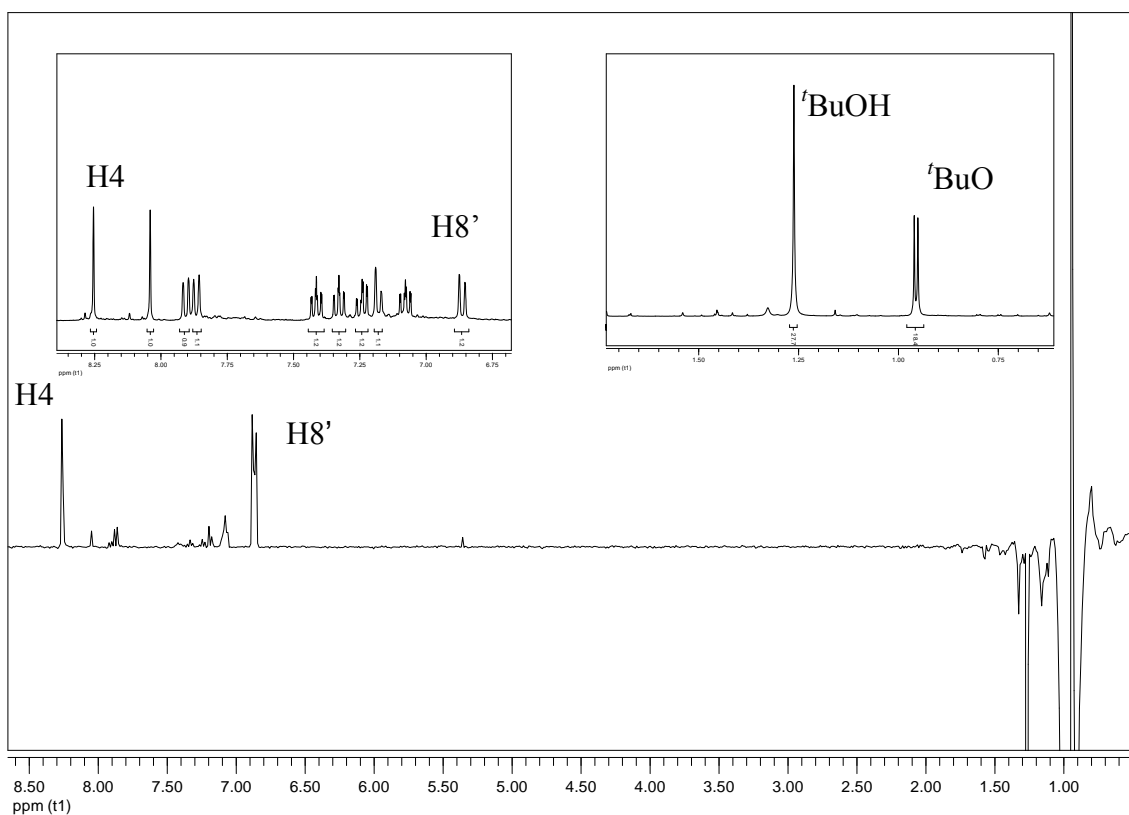


Figura 82. Experimento NOE del complejo $[\text{Zr}(\text{O}^i\text{Bu})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{BINOL})]_2$.

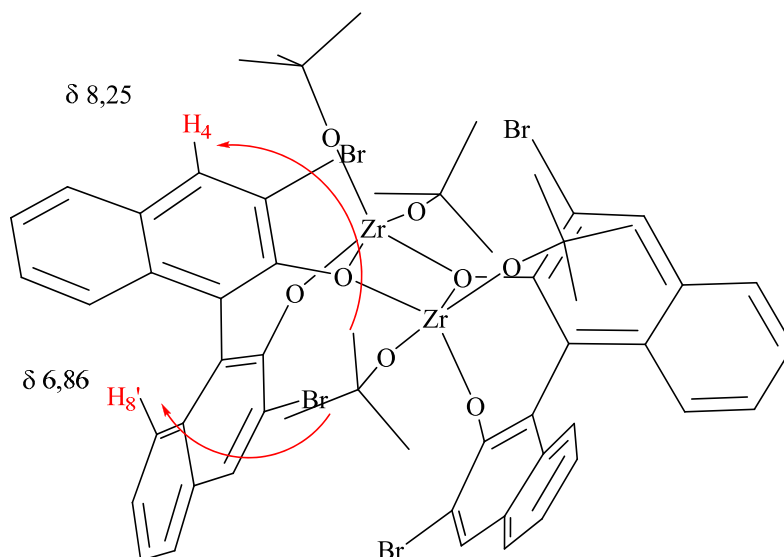
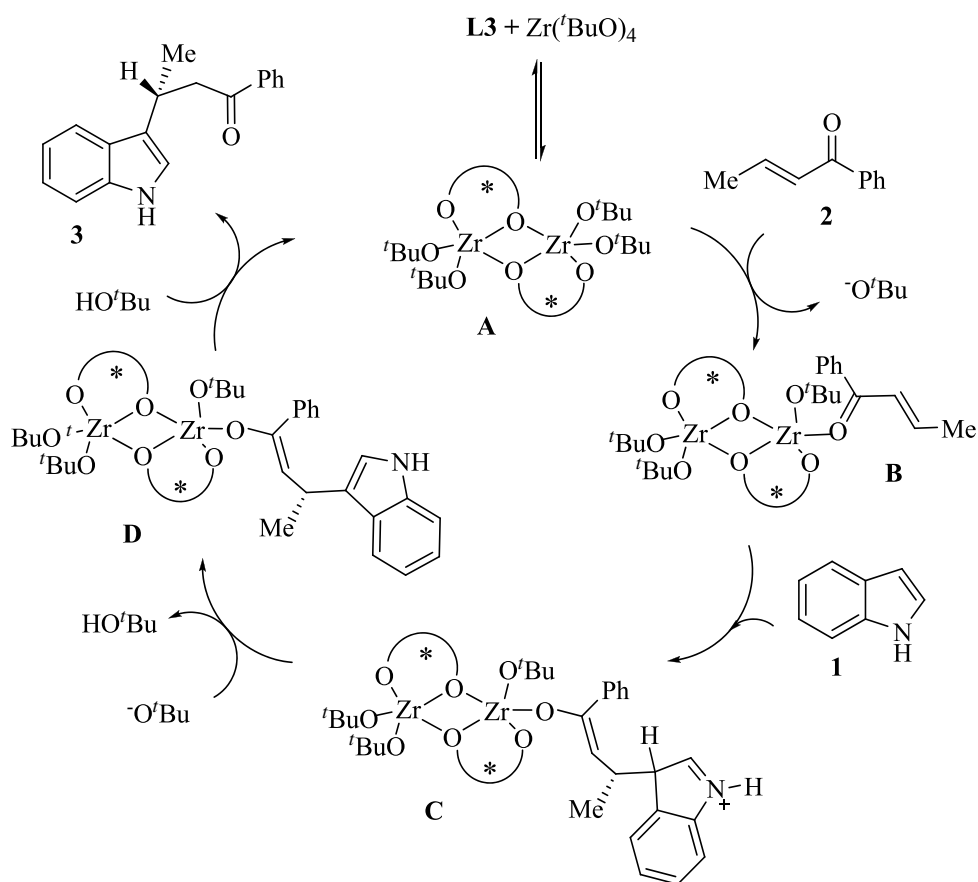


Figura 83

e) Propuesta mecanística para la reacción de alquilación de F-C de indol con cetonas sencillas α , β -insaturadas.

El ciclo catalítico propuesto para la reacción de alquilación de F-C del indol **1** con la enona **2** se muestra en el Esquema 54. En primer lugar, a partir del ligando **L3** y $Zr(O^tBu)_4$ en CH_2Cl_2 se genera el complejo metálico con la estructura dímica **I (A)**. A continuación la enona **2** se coordina a un átomo de Zr del complejo desplazando uno de los grupos *tert*-butóxido situados en disposición axial.^a El complejo sustrato-catalizador (**B**) así obtenido experimenta el ataque nucleofílico del indol dando lugar al intermedio catiónico (**C**). Este intermedio experimenta una desprotonación, con lo que se regenera la aromaticidad del indol dando (**D**), y a continuación se produce el intercambio del enolato quiral por un alcóxido dando lugar al producto de alquilación de Friedel-Crafts **3** y regenerando el catalizador.

^a Dado que el entorno de coordinación de los iones de Zr en el complejo es pentacoordinado, el Zr podría admitir una sexta coordinación con el grupo carbonilo de la enona. Sin embargo, la gran congestión estérica observada cuando se construye el modelo tridimensional del complejo parece apoyar la pentacoordinación alrededor del Zr.



Esquema 54. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de alquilación de Friedel-Crafts del indol **1** con la enona **2**.

Para explicar la estereoquímica observada en la reacción de alquilación del indol **1** con la enona **2** se propone el modelo de estado de transición que se muestra en la Figura 84. En dicho modelo la enona reemplaza a uno de los grupos *terc*-butóxido coordinados al Zr en posición axial. En el complejo resultante la enona adopta una disposición tal que permite una interacción π - π entre el anillo bencénico de la enona y uno de los naftilos de una unidad de BINOL, quedando el grupo metilo de la enona alejado de los átomos de Br de la segunda unidad de BINOL. De este modo la cara *Re* del doble enlace es la que queda expuesta para el ataque del nucleófilo, mientras que la cara *Si* está protegida por un grupo naftilo de la primera unidad de BINOL.

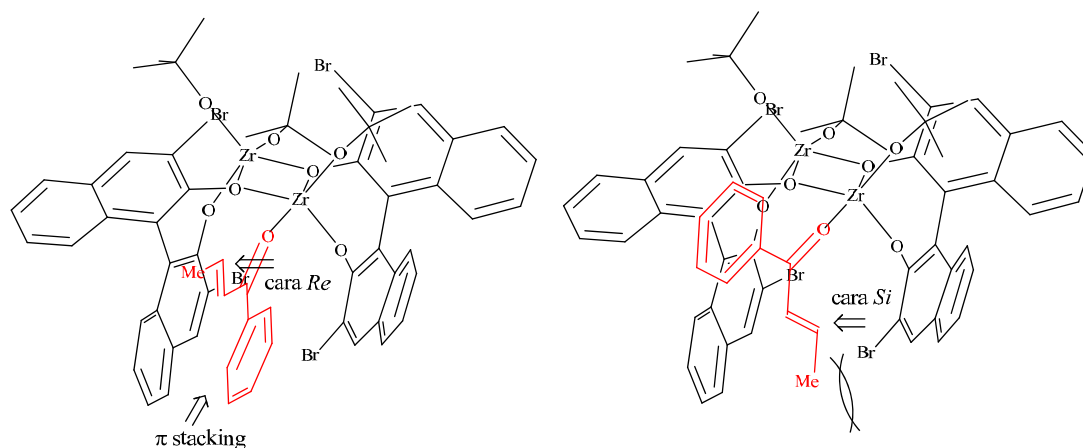


Figura 84. Modelo propuesto para la interacción enona-catalizador.

Por otra parte, para explicar la falta de enantioselectividad observada en la reacción de alquilación del *N*-metilindol, pensamos que necesariamente debe establecerse un enlace por puente de hidrógeno entre el N-H del indol y uno de los átomos de oxígeno coordinantes de la segunda unidad de BINOL (véase Figura 85). Por tanto en este sistema catalítico el dímero de zirconio ejerce una doble función, por una parte se coordina a la enona aumentando la electrofilia de la misma y facilitando el ataque del indol, utilizando para ello una de las dos unidades de binaftilo y por otra establece un enlace por puente de hidrógeno entre el N-H del nucleófilo con uno de los átomos de oxígeno de la segunda unidad de BINOL.

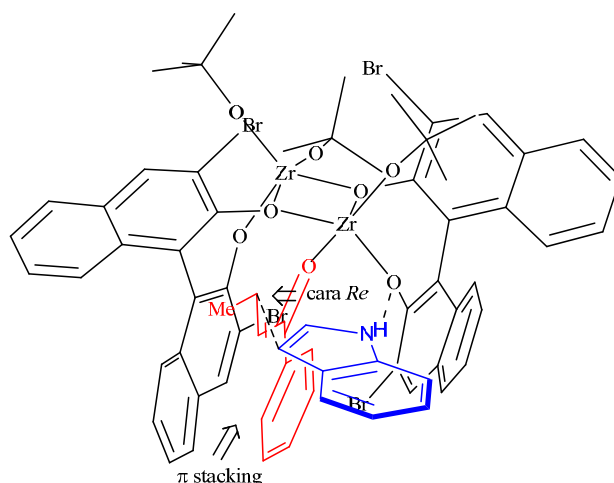


Figura 85. Modelo propuesto para la interacción del indol **4a** con el complejo enona **2a**-catalizador.

4.1.1.3. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de pirroles con cetonas α,β -insaturadas

4.1.1.3.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L5

Después de haber demostrado la eficacia del sistema catalítico $Zr(O^tBu)_4$ -(*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL en la reacción de alquilación de indoles con cetonas α,β -insaturadas, se decidió estudiar su aplicabilidad en reacciones de alquilación de pirroles con las mismas cetonas α,β -insaturadas.

Para el proceso de optimización se eligió la reacción entre el pirrol **4a** y la enona **2a** para dar el aducto **5aa** (Tabla 11). Teniendo en cuenta que los mejores resultados en la alquilación de indoles se obtenían utilizando como catalizador el complejo $Zr(O^tBu)_4$ -(*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL generado *in situ* a partir $Zr(O^tBu)_4$ (20% molar), BINOL (20% molar) en CH_2Cl_2 como disolvente a temperatura ambiente, se decidió evaluar de nuevo todos los ligandos en dichas condiciones.

Como puede verse en la Tabla 11, el ligando (*R*)-3,3'-dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil-2,2'-diol (**L5**) es el que proporciona los mejores resultados tanto desde el punto de vista del rendimiento (84%) como de la enantioselectividad (83%). Es interesante destacar que para evitar una segunda reacción de alquilación del pirrol en la posición C-5, es necesario utilizar un gran exceso del mismo (10 eq.). La disminución de la temperatura de reacción no proporcionó ninguna mejora en los resultados.

Tabla 11. Evaluación de los ligandos en la reacción entre **4** y **2a**.^a

C1=CN=C=C1 + CC=CC(=O)c1ccccc1 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{L, Zr(O}^t\text{Bu)}_4}$ CC(C(=O)c1ccccc1)C1=CN=C=C1

4a **2a** **5aa**

L1 **L2** **L3** **L4** **L5**

	Disolvente	T (°C)	tiempo (h)	Eq. 4a	Ligando	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	ta	0,5	1,2	L1	18	49
2	CH ₂ Cl ₂	ta	1	5	L1	35	49
3	CH ₂ Cl ₂	ta	1	5	L2	44	24
4	CH ₂ Cl ₂	10	1	10	L1	41	24
5	CH ₂ Cl ₂	10	1	10	L3	93	11
6	CH ₂ Cl ₂	ta	8	10	L4	46	48
7	CH ₂ Cl ₂	ta	4	10	L5	84	83

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando CH₂Cl₂ (1,6 mL), **L** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), y enona **2a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralpack AD-H.

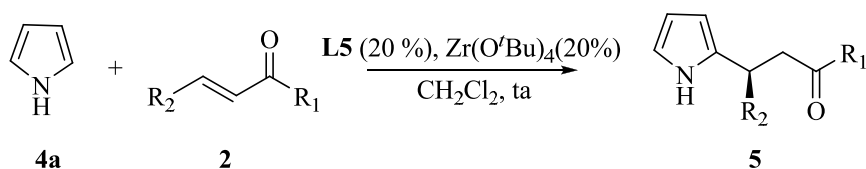
4.1.1.3.2. Alcance y limitaciones de la reacción.

Un vez se constató que el complejo preparado *in situ* a partir de Zr(O^tBu)₄ y del ligando (*R*)-3,3'-dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil-2,2'-diol (**L5**) en diclorometano a temperatura ambiente, fue el mejor catalizador en la reacción de alquilación de Friedel-Crafts entre el pirrol **4a** y la enona **2a**, se procedió a evaluar la actividad del mismo con otras cetonas α,β-insaturadas. Los resultados se recogen en la Tabla 12.

En este sistema catalítico los valores de excesos enantioméricos son muy variables, dependiendo, de las características estructurales y electrónicas del electrófilo. El tamaño del grupo R₂ (Me, Et, Ph) (entradas 1-3) afecta notablemente al rendimiento y al exceso enantiomérico; en el caso de la chalcona (entrada 3) en donde R₁ = R₂ = Ph el rendimiento disminuye hasta el 31% y el exceso enantiomérico al 22%. Es decir, el

aumento del tamaño del grupo situado en posición β al carbonilo de cetona disminuye drásticamente la enantioselectividad.

Tabla 12. Reacción entre el pirrol (**4a**) con diversas enonas (**2a-n**)^a.



	2	R₁	R₂	tiempo (h)	5	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	2a	Ph	Me	4	5aa	84	83
2	2b	Ph	Et	2	5ab	76	61
3	2c	Ph	Ph	6,5	5ad	31	22
4	2e	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	1	5ae	97	96
5	2f	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	Me	1	5af	80	76
6	2g	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	1	5ag	89	99
7	2i	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Me	2	5ai	76	57
8	2j	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	0,75	5aj	95 (60) ^d	65 (96) ^d
9	2k	2-naftilo	Me	1,5	5ak	78	60
10	2l	2-tienilo	Me	0,75	5al	96	98
11	2m	2-furilo	Me	0,75	5am	72	59
12	2n	<i>p</i> -EtC ₆ H ₄	Me	0,75	5an	85	91
13	2o	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	0,75	5ao	77	80

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando CH₂Cl₂ (1,6 mL), **L5** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), pirrol **4a** (1,25 mmol) y enona **2** (0,125 mmol).

^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

^dEntre paréntesis, rendimiento y exceso enantiomérico después de la recristalización.

En lo que se refiere a los sustituyentes del anillo aromático unido al grupo carbonilo (R₁), se observa que la presencia de grupos electrón-donantes en la posición *para* al grupo carbonilo (entradas 4, 6 y 12), provocan un claro aumento de la enantioselectividad, mientras que si los sustituyentes en *para* son grupos electrón-aceptores (entradas 7-8) producen un marcado descenso de la enantioselectividad.

Cuando se sustituye en la enona el grupo arilo (R_1) por otro más voluminoso, como el 2-naftilo (entrada 9) se produce también una disminución de la enantioselectividad. En el caso de enonas heteroaromáticas (entradas 10 y 11), los resultados son dispares. Si la alquilación del pirrol se efectúa con (*E*)-1-(2-tiofenil)but-2-en-1-ona (**2l**), el aducto correspondiente se obtiene con excelente rendimiento y enantioselectividad, pero si se utiliza (*E*)-1-(2-furanil)but-2-en-1-ona (**2m**) como electrófilo la enantioselectividad disminuye considerablemente; probablemente debido a la capacidad del oxígeno del heterociclo para coordinarse al centro metálico, interfiriendo en el modo de coordinación normal del electrófilo a la especie catalítica activa.

Una vez estudiada el alcance y limitaciones de la reacción con diversos electrófilos se estudió la aplicabilidad de la misma a diferentes pirroles. Para ello se alquilan diferentes pirroles con la enona base **2a** en las condiciones optimizadas de reacción. Los resultados se recogen en la Tabla 13.

Tabla 13. Reacción entre la enona (**2a**) y diversos pirroles (**4a-c**).^a

	4	R₁	R₂	tiempo (h)	5	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	4a	H	H	4	5aa	84	83
2	4b	Me	H	42	5ba	10	4
3	4c	H	Et	5	5ca	67	44

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando CH₂Cl₂ (1,6 mL), **L5** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), pirrol **4** (1,25 mmol) y enona **2a** (0,125 mmol).
^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

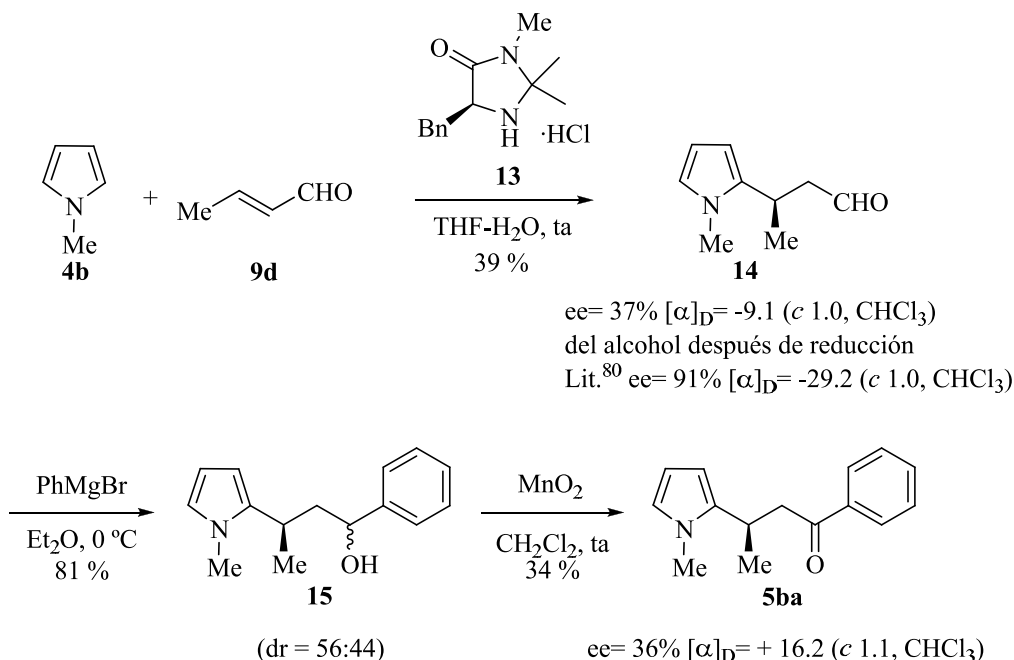
Lo más destacable de este estudio es, sin lugar a dudas, el gran descenso de reactividad, de rendimiento y de enantioselectividad observados cuando se utiliza el pirrol alquilado en el átomo de N (entrada 2). Este hecho pone de nuevo de manifiesto que la presencia del enlace N-H del pirrol es esencial para establecer, probablemente, un puente de hidrógeno con los átomos de oxígeno coordinantes del BINOL, lo que sugiere que el catalizador además de activar a la enona, también coordina al pirrol, tal y como ya hemos comentado anteriormente en las reacciones de alquilación de F-C de varios indoles diferentemente sustituidos. Cuando el sustituyente ocupa la posición C-2 del

pirrol se produce también una disminución del rendimiento y de la enantioselectividad (entrada 3), pero mucho más moderados; este hecho también estaría de acuerdo con la hipótesis anterior, es decir, el impedimento estérico originado por el grupo etilo en la posición C-2, posiblemente impida un acercamiento correcto del pirrol hacia la especie activa.

4.1.1.3.3. Determinación de la estereoquímica absoluta

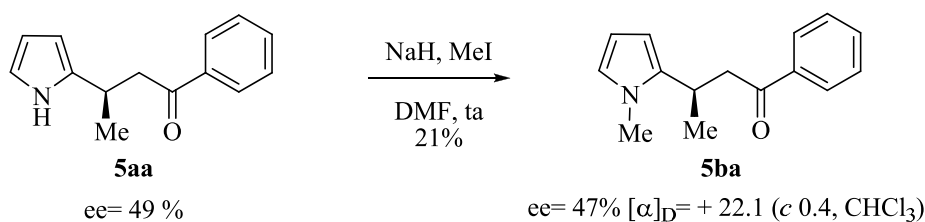
Las estructuras de todos los productos resultantes de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts de pirroles con cetonas α,β -insaturadas fueron determinadas adecuadamente mediante las técnicas usuales en síntesis orgánica (EM, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN). La enantioselectividad de todas las reacciones se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía de gases, utilizando columnas quirales.

La configuración del estereocentro formado en los productos de alquilación de Friedel-Crafts se asignó mediante correlación química siguiendo la metodología utilizada por Bandini para el caso de indoles (Esquema 55).⁹⁶ A partir del *N*-metilpirrol (**4b**) y el crotonaldehído (**9d**) se preparó el (*R*)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)butanal (**14**) siguiendo el método descrito por MacMillan⁸⁰ en el que se utiliza hidrocloreuro de imidazolidinio (**13a**) como organocatalizador. La adición de PhMgBr al compuesto **14** a 0 °C dio lugar a una mezcla de alcoholes diastereoisoméricos **15** (dr= 56:44). Esta mezcla se oxidó con MnO₂ para dar el compuesto (*R*)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-fenilbutan-1-ona (**5ba**) (36% ee [α]_D²⁵ = +16.2)



Esquema 55

Por otra parte, se metiló el compuesto **5aa** por tratamiento con NaH/MeI en DMF en presencia del ioduro de tetrabutilamonio y se obtuvo el compuesto **5ba** (47% de ee $[\alpha]_D^{25}=+22.1$) (Esquema 56). Mediante este procedimiento se obtuvo un compuesto con las mismas propiedades espectroscópicas que el compuesto sintetizado según la metodología de MacMillan. La comparación de los valores de rotación óptica y de los tiempos de retención en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando la columna Chiracel AD-H permitió establecer que la configuración absoluta del producto **5aa** es *R*.



Esquema 56

Así mismo se pudieron obtener cristales del producto de Friedel-Crafts **5aj** adecuados para el análisis mediante difracción de Rayos X (parámetro de Flack=0.01(2)), obteniéndose que la configuración absoluta del estereocentro es *R*, como se muestra en la Figura 86. La asignación de la configuración de los restantes productos obtenidos por alquilación del pirrol se ha hecho, como es habitual, admitiendo el mismo mecanismo de reacción para todos los sustratos.

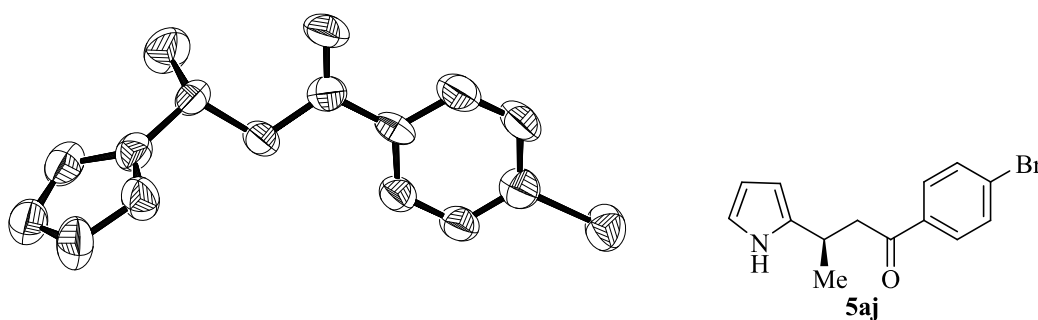


Figura 86. Estructura del compuesto **5aj** elucidada por difracción de Rayos X.

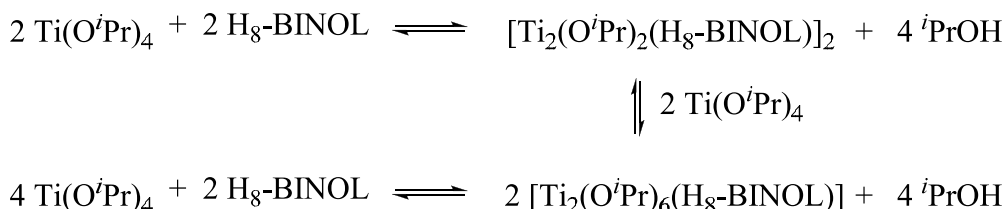
4.1.1.3.4. Determinación estructural de la especie catalítica activa. Aspectos mecanísticos

En los últimos años se han utilizado derivados hidrogenados del BINOL, tales como H₈-BINOL y H₄-BINOL para catalizar reacciones asimétricas en las que los BINOLes habituales no daban buenos resultados. Algunos ejemplos de reacciones asimétricas catalizadas por estos H₈- o H₄-BINOLes incluyen la apertura nucleofílica de

epóxidos catalizadas por (H₈-BINOLato)₂GaNa, la oxidación de sulfuros catalizada por 3,3'-dinitro-H₈-BINOLatos de titanio, la metátesis asimétrica de olefinas catalizada por 3,3'-dialquil-H₈-BINOLatos de molibdeno y las reacciones de hetero-Diels-Alder y alquilación de aldehídos catalizadas por H₈-BINOLatos de titanio entre otras.¹³⁰

En la mayoría de las ocasiones la mayor enantioselectividad lograda con este tipo de ligandos se ha atribuido a su mayor demanda estérica como consecuencia de un mayor ángulo diedro entre los anillos de naftilo.

Walsh y col.¹³⁰ han estudiado las estructuras en estado sólido y en disolución (¹H RMN) de H₈-BINOLatos de titanio y las han comparado con las de los correspondientes BINOLatos de titanio, concluyendo que ambas clases de complejos presentan características estructurales similares. Sin embargo los ángulos diedros entre los anillos aromáticos son superiores en los complejos formados a partir de H₈-BINOLes. Estos autores también observan que los complejos derivados de H₈-BINOL se encuentran formando parte de equilibrios complejos que implican especies diméricas y dinucleares. Así, cuando el H₈-BINOLato de titanio se prepara utilizando cantidades estequiométricas de ligando y de alcóxido, la especie dimérica H₈-BINOLato parece la más estable y se forma con preferencia a la especie dinuclear, que contiene dos átomos de titanio y un único ligando H₈-BINOL. Sin embargo, cuando el H₈-BINOLato de titanio se prepara con un exceso de alcóxido se obtiene como especie mayoritaria la dinuclear, la cual se encuentra en equilibrio con la especie dimérica y el alcóxido de titanio libre (Esquema 57).



Esquema 57

a) Estudio de RMN de ¹H a temperatura ambiente de los complejos generados *in situ*

Los complejos metálicos se generaron *in situ* a partir de cantidades equimolares del ligando (*R*)-3,3'-dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil-2,2'-diol (**L5**) y Zr(O^{*i*}Bu)₄ en CD₂Cl₂ a temperatura ambiente. Dada la complejidad de la zona alifática del espectro analizamos únicamente la zona aromática, que proporciona suficiente información. En el espectro de la Figura 87 (b) hay que señalar, en primer lugar, la ausencia del singulete a δ 5,16 ppm correspondiente a los protones hidroxílicos de **L5**, como consecuencia de la desprotonación de los mismos por el alcóxido de zirconio. El espectro contiene además dos singuletes a δ 7,24 ppm y δ 7,08 ppm en relación 1:1, debidas a los hidrógenos de los anillos de H₈-binaftilo, indicativas de que la simetría C₂

del ligando se ha perdido y que, en principio, atribuimos a la formación de un complejo con estructura dímica (Esquema 58). Junto a estas señales aparece otro singulete a δ 7,18 ppm de menor intensidad y que, a la vista de los antecedentes bibliográficos para los complejos de titanio, podría corresponder bien a una especie monomérica $[\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{-H}_8\text{BINOL})]$ o bien a una especie dinuclear $[\text{Zr}_2(\text{O}^t\text{Bu})_6((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{-H}_8\text{BINOL})]$, en equilibrio con el dímero $[\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{-H}_8\text{BINOL})]_2$ (Esquema 58).

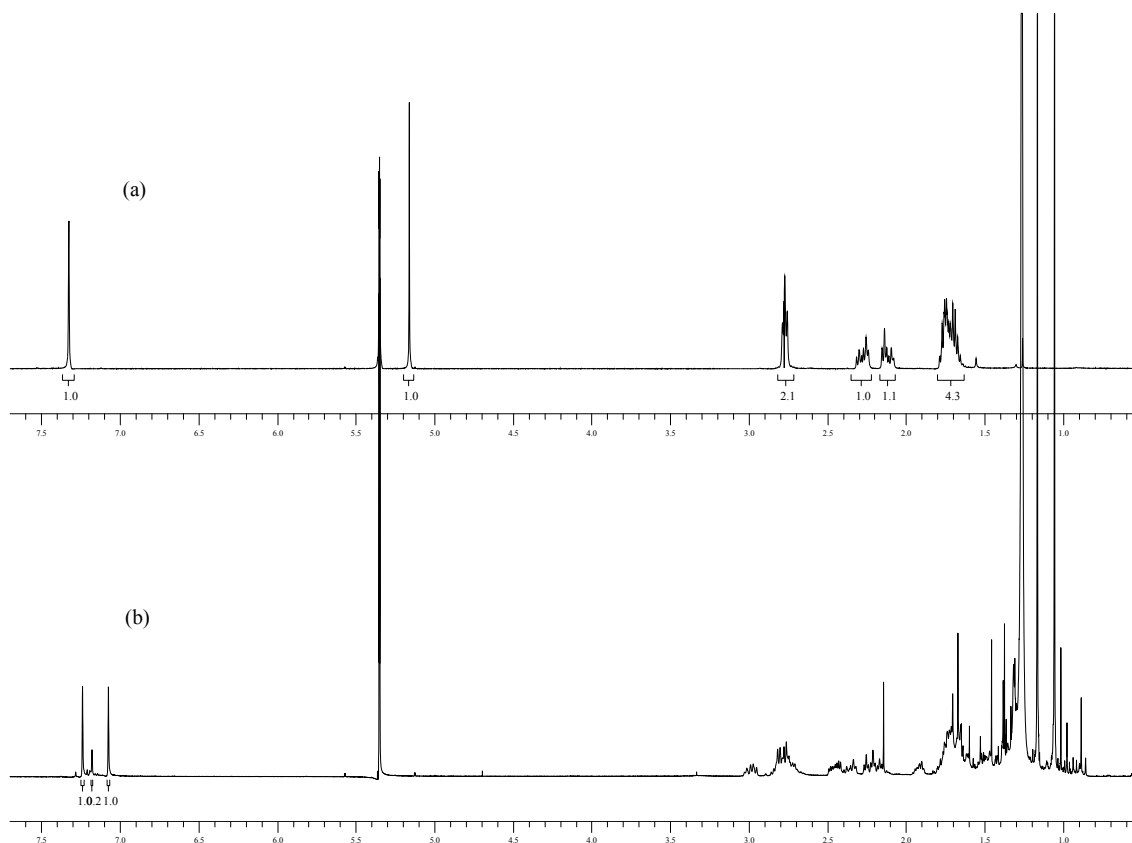
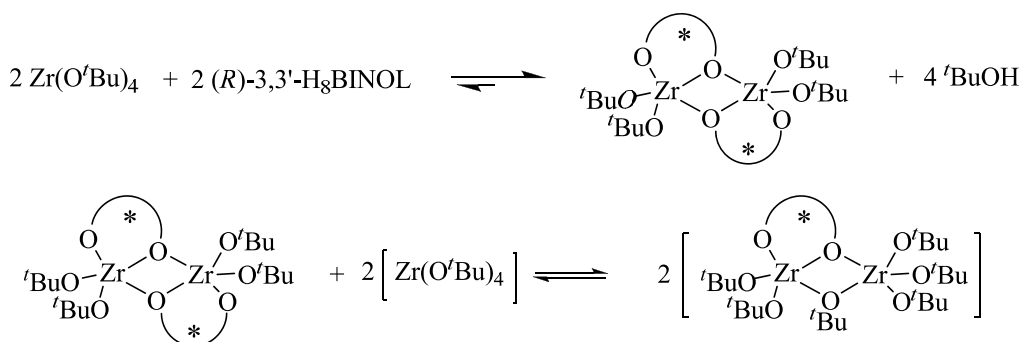


Figura 87. Espectro de RMN de ¹H en CD₂Cl₂ a temperatura ambiente de: (a) (R)-3,3'-dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil-2,2'-diol (L5). (b) Zr(O^tBu)₄-(R)-3,3'-dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil-2,2'-diol (L5).



Esquema 58

También se registraron los espectros de RMN de ^1H de los complejos preparados a partir de distintas proporciones de ligando **L5** y de alcóxido $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$. Se utilizaron proporciones 1:2, 1:6, y 1:20. Los espectros correspondientes se muestran en la Figura 88 (a), (b), (c) y (d). Estos espectros ponen de manifiesto que a medida que aumenta el número de equivalentes del alcóxido, la señal a δ 7,18 ppm aumenta a expensas de los singuletes a δ 7,24 y 7,08 ppm, lo que parece corroborar que los dos singuletes de igual intensidad corresponden a una especie dimérica, $[\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)\text{-Br}_2\text{-H}_8\text{-BINOL})]_2$ y que la señal que aparece a δ 7,18 ppm podría corresponder a la especie dinuclear, $[\text{Zr}_2(\text{O}^t\text{Bu})_6((R)\text{-3,3}'\text{-Br}_2\text{-H}_8\text{BINOL})]$.^{126,130}

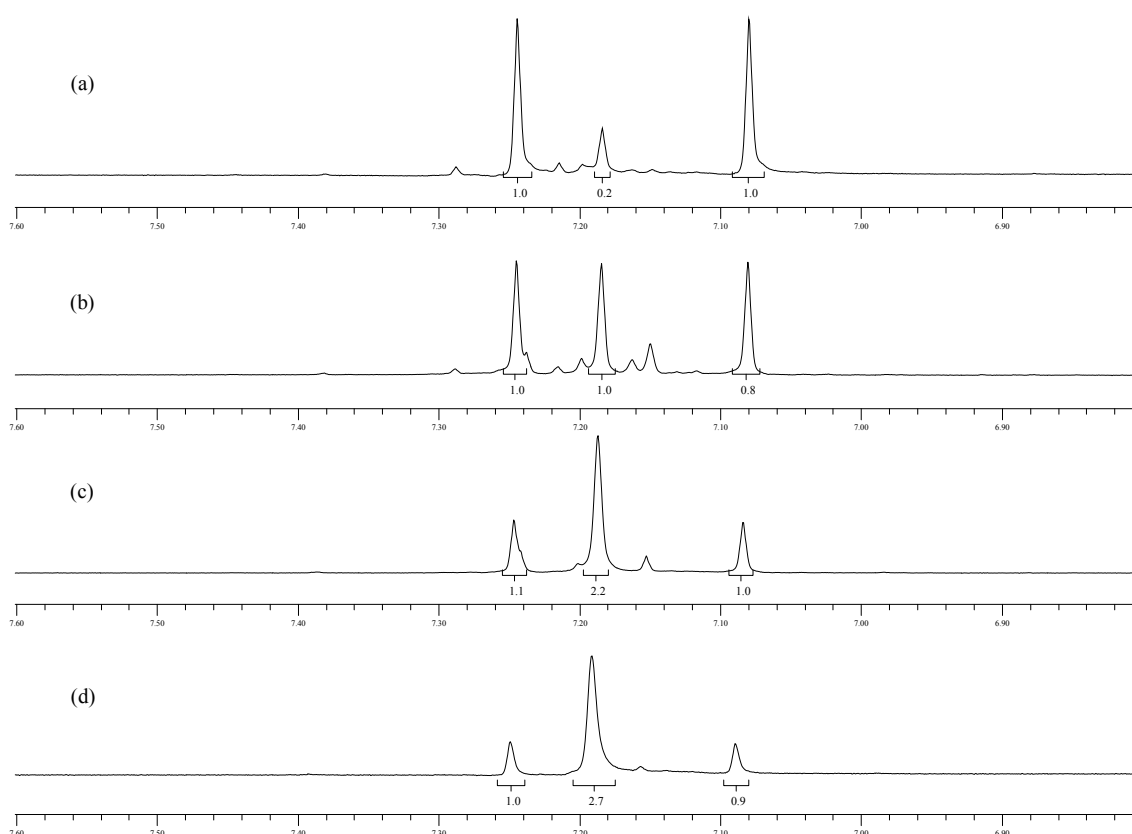


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H en CD_2Cl_2 a temperatura ambiente de $(R)\text{-3,3}'\text{-Br}_2\text{-H}_8\text{-BINOL}$ (**L5**) + $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ en las siguientes proporciones molares: (a) 1:1, (b) 1:2, (c) 1:6, (d) 1:20.

A la vista del equilibrio existente entre los diferentes complejos llevamos a cabo la reacción de alquilación del pirrol **4a** con la enona **2a**, preparando el catalizador a partir del ligando $(R)\text{-3,3}'\text{-Br}_2\text{-H}_8\text{-BINOL}$ (**L5**) y el alcóxido $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ en relación molar 1:6. En estas condiciones, en las que el complejo mayoritario debe ser el dinuclear, se obtuvo el producto de alquilación esperado con un rendimiento similar al obtenido al preparar el catalizador con cantidades equimolares de **L5** y $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$. Sin embargo el producto obtenido fue una mezcla racémica, lo que nos permitió concluir que el complejo responsable de la reacción catalítica enantioselectiva debe ser el

dímero, y no el complejo dinuclear. Así pues, teniendo en cuenta los espectros de RMN de ^1H y los antecedentes bibliográficos anteriormente referidos para los complejos de titanio, se propone para el complejo responsable de la enantiodiferenciación la estructura que se muestra en la Figura 89.

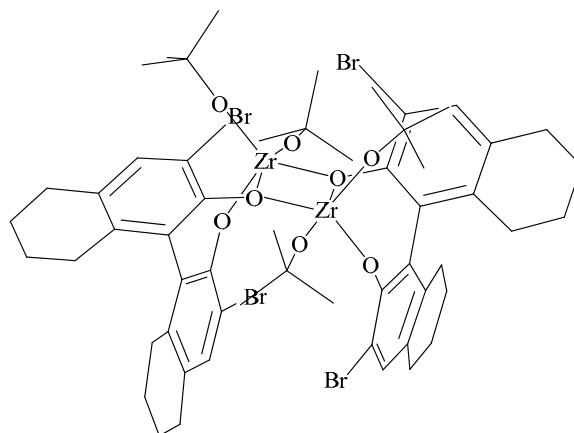


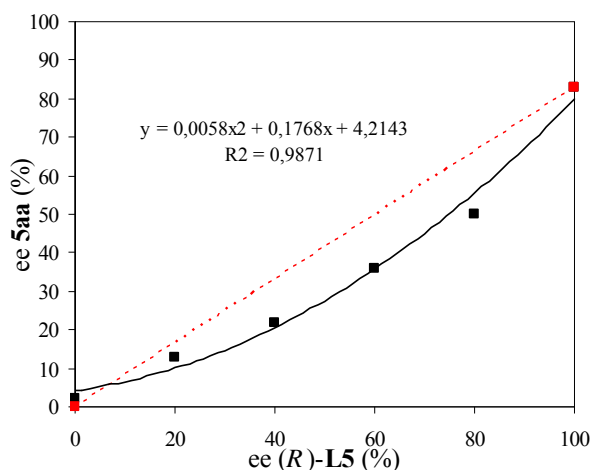
Figura 89. $[\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{-H}_8\text{-BINOL})_2]$

b) Estudio de efectos no lineales (NLE)

Con objeto de comprobar si la estructura dimérica determinada por RMN era la responsable de la actividad catalítica del sistema, examinamos la relación existente entre la composición enantiomérica del ligando **L5** y del producto de alquilación del pirrol **4a** con la enona **2a** (Tabla 14). Para ello se preparó el catalizador quiral a partir de $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ y de 3,3'- $\text{Br}_2\text{-H}_8\text{-BINOLes}$ (**L5**) con diferentes excesos enantioméricos. La gráfica muestra una correlación no lineal negativa entre el ee del producto **5aa** y el ee del ligando **L5**. Este resultado sugiere que en disolución deben coexistir los tres complejos dimeros (*R,R*)-**L5**, (*S,S*)-**L5** y (*R,S*)-**L5**, de los cuales el dímero heteroquiral debe ser más reactivo que los homoquirales.

Tabla 14. Estudio de los efectos no lineales.

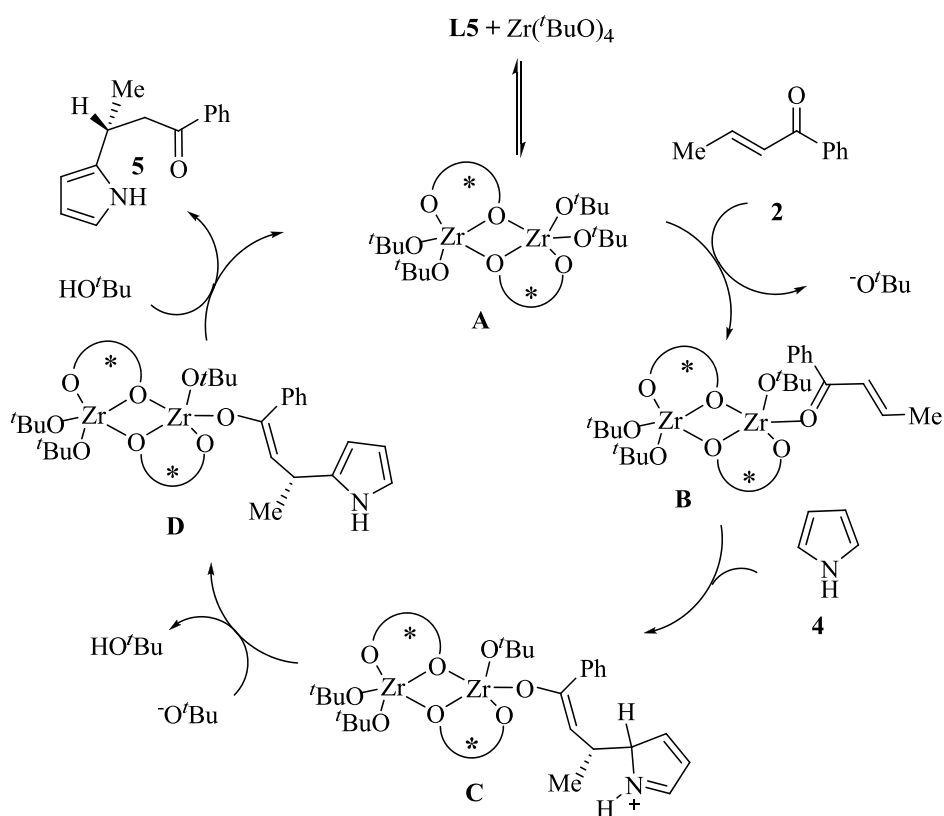
	Ligando	ee Lig. (%)	ee 5aa
1	L5	0	2
2	L5	20	13
3	L5	40	22
4	L5	60	36
5	L5	80	50
6	L5	100	83



El hecho de que el sistema $Zr(O^tBu_4)$ - 3,3'-Br₂-H₈-BINOL (**L5**) presente efectos no lineales apoya la hipótesis formulada a partir de los resultados obtenidos de los experimentos de RMN, y que nos habían llevado a la conclusión de que la especie activa del sistema catalítico es de naturaleza dimerica y no monomérica o dinuclear.

c) Propuesta mecanística para la reacción de alquilación de F-C de pirrol con cetonas sencillas α,β -insaturadas

En primer lugar la enona **2a** se coordina al complejo metálico con la estructura dimerica **A** desplazando uno de los grupos *tert*-butóxido situados en disposición axial.^b El complejo sustrato-catalizador **B** así obtenido experimenta el ataque nucleofílico del pirrol dando lugar al intermedio catiónico **C**. Este intermedio experimenta una desprotonación, con lo que se regenera la aromaticidad del pirrol, dando **D**. A continuación se produce el intercambio del enolato quiral por un alcóxido dando lugar al producto de alquilación de Friedel-Crafts **5** y regenerando el catalizador.



Esquema 59. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de alquilación de Friedel-Crafts del pirrol **4** con la enona **2**.

^b Dado que el entorno de coordinación de los iones de Zr en el complejo es pentacoordinado, el Zr podría admitir una sexta coordinación con el grupo carbonilo de la enona. Sin embargo, la gran congestión estérica observada cuando se construye el modelo tridimensional del complejo parece apoyar la pentacoordinación alrededor del Zr.

Para explicar la estereoquímica observada en la reacción de alquilación del pirrol **4** con la enona **2** se propone el modelo de estado de transición que se muestra en la Figura 90. En dicho modelo la enona ha reemplazado a uno de los grupos *terc*-butóxido coordinados al Zr en posición axial. En el complejo resultante la enona adopta una disposición tal que permite una interacción π - π entre el anillo bencénico de la enona y uno de los naftilos parcialmente hidrogenado de una unidad de H₈-BINOL, quedando el grupo metilo y el doble enlace que lo soporta alejado de los átomos de Br de la segunda unidad de H₈-BINOL. Con este modo de coordinación, la cara *Re* del doble enlace es la que queda expuesta para el ataque del nucleófilo, mientras que la cara *Si* está protegida por el otro grupo naftilo parcialmente hidrogenado de la primera unidad de H₈-BINOL.

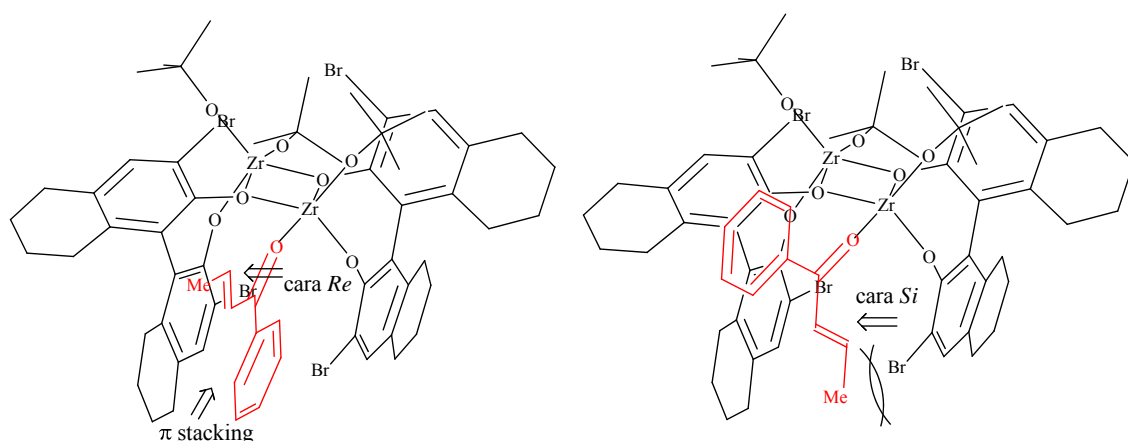


Figura 90. Modelo propuesto para la interacción enona-catalizador.

Por otra parte, para explicar la escasa enantioselectividad observada en la reacción de alquilación del *N*-metilpirrol, pensamos que necesariamente debe establecerse un enlace por puente de hidrógeno entre el N-H del pirrol y uno de los átomos de oxígeno coordinantes de la segunda unidad de H₈-BINOL (véase Figura 91), tal y como habíamos propuesto para el caso de la alquilación de F-C del indol. Por tanto en este sistema catalítico el dímero de Zr ejerce una doble función: por una parte activa a la enona mediante su coordinación al átomo de zirconio y por otra activa al pirrol, mediante la formación de un enlace por puente de hidrógeno.

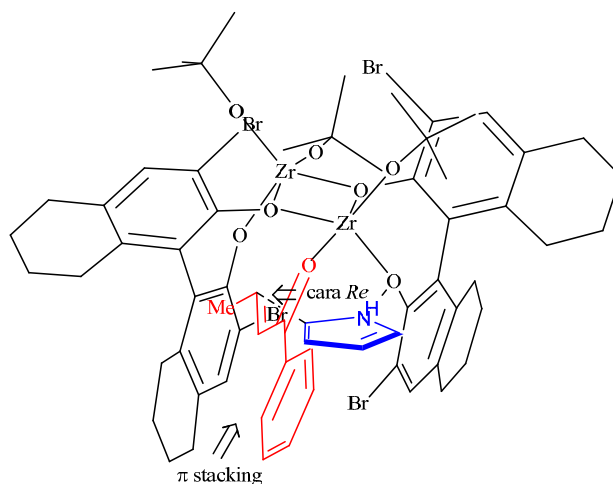


Figura 91. Modelo propuesto para la interacción del pirrol **4a** con el complejo enona **2a**-catalizador.

4.1.1.4. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de 4,7-dihidroindol con cetonas α,β -insaturadas

4.1.1.4.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L5

Después de comprobar que el sistema $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -BINOL es un catalizador eficiente para llevar a cabo reacciones de alquilación de indoles y pirroles con cetonas α,β -insaturadas, se pensó en utilizar este sistema catalítico en reacciones de alquilación de 4,7-dihidroindol con las mismas cetonas α,β -insaturadas preparadas anteriormente. El 4,7-dihidroindol se obtiene con facilidad a partir del indol por reducción de Birch con $\text{Na}/\text{NH}_3(\text{l})$. A partir del 4,7-dihidroindol es posible llevar a cabo la reacción de alquilación en la posición C-2 del anillo heterocíclico, ya que este compuesto tiene la reactividad propia del pirrol, y obtener 2-alkilindoles por posterior re-aromatización del sistema homocíclico con un oxidante suave como la *p*-benzoquinona.²¹⁻²²

Para llevar a cabo el proceso de optimización de las condiciones de reacción se eligió la reacción entre el 4,7-dihidroindol (**6**) y la enona (**2a**) (Tabla 12). Atendiendo a la experiencia adquirida en anteriores reacciones de alquilación se consideró adecuado iniciar la optimización utilizando cantidades equimolares de los alcóxidos de titanio o zirconio (20% molar) y de BINOL (20% molar) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente.

Cuando el sistema catalítico se preparó con $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ y el ligando **L1** (entrada 1) la reacción entre 4,7-dihidroindol (**6**) y la enona **2a**, transcurre en 0,7 h dando lugar a 2-(3-fenil-1-metil-3-propanona)-1-*H*-indol (**7a**) con buen rendimiento pero con un exceso enantiomérico moderado (59% ee).

La utilización del alcóxido de titanio proporcionó el aducto esperado con mayor rendimiento pero con una baja enantioselectividad (19% ee). Los ligandos **L2** y **L3** (entradas 3 y 4) con grupos electrón-aceptores en las posiciones 6,6' y 3,3',

respectivamente, conducen al aducto esperado con buen rendimiento pero muy baja enantioselectividad (14% y 8% ee, respectivamente). También se evaluaron los ligandos tetrahidrogenados **L4** y **L5**, el primero de ellos se utilizó conjuntamente con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ y con $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (entradas 5 y 6) dando en ambos casos buenos rendimientos pero enantioselectividades muy bajas (5 y 19% ee respectivamente). Finalmente **L5** utilizando conjuntamente con $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (entrada 7) proporcionó en 1 h el aducto esperado con buen rendimiento y enantioselectividad (71% ee).

Finalmente se ensayaron varios disolventes, coordinantes y no coordinantes, de mayor y menor polaridad, se redujo a la mitad la carga de catalizador y se disminuyó la temperatura a 0°C. Sin embargo todos estos cambios tuvieron efectos negativos sobre la actividad catalítica del sistema como puede observarse en las Tablas 15 y 16.

Tabla 15. Evaluación de diferentes sistemas catalíticos para la reacción entre **6** y **2a**.^a

Reaction scheme: **6** + **2a** $\xrightarrow[2) \text{ } p\text{-benzoquinona}]{1) \text{ Zr(IV) + BINOL}}$ **7a**

Ligands: **L1**, **L2**, **L3**, **L4**, **L5**

	Disolvente	T (°C)	t (h)	Metal (%)	Lig. (%)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	ta	0,7	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L1 (20)	74	59
2	CH ₂ Cl ₂	ta	2,5	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (20)	L1 (20)	85	19
3	CH ₂ Cl ₂	ta	0,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	81	14
4	CH ₂ Cl ₂	ta	0,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	80	8
5	CH ₂ Cl ₂	ta	2,5	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (20)	L4 (20)	93	2
6	CH ₂ Cl ₂	ta	0,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L4 (20)	71	19
7	CH ₂ Cl ₂	ta	1	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L5 (20)	79	71
8	CH ₂ Cl ₂	ta	4	Zr(O ^t Bu) ₄ (10)	L5 (10)	58	66
9	CH ₂ Cl ₂	0	4	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L5 (20)	51	72

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando CH₂Cl₂ (1,6 mL), 4,7-dihidroindol **6** (0,15 mmol) y enona **2a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H.

Tabla 16. Evaluación del disolvente en la reacción entre **6** y **2a**.^a

	Disolvente	Ligando	tiempo (h)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	L5	1	79	71
2	Tolueno	L5	1	82	57
3	THF	L5	0,75	30	29
4	ClCH ₂ CH ₂ Cl	L5	24	41	54
5	Éter	L5	1	64	39
6	CHCl ₃	L5	1	71	50

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando el disolvente indicado (1,6 mL), **L5** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), 4,7-dihidroindol **6** (0,15 mmol) y **2a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H.

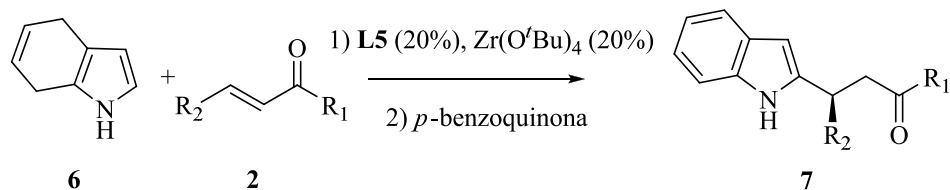
4.1.1.4.2. Alcance y limitaciones de la reacción

Una vez constatado que el complejo Zr(O^tBu)₄-(*R*)-3,3'-dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil-2,2'-diol (**L5**) en diclorometano a temperatura ambiente actúa como catalizador eficiente en la reacción de alquilación de Friedel-Crafts entre el 4,7-dihidroindol (**6**) y la enona (**2a**), se procedió a evaluar la actividad de este sistema catalítico con otras cetonas α,β -insaturadas (Tabla 17).

Todas las enonas (**2a-o**) conducen a los aductos esperados con rendimientos buenos, si bien los excesos enantioméricos son moderados. Las enonas con grupos electrón-donantes sobre el anillo aromático (R₁) unido al grupo carbonilo (entradas 3-5) dan reacciones más lentas que aquellas cuyos grupos fenilo tienen grupos electrón-aceptores (entradas 6-7). No obstante, transcurren con mayor enantioselectividad.

Al aumentar el requerimiento estérico del grupo aromático unido al grupo carbonilo (R₁) la enantioselectividad disminuye (entradas 8 y 11-12). Las enonas heteroaromáticas, **2l** y **2m** (entradas 9-10) también pueden utilizarse como sustratos para esta reacción, dando los correspondientes indoles 2-alquilados con buenos rendimientos y moderada enantioselectividad. Finalmente las enonas en las que R₁ es un grupo alifático (R₁= Me, R₂= Ph o R₁= Me, R₂= ⁱPr) reaccionan muy lentamente con 4,7-dihidroindol bajo las condiciones optimizadas de reacción.

Tabla 17. Reacción entre el 4,7-dihidroindol (**6**) y diversas enonas (**2a-o**).^a

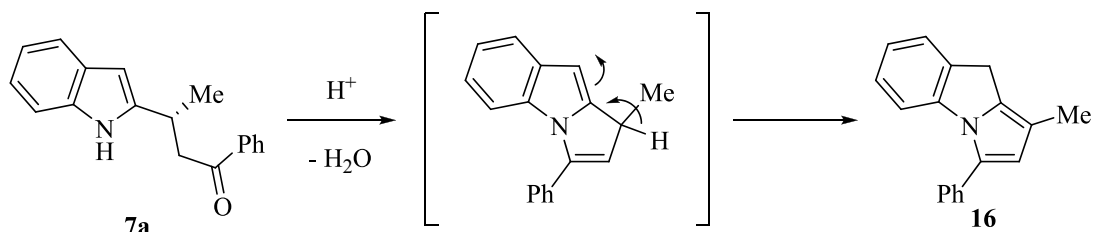


	2	R₁	R₂	tiempo (h)	7	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	2a	Ph	Me	1	7a	79	71
2	2b	Ph	Et	2,5	7b	89	60
3	2e	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	2	7e	73	78
4	2f	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	Me	2	7f	69	51
5	2g	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	2	7g	88	64
6	2i	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Me	0,75	7i	86	53
7	2j	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	0,75	7j	79	50
8	2k	2-naftilo	Me	1	7k	79	40
9	2l	2-tienilo	Me	1,5	7l	95	69
10	2m	2-furilo	Me	0,5	7m	72	59
11	2n	<i>p</i> -EtC ₆ H ₄	Me	0,75	7n	76	50
12	2o	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	1,5	7o	89	58

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, CH₂Cl₂ (1,6 mL), **L5** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), 4,7-dihidroindol **6** (0,15 mmol) y enona **2** (0,125 mmol).

^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

Una característica estructural de los 2-alkilindoles **7**, que hay que señalar, es la disposición 1,5 entre el grupo carbonilo de la cadena y el átomo de nitrógeno del anillo de indol, que debe permitir una reacción de ciclación intramolecular para dar lugar a pirrolo[1,2-*a*]indoles¹³¹ (Esquema 60). En efecto la conversión del 2-alkilindol **7a** en el compuesto **16** tuvo lugar espontáneamente en CDCl₃ en 24 horas. La ciclación probablemente está catalizada por el HCl residual del CDCl₃. De hecho, esta ciclación puede evitarse si previamente se filtra el CDCl₃ sobre alúmina básica.



Esquema 60

4.1.1.4.3. Determinación de la estereoquímica absoluta

La estructura de todos los productos resultantes de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts de 4,7-dihidroindol se determinó adecuadamente mediante las técnicas usuales en síntesis orgánica (EM, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN). La enantioselectividad de todas las reacciones se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando columnas quirales.

Dado que el 4,7-dihidriindol (6), puede considerarse como un pirrol disustituido, se puede aplicar la misma propuesta mecanística (ciclo catalítico y estado de transición) planteado para las reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de pirroles y cetonas α,β -insaturadas (veáanse páginas 122-123). Por tanto, la configuración del carbono estereogénico formado se ha asignado tentativamente *R*.

4.1.2. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON β -TRIFLUOROCETONAS α,β -INSATURADAS

El interés por la química de compuestos organofluorados ha aumentado notablemente en los últimos años debido a las numerosas aplicaciones que estos compuestos han encontrado en campos tales como la industria farmacéutica, agroquímica y ciencia de los materiales.¹³²

La fluoración de moléculas orgánicas provoca importantes cambios en sus propiedades físicas, químicas y por tanto biológicas, desde una extrema estabilización en compuestos altamente fluorados hasta una importante modificación de la actividad farmacológica en compuestos con bajo grado de fluoración. Estos cambios en las propiedades físicas y químicas de las moléculas se deben a las propiedades únicas y características del átomo de fluor.¹³²

Desde la síntesis del acetato de 9-fluorohidroxycortisona¹³³ o del 5-fluoracil,¹³⁴ antineoplásico sintetizado por primera vez en 1957 (Figura 92), la incorporación de flúor constituye una estrategia comúnmente utilizada en química médica para mejorar la estabilidad metabólica, biodisponibilidad, modulación de la lipofilia, e interacciones proteína-farmacóforo. Esta estrategia ha culminado en la producción de varios

medicamentos clave en la industria químico-farmacéutica como son la Fluoxetina (antidepresivo), Faslodex (anticáncer) y el Efavirenz (antiviral) (Figura 92).

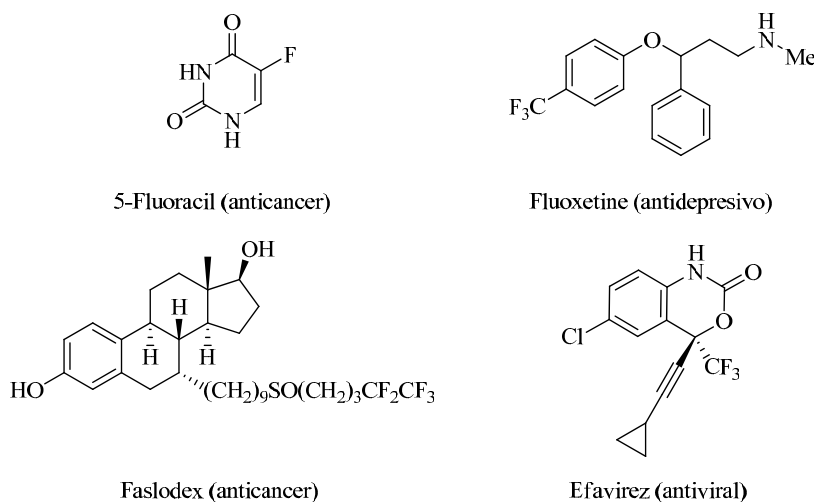


Figura 92

En la actualidad entre el 20-25% de los compuestos farmacológicos contienen al menos un átomo de flúor en su estructura y este porcentaje se eleva hasta un 30% en los productos agroquímicos.

Entre los compuestos organofluorados, aquellos que contienen un grupo trifluorometil sobre un carbono quiral y especialmente los sistemas heterocíclicos trifluorometilados desempeñan un papel significativo en química médica y en agroquímica.

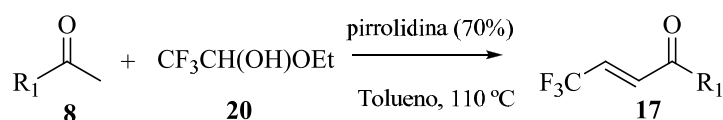
Hay dos estrategias generales para sintetizar compuestos trifluorometilados en los que el grupo CF_3 se encuentra sobre un átomo de carbono terciario quiral: La primera consiste en la transferencia directa del grupo CF_3 utilizando determinados reactivos; dicha estrategia parece simple, sin embargo la trifluorometilación directa enantioselectiva continúa siendo un reto difícil de lograr.¹³⁵ La segunda estrategia se basa en la utilización de materiales de partida convenientemente funcionalizados que contengan la agrupación CF_3 en su estructura.

Dados los buenos resultados obtenidos en la reacción de alquilación de indoles con cetonas α,β -insaturadas sencillas decidimos llevar a cabo la alquilación enantioselectiva de F-C de indoles utilizando β -trifluorometilcetonas α,β -insaturadas como electrófilos, empleando el mismo tipo de sistema catalítico.

4.1.2.1. Síntesis de β -trifluorometilcetonas α,β -insaturadas

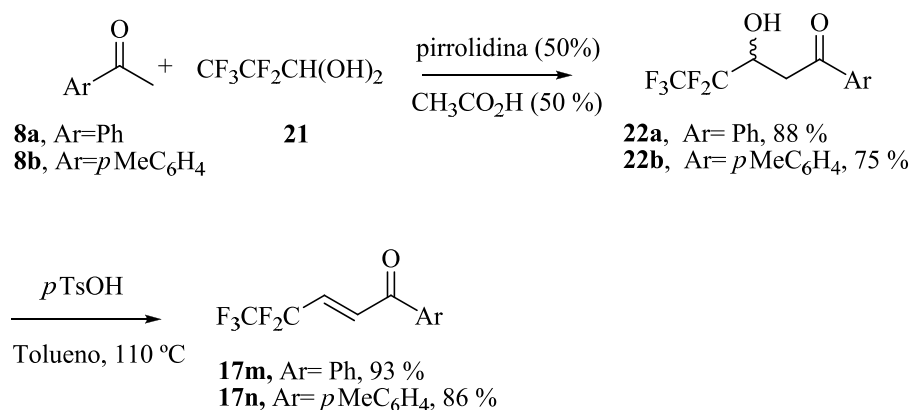
Las β -trifluorometilcetonas α,β -insaturadas fueron sintetizadas, en un solo paso, por adición aldólica-deshidratación¹³⁶ a partir de las correspondientes acetofenonas **9** y el hemiacetal del trifluoroaldehído **20** en tolueno a reflujo y utilizando la pirrolidina como base. Los rendimientos obtenidos se recogen en la Tabla 18. Las β -trifluorometilcetonas α,β -insaturadas **17** se obtuvieron con rendimientos entre buenos y moderados en general. Sin embargo, la enona **17d** se obtuvo con un 40% de rendimiento, debido seguramente al impedimento estérico ocasionado por el grupo metilo en *orto* al carbonilo de la acetofenona de partida **8d** y la enona fluorada **17e** se obtuvo con un rendimiento del 45% probablemente debido a su menor reactividad.

Tabla 18. Síntesis de las β -trifluorometilcetonas α,β -insaturadas (**17a-l**).



	8 (R₁)	tiempo(h)	17 (Rend. %)
1	8a (Ph)	46	17a (76)
2	8b (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄)	48	17b (75)
3	8d (<i>o</i> -MeC ₆ H ₄)	46	17d (40)
4	8e (<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄)	72	17e (45)
5	8h (2-naftilo)	42	17h (61)
6	8i (2-tienilo)	57	17i (73)
7	8k (<i>p</i> -ClC ₆ H ₄)	29	17k (80)
8	8l (<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄)	24	17l (81)

Este método no resultó satisfactorio para la síntesis de las enonas pentafluoradas (**17m** y **17n**) debido a que el aldehído precursor, obtenido de fuente comercial, se presentaba como gem-diol. Por tanto, dichas enonas se obtuvieron por tratamiento de las correspondientes acetofenonas (**8a** y **8b**) con el aldehído hidratado **21** en pirrolidina/CH₃COOH al 50% y posterior deshidratación de las β -hidroxicetonas resultantes con ácido *p*-TsOH a reflujo (Esquema 61).¹³⁷



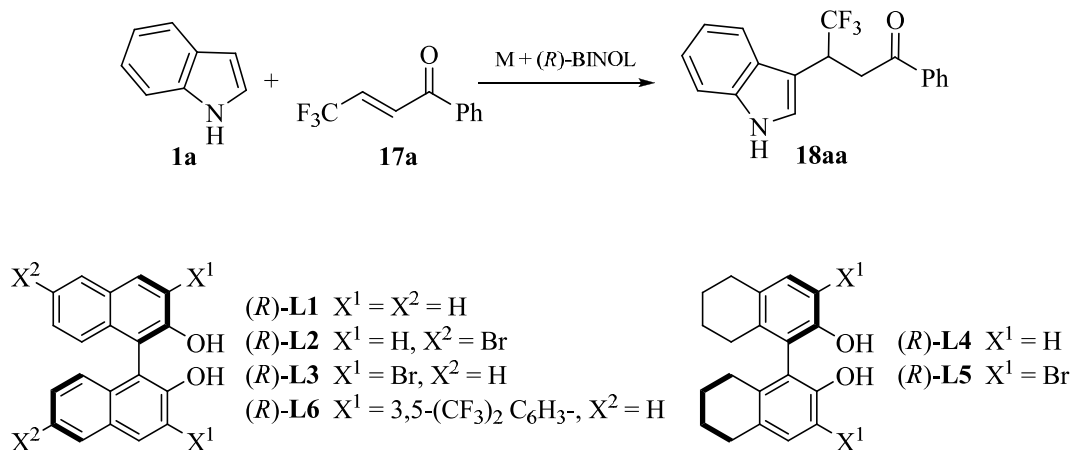
Esquema 61

4.1.2.2. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con β-trifluorometilcetonas α,β-insaturadas

4.1.2.2.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6

Para llevar a cabo el proceso de optimización de las condiciones de reacción se eligió la alquilación entre indol (**1a**) y la β-trifluoroenona **17a** (Tabla 19). Se ensayaron todos los ligandos **L1-L6** en las condiciones optimizadas para la reacción de alquilación de indoles y cetonas α, β-insaturadas (entradas 1-6), es decir, usando cantidades equimolares de ligando (20 mol%) y del Zr(O^tBu)₄ (20 mol%) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Con los ligandos **L1-L3** las reacciones finalizaron entre 3,5 y 6 h (entradas 1-3), sin embargo con los ligandos **L4-L6**, con ángulos diedros superiores (**L4-L5**) o con grupos muy voluminosos en las posiciones 3,3' del naftol (**L6**), los tiempos de reacción fueron muy largos (entradas 4-6) y los rendimientos y excesos enantioméricos moderados o bajos. El ligando **L3** condujo de nuevo a los mejores resultados en cuanto a rendimiento (87%) y enantioselectividad (96% ee)(entrada 3). No obstante, decidimos sustituir el alcóxido de Zr por el alcóxido de Ti y el de Hf; el complejo generado a partir de Ti(OⁱPr)₄ provocó un descenso brusco de la enantioselectividad mientras que el complejo preparado con Hf(O^tBu)₄ condujo al aducto deseado con excelente rendimiento y una buena enantioselectividad (entradas 9-10). A continuación se procedió a evaluar el comportamiento de otros disolventes tales como tolueno y THF, pero ambos tuvieron un efecto negativo sobre la actividad catalítica; de hecho el THF, moderadamente coordinante inhibió completamente la reacción. También se redujo la carga de Zr(O^tBu)₄ y del ligando **L3** al 10%, lo que llevó a una disminución importante de la velocidad de reacción, del rendimiento y a un moderado descenso de la enantioselectividad. Finalmente se redujo la temperatura de la reacción a 0°C, obteniéndose el aducto esperado con un ligero descenso del rendimiento (80%) pero con una magnífica enantioselectividad (99% ee, entrada 12).

Tabla 19. Evaluación de ligandos, iones metálicos, disolventes y temperatura y en la reacción de alquilación de **1a** con **17a**.^a



	Disolvente	T (°C)	t (h)	Metal (%)	Lig. (%)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	ta	5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L1 (20)	62	12
2	CH ₂ Cl ₂	ta	6	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	52	8
3	CH ₂ Cl ₂	ta	3,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	87	96
4	CH ₂ Cl ₂	ta	22	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L4 (20)	22	25
5	CH ₂ Cl ₂	ta	22	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L5 (20)	32	50
6	CH ₂ Cl ₂	ta	24	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	18	60
7	Tolueno	ta	20	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	23	80
8	THF	ta	24	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	-	-
9	CH ₂ Cl ₂	ta	44	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (20)	L3 (20)	78	15
10	CH ₂ Cl ₂	ta	5	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	91	86
11	CH ₂ Cl ₂	ta	24	Zr(O ^t Bu) ₄ (10)	L3 (10)	64	86
12	CH ₂ Cl ₂	0	4,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	80	99

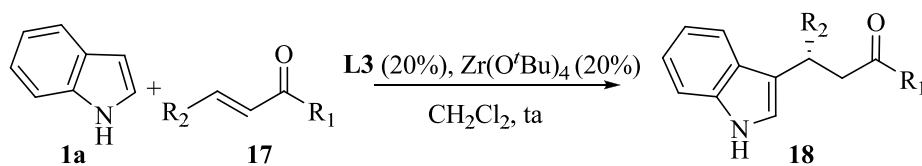
^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando el disolvente indicado (1,8 mL), indol **1a** (0,15 mmol) y β-trifluoroenona **17a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H.

4.1.2.2.2. Alcance y limitaciones de la reacción.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se estudió su aplicabilidad a otras cetonas α,β -insaturadas polifluoradas en posición β y diferentes indoles, utilizando como catalizador el complejo $Zr(O^tBu)_4$ -(*R*)-3,3'-Br₂-BINOL (**L3**) en diclorometano a temperatura ambiente y posteriormente a 0 °C.

En primer lugar se estudió la reacción del indol **1a** con diferentes cetonas α,β -insaturadas polifluoradas (**17a-n**) (Tabla 20). En esta reacción el carácter electrónico de los sustituyentes del anillo aromático unido al grupo carbonilo tiene una influencia clara tanto en la reactividad como en la enantioselectividad. Así, las enonas con sustituyentes electrón-donantes (entradas 2 y 4) o débilmente electrón-aceptores (entrada 7) en el anillo aromático proporcionan los aductos esperados con muy buenos rendimientos y enantioselectividades, sin embargo si el sustituyente es un grupo fuertemente electrón-aceptor (entrada 8), el aducto resultante se obtiene con un notable descenso de la enantioselectividad (64%) pero con el mejor rendimiento (97%). Al igual que en otros sistemas catalíticos anteriores, la sustitución en *orto* en el anillo aromático de la enona disminuye drásticamente el rendimiento y la reactividad, aunque se mantiene la enantioselectividad, indicando la existencia de un efecto estérico del sustituyente en *orto* sobre la reactividad (entrada 3). También con la enona fluorada heteroaromática (entrada 6) se obtuvo un excelente rendimiento y enantioselectividad. Finalmente, se investigó la influencia del tamaño del grupo fluoroalquilo (CF₃- o CF₃CF₂-) en posición β al carbonilo (entrada 9-10), observándose que cuando aumenta la longitud de la cadena fluorada se produce una disminución de la reactividad y del rendimiento (44-46%), no obstante las reacciones transcurren con enantioselectividades elevadas (92-93% ee).

Tabla 20. Reacción entre el indol (**1a**) y diversas β -polifluoroenonas (**17a-n**).^a

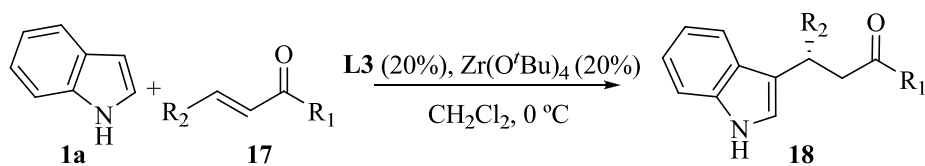


	17	R₁	R₂	tiempo (h)	18	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	17a	Ph	CF ₃	3,5	18aa	87	96
2	17b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	CF ₃	2	18ab	95	97
3	17d	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	CF ₃	22	18ad	30	94
4	17e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CF ₃	7	18ae	93	91
5	17h	2-naftilo	CF ₃	6	18ah	97	76
6	17i	2-tienilo	CF ₃	5	18ai	93	96
7	17k	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CF ₃	1,5	18ak	89	93
8	17l	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CF ₃	1,25	18al	97	64
9	17m	Ph	CF ₃ CF ₂	48	18am	44	92
10	17n	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	CF ₃ CF ₂	31	18an	46	93

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando CH₂Cl₂ (1,6 mL), L3 (0,025 mmol), Zr(OtBu)₄ (0,025 mmol), indol **1a** (0,15 mmol) y β -polifluoroenonas **17** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna de fase estacionaria quiral.

Una vez realizadas las reacciones de alquilación a temperatura ambiente, se ensayaron las enonas más reactivas llevando a cabo la reacción a 0 °C (Tabla 21). A esta temperatura los tiempos de reacción aumentaron, pero se obtuvieron buenos rendimientos y se mejoraron algunos excesos enantioméricos (entradas 1-5); es remarcable el aumento del exceso enantiomérico obtenido con la 2-naftilenona (aumenta de 76% ee a 92% ee, entrada 4). En el caso de las enonas **17k** y **17l** (entrada 6-7), el descenso de la temperatura a 0°C no mejoró los resultados anteriores.

Tabla 21. Reacción entre el indol (**1a**) y diversas β -trifluoroenonas (**17**) a 0 °C.^a

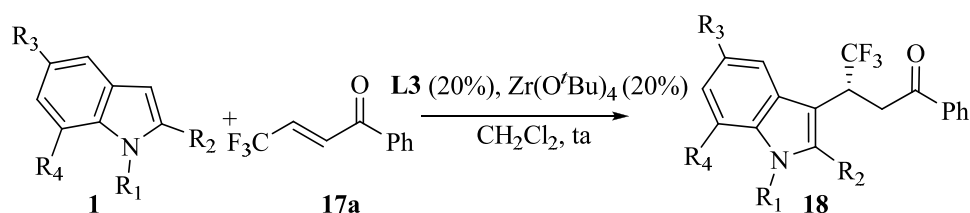


	17	R₁	R₂	t (h)	18	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	17a	Ph	CF ₃	4,5	18aa	80	99
2	17b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	CF ₃	5	18ab	98	95
3	17e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CF ₃	23	18ae	99	97
4	17h	2-naftilo	CF ₃	22	18ah	82	92
5	17i	2-tienilo	CF ₃	23	18ai	90	98
6	17k	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CF ₃	3	18ak	85	81
7	17l	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CF ₃	4	18al	88	66

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, utilizando CH₂Cl₂ (1,6 mL), **L3** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), indol **1a** (0,15 mmol) y β -polifluoroenonas **17** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna de fase estacionaria quiral.

Los efectos de la sustitución en el indol también fueron evaluados bajo las condiciones de reacción optimizadas, utilizando como electrófilo la enona fluorada **17a** (Tabla 22). Ni los grupos electrón-aceptores (Br) ni los electrón-dadores (Me, MeO) en la posición C-5 del anillo homocíclico (entradas 1-4) influyen significativamente en la enantioselectividad, si bien, la sustitución con un átomo de Br repercute negativamente en la reactividad (entrada 4). Tal y como era de prever, la alquilación del átomo de N del indol provoca un descenso drástico tanto en el rendimiento como en la enantioselectividad (entrada 5), y la sustitución en las posiciones C-2 y C-7 más próximas al heteroátomo también provoca un descenso, aunque menos acusado, del rendimiento y de la enantioselectividad (entradas 6-7). Este hecho experimental parece sugerir, tal y como se ha comentado en apartados anteriores, que el enlace N-H del indol es esencial para establecer un puente de hidrógeno con los átomos de oxígeno coordinantes del catalizador.

Tabla 22. Reacción entre la β -trifluoroenona (**17a**) y diversos indoles (**1a-i**).^a

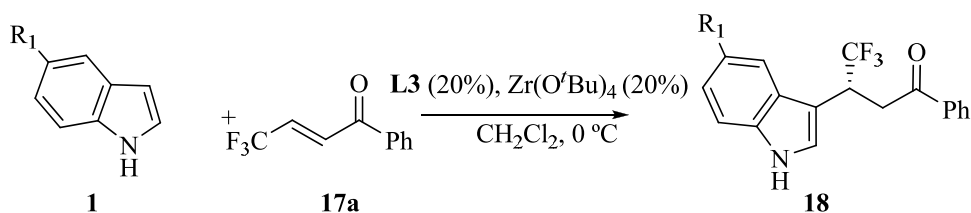


	1	R₁	R₂	R₃	R₄	tiempo (h)	18	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	1a	H	H	H	H	3,5	18aa	87	96
2	1b	H	H	Me	H	5,5	18ba	95	90
3	1c	H	H	MeO	H	4	18ca	99	85
4	1f	H	H	Br	H	27	18ea	89	94
5	1g	Me	H	H	H	22	18fa	34	24
6	1h	H	Me	H	H	27	18ga	76	82
7	1i	H	H	H	Me	22	18ha	64	70

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando CH₂Cl₂ (1,6 mL), **L3** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), indol **1** (0,15 mmol) y β -trifluoroenonas **17a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columnas de fase estacionaria quirral.

Finalmente se llevó a cabo la reacción de alquilación con los indoles más reactivos, **1b** y **1c**, a 0 °C para determinar la influencia de la temperatura (Tabla 23), sin embargo no se obtuvo ninguna mejora con respecto a los resultados obtenidos a temperatura ambiente.

Tabla 23. Reacción entre la enona (**17a**) y diversos indoles (**1a-c**) a 0 °C.^a



	1	R₁	17	T (°C)	tiempo (h)	18	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	1a	H	17a	0	3,5	18aa	80	99
2	1b	Me	17a	0	23	18ba	69	94
3	1c	MeO	17a	0	22	18ca	76	82

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a $0\text{ }^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2 (1,6 mL), **L3** (0,025 mmol), $Zr(O^tBu)_4$ (0,025 mmol), indol **1** (0,15 mmol) y β -trifluoroenonas **17a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columnas de fase estacionaria quiral.

4.1.2.2.3. Determinación de la estereoquímica absoluta

La estructura de todos los productos resultantes de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts se determinó adecuadamente mediante las técnicas usuales en síntesis orgánica (EM, 1H -RMN y ^{13}C -RMN). La enantioselectividad de todas las reacciones se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando columnas quirales.

La configuración del estereocentro generado en los productos de alquilación de Friedel-Crafts se determinó por difracción de Rayos X. A partir del aducto **18ak**, obtenido por reacción entre (*E*)-1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-ona (**17k**) y el indol (**1a**), se obtuvieron cristales adecuados para su análisis mediante difracción de Rayos X. El refinamiento de los cálculos (parámetro de Flack=0.03(10)) permitió obtener la estructura indicada en la Figura 93, que muestra que la configuración absoluta del estereocentro es *R*. La asignación de la configuración de los productos restantes se ha hecho, como es usual, admitiendo el mismo mecanismo de reacción para todos los sustratos.

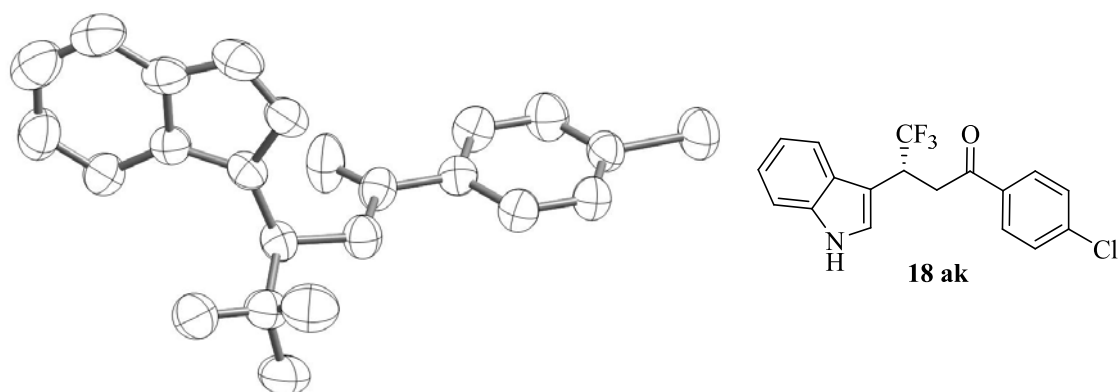


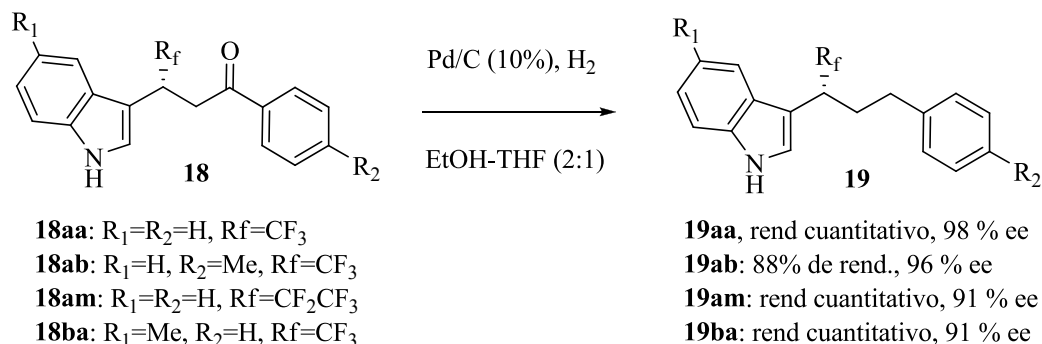
Figura 93. Estructura del compuesto **18ak** elucidada por difracción de Rayos X.

Teniendo en cuenta que el sistema catalítico utilizado en esta reacción es el mismo que el empleado en la reacción de alquilación del indol con cetonas α,β -insaturadas sencillas, la estereoquímica obtenida estaría de acuerdo con el ciclo catalítico y el modelo de estado de transición propuestos anteriormente. Basándonos en dicho modelo, la β -trifluorometilcetona α,β -insaturada se coordinaría al metal reemplazando a uno de los grupos *tert*-butóxido axiales del complejo $[\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{BINOL})]_2$, de tal forma que es la cara *Re* del doble enlace del sustrato la que quedaría expuesta para el ataque nucleofílico del indol, dando en consecuencia los productos de alquilación con configuración *R*. (Véase pág.111, Figura 85)

4.1.2.2.4. Transformaciones sintéticas sobre indoles trifluorometilados

Dada la gran importancia de los productos fluorados en la industria químico-farmacéutica,^{132b} y teniendo en cuenta que el núcleo de indol está presente en numerosos compuestos de interés farmacéutico o biológico, decidimos realizar alguna transformación sintética sobre determinados indoles trifluoroalquilados que pudieran conducir a productos de interés.

Así por ejemplo, una simple reducción del grupo carbonilo puede cambiar completamente las propiedades lipófilas de este tipo de compuestos. Así pues se llevó a cabo la reducción completa del grupo carbonilo en cuatro aductos de Friedel-Crafts en las condiciones especificadas en el Esquema 62, obteniendo en todos los casos los productos deseados con excelentes rendimientos y conservando la pureza óptica obtenida en la reacción de Friedel-Crafts.



Esquema 62

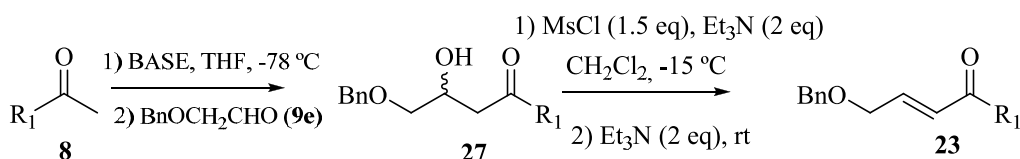
4.1.3. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON (*E*)-1-ARIL-4-(BENCIOXI)BUT-2-EN-1-ONAS

4.1.3.1. Síntesis de las (*E*)-1-aril-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas

Con el fin de estudiar con más profundidad la alquilación de arenos con enonas no quelantes, se pensó en utilizar (*E*)-1-aril-4-benciloxi-but-2-en-1-onas, las cuales poseen una reactividad más reducida debido a la mayor congestión estérica en el carbono β de la enona. La alquilación con este tipo de enonas permitiría la preparación de arenos alquilados con una cadena 1,4-difuncionalizada y con un centro estereogénico en posición bencílica.

Las β -benciloximetilenonas se sintetizaron mediante condensación aldólica entre las correspondientes acetofenonas **8** y el aldehído **9e**. Las β -hidroxicetonas **27** resultantes se deshidrataron de forma indirecta, ya que la deshidratación directa con tolueno en medio ácido dio rendimientos bajos. Para ello, las β -hidroxicetonas **27** se transformaron en los correspondientes mesilatos, cuya eliminación con exceso de Et_3N condujo a las β -benciloximetilenonas **23** con buenos rendimientos. Los resultados se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Síntesis de las (*E*)-1-aryl-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas (**23a-j**).



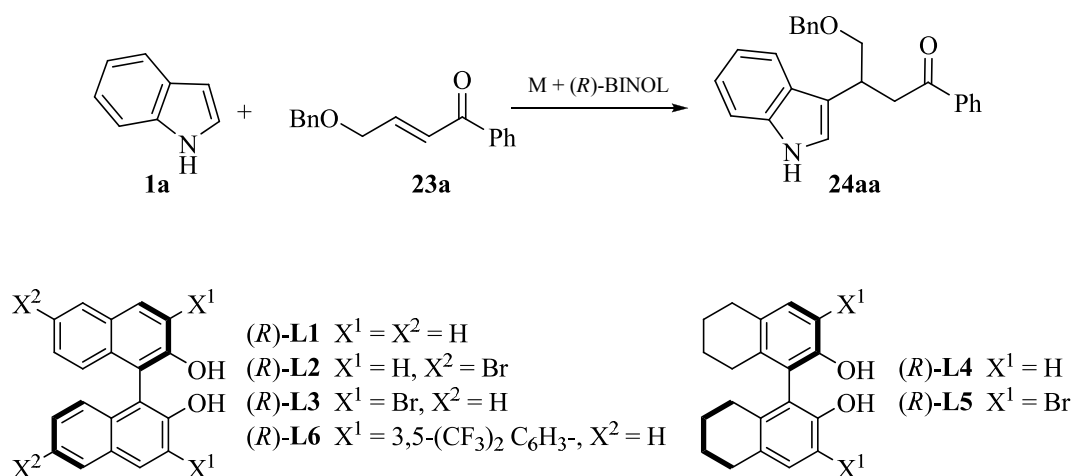
	8 (R₁)	9	BASE	27 (Rend. %)	23 (Rend. %)
1	8a (Ph)	9e	LDA	27a (69)	23a (80)
2	8b (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄)	9e	LDA	27b (54)	23b (73)
3	8c (<i>m</i> -MeC ₆ H ₄)	9e	LDA	27c (67)	23c (80)
4	8d (<i>o</i> -MeC ₆ H ₄)	9e	LDA	27d (69)	23d (88)
5	8e (<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄)	9e	LDA	27e (60)	23e (82)
6	8g (<i>p</i> -BrC ₆ H ₄)	9e	LDA	27g (54)	23g (70)
7	8i (2-tienilo)	9e	LDA	27i (64)	23i (60)
8	8j (2-furilo)	9e	LDA	27j (53)	23j (43)

4.1.3.2. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con (*E*)-1-aryl-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas

4.1.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6

La reacción entre el indol **1a** y la (*E*)-4-(benciloxi)-1-fenilbut-2-en-1-ona (**23a**) se utilizó para llevar a cabo el proceso de optimización. Inicialmente la reacción se ensayó en las condiciones optimizadas previamente para la alquilación de indoles con enonas sencillas (entrada 3, Tabla 25), es decir, utilizando cantidades equimolares de ligando **L3** (20 mol%) y de Zr(O^tBu)₄ (20 mol%) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Como era previsible, dado el carácter menos electrófilo de la enona debido al mayor impedimento estérico, la reacción transcurrió de forma lenta (7 horas para la **23a** y 3 horas para la enona **2a**). El producto se obtuvo con buena enantioselectividad (89% ee) aunque con un rendimiento moderado (49%). A continuación se ensayaron los ligandos (**L1-L2**), aunque en ambos casos se obtuvieron bajas enantioselectividades (entradas 1 y 2).

Tabla 25. Evaluación de ligandos, iones metálicos y disolventes en la reacción de alquilación de **1a** con **23a**.^a



	Disolvente	T (°C)	t (h)	Metal (%)	Lig. (%)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	ta	7	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L1 (20)	85	35
2	CH ₂ Cl ₂	ta	26	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	43	7
3	CH ₂ Cl ₂	ta	7	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	49	89
4	CH ₂ Cl ₂	ta	20	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (20)	L3 (20)	24	6
5	CH ₂ Cl ₂	ta	2	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	90	94
6	CH ₂ Cl ₂	ta	1,5	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L1 (20)	98	33
7	CH ₂ Cl ₂	ta	21	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	55	4
8	CH ₂ Cl ₂	ta	3	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L4 (20)	94	33
9	CH ₂ Cl ₂	ta	20	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L5 (20)	12	52
10	CH ₂ Cl ₂	ta	22	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	19	67
11	CHCl ₃	ta	3	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	60	54
12	(CH ₂ Cl) ₂	ta	24	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	48	72
13	Éter	ta	21	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	58	67
14	Dioxano	ta	-	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	-	-
15	Tolueno	ta	4,5	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	87	92

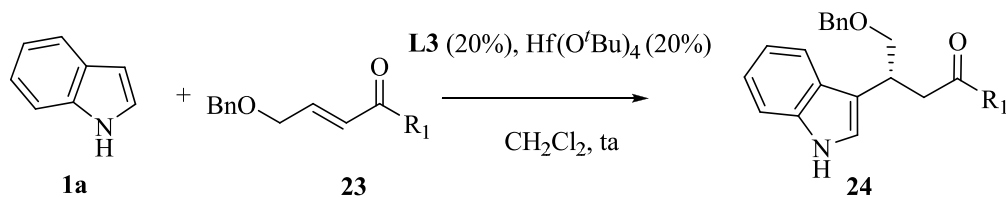
^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando el disolvente (1,8 mL), indol **1a** (0,15 mmol) y β-benciloximetilenonas **23a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H.

La utilización de otros alcóxidos metálicos del grupo IV como el $\text{Hf}(\text{O}^i\text{Bu})_4$ con el ligando **L3** permitió mejorar la reactividad (2 h), el rendimiento (90%) y el exceso enantiomérico (94%)(entrada 5). La utilización del $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, tal y como se había observado en sistemas anteriores, produjo una disminución drástica de la reactividad y del exceso enantiomérico (entrada 4). Dado que el alcóxido de hafnio, era el que mejores resultados ofrecía se decidió ensayar los complejos formados a partir del mismo y el resto de BINOLES (**L1-L2** y **L4-L6**). Con ninguno de ellos (entradas 6-10) se obtuvieron mejores resultados, por lo que el estudio del efecto del disolvente se efectuó utilizando el ligando el **L3** y $\text{Hf}(\text{O}^i\text{Bu})_4$. Se utilizaron cloroformo, 1,2-dicloroetano, éter etílico, dioxano y tolueno (entradas 11-15) y solo el tolueno proporcionó resultados similares a los del diclorometano. Por tanto se eligieron como condiciones óptimas las que se recogen en la entrada 5.

4.1.3.2.2. Alcance y limitaciones de la reacción

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se estudió la aplicabilidad de la misma con diferentes (*E*)-1-aryl-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas **23**. Los resultados se recogen en la Tabla 26. Tanto las enonas sustituidas con grupos electrón-donantes (entradas 2-5) como las sustituidas por grupos electrón-aceptores (entrada 6), en el anillo aromático (R_1) condujeron a los aductos **24** con buenos rendimientos (72-98 %) y muy buenas enantioselectividades (84-97 %). No obstante, la *p*-metoxifenileno **23e** fue mucho menos reactiva (24 h vs. 2-3 h para el resto de sustratos) dando lugar al aducto con un rendimiento del 45 %. Como en casos anteriores, la sustitución en *orto* del anillo en α al carbonilo provocó un descenso del exceso enantiomérico (entrada 4). La reacción también permite la utilización de enonas en las cuales el grupo R_1 es un anillo heterocíclico como el furano o el tiofeno (entradas 7 y 8), obteniéndose buenos rendimientos y enantioselectividades.

Tabla 26. Reacción entre el indol (**1a**) y diversas enonas (**23a-j**).^a



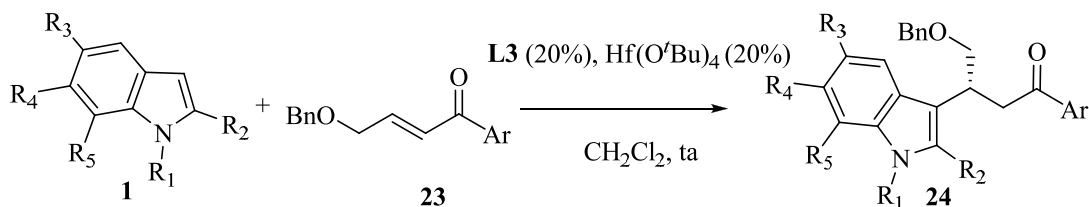
	23	R₁	tiempo (h)	24	Rend.(%)^c	ee (%)^d
1	23a	Ph	2	24aa	90	94
2	23b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	3	24ab	86	92
3	23c	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	2	24ac	98	97
4	23d	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	2	24ad	81	84
5	23e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	24	24ae	45	87
6	23g	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	2	24ag	78	86
7	23i	2-tienilo	1	24ai	90	92
8	23j	2-furilo	2	24aj	93	84

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, CH₂Cl₂ (1,8 mL), **L3** (0,025 mmol), Hf(O^tBu)₄ (0,025 mmol), indol **1a** (0,15 mmol) y β-benciloximetileno **23** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

Con objeto de determinar la influencia que ejercen los sustituyentes en el núcleo de indol sobre la reacción de alquilación, se examinaron diferentes indoles con las enonas **23a**, **23b** y **23g**. Los resultados se recogen en la Tabla 27. Independientemente del carácter electrónico del sustituyente (Me, MeO, F), la sustitución en la posición C-5 del indol no influye significativamente sobre la enantioselectividad de la reacción (entradas 2-6), no obstante la sustitución por un átomo de Br influye negativamente sobre la reactividad, el rendimiento y el exceso enantiomérico (entrada 7). Tal y como era de preveer, la alquilación del átomo de N del indol provocó un descenso drástico en el rendimiento y sobre todo en la enantioselectividad (entrada 8). La sustitución en las posiciones C-2 y C-7 más próximas al heteroátomo, también provoca un descenso de la reactividad, si bien el rendimiento y el exceso enantiomérico para el caso de 2-metilindol son buenos (entrada 9). Este hecho experimental parece sugerir, tal y como se ha comentado en apartados anteriores para las especies catalíticas obtenidas a partir del alcóxido de zirconio y el ligando **L3**, que el enlace N-H del indol es también

esencial para establecer un puente de hidrógeno con los átomos de oxígeno coordinados al hafnio.

Tabla 27. Reacción entre la enona (**23a**, **23b** y **23g**) y diversos indoles (**1a-k**).^a



	1	R₁	R₂	R₃	R₄	R₅	23	Ar	t(h)	24	Rend. (%)^b	ee (%)^c
1	1a	H	H	H	H	H	23a	Ph	2	24aa	90	94
2	1b	H	H	Me	H	H	23a	Ph	3	24ba	94	97
3	1b	H	H	Me	H	H	23g	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	2	24bg	54	83
4	1c	H	H	MeO	H	H	23a	Ph	3	24ca	80	94
5	1d	H	H	F	H	H	23a	Ph	5	24da	93	92
6	1d	H	H	F	H	H	23b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	3	24db	85	93
7	1f	H	H	Br	H	H	23b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	22	24fb	52(24) ^d	67(98) ^d
8	1g	Me	H	H	H	H	23a	Ph	2	24ga	65	5
9	1h	H	Me	H	H	H	23a	Ph	30	24ha	74	92
10	1i	H	H	H	H	Me	23a	Ph	30	24ia	48	51
11	1k	H	H	H	F	H	23a	Ph	24	24ka	70	68

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, CH₂Cl₂ (1,8 mL), **L3** (0,025 mmol), Hf(O^tBu)₄ (0,025 mmol), indol **1** (0,15 mmol) y β-benciloximetilenona **23** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quirales. ^d Entre parentesis, rendimiento y exceso enantiomérico después de la recristalización.

4.1.3.2.3. Determinación de la estereoquímica absoluta

La estructura de todos los productos resultantes de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts se determinó adecuadamente mediante las técnicas usuales en síntesis orgánica (EM, ¹H-RMN y ¹³C-RMN). La enantioselectividad de todas las reacciones se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando columnas quirales.

La configuración del carbono quiral formado en los productos de la alquilación de Friedel-Crafts se determinó mediante difracción de Rayos X del compuesto **24fb** (parámetro de Flack=0.032(16)), obteniéndose la configuración *R*, como se muestra en la Figura 94. La asignación de la configuración de los otros aductos se ha hecho, como es usual, admitiendo el mismo mecanismo de reacción para todos los sustratos.

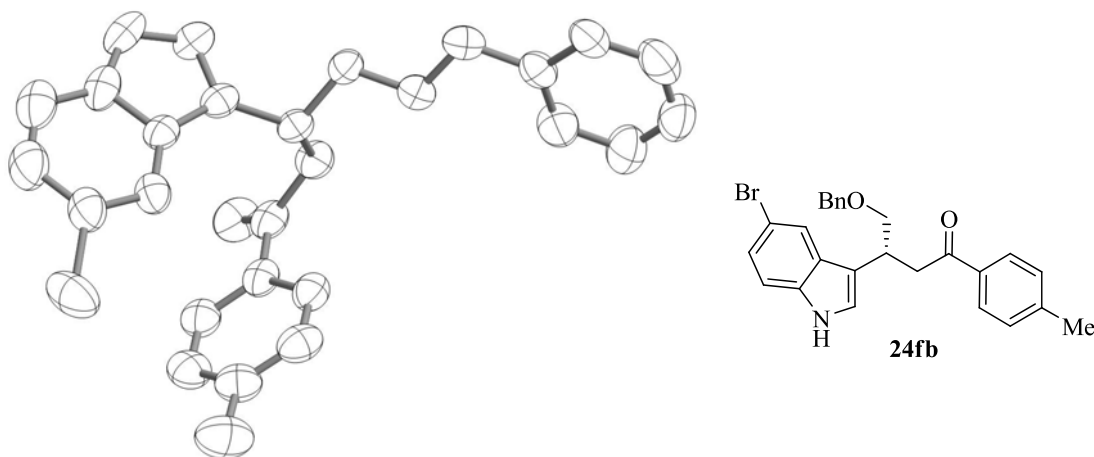


Figura 94. Estructura del compuesto **24fb** elucidada por difracción de Rayos X.

En el estudio efectuado para determinar la estructura de la especie catalítica activa en la reacción de alquilación del indol con cetonas α,β -insaturadas quedó perfectamente establecido que los complejos generados con cantidades equimolares de **L3** y alcóxidos de Zr o Hf presentaban un comportamiento idéntico en disolución. Cabe, por tanto, pensar que la especie activa en el sistema catalítico que nos ocupa es el complejo dímico $[\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)\text{-}3,3'\text{-Br}_2\text{BINOL})]_2$. La estereoquímica obtenida estaría de acuerdo con el camino de reacción y modelo de estado de transición propuestos anteriormente para la reacción del indol con cetonas α,β -insaturadas catalizada por el dímico de Zr. Basándonos en dicho modelo, la (*E*)-1-aryl-4-(benciloxi)but-2-en-1-ona se coordinaría al metal desplazando a uno de los grupos *tert*-butóxido axiales del complejo $[\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_2\text{-}(3,3'\text{-Br}_2\text{BINOL})]_2$, de tal forma que es la cara *Re* del doble enlace del sustrato la que quedaría expuesta para el ataque del nucleófilo (Véase pág. 111, Figura 85).

4.1.3.2.4. Transformaciones sintéticas sobre los productos de alquilación

Como ya hemos dicho en repetidas veces a lo largo de esta Tesis, el desarrollo de nuevos métodos encaminados a la síntesis de derivados de indol, es de gran interés debido a la presencia de este heterociclo en multitud de productos farmacéuticos y productos naturales. Entre los diferentes indoles de origen natural hay que señalar los triptofoles, que se caracterizan por poseer una cadena lateral de tipo hidroxietilo en la

posición C-3 del indol, que puede o no estar sustituida en α y/o en β . El triptofol, generado en la ruta metabólica del triptófano, se ha asociado a uno de los mecanismos patofisiológicos que provocan la enfermedad del sueño después de una infección con tripanosomas.^{138,139} Por lo tanto, no es sorprendente que algunos derivados del triptofol posean una interesante actividad biológica, así por ejemplo los ésteres de 5-metoxitriptofol los cuales muestran actividad anti-colinérgica.¹⁴⁰ De gran interés es también el 7-etiltriptofol utilizado en la industria farmacéutica para la síntesis de Etodolac,¹⁴¹ un antiinflamatorio no esteroideo. Además el 2-fenil-2-(3-indolil)-1-etanol ha sido utilizado para preparar Pemeodolac,¹⁴² uno de los analgésicos más potentes que se conocen y que además posee propiedades antiinflamatorias semejantes a las de Etodolac (Figura 95).

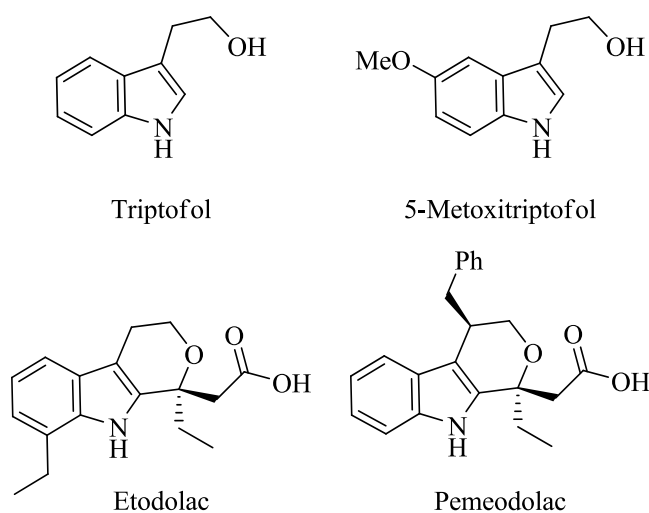
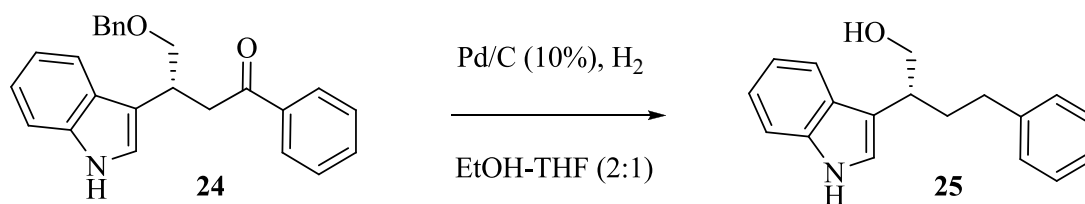


Figura 95

Hemos querido demostrar la utilidad de los productos obtenidos de la alquilación de indoles con (*E*)-1-aryl-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas (**23**) llevando a cabo una sencilla transformación que conduce a un derivado del triptofol.

La hidrogenación catalítica del aducto **24** en presencia de paladio sobre carbón condujo a 2-(2-feniletil)-2-(3-indolil)-1-etanol **25** de forma cuantitativa y sin pérdida de exceso enantiomérico (Esquema 63).



Esquema 63

4.1.3.3. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de pirroles con (*E*)-1-aril-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas

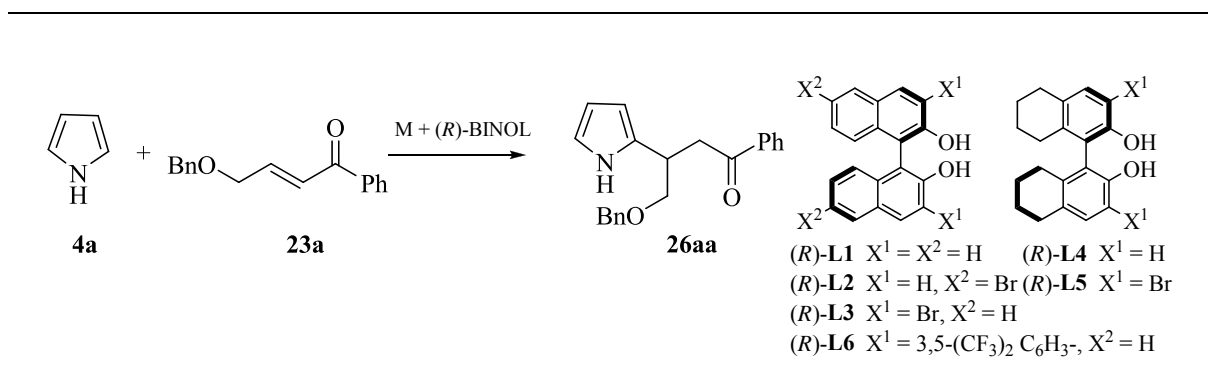
4.1.3.3.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6

Una vez constatada la eficacia de las (*E*)-1-aril-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas **23** como electrófilos en la reacción de alquilación de F-C de indoles, se decidió llevar a cabo el estudio de la reacción de alquilación de pirroles utilizando el mismo sistema catalítico.

Para llevar a cabo el proceso de optimización de las condiciones de reacción se eligió la reacción de alquilación de F-C entre el pirrol **4a** y la (*E*)-4-benciloxi-1-fenilbut-2-en-1-ona (**23a**) utilizando el ligando **L3** (20%) y Hf(O^tBu)₄ (20%) en diclorometano a temperatura ambiente (entrada 3, Tabla 28). Desafortunadamente el aducto resultante **26aa** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 40%. A continuación se evaluaron el resto de ligandos **L1-L2** y **L4-L6** (entradas 1-2 y 4-6) pero ninguno proporcionó mejores resultados; hay que señalar que el ligando **L6**, el más impedido en las posiciones 3,3' del BINOL inhibió completamente la reacción. La utilización de otros alcóxidos metálicos del grupo IV tales como Ti(O^tBu)₄ y Zr(O^tBu)₄ con el ligando **L3** permitió mejorar los rendimientos y en el caso de Zr(O^tBu)₄ también mejoró la enantioselectividad (63% ee) (entradas 7-8). En consecuencia, el estudio de los efectos del disolvente se llevó a cabo con el complejo generado a partir del ligando **L3** y Zr(O^tBu)₄ (entradas 9-13); se ensayaron tolueno, éter etílico, dioxano, tetrahidrofurano y acetato de etilo. Con el tetrahidrofurano se alcanzó un exceso enantiomérico del 72%. Es interesante señalar que éste es el primer sistema catalítico de los estudiados en esta Tesis en el que un disolvente coordinante mejora el resultado de la reacción.

En algunos sistemas catalíticos semejantes al nuestro, la adición de alcoholes, tales como, propanol o isopropanol produce en algunos casos, modificaciones interesantes sobre el rendimiento y la enantioselectividad de una reacción, bien porque se incorpora a la especie catalítica modificando su estructura o bien porque en el ciclo catalítico ayuda a regenerar el catalizador.¹²⁹ En nuestro caso la adición de *n*-propanol (20%) (entrada 14) no mejoró la enantioselectividad, pero en cambio proporcionó un elevado rendimiento (93%). Tampoco la utilización de tamiz molecular 3Å supuso ninguna mejora sobre los resultados anteriores (entrada 15). Afortunadamente, modificando la relación molar entre ligando **L3** (40%) y Zr(O^tBu)₄ (20%) y disminuyendo el número de equivalentes del pirrol (5 eq.) se alcanzó un buen rendimiento y una excelente enantioselectividad (91%) (entrada 18). Finalmente, la disminución de la temperatura de reacción hasta 0°C no mejoró los resultados anteriores. Por tanto se eligieron como condiciones óptimas las que se recogen en la entrada 18.

Tabla 28. Evaluación de ligandos, iones metálicos y disolventes en la reacción de alquilación de **4a** con **23a** ^a.



	Disolvente	T (°C)	t (h)	Metal (%)	Lig. (%)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	ta	4	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L1 (20)	70	5
2	CH ₂ Cl ₂	ta	4	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	69	2
3	CH ₂ Cl ₂	ta	1	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	73	40
4	CH ₂ Cl ₂	ta	6	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L4 (20)	47	5
5	CH ₂ Cl ₂	ta	6	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L5 (20)	74	17
6	CH ₂ Cl ₂	ta	24	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	-	-
7	CH ₂ Cl ₂	ta	4	Ti(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	95	6
8	CH ₂ Cl ₂	ta	4	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	84	63
9	Tolueno	ta	6	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	81	44
10	THF	ta	5,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	74	72
11	Dioxano	ta	22	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	74	46
12	Éter	ta	3	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	72	38
13	EtOAc	ta	4	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	82	63
14 ^d	THF	ta	5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	93	20
15 ^e	THF	ta	6	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	77	40
16	THF	ta	6	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (40)	72	88
17	THF	ta	48	Zr(O ^t Bu) ₄ (10)	L3 (20)	42	15
18 ^f	THF	ta	5,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (40)	84	91
19 ^f	THF	0	24	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (40)	23	66

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, disolvente (1,8 mL), pirrol **4a** (1,25 mmol) y β-benciloximetileno **23a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H. ^dSe utiliza como aditivo ⁿPrOH (20 mol%). ^eSe utiliza 50 mg de tamiz molecular 3Å. ^fSe utiliza 5 equivalentes de pirrol **4a**.

4.1.3.3.2. Alcance y limitaciones de la reacción

Una vez optimizadas las condiciones de reacción (ligando **L3** (40 mol%), Zr(O^tBu)₄ (20 mol%), 5 equivalentes de pirrol (**4a**) en THF a temperatura ambiente) se ensayaron las diferentes β-benciloximetilenonas sintetizadas (Tabla 29). Los productos de alquilación se obtuvieron con rendimientos y excesos enantioméricos en general buenos. Las enonas sustituidas con grupos electrón-donantes (Me, MeO) (entradas 2-5) en el anillo aromático (R₁) unido al grupo carbonilo de cetona dan lugar a excesos enantioméricos más elevados que cuando los sustituyentes son electrón-atrayentes (Br, entrada 6). La diferente posición de los sustituyentes en el anillo aromático produce pequeños cambios en enantioselectividad de la reacción (entradas 2-4). Por otra parte las enonas heteroaromáticas son también buenos sustratos para esta reacción (entradas 7 y 8).

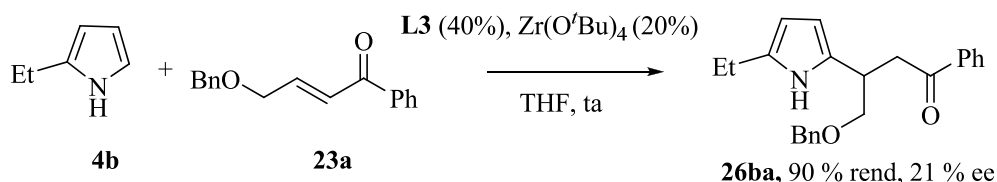
Tabla 29. Reacción entre el pirrol (**4a**) y diversas (*E*)-1-aryl-4-(benciloxi)but-2-en-1-onas (**23a-j**).^a

C1=CN=C(C=C1) + BnO-CH=CH-C(=O)-R1 >> C1=CN(C1)C(BnO)C(=O)R1

	23	R₁	tiempo (h)	26	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	23a	Ph	5	26aa	84	91
2	23b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	4	26ab	74	93
3	23c	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	4	26ac	78	83
4	23d	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	4	26ad	91	88
5	23e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	4	26ae	93	93
6	23g	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	4	26ag	61	75
7	23i	2-tienilo	3	26ai	89	86
8	23j	2-furilo	4	26aj	72	84

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, THF (1,8 mL), **L3** (0,05 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), pirrol **4a** (0,625 mmol) y β-benciloximetilenona **23** (0,125 mmol).
^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

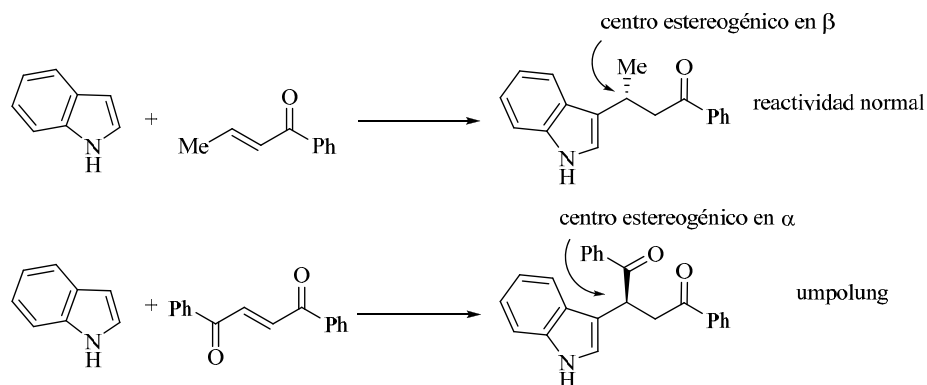
Finalmente en lo que se refiere a la reacción de la β -benciloximetileno **23a** con diferentes pirroles, el 2-etilpirrol **4b** (Esquema 64) proporcionó el producto alquilado **26ba** con un buen rendimiento pero con un bajo exceso enantiomérico (21% ee), mientras que el *N*-metilpirrol no produce ningún producto de alquilación.



Desafortunadamente no se han podido obtener cristales adecuados para el análisis por difracción de Rayos X de ninguno de los productos **26**, por lo que la configuración absoluta del centro quiral formado está pendiente de su determinación.

4.1.4. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON (*E*)-1,4-DIARILBUT-2-EN-1,4-DIONAS

Nos pareció adecuado ampliar el número de electrófilos no quelantes en las reacciones enantioselectivas de alquilación de F-C de indoles y para ello decidimos utilizar (*E*)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas. La alquilación asimétrica con este tipo de electrófilos nos permitiría funcionalizar la posición C-3 del indol con una cadena lateral 1,4-difuncionalizada quiral. Además mientras que la alquilación de Friedel-Crafts con cetonas α,β -insaturadas, mediante adición conjugada, permite la formación de un centro estereogénico en posición β al grupo carbonilo, la reacción con (*E*)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas genera un centro estereogénico en α a uno de los grupos carbonilo. De acuerdo con Tan,¹⁴³ como dicho centro estereogénico en α se obtiene por la acción de un nucleófilo (indol o pirrol) sobre una cetona α,β -insaturada, podría considerarse que la reacción transcurre con inversión del modelo de reactividad normal o reactividad “umpolung” (Esquema 65).



4.1.4.1. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts indoles con (*E*)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas

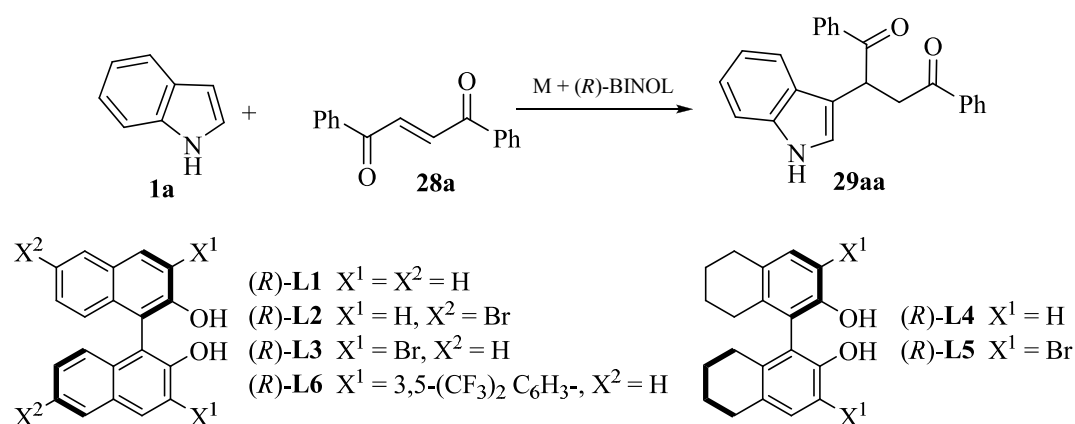
4.1.4.1.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6

En primer lugar se estudió la reacción de alquilación de Friedel-Crafts del indol **1a** con la (*E*)-1,4-difenilbut-2-en-1,4-diona (**28a**), utilizando las condiciones optimizadas para la reacción de alquilación de indoles con enonas sencillas, es decir, ligando **L3** (20 mol%) y $Zr(O^iBu)_4$ (20 mol%) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Los resultados se recogen en la Tabla 30. Como era previsible, dado el carácter menos electrofílico de la endiona, la reacción transcurrió lentamente (20 horas para la dienona **23a** mientras que la enona **2a** reaccionó en 3 horas). El producto **29aa** se obtuvo con rendimiento moderado (49%) y baja enantioselectividad (23% ee) (entrada 3). A continuación se ensayaron el resto de ligandos disponibles (**L1-L2**, **L4-L6**). El ligando **L2**, con dos átomos de Br en las posiciones 6 y 6' del BINOL dio los mejores resultados, proporcionando el compuesto **29aa** en un 89% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 69% (entrada 2).

A continuación se estudió el efecto del disolvente, utilizándose 1,2-dicloroetano, tolueno, dietiléter, THF y dioxano (entradas 7-11). Con THF (entrada 10) se consiguió una mejora de la enantioselectividad de la reacción (78% ee) pero la reactividad disminuyó considerablemente, obteniéndose el compuesto **29aa** con un rendimiento moderado (44%). Con dioxano (entrada 11) se obtuvo la misma enantioselectividad que con CH_2Cl_2 pero mejoró la reactividad y el rendimiento (99%). Por tanto se eligió el dioxano para hacer la evaluación del ligando **L2** con el resto de alcóxidos metálicos (entradas 12-13).

Cuando el catalizador se genera a partir de $Ti(O^iPr)_4$ la reacción transcurrió lentamente, el aducto se obtuvo con un 32% de rendimiento y con un exceso enantiomérico del 44%, mientras que cuando se utilizó el $Hf(O^iBu)_4$ la reactividad fue similar a la proporcionada por el $Zr(O^iBu)_4$, sin embargo el aducto se obtuvo con un exceso enantiomérico más elevado (73%) (entrada 13). La disminución de la temperatura de reacción y de la proporción entre el ligando **L2** y el $Hf(O^iBu)_4$ no mejoraron los resultados anteriores.

Tabla 30. Evaluación de ligandos, iones metálicos y disolventes en la reacción de alquilación de **1a** con **28a** ^a.

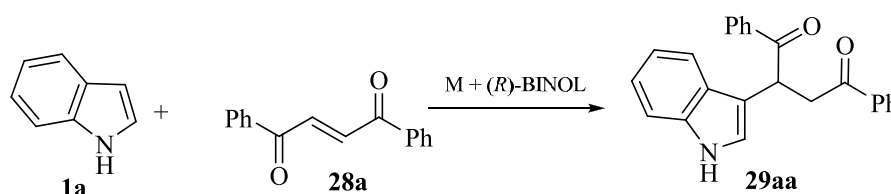


	Disolvente	T (°C)	t (h)	Metal (%)	Lig.(%)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	ta	20	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L1 (20)	93	57
2	CH ₂ Cl ₂	ta	16	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	89	69
3	CH ₂ Cl ₂	ta	20	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	59	-23 ^d
4	CH ₂ Cl ₂	ta	18	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L4 (20)	84	-17 ^d
5	CH ₂ Cl ₂	ta	22	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L5 (20)	45	19
6	CH ₂ Cl ₂	ta	48	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	10	-21 ^d
7	(CH ₂ Cl) ₂	ta	5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	92	45
8	Tolueno	ta	3	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	84	42
9	Éter	ta	3,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	68	50
10	THF	ta	26	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	44	78
11	Dioxano	ta	4	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	99	69
12	Dioxano	ta	46	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (20)	L2 (20)	32	44
13	Dioxano	ta	3	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	87	73
14	Diox:THF(2:1)	0	27	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	80	73
15	Dioxano	ta	22	Hf(O ^t Bu) ₄ (10)	L2 (20)	36	77

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando el disolvente indicado (2,0 mL), indol **1a** (0,30 mmol) y endiona **28a** (0,25 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralpack AD-H. ^dSe obtiene el enantiómero opuesto.

Con el objetivo de aumentar la enantioselectividad de esta reacción de alquilación, decidimos utilizar algunos aditivos comunes en este tipo de procesos.¹²⁹ Para ello, se evaluaron alcoholes con longitud de cadena variable (Tabla 31). Los resultados indican que la utilización de un 80% molar de alcohol con respecto a la endiona conduce a un importante incremento de la enantioselectividad. En general la longitud de la cadena del alcohol no influye sobre la enantioselectividad, no obstante si influye sobre el rendimiento.

Tabla 31. Reacción entre **1a** y **28a** con diferentes aditivos.^a



	Disolvente	t (h)	Metal (%)	Lig.(%)	Aditivo	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	Dioxano	5	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	ⁿ PrOH (20)	97	77
2	Dioxano	6,5	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	ⁿ PrOH (40)	96	80
3	Dioxano	3	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	ⁿ PrOH (80)	92	87
4	Dioxano	5	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	ⁿ PrOH (100)	76	88
5	Dioxano	22	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	EtOH (80)	59	88
6	Dioxano	5	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	ⁿ BuOH (80)	74	83
7	Dioxano	2,5	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	ⁱ BuOH (80)	93	84

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando dioxano (2,0 mL), **L2** (0,05 mmol), Hf(O^tBu)₄ (0,05 mmol), indol **1a** (0,3 mmol) y endiona **28a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralpack AD-H.

4.1.4.1.2. Alcance y limitaciones de la reacción

Tras comprobar que el complejo Hf(O^tBu)₄-(*R*)-6,6'-Br₂-BINOL (**L2**) generado *in situ* en dioxano, en presencia de un 80% molar de ⁿPrOH a temperatura ambiente proporcionaba los mejores resultados, se procedió a estudiar la capacidad de este sistema catalítico con otros sustratos.

Para ello, se estudió la alquilación del indol **1a** con distintas 1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas (**28a-e**) (Tabla 32). En todas las 2-buten-1,4-dionas recogidas en dicha tabla los sustituyentes R₁ son anillos aromáticos, puesto que las endionas con sustituyentes

alifáticos no reaccionan en estas condiciones. Por otra parte, todos estos electrófilos son moléculas simétricas, ya que los dos grupos arilo son siempre idénticos, por lo tanto la regioquímica de la reacción no es motivo de discusión en este apartado.

Todas las 1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas, independientemente del carácter electrónico de los sustituyentes de los anillos aromáticos, reaccionaron con indol conduciendo a los productos alquilados con buenos rendimientos (74-92%) y con excesos enantioméricos elevados (85-90% ee). Cuando el sustituyente R₁ es el grupo 3,4-dimetilfenil (entrada 3) o *para*-metoxifenil (entrada 4) fue necesario aumentar la proporción de ligando y alcóxido metálico a un 40% con respecto a la endiona, obteniéndose así buenos rendimientos y excesos enantioméricos del 90 y 85% respectivamente.

Tabla 32. Reacción entre el indol (**1a**) y diversas (*E*)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas (**28a-e**).^a

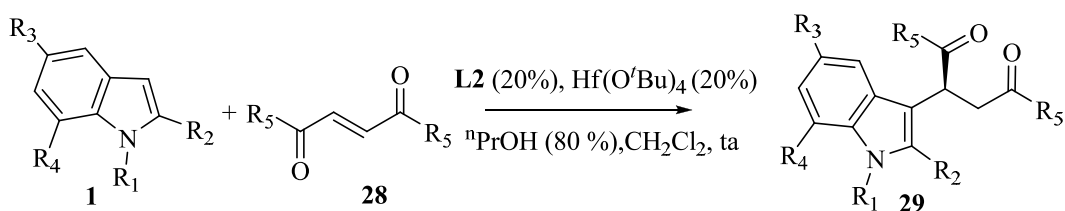
	28	R₁	tiempo (h)	29	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	28a	Ph	3	29aa	92	87
2	28b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	22	29ab	74	90
3 ^d	28c	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	3	29ac	88	90
4 ^d	28d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	5	29ad	87	85
5	28e	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	7	29ae	81	86

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando dioxano (2,0 mL), **L2** (0,05 mmol), Hf(OtBu)₄ (0,05 mmol), *n*PrOH (0,2 mmol), indol **1a** (0,3 mmol) y endiona **28** (0,25 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral. ^d Se utilizó **L2** (40% mol) y Hf(OtBu)₄ (40% mol).

Una vez estudiado el alcance de la reacción con diferentes (*E*)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas, se estudió la alquilación de diferentes indoles (**1a-i**). Los resultados se recogen en la Tabla 33. En términos generales la sustitución (Me, MeO) en la posición C-5 del indol no produce cambios significativos sobre la enantioselectividad de la reacción, sin embargo si el sustituyente en dicha posición es un átomo de Br la reacción

transcurre más lentamente (entrada 4). Cuando en la posición C-7 hay un grupo metilo el aducto se obtiene con excelente rendimiento y buena enantioselectividad (entrada 8). Sin embargo si el grupo metilo se encuentra en la posición C-2, el aducto se obtiene con buen rendimiento pero se produce un descenso importante de la enantioselectividad (entrada 7).

Tabla 33. Reacción entre (*E*)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas (**28a**, **28b**) y diversos indoles (**1a-i**).



	1	R₁	R₂	R₃	R₄	R₅	t(h)	29	Rend.(%)	ee (%)
1	1a	H	H	H	H	Ph	3	29aa	92	87
2	1b	H	H	Me	H	Ph	3	29ba	90	88
3	1c	H	H	MeO	H	Ph	6	29ca	91	87
4	1f	H	H	Br	H	Ph	24	29fa	76	93
5 ^d	1f	H	H	Br	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	5	29fb	88	94
6	1g	Me	H	H	H	Ph	5	29ga	91	85
7	1h	H	Me	H	H	Ph	5	29ha	92	69
8	1i	H	H	H	Me	Ph	3	29ia	97	86

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando dioxano (2,0 mL), **L2** (0,05 mmol), Hf(O^tBu)₄ (0,05 mmol), ⁿPrOH (0,2 mmol), indol **1** (0,3 mmol) y endiona **28** (0,25 mmol).

^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna.

^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral. ^d Se utilizó **L2** (40% mol) y Hf(O^tBu)₄ (40% mol).

Finalmente el *N*-metilindol reacciona con la endiona para dar el producto de alquilación con buen rendimiento (91%) y enantioselectividad (86% ee) (entrada 6), Este hecho resulta particularmente interesante ya que en todas las reacciones de alquilación efectuadas en esta Tesis con los electrófilos anteriores, la sustitución en el N del indol proporcionaba un producto prácticamente racémico. A partir de este resultado experimental se puede concluir que en este sistema catalítico no es necesaria la

coordinación a través del *N*-H del indol a los átomos de oxígeno coordinantes de la especie activa.

4.1.4.1.3. Determinación de la estereoquímica absoluta

La estructura de todos los productos resultantes de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts se determinó adecuadamente mediante las técnicas usuales en síntesis orgánica (EM, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN). La enantioselectividad de todas las reacciones se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando columnas quirales.

La configuración del carbono quiral formado en los productos de la alquilación de Friedel-Crafts se asignó mediante difracción de Rayos X del compuesto **29fb** (parámetro de Flack=0.01(2)), obtenido por alquilación de 5-bromoindol con la (*E*)-1,4-dip-tolilbut-2-en-1,4-diona (**28b**). La Figura 96 muestra que se trata del enantiómero de configuración *S*. La asignación de la configuración de los productos restantes se ha hecho, como es usual, admitiendo el mismo mecanismo de reacción para todos los sustratos.

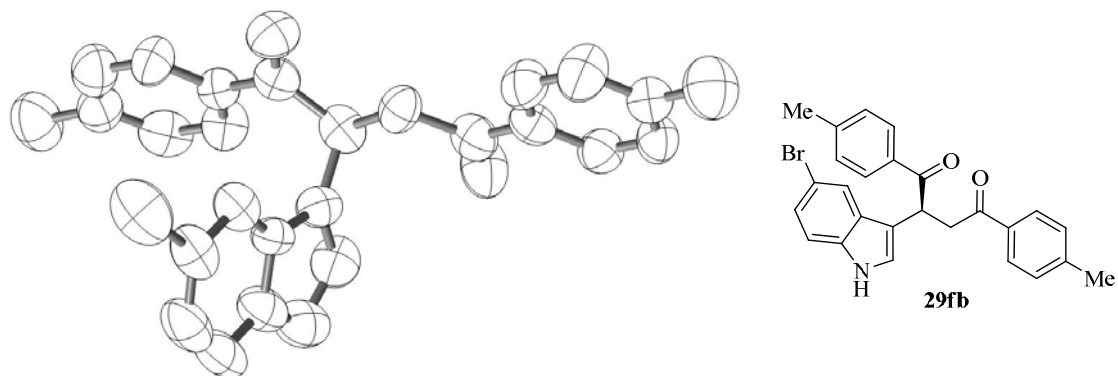


Figura 96. Estructura del compuesto **29fb** elucidada por difracción de Rayos X.

4.1.1.2.4. Determinación estructural de la especie catalítica activa. Aspectos mecanísticos

a) Estudio de RMN de ^1H a temperatura ambiente de los complejos generados *in situ*

El complejo metálico se generó *in situ* a partir de cantidades equimolares de (*R*)-6,6'-Br₂-BINOL (**L2**) y Hf(O^{*t*}Bu)₄ en dioxano deuterado a temperatura ambiente. La Figura 97 muestra un espectro muy complicado, sugiriendo la presencia de especies oligoméricas del que sobresalen las cinco señales correspondientes a los protones del

ligando **L2**. La adición de 4 equivalentes de n PrOH hace mas intensas las señales correspondientes al ligando libre lo que podría sugerir que éste desplaza parcialmente al BINOL de las especies oligoméricas. Desafortunadamente este espectro y otros efectuados a temperaturas superiores no aportaron ninguna información sobre la naturaleza del catalizador.

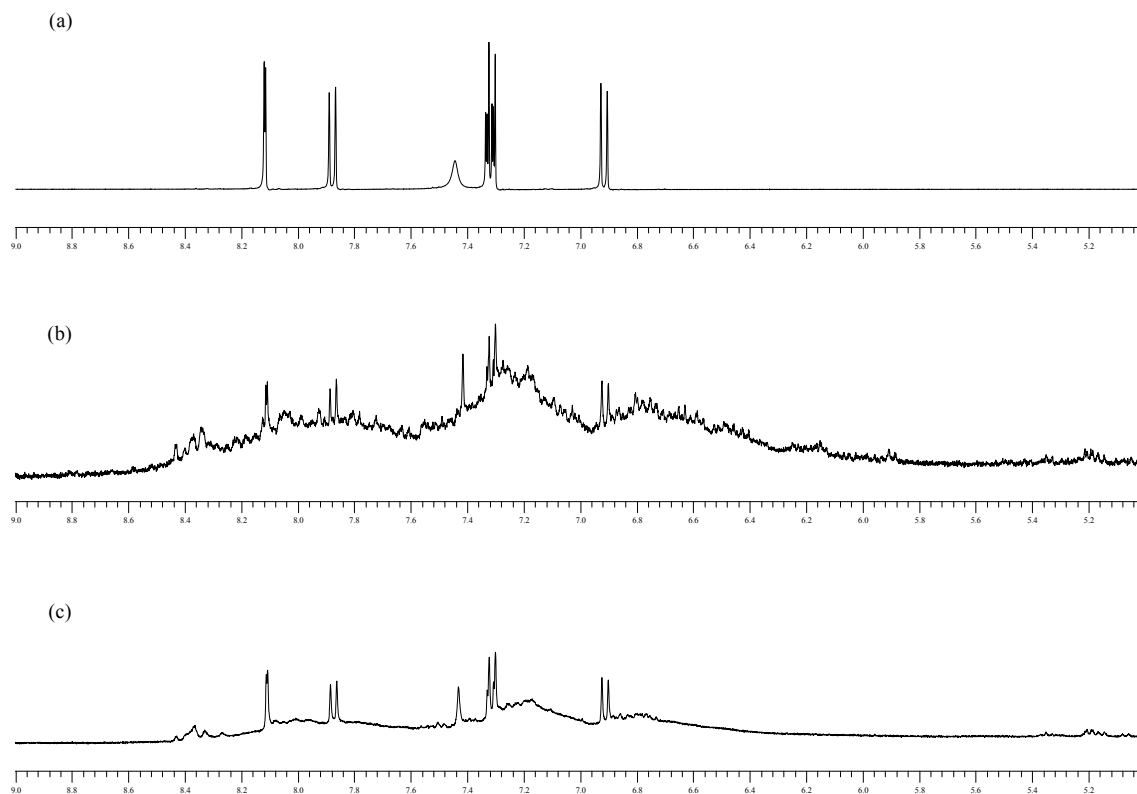
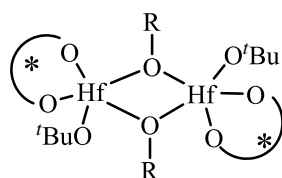


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H en dioxano- d_8 a temperatura ambiente de: (a) (R) -6,6'-dibromo-1,1'-binaftil-2,2'-diol (**L2**). (b) (R) -6,6'-dibromo-1,1'-binaftil-2,2'-diol (**L2**) + $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$. (c) (R) -6,6'-dibromo-1,1'-binaftil-2,2'-diol (**L2**) (1 eq.) + $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (1 eq.) + n PrOH (4 eq.).

Basándonos en los estudios que el grupo de Kobayashi¹²⁹ ha efectuado sobre catalizadores de $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -BINOL, concretamente en el catalizador generado a partir de $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (1 eq.), (R) -3,3'- I_2 -BINOL (1 eq.), n PrOH (5 eq.) y H_2O (1 eq.) en tolueno- d_8 y teniendo en cuenta que el Zr y el Hf forman complejos estructuralmente similares pensamos que la especie activa en este sistema catalítico podría ser el dímero esquematizado a continuación. (Figura 98). En dicha estructura los átomos de Hf están pentacoordinados, los BINOLs actúan como ligandos bidentados mientras que los alcóxidos (*tert*-butóxidos o *n*-propóxidos) estarían actuando como ligandos puente entre los dos átomos de Hf.



R= O^tBu o OⁿPr

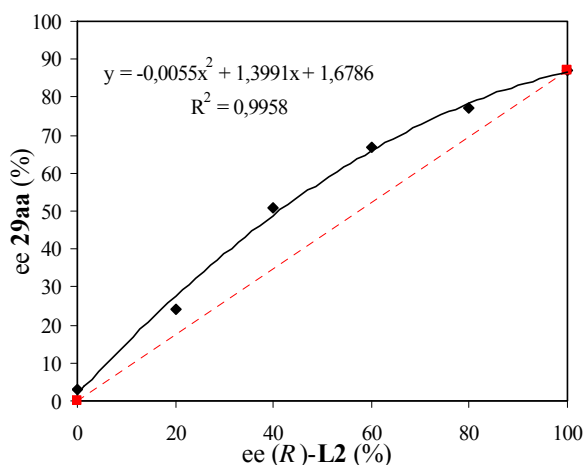
Figura 98

b) Estudio de efectos no lineales (NLE)

Con el fin de determinar la naturaleza de la especie catalítica y con ello proponer un posible mecanismo de reacción, se investigó la relación entre la composición enantiomérica del ligando **L2** y la del producto **29aa**, obtenido por reacción entre el indol y la endiona **28a** (Tabla 34). Para ello se preparó el catalizador quiral a partir de Hf(O^tBu)₄ y de 6,6'-Br₂BINOL con diferentes excesos enantioméricos. La gráfica muestra una correlación ligeramente no lineal positiva entre el ee del producto **29aa** y del ligando **L2**. Este resultado sugiere la presencia de una o varias especies Hf(IV)-**L2** de naturaleza no monomérica con diferentes estabilidades termodinámicas y reactividades cinéticas.

Tabla 34. Estudio de los efectos no lineales.

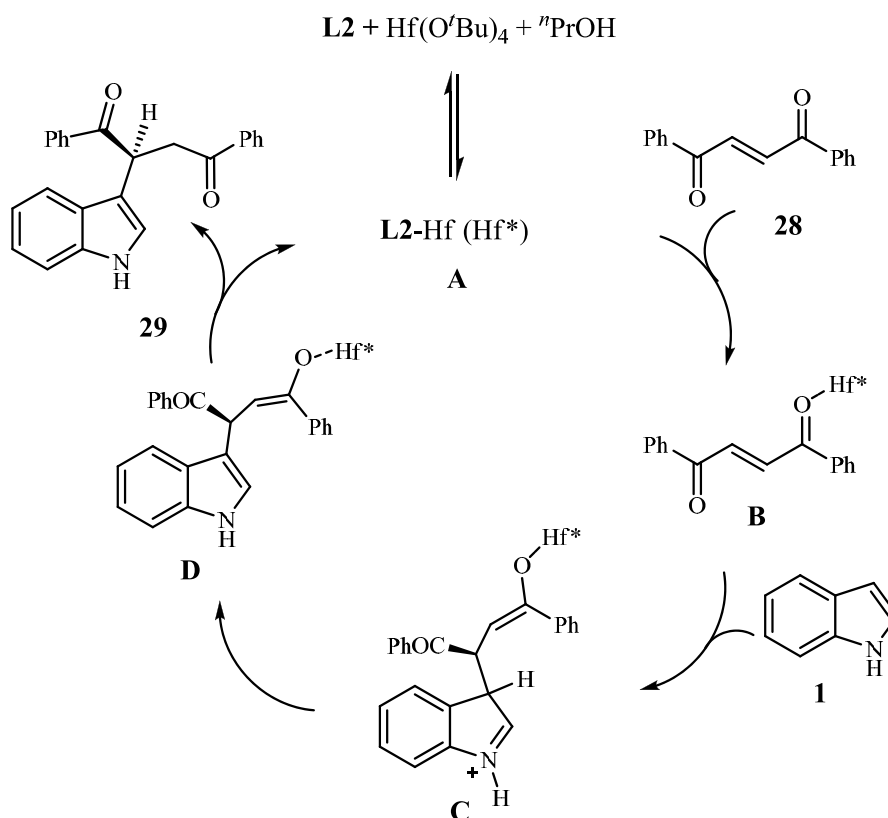
	Ligando	ee Lig. (%)	ee 29aa
1	L2	0	3
2	L2	20	24
3	L2	40	51
4	L2	60	67
5	L2	80	77
6	L2	100	87



c) Propuesta mecanística para la reacción de alquilación del indol con (E)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas

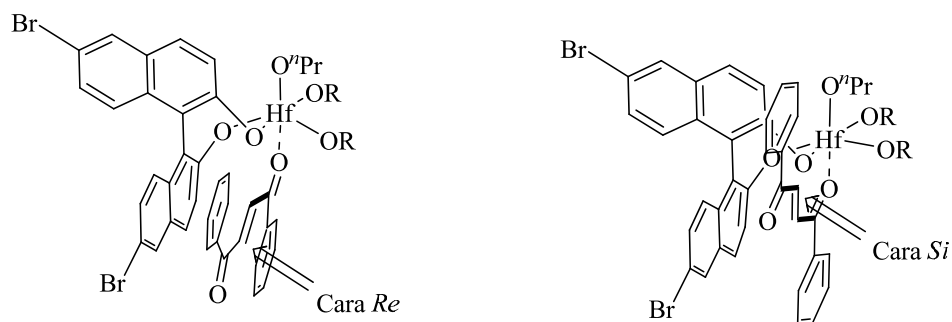
El ciclo catalítico propuesto para la reacción de alquilación de Friedel-Crafts de la endiona **28** con el indol **1** se muestra en el Esquema 66. En primer lugar, a partir de Hf(O^tBu)₄, el ligando **L2** y ⁿPrOH se generaría el catalizador **A**. A continuación la endiona **28** se coordinaría a un átomo de Hf y el complejo sustrato-catalizador así

obtenido **B** experimentaría el ataque del nucleófilo por su cara *Re*, dando lugar al intermedio catiónico **C**. La desprotonación de **C** regeneraría la aromaticidad del indol dando **D**, y finalmente un intercambio del enolato quiral por un alcóxido del medio daría el producto de alquilación **29** y regeneraría el catalizador.



Esquema 66. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de alquilación de F-C del indol **1** con la endiona **28**.

Para explicar la estereoquímica observada en la reacción de alquilación de F-C del indol **1** con la endiona **28** se propone el modelo de estado de transición que se muestra en la Figura 99. En dicho modelo uno o varios ligandos *tert*-butóxido podrían haberse intercambiado por el ⁱPrOH aliviando estéricamente el entorno de coordinación del átomo de hafnio y la enona se coordinaría a un átomo de Hf. En este complejo sustrato-catalizador, el enlace C1-C2 de la endiona debe adoptar una conformación *s-trans* para evitar las repulsiones estéricas del resto de la molécula y uno de los grupos naftilo del ligando, exponiendo la cara *Re* del doble enlace al ataque del nucleófilo, mientras que la cara *Si* quedaría protegida por el otro grupo naftilo del ligando.

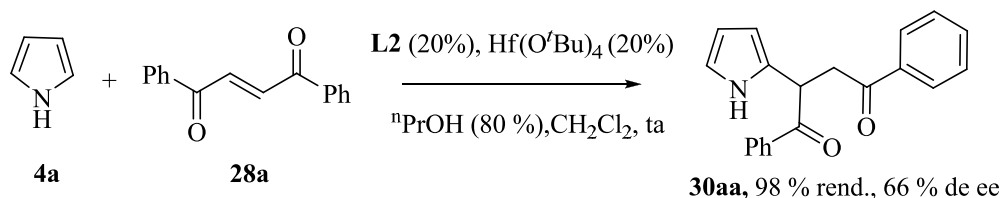


C1-C2 conformación *s-trans* (favorecida) C1-C2 conformación *s-cis* (desfavorecida)

Figura 99. Modelo propuesto para la interacción endiona-catalizador.

4.1.4.2. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de pirroles con (*E*)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas

Considerando el valor sintético de los pirroles en síntesis orgánica, se estudió la reacción del pirrol **4a** con la (*E*)-1,4-difenilbut-2-en-1,4-diona **28a** en las condiciones de reacción optimizadas para la correspondiente alquilación de indoles. El producto alquilado **30aa** fue obtenido en 1 hora, con un rendimiento prácticamente cuantitativo y una moderada enantioselectividad (66% ee) (Esquema 67). Con la idea de mejorar la enantioselectividad de la reacción se realizó el correspondiente estudio de ligandos y de alcóxidos metálicos sin obtener ninguna mejora en los resultados obtenidos.



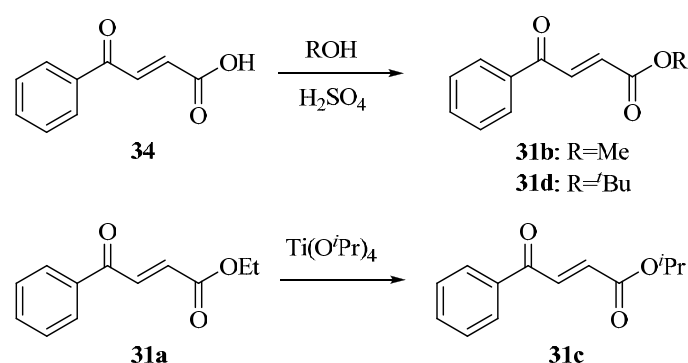
Esquema 67

4.1.5. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON (*E*)-4-FENIL-4-OXOBUT-2-ENOATOS

Se intentó ampliar la variedad de electrófilos no quelantes en las reacciones enantioselectivas de alquilación de Friedel-Crafts de indoles utilizando (*E*)-4-aril-4-oxobut-2-enoatos (**31**). La alquilación asimétrica con este tipo de electrófilos nos permitiría funcionalizar la posición C-3 del indol con una cadena lateral 1,4-difuncionalizada con un centro estereogénico en posición bencílica al núcleo de indol y en α a la agrupación éster de dicha cadena.

4.1.5.1. Síntesis de (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoatos de alquilo

El (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoato de etilo (**31a**) se encuentra disponible comercialmente. El resto de los ésteres se sintetizaron como se indica a continuación. El (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoato de metilo (**31b**) y (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoato de *tert*-butilo (**31d**), se obtuvieron por esterificación del ácido (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoico (**34**) con el correspondiente alcohol, mientras que (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoato de isopropilo (**31c**) se preparó por transesterificación del éster (**31a**) con isopropóxido de titanio (Esquema 68).



Esquema 68. Síntesis de (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoatos de alquilo.

4.1.5.2. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de indoles con (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoatos de alquilo

4.1.5.2.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L5

En primer lugar se estudió la reacción de alquilación de Friedel-Crafts del indol **1a** con (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoato de etilo **31a**, utilizando las condiciones optimizadas para la reacción de alquilación de indoles con (*E*)-1,4-diarilbut-2-en-1,4-dionas, es decir, ligando **L2** (20 mol%), $\text{Hf(O}^i\text{Bu)}_4$ (20 mol%) y $^n\text{PrOH}$ (80 mol%) en dioxano a temperatura ambiente. El compuesto **31a** no reaccionó en dichas condiciones, por lo que decidimos hacer una nueva evaluación de ligandos (**L1-L5**) y de alcóxidos (Ti, Zr y Hf). Los resultados se recogen en la Tabla 35. El ligando **L3**, con dos átomos de Br en las posiciones 3 y 3' del binaftilo, dio los mejores resultados proporcionando el compuesto **32aa** con un 50% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 79% (entrada 3). Como cabía esperar la adición conjugada del indol a (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoato de etilo, aunque con rendimiento moderado, fue completamente regioselectiva, produciéndose la adición al carbono en β al grupo carbonilo de cetona, y generando por tanto el centro estereogénico en α al grupo carbonilo de éster.

Tabla 35. Evaluación de ligandos y iones metálicos en la reacción de alquilación de **1a** con **31a**.^a

Reaction scheme: Indole (**1a**) + Ethyl 4-oxo-2-butenoate (**31a**) $\xrightarrow{M + (R)\text{-BINOL}}$ Alkylated indole (**32aa**)

(R)-L1 $X^1 = X^2 = H$
(R)-L2 $X^1 = H, X^2 = Br$
(R)-L3 $X^1 = Br, X^2 = H$
(R)-L6 $X^1 = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3, X^2 = H$
(R)-L4 $X^1 = H$
(R)-L5 $X^1 = Br$

	Disolvente	T (°C)	t(h)	Metal (%)	Lig. (%)	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	ta	5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L1 (20)	78	5
2	CH ₂ Cl ₂	ta	5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	70	3
3	CH ₂ Cl ₂	ta	22	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	50	79
4	CH ₂ Cl ₂	ta	7,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L4 (20)	60	36
5	CH ₂ Cl ₂	ta	22	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L5 (20)	20	26
6	CH ₂ Cl ₂	ta	23	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (20)	L3 (20)	41	2
7	CH ₂ Cl ₂	ta	21	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	61	55

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando CH₂Cl₂ (2,0 mL), indol **1a** (0,30 mmol) y (*E*)-4-fenil-4-oxo-2-butenoato de etilo **31a** (0,25 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H.

4.1.5.2.2. Alcance y limitaciones de la reacción

Con las condiciones de reacción optimizadas para el éster etílico **31a** se decidió ensayar diferentes sustratos que difieren en el grupo alquilo del éster. Los resultados se recogen en la Tabla 36. El cambio de grupo etilo del éster por metilo (entrada 2) condujo a una mejora considerable en cuanto a la reactividad y a la enantioselectividad de la reacción, obteniéndose el compuesto **32ab** con un 80% de rendimiento y un excelente exceso enantiomérico de 93%. La utilización del éster isopropílico **31c** (entrada 3) también mejoró los resultados con respecto al éster etílico, sin embargo la utilización del éster de *tert*-butilo (entrada 4) **31d** disminuyó considerablemente tanto la

reactividad como la enantioselectividad, debido seguramente a un aumento considerable del impedimento estérico.

Tabla 36. Reacción entre (*E*)-4-fenil-4-oxo-2-butenatos (**31a**, **31b**, **31c** y **31d**) y diversos indoles (**1a-i**).^a

	1	R₁	R₂	R₃	R₄	31	R₅	t(h)	32	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	1a	H	H	H	H	31a	Et	22	32aa	50	79
2	1a	H	H	H	H	31b	Me	4	32ab	80	93
3	1a	H	H	H	H	31c	ⁱ Pr	7	32ac	88	88
4	1a	H	H	H	H	31d	^t Bu	18	32ad	35	34
5	1b	H	H	Me	H	31b	Me	8	32bb	56	87
6	1c	H	H	MeO	H	31b	Me	7	32cb	84	95
7	1f	H	H	Br	H	31b	Me	24	32fb	-	-
8	1g	Me	H	H	H	31b	Me	24	32gb	47	30
9	1h	H	Me	H	H	31b	Me	7	32hb	89	71
10	1i	H	H	H	Me	31ab	Me	10	32ib	67	65

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, CH₂Cl₂ (2,0 mL), **L3** (0,05 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,05 mmol), indol **1** (0,3 mmol) y **31** (0,25 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

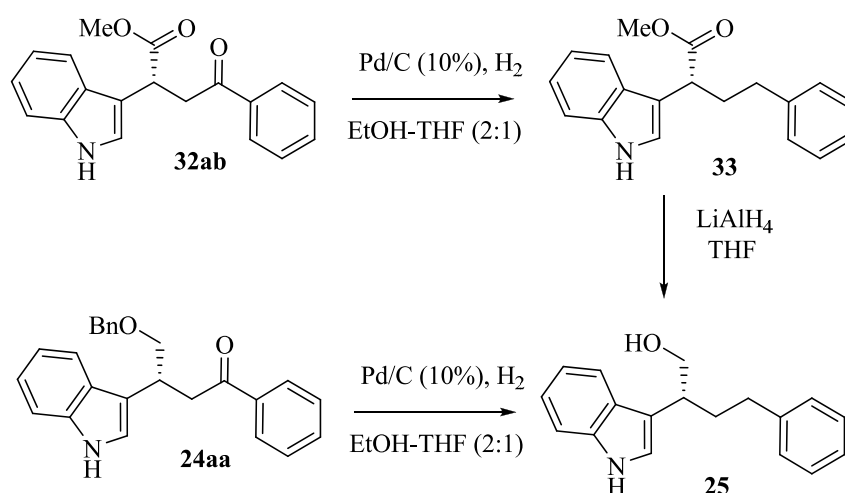
Con el (*E*)-4-fenil-oxobut-2-enoato de metilo (**31b**), el éster que condujo a los mejores resultados, se ensayaron diferentes indoles (entradas 5-10). Los indoles sustituidos con grupos electrón-donantes (Me, MeO) en la posición C-5 (entradas 5-6) condujeron a los productos correspondientes **32** con rendimientos variables y elevadas enantioselectividades, en cambio el 5-bromoindol no dio lugar al producto de alquilación de Friedel-Crafts en las condiciones de reacción. Cuando la posición C-7 se encuentra sustituida por un grupo metilo (R₄ = Me), el aducto se obtuvo con rendimiento y enantioselectividad moderados (entrada 10) y si el grupo metilo se encuentra en la posición C-2 del indol, el aducto se obtiene con buen rendimiento y

todavía una buena enantioselectividad (entrada 9). Sin embargo el *N*-metilindol dio lugar a una reacción muy lenta, con formación del producto de alquilación con bajo rendimiento y baja enantioselectividad (entrada 8). Este hecho experimental ya había sido observado en otros sistemas catalíticos anteriores en los que la especie catalítica se genera a partir del ligando **L3** y $Zr(O^tBu)_4$ o $Hf(O^tBu)_4$ en diclorometano; lo que parece indicar de nuevo que el enlace N-H del indol es esencial para que haya una buena enantiodiferenciación.

4.1.5.2.3. Determinación de la estereoquímica absoluta

La estructura de todos los productos resultantes de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts se determinó adecuadamente mediante las técnicas usuales en síntesis orgánica (EM, 1H -RMN y ^{13}C -RMN). La enantioselectividad de todas las reacciones se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando las columnas quirales adecuadas.

La configuración absoluta del compuesto **32ab** se determinó por correlación química (Esquema 69). La reducción completa del grupo carbonilo de cetona de **32ab** mediante hidrogenación con Pd/C (10%) condujo al éster **33** con rendimiento cuantitativo y sin pérdida de pureza óptica. La reducción de **33** con $LiAlH_4$ en THF condujo al alcohol **25** (78% de rendimiento, 91% ee). Comparando el valor de rotación óptica específica de este compuesto **25** con el del compuesto obtenido a partir de la reducción del grupo carbonilo de cetona y la hidrogenolisis del benciléter presentes en el aducto **24aa** (véase página 146), se asignó a **32ab** la configuración *R*. La asignación de la configuración del resto de productos **32** se ha hecho, como es habitual, admitiendo el mismo mecanismo de reacción para todos los sustratos.



Esquema 69

Teniendo en cuenta que el sistema catalítico utilizado en esta reacción es el mismo que el empleado en la reacción de alquilación del indol con cetonas α,β -

insaturadas sencillas, esta estereoquímica estaría de acuerdo con el ciclo catalítico y el modelo de estado de transición propuestos anteriormente. Basándonos en dicho modelo, el grupo carbonilo de cetona del (*E*)-4-aryl-4-oxobut-2-enoato se coordinaría al metal reemplazando a uno de los grupos *tert*-butóxido axiales del complejo $[\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)-3,3'\text{-Br}_2\text{BINOL})]_2$, de tal forma que es la cara *Re* del doble enlace del sustrato la que quedaría expuesta para el ataque nucleofílico del indol, dando en consecuencia los productos de alquilación con configuración *R*. (Véase página 111, Figura 85).

4.2. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON COMPUESTOS CARBONÍLICOS (ADICIÓN 1,2 AL GRUPO CARBONILO)

La reacción de alquilación de arenos con compuestos carbonílicos es una de las reacciones más importantes para generar enlaces C-C en Química Orgánica. En particular, la variante catalítica y enantioselectiva de esta reacción proporciona un método sencillo de obtener compuestos aromáticos enantioméricamente enriquecidos con un estereocentro bencílico. Muchos de estos compuestos poseen importantes propiedades biológicas.

La preparación de productos naturales y de fármacos en cuya estructura existen estereocentros cuaternarios ha sido y continúa siendo de gran importancia en la industria químico-farmacéutica. Por tanto la preparación de nuevos compuestos con centros estereogénicos cuaternarios resulta realmente interesante.

A continuación se describirá la alquilación de Friedel-Crafts de arenos con elevada densidad electrónica con trifluorometilcetonas y α -cetoésteres, lo que permitirá obtener alcoholes terciarios ópticamente activos.

4.2.1. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON TRIFLUOROCETONAS

4.2.1.1. Reacciones de alquilación de Friedel-Crafts de pirroles con trifluorometilcetonas

Desde la aparición de fármacos tales como Efavirenz (anti.VIH) o CJ-17,493 (antagonista de los receptores de la neurokinina) en los que existe una agrupación CF_3 localizada sobre un átomo de carbono estereogénico cuaternario se ha incrementado mucho la investigación en esta área.¹⁴⁴

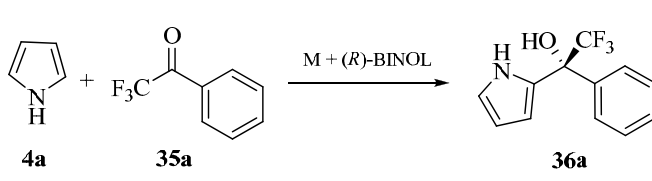
En esta parte de la Tesis se describe la alquilación de Friedel-Crafts de pirroles con trifluorometilcetonas, lo que permitirá obtener pirroles alquilados en la posición C-2 con una agrupación hidrox-trifluorometil sobre el centro estereogénico.

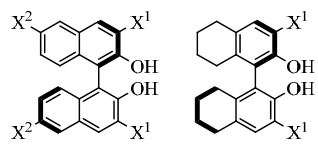
4.2.1.1.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6

La reacción entre el pirrol (**4a**) con 2,2,2-trifluoroacetofenona (**35a**) fue elegida para llevar a cabo el proceso de optimización de las condiciones de reacción. En primer lugar se evaluaron los ligandos de tipo BINOL (**L1-L6**) con $Zr(O^tBu)_4$ en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (entradas 1-6, Tabla 37). Se usaron 5 equivalentes de pirrol con respecto a la trifluorometilcetona **35a** para evitar la formación de los productos de dialquilación. Con los ligandos **L1-L5** (entradas 1-5) la reacción se completó entre 1,5-3,5 horas obteniendo el producto **36a** con buenos rendimientos (89-98%) aunque con excesos enantioméricos entre bajos y moderados (8-59%). El ligando **L6** (entrada 6), con grupos aromáticos voluminosos en las posiciones 3 y 3' del BINOL, condujo al producto **36a** con moderado rendimiento (64%) y enantioselectividad (48% ee).

Con el ligando **L3** se ensayaron las reacciones con los alcóxidos de titanio y hafnio. Con el complejo generado a partir de $Ti(O^iPr)_4$ (entrada 7) la reacción fue muy lenta (26 h) y la enantioselectividad muy baja (15% ee), mientras que con el complejo generado a partir de $Hf(O^tBu)_4$ (entrada 8) se obtuvieron resultados similares a los obtenidos con $Zr(O^tBu)_4$ en cuanto a reactividad, pero con una ligera disminución en el exceso enantiomérico. Por tanto los estudios del efecto del disolvente se realizaron con el complejo generado con el ligando **L3** y $Zr(O^tBu)_4$. Los disolventes como el THF o dioxano (entradas 9 y 10) tuvieron una influencia negativa en la actividad catalítica, aunque mejoraron ligeramente la enantioselectividad. Por otra parte, los hidrocarburos aromáticos (tolueno, benceno o fluorobenceno) mejoraron tanto la actividad catalítica como la enantioselectividad (entradas 11-13). El mejor resultado se obtuvo con benceno, obteniéndose el producto **36a** con 97% de rendimiento y 90% ee (entrada 12). Dado que los disolventes menos polares ofrecían los mejores resultados se intentó generar el sistema catalítico utilizando hexano como disolvente, sin embargo tuvo que utilizarse una mezcla hexano(2)-benceno(1) para conseguir la solubilización del complejo (entrada 14). Esta mezcla de disolventes no mejoró la enantioselectividad de la reacción. La utilización de iPrOH como aditivo tuvo una influencia negativa en el rendimiento y el exceso enantiomérico del producto (entrada 15).

Tabla 37. Optimización de las condiciones de la reacción entre **4a** y **35a**.^a





(R)-L1 X¹ = X² = H
(R)-L2 X¹ = H, X² = Br (R)-L5 X¹ = Br
(R)-L3 X¹ = Br, X² = H
(R)-L6 X¹ = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃, X² = H

	Disolvente	T (°C)	t(h)	Metal (%)	Lig.(%)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	ta	1,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L1 (20)	92	10
2	CH ₂ Cl ₂	ta	1,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	98	8
3	CH ₂ Cl ₂	ta	3,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	93	59
4	CH ₂ Cl ₂	ta	1,25	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L4 (20)	90	9
5	CH ₂ Cl ₂	ta	2,25	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L5 (20)	89	43
6	CH ₂ Cl ₂	ta	17	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	64	48
7	CH ₂ Cl ₂	ta	26	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (20)	L3 (20)	78	15
8	CH ₂ Cl ₂	ta	1,5	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	99	52
9	THF	ta	20	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	42	66
10	Dioxano	ta	22	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	34	66
11	Tolueno	ta	1,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	99	85
12	Benceno	ta	1,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	97	90
13	Fluorobenceno	ta	1,25	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	98	80
14	Hex.(2):Benc.(1)	ta	1,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	99	81
15 ^d	Tolueno	ta	1,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	49	60
16	Benceno	ta	5	Zr(O ^t Bu) ₄ (10)	L3 (20)	31	37
17	Benceno	ta	2	Zr(O ^t Bu) ₄ (10)	L3 (10)	99	76
18	Benceno	ta	1	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (10)	87	78
19 ^e	Benceno	ta	2,5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	87	78
20 ^f	Benceno	ta	1	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	99	78
21	Benceno	0	3	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	91	74
22	Benceno	50	1.5	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	98	78

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando el disolvente indicado (2,0 mL), pirrol **4a** (1,25 mmol) y trifluoroacetofenona **35a** (0,25 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H. ^dSe utiliza ⁿPrOH (0,05 mmol). ^e Se utiliza 3 eq. de **4a**. ^fSe utiliza 10 eq. de **4a**.

La reducción de la carga del catalizador al 10%, así como la variación de las proporciones entre el ligando **L3** y $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (entradas 16-18) no mejoraron tampoco la actividad del sistema catalítico. Un exceso de 3 o de 10 equivalentes de pirrol tuvo un efecto negativo en la enantioselectividad de la reacción (entradas 20 y 21 respectivamente).

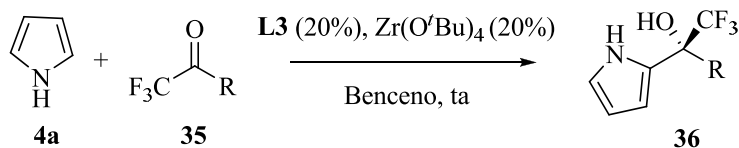
Finalmente una disminución de la temperatura de la reacción a 0 °C o un aumento de la misma a 50 °C tuvieron también un efecto negativo sobre la enantioselectividad (74% ee y 78% ee respectivamente). Por tanto las condiciones óptimas elegidas para la reacción de alquilación del pirrol con trifluorometilketonas fueron: **L3** (20 mol%) y $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (20 mol%) en benceno a temperatura ambiente y usando un exceso de 5 equivalentes de pirrol.

4.2.1.1.2. Alcance y limitaciones de la reacción

Una vez optimizadas las condiciones de reacción se procedió a evaluar el alcance y las limitaciones del sistema catalítico utilizando 2,2,2-trifluoroacetofenonas diferentemente sustituidas (Tabla 38). En todos los casos, se obtuvieron los productos esperados **36** con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos entre buenos y elevados (hasta el 93% ee). La presencia de grupos electrón-donantes (Me, Et, MeO, MeS) o electrón-atrayentes (F, Cl) en el anillo aromático tuvieron poca influencia sobre la enantioselectividad (entradas 2-7). Sin embargo, la presencia de grupos tales como Br o CN en las trifluoroacetofenonas **35h** y **35i** (entradas 8 y 9) disminuyó el exceso enantiomérico de los productos **36ah** y **36ai**. La pureza óptica de los productos **36ah** y **36ai** pudo aumentarse por recristalización de hexano- CH_2Cl_2 . Hay que señalar que los cristales obtenidos fueron siempre mezclas racémicas y que las aguas madres eran las que se iban enriqueciendo con el enantiómero mayoritario.

La presencia de los sustituyentes en posición *para* y *meta* del anillo aromático de los compuestos **35** en general no afectaron ni a la reactividad ni a la enantioselectividad de la reacción (entradas 2, 4, y 6 vs. entradas 10-12). Sin embargo la reacción con *o*-metiltrifluoroacetofenona tuvo lugar con muy bajo rendimiento (5%), y con una enantioselectividad del 72%, indicando la existencia de un efecto estérico importante del sustituyente en *orto* sobre la reactividad. Finalmente, la reacción de alquilación del pirrol **4a** con la 2',2',2',3,4-pentafluoroacetofenona (**35m**) o con la 3,4-dicloro-2',2',2'-trifluoroacetofenona (**35n**), con dos sustituyentes adicionales en el anillo aromático, dio lugar a los correspondientes pirroles alquilados con excelentes rendimientos y moderados excesos enantioméricos (entradas 13 y 14, respectivamente).

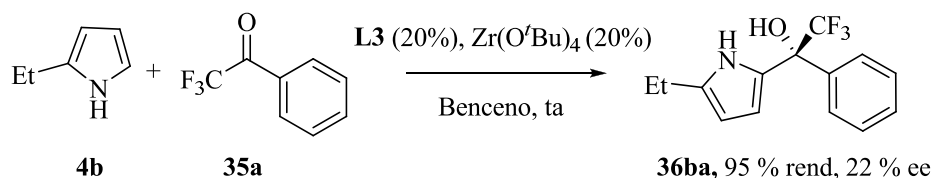
Tabla 38. Reacción entre el pirrol (**4a**) y diversas trifluorocetofenonas (**35a-n**).^a



	35	R	tiempo(h)	36	Rend. (%)^b	ee (%)^c
1	35a	Ph	1,5	36aa	97	90
2	35b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	1,5	36ab	98	87
3	35c	<i>p</i> -EtC ₆ H ₄	1	36ac	95	87
4	35d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	1	36ad	99	86
5	35e	<i>p</i> -MeSC ₆ H ₄	1	36ae	84	93
6	35f	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	1,3	36af	98	85
7	35g	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	1	36ag	99	88
8	35h	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	1	36ah	99 (70) ^d	77 (97) ^d
9	35i	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	2	36ai	94 (73) ^d	72 (94) ^d
10	35j	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	1	36aj	93	85
11	35k	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	1	36ak	96	86
12	35l	<i>m</i> -FC ₆ H ₄	2	36al	94	80
13	35m	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	1	36am	96	63
14	35n	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	1	36an	96	68

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando benceno (2,0 mL), **L3** (0,05 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,05 mmol), pirrol **4a** (1,25 mmol) y trifluoroacetofenona **35** (0,25 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral. ^d Entre paréntesis, rendimiento y exceso enantiomérico del producto de las aguas madres después de la cristalización de una mezcla prácticamente racémica.

Los efectos de la sustitución en el anillo de pirrol fueron evaluados en las condiciones óptimas de reacción. La reacción de alquilación de *N*-metilpirrol con la trifluorocetofenona **35a** condujo a mezclas de productos de alquilación por la posición C-2 y C-3, con excesos enantioméricos bajos (alrededor de 50%) y el 2-etilpirrol dio lugar al producto de alquilación en posición C-5 con muy buen rendimiento (95%) pero con un exceso enantiomérico bajo (22%) (Esquema 70).

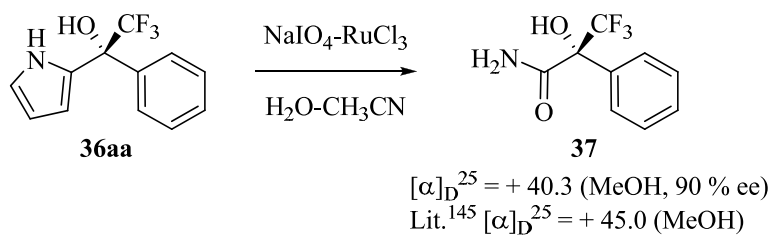


Esquema 70

4.2.1.1.3. Determinación de la estereoquímica absoluta

La estructura de todos los productos resultantes de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts se determinó adecuadamente mediante las técnicas usuales en síntesis orgánica (EM, $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$). La enantioselectividad de todas las reacciones se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando columnas quirales.

Con objeto de determinar la configuración absoluta de los compuestos de alquilación del pirrol con trifluoroacetofenonas, el compuesto **36aa** fue transformado en el compuesto **37**, previamente descrito en la literatura.¹⁴⁵ Para ello, se oxidó el producto **36aa** con NaIO_4 en presencia de RuCl_3 y se obtuvo el compuesto **37** ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40.3$, MeOH, 90% ee) con las mismas propiedades espectroscópicas que la amida derivada del ácido de Mosher (Esquema 71). La comparación de la rotación óptica del compuesto **37** con el valor descrito en la literatura permitió establecer que la configuración absoluta del producto **37** es *R*. La asignación de la configuración de los productos restantes obtenidos por alquilación del pirrol se ha hecho, como es habitual, admitiendo el mismo mecanismo de reacción para todos los sustratos.



Esquema 71

4.2.1.1.4. Determinación estructural de la especie catalítica activa. Aspectos mecanísticos

a) Estudio de RMN de ^1H a temperatura ambiente del complejo generado *in situ*

El complejo metálico se generó *in situ* a partir de cantidades equimolares del ligando (*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL (**L3**) y $\text{Zr(O}^t\text{Bu)}_4$ en benceno- d_6 a temperatura ambiente.

Las Figuras 100 (a)-(c) muestran la región aromática de los espectros de RMN de ^1H de (*R*)-3,3'-Br₂-BINOL y del complejo Zr(O^{*t*}Bu)₄-(*R*)-3,3'-Br₂-BINOL en benceno-^d₆ y en CD₂Cl₂ (a efectos de comparación) (Tabla 39). En el espectro de la Figura 100 (b) hay que señalar, en primer lugar, la ausencia del singulete a δ 5,22 ppm correspondiente a los protones hidroxílicos de **L3**, como consecuencia de la desprotonación de los mismos por el alcóxido de zirconio. En la zona aromática se produce un desdoblamiento de todas las señales debidas a los hidrógenos de los anillos de binaftilo, hecho indicativo de que la simetría C₂ del ligando se ha perdido; la mayor parte de las señales están desplazadas a campo más bajo indicando el menor apantallamiento de los protones aromáticos del complejo en este disolvente. En la zona de campo alto se observan, junto a la señal a δ 1,05 ppm que corresponde al *tert*-butanol libre, dos singuletes a δ 1,08 ppm y δ 0,95 ppm en relación 1:1, debidas a dos grupos *tert*-butóxido unidos al zirconio. La integración del espectro de ^1H indica que por cada unidad de BINOL existen dos grupos *tert*-butóxido. Por otra parte, el espectro tiene el mismo patrón de desdoblamiento que el anteriormente observado para el complejo Zr(O^{*t*}Bu)₄-(*R*)-3,3'-Br₂-BINOL (**L3**) generado en diclorometano Figura 100 (c), por lo tanto se podría afirmar que la estructura del complejo es la de un dímero con simetría C₂, similar a la anteriormente propuesta (Figura 101).

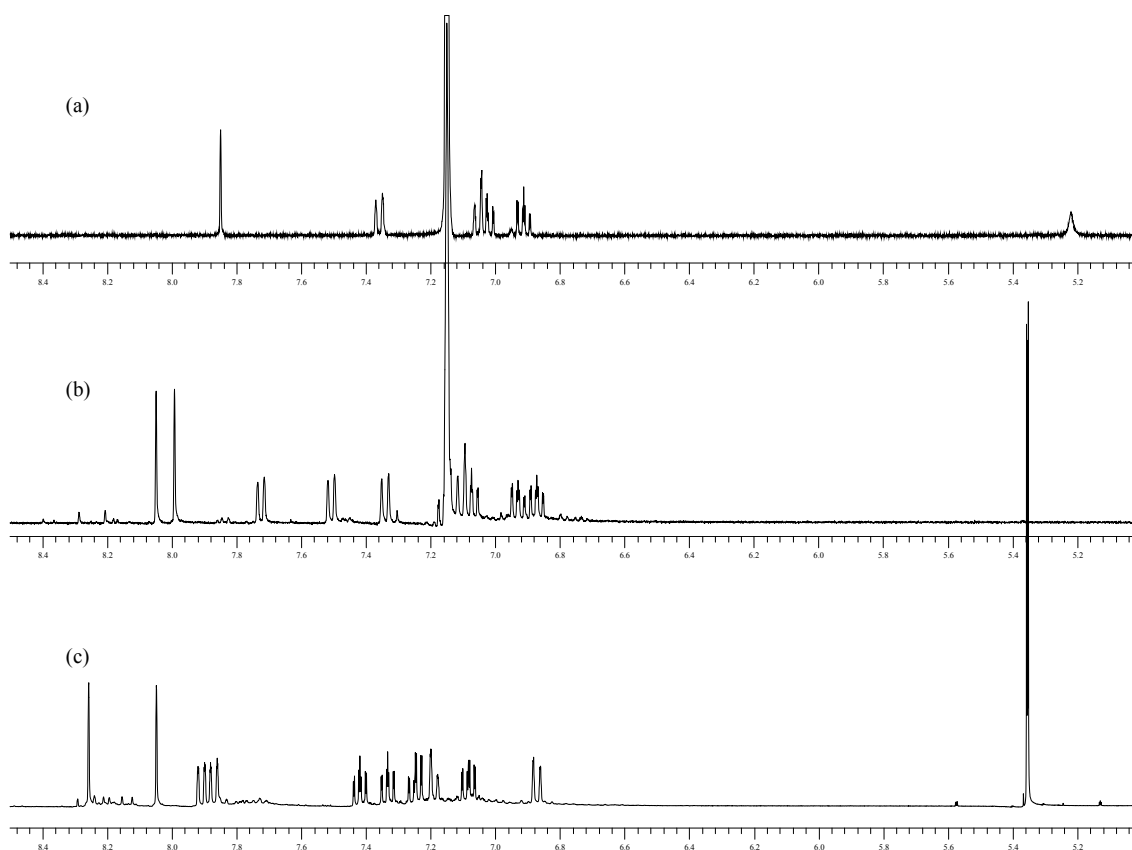


Figura 100. Espectro de RMN de ^1H a temperatura ambiente de: (a) (*R*)-3,3'-Br₂-BINOL (**L3**) en benceno-*d*₆. (b) Zr(O^{*t*}Bu)₄-(*R*)-3,3'-Br₂-BINOL (**L3**) en benceno-*d*₆. (c) Zr(O^{*t*}Bu)₄-(*R*)-3,3'-Br₂-BINOL (**L3**) en CD₂Cl₂

Tabla 39. Asignación de las señales de los espectros de RMN de ^1H correspondientes a la Figura 100 (a-c)

Disol.	muestra	H4	H4'	H5	H5'	H6	H6'	H7	H7'	H8	H8'
C_6D_6	L3	7.85	-	7.36	-	7.03	-	6.91	-	7.05	-
C_6D_6	L3-Zr(O^tBu)₄	8.05	7.99	7.73	7.51	7.07	-	6.93	6.87	7.34	7.11
CD_2Cl_2	L3-Zr(O^tBu)₄	8.25	8.04	7.87	7.90	7.41	7.33	7.22	7.08	7.18	6.86

Disol.	muestra	OH	^t BuOH	^t BuO	^t BuO'
C_6D_6	L3	5.22	-	-	-
C_6D_6	L3-Zr(O^tBu)₄	-	1.05	1.08	0.95
CD_2Cl_2	L3-Zr(O^tBu)₄	-	1.26	0.96	0.95

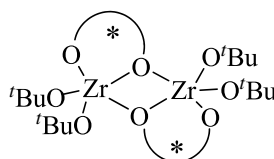


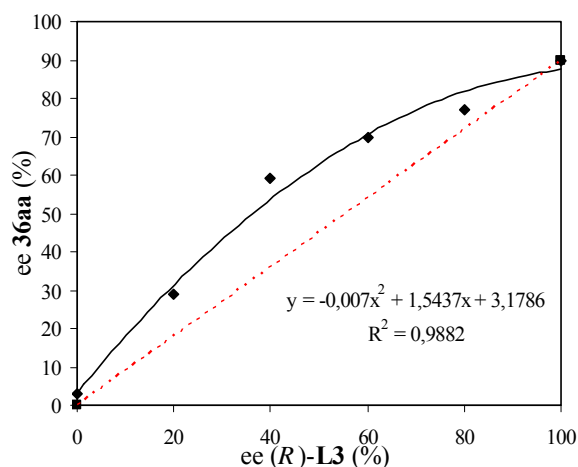
Figura 101

b) Estudio de efectos no lineales (NLE)

Con objeto de comprobar si la estructura dimérica determinada por RMN era la responsable de la actividad catalítica del sistema, examinamos la posibilidad de efectos no lineales en la reacción de alquilación de Friedel-Crafts entre el pirrol **1a** y la trifluoroacetofenona **35a** (Tabla 40). Para ello se preparó el catalizador quiral a partir de $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ y de 3,3'- Br_2BINOL con diferentes excesos enantioméricos. La gráfica muestra una correlación no lineal positiva entre el ee del producto **36aa** y el ee del ligando **L3**. Este resultado sugiere que en disolución deben coexistir los tres complejos dímeros (*R,R*)-**L3**, (*S,S*)-**L3** y (*R,S*)-**L3**, de los cuales el dímero heteroquiral debe ser más estable y el encargado de eliminar el **L3** racémico del ciclo catalítico, permitiendo al (*R,R*)-**L3** enriquecido tomar parte en el ciclo catalítico dando lugar a efectos NLE(+).

Tabla 40. Estudio de los efectos no lineales.

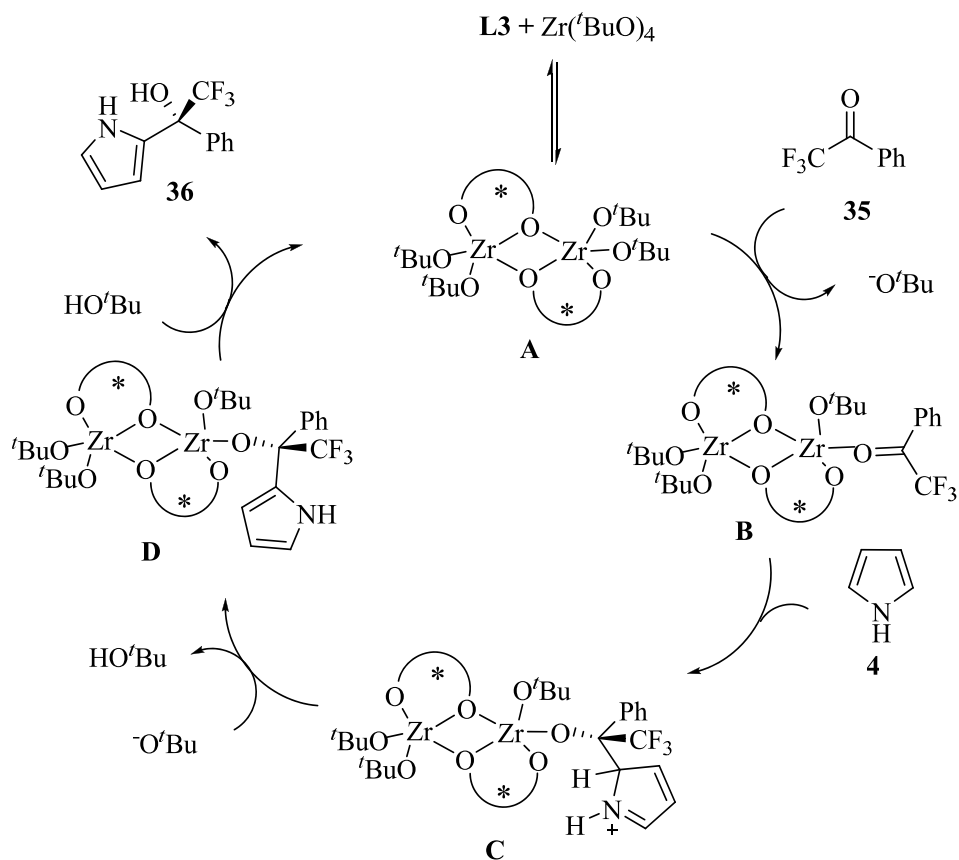
	Ligando	ee Lig. (%)	ee 36aa
1	L3	0	3
2	L3	20	29
3	L3	40	59
4	L3	60	70
5	L3	80	77
6	L3	100	90



c) Propuesta mecanística para la reacción de alquilación de F-C de pirrol con trifluorometilacetofenona

El ciclo catalítico propuesto para la reacción de alquilación de F-C del pirrol **4a** con la trifluoroacetofenona **35** se muestra en el Esquema 72. En primer lugar, a partir del ligando **L3** y el alcóxido de Zr en benceno se genera el complejo metálico **A**. A continuación la trifluoroacetofenona **35** se coordina a un átomo de Zr del complejo desplazando uno de los grupos *terc*-butóxido situados en disposición axial.^c El complejo sustrato-catalizador **B**, así obtenido, experimenta el ataque nucleofílico del pirrol por la cara *Re* del grupo carbonilo de la cetona dando lugar al intermedio catiónico **C**. La desprotonación de **C** regenera la aromaticidad del pirrol para dar **D**, y finalmente un intercambio del alcóxido quiral por un alcóxido del medio da el producto de alquilación **36aa** y regenera el catalizador.

^cDado que el entorno de coordinación de los iones de Zr en el complejo es pentacoordinado, el Zr podría admitir una sexta coordinación con el grupo carbonilo de la enona. Sin embargo, la gran congestión estérica observada cuando se construye el modelo tridimensional del complejo parece apoyar la pentacoordinación alrededor del Zr.



Esquema 72. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de alquilación de F-C del pirrol **4** con la trifluoroacetofenona **35**.

Para explicar la estereoquímica observada en la reacción se propone el modelo de estado de transición que se muestra en la Figura 102. En dicho modelo la trifluoroacetofenona reemplaza a uno de los grupos *tert*-butóxidos coordinados al Zr en posición axial. En el complejo resultante la trifluoroacetofenona adopta una disposición tal que permite una interacción π - π con uno de los naftilos de una unidad de BINOL, quedando el grupo trifluorometilo alejado de los átomos de bromo de la segunda unidad de BINOL. De esta manera la cara *Re* del grupo carbonilo es la que queda expuesta para el ataque del nucleófilo.

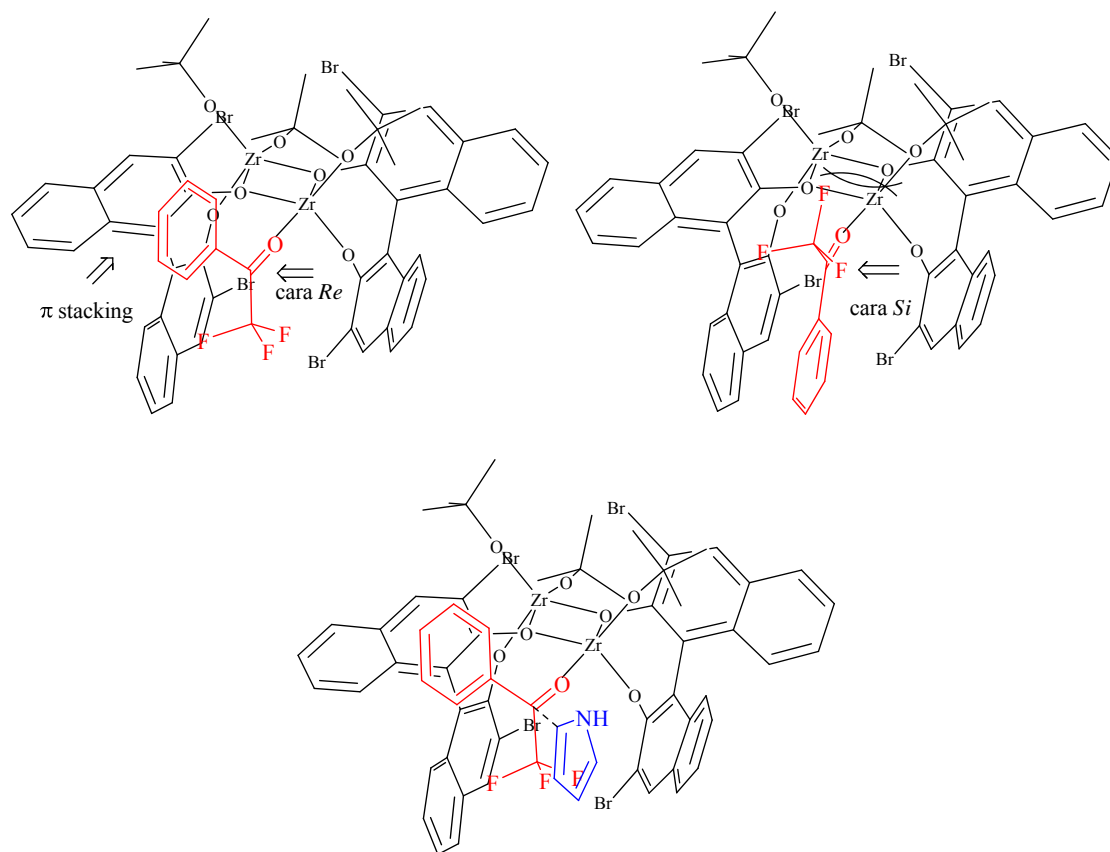
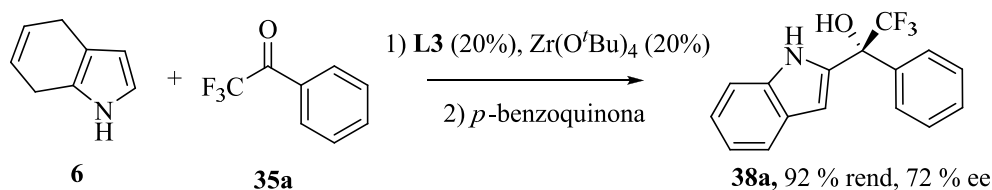


Figura 102. Modelo propuesto para la interacción del pirrol **4a** con el complejo trifluoroacetofenona **35a**-catalizador.

4.2.1.2. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de 4,7-dihidroindol con trifluoroacetofenona

Después de comprobar que el sistema $Zr(O^tBu)_4$ -**L3** en benceno a temperatura ambiente es un catalizador eficiente para llevar a cabo reacciones de alquilación de pirroles con trifluoroacetofenonas, se pensó en utilizar este mismo sistema en la reacción de alquilación del 4,7-dihidroindol (**6**) con la trifluoroacetofenona (**35a**). A partir del 4,7-dihidroindol es posible llevar a cabo la reacción en la posición C-2 del anillo heterocíclico, ya que este tiene la reactividad propia del pirrol, y obtener así 2-alquilindoles por posterior re-aromatización del sistema con un oxidante suave como la *p*-benzoquinona.²¹⁻²² De este modo, el 4,7-dihidroindol se transformó en **38a** con muy buen rendimiento (92%, después de 2 pasos) y un buen exceso enantiomérico (72%) (Esquema 73).



Esquema 73

4.2.2. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS CON α -CETOÉSTERES

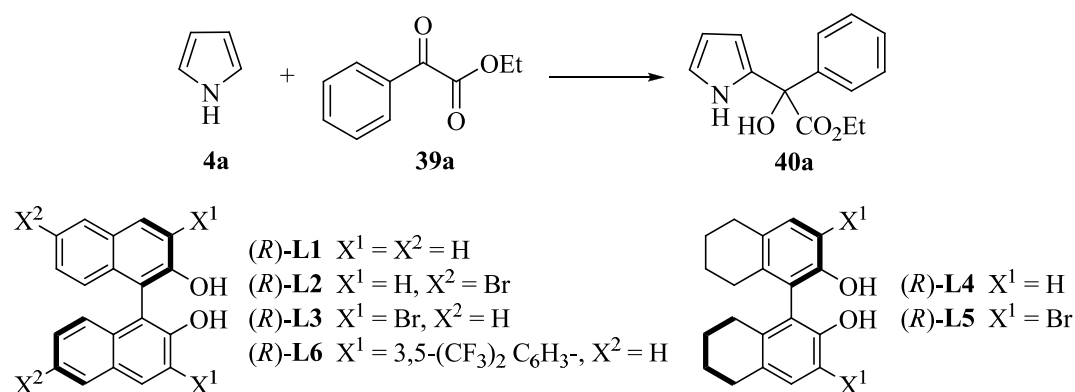
4.2.2.1 Reacciones de alquilación de pirroles con α -cetoésteres

4.2.2.1.1. Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los ligandos L1-L6

Para llevar a cabo el proceso de optimización de las condiciones de reacción se eligió la reacción de alquilación de F-C del pirrol **4a** con el benzoilformiato de etilo **39a** para dar el aducto **40a**. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 41. En primer lugar se ensayaron los ligandos **L1-L6** en las condiciones optimizadas para la reacción de alquilación de pirroles con trifluoroacetofenonas: ligando **L** (20 mol%) y $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (20 mol%) en tolueno a temperatura ambiente (entradas 1-6). En este sistema catalítico la sustitución de benceno por tolueno resultó ser beneficiosa. Con los ligandos **L1-L5** los tiempos de reacción fueron largos (19-21 h) y los rendimientos (27-78%) y excesos enantioméricos muy variables (1-54% ee). El ligando **L6** (entrada 6), condujo a los mejores resultados en cuanto a rendimiento (79%), reactividad (7h) y enantioselectividad (98% ee). No obstante, decidimos sustituir el alcóxido de zirconio por el de titanio y por el de hafnio. Con el complejo generado a partir del ligando **L6** y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ la reacción no tuvo lugar, mientras que con el complejo generado a partir de $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (entrada 8) se obtuvo el aducto deseado con excelente enantioselectividad (97% ee), similar a la obtenida con el complejo preparado con $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$, pero con un rendimiento menor (58%). También se redujo la carga de $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ y de ligando **L6** al 10%, lo que produjo un descenso considerable del rendimiento pero no así de la enantioselectividad (entrada 9). También se modificaron las proporciones relativas entre el $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ y el ligando (2:1) obteniéndose curiosamente valores similares a los obtenidos con cargas equimoleculares de ambos (entrada 10). La sustitución del disolvente hidrocarbonado por uno clorado también proporcionó un excelente exceso enantiomérico, sin embargo la reacción se hizo mas lenta y el rendimiento fue moderado (entrada 13). La introducción de un aditivo, $^n\text{PrOH}$, redujo considerablemente el rendimiento pero no así la enantioselectividad.

Finalmente se redujo la temperatura de reacción a 0°C, lo que llevó a una disminución importante de la velocidad de reacción, el rendimiento disminuyó ligeramente pero en cambio se obtuvo la mejor enantioselectividad (99% ee). A pesar de que llevando a cabo la reacción a 0°C se obtenía un exceso enantiomérico ligeramente superior y teniendo en cuenta que los tiempos de reacción se alargaron considerablemente en detrimento del rendimiento, decidimos elegir como temperatura óptima la ambiente. Además hay que considerar el consumo extra de energía que supone trabajar en condiciones criogénicas.

Tabla 41. Evaluación de ligandos, iones metálicos, porcentaje molar, disolventes y temperatura en la reacción de alquilación de **4a** con **39a**.^a



	Disolvente	T (°C)	t (h)	Metal (%)	Lig.(%)	Rend.(%) ^b	ee (%) ^c
1	Tolueno	ta	19	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L1 (20)	48	3
2	Tolueno	ta	19	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L2 (20)	52	-4 ^d
3	Tolueno	ta	21	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L3 (20)	78	-54 ^d
4	Tolueno	ta	20	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L4 (20)	27	1
5	Tolueno	ta	20	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L5 (20)	39	-9 ^d
6	Tolueno	ta	7	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	79	98
7	Tolueno	ta	24	Ti(O ⁱ Pr) ₄ (20)	L6 (20)	trazas	-
8	Tolueno	ta	8	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	58	97
9	Tolueno	ta	8	Zr(O ^t Bu) ₄ (10)	L6 (10)	58	92
10	Tolueno	ta	9	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (10)	56	96
11 ^e	Tolueno	ta	7	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (10)	36	93
12	Tolueno	0	24	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	73	99
13	CH ₂ Cl ₂	ta	16	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	64	95

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando el disolvente indicado (1,0 mL), pirrol **4a** (0,625 mmol) y α -cetoéster **39a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H. ^dSe obtiene el enantiomérico opuesto. ^e 20% mol de ⁿPrOH

4.2.2.1.2. Alcance y limitaciones de la reacción.

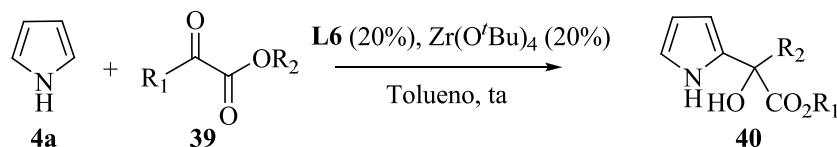
Tras comprobar que el complejo $Zr(O^tBu)_4$ -L6 (20 mol%) en tolueno a temperatura ambiente proporcionaba los mejores resultados, se procedió a estudiar la capacidad de este sistema catalítico con otros α -cetoésteres.

Se estudiaron en primer lugar diferentes tipos de ésteres ($R_2 = Me, Et, ^iPr, ^tBu, Bn, Cl_3CCH_2$) (entradas 1-6), todos ellos de interés en síntesis orgánica, especialmente en lo que se refiere a su diferente modo de desprotección (hidrólisis básica, hidrólisis ácida, hidrogenólisis o tratamiento reductor con Zn).¹⁴⁶ Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 42. La reacción de alquilación del pirrol **4a** con todos los benzoilformiatos estudiados (entradas 1-6) transcurrió en general con muy buena enantioselectividad, si bien los rendimientos son variables. Los mejores resultados se obtuvieron con los benzoilformiatos de etilo y de tricloroetilo (79% de rendimiento) y (98% ee y 97% ee respectivamente) (entradas 1 y 6), aunque también se obtienen muy buenos excesos enantioméricos con los ésteres de metilo, isopropilo y bencilo (entradas 2, 3 y 5). Los ésteres más voluminosos como el de *tert*-butilo provocaron una disminución importante del rendimiento aunque proporcionaron una buena enantioselectividad (entrada 4).

Con los α -cetoésteres etílicos (entradas 7-17) se procedió a evaluar la influencia de los sustituyentes del grupo R_1 situado en posición contigua al grupo carbonilo de cetona. Curiosamente todos los sustituyentes del anillo de benceno, a excepción del grupo NO_2 , provocaron una disminución de la velocidad de reacción (entradas 7-16). Cuando estos sustituyentes son grupos electrón-donantes (Me, MeO) (entradas 7 y 9) o débilmente electrón-aceptores (Cl, entrada 10) y están en posición *para* con respecto al grupo carbonilo de cetona, tuvieron poca influencia sobre la enantioselectividad de la reacción. Sin embargo el sustrato **39i**, con un grupo MeO proporcionó el aducto esperado con bajo rendimiento (entrada 9). En el caso de grupos fuertemente electrón-aceptores, tales como CN o NO_2 se observó una fuerte disminución en la enantioselectividad, especialmente con el grupo NO_2 (entradas 11-12). La presencia de un grupo Me en posición *orto* al grupo carbonilo de cetona disminuyó drásticamente el rendimiento y la enantioselectividad (entrada 8), indicando de nuevo la existencia de un importante efecto estérico del sustituyente sobre la reactividad.

Los α -cetoésteres con sustituyentes 2-naftilo, 2-tienilo y 2-furilo (entradas 14-16) condujeron también a los aductos esperados con buenas enantioselectividades. Sin embargo cuando se utilizó el α -cetoéster derivado del furano se produjo una disminución importante del rendimiento de la reacción. Probablemente en este último caso el átomo de oxígeno del anillo de furano está compitiendo con los grupos carbonilo del sustrato en su coordinación con el centro metálico del catalizador. Finalmente, si el sustituyente R_1 no es aromático (entrada 17) se produce una drástica disminución tanto en el rendimiento como en la enantioselectividad de la reacción. Dado que el anillo de benceno en este sustituyente está más alejado del grupo carbonilo coordinante, probablemente no se establecen las interacciones π - π necesarias entre el electrófilo y el anillo de naftilo del BINOL.

Tabla 42. Reacción entre el pirrol (**4a**) y diversos α -cetoésteres (**39a-q**).^a



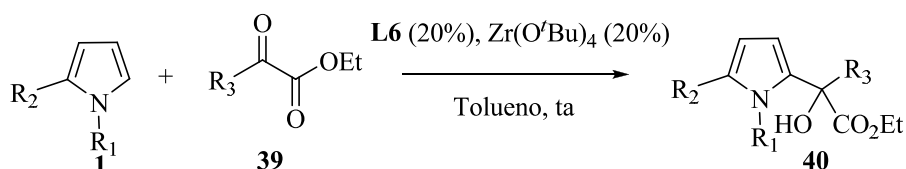
	39	R₁	R₂	tiempo (h)	40	Rend. (%)^d	Ee (%)^c
1	39a	Ph	Et	7	40aa	79	98
2	39b	Ph	Me	7	40ab	55	97
3	39c	Ph	ⁱ Pr	7	40ac	58	98
4	39d	Ph	^t Bu	7	40ad	33	90
5	39e	Ph	Bn	8	40ae	49	97
6	39f	Ph	CH ₂ Cl ₃	5	40af	79	97
7	39g	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Et	18	40ag	56	97
8	39h	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	Et	22	40ah	13	65
9	39i	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	22	40ai	35	98
10	39j	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Et	17	40aj	69	96
11	39k	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	Et	17	40ak	62	81
12	39l	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Et	8	40al	77	60
13	39m	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	Et	20	40am	72	77
14	39n	2-naftil	Et	22	40an	63	98
15	39o	2-tienil	Et	18	40ao	68	95
16	39p	2-furil	Et	18	40ap	43	90
17	39q	PhCH ₂ CH ₂	Et	7	40aq	30	46

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando tolueno (1,0 mL), **L6** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), pirrol **4a** (0,625 mmol) y α -cetoéster **39** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quirál.

Una vez estudiado el alcance y limitaciones de la reacción con diferentes electrófilos, se estudió la aplicabilidad de la misma con diferentes pirroles. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 43.

Lo más destacable de este estudio, es el gran descenso de rendimiento (13%) y de enantioselectividad (20%) observados cuando se utiliza el pirrol alquilado en el átomo de N (entrada 2). Este hecho pone de nuevo de manifiesto que la presencia del enlace N-H del pirrol es esencial para que haya una buena enantiodiferenciación, tal y como ocurría en las reacciones de alquilación de pirroles con cetonas α,β -insaturadas o con trifluoroacetofenonas. Cuando el sustituyente ocupa la posición C-2 del pirrol se produjo una ligera disminución en la reactividad (entrada 3), aunque el aducto resultante se obtuvo con buen rendimiento (82%) y un alto exceso enantiomérico (92 % ee). A continuación se decidió estudiar la reacción de alquilación de 2-etilpirrol **4c** con los α -cetoésteres **39g** y **39j** (entradas 4-5), para observar además el efecto de los sustituyentes en el anillo aromático (R_3). En ambos casos se obtuvieron rendimientos moderados y excesos del 93% y 83%, respectivamente. También se estudió la reacción de alquilación del pirrol **4d** (entrada 6), obtenido por reacción del pirrol **4a** y metilvinilcetona, obteniéndose un buen rendimiento (71%) y un excelente exceso enantiomérico (96%). Finalmente, la alquilación de 3-metilpirrol, dio una mezcla de regioisómeros (60:40) correspondientes a la alquilación en la posición C-5 y C-2, respectivamente, no siendo posible la separación de dichos regioisómeros por cromatografía de columna ni por HPLC.

Tabla 43. Reacción entre α -cetoésteres (**39a**, **39g**, **39j**) y diversos pirroles (**4^{a-d}**).^a



	4	R₁	R₂	R₃	t (h)	40	Rend.(%)^b	ee (%)^c
1	4a	H	H	Ph	7	40aa	79	98
2	4b	Me	H	Ph	24	40ba	13	20
3	4c	H	Et	Ph	20	40ca	82	92
4	4c	H	Et	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	19	40cg	62	93
5	4c	H	Et	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	18	40cj	67	83
6	4d	H	CH ₃ COCH ₂ CH ₂	Ph	16	40da	71	96

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando tolueno (1,0 mL), **L6** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), pirrol **4** (0,625 mmol) y α -cetoéster **39** (0,125 mmol).

^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

El ligando **L6**, (*R*)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diol es comercial, pero es un producto excesivamente caro (según el catálogo de Sigma-Aldrich 100 mg de **L6** cuesta 87,5 €). Por ello quisimos determinar en cuantos ciclos catalíticos se podía reutilizar dicho ligando. Este estudio se efectuó en la reacción de alquilación del pirrol **4a** con el α -cetoéster **39j**. El ligando **L6** se pudo utilizar tres veces, sin embargo al ser utilizado por tercera vez se produjo un descenso de la enantioselectividad (96%, 95% y 80% ee). En la Tabla 44, se recogen los resultados obtenidos cuando la reacción se lleva a cabo a escala de 1 mmol (entrada 2).

Tabla 44. Reacción entre α -cetoéster **39j** y el pirrol (**4a**).

	Ciclos	tiempo (h)	39	Rend. (%) ^d	ee (%) ^e
1 ^a	1	17	39aj	69	96
2 ^b	2	10	39aj	57	95
3 ^c	3	16	39aj	78	80

^aLa reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando tolueno (1,0 mL), **L6** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), **4a** (0,625 mmol) y **39j** (0,125 mmol). ^bLa reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando tolueno (8,0 mL), **L6** (0,2 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,2 mmol), **4a** (5,0 mmol) y **39j** (1,0 mmol). ^cLa reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando tolueno (4,0 mL), **L6** (0,1 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,1 mmol), **4a** (2,5 mmol) y **39j** (0,5 mmol). ^dLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^eLos ee fueron determinados por HPLC con columna Chiralpack AD-H.

4.2.2.1.3. Determinación estructural de la especie catalítica activa. Aspectos mecanísticos

a) Estudio de RMN de ¹H a temperatura ambiente del complejo generado *in situ*

El complejo metálico se generó *in situ* a partir de cantidades equimolares del ligando (*R*)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)BINOL (**L6**) y Zr(O^tBu)₄ en tolueno-*d*₈ a temperatura ambiente. La Figuras 103 (a)-(d) muestran la región aromática de los espectros de RMN de ¹H de (*R*)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)BINOL (**L6**) y del

complejo $Zr(O^tBu)_4$ -(*R*)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)BINOL (**L6**) en tolueno- d_8 y en CD_2Cl_2 (a efectos de comparación) respectivamente.

En el espectro de la Figura 103 (b) cabe señalar, en primer lugar, la ausencia del singulete a δ 5,03 ppm correspondiente a los protones hidroxílicos de **L6**, como consecuencia de la desprotonación de los mismos por el alcóxido de Zr. En la región aromática se observan siete señales, cinco debidas a los protones de los anillos de binaftilo y dos debidas a los anillos aromáticos 3,5 disustituídos que ocupan las posiciones 3,3' del BINOL (algunas señales están parcialmente solapadas con las señales residuales del disolvente). El espectro muestra claramente que no hay desdoblamiento de las señales debidas a los hidrógenos de los anillos de binaftilo indicando, tal y como cabía esperar debido al gran volumen de los grupos arilo en 3,3', que el complejo obtenido es un monómero (Figura 104).

Para evitar el solapamiento de las señales residuales del disolvente con algunas de las del complejo, se preparó éste en CD_2Cl_2 ,^d observándose que el complejo obtenido en ambos disolventes es de la misma naturaleza. Se conserva en ambos casos la simetría C_2 del ligando, lo que corrobora que el complejo es de naturaleza monómera (Figura 104).

Tabla 45. Asignación de las señales de los espectros de RMN de 1H correspondientes a la Figura 103 (a-c)

Disol.	muestra	H1''	H3''	H4	H5	H6	H7	H8
$C_6D_5CD_3$	L6	8.36	8.08	7.85	7.80	7.37	7.23	7.28
$C_6D_5CD_3$	L6-Zr(O^tBu)₄	8.56	8.04	7.87	7.86	7.28	7.07	7.32
CD_2Cl_2	L6	8.30	7.98	8.18	8.05	7.51	7.44	7.25
CD_2Cl_2	L6-Zr(O^tBu)₄	8.32	7.91	7.86	7.85	7.24	7.11	6.87

Disol.	muestra	OH	^t BuOH	^t BuO
$C_6D_5CD_3$	L6	5.03	-	-
$C_6D_5CD_3$	L6-Zr(O^tBu)₄	-	1.04	1.04
CD_2Cl_2	L6	5.50	-	-
CD_2Cl_2	L6-Zr(O^tBu)₄	-	1.00	1.00

^dLos ee del producto de alquilación en ambos disolventes son similares (95% ee en CD_2Cl_2 vs. 98% ee en tolueno) podemos por tanto suponer que en ambos disolventes se forma la misma especie catalítica.

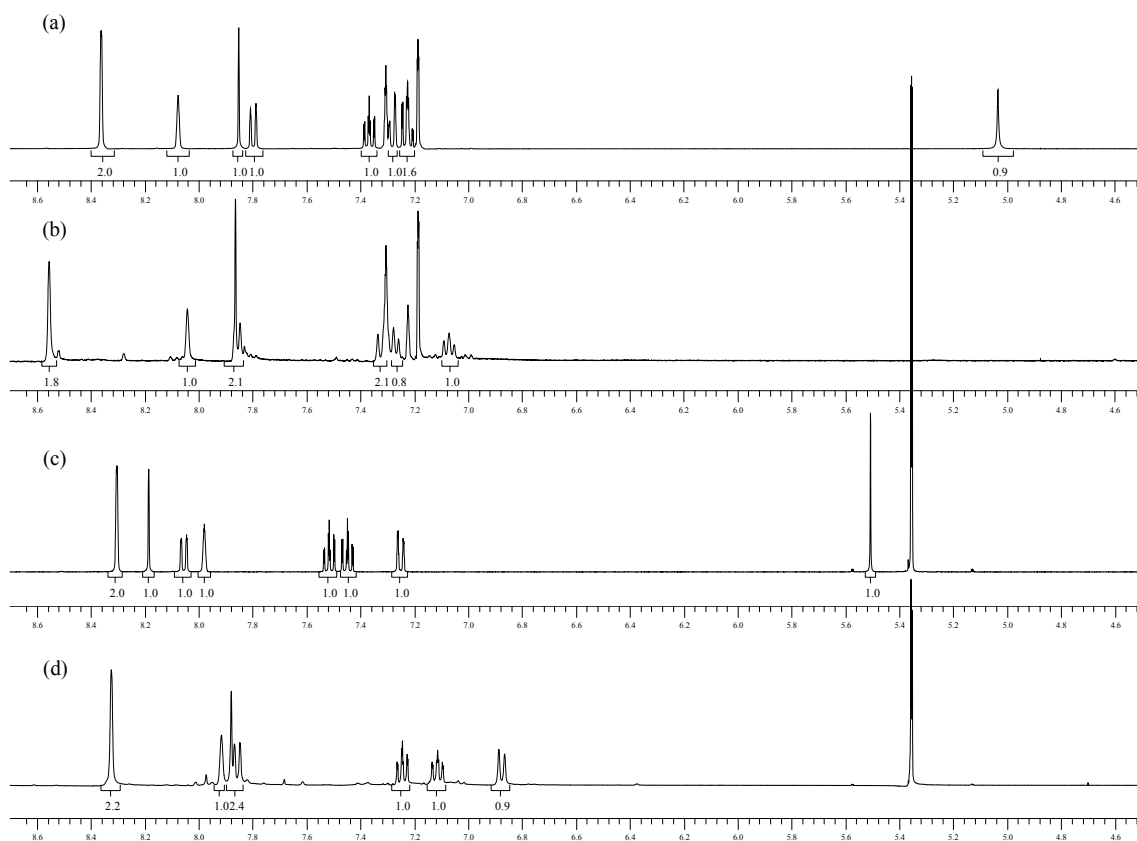


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H a temperatura ambiente de: (a) *(R)*-3,3'-bis (3,5-bis(trifluorometil)fenil)BINOL (**L6**) en tolueno- d_8 . (b) $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -*(R)*-3,3'-bis (3,5-bis(trifluorometil)fenil)BINOL (**L6**) en tolueno- d_8 . (c) *(R)*-3,3'-bis (3,5-bis(trifluorometil)fenil)BINOL (**L6**) en CD_2Cl_2 . (d) $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -*(R)*-3,3'-bis (3,5-bis(trifluorometil)fenil)BINOL (**L6**) en CD_2Cl_2

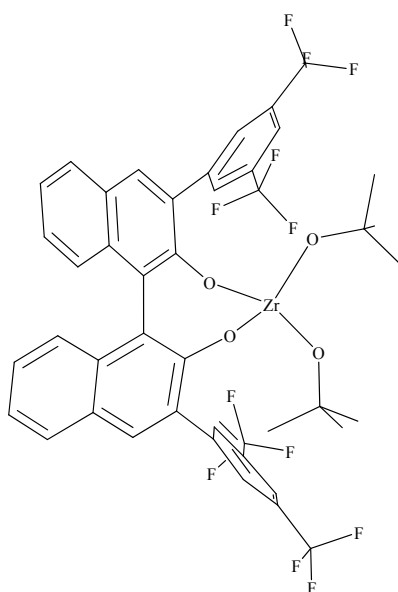


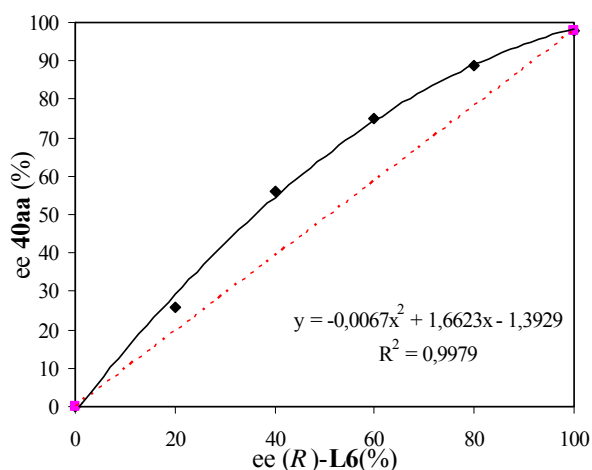
Figura 104. $[\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_2\{(R)\text{-}3,3'\text{-}(3,5\text{-bis(trifluoromethyl)phenyl)}_2\text{BINOL}\}]$.

b) Estudio de efectos no lineales (NLE).

Con objeto de comprobar si el monómero de $Zr(O^tBu)_4$ -(*R*)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)BINOL (**L6**) caracterizado por RMN era el responsable de la actividad catalítica del sistema, examinamos la posibilidad de efectos no lineales en la reacción de alquilación de F-C entre pirrol **4a** y el α -cetoéster **39a** (Tabla 46). Para ello se preparó el catalizador quiral a partir de $Zr(O^tBu)_4$ y del ligando **L6** con diferentes excesos enantioméricos. La gráfica muestra una correlación ligeramente no lineal positiva entre el ee del producto **40aa** y del ligando **L6**. Este resultado sugiere la presencia de una o varias especies **L6**-Zr(IV) de naturaleza no monomérica con diferentes estabilidades termodinámicas y reactividades cinéticas, que se formarían a partir de la especie observada por RMN de 1H al interactuar con el α -cetoéster y/o el pirrol.

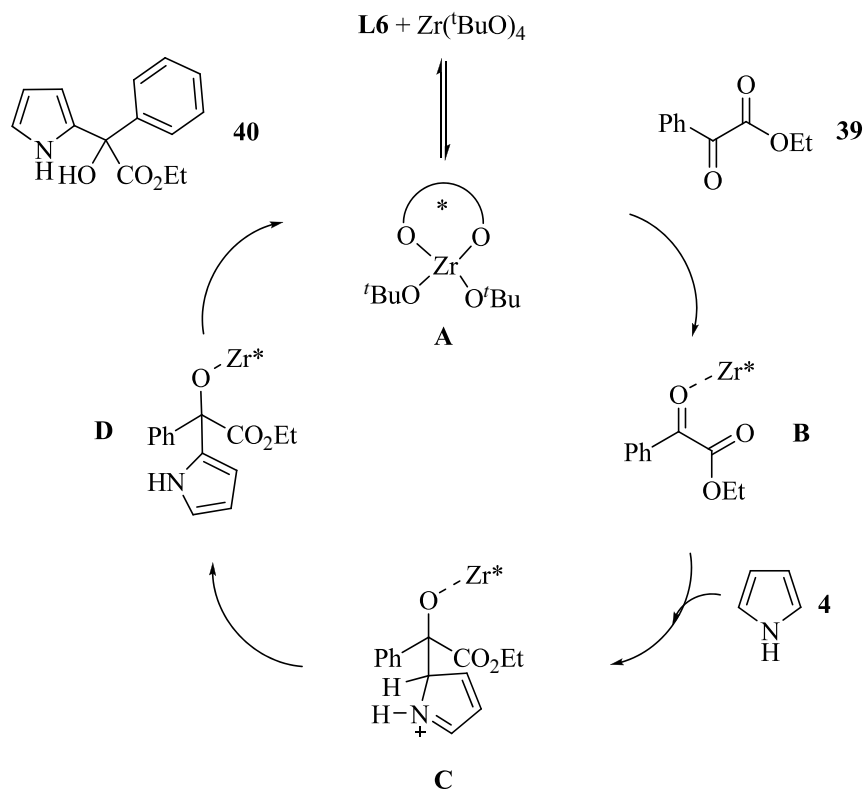
Tabla 46. Estudio de los efectos no lineales.

	Ligando	ee Lig. (%)	ee 40aa
1	L6	0	3
2	L6	20	26
3	L6	40	56
4	L6	60	75
5	L6	80	89
6	L6	100	98



c) Propuesta mecanística para la reacción de alquilación de F-C de pirrol con α -cetoésteres.

El ciclo catalítico propuesto para la reacción de alquilación del pirrol **4** con el α -cetoéster **39** se muestra en el Esquema 74. En primer lugar, a partir del ligando **L6** y $Zr(O^tBu)_4$ en tolueno se genera el complejo de naturaleza monomérica indicado en la Figura 104. A continuación el α -cetoéster **39** se coordina al átomo de Zr del complejo para dar el complejo sustrato-catalizador **B**. El complejo así obtenido experimenta el ataque del nucleófilo dando lugar al intermedio catiónico **C**, el cual se desprotona regenerando la aromaticidad del pirrol y finalmente se produce el intercambio del alcóxido quiral **D** por un alcóxido del medio dando lugar al producto de alquilación de Friedel-Crafts **40** y regenerando el catalizador.



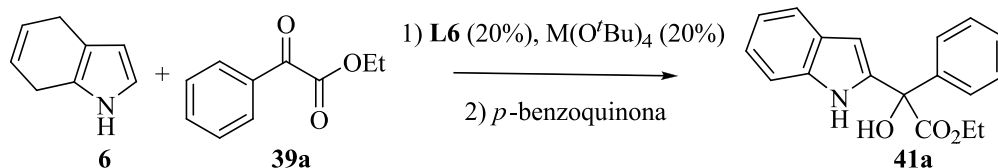
Esquema 74. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de alquilación de F-C del pirrol 4 con el α -cetoéster 39.

Puesto que la configuración absoluta de los productos de alquilación de F-C del pirrol con α -cetoésteres no ha sido todavía determinada, no se puede proponer para esta reacción ningún modelo de estado de transición, no obstante habría que señalar que la falta de estereodiferenciación observada en la reacción de alquilación de *N*-metilpirrol parece indicar que debe establecerse algún enlace por puente de H entre el N-H del pirrol y uno de los átomos de oxígeno del ligando.

4.2.2.2. Reacción de alquilación de Friedel-Crafts de 4,7-dihidroindol con α -cetoésteres

Una vez demostrada la eficacia de los α -cetoésteres como electrófilos en la reacción de alquilación de pirroles, se decidió emplear estos electrófilos en reacciones de alquilación de 4,7-dihidroindol, utilizando el mismo sistema catalítico. Sin embargo, antes de comenzar el estudio con los diferentes α -cetoésteres en las condiciones optimizadas para la reacción de alquilación de pirroles, decidimos evaluar los tres alcóxidos disponibles en el laboratorio con el ligando L6 en tolueno. Los resultados recogidos en la Tabla 47, ponen de manifiesto que el complejo generado con $Zr(OtBu)_4$ es el que proporciona los mejores resultados tanto desde el punto de vista del rendimiento (76%) como de la enantioselectividad (91% ee).

Tabla 47. Evaluación de los iones metálicos en la reacción entre **6** y **39a**.^a

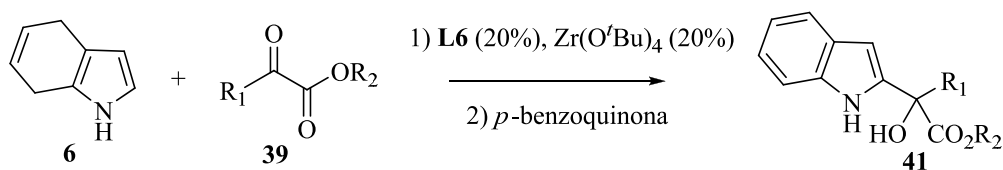


	Disolvente	T (°C)	t (h)	Metal (%)	Lig. (%)	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	Tolueno	ta	22	Ti(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	35	12
2	Tolueno	ta	18	Zr(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	76	91
3	Tolueno	ta	22	Hf(O ^t Bu) ₄ (20)	L6 (20)	62	87

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando tolueno (1,6 mL), 4,7'-dihidroindol **6** (0,15 mmol) y α -cetoéster **39a** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con una columna Chiralcel OD-H.

Una vez comprobado que los mejores resultados se obtenían con el complejo $Zr(O^tBu)_4$ -**L6** generado *in situ* en tolueno a temperatura ambiente, se procedió a evaluar la aplicabilidad de la reacción. Los resultados se recogen en la Tabla 48. Se estudiaron en primer lugar diferentes tipos de ésteres ($R_2 = Me, Et, ^iPr$) (entradas 1-3) obteniéndose con todos ellos buenos rendimientos y altos excesos enantioméricos. Con los α -cetoésteres etílicos (entradas 4-10) se procedió a evaluar la influencia de los sustituyentes del grupo R_1 situado en posición contigua al grupo carbonilo de cetona. Si en la posición *para* del anillo aromático hay sustituyentes con grupos electrón-donantes (Me) (entrada 4) o débilmente electrón-aceptores (Cl, entrada 5), éstos ejercen poca influencia sobre la enantioselectividad de la reacción. En el caso de que los sustituyentes sean grupos fuertemente electrón-aceptores, tales como CN o F (entradas 6 y 7), éstos provocaron una importante disminución en la enantioselectividad. Por otra parte, los sustituyentes 2-naftilo y 2-tienilo (entradas 8 y 9) condujeron también a los aductos esperados con buenas enantioselectividades, aunque en el caso del 2-tienilo el rendimiento obtenido fue moderado. Finalmente, si el sustituyente R_1 no es aromático (entrada 10) se produce una drástica disminución en la enantioselectividad; dado que el anillo de benceno en este sustituyente está más alejado del grupo carbonilo coordinante, probablemente no se puedan establecer las interacciones π -stacking necesarias, entre el electrófilo y el anillo de binaftilo del BINOL, para que haya una buena estereodiferenciación.

Tabla 48. Reacción entre 4,7-dihidroindol **6** y diversos α -cetoesters **39a-o**^a



	39	R₁	R₂	t (h)	41	Rend. (%)^b	ee (%)^c
1	39a	Ph	Et	18	41a	76	91
2	39b	Ph	Me	20	41b	62	88
3	39c	Ph	iPr	20	41c	77	86
4	39f	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Et	18	41f	66	92
5	39g	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Et	18	41g	85	83
6	39i	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	Et	20	41i	83	35
7	39j	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	Et	18	41j	86	46
8	39k	2-naftil	Et	18	41k	74	90
9	39l	2-tienil	Et	17	41l	51	84
10	39o	PhCH ₂ CH ₂	Et	18	41o	72	32

^aTodos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a ta, utilizando tolueno (1,6 mL), **L6** (0,025 mmol), Zr(O^tBu)₄ (0,025 mmol), 4,7-dihidroindol **6** (0,15 mmol) y α -cetoéster **36** (0,125 mmol). ^bLos rendimientos se refieren al producto aislado después de purificación por cromatografía de columna. ^cLos ee fueron determinados por HPLC con columnas de fase estacionaria quiral.

5. EXPERIMENTAL SECTION

5. EXPERIMENTAL SECTION

General Procedures

All catalytic reactions were carried out in glassware oven-dried overnight at 120 °C. Reactions were monitored by TLC analysis using Merck Silica Gel 60 F-254 thin layer plates. Flash column chromatography was performed on Merck silica gel 60, 0.040-0.063 mm.

Racemic Friedel-Crafts products for comparison were prepared following the same procedure by using racemic BINOL(±)-L1.

Solvents

CH₂Cl₂, ClCH₂CH₂Cl, benzene and toluene were freshly distilled from CaH₂ under nitrogen. CH₃CN was distilled from CaH₂. EtOAc was washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried over K₂CO₃, distilled from P₂O₅ and stored on 4 Å molecular sieves. THF was freshly distilled from Na/benzophenone under nitrogen. Chloroform was washed with water, then washed with brine, dried over Na₂SO₄ and distilled from P₂O₅ under nitrogen prior to use.

Reagents

Most reagents were commercially available and used as purchased without further purification. All BINOL-type ligands, all indoles **1**, all acetophenones, *p*-toluene sulfonic acid monohydrate, LDA, NaHMDS, 2-ethylpyrrole, *trans*-benzylidenacetophenone, trifluoroacetaldehyde ethyl hemiacetal, pentafluoropropionaldehyde hydrate, benzyloxy-acetaldehyde, Et₃N, methanesulfonyl chloride, trifluoromethyl ketones, ethyl benzoylformate, methyl benzoylformate, ethyl 4-nitrophenylglyoxylate, ethyl 3,5-difluorobenzoylformate, ethyl 4-cyanobenzoylformate, ethyl 2-oxo-4-phenylbutyrate, RuCl₃, NaIO₄, Zr(O^{*t*}Bu)₄ was purchased from Fluka or Strem Chemicals, Ti(O^{*t*}Bu)₄ and Ti(O^{*i*}Pr)₄ were purchased from Aldrich and Hf(O^{*t*}Bu)₄ was purchased from Strem Chemicals. Pyrrole and *N*-methylpyrrole were distilled prior to use. Enediones and ethyl α-cetoesters were prepared previously in the laboratory.

Melting points

Melting points were measured in a “Thermopan” microscope instrument and are uncorrected.

Nuclear magnetic resonance (NMR)

NMR spectra were run at 300 MHz for ^1H , at 75 MHz for ^{13}C NMR and at 282 MHz for ^{19}F NMR, in a Bruker Avance 300 spectrometer (299.95 MHz for ^1H NMR and 75.43 MHz for ^{13}C NMR). In some cases a Bruker Avance 400 spectrometer was used.

Samples were dissolved in deuterated solvents as stated, using TMS (δ 0 ppm for both ^1H and ^{13}C experiments) or the residual non-deuterated solvent as internal standard (δ 7.26 ppm for ^1H NMR and δ 77.0 ppm for ^{13}C NMR in the case of CDCl_3 , δ 5.35 ppm for ^1H NMR and δ 53.5 ppm for ^{13}C NMR in the case of CD_2Cl_2 , δ 3.58 ppm for ^1H NMR in the case of dioxane-*d*8, δ 7.27 ppm for ^1H NMR in the case of benzene-*d*6, δ 2.30 ppm for ^1H NMR in the case of toluene-*d*8). Chemical shifts are given in δ values (ppm). The carbon multiplicity was determined by DEPT experiments.

Polarimetry

Specific optical rotations were measured in a Perkin-Elmer polarimeter using sodium light (D line 589 nm) and a 1 dm cell. Concentrations (*c*) are given in g/100 mL.

Mass spectrometry

Mass spectra were recorded on a Fisons Instruments VG Autospec GC 8000 series. Mass spectra (EI) were run at 70 eV. FAB Mass spectra were carried out at 30 kV in a MNBA matrix. Data are given in mass units and values in parentheses express the relative intensity with respect to base peak.

Electrospray ionization mass spectrometry were recorded on a Q-TOF premier mass spectrometer with an electrospray source (Waters, Manchester, UK). The drying gas as well as the nebulizing gas was nitrogen. The temperature of the source block was set to 120 °C and the desolvation temperature to 150 °C. A capillary voltage of 3.3 kV was used in the positive scan mode and the cone voltage was set at a low value to control the extent of fragmentation (typically 15 V). Methanol or CH_2Cl_2 /methanol sample solutions were infused via syringe pump directly connected to the ESI source at a flow rate of 10 mL/min. Mass calibration was performed using a mixture of NaOH 0.05 M: formic acid 10 % (50:50) from *m/z* 50 to 900. For the accurate mass measurements, a solution of leucine enkephalin (*m/z* = 556.2771) was introduced via the lock spray needle at a flow rate of 30 $\mu\text{L}/\text{min}$.

HPLC analyses

Chiral HPLC analyses were performed in an Agilent 1100 series instrument equipped with a refraction index detector or in a Hitachi Elite Lachrom instrument equipped with a Hitachi UV diode-array L-4500 detector using chiral stationary columns from Daicel.

Gas Chromatography analyses

Chiral gas chromatography analyses were performed in a Termoquest Trace GC 2000 Series instrument equipped with a Supelco Beta-DEX 225 30 m × 0.25 mm × 0.25 μm column. N₂ was used as carrier at 1 mL/minute. Injector and detector temperature was set at 220 °C.

5.1. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH α,β -UNSATURATED CARBONYL COMPOUNDS (1,4 ADDITION)

5.1.1. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH SIMPLE α,β -UNSATURATED KETONES

5.1.1.1. Synthesis and characterization of α,β -unsaturated ketones

5.1.1.1.1. General procedure for the synthesis of α,β -unsaturated ketones (2a-m) by aldol reaction-dehydration

Aldol reaction

Base (LDA or NaHMDS, 11 mmol) was added via syringe to a THF (20 mL) in a round-bottom flask provided with a septum under nitrogen atmosphere at -78 °C. After 5-10 minutes, 10 mmol of arilmethylketone (**8**) was added to the solution. After 30 minutes stirring, 15 mmol of aldehyde (**9**) was added. The mixture was stirred at -78 °C until reaction completion (TLC). Then, 15 mL of NH₄Cl (aq) was added to the mixture and the organic layer was extracted with EtOAc (3x20 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL), HCl (1M) (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The β -hydroxyketone (**10a-m**) was isolated by column chromatography on silica gel eluting with hexane-EtOAc (9:1).

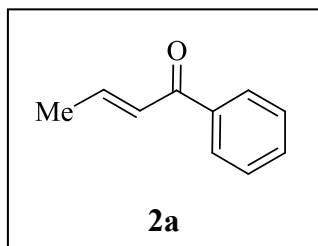
Dehydration

In a round-bottom flask provided with a refrigerant, the β -hydroxyketone (**10a-m**) was dissolved in 20 mL of toluene and a catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid was added. The mixture was heated to 80 °C, until completion (TLC). The solvent was

Experimental Section

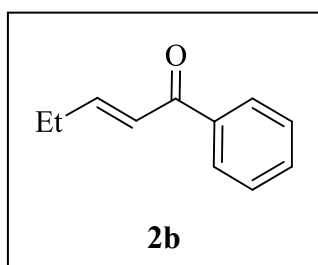
removed under reduced pressure and the obtained product chromatographed on silica gel eluting with hexane-EtOAc (98:2) to afford the desired enone (**2a-m**).

(*E*)-1-phenylbut-2-en-1-one (**2a**).¹²²



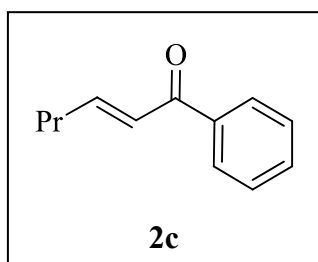
Yield: 88%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 7.53 (tt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.06 (dq, *J* = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 6.89 (dq, *J* = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 1.97 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 190.6 (C), 144.9 (CH), 137.8 (C), 132.5 (CH), 128.4 (2xCH), 127.4 (CH), 18.5 (CH₃).

(*E*)-1-phenylpent-2-en-1-one (**2b**).¹⁴⁷



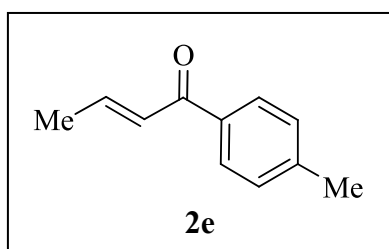
Yield: 78%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.55 (tt, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.11 (dt, *J* = 15.3, 6.5 Hz, 1H), 6.87 (dt, *J* = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 2.34 (qd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 191.0 (C), 151.3 (CH), 138.0 (C), 132.5 (CH), 128.4 (2xCH), 124.9 (CH), 25.9 (CH₂), 12.3 (CH₃).

(*E*)-1-phenylhex-2-en-1-one (**2c**).¹⁴⁷

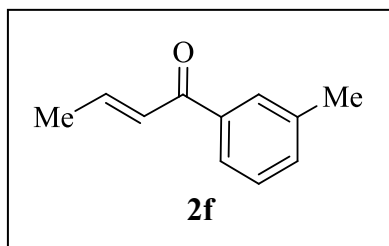


Yield: 89%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 2H), 7.55 (tt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.06 (dt, *J* = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 15.3, 1.2 Hz, 1H), 2.30 (qd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 1.56 (sextuplet, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 190.6 (C), 149.8 (CH), 138.0 (C), 132.5 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 126.0 (CH), 34.8 (CH₂), 21.4 (CH₂), 13.7 (CH₃).

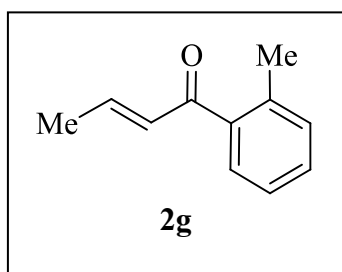
(*E*)-1-*p*-tolylbut-2-en-1-one (**2e**).⁹⁶



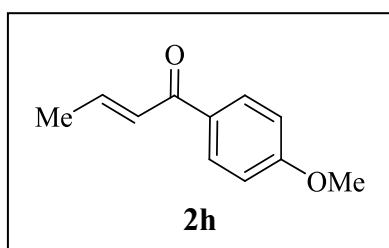
Yield: 92%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (dq, *J* = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 6.90 (dq, *J* = 15.0, 1.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.99 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 190.2 (C), 144.4 (CH), 143.3 (C), 135.2 (C), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 21.6 (CH₃), 18.5 (CH₃).

(E)-1-*m*-tolylbut-2-en-1-one (2f).¹⁴⁸

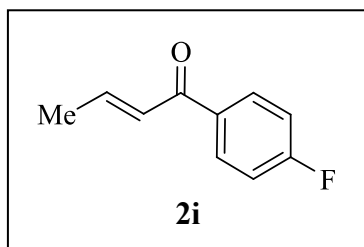
Yield: 93%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.70 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 2H), 7.06 (dq, *J* = 15.3, 6.7 Hz, 1H), 6.89 (dq, *J* = 15.0, 1.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.98 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 3H), ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 190.8 (C), 144.7 (CH), 138.2 (C), 137.8 (C), 133.3 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 125.6 (CH), 21.3 (CH₃), 18.5 (CH₃).

(E)-1-*o*-tolylbut-2-en-1-one (2g).¹⁴⁹

Yield: 72%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.72 (dq, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.50 (dq, *J* = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.94 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 196.9 (C), 146.8 (CH), 138.9 (C), 136.6 (C), 132.3 (CH), 131.1 (CH), 130.1 (CH), 127.9 (CH), 125.2 (CH), 20.0 (CH₃), 18.5 (CH₃).

(E)-1-(4-methoxyphenyl)but-2-en-1-one (2h).¹²²

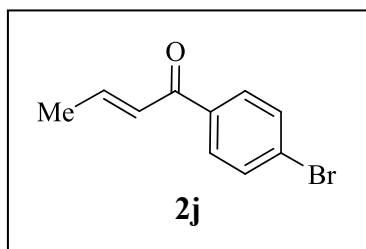
Yield: 90%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.04 (dq, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (dq, *J* = 15.6, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.97 (dd, *J* = 6.5, 1.35 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 188.9 (C), 163.2 (C), 143.8 (CH), 130.70 (CH), 130.65 (C), 127.0 (CH), 113.6 (CH), 55.4 (CH₃), 18.5 (CH₃).

(E)-1-(4-fluorophenyl)but-2-en-1-one (2i).⁹⁶

Yield: 79%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (dq, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 6.88 (dq, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 189.0 (C), 163.2 (d, *J*_{C-F} = 252.4 Hz, C), 145.2 (CH), 134.1 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz, C), 131.0 (d, *J*_{C-F} = 9.2 Hz, CH), 127.0 (CH), 115.5 (d, *J*_{C-F} = 21.2 Hz, CH),

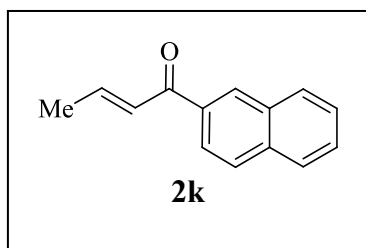
18.6 (CH₃).

(E)-1-(4-bromophenyl)but-2-en-1-one (2j).¹²²



Yield: 77%; solid; mp 41-43 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (dq, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 6.85 (dq, *J* = 15.3, 1.5 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 188.5 (C), 145.7 (CH), 136.5 (C), 131.7 (CH), 130.0 (CH), 127.6 (C), 126.9 (CH), 18.6 (CH₃).

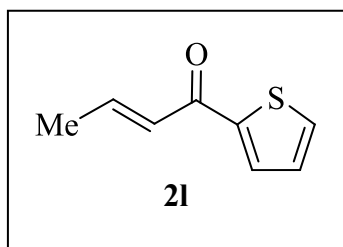
(E)-1-(naphthalen-2-yl)but-2-en-1-one (2k).¹⁵⁰



Yield: 68%; solid; mp 50-53 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44(s, 2H), 8.02 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 190.9 (C), 145.4 (CH), 135.8 (C), 135.6(C), 132.9 (C), 130.3 (CH), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 124.9 (CH),

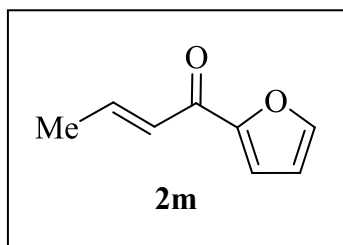
18.6 (CH₃).

(E)-1-(thiophen-2-yl)but-2-en-1-one (2l).¹⁵¹



Yield: 75%; solid; mp 47-51 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 7.12 (dq, *J* = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 6.82 (dq, *J* = 15.3, 1.5 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 182.1 (C), 145.0 (C), 144.2 (CH), 133.6 (CH), 131.7 (CH), 128.1 (CH), 126.8 (CH), 18.4 (CH₃).

(E)-1-(furan-2-yl)but-2-en-1-one (2m).¹⁵⁰

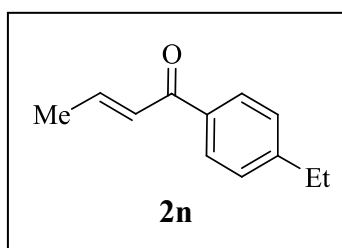


Yield: 65%; solid; mp 43-45 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 3.8, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (dq, *J* = 15.3, 6.8 Hz, 1H), 6.80 (dq, *J* = 15.3, 1.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 178.1 (C), 153.2 (C), 146.4 (CH), 144.2 (CH), 126.4 (CH), 117.4 (CH), 112.2 (CH), 18.4 (CH₃).

5.1.1.1.2. General procedure for the synthesis of α,β -unsaturated ketones (2n-o) by Friedel-Crafts acylation

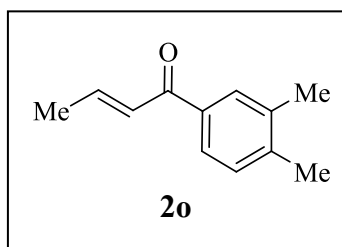
In a two-necked flask were dissolved 25 mmol of the arene (**11**) and AlCl_3 (1.33 gr, 10 mmol) in 15 mL of $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. After stirring 10 minutes, crotonoyl chloride (**12**) (0.96 mL, 10 mmol). The mixture was stirred until reaction completion (TLC), 40 mL of ice was added and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 (3x20 mL), and brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After evaporation of the solvent under reduced pressure the residue was chromatographed on silica gel eluting with hexane-EtOAc (99:1) to afford the desired enone (**2n-o**).

(E)-1-(4-ethylphenyl)but-2-en-1-one (**2n**).



Yield: 53%; liquid; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (dq, $J = 15.2, 6.7$ Hz, 1H), 6.92 (dq, $J = 15.3, 1.5$ Hz, 1H), 2.71 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.99 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 190.2 (C), 149.5 (C), 144.4 (CH), 135.5 (C), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 28.9 (CH_2), 18.5 (CH_3), 15.2 (CH_3).

(E)-1-(3,4-dimethylphenyl)but-2-en-1-one (**2o**).¹⁵²



Yield: 53%; liquid; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (dq, $J = 15.3, 6.7$ Hz, 1H), 6.91 (dq, $J = 15.3, 1.5$ Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.99 (dd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 190.3 (C), 144.2 (CH), 142.0 (C), 136.8 (C), 135.6 (C), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 19.9 (CH_3), 19.7 (CH_3),

18.5 (CH_3).

5.1.1.2. Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with enones

5.1.1.2.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

To a solution of ligand **L3** (11.1 mg, 0.025 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.8 mL) at rt under nitrogen was added $\text{Zr}(\text{O}^i\text{Bu})_4$ (10 μL , 0.025 mmol). The mixture was stirred for 1 h, then a solution of indole **1** (0.15 mmol) and enone **2** (0.125 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.8

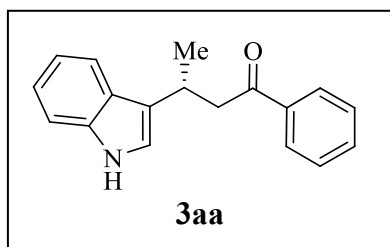
Experimental Section

mL) was added via syringe. The reaction mixture was monitored by TLC until starting material was completely reacted. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried (MgSO₄). Product **3** was isolated by flash chromatography on silica gel (hexane:EtOAc(9:1) or hexane:CH₂Cl₂ (6:4)).

5.1.1.2.2. Characterization of the products

See Table 7 (page 93) and Table 8 (page 95) for yields and enantiomeric excesses.

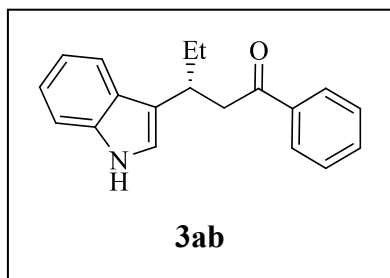
(*R*)-3-(1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (**3aa**).



mp: 103-105 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 24.2$ (*c* 0.36, CHCl₃) (97% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.96-7.94 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (tt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 16.2, 4.8 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 16.4, 8.9 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.7 (C), 137.3 (C), 136.5 (C), 132.9 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.3 (C), 122.0 (CH), 121.5 (C), 120.2 (CH), 119.26 (CH), 119.23 (CH), 111.2 (CH), 46.4 (CH₂), 27.1 (CH), 21.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 263 (M⁺, 68), 158 (25), 144 (100); **HRMS**: 263.1299 (M⁺), C₁₈H₁₇NO required 263.1310.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpak OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 32.1 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 21.3 min; ee = 97%.

(*R*)-3-(1H-indol-3-yl)-1-phenylpentan-1-one (**3ab**).

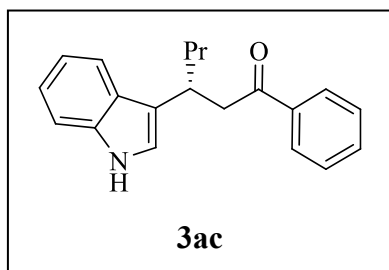


Oil; $[\alpha]_D^{25} - 12.1$ (*c* 0.48, CHCl₃) (94% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.03 (br s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 16.2, 5.7 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 16.2, 7.5 Hz, 1H), 1.88 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.9 (C), 137.3 (C), 136.5 (C), 132.8 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 126.6 (C), 121.8 (CH), 121.3 (CH), 119.4 (CH), 119.09 (CH), 119.07 (C), 111.2 (CH), 44.8 (CH₂), 34.5 (CH),

28.3 (CH₂), 12.2 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 277 (M⁺, 43), 172 (17), 158 (100), 105 (80), 77 (32); **HRMS**: 277.1463 (M⁺), C₁₉H₁₉NO required 277.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 22.0 min, (*S*)_{minor} t_r = 17.4 min; ee = 94%.

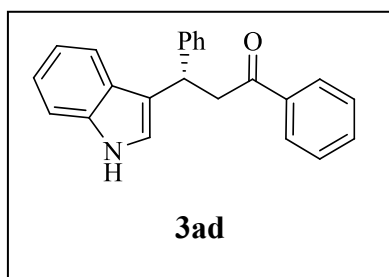
(*R*)-3-(1H-indol-3-yl)-1-phenylhexan-1-one (3ac).



Oil; [α]_D²⁵ - 15.9 (*c* 0.99, CHCl₃) (97% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.97 (br s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 16.2, 6.2 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 16.2, 7.5 Hz, 1H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.9 (C), 137.3 (C), 136.5 (C), 132.8 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 126.6 (C), 121.8 (CH), 121.2 (CH), 119.5 (C), 119.4 (CH), 119.1 (CH), 111.2 (CH), 45.2 (CH₂), 37.8 (CH₂), 32.6 (CH), 20.8 (CH₂), 14.1 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 291 (M⁺, 54), 186 (17), 172 (82), 130 (47), 105 (100), 77 (41); **HRMS**: 291.1617 (M⁺), C₂₀H₂₁NO required 291.1623.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 19.1 min, (*S*)_{minor} t_r = 15.8 min; ee = 97%.

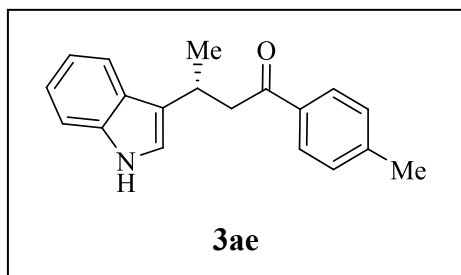
(*S*)-3-(1H-indol-3-yl)-1,3-diphenylpropan-1-one (3ad).



mp 148-152 °C (CH₂Cl₂-hexane); [α]_D²⁵ + 25.3 (*c* 0.25, CHCl₃) (96% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.00 (br s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 7.54 (tt, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.10 (m, 10H), 7.01 (td, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 16.5, 6.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 198.5 (C), 144.2 (C), 137.1 (C), 136.6 (C), 133.0 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (C), 126.3 (CH), 122.1 (CH), 121.4 (CH), 119.5 (CH), 119.4 (CH), 119.3 (C), 111.1 (CH), 45.2 (CH₂), 38.2 (CH); **MS (EI) *m/z* (%)**: 325 (M⁺, 28), 220 (23), 207 (20), 206 (100), 204 (20), 105 (17); **HRMS**: 325.1474 (M⁺), C₂₃H₁₉NO required 325.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} t_r = 22.4 min, (*R*)_{minor} t_r = 18.6 min; ee = 96%.

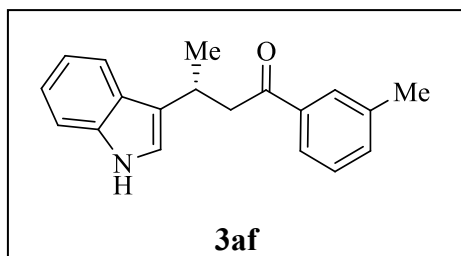
(R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-p-tolylbutan-1-one (3ae).



mp 87-91 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25}$ + 34.1 (*c* 1.07, CHCl₃) (95% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.01 (br s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 16.2, 4.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 16.2, 8.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.4 (C), 143.7 (C), 136.5 (C), 134.8 (C), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 126.3 (C), 122.0 (CH), 121.6 (C), 120.1 (CH), 119.18 (CH), 119.2 (CH), 111.2 (CH), 46.3 (CH₂), 27.2 (CH), 21.6 (CH₃), 20.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 277 (M⁺, 61), 158 (32), 144 (100), 119 (18), 91 (15); **HRMS**: 277.1465 (M⁺), C₁₉H₁₉NO required 277.1467.

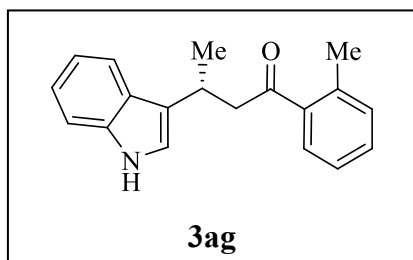
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 43.9 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 22.2 min; ee = 95%.

(R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-m-tolylbutan-1-one (3af).



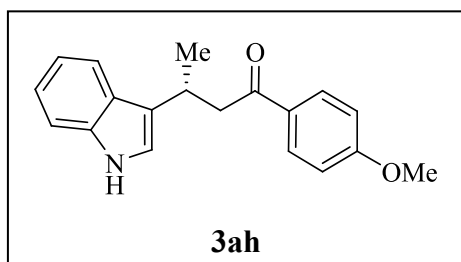
mp 93-96 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25}$ + 25.5 (*c* 1.01, CHCl₃) (92 % ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.97 (br s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.21 (td, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 16.1, 5.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 16.3, 8.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.9 (C), 138.3 (C), 137.3 (C), 136.5 (C), 133.6 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 126.3 (C), 125.3 (CH), 122.0 (CH), 121.6 (C), 120.1 (CH), 119.2 (CH), 111.2 (CH), 46.5 (CH₂), 27.1 (CH), 21.3 (CH₃), 20.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 277 (M⁺, 36), 158 (30), 144 (100), 119 (17), 91 (18); **HRMS**: 277.1448 (M⁺), C₁₉H₁₉NO required 277.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 26.6 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 17.8 min; ee = 92%.

(R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-*o*-tolylbutan-1-ona (3ag).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 12.3$ (*c* 0.76, CHCl₃) (72% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (br s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.09 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 16.2, 5.1 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 16.2, 8.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 204.2 (C), 138.5 (C), 137.8 (C), 136.5 (C), 131.8 (CH), 131.0 (CH), 128.2 (CH), 126.3 (C), 125.5 (CH), 122.0 (CH), 121.4 (C), 120.2 (CH), 119.23 (CH), 119.19 (CH), 111.2 (CH), 49.6 (CH₂), 27.4 (CH), 21.2 (CH₃), 21.0 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 277 (M⁺, 30), 158 (46), 144 (100), 119 (21), 91 (23); HRMS: 277.1449 (M⁺), C₁₉H₁₉NO required 277.1467.

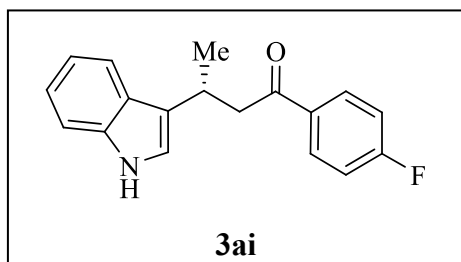
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 19.0 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 17.5 min; ee = 72%.

(R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-one (3ah).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 36.1$ (*c* 0.43, CHCl₃) (95% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87-3.72 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 16.2, 4.8 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 16.2, 9.0 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 198.3 (C), 163.3 (C), 136.5 (C), 130.42 (C), 130.37 (CH), 126.3 (C), 122.0 (CH), 121.7 (C), 120.1 (CH), 119.25 (CH), 119.22 (CH), 113.6 (CH), 111.2 (CH), 55.4 (CH₃), 46.1 (CH₂), 27.3 (CH), 21.0 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 293 (M⁺, 46), 286 (30), 158 (34), 144 (100), 135 (25); HRMS: 293.1408 (M⁺), C₁₉H₁₉NO₂ required 293.1416.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 38.0 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 16.5 min; ee = 95%.

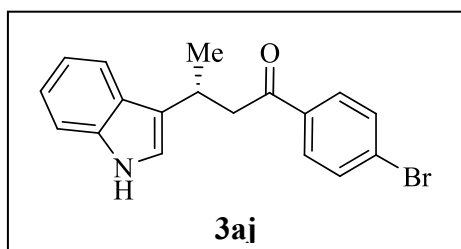
(R)-1-(4-fluorophenyl)-3-(1H-indol-3-yl)butan-1-one (3ai).



mp 86-90 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 24.2$ (*c* 1.26, CHCl₃) (96% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.99 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 16.2, 4.8 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 16.2, 8.6 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 198.1 (C), 165.6 (d, *J*_{C-F} = 253 Hz, C), 136.5 (C), 133.7 (d, *J*_{C-F} = 2.9 Hz, C), 130.7 (d, *J*_{C-F} = 9.1 Hz, CH), 126.2 (C), 122.0 (CH), 121.3 (C), 120.2 (CH), 119.3 (CH), 119.1 (CH), 115.6 (d, *J*_{C-F} = 21.7 Hz, CH), 111.3 (CH), 46.3 (CH₂), 27.2 (CH), 20.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 281 (M⁺, 48), 158 (25), 144 (100), 123 (24); **HRMS**: 281.1212 (M⁺), C₁₈H₁₆FNO required 281.1216.

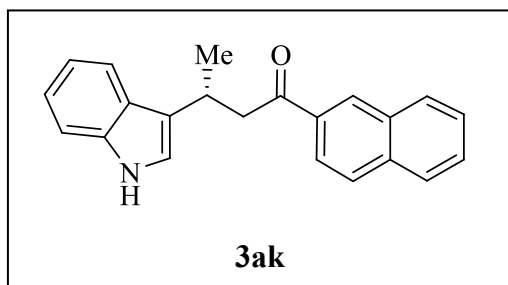
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 19.0 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 11.4 min; ee = 96%.

(R)-1-(4-bromophenyl)-3-(1H-indol-3-yl)butan-1-one (3aj).



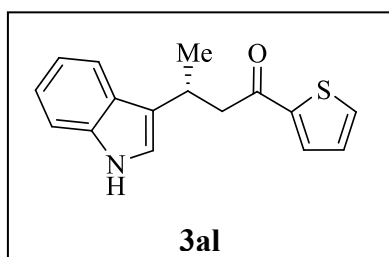
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 35.7$ (*c* 1.34, CHCl₃) (97% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.00 (br s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.0 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 16.3, 5.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 16.2, 8.7 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 198.7 (C), 136.5 (C), 135.9 (C), 131.8 (CH), 129.6 (CH), 128.0 (C), 126.2 (C), 122.0 (CH), 121.2 (C), 120.2 (CH), 119.3 (CH), 119.1 (CH), 111.3 (CH), 46.4 (CH₂), 27.2 (CH), 20.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 343 (25), 341 (M⁺, 25), 158 (20), 144 (100). **HRMS**: 341.0388 (M⁺), C₁₈H₁₆BrNO required 341.0415.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 24.7 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 13.4 min; ee = 97%.

(R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(naphthalen-2-yl)butan-1-one (3ak).

mp 147-149 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 71.1$ (*c* 0.60, CHCl₃) (98% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.43 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.89-7.86 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 16.2, 5.1 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 16.2, 9.0 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.8 (C), 136.5 (C), 135.4 (C), 134.6 (C), 132.4 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (C), 123.9 (CH), 122.0 (CH), 121.4 (C), 120.2 (CH), 119.3 (CH), 119.2 (CH), 111.3 (CH), 46.5 (CH₂), 27.4 (CH), 21.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 313 (M⁺, 38), 158 (31), 144 (100), 127 (20); **HRMS**: 313.1462 (M⁺), C₂₂H₁₉NO required 313.1467.

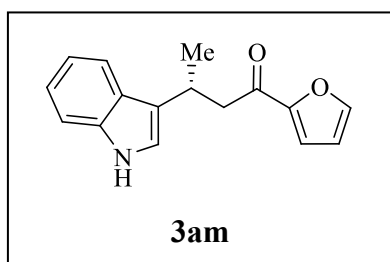
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 19.3 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 15.0 min; ee = 98%.

(R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(thiophen-2-yl)butan-1-one (3al).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 19.5$ (*c* 0.93, CHCl₃) (96% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.02 (br s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 3.8, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 4.8, 4.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 15.6, 5.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 192.6 (C), 144.8 (C), 136.5 (C), 133.5 (CH), 131.8 (CH), 128.0 (CH), 126.2 (C), 122.0 (CH), 121.2 (C), 120.2 (CH), 119.24 (CH), 119.16 (CH), 111.3 (CH), 47.2 (CH₂), 27.6 (CH), 20.8 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 269 (M⁺, 29), 158 (16), 144 (100), 111 (23); **HRMS**: 269.0845 (M⁺), C₁₆H₁₅NOS required 269.0874.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 54.2 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 29.8 min; ee = 96%.

(R)-1-(furan-2-yl)-3-(1H-indol-3-yl)butan-1-one (3am).

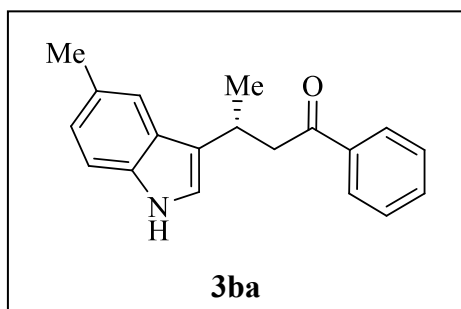


Oil; $[\alpha]_D^{25} + 14.2$ (*c* 0.30, CHCl_3) (51% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (br s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 3.6, 1.5$ Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.34 (dd, $J = 15.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 15.6, 8.7$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C

NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 188.9 (C), 153.0 (C), 146.3 (CH), 136.5 (C), 126.3 (C), 122.0 (CH), 121.2 (C), 120.2 (CH), 119.20 (CH), 119.18 (CH), 117.1 (CH), 112.1 (CH), 111.2 (CH), 46.3 (CH_2), 27.4 (CH), 20.9 (CH_3); **MS (EI) m/z (%):** 253 (M^+ , 32), 158 (12), 145 (11), 144 (100), 143 (14); **HRMS:** 253.1111 (M^+), $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ required 253.1103.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} $t_r = 28.0$ min, (*S*)_{minor} $t_r = 24.5$ min; ee = 51%.

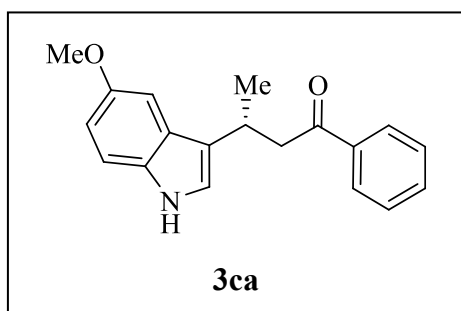
(R)-3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (3ba).



mp 99-102 °C (CH_2Cl_2 -hexane); $[\alpha]_D^{25} + 44.8$ (*c* 1.15, CHCl_3) (95% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 7.56 (tt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 16.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.1, 9.2$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.9$

Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 199.8 (C), 137.3 (C), 134.8 (C), 132.9 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (C), 128.1 (CH), 126.5 (C), 123.6 (CH), 121.0 (C), 120.3 (CH), 118.8 (CH), 110.9 (CH), 46.7 (CH_2), 27.1 (CH), 21.5 (CH_3), 20.9 (CH_3); **MS (EI) m/z (%):** 277 (M^+ , 36), 172 (22), 158 (100), 105 (16); **HRMS:** 277.1462 (M^+), $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ required 277.1467.

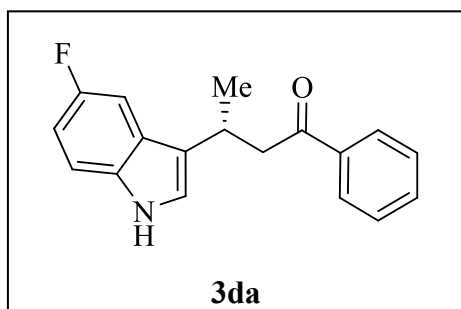
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} $t_r = 15.7$ min, (*S*)_{minor} $t_r = 8.8$ min; ee = 95%.

(R)-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (3ca).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 52.1$ (*c* 1.43, CHCl_3) (97% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.93 (m, 3H), 7.54 (tt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 16.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 16.2, 9.0$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5

MHz, CDCl_3) δ 199.8 (C), 153.8 (C), 137.2 (C), 132.9 (CH), 131.6 (C), 128.5 (CH), 128.1 (C), 126.7 (C), 121.2 (C), 120.9 (CH), 112.1 (CH), 111.9 (CH), 101.1 (CH), 55.9 (CH₃), 46.3 (CH₂), 27.0 (CH), 20.9 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 293 (M^+ , 48), 188 (25), 174 (100), 105 (20); HRMS: 293.1411 (M^+), $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ required 293.1416.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 0.5 mL/min); (*R*)_{major} $t_r = 22.1$ min, (*S*)_{minor} $t_r = 20.4$ min; ee = 97%.

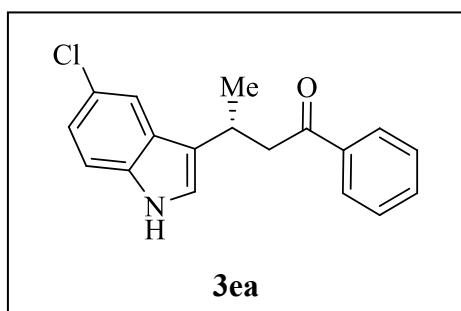
(R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (3da).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 20.0$ (*c* 1.6, CHCl_3) (97% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (br s, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.56 (tt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 16.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.4, 8.6$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz,

3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (C), 157.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 232.8$ Hz, C), 137.1 (C), 133.0 (CH), 132.9 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 126.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.5$ Hz, C), 122.0 (CH), 121.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.7$ Hz, C), 111.8 (d, $J = 9.7$ Hz, CH), 110.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.2$ Hz, CH), 104.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.3$ Hz, CH), 46.2 (CH₂), 27.0 (CH), 21.0 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 281 (M^+ , 27), 176 (22), 162 (100), 105(32), 77 (20); HRMS: 281.1218 (M^+), $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}$ required 281.1216.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} $t_r = 25.6$ min, (*S*)_{minor} $t_r = 16.4$ min; ee = 97%.

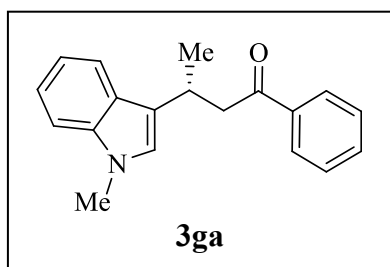
(R)-3-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (3ea).



mp 134-137 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 38.6$ (*c* 0.70, CHCl₃) (95% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.17 (br s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 16.4, 5.3 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 16.5, 8.4 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.6 (C), 137.0 (C), 134.8 (C), 133.0 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (C), 124.8 (C), 122.2 (CH), 121.7 (CH), 121.0 (C), 118.6 (CH), 112.2 (CH), 46.2 (CH₂), 27.0 (CH), 21.1 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 299 (5), 297 (M⁺, 17), 192 (22), 180 (31), 178 (100), 143 (30), 105(47), 77 (41); **HRMS**: 297.0913 (M⁺), C₁₈H₁₆ClNO required 297.0920.

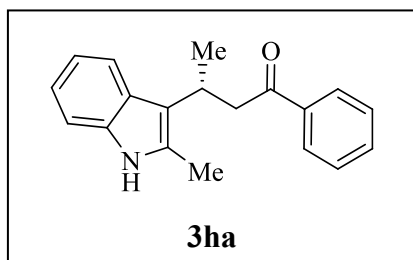
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 24.4 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 16.1 min; ee = 95%.

(R)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (3ga).



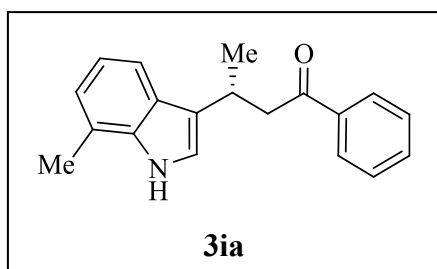
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 14.9$ (*c* 0.76, CHCl₃) (6% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.9 (s, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 16.1, 5.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 16.3, 8.9 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.7 (C), 137.3 (C), 137.2 (C), 132.9 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.6 (C), 125.0 (CH), 121.5 (CH), 120.0 (C), 119.3 (CH), 118.6 (CH), 109.3 (CH), 46.7 (CH₂), 32.6 (CH₃), 27.0 (CH), 21.1 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 277 (M⁺, 28), 159 (15), 158 (100), 105 (17), 77 (13); **HRMS**: 277.1468 (M⁺), C₁₉H₁₉NO required 277.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 10.3 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 11.9 min; ee = 6%.

(R)-3-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (3ha).

Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 37.3$ (*c* 0.515, CHCl_3) (70% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 16.2, 6.3$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 16.2, 7.5$ Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 200.0 (C), 137.2 (C), 135.5 (C), 132.8 (CH), 130.3 (C), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.1 (C), 120.6 (CH), 119.0 (CH), 118.9 (CH), 115.4 (C), 110.5 (C), 45.6 (CH_2), 27.3 (CH), 21.0 (CH_3), 12.0 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 277 (M^+ , 21), 173 (17), 162 (18), 158 (100), 146 (18), 105(42), 77 (40); **HRMS**: 277.1441 (M^+), $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ required 277.1467.

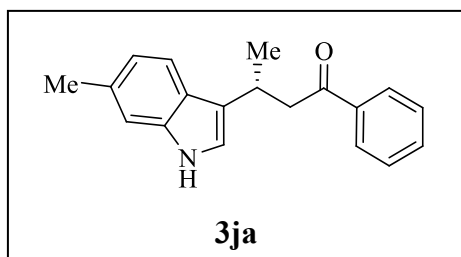
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 0.5 mL/min); (*R*)_{major} $t_{\text{r}} = 22.9$ min, (*S*)_{minor} $t_{\text{r}} = 28.1$ min; ee = 70%.

(R)-3-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (3ia).

mp 118-121 °C (CH_2Cl_2 -hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 5.8$ (*c* 0.475, CHCl_3) (20% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.65$ Hz, 2H), 7.08-6.99 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.48 (dd, $J = 16.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.7, 8.9$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 199.7 (C), 137.3 (C), 136.1 (C), 132.9 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 125.8 (C), 122.6 (CH), 122.1 (C), 120.4 (C), 119.9 (CH), 119.5 (CH), 117.0 (CH), 46.5 (CH_2), 27.2 (CH), 21.0 (CH_3), 16.6 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 277 (M^+ , 27), 159 (13), 158 (100), 143 (11), 105 (20), 77 (21); **HRMS**: 277.1468 (M^+), $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ required 277.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} $t_{\text{r}} = 15.1$ min, (*S*)_{minor} $t_{\text{r}} = 13.2$ min; ee = 20%.

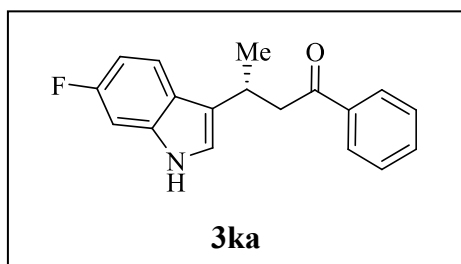
(R)-3-(6-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (3ja).



mp 105-108 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 25.1$ (*c* 1.5, CHCl₃) (94% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 16.2, 4.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 16.2, 9.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.7 (C), 137.3 (C), 137.0 (C), 132.9 (CH), 131.9 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 124.1 (C), 121.4 (C), 121.0 (CH), 119.5 (CH), 118.9 (CH), 111.2 (CH), 46.5 (CH₂), 27.2 (CH), 21.6 (CH₃), 20.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 277 (M⁺, 29), 172 (30), 158 (100), 105 (52), 77 (21); **HRMS**: 277.1473 (M⁺), C₁₉H₁₉NO required 277.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 28.5 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 23.8 min; ee = 94%.

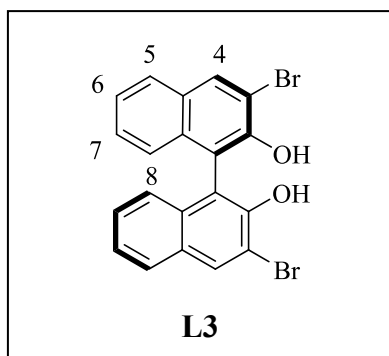
(R)-3-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (3ka).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 24.6$ (*c* 1.15, CHCl₃) (94 % ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.04 (br s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 9.6, 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 16.5, 5.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 16.4, 8.6 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.7 (C), 159.9 (d, *J*_{C-F} = 236.1 Hz, C), 137.2 (C), 136.4 (d, *J*_{C-F} = 12.4 Hz, C), 133.0 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 122.9 (C), 121.5 (C), 120.3 (d, *J*_{C-F} = 3.5 Hz, CH), 119.8 (d, *J*_{C-F} = 10.0 Hz, CH), 107.9 (d, *J*_{C-F} = 24.2 Hz, CH), 97.5 (d, *J*_{C-F} = 25.7 Hz, CH), 46.3 (CH₂), 27.0 (CH), 21.1 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 281 (M⁺, 52), 176 (43), 162 (100), 105(20), 77 (19); **HRMS**: 281.1216 (M⁺), C₁₈H₁₆FNO required 281.1216.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 23.4 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 20.6 min; ee = 94%.

5.1.1.2.3. Characterization of the chiral metal catalyst

(R)-3,3'-dibromo-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (L3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.32 (s, 2H, H-4), 7.88 (dd, $J = 8.1, 0.6$ Hz, 2H, H-5), 7.43 (ddd, $J = 6.9, 6.2, 1.2$ Hz, 2H, H-6), 7.35 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 2H, H-7), 7.11 (dd, $J = 8.5, 0.5$ Hz, 2H, H-8), 5.65 (s, 2H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (100.1 MHz, CD_2Cl_2) δ 148.3 (C), 133.0 (CH), 132.9 (C), 129.9 (C), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 124.9 (CH), 124.5 (CH), 114.7 (C), 112.3 (C).

 $[\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)\text{-3,3'}\text{-Br}_2\text{-BINOL})_2]$.

$\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (10 μL , 0.025 mmol) was added via syringe to a solution of ligand **L3** (11.1 mg, 0.025 mmol) in CD_2Cl_2 (0.5 mL) under nitrogen atmosphere at rt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.25 (s, 1H, H-4), 8.04 (s, 1H, H-4'), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 7.41 (ddd, $J = 8.1, 6.7, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 7.33 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.1$ Hz, 1H, H-6'), 7.24 (ddd, $J = 8.6, 6.7, 1.3$ Hz, 1H, H-7), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.08 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H-7'), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-8'), 0.96 (s, 9H, ^tBu), 0.95 (s, 9H, ^tBu); $^{13}\text{C NMR}$ (100.1 MHz, CD_2Cl_2) δ 154.3 (C), 152.7 (C), 133.6 (C), 132.6 (C), 132.5 (CH), 130.64 (CH), 130.57 (C), 130.1 (C), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 125.3 (CH), 124.9 (CH), 123.4 (CH), 122.0 (C), 119.3 (C), 117.5 (C), 117.0 (C), 79.4 (C), 78.9 (C), 32.1 (CH_3), 31.6 (CH_3).

 $[\text{Ti}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)\text{-3,3'}\text{-Br}_2\text{-BINOL})_2]$.

$\text{Ti}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (8 μL , 0.025 mmol) was added via syringe to a solution of ligand **L3** (11.1 mg, 0.025 mmol) in CD_2Cl_2 (0.5 mL) under nitrogen atmosphere at rt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.11 (s, 2H, H-4), 7.87 (dd, $J = 8.1, 0.5$ Hz, 1H, H-5), 7.36 (ddd, $J = 8.0, 6.7, 1.1$ Hz, 2H, H-6), 7.12 (ddd, $J = 8.2, 6.7, 1.3$ Hz, 2H, H-7), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-8), 1.06 (s, 18H, ^tBu); $^{13}\text{C NMR}$ (100.1 MHz, CD_2Cl_2) δ 158.0 (C), 132.9 (C), 132.0 (CH), 130.6 (C), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 125.3 (CH), 124.0 (CH), 120.0 (C), 117.9 (C), 80.0 (C), 31.3 (CH_3).

 $[\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_2((R)\text{-3,3'}\text{-Br}_2\text{-BINOL})_2]$.

$\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (11 μL , 0.025 mmol) was added via syringe to a solution of ligand **L3** (11.1 mg, 0.025 mmol) in CD_2Cl_2 (0.5 mL) under nitrogen atmosphere at rt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.27 (s, 1H, H-4), 8.06 (s, 1H, H-4'), 7.91 (dd, $J = 8.1, 0.5$ Hz, 1H, H-5'), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5), 7.42 (ddd, $J = 8.1, 6.7, 1.3$ Hz, 1H, H-6), 7.33 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.1$ Hz, 1H, H-6'), 7.25 (ddd, $J = 8.1, 6.7, 1.3$ Hz, 1H, H-7), 7.18 (d, $J = 8.1$

Experimental Section

Hz, 1H, H-8), 7.08 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H-7'), 6.86 (dd, $J = 8.5, 0.4$ Hz, 1H, H-8'), 0.95 (s, 9H, ^tBu), 0.94 (s, 9H, ^tBu); ¹³C NMR (100.1 MHz, CD₂Cl₂) δ 154.0 (C), 151.9 (C), 132.5 (C), 132.6 (CH), 132.5 (C), 130.8 (C), 130.7 (CH), 130.1 (C), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 123.5 (CH), 122.6 (C), 119.3 (C), 117.5 (C), 117.2 (C), 78.4 (C), 78.0 (C), 32.3 (CH₃), 31.8 (CH₃).

5.1.1.3. Enantioselective alkylation of pyrroles with enones

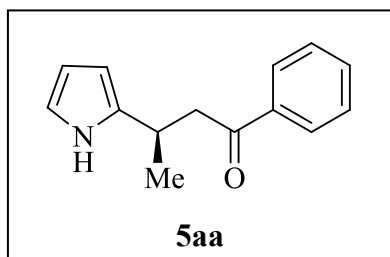
5.1.1.3.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

To a solution of ligand **L5** (11.3 mg, 0.025 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.8 mL) at rt under argon was added Zr(O^tBu)₄ (10 μL, 0.025 mmol). The mixture was stirred for 1 h and then, a solution of enone **2** (0.125 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.8 mL) followed by pyrrole **4** (87 μL, 1.25 mmol) were added via syringe. The reaction mixture was monitored by TLC until starting material was completely reacted. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried (MgSO₄). Product **5** was isolated by flash chromatography on silica gel, hexane:EtOAc (9:1) or hexane:CH₂Cl₂ (6:4).

5.1.1.3.2. Characterization of the products

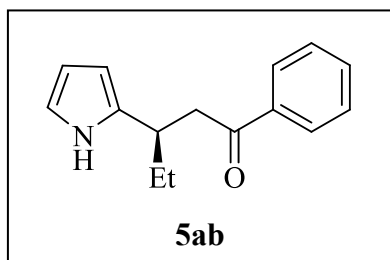
See Table 12 (page 114) and Table 13 (page 115) for yields and enantiomeric excesses.

(*R*)-1-phenyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (**5aa**).



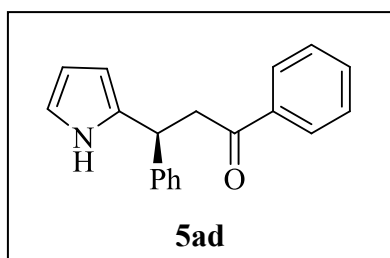
Oil; $[\alpha]_D^{25} - 94.4$ (c 0.72, CHCl₃) (83% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (br s, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H), 7.56 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.66 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.10 (q, $J = 3$ Hz, 1H), 5.96 (m, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 18.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 17.8, 5.1$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 200.5 (C), 136.9 (C), 133.3 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 116.4 (CH), 107.6 (CH), 103.1 (CH), 47.4 (CH₂), 27.4 (CH), 20.0 (CH₃); MS (EI) m/z (%): 213 (M⁺, 36), 108 (89), 105 (30), 94 (100), 77 (37); HRMS: 213.1148 (M⁺), C₁₄H₁₅NO required 213.1154.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} $t_r = 8.9$ min, (*S*)_{minor} $t_r = 8.3$ min; ee = 83%.

(R)-1-phenyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)pentan-1-one (5ab).

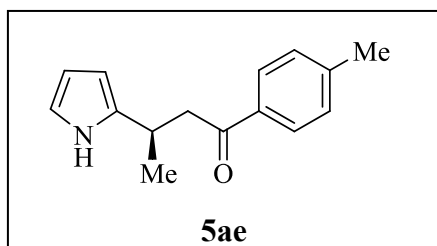
mp 58-62 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ - 41.5 (*c* 0.69, CHCl₃) (61% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.57 (br s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.55 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.65-6.63 (m, 1H), 6.11 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.94-5.92 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 3H), 1.90-1.67 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 200.5 (C), 137.0 (C), 135.6 (C), 133.1 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 116.1 (CH), 107.7 (CH), 103.6 (CH), 45.2 (CH₂), 35.2 (CH), 27.5 (CH₂), 12.3 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 227 (M⁺, 17), 122 (72), 108 (66), 105 (100), 93 (19), 80 (19) 77 (63), 57 (23), 55 (15); **HRMS**: 227.1305 (M⁺), C₁₅H₁₇NO required 227.1310.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 9.1 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 8.2 min; ee = 61%.

(S)-1,3-diphenyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)propan-1-one (5ad).

Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ + 5.8 (*c* 0.16, CHCl₃) (22% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.30 (br s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 7.55 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.30 (m, 4H), 6.66-6.64 (m, 1H), 6.08 (q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.85-5.83 (m, 1H), 4.77 (dd, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 17.7, 8.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 17.7, 5.7 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.0 (C), 142.9 (C), 136.9 (C), 134.5 (C), 133.3 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.8 (CH), 117.1 (CH), 107.8 (CH), 105.4 (CH), 45.3 (CH₂), 39.3 (CH); **MS (EI) *m/z* (%)**: 275 (M⁺, 56), 171 (15), 170 (92), 157 (17), 156 (100), 154 (15), 105 (17), 103 (21), 77 (26); **HRMS**: 275.1312 (M⁺), C₁₉H₁₇NO required 275.1310.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} *t_r* = 11.4 min, (*R*)_{minor} *t_r* = 13.1 min; ee = 22%.

(R)-3-(1H-pyrrol-2-yl)-1-*p*-tolylbutan-1-one (5ae).

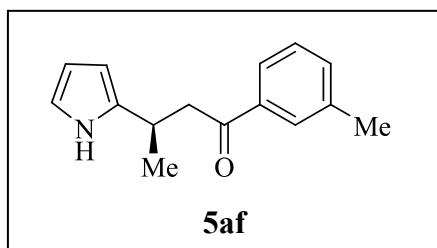
Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ - 92.2 (*c* 1.21, CHCl₃) (96% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.73 (br s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.10 (q, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.97-5.95 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* = 17.7, 7.8 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.7, 5.1 Hz, 1H), 2.41 (s,

Experimental Section

3H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 200.2 (C), 144.1 (C), 137.0 (C), 134.5 (C), 129.2 (CH), 128.1 (CH), 116.4 (CH), 107.5 (CH), 103.0 (CH), 47.2 (CH_2), 27.4 (CH), 21.6 (CH_3), 19.9 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 227 (M^+ , 66), 119 (29), 108 (100), 94 (85), 91 (25); HRMS: 227.1306 (M^+), $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ required 227.1310.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 11.5$ min, (S)_{minor} $t_r = 9.8$ min; ee = 96%.

(*R*)-3-(1H-pyrrol-2-yl)-1-*m*-tolylbutan-1-one (5af).

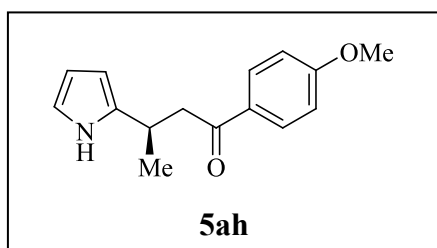


Oil; $[\alpha]_D^{25} - 82.3$ (c 0.80, CHCl_3) (76% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (br s, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 4.1$, 2.6 Hz, 1H), 6.11 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.96 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 17.8$, 8.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 17.8$, 5.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3)

δ 200.8 (C), 138.4 (C), 137.0 (C), 136.9 (C), 134 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 125.2 (CH), 116.4 (CH), 107.5 (CH), 103.0 (CH), 47.4 (CH_2), 27.4 (CH), 21.3 (CH_3), 19.9 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 227 (M^+ , 25), 119 (22), 108 (89), 94 (100), 91 (32), 65 (20); HRMS: 227.1297 (M^+), $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ required 227.1310.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 7.9$ min, (S)_{minor} $t_r = 7.3$ min; ee = 76%.

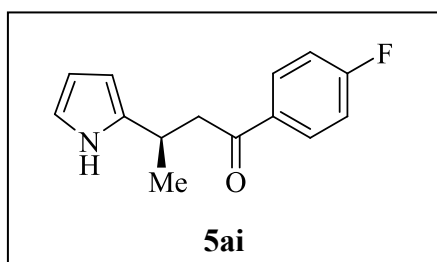
(*R*)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (5ah).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 93.9$ (c 1.18, CHCl_3) (99% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (br s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.66 (dd, $J = 4.0$, 2.6 Hz, 1H), 6.10 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.97-5.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 18.0$, 8.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 17.7$, 5.3 Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5

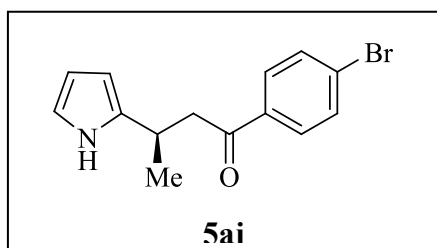
MHz, CDCl_3) δ 199.1 (C), 163.6 (C), 137.1 (C), 130.3 (CH), 130.0 (C), 116.4 (CH), 113.7 (CH), 107.5 (CH), 103.0 (CH), 55.5 (CH_3), 47.0 (CH_2), 27.4 (CH), 19.9 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 243 (M^+ , 42), 135 (32), 108 (100), 94 (82), 77 (13); HRMS: 243.1259 (M^+), $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ required 243.1259.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 17.8$ min, (S)_{minor} $t_r = 14.5$ min; ee = 99%.

(R)-1-(4-fluorophenyl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (5ai).

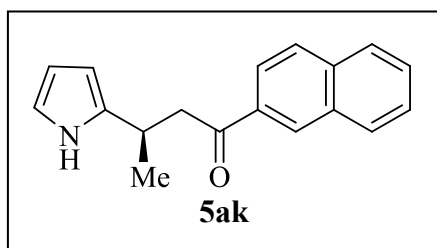
Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 67.6$ (c 0.54, CHCl_3) (57% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (br s, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.7, 5.6$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.11 (q, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.96 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 17.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 17.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 198.9 (C), 165.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 253.7$ Hz, C), 136.7 (C), 133.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.8$ Hz, C), 130.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.1$ Hz, CH), 116.4 (CH), 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.6$ Hz, CH), 107.6 (CH), 103.1 (CH), 47.3 (CH_2), 27.5 (CH), 20.0 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 231 (M^+ , 77), 123 (52), 108 (99), 95 (27), 94 (100); **HRMS**: 231.1060 (M^+), $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}$ required 231.1059.

Assay of enantiomeric excess: Chiral GLC analysis (Supelco β -dex-225, $T_{\text{column}} = 100$ °C (15 min) to 200 °C at 3 °C/min); (R)_{major} $t_{\text{r}} = 57.1$ min, (S)_{minor} $t_{\text{r}} = 57.4$ min; ee = 57%.

(R)-1-(4-bromophenyl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (5aj).

mp 94-98 °C (CH_2Cl_2 -hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 43.6$ (c 1.40, CHCl_3) (65% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (br s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.10 (q, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.95 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.27 (dd, $J = 17.7, 8.1$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 17.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 199.4 (C), 136.6 (C), 135.6 (C), 131.9 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (C), 116.5 (CH), 107.7 (CH), 103.2 (CH), 47.3 (CH_2), 27.5 (CH), 20.0 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 293 (25), 291 (M^+ , 27), 184 (19), 183 (18), 108 (100), 94 (92); **HRMS**: 291.0257 (M^+), $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}$ required 291.0259.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_{\text{r}} = 12.0$ min, (S)_{minor} $t_{\text{r}} = 11.1$ min; ee = 65%.

(R)-1-(naphthalen-2-yl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (5ak).

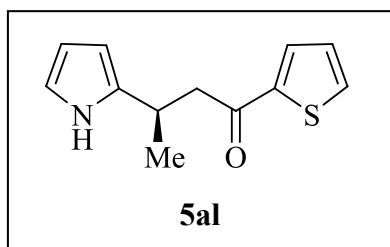
mp 70-73 °C (CH_2Cl_2 -hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 24.5$ (c 0.81, CHCl_3) (60% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.13 (q, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.01 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.46 (dd, $J = 17.7, 8.1$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 17.7,$

Experimental Section

4.8 Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 200.4 (C), 136.9 (C), 135.6 (C), 134.2 (C), 132.4 (C), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 123.7 (CH), 116.4 (CH), 107.6 (CH), 103.1 (CH), 47.4 (CH_2), 27.6 (CH), 20.0 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 263 (M^+ , 77), 155 (25), 127 (39), 108 (100), 94 (73); HRMS: 263.1312 (M^+), $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$ required 263.1310.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 14.8$ min, (S)_{minor} $t_r = 19.7$ min; ee = 60%.

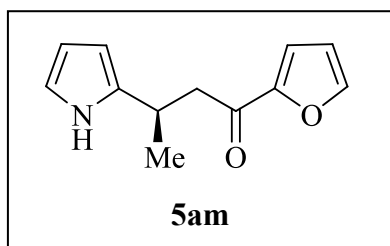
(*R*)-3-(1H-pyrrol-2-yl)-1-(thiophen-2-yl)butan-1-one (5al).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 119.8$ (c 0.99, CHCl_3) (98% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (br s, 1H), 7.69 (dd, $J = 3.9$, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 5.1$, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 5.1$, 3.9 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.11 (q, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.22 (dd, $J = 17.4$, 7.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 17.4$, 5.6 Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 193.3 (C), 144.2 (C), 136.6 (C), 133.9 (CH), 132.1 (CH), 128.2 (CH), 116.5 (CH), 107.6 (CH), 103.2 (CH), 47.8 (CH_2), 27.7 (CH), 19.9 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 219 (M^+ , 100), 111 (17), 108 (25); HRMS: 219.0699 (M^+), $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NOS}$ required 219.0718.

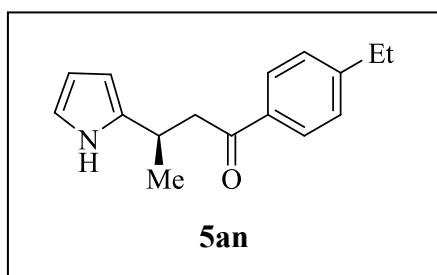
Assay of enantiomeric excess: Chiral GLC analysis (Supelco β -dex-225, $T_{\text{column}} = 170$ °C (70 min) to 200 °C at 3 °C/min); (R)_{major} $t_r = 67.8$ min, (S)_{minor} $t_r = 65.9$ min; ee = 57%.

(*R*)-1-(furan-2-yl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (5am).



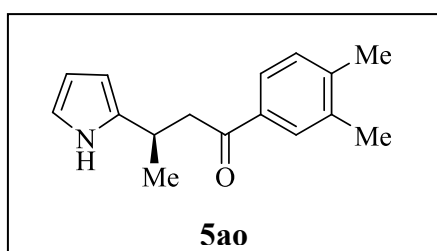
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 40.5$ (c 0.56, CHCl_3) (59% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (br s, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.5$, 0.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 3.6$, 0.6 Hz, 1H), 6.65 (ddd, $J = 3.9$, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 3.6$, 1.8 Hz, 1H), 6.10 (q, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.96 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 17.4$, 7.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 17.4$, 5.6 Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 189.4 (C), 152.7 (C), 146.5 (CH), 136.6 (C), 117.5 (CH), 116.5 (CH), 112.3 (CH), 107.6 (CH), 103.2 (CH), 46.8 (CH_2), 27.4 (CH), 19.9 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 203 (M^+ , 71), 108 (77), 95 (59), 94 (100), 93 (18), 67 (15); HRMS: 203.0946 (M^+), $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ required 203.0946.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 9.4$ min, (S)_{minor} $t_r = 9.9$ min; ee = 59%.

(R)-1-(4-ethylphenyl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (5an).

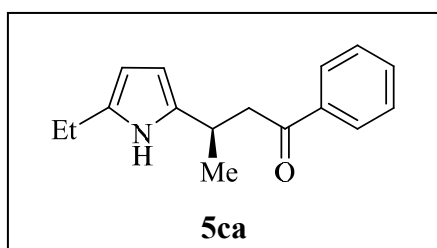
Oil; $[\alpha]_D^{25} - 91.1$ (c 0.78, CHCl_3) (91% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (br s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.66-6.65 (m, 1H), 6.10 (q, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.97-5.95 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.29 (dd, $J = 17.9, 7.7$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 17.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.70 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 200.3 (C), 150.3 (C), 137.0 (C), 134.6 (C), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 116.4 (CH), 107.5 (CH), 103.0 (CH), 47.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 27.4 (CH), 19.9 (CH_3), 15.2 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 241 (M^+ , 64), 133 (24), 108 (100), 94 (68); HRMS: 241.1476 (M^+), $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ required 241.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 12$ min, (S)_{minor} $t_r = 10.0$ min; ee = 91%.

(R)-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (5ao).

Oil; $[\alpha]_D^{25} - 74.5$ (c 0.90, CHCl_3) (80% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (br s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 6.11 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.97-5.95 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 17.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 17.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 200.5 (C), 142.8 (C), 137.1 (C), 136.9 (C), 134.8 (C), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 125.8 (CH), 116.4 (CH), 107.5 (CH), 103.0 (CH), 47.3 (CH_2), 27.4 (CH), 20.0 (CH_3), 19.9 (CH_3), 19.8 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 241 (M^+ , 16), 133 (19), 108 (100), 105 (14), 94 (87); HRMS: 241.1462 (M^+), $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ required 241.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 8.6$ min, (S)_{minor} $t_r = 7.5$ min; ee = 80%.

(R)-3-(5-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-phenylbutan-1-one (5ca).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 1.5$ (c 1.49, CHCl_3) (44% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (br s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.85 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 17.9, 7.7$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 18.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H),

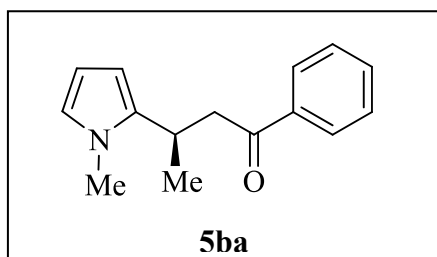
Experimental Section

1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 200.7 (C), 136.9 (C), 135.4 (C), 133.2 (CH), 133.0 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 103.2 (CH), 102.8 (CH), 47.5 (CH_2), 27.5 (CH), 20.8 (CH_2), 19.9 (CH_3), 13.5 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 241 (M^+ , 29), 136 (33), 122 (100), 105 (17), 77 (12); HRMS: 241.1466 (M^+), $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ required 241.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 0.5 mL/min); (R)_{major} $t_r = 12.1$ min, (S)_{minor} $t_r = 11.4$ min; ee = 44%.

5.1.1.3.3. Assignment of the absolute stereochemistry of compound 5aa

Preparation of (R)-3-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-phenylbutan-1-one (5ba) from N -methylpyrrole



The (R)-pyrrolyl aldehyde **14** was prepared in 39% yield and 37% ee using **13**-HCl following a modification of the known procedure.⁸⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9.1$ (c 1.0, CHCl_3) for the alcohol resulting after reduction of the aldehyde with NaBH_4 . A 2 M solution of PhMgBr in THF (0.4 mL, 0.8 mmol) was added dropwise to a solution of compound **9d** (78.9

mg, 0.52 mmol) in Et_2O (4 mL) at 0 °C. After 3 h the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL) and the mixture extracted with diethyl ether, (3 \times 10 mL) washed with brine (5 mL) and dried over Na_2SO_4 . After filtration and removal of the solvent under reduced pressure, column chromatography afforded 92.6 mg of compound **15** as a 56:44 mixture of two diastereomeric alcohols: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (major diastereomer, diagnostic signals) δ 4.77 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 1.86 (dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H); (minor diastereomer, diagnostic signals) δ 4.66 (dd, $J = 7.9, 5.3$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 1.81 (dd, $J = 7.9, 5.3$ Hz, 1H). The mixture of alcohols **15** (82.6 mg, 0.4 mmol) was dissolved in 8 mL of dry CH_2Cl_2 and activated MnO_2 (139 mg, 1.6 mmol) was added. Two additional portions of MnO_2 (2 \times 140 mg, 2 \times 1.6 mmol) were added after 24 and 30 h, respectively. The mixture was stirred for 24 additional hours. The MnO_2 excess was filtered off through a pad of celite and the solid residue was washed with CH_2Cl_2 . After evaporation of the solvents, chromatography eluting with hexane:EtOAc (9:1) afforded 31.1 mg of (R)-**5ba** (34%) and 54.6 mg of unreacted starting material **15** (59 %).

Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +16.2$ (c 1.1, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 2H), 7.57 (tt, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.57 (br s, 1H), 6.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.29 (dd, $J = 17.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 17.1, 8.7$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 199.0 (C), 137.8 (C), 137.1 (C), 133.1 (CH), 128.6 (CH), 128.0

(CH), 121.2 (CH), 106.6 (CH), 103.6 (CH), 46.0 (CH₂), 35.6 (CH₃), 26.4 (CH), 21.2 (CH₃); **MS(EI)** 227 (M⁺, 28), 122 (54), 108 (100), 77 (21); **HRMS** 227.1309, C₁₅H₁₇NO required 227.1310.

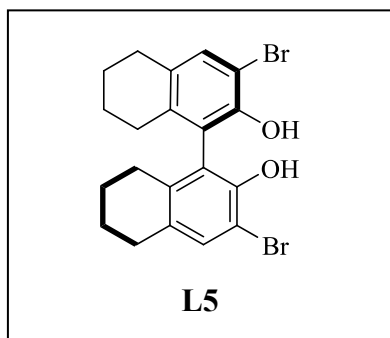
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiracel AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 0.3 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 25.1 min, (*S*)_{minor} t_r = 22.6 min; ee= 36% ee.

Preparation of (*R*)-3-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-phenylbutan-1-one (**5ba**) by *N*-methylation of compound **5aa**

To a solution of compound **5aa** (28 mg, 0.13 mmol, 87% ee) and tetrabutylammonium iodide (48 mg, 0.13 mmol) in DMF (2 mL) under nitrogen was added NaH (60% suspension in mineral oil, 6.4 mg, 0.16 mmol) followed by MeI (10 μL, 0.16 mmol). After 2 h, the reaction mixture was quenched with aqueous NH₄Cl (5 mL) and extracted with diethyl ether (3 × 10 mL). The usual work up followed by repeated column chromatography, (hexane:CH₂Cl₂, 8:2 to 5:5) afforded 6.2 mg (21%) of compound (*R*)-**5ba** with 87% ee as determined by chiral HPLC; [α]_D²⁵ +36.2 (*c* 0.4, CHCl₃).

5.1.1.3.4. Characterization of the chiral zirconium catalyst

(*R*)-3,3'-dibromo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (**L5**).



¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.33 (s, 2H), 5.16 (s, 2H, OH), 2.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.28 (dt, *J* = 16.7, 6.0 Hz, 2H), 2.12 (dt, *J* = 17.3, 6.0 Hz, 2H), 1.79-1.68 (m, 8H); ¹³C NMR (100.1 MHz, CD₂Cl₂) δ 147.4 (C), 137.0 (C), 132.6 (CH), 131.9 (C), 122.3 (C), 107.0 (C), 29.1 (CH₂), 26.9 (CH₂), 22.9 (CH₂), 22.8 (CH₂).

[Zr(O^{*t*}Bu)₂((*R*)-3,3'-Br₂-H₈BINOL)]₂.

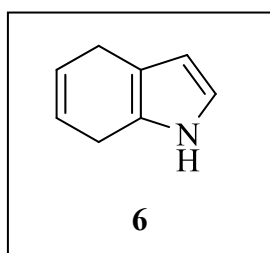
Zr(O^{*t*}Bu)₄ (10 μL, 0.025 mmol) was added via syringe to a solution of ligand **L5** (11.3 mg, 0.025 mmol) in CD₂Cl₂ (0.5 mL) under nitrogen atmosphere at rt. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.24 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.98 (dd, *J* = 15.8, 9.0 Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.23 (dt, *J* = 17.1, 5.4 Hz, 1H), 2.19 (dt, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 1.76-1.60 (m, 8H), 1.17 (s, 9H, ^{*t*}Bu), 1.06 (s, 9H, ^{*t*}Bu); ¹³C NMR (100.1 MHz, CD₂Cl₂) δ 153.7 (C), 153.2 (C), 139.1 (C), 136.7 (C), 133.5 (C), 132.7 (CH), 131.2 (CH), 131.0 (C), 128.6 (C), 125.7 (C), 115.3 (C), 111.6 (C), 79.5 (C), 79.2 (C), 33.0

Experimental Section

(CH₃), 32.4 (CH₃), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 23.8 (CH₂), 23.6 (CH₂), 23.54 (CH₂), 23.47 (CH₂).

5.1.1.4. Enantioselective alkylation of 4,7-dihydroindole with enones

5.1.1.4.1 Synthesis of 4,7-dihydroindole (**6**)²¹



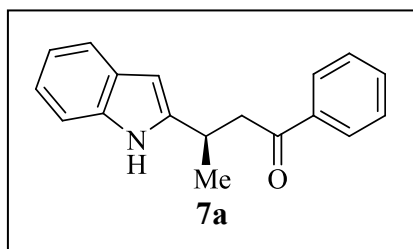
Ammonia (150 mL) was condensed into a predried three-necked flask at -78 °C under nitrogen. A solution of indole **1a** (7.0 g, 0.06 mol) in dry methanol (45 mL) was added. The cooling bath was removed and the reaction was left at ammonia reflux temperature. Lithium metal (2.0 g, 0.28 mol) was added slowly in a small pieces. After 30 min the ammonia was left to evaporated and then Et₂O (150 mL) and H₂O (100 mL) were carefully added to the reaction mixture. The mixture was filtered and extracted with Et₂O (3x 75 mL), and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The ¹H NMR of the residue showed the formation of 4,7-dihydroindole (**6**) and 4,5,6,7-tetrahydroindole in a 5:2 ratio. Product **6** was isolated by flash chromatography on silica gel, hexane:CH₂Cl₂(8:2). mp 53-56 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 6.71 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 2.6, 1H), 5.94-5.90 (m, 1H), 5.86-5.82 (m, 1H), 3.27 (s, 4H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 125.9 (CH), 123.9 (C), 122.6 (CH), 116.2 (CH), 113.8 (C), 106.7 (CH), 24.9 (CH₂), 23.9 (CH₂).

5.1.1.4.2. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

Zr(O^{*t*}Bu)₄ (10 μL, 0.025 mmol) was added via syringe to a solution of ligand **L5** (11.3 mg, 0.025 mmol) in dichloromethane (0.8 mL) under nitrogen atmosphere at rt. After 1 h, a solution of enone **2** (0.125 mmol) and 4,7-dihydroindole **6** (0.15 mmol) in dichloromethane (0.8 mL) was added and stirring was continued until completion of the reaction (TLC). Afterwards *p*-benzoquinone (40 mg, 0.375 mmol) was added. After 2 h, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (30 mL), washed with 0.5 M aqueous sodium thiosulfate (25 mL), 2 M aqueous NaOH (2 x 20 mL) and brine, and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, product **7** was obtained by column chromatography eluting with hexane:CH₂Cl₂ (7:3).

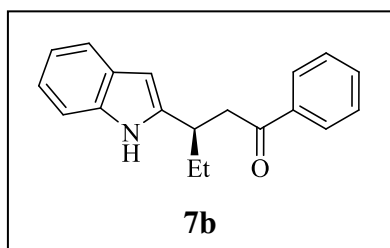
5.1.1.4.3. Characterization of the products

See Table 17 (page 127) for yields and enantiomeric excesses.

(R)-3-(1H-indol-2-yl)-1-phenylbutan-1-one (7a).

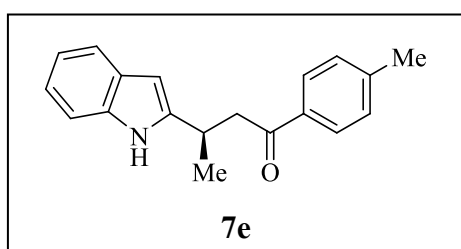
mp 117-120 °C (Hexane-*i*PrOH); $[\alpha]_D^{25}$ - 16.7 (*c* 0.87, CH₂Cl₂) (71% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.65 (br s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.58 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 1.2, 0.9 Hz, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 18.0, 7.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 18.0, 5.0 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 200.1 (C), 144.2 (C), 136.7 (C), 135.6 (C), 133.4 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (C), 128.0 (CH), 121.2 (CH), 119.8 (CH), 119.4 (CH), 110.6 (CH), 97.4 (CH), 46.9 (CH₂), 27.9 (CH), 19.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 263 (M⁺, 77), 158 (100), 144 (32); **HRMS**: 263.1298 (M⁺), C₁₈H₁₇NO required 263.1310.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 12.2 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 10.4 min; ee = 71%.

(R)-3-(1H-indol-2-yl)-1-phenylpentan-1-one (7b).

mp 95-100 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25}$ + 10.5 (*c* 0.80, CH₂Cl₂) (60% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.55 (br s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 7.56 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.50-3.29 (m, 3H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.9 (C), 142.9 (C), 136.8 (C), 135.5 (C), 133.3 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (C), 128.0 (CH), 121.0 (CH), 119.8 (CH), 119.4 (CH), 110.6 (CH), 98.1 (CH), 45.0 (CH₂), 35.6 (CH), 27.4 (CH₂), 12.3 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 277 (M⁺, 21), 173 (13), 172 (100), 158 (22), 143 (15), 105 (35), 77 (24); **HRMS**: 277.1467 (M⁺), C₁₉H₁₉NO required 277.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 9.9 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 8.3 min; ee = 60%.

(R)-3-(1H-indol-2-yl)-1-*p*-tolylbutan-1-one (7e).

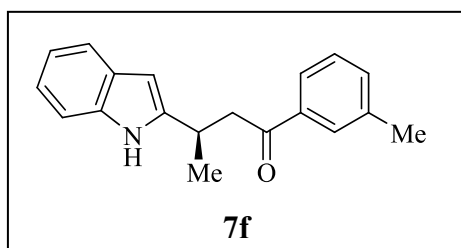
mp 138-142 °C (hexane-*i*PrOH); $[\alpha]_D^{25}$ - 15.5 (*c* 0.78, CH₂Cl₂) (78% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.68 (br s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz,

Experimental Section

1H), 7.03 (td, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 1.2, 0.9$ Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 17.9, 8.0$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 17.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 199.8 (C), 144.34 (C), 144.27 (C), 135.6 (C), 134.3 (C), 129.3 (CH), 128.2 (C), 128.1 (CH), 121.1 (CH), 119.8 (CH), 119.4 (CH), 110.6 (CH), 97.4 (CH), 46.8 (CH_2), 27.9 (CH), 21.6 (CH_3), 19.9 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 277 (M^+ , 17), 158 (100), 144 (29), 119 (17), 91 (18); HRMS: 277.1456 (M^+), $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ required 277.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 13.8$ min, (S)_{minor} $t_r = 10.5$ min; ee = 78%.

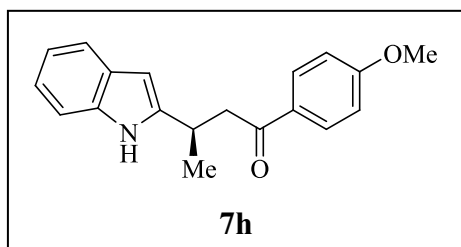
(R)-3-(1H-indol-2-yl)-1-*m*-tolylbutan-1-one (7f).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 15.1$ (c 0.86, CH_2Cl_2) (51% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (br s, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 7.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.11 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 1.2, 0.9$ Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 18.0, 7.8$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 18.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 200.4 (C), 144.3 (C), 138.5 (C), 136.8 (C), 135.6 (C), 134.2 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (C), 125.3 (CH), 121.1 (CH), 119.8 (CH), 119.4 (CH), 110.6 (CH), 97.4 (CH), 47.0 (CH_2), 27.9 (CH), 21.3 (CH_3), 19.9 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 277 (M^+ , 25), 159 (13), 158 (100), 144 (33), 119 (24), 91 (26); HRMS: 277.1457 (M^+), $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ required 277.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 9.3$ min, (S)_{minor} $t_r = 7.9$ min; ee = 51%.

(R)-3-(1H-indol-2-yl)-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-one (7h).

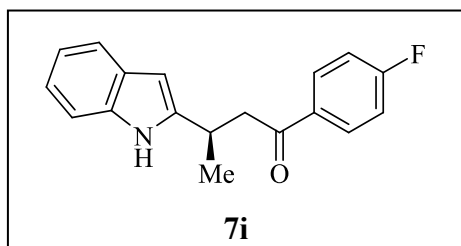


mp 142-146 °C (hexane-*i*PrOH); $[\alpha]_D^{25} - 12.4$ (c 0.97, CH_2Cl_2) (64% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (br s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 17.9, 7.7$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 17.9, 5.0$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 198.6 (C), 163.7 (C), 144.4 (C), 135.6 (C), 130.3 (CH), 129.3 (C), 128.2 (C), 121.1 (CH), 119.8 (CH), 119.4 (CH), 113.7 (CH), 110.6 (CH), 97.3 (CH),

55.4 (CH₃), 46.5 (CH₂), 27.9 (CH), 19.8 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 293 (M⁺, 30), 158 (100), 144 (23), 135 (11); **HRMS**: 293.1423 (M⁺), C₁₉H₁₉NO₂ required 293.1416.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 27.1 min, (*S*)_{minor} t_r = 17.5 min; ee = 64%.

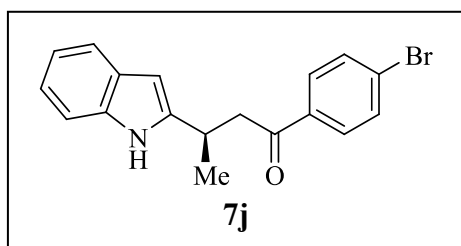
(*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-(1H-indol-2-yl)butan-1-one (7i).



mp 85-88 °C (CH₂Cl₂-hexane); [α]_D²⁵ - 12.6 (c 1.31, CH₂Cl₂) (53% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.60 (br s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.05 (td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 18.2, 8.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 18.0, 4.8 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 198.4 (C), 165.9 (d, *J*_{C-F} = 253.9 Hz, C), 144.1 (C), 135.6 (C), 133.2 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz, C), 130.7 (d, *J*_{C-F} = 9.0 Hz, CH), 128.2 (C), 121.2 (CH), 119.9 (CH), 119.5 (CH), 115.6 (d, *J*_{C-F} = 21.7 Hz, CH), 110.6 (CH), 97.3 (CH), 46.9 (CH₂), 27.9 (CH), 19.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 281 (M⁺, 30), 248 (13), 159 (17), 158 (100), 144 (56), 123 (26), 95 (17); **HRMS**: 281.1208 (M⁺), C₁₈H₁₆FNO required 281.1216.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 14.4 min, (*S*)_{minor} t_r = 10.4 min; ee = 64%.

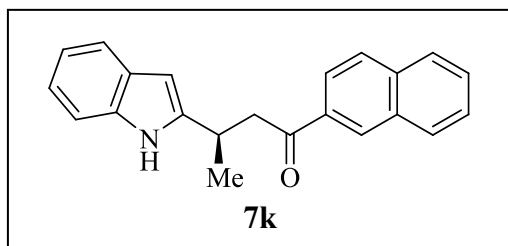
(*R*)-1-(4-bromophenyl)-3-(1H-indol-2-yl)butan-1-one (7j).



mp 145-148 °C (hexane-*i*-PrOH); [α]_D²⁵ + 4.2 (c 1.39, CH₂Cl₂) (50% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.56 (br s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 1.2, 0.9 Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.33 (dd, *J* = 18.2, 8.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 17.9, 5.0 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 198.9 (C), 143.9 (C), 135.6 (C), 135.4 (C), 131.9 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (C), 128.2 (C), 121.2 (CH), 119.8 (CH), 119.5 (CH), 110.6 (CH), 97.5 (CH), 46.8 (CH₂), 27.9 (CH), 19.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 343 (13), 341 (M⁺, 14), 158 (100), 144 (36), 57 (25); **HRMS**: 341.0418 (M⁺), C₁₈H₁₆BrNO required 341.0415.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 23.0 min, (*S*)_{minor} t_r = 14.3 min; ee = 50%.

(R)-3-(1H-indol-2-yl)-1-(naphthalen-2-yl)butan-1-one (7k).

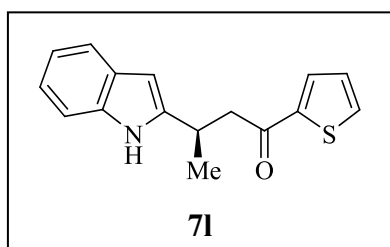


mp 130-134 °C (hexane-*i*-PrOH); $[\alpha]_D^{25} + 27.0$ (*c* 1.22, CH₂Cl₂) (40% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.69 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H),

7.13 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 17.9, 8.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 18.0, 4.8 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 200.0 (C), 144.3 (C), 135.7 (C), 134.0 (C), 132.4 (C), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (C), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 123.6 (CH), 121.2 (CH), 119.9 (CH), 119.5 (CH), 110.6 (CH), 97.5 (CH), 47.0 (CH₂), 28.0 (CH), 19.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 313 (M⁺, 26), 158 (100), 144 (30), 127 (22); **HRMS**: 313.1467 (M⁺), C₂₂H₁₉NO required 313.1467.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 16.3 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 13.7 min; ee = 50%.

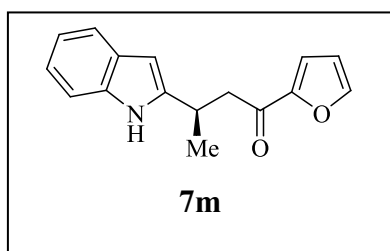
(R)-3-(1H-indol-2-yl)-1-(thiophen-2-yl)butan-1-one (7l).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 30.6$ (*c* 0.20, CH₂Cl₂) (69% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.66 (br s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 3.2, 1.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.05 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.33 (dd, *J* = 17.4, 7.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 17.4, 5.4 Hz, 1H), 1.51

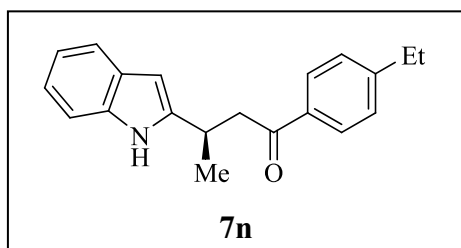
(d, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 192.9 (C), 144.0 (C), 143.9 (C), 135.7 (C), 134.1 (CH), 132.3 (CH), 128.22 (CH), 128.16 (C), 121.2 (CH), 119.9 (CH), 119.5 (CH), 110.7 (CH), 97.6 (CH), 47.3 (CH₂), 28.1 (CH), 19.8 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 269 (M⁺, 27), 159 (13), 158 (100), 144 (40), 143 (14), 111 (18); **HRMS**: 269.0878 (M⁺), C₁₆H₁₅NOS required 269.0874.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 16.1 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 12.2 min; ee = 69%.

(R)-1-(furan-2-yl)-3-(1H-indol-2-yl)butan-1-one (7m).

mp 110-112 °C (hexane-EtOAc); $[\alpha]_D^{25} + 9.9$ (*c* 0.78, CH₂Cl₂) (59% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.63 (br s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 3.6, 0.6 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 1.2, 0.9 Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.26 (dd, *J* = 17.4, 8.1 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 17.4, 5.3 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 189.0 (C), 152.6 (C), 146.7 (CH), 143.9 (C), 135.7 (C), 128.2 (C), 121.2 (CH), 119.9 (CH), 119.4 (CH), 117.7 (CH), 112.4 (CH), 110.6 (CH), 97.6 (CH), 46.4 (CH₂), 27.8 (CH), 19.8 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 253 (M⁺, 25), 158 (100), 144 (53), 143 (17), 95 (27), 91 (13); **HRMS**: 253.1095 (M⁺), C₁₆H₁₅NO₂ required 253.1103.

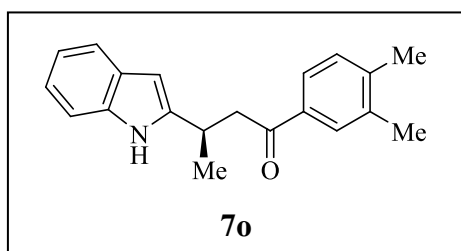
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 18.2 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 11.1 min; ee = 59%.

(R)-1-(4-ethylphenyl)-3-(1H-indol-2-yl)butan-1-one (7n).

mp 85-90 °C (hexane-CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{25} - 12.4$ (*c* 0.88, CH₂Cl₂) (50% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.68 (br s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 18.0, 7.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 18.0, 5.1 Hz, 1H), 2.71 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.8 (C), 150.5 (C), 144.4 (C), 135.0 (C), 134.5 (C), 128.3 (CH), 128.2 (C), 128.1 (CH), 121.1 (CH), 119.8 (CH), 119.4 (CH), 110.6 (CH), 97.4 (CH), 46.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 27.9 (CH), 20.9 (CH₃), 15.2 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 291 (M⁺, 36), 159 (13), 158 (100), 144 (23); **HRMS**: 291.1627 (M⁺), C₂₀H₂₁NO required 291.1623.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 12.8 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 9.3 min; ee = 50%.

(R)-1-(3,4-dimethylphenyl)-3-(1H-indol-2-yl)butan-1-one (7o).

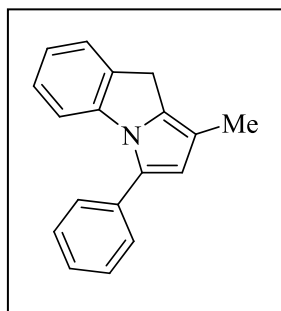


Oil; $[\alpha]_D^{25} - 12.9$ (*c* 0.97, CH₂Cl₂) (58% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.28 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 18.0, 7.8 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 18.0, 5.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 200.1 (C), 144.4 (C), 143.0 (C), 137.0 (C), 135.6 (C), 134.7 (C), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 128.2 (C), 125.8 (CH), 121.1 (CH), 119.8 (CH), 119.4 (CH), 110.6 (CH), 97.4 (CH), 46.8 (CH₂), 27.9 (CH), 20.0 (CH₃), 19.9 (CH₃), 19.8 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 291 (M⁺, 43), 159 (13), 158 (100), 144 (22); HRMS: 291.1631 (M⁺), C₂₀H₂₁NO required 291.1623.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 10.8 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 8.5 min; ee = 58%.

5.1.1.4.4. Characterization of the cyclization product (16)

1-methyl-3-phenyl-9H-pyrrolo[1,2-a]indole (16).



Oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.39 (dt, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (tt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.03 (dq, *J* = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.17 (d, *J* = 1.60 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 141.9 (C), 135.4 (C), 133.9 (C), 133.2 (C), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (C), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 125.8 (CH), 122.5 (CH), 115.2 (CH), 111.9 (C), 111.6 (CH), 27.7 (CH₂), 11.2 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 245 (M⁺, 94), 244 (36), 230 (100); HRMS: 245.1209 (M⁺), C₁₈H₁₅N required 245.1205.

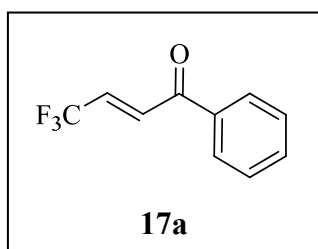
5.1.2. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH α,β -UNSATURATED β -TRIFLUOROKETONES

5.1.2.1. Synthesis and characterization of α,β -unsaturated β -trifluoroketones

5.1.2.1.1. General procedure for the synthesis of α,β -unsaturated β -trifluoroketones (17 a-o)

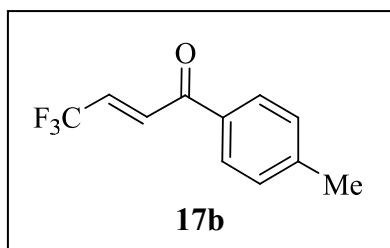
Pyrrolidine (0.6 mL, 7 mmol), trifluoromethylhemiacetal **20** (1.29 mL, 10 mmol) and acetophenone **8** (10 mmol) were dissolved in toluene 10 mL. The mixture was heated at reflux temperature until completion (TLC). Then, the solvent was removed under reduced pressure and the resulting mixture chromatographed on silica gel eluting with hexane-EtOAc (97:3 to 95:5) to afford the desired enone (**17a-o**).

(*E*)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbut-2-en-1-one (**17a**).¹⁵³



Yield: 79%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58- 7.49 (m, 3H), 6.82 (dq, J = 15.5, 6.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 188.0 (C), 136.1 (C), 134.1 (CH), 131.0 (q, J_{C-F} = 5.6 Hz, CH), 130.2 (q, J_{C-F} = 35.0 Hz, CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 122.5 (q, J_{C-F} = 268.5 Hz, CF₃).

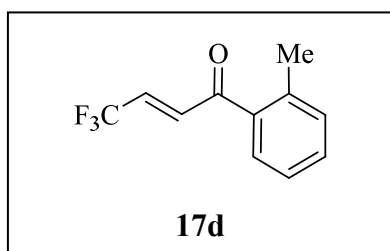
(*E*)-4,4,4-trifluoro-1-*p*-tolylbut-2-en-1-one (**17b**).



Yield: 75%; mp 56-59 °C (Hexane-CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (dq, J = 15.6, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.81 (dq, J = 15.5, 6.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 187.5 (C), 145.3 (C), 133.7 (C), 131.1 (q, J_{C-F} = 5.5 Hz, CH), 129.9 (q, J_{C-F} = 34.8 Hz, CH), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 122.6 (q, J_{C-F} = 268.5 Hz, CF₃),

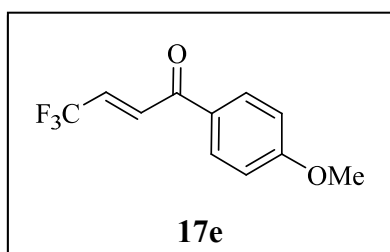
21.6 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -65.57 (s, CF₃); MS (EI) m/z (%): 214 (M⁺, 48), 119 (100), 91 (44); HRMS: 214.0623 (M⁺), C₁₁H₉F₃O required 214.0606.

(E)-4,4,4-trifluoro-1-*o*-tolylbut-2-en-1-one (17d).



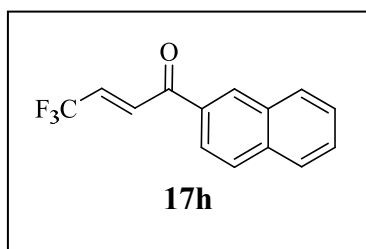
Yield: 40%; oil, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.25 (dq, $J = 15.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.63 (dq, $J = 15.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 192.0 (C), 138.9 (C), 136.7 (C), 134.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 5.6$ Hz, CH), 132.2 (CH), 132.1 (CH), 130.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 34.9$ Hz, CH), 129.2 (CH), 125.8 (CH), 122.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 268.7$ Hz, CF_3), 20.9 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.59 (s, CF_3); **MS (EI) m/z (%)**: 214 (M^+ , 11), 194 (15), 145 (100), 127 (33), 91 (56). **HRMS**: 214.0601 (M^+), $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$ required 214.0606.

(E)-4,4,4-trifluoro-1-(4-methoxyphenyl)but-2-en-1-one (17e).¹⁵⁴

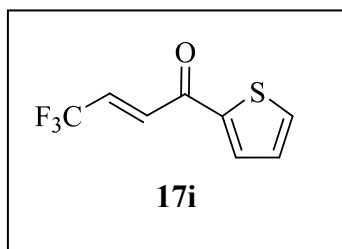


Yield: 45%; mp 36-39 °C (Hexane- CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.53 (dq, $J = 15.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.79 (dq, $J = 15.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 186.1 (C), 164.4 (C), 131.4 (CH), 131.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 5.5$ Hz, CH), 129.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 34.8$ Hz, CH), 129.2 (C), 122.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 268.5$ Hz, CF_3), 114.2 (CH), 55.6 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.51 (s, CF_3); **MS (EI) m/z (%)**: 230 (M^+ , 42), 135 (100); **HRMS**: 230.0550 (M^+), $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$ required 230.0555.

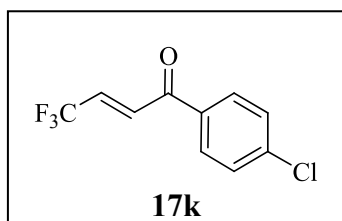
(E)-4,4,4-trifluoro-1-(naphthalen-2-yl)but-2-en-1-one (17h).¹⁵⁵



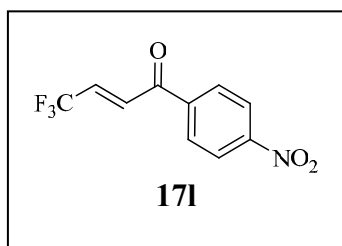
Yield: 61%; oil, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (dq, $J = 15.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.89 (dq, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 187.7 (C), 136.0 (C), 133.6 (C), 132.4 (C), 131.03 (CH), 131.00 (q, $J_{\text{C-F}} = 5.5$ Hz, CH), 130.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 34.8$ Hz, CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 123.9 (CH), 122.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 268.5$ Hz, CF_3).

(E)-4,4,4-trifluoro-1-(thiophen-2-yl)but-2-en-1-one (17i).

Yield: 73%; mp 50-52 °C (Hexane-CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, *J* = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (dq, *J* = 15.5, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 6.87 (dq, *J* = 15.5, 6.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 179.6 (C), 143.7 (C), 136.1 (CH), 133.6 (CH), 130.8 (q, *J*_{C-F} = 5.8 Hz, CH), 129.8 (q, *J*_{C-F} = 35.3 Hz, CH), 128.7 (CH), 122.5 (q, *J*_{C-F} = 268.8 Hz, CF₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -65.57 (s, CF₃); EM (EI) *m/z* (%): 206 (M⁺, 57), 111 (100), 49 (31); HRMS: 206.0019 (M⁺), C₈H₅F₃OS required 206.0013.

(E)-1-(4-chlorophenyl)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-one (17k).¹⁵⁴

Yield: 80%; mp 37-41 °C (Hexane-CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (dq, *J* = 15.2, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (dq, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 186.7 (C), 140.8 (C), 134.4 (C), 130.7 (q, *J*_{C-F} = 35.3 Hz, CH), 130.5 (q, *J*_{C-F} = 5.5 Hz, CH), 130.2 (CH), 129.4 (CH), 122.4 (q, *J*_{C-F} = 268.5 Hz, CF₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -65.66 (s, CF₃); MS (EI) *m/z* (%): 234 (M⁺, 35), 140 (32), 139 (100), 111 (29); HRMS: 234.0069 (M⁺), C₁₀H₆ClF₃O₁ required 234.0059.

(E)-4,4,4-trifluoro-1-(4-nitrophenyl)but-2-en-1-one (17l).

Yield: 81%; mp 66-70 °C (Hexane-CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (dq, *J* = 15.5, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (dq, *J* = 15.5, 6.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 186.7 (C), 150.8 (C), 140.5 (C), 131.9 (q, *J*_{C-F} = 35.5 Hz, CH), 130.1 (q, *J*_{C-F} = 5.5 Hz, CH), 129.8 (CH), 124.2 (CH), 122.2 (q, *J*_{C-F} = 268.8 Hz, CF₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -65.79 (s, CF₃); MS (EI) *m/z* (%): 245 (M⁺, 39), 151 (23), 150 (100), 123 (21), 104 (18), 73 (27); HRMS: 245.0301 (M⁺), C₁₀H₆F₃NO₃ required 245.0300.

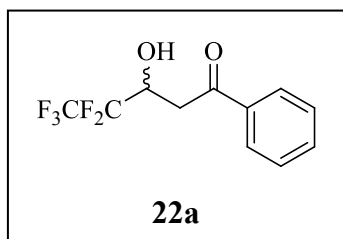
5.1.2.1.2. General procedure for the synthesis of α,β-unsaturated β-trifluoroketones (17 m-n)

Pyrrolidine (0.21 mL, 2.5 mmol), pentafluoropropionaldehyde monohydrate **21** (950 mg, 5 mmol), acetic acid (0.21 mL, 2.5 mmol) were dissolved in 2.5 mL of acetophenone **8**. The mixture was heated to reflux until completion (TLC). Then, the solvent was removed under reduced pressure and the resulting mixture

Experimental Section

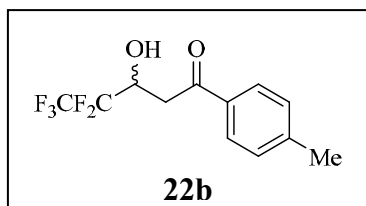
chromatographed on silica gel eluting with hexane-EtOAc (97:3 to 90:10) to afford the β -hydroxyketones (**22a** and **22b**). These compounds (**22a** and **22b**) were dissolved in 15 mL of toluene and *p*-toluenesulfonic acid (15 mol %) was added. The mixture was heated at reflux temperature until starting material was completely reacted (TLC). Then, the solvent was removed under reduced pressure and the concentrated chromatographed on silica gel eluting with hexane-EtOAc (97:3) to afford the desired enone (**17m-n**).

4,4,5,5,5-pentafluoro-3-hydroxy-1-phenylpentan-1-one (**22a**).¹⁵⁶



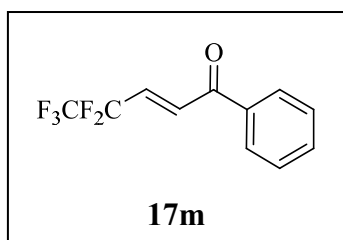
Yield: 88%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.63 (tt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.86-4.79 (m, 1H), 3.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 18.0, 8.7, 1H), 3.36 (ddd, J = 18.1, 3.4, 1.3, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 198.1 (C), 135.9 (C), 134.2 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 66.3 (dd, J_{C-F} = 29.1, 22.6 Hz, CH), 37.3 (CH₂).

4,4,5,5,5-pentafluoro-3-hydroxy-1-*p*-tolylpentan-1-one (**22b**).¹⁵⁶

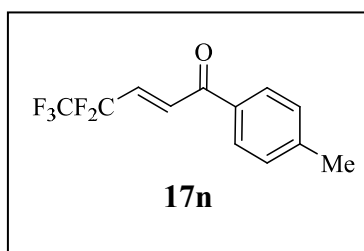


Yield: 75%; oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.86-4.74 (m, 1H), 3.70 (s, 1H); 3.40 (dd, J = 17.9, 8.3 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 18.0, 3.6, 1.1 Hz, 1H), 2.44 (s, CH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 197.7 (C), 145.3 (C), 133.5 (C), 129.5 (CH), 128.3 (CH), 66.4 (dd, J_{C-F} = 29.2, 22.5 Hz, CH), 37.1 (CH₂), 21.7 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -85.09 (t, J_{F-F} = 2.3 Hz, CF₃), -117.21 (q, J_{F-F} = 2.3 Hz, CF₂); MS (EI) m/z (%): 264 (M⁺, 52), 119 (100), 91 (50); HRMS: 264.0569 (M⁺), C₁₂H₉F₅O required 264.0574.

(*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoro-1-phenylpent-2-en-1-one (**17m**).¹⁵³



Yield: 93%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.65 (tt, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 15.7, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (tq, J = 15.7, 11.9, 0.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 187.5 (C), 136.1 (C), 134.2 (CH), 133.0 (t, J_{C-F} = 7.1 Hz, CH), 129.4 (t, J_{C-F} = 24.7 Hz, CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 118.6 (qt, J_{C-F} = 284.0, 36.5 Hz, CF₃), 112.1 (tq, J_{C-F} = 250.0, 39.0 Hz, CF₂).

(E)-4,4,5,5,5-pentafluoro-1-p-tolylpent-2-en-1-one (17n).

Yield: 86%; mp 46-49 °C (Hexane-EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (dt, $J = 15.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.84 (tq, $J = 15.6, 12.0, 0.6$ Hz, 1H), 2.45 (s, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 187.0 (C), 145.4 (C), 133.7 (C), 133.1 (t, $J_{\text{C-F}} = 7.1$ Hz, CH), 129.7 (CH), 129.00 (CH), 128.97 (t, $J_{\text{C-F}} = 23.6$ Hz, CH), 118.6 (qt, $J_{\text{C-F}} = 284.1, 36.6$ Hz, CF_3), 112.2 (tq, $J_{\text{C-F}} = 249.9, 38.7$ Hz, CF_2), 21.8 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -85.09 (t, $J_{\text{F-F}} = 2.3$ Hz, CF_3), -117.21 (q, $J_{\text{F-F}} = 2.3$ Hz, CF_2); MS (EI) m/z (%): 264 (M^+ , 52), 119 (100), 91 (50); HRMS: 264.0569 (M^+), $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_5\text{O}$ required 264.0574.

5.1.2.2. Enantioselective alkylation of indoles with α,β -unsaturated β -trifluoroketones

5.1.2.2.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

$\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (10 μL , 0.025 mmol) was added via microsyringe to a solution of **L3** (11.1 mg, 0.025 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) under nitrogen at rt. After 1 h, a solution of indole **1** (0.15 mmol) and enone **17** (0.125 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) was added and the mixture stirred at rt. After completion of the reaction (TLC), the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. Solvents were removed under reduced pressure and the Friedel-Crafts products **18** were isolated directly by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc or hexane/ CH_2Cl_2 mixtures).

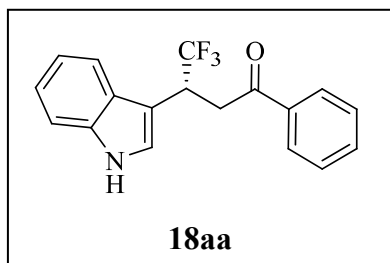
5.1.2.2.2. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction at 0 °C

$\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (10 μL , 0.025 mmol) was added via microsyringe to a solution of **L3** (11.1 mg, 0.025 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) under nitrogen at rt. After 45 min, the solution was stirred at 0 °C. After 15 min, a solution of indole **1** (0.15 mmol) and enone **17** (0.125 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) was added and the mixture stirred at rt. After completion of the reaction (TLC), the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. Solvents were removed under reduced pressure and the Friedel-Crafts products **18** were isolated directly by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc or hexane/ CH_2Cl_2 mixtures).

5.1.2.2.3. Characterization of the products

See Table 20 (page 134), Table 21 (page 135) Table 22 (page 136) and Table 23 (page 137) for yields and enantiomeric excesses.

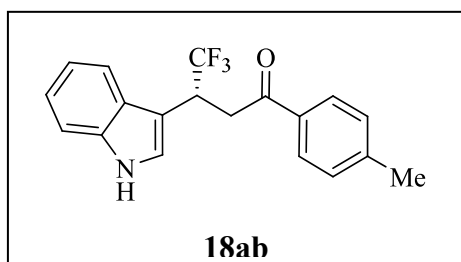
(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (18aa).



mp 117-120 °C (CH₂Cl₂-hexane); [α]_D²⁵ + 57.5 (*c* 0.74, CHCl₃) (99% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (br s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 4.70-4.56 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 17.6, 8.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 17.4, 4.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 195.9 (C), 136.3 (C), 136.0 (C), 133.5 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz, CF₃), 126.5 (C), 123.4 (CH), 122.4 (CH), 120.1 (CH), 119.2 (CH), 111.4 (CH), 109.7 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz, C), 38.3 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, CH₂), 36.7 (q, *J*_{C-F} = 28.8 Hz, CH); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -70.59 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 297 (M⁺, 81), 297 (34), 212 (58), 198 (55), 105 (100), 77 (32); **HRMS**: 317.1019 (M⁺), C₁₈H₁₄F₃NO required 317.1027.

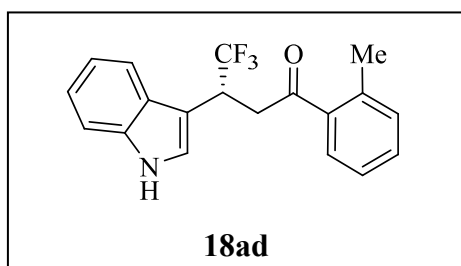
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 14.9 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 13.9 min; ee = 99%.

(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-*p*-tolylbutan-1-one (18ab).



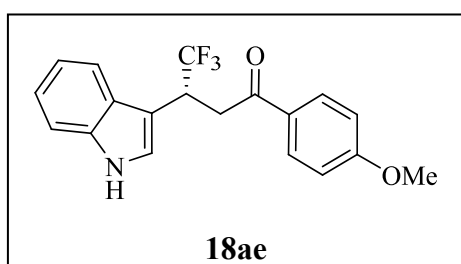
mp 114-117 °C (CH₂Cl₂-hexane); [α]_D²⁵ + 58.5 (*c* 0.77, CHCl₃) (97% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (br s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 4.70-4.56 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 17.4, 8.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 17.4, 4.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 195.4 (C), 144.3 (C), 136.1 (C), 133.9 (C), 129.3 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz, CF₃), 126.5 (C), 123.4 (CH), 122.4 (CH), 120.1 (CH), 119.3 (q, *J*_{C-F} = 0.8 Hz, CH), 111.3 (CH), 109.9 (q, *J*_{C-F} = 1.9 Hz, C), 38.1 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, CH₂), 36.8 (q, *J*_{C-F} = 28.8 Hz, CH), 21.6 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -70.55 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 331 (M⁺, 74), 311 (41), 212 (43), 198 (35), 119 (100), 91 (23); **HRMS**: 331.1182 (M⁺), C₁₉H₁₆F₃NO required 331.1184.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 16.6 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 12.6 min; ee = 97%.

(R)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-indol-3-yl)-1-*o*-tolylbutan-1-one (18ad).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 18.9$ (*c* 0.37, CHCl₃) (94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (br s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.27-7.14 (m, 5H), 4.64-4.50 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 17.0, 5.6 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 17.0, 8.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 199.9 (C), 138.2 (C), 137.4 (C), 136.0 (C), 132.0 (CH), 131.5 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (q, *J*_{C-F} = 277.8 Hz, CF₃), 126.5 (C), 125.7 (CH), 123.5 (CH), 122.5 (CH), 120.2 (CH), 119.2 (q, *J*_{C-F} = 0.7 Hz, CH), 111.3 (CH), 109.6 (q, *J*_{C-F} = 2.2 Hz, C), 41.3 (q, *J*_{C-F} = 1.4 Hz, CH₂), 37.1 (q, *J*_{C-F} = 27.8 Hz, CH), 20.8 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -70.67 (s, CF₃); MS (EI) *m/z* (%): 331 (M⁺, 21), 212 (26), 198 (19), 119 (100), 91 (41); HRMS: 331.1179 (M⁺), C₁₉H₁₆F₃NO required 331.1184.

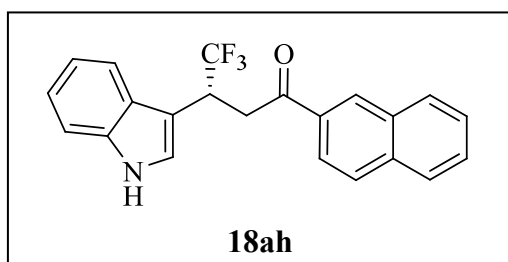
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 13.3 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 11.7 min; ee = 97%.

(R)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-indol-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-one (18ae).

mp 125-129 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 80.7$ (*c* 0.69, CHCl₃) (91% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (br s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.70-7.56 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (dd, *J* = 17.3, 8.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 17.4, 4.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 194.3 (C), 163.7 (C), 136.1 (C), 130.4 (CH), 129.5 (C), 127.5 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz, CF₃), 126.5 (C), 123.4 (CH), 122.4 (CH), 120.1 (CH), 119.3 (q, *J*_{C-F} = 0.8 Hz, CH), 113.8 (CH), 111.3 (CH), 109.9 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz, C), 55.5 (CH₃), 37.8 (q, *J*_{C-F} = 0.8 Hz, CH₂), 36.9 (q, *J*_{C-F} = 28.8 Hz, CH); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -70.52 (s, CF₃); MS (EI) *m/z* (%): 347 (M⁺, 18), 135 (100). HRMS: 347.1140 (M⁺), C₁₉H₁₆F₃NO₂ required 347.1133.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 36.3 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 23.3 min; ee = 97%.

(R)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-indol-3-yl)-1-(naphthalen-2-yl)butan-1-one (18ah).

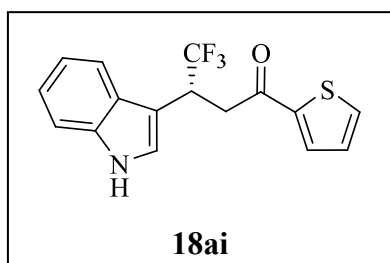


mp 126-130 °C (CH₂Cl₂-hexane); **[α]_D²⁵** +139.6 (*c* 0.75, CHCl₃) (76% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.44 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.61 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 4.80-

4.64 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 17.3, 8.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 17.4, 4.5 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.8 (C), 136.1 (C), 135.6 (C), 133.7 (C), 132.3 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (q, *J*_{C-F} = 277.8 Hz, CF₃), 126.9 (CH), 126.5 (C), 123.6 (CH), 123.5 (CH), 122.4 (CH), 120.1 (CH), 119.3 (CH), 111.4 (CH), 109.8 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz, C), 38.3 (q, *J*_{C-F} = 0.8 Hz, CH₂), 37.0 (q, *J*_{C-F} = 28.8 Hz, CH); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -70.47 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 367 (M⁺, 29), 212 (23), 198 (21), 155 (100), 127 (46); **HRMS**: 367.1192 (M⁺), C₂₂H₁₆F₃NO required 367.1184.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} *t_r* = 23.4 min, (S)_{minor} *t_r* = 18.0 min; ee = 92%.

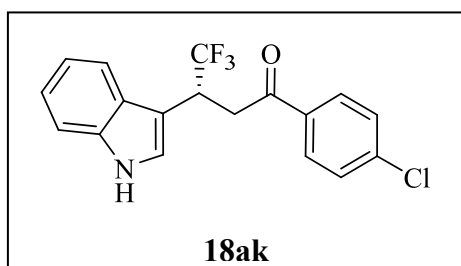
(R)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-indol-3-yl)-1-(thiophen-2-yl)butan-1-one (18ai).



mp 146-150°C (CH₂Cl₂-hexane); **[α]_D²⁵** +26.4 (*c* 0.55, CHCl₃) (96% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.19 (br s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 4.66-4.52 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 16.9, 8.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 16.8, 5.1 Hz, 1H); **¹³C**

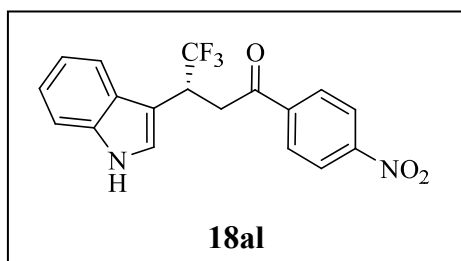
NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 188.7 (C), 143.5 (C), 136.1 (C), 134.2 (CH), 132.2 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (q, *J*_{C-F} = 278.0 Hz, CF₃), 126.4 (C), 123.5 (C), 122.7 (CH), 120.1 (CH), 119.2 (CH), 111.4 (CH), 109.4 (q, *J*_{C-F} = 2.0 Hz, C), 38.9 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, CH₂), 37.0 (q, *J*_{C-F} = 29.0 Hz, CH); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -70.56 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 323 (M⁺, 100), 303 (27), 275 (45), 212 (64), 198 (84), 111 (79). **HRMS**: 323.0600 (M⁺), C₁₆H₁₂F₃NOS required 323.0592.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} *t_r* = 22.9 min, (S)_{minor} *t_r* = 18.9 min; ee = 98%.

(R)-1-(4-chlorophenyl)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-indol-3-yl)butan-1-one (18ak).

mp 107-110 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 70.4$ (*c* 0.57, CHCl₃) (93% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.17 (br s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.25-7.16(m, 3H), 4.68-4.54 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 17.4, 8.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 17.6, 5.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 194.6 (C), 139.9 (C), 136.0 (C), 134.7 (C), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 127.3 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz, CF₃), 126.4 (C), 123.4 (CH), 122.5 (CH), 120.2 (CH), 119.2 (q, *J*_{C-F} = 0.8 Hz, CH), 111.4 (CH), 109.7 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz, C), 38.3 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, CH₂), 36.8 (q, *J*_{C-F} = 29.0 Hz, CH); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -70.56 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 353 (32), (M⁺, 100), 333 (17), 331 (50), 212 (86), 198 (85), 140 (32), 138 (100), 110 (23); **HRMS**: 351.0641 (M⁺), C₁₈H₁₃ClF₃NO required 351.0638.

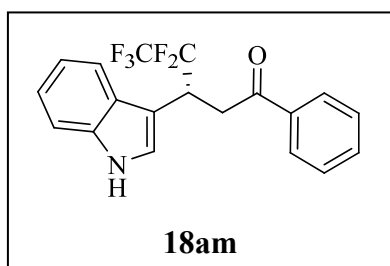
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 24.7 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 15.9 min; ee = 93%.

(R)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-indol-3-yl)-1-(4-nitrophenyl)butan-1-one (18al).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 42.9$ (*c* 0.64, CHCl₃) (64% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.18 (br s, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.16(m, 3H), 4.67-4.53 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 17.6, 8.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 18.0, 5.4 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 194.4 (C), 150.4 (C), 140.7 (C), 136.0 (C), 129.1 (CH), 127.6 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz, CF₃), 126.3 (C), 123.9 (CH), 123.5 (CH), 122.7 (CH), 120.3 (CH), 119.1 (q, *J*_{C-F} = 0.8 Hz, CH), 111.4 (CH), 109.4 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz, C), 39.1 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, CH₂), 36.9 (q, *J*_{C-F} = 29.3 Hz, CH); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -70.57 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 362 (M⁺, 100), 342 (25), 212 (51), 198 (88), 150 (40), 120 (19). **HRMS**: 362.0868 (M⁺), C₁₈H₁₃F₃NO₃ required 362.0878.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 50.4 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 23.6 min; ee = 93%.

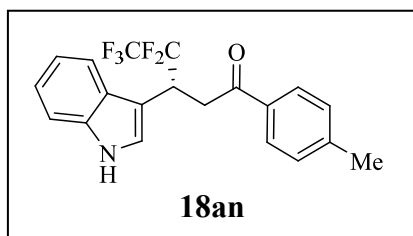
(R)-4,4,5,5,5-pentafluoro-3-(1H-indol-3-yl)-1-phenylpentan-1-one (18am).



mp 93-95 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 18.9$ (*c* 0.64, CHCl₃) (92% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.13 (br s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.25, 1.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (tt, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 4.70 (ddt, *J*_{H-F} = 24.5, 11.0 Hz, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H); **¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 196.0 (C), 136.4 (C), 136.0 (C), 133.4 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 126.3 (C), 124.0 (CH), 122.4 (CH), 120.1 (CH), 119.3 (qt, *J*_{C-F} = 285.2, 36.4 Hz, CF₃), 119.2 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz, CH), 116.3 (tq, *J*_{C-F} = 254.8, 35.3 Hz, CF₂), 111.4 (CH), 109.2 (d, *J*_{C-F} = 7.3 Hz, C), 37.9 (CH₂), 34.5 (t, *J*_{C-F} = 21.9 Hz, CH); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -82.00 (s, CF₃), -114.50 (d, *J* = 266.2 Hz, 1F), -119.80 (d, *J* = 266.2 Hz, 1F); **MS (EI) *m/z* (%)**: 367 (M⁺, 100), 347 (19), 262 (62), 248 (54), 179 (17), 105 (43); **HRMS**: 367.0979 (M⁺), C₁₉H₁₄F₅NO required 367.0996.

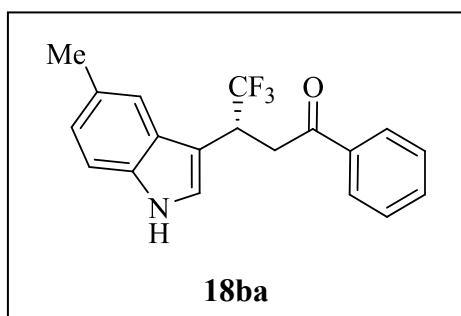
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 17.5 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 11.2 min; ee = 92%.

(R)-4,4,5,5,5-pentafluoro-3-(1H-indol-3-yl)-1-*p*-tolylpentan-1-one (18an).



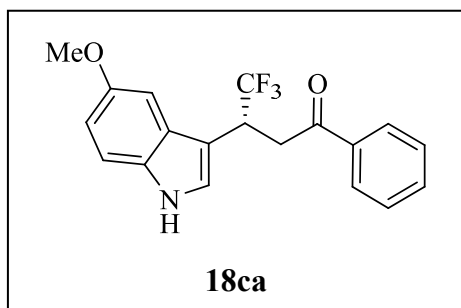
mp 95-99 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 32.3$ (*c* 0.47, CHCl₃) (93% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.15 (br s, 1H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 6.2, 2.5 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 5H), 4.69 (ddt, *J*_{H-F} = 24.5, 11.0 Hz, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 2.38 (s, CH₃); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.6 (C), 144.3 (C), 136.0 (C), 133.9 (C), 129.3 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (C), 124.0 (CH), 122.3 (CH), 120.0 (C), 119.7 (qt, *J*_{C-F} = 285.2, 36.4 Hz, CF₃), 119.2 (d, *J*_{C-F} = 3.1 Hz, CH), 116.8 (tq, *J*_{C-F} = 254.7, 35.2 Hz, CF₂), 111.3 (CH), 109.2 (d, *J*_{C-F} = 7.1 Hz, C), 37.7 (CH₂), 34.5 (t, *J*_{C-F} = 21.9 Hz, CH), 21.5 (CH₃); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -87.97 (s, CF₃), -114.50 (d, *J* = 266.2 Hz, 1F), -119.70 (d, *J* = 266.2 Hz, 1F); **MS (EI) *m/z* (%)**: 381 (M⁺, 29), 262 (22), 248 (16), 119 (100), 91 (18); **HRMS**: 381.1155 (M⁺), C₂₀H₁₆F₅NO required 381.1152.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 10.8 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 9.6 min; ee = 93%.

(R)-4,4,4-trifluoro-3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (18ba).

mp 177-181 °C (CH₂Cl₂-hexane); **[α]_D²⁵** + 66.3 (*c* 0.63, CHCl₃) (90% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.06 (br s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.69-4.54 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 17.6, 7.7 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 17.6, 5.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.8 (C), 136.4 (C), 134.4 (C), 133.4 (CH), 129.4 (C), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz, CF₃), 126.8 (C), 124.1 (CH), 123.4 (CH), 118.8 (CH), 111.0 (CH), 109.3 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz, C), 38.4 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, CH₂), 36.7 (q, *J*_{C-F} = 28.8 Hz, CH), 21.6 (CH₃); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -70.60 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 331 (M⁺, 100), 311 (37), 226 (52), 212 (47), 105 (33), 77 (11); **HRMS**: 331.1210 (M⁺), C₁₈H₁₄F₃NO required 331.1184.

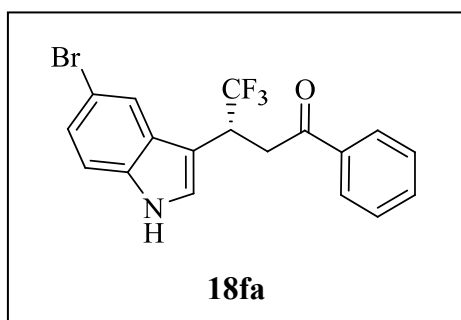
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 16.5 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 11.7 min; ee = 94%.

(R)-4,4,4-trifluoro-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (18ca).

mp 140-144 °C (CH₂Cl₂-hexane); **[α]_D²⁵** + 72.1 (*c* 0.76, CHCl₃) (85% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.11 (s br, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.57 (tt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.66-4.52 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (dd, *J* = 17.4, 8.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 17.4, 5.1 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.9 (C), 154.4 (C), 136.4 (C), 133.5 (C), 131.1 (C), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (q, *J*_{C-F} = 278.3 Hz, CF₃), 127.1 (C), 123.9 (CH), 112.7 (CH), 112.0 (CH), 109.5 (C), 101.0 (CH), 55.9 (CH₃), 38.3 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, CH₂), 36.7 (q, *J*_{C-F} = 28.8 Hz, CH); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -70.59 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 347 (M⁺, 63), 327 (14), 242 (65), 228 (57), 105 (100), 77 (47). **HRMS**: 347.1132 (M⁺), C₁₉H₁₆F₃NO₂ required 347.1133.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 17.0 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 15.1 min; ee = 85%.

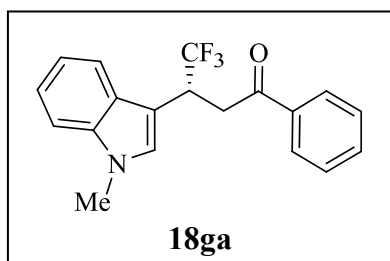
(R)-3-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbutan-1-one (18fa).



mp 194-196 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 75.7$ (*c* 0.58, CHCl₃) (94% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.21 (br s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (tt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 4.61-4.47 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 17.6, 8.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 17.6, 5.3 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.5 (C), 136.2 (C), 134.7 (C), 133.6 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 127.2 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz, CF₃), 125.5 (C), 124.6 (CH), 121.9 (q, *J*_{C-F} = 0.8 Hz, CH), 113.6 (C), 112.8 (CH), 109.6 (q, *J*_{C-F} = 4.5 Hz, C), 38.4 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, CH₂), 36.7 (q, *J*_{C-F} = 28.8 Hz, CH); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -70.58 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 395 (31), 377 (M⁺, 33), 375 (33), 278 (20), 276 (20), 211 (35), 105 (100), 77 (29). **HRMS**: 395.0135 (M⁺), C₁₈H₁₃BrF₃NO required 395.0133.

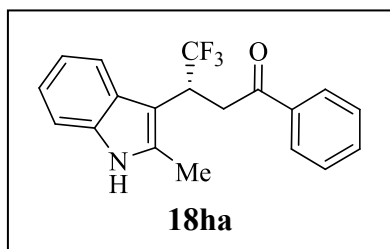
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 31.9 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 29.4 min; ee = 94%.

(R)-4,4,4-trifluoro-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (18ga).



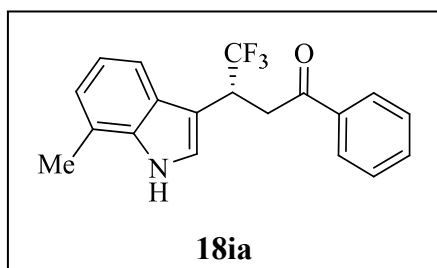
mp 101-104 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 10.2$ (*c* 0.45, CHCl₃) (24% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.92 (d, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.67-4.54 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 17.6, 8.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 17.7, 4.8 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.7 (C), 136.9 (C), 136.4 (C), 133.4 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz, CF₃), 127.0 (C), 122.0 (CH), 119.6 (CH), 119.4 (CH), 109.5 (CH), 108.1 (C), 38.5 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, CH₂), 36.7 (q, *J*_{C-F} = 29.5 Hz, CH), 32.8 (CH₃); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -70.59 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 331 (M⁺, 100), 311 (50), 226 (53), 212 (97), 105 (42), 77 (15); **HRMS**: 331.1195 (M⁺), C₁₉H₁₆F₃NO required 331.1184.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 12.6 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 9.1 min; ee = 24%.

(R)-4,4,4-trifluoro-3-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (18ha).

mp 120-125 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25}$ - 19.2 (*c* 1.59, CHCl₃) (82% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.95 (br s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.54 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 4.61-4.46 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 17.7, 8.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 17.7, 3.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 196.1 (C), 136.4 (C), 135.3 (C), 134.8 (C), 133.4 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (q, *J*_{C-F} = 278.3 Hz, CF₃), 126.7 (C), 121.1 (CH), 119.8 (CH), 119.0 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz, CH), 110.7 (CH), 104.7 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz, C), 37.0 (CH₂), 36.6 (q, *J*_{C-F} = 28.9 Hz, CH), 12.0 (CH₃); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -69.57 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 331 (M⁺, 69), 226 (35), 212 (100), 211 (31), 105 (89), 77 (47); **HRMS**: 331.1182 (M⁺), C₁₉H₁₆F₃NO required 331.1184.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 11.3 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 9.5 min; ee = 82%.

(R)-4,4,4-trifluoro-3-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (18ia).

mp 102-105 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25}$ + 29.1 (*c* 1.25, CHCl₃) (70% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.11 (br s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.70-4.56 (m, 1H), 3.76 (dd, *J* = 17.6, 8.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 17.6, 5.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.8 (C), 136.4 (C), 135.7 (C), 133.4 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz, CF₃), 126.0 (C), 123.2 (CH), 123.0 (CH), 120.5 (C), 120.3 (CH), 117.0 (q, *J*_{C-F} = 0.8 Hz, CH), 110.3 (q, *J*_{C-F} = 2.3 Hz, C), 38.3 (q, *J*_{C-F} = 1.5 Hz, CH₂), 36.9 (q, *J*_{C-F} = 28.8 Hz, CH), 16.5 (CH₃); **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -70.59 (s, CF₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 331 (M⁺, 100), 311 (38), 226 (63), 212 (60), 105 (56), 77 (19); **HRMS**: 331.1191 (M⁺), C₁₉H₁₆F₃NO required 331.1184.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t_r* = 11.0 min, (*S*)_{minor} *t_r* = 10.2 min; ee = 70%.

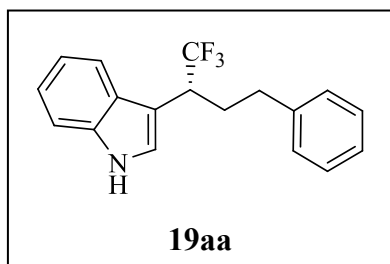
5.1.2.2.4. Synthetic transformations

Friedel-Crafts product **18** was dissolved in a mixture of EtOH-THF (2:1) in a two necked flask. After that, Pd/C (10%) (25 mol %) was added and stirred under

Experimental Section

hydrogen at atmospheric pressure. After completion of the reaction (TLC), the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. The solvents were removed under reduced pressure to give the compound **19**, which were used without need of further purification, except for the compound **19ab** that was isolated directly by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 9:1).

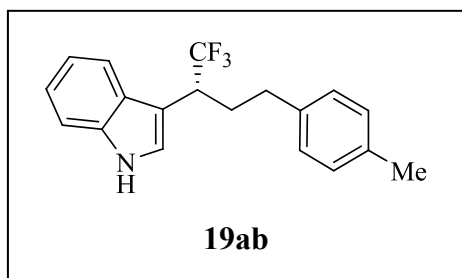
(*R*)-3-(1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-yl)-1H-indole (**19aa**).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 12.3$ (*c* 1.23, CHCl_3) (98% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (br s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (dt, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 7.09 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H), 3.75 (dq, $J = 19.1, 9.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 13.8, 9.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.58-2.25 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 140.9 (C), 136.2 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 277.8$ Hz, CF_3), 127.2 (C), 126.1 (CH), 123.4 (CH), 122.5 (CH), 120.0 (CH), 119.2 (CH), 111.3 (CH), 109.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz, C), 40.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 27.9$ Hz, CH), 32.8 (CH_2), 30.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.7$ Hz, CH_2); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -70.74 (s, CF_3); HRMS (ES^+) m/z : 304.1310 ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}$; required 304.1313.

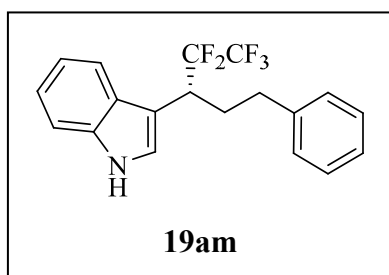
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} $t_r = 8.1$ min, (*S*)_{minor} $t_r = 13.5$ min; ee = 98%.

(*R*)-3-(1,1,1-trifluoro-4-*p*-tolylbutan-2-yl)-1H-indole (**19ab**).



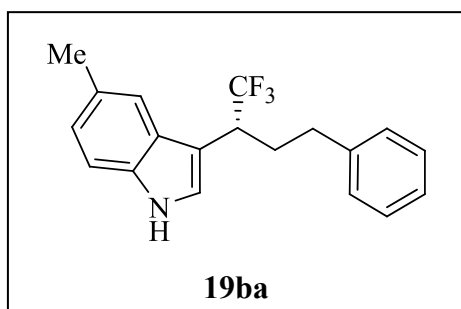
Oil; $[\alpha]_D^{25} - 18.0$ (*c* 0.94, CHCl_3) (96% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (br s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.66-3.52 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.53-2.23 (m, 3H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.8 (C), 136.2 (C), 135.6 (C), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 279.7$ Hz, CF_3), 127.2 (C), 123.4 (CH), 122.4 (CH), 120.0 (CH), 119.2 (CH), 111.3 (CH), 109.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz, C), 40.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 27.8$ Hz, CH), 32.4 (CH_2), 30.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.8$ Hz, CH_2), 21.0 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -70.74 (s, CF_3); HRMS (ES^+) m/z : 318.1262 ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}$; required 318.1470.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} $t_r = 7.7$ min, (*S*)_{minor} $t_r = 11.1$ min; ee = 96%.

(R)-3-(1,1,1,2,2-pentafluoro-5-phenylpentan-3-yl)-1H-indole (19am).

Oil; $[\alpha]_D^{25} - 21.8$ (*c* 0.46, CHCl_3) (91% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (br s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (dt, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 5H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 3.52-2.68 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 140.9 (C), 136.1 (C), 128.44 (CH), 128.40 (CH), 127.1 (C), 126.1 (CH), 123.8 (CH), 122.4 (CH), 120.0 (CH), 119.4 (qt, $J_{\text{C-F}} = 287.0, 37.0$ Hz, CF_3), 119.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.7$ Hz, CH), 116.2 (tq, $J_{\text{C-F}} = 254.2, 35.3$ Hz, CF_2), 111.3 (CH), 108.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.6$ Hz, C), 38.6 (t, $J_{\text{C-F}} = 22.3$ Hz, CH), 32.7 (CH_2), 29.4 (CH_2); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -81.99 (s, CF_3), -116.17 (d, $J = 266.9$ Hz, 1F), -120.19 (d, $J = 266.9$ Hz, 1F); HRMS (ES^+) m/z : 371.1312 ($\text{M} + \text{H}_2\text{O}^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}$: required 371.1309.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} $t_r = 5.7$ min, (*S*)_{minor} $t_r = 7.6$ min; ee = 91%.

(R)-5-methyl-3-(1,1,1-trifluoro-4-phenylbutan-2-yl)-1H-indole (19ba).

Oil; $[\alpha]_D^{25} - 3.9$ (*c* 1.0, CHCl_3) (91% ee); NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (br s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.23 (tt, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 3.59 (dq, $J = 19.3, 9.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 13.8, 9.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.47-2.25 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 141.0 (C), 134.4 (C), 129.2 (C), 128.5 (CH), 128.4 (C), 127.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 279.7$ Hz, CF_3), 127.4 (C), 126.1 (CH), 124.1 (CH), 123.4 (CH), 118.7 (CH), 111.0 (CH), 109.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, C), 40.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 27.7$ Hz, CH), 32.8 (CH_2), 30.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, CH_2), 21.5 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -70.71 (s, CF_3); HRMS (ES^+) m/z : 318.1272 ($\text{M} + \text{H}^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}$; required 318.1470.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} $t_r = 6.2$ min, (*S*)_{minor} $t_r = 13.4$ min; ee = 91%.

5.1.3 FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH (*E*)-1-ARYL-4-(BENZYLOXY)BUT-2-EN-1-ONES

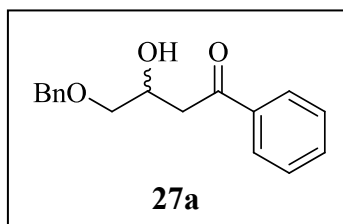
5.1.3.1. Synthesis and characterization of (*E*)-1-aryl-4-(benzyloxy)but-en-1-ones

General procedure for the synthesis of (*E*)-1-aryl-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ones (23a-j) by aldol reaction-dehydration

Aldol reaction

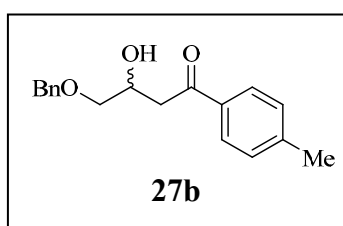
Base (LDA, 3.6 mmol) was added via syringe to a THF (5 mL) in a round-bottom flask provided with a septum under nitrogen atmosphere at -78 °C. After 5-10 min, 3 mmol of arilmethylketone (**8**) was added to the solution. After 30 minutes stirring, 3.6 mmol of aldehyde (**9e**) was added at -50 °C. The mixture was stirred at -50 °C until reaction completion (TLC). Then, 3 mL of NH₄Cl (aq) was added to the mixture and the organic layers were extracted with diethyl ether (3x15 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL), HCl (1 M) (15 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The β-hydroxyketones (**27a-j**) were isolated by column chromatography on silica gel eluting with hexane-EtOAc (9:1 or 8:2).

4-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-phenylbutan-1-one (**27a**).



Yield: 69%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.94 (m, 2H), 7.59 (tt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 5H), 4.61 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.21 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 199.8 (C), 137.9 (C), 136.7 (C), 133.4 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 73.4 (CH₂), 73.2 (CH₂), 67.1 (CH), 41.8 (CH₂); MS (FAB) *m/z* (%): 271 (M⁺, 100), 153 (87), 136 (69), 105 (38); HRMS: 271.1335 (M⁺), C₁₇H₁₉O₃ required 271.1334.

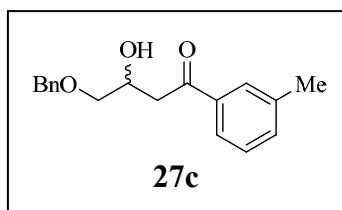
4-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-*p*-tolylbutan-1-one (**27b**).



Yield: 54%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38-7.25 (m, 8H), 4.59 (s, 2H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 199.5

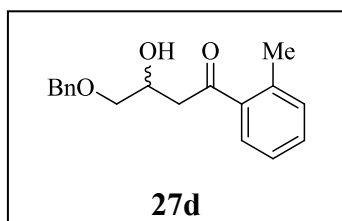
(C), 144.3 (C), 137.9 (C), 134.3 (C), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.74 (CH), 127.72 (CH), 73.4 (CH₂), 73.3 (CH₂), 67.2 (CH), 41.6 (CH₂), 21.6 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 285 (M⁺, 0.5), 163 (47), 134 (22), 119 (100), 91 (60); **HRMS**: 285.1493 (M⁺), C₁₈H₂₁O₃ required 285.1491.

4-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-*m*-tolylbutan-1-one (27c).



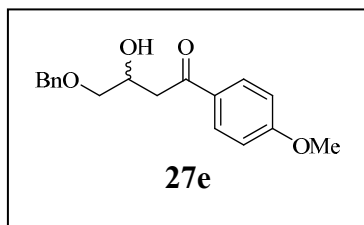
Yield: 67%; liquid; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.26 (m, 7H), 4.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.41 (s, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.9 (C), 138.4 (C), 137.9 (C), 137.8 (C), 134.2 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 125.4 (CH), 73.4 (CH₂), 73.3 (CH₂), 67.1 (CH), 41.8 (CH₂), 21.3 (CH₃); **HRMS (ES⁺) *m/z***: 307.1311 (M+Na⁺) C₁₈H₂₀O₃Na: required 307.1310.

4-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-*o*-tolylbutan-1-one (27d).



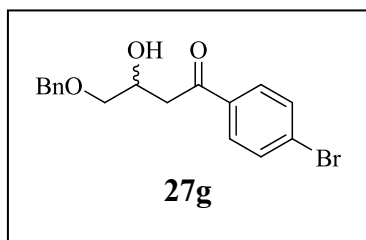
Yield: 69%; liquid; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.42-7.24 (m, 8H), 4.61 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 203.7 (C), 138.4 (C), 137.9 (C), 137.4 (C), 132.0 (CH), 131.7 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 125.7 (CH), 73.4 (CH₂), 73.3 (CH₂), 67.3 (CH), 44.5 (CH₂), 21.4 (CH₃); **HRMS (ES⁺) *m/z***: 307.1308 (M+Na⁺) C₁₈H₂₀O₃Na: required 307.1310.

4-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-one (27e).



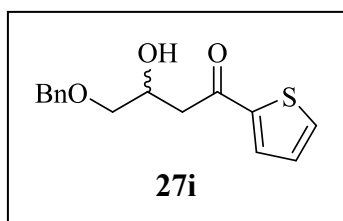
Yield: 60%; liquid; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 198.4 (C), 163.7 (C), 137.9 (C), 130.4 (CH), 129.8 (C), 128.4 (C), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 113.7 (CH), 73.3 (CH₂), 73.2 (CH₂), 67.1 (CH), 55.4 (CH₃), 41.3 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 300 (M⁺, 0.5), 179 (22), 150 (22), 135 (100), 91 (66); **HRMS**: 300.1371 (M⁺), C₁₈H₁₂₀O₄ required 300.1362.

4-(benzyloxy)-1-(4-bromophenyl)-3-hydroxybutan-1-one (27g).



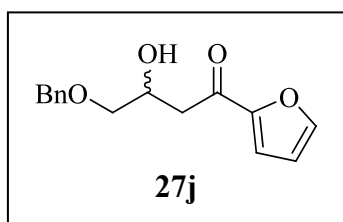
Yield: 54%; liquid; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.37-7.29 (m, 5H), 4.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 17.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 17.4, 5.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 198.7 (C), 137.8 (C), 135.5 (C), 131.9 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (C), 128.4 (CH), 127.80 (CH), 127.77 (CH), 73.4 (CH_2), 73.1 (CH_2), 67.0 (CH), 41.8 (CH_2); **MS (EI) m/z (%)**: 348 (M^+ , 0.1), 183 (29), 184 (29), 91 (100); **HRMS**: 348.0363 (M^+), $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$ required 348.0361.

4-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(thiophen-2-yl)butan-1-one (27i).



Yield: 64%; liquid; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, $J = 3.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 5H), 7.14 (dd, $J = 4.9, 3.8$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.46-4.42 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.16 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 192.4 (C), 144.0 (C), 137.8 (C), 134.3 (CH), 132.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 73.4 (CH_2), 73.1 (CH_2), 67.2 (CH), 42.4 (CH_2); **MS (EI) m/z (%)**: 276 (M^+ , 0.4), 155 (19), 126 (20), 110 (60), 91 (100), 77 (19); **HRMS**: 276.0824 (M^+), $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ required 276.0820.

4-(benzyloxy)-1-(furan-2-yl)-3-hydroxybutan-1-one (27j).



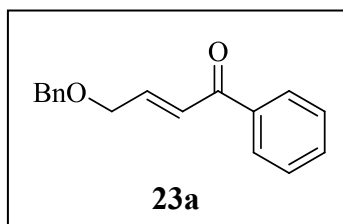
Yield: 53%; liquid; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 5H), 7.22 (dd, $J = 3.6, 0.7$ Hz, 2H), 6.54 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 16.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 16.7, 5.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 188.3 (C), 152.5 (C), 146.8 (CH), 137.8 (C), 128.4 (CH), 127.74 (CH), 127.72 (CH), 117.8 (CH), 112.4 (CH), 73.4 (CH_2), 73.3 (CH_2), 67.0 (CH), 41.67 (CH_2); **HRMS (ES $^+$) m/z** : 283.0947 ($\text{M}+\text{Na}^+$) $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$: required 283.0946.

Dehydration

In a round-bottom flask, the β -hydroxyketone (**27a-j**) and NEt_3 (2 eq.) were dissolved in 5 mL of CH_2Cl_2 at -15°C . After that, catalytic methanesulfonyl chloride (1.5 eq) was added and the mixture was stirred at -15°C for 30-45 min. Then, NEt_3 (2 eq.) was added and the mixture was stirred at room temperature, until reaction

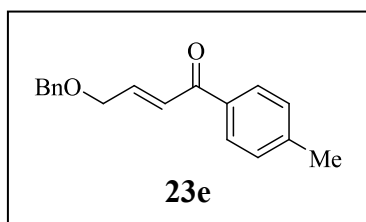
completion (TLC). Then, 10 mL of cold water was added to the mixture and the organic layer was extracted with diethyl ether (3x15 mL). The combined organic layers were washed with HCl (1 M) (15 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The enone (**23a-j**) was isolated by column chromatography on silica gel eluting with hexane-EtOAc (9:1).

(E)-4-(benzyloxy)-1-phenylbut-2-en-1-one (23a).



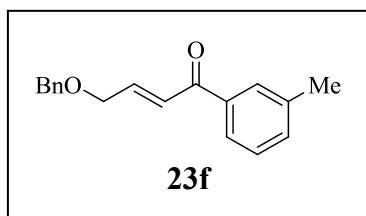
Yield: 80%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.23 (dt, *J* = 15.9, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 15.5, 3.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 3.9, 1.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 190.3 (C), 144.4 (CH), 137.7 (C), 137.6 (C), 132.9 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 124.9 (CH), 72.9 (CH₂), 69.1 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 252 (M⁺, 0.2), 146 (25), 105 (55), 91 (100); **HRMS**: 252.1152 (M⁺), C₁₇H₁₆O₂ required 252.1150.

(E)-4-(benzyloxy)-1-*p*-tolylbut-2-en-1-one (23b).



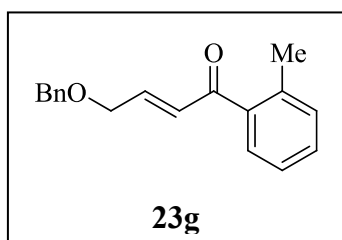
Yield: 73%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39-7.26 (m, 7H), 7.22 (dt, *J* = 15.5, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 15.5, 4.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 4.0, 1.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 189.8 (C), 143.9 (CH), 143.7 (C), 137.8 (C), 135.1 (C), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 124.9 (CH), 72.9 (CH₂), 69.2 (CH₂), 21.6 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 266 (M⁺, 0.2), 175 (18), 160 (40), 91 (100); **HRMS**: 266.1314 (M⁺), C₁₈H₁₈O₂ required 266.1307.

(E)-4-(benzyloxy)-1-*m*-tolylbut-2-en-1-one (23c).



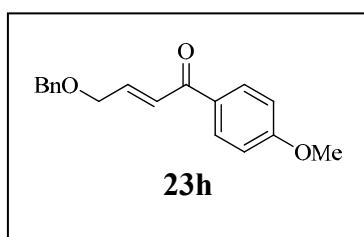
Yield: 80%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.75 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 7H), 7.22 (dt, *J* = 15.5, 1.9 Hz, 1H), 7.07 (dt, *J* = 15.5, 3.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 3.9, 1.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 190.5 (C), 144.2 (CH), 138.4 (C), 137.7 (C), 137.6 (C), 133.6 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 125.8 (CH), 125.0 (CH), 72.9 (CH₂), 69.1 (CH₂), 21.3 (CH₃); **HRMS (ES⁺) *m/z***: 289.1209 (M+Na⁺) C₁₈H₁₈O₂Na: required 289.1204.

(E)-4-(benzyloxy)-1-*o*-tolylbut-2-en-1-one (23d).



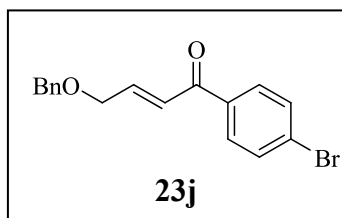
Yield: 88%; liquid; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.21 (m, 9H), 6.87-6.78 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 196.1 (C), 145.6 (CH), 138.5 (C), 137.6 (C), 137.1 (C), 131.3 (CH), 130.5 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 125.4 (CH), 72.9 (CH_2), 68.9 (CH_2), 20.3 (CH_3); **HRMS (ES⁺)** m/z : 289.1204 ($\text{M}+\text{Na}^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$: required 289.1204.

(E)-4-(benzyloxy)-1-(4-methoxyphenyl)but-2-en-1-one (23e).



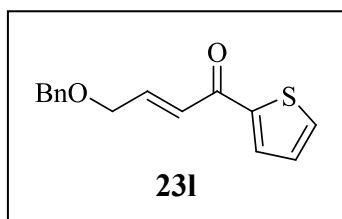
Yield: 82%; liquid; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.22 (dt, J = 15.4, 1.9 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 15.4, 4.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 4.0, 1.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 188.5 (C), 163.4 (C), 143.4 (CH), 137.8 (C), 130.9 (CH), 130.5 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 124.7 (CH), 113.7 (CH), 72.9 (CH_2), 69.2 (CH_2), 55.4 (CH_3); **MS (EI)** m/z (%): 282 (M^+ , 46), 191 (57), 135 (100), 91 (88); **HRMS**: 282.1263 (M^+), $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ required 282.1256.

(E)-4-(benzyloxy)-1-(4-bromophenyl)but-2-en-1-one (23g).



Yield: 70%; liquid; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.19 (dt, J = 15.4, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 15.4, 3.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 189.1 (C), 145.1 (CH), 137.6 (C), 136.3 (C), 131.9 (CH), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (C), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 124.2 (CH), 73.0 (CH_2), 69.1 (CH_2); **MS (FAB)** m/z (%): 331 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100); **HRMS**: 330.0267 (M^+), $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ required 330.0255.

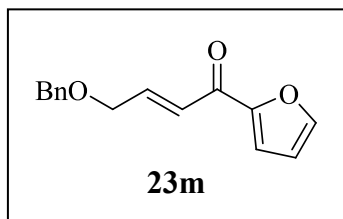
(E)-4-(benzyloxy)-1-(thiophen-2-yl)but-2-en-1-one (23i).



Yield: 60%; liquid; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.17-7.12 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.30 (d, J = 1.52 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 181.9 (C), 145.0 (C), 143.8 (CH), 137.7 (C), 134.1 (CH), 132.2 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH),

124.4 (CH), 72.9 (CH₂), 69.0 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 258 (M⁺, 0.1), 152 (19), 110 (29), 91 (100); **HRMS**: 258.0718 (M⁺), C₁₅H₁₄O₂S required 258.0715.

(*E*)-4-(benzyloxy)-1-(furan-2-yl)but-2-en-1-one (23j).



Yield: 43%; liquid; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.63-7.62 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H) 7.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 15.6, 3.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 15.6, 1.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28 (dd, *J* = 3.1, 1.1 Hz, 2H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 177.6 (C), 153.1 (C), 146.7 (CH), 143.8 (CH), 137.6 (C), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 124.0 (CH), 118.0 (CH), 112.3 (CH), 72.8 (CH₂), 69.0 (CH₂); **HRMS (ES⁺) *m/z***: 265.0842 (M+Na⁺) C₁₅H₁₄O₃Na: required 265.0841.

5.1.3.2. Enantioselective alkylation of indoles with (*E*)-1-aryl-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ones

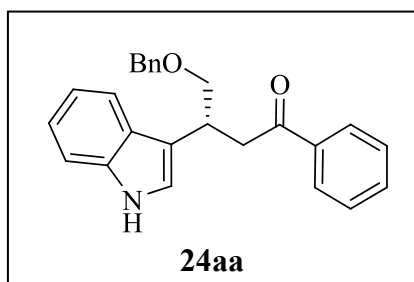
5.1.3.2.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

To a solution of ligand **L3** (11.1 mg, 0.025 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.8 mL) at rt under nitrogen was added Hf(O^{*t*}Bu)₄ (10 μL, 0.025 mmol). The mixture was stirred for 1 h and, then, a solution of indole **1** (0.15 mmol) and enone **23** (0.125 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.8 mL) was added via syringe. After completion of the reaction (TLC), the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. The solvents were removed under reduced pressure and the F-C products **24** were isolated directly by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc mixtures).

5.1.3.2.2. Characterization of the products

See Table 26 (page 143) and Table 27 (page 144) for yields and enantiomeric excesses.

(*R*)-4-(benzyloxy)-3-(1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (24aa).



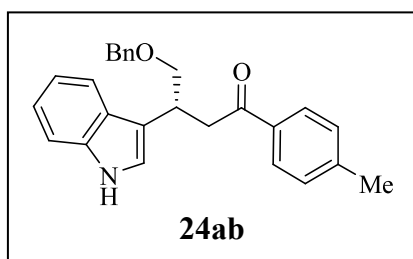
Oil; [α]_D²⁵ + 0.5 (*c* 0.86, CHCl₃) (94% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.51 (br s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34-7.26 (m, 6H), 7.18 (tt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.05-4.13

Experimental Section

(m, 1H), 3.88 (dd, $J = 9.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 9.3, 7.5$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 16.5, 6.7$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 16.5, 6.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (C), 138.4 (C), 137.3 (C), 138.4 (C), 132.8 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (C), 121.9 (CH), 121.7 (CH), 119.3 (CH), 119.1 (CH), 116.7 (C), 111.2 (CH), 73.4 (CH_2), 73.0 (CH_2), 41.5 (CH_2), 33.1 (CH); MS (EI) m/z (%): 369 (M^+ , 3), 261 (43), 105 (100), 91 (24), 77 (24); HRMS: 369.1743 (M^+), $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ required 369.1729.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 37.6$ min, (S)_{minor} $t_r = 28.2$ min; ee = 94%.

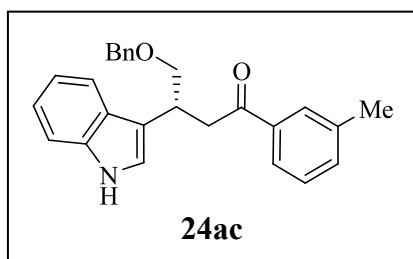
(*R*)-4-(benzyloxy)-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-*p*-tolylbutan-1-one (24ab).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 1.7$ (c 1.66, CHCl_3) (92% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (br s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 6H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.03-4.12 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 9.3, 7.4$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 16.4, 6.7$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 16.4, 6.95$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 199.2 (C), 143.5 (C), 138.4 (C), 136.2 (C), 134.8 (C), 129.1 (CH), 128.27 (CH), 128.26 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (C), 121.9 (CH), 121.7 (CH), 119.3 (CH), 119.1 (CH), 116.8 (C), 111.2 (CH), 73.4 (CH_2), 72.9 (CH_2), 41.3 (CH_2), 33.1 (CH), 21.6 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 383 (M^+ , 1), 275 (21), 119 (100), 91 (40); HRMS: 383.1894 (M^+), $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ required 383.1885.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 46.8$ min, (S)_{minor} $t_r = 31.2$ min; ee = 92%.

(*R*)-4-(benzyloxy)-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-*m*-tolylbutan-1-one (24ac).

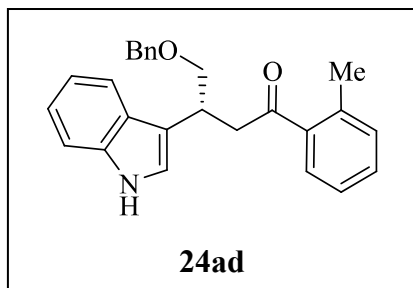


Oil; $[\alpha]_D^{25} + 1.6$ (c 1.20, CHCl_3) (97% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (br s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 8H), 7.18 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 9.3, 7.5$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 16.4, 6.7$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 16.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 199.8 (C), 138.4 (C), 138.2 (C), 137.4 (C), 136.2 (C), 133.5 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (C), 125.3 (CH), 122.0 (CH), 121.7 (CH), 119.3 (CH), 119.2 (CH), 116.8 (C), 111.2 (CH),

73.4 (CH₂), 73.0 (CH₂), 41.5 (CH₂), 33.2 (CH), 21.6 (CH₃); **HRMS (ES⁺)** *m/z*: 406.1785 (M+Na⁺) C₂₆H₂₅NO₂Na: required 406.1783.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 17.7 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 14.6 min; ee = 97%.

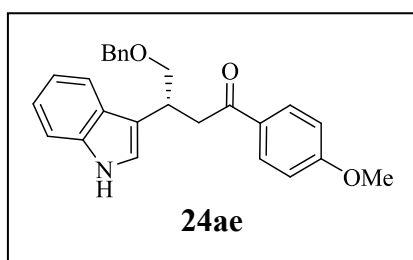
(*R*)-4-(benzyloxy)-3-(1H-indol-3-yl)-1-*o*-tolylbutan-1-one (24ad).



Oil; [α]_D²⁵ - 10.6 (*c* 1.1, CHCl₃) (84% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.99 (br s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 7H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 16.3, 6.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 16.4, 7.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 204.0 (C), 138.6 (C), 138.4 (C), 137.8 (C), 136.2 (C), 131.7 (CH), 130.8 (CH), 128.30 (CH), 128.25 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (C), 125.5 (CH), 122.0 (CH), 121.7 (CH), 119.4 (CH), 119.1 (CH), 116.7 (C), 111.1 (CH), 73.5 (CH₂), 73.0 (CH₂), 44.8 (CH₂), 33.3 (CH), 20.7 (CH₃); **HRMS (ES⁺)** *m/z*: 406.1784 (M+Na⁺) C₂₆H₂₅NO₂Na: required 406.1783.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 14.8 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 13.3 min; ee = 84%.

(*R*)-4-(benzyloxy)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-one (24ae).

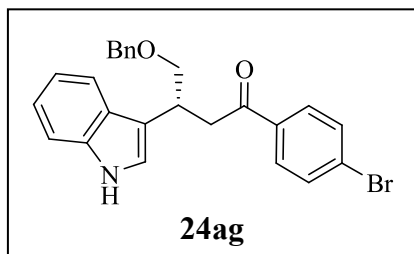


Oil; [α]_D²⁵ + 6.4 (*c* 0.6, CHCl₃) (87% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.09 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 6H), 7.17 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.04-4.12 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 9.3, 7.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 16.2, 6.7 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 16.2, 7.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 198.1 (C), 163.2 (C), 138.5 (C), 136.2 (C), 130.40 (CH), 130.39 (C), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (C), 121.9 (CH), 121.8 (CH), 119.2 (CH), 119.1 (CH), 116.8 (C), 113.6 (CH), 111.2 (CH), 73.4 (CH₂), 73.0 (CH₂), 55.4 (CH₃), 41.1 (CH₂), 33.3 (CH); **MS (EI) *m/z* (%)**: 399 (M⁺, 1), 291 (36), 263 (32), 135 (100), 91 (15); **HRMS**: 399.1832 (M⁺), C₂₆H₂₅NO₃ required 399.1834.

Experimental Section

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 15.5 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 11.3 min; ee = 87%.

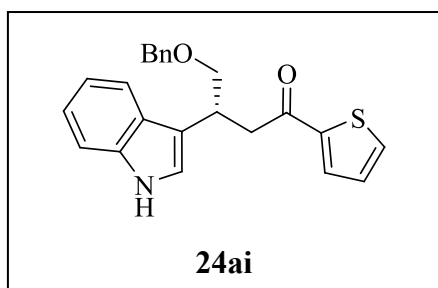
(*R*)-4-(benzyloxy)-1-(4-bromophenyl)-3-(1H-indol-3-yl)butan-1-one (24ag).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 6.1$ (*c* 1.0, CHCl₃) (86% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (br s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 6H), 7.18 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 16.3, 6.6 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 16.3, 7.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 198.6 (C), 138.3 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 131.7 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (C), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (C), 122.1 (CH), 121.7 (CH), 119.4 (CH), 119.1 (CH), 116.5 (C), 111.2 (CH), 73.4 (CH₂), 73.0 (CH₂), 41.5 (CH₂), 33.3 (CH); MS (EI) *m/z* (%): 447 (M⁺, 4), 341 (37), 339 (37), 185 (100), 183 (98), 91 (78); HRMS: 447.0838 (M⁺), C₂₅H₂₂BrNO₂ required 447.0834.

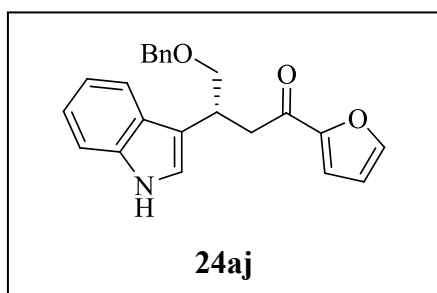
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 25% isopropanol-75% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 25.1 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 16.1 min; ee = 86%.

(*R*)-4-(benzyloxy)-3-(1H-indol-3-yl)-1-(thiophen-2-yl)butan-1-one (24ai).



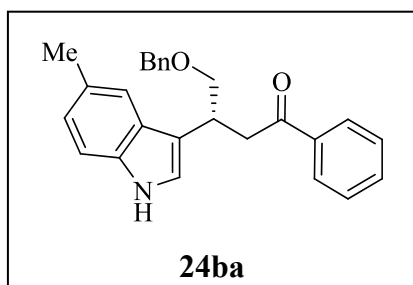
Oil; $[\alpha]_D^{25} - 8.6$ (*c* 1.08, CHCl₃) (92% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (br s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 6H), 7.18 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.87 (dd, *J* = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 9.4, 7.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 192.4 (C), 144.7 (C), 138.4 (C), 136.2 (C), 133.4 (CH), 131.9 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (C), 122.0 (CH), 121.8 (CH), 119.3 (CH), 119.1 (CH), 116.5 (C), 111.2 (CH), 73.3 (CH₂), 73.0 (CH₂), 42.2 (CH₂), 33.5 (CH); HRMS (ES⁺) *m/z*: 398.1184 (M+Na⁺) C₂₃H₂₁NO₂SNa: required 398.1191.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 25.1 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 20.9 min; ee = 92%.

(R)-4-(benzyloxy)-1-(furan-2-yl)-3-(1H-indol-3-yl)butan-1-one (24aj).

Oil; $[\alpha]_D^{25} - 11.1$ (c 1.65, CHCl_3) (84% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (br s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 6H), 7.17 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.47 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 9.4, 7.6$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 15.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 188.2 (C), 153.0 (C), 146.1 (CH), 138.4 (C), 136.2 (C), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (C), 122.0 (CH), 121.7 (CH), 119.3 (CH), 119.2 (CH), 116.9 (CH), 116.5 (C), 112.1 (CH), 111.2 (CH), 73.5 (CH_2), 73.0 (CH_2), 41.4 (CH_2), 33.2 (CH); HRMS (ES^+) m/z : 382.1420 ($\text{M}+\text{Na}^+$) $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$: required 382.1419.

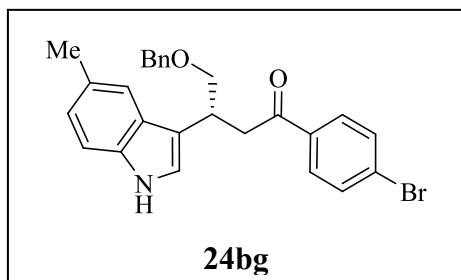
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 25.3$ min, (S)_{minor} $t_r = 24.2$ min; ee = 84%.

(R)-4-(benzyloxy)-3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (24ba).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 2.1$ (c 0.61, CHCl_3) (97% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.94 (m, 3H), 7.54 (tt, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 9.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 9.3, 7.5$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 16.4, 6.7$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 16.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (C), 138.4 (C), 137.3 (C), 134.6 (C), 132.7 (CH), 128.5 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.8 (C), 123.6 (CH), 121.8 (CH), 118.8 (CH), 116.2 (C), 110.8 (CH), 73.4 (CH_2), 72.9 (CH_2), 41.5 (CH_2), 33.1 (CH), 21.5 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 383 (M^+ , 1), 275 (21), 262 (40), 105 (100), 77 (20); HRMS: 383.1890 (M^+), $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ required 383.1885.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 20.0$ min, (S)_{minor} $t_r = 15.4$ min; ee = 97%.

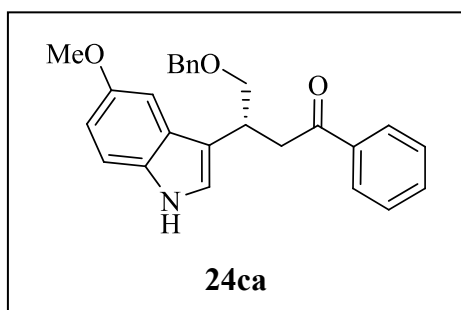
(R)-4-(benzyloxy)-1-(4-bromophenyl)-3-(5-methyl-1H-indol-3-yl)butan-1-one (24bg).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 2.8$ (*c* 0.24, CHCl₃) (83% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (br s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.3, 7.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 16.3, 6.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 16.2, 7.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 198.7 (C), 138.3 (C), 136.0 (C), 134.5 (C), 131.7 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (C), 128.3 (CH), 127.38 (C), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (C), 123.7 (CH), 121.8 (CH), 118.7 (CH), 115.9 (C), 110.9 (CH), 73.4 (CH₂), 73.0 (CH₂), 41.5 (CH₂), 33.3 (CH), 21.5 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 461 (M⁺, 13), 355 (70), 353 (70), 286 (29), 185 (95), 183 (100), 91 (25); HRMS: 461.0990 (M⁺), C₂₆H₂₄BrNO₂ required 461.0990.

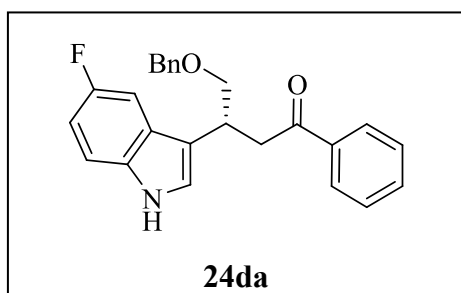
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 20.0 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 15.4 min; ee = 83%.

(R)-4-(benzyloxy)-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (24ca).



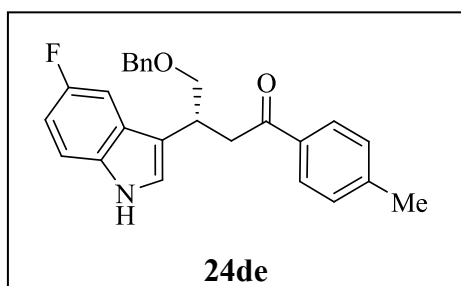
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 3.4$ (*c* 0.93, CHCl₃) (94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.90 (br s, 1H), 7.53 (tt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.20 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.33 (dd, *J* = 16.2, 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 199.6 (C), 153.9 (C), 138.4 (C), 137.3 (C), 132.8 (CH), 131.3 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.21 (C), 122.4 (CH), 116.6 (C), 112.2 (CH), 111.8 (CH), 101.0 (CH), 73.4 (CH₂), 73.0 (CH₂), 55.9 (CH₃), 41.4 (CH₂), 33.1 (CH); HRMS (ES⁺) *m/z*: 422.1736 (M+Na⁺) C₂₆H₂₅NO₃Na: required 422.1732.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 0.5 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 36.7 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 25.4 min; ee = 94%.

(R)-4-(benzyloxy)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (24da).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 1.3$ (*c* 1.52, CHCl₃) (92% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (br s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.54 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.23 (m, 6H), 7.21 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 16.5, 6.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 16.5, 7.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 199.4 (C), 157.6 (d, *J* = 234.1 Hz, C), 138.2 (C), 137.1 (C), 132.9 (CH), 132.7 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (d, *J*_{C-F} = 9.7 Hz, C), 123.6 (CH), 116.9 (d, *J*_{C-F} = 4.7 Hz, C), 111.8 (d, *J*_{C-F} = 9.7 Hz, CH), 110.3 (d, *J* = 26.4 Hz, CH), 104.1 (d, *J*_{C-F} = 23.7 Hz, CH), 73.2 (CH₂), 73.0 (CH₂), 41.2 (CH₂), 33.1 (CH); MS (EI) *m/z* (%): 387.2 (M⁺, 5), 279 (57), 105 (100), 91 (26), 77 (24); HRMS: 387.1625 (M⁺), C₂₅H₂₂FNO₂ required 387.1635.

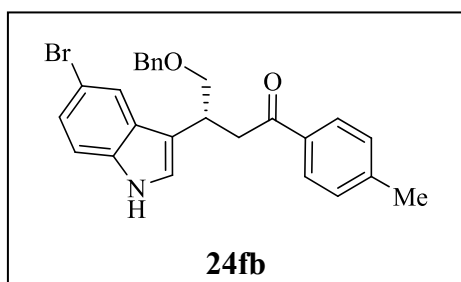
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 16.6 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 14.8 min; ee = 92%.

(R)-4-(benzyloxy)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-*p*-tolylbutan-1-one (24de).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 2.1$ (*c* 1.6, CHCl₃) (93% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (br s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2, 2H), 7.31-7.18 (m, 9H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 16.4, 7.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 199.0 (C), 157.6 (d, *J* = 234.3 Hz, C), 143.6 (C), 138.3 (C), 134.7 (C), 132.7 (C), 129.2 (CH), 128.28 (CH), 128.26 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (d, *J*_{C-F} = 9.8 Hz, C), 123.6 (CH), 117.0 (d, *J*_{C-F} = 4.6 Hz, C), 111.7 (d, *J*_{C-F} = 9.7 Hz, CH), 110.3 (d, *J*_{C-F} = 26.4 Hz, CH), 104.1 (d, *J*_{C-F} = 23.6 Hz, CH), 73.3 (CH₂), 73.0 (CH₂), 41.1 (CH₂), 33.2 (CH), 21.6 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 401 (M⁺, 1), 293 (20), 119 (100), 91 (44); HRMS: 401.1786 (M⁺), C₂₆H₂₄FNO₂ required 401.1791.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 17.6 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 14.6 min; ee = 93%.

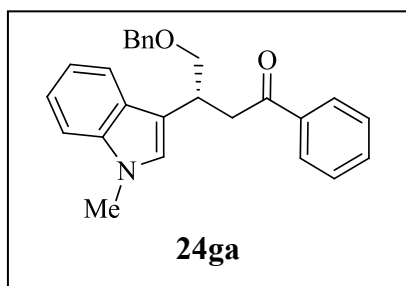
(R)-4-(benzyloxy)-3-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-1-*p*-tolylbutan-1-one (24fb).



mp 82-85 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 5.1$ (*c* 1.35, CHCl₃) (67% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.04 (br s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 9H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 16.5, 7.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 198.9 (C), 143.7 (C), 138.3 (C), 134.8 (C), 134.6 (C), 129.2 (CH), 128.4 (C), 128.32 (CH), 128.27 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 124.8 (CH), 123.0 (CH), 121.8 (CH), 116.7 (C), 112.7 (C), 112.6 (CH), 73.2 (CH₂), 73.0 (CH₂), 41.1 (CH₂), 33.0 (CH), 21.6 (CH₃); **HRMS (ES⁺)** *m/z*: 484.0888 (M+Na⁺) C₂₆H₂₄BrNO₂Na: required 484.0892.

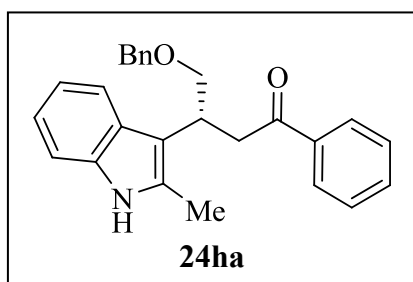
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 9.9 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 10.8 min; ee = 67%.

(R)-4-(benzyloxy)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (24ga).



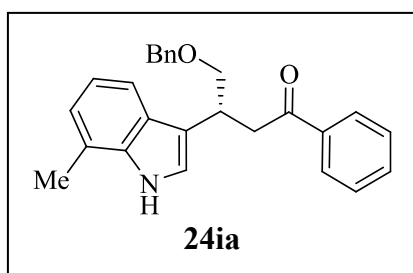
Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 1.6$ (*c* 1.66, CHCl₃) (5% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.97-7.94 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (tt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 6H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.87 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 16.5, 7.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.4 (C), 138.4 (C), 137.3 (C), 136.9 (C), 132.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (C), 126.5 (CH), 121.5 (CH), 119.2 (CH), 118.8 (CH), 115.2 (C), 109.2 (CH), 73.5 (CH₂), 72.3 (CH₂), 41.6 (CH₂), 33.0 (CH), 32.6 (CH₃); **MS (EI)** *m/z* (%): 383 (M⁺, 7), 275 (42), 262 (18), 105 (100), 77 (18); **HRMS**: 383.1887 (M⁺), C₂₆H₂₅NO₂ required 383.1885.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min). (*R*)_{major} *t*_r = 19.0 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 15.6 min; ee = 5%.

(R)-4-(benzyloxy)-3-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (24ha).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 32.4$ (*c* 0.96, CHCl₃) (92% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.81 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (tt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 5H), 7.23 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 16.5, 4.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 16.6, 7.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 199.6 (C), 138.4 (C), 137.3 (C), 135.4 (C), 132.87 (CH), 132.1 (C), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (C), 120.6 (CH), 119.0 (CH), 118.9 (CH), 111.2 (C), 110.5 (CH), 73.1 (CH₂), 72.9 (CH₂), 40.7 (CH₂), 33.1 (CH), 12.1 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 383 (M⁺,35), 275 (33), 262 (54), 105 (100), 77 (16); HRMS: 383.1877 (M⁺), C₂₆H₂₅NO₂ required 383.1885.

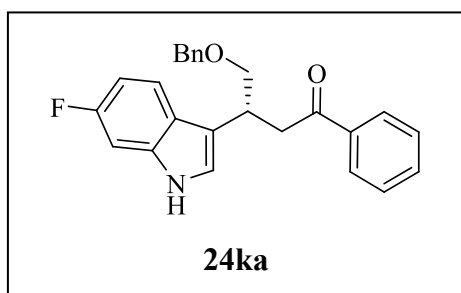
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 23.8 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 17.4 min; ee = 92%.

(R)-4-(benzyloxy)-3-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (24ia).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 4.9$ (*c* 0.59, CHCl₃) (51% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.94 (m, 3H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 16.5, 7.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 199.5 (C), 138.4 (C), 137.2 (C), 135.7 (C), 132.8 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.1 (C), 122.5 (CH), 121.5 (CH), 120.4 (C), 119.5 (CH), 117.2 (C), 116.8 (CH), 73.4 (CH₂), 73.0 (CH₂), 41.5 (CH₂), 33.2 (CH), 16.6 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 383 (M⁺,20), 275 (100), 262 (21), 105 (95); HRMS: 383.1892 (M⁺), C₂₆H₂₅NO₂ required 383.1885.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AS-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 43.0 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 38.4 min; ee = 51%.

(R)-4-(benzyloxy)-3-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-phenylbutan-1-one (24ka).



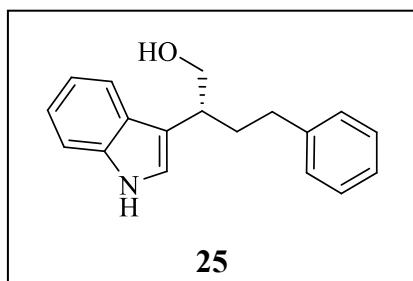
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 3.1$ (*c* 1.01, CHCl₃) (68% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (br s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.24 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.6, 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.3, 7.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 16.5, 6.5 Hz, 1H), 3.232 (dd, *J* = 16.5, 7.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 199.4 (C), 160.0 (d, *J*_{C-F} = 236.6 Hz, C), 138.3 (C), 137.2 (C), 136.1 (d, *J*_{C-F} = 12.3 Hz, C), 132.9 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 123.3 (C), 121.8 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz, CH), 119.9 (d, *J*_{C-F} = 10.2 Hz, CH), 117.1 (C), 108.1 (d, *J*_{C-F} = 24.4 Hz, CH), 97.4 (d, *J*_{C-F} = 25.9 Hz, CH), 73.4 (CH₂), 73.0 (CH₂), 41.5 (CH₂), 33.0 (CH); HRMS (ES⁺) *m/z*: 410.1535 (M+Na⁺) C₂₆H₂₂FNO₂Na; required 410.1532.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 18.6 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 21.6 min; ee = 68%.

5.1.3.2.3. Synthetic transformations

Friedel-Crafts product **24** was dissolved in a mixture of EtOH-THF (2:1) in a two necked flask. After that, Pd/C (10%) (10 mol %) was added and the reaction mixture was stirred under hydrogen at atmospheric pressure. After completion of the reaction (TLC), the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. The solvents were removed under reduced pressure to give the compound **25**, which was obtained without need of further purification.

(R)-2-(1H-indol-3-yl)-4-phenylbutan-1-ol (25).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 5.9$ (*c* 1.25, CHCl₃) (94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 7H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 142.3 (C), 136.7 (C), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.9 (C), 125.7 (CH), 122.2 (CH), 122.1 (CH), 119.4 (CH), 119.3 (CH), 115.9 (C), 111.3 (CH), 66.5 (CH₂), 39.5 (CH), 33.7 (CH₂), 33.3 (CH₂); HRMS (ES⁺) *m/z*: 266.1544 (M+H⁺) C₁₈H₂₀NO; required 266.1545.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 13.7 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 11.2 min; ee = 94%.

5.1.3.3. Enantioselective alkylation of pyrroles with (*E*)-1-aryl-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ones

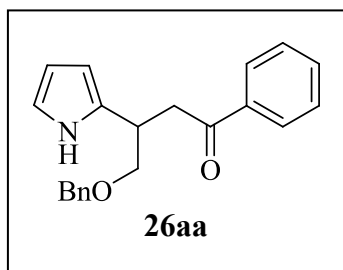
5.1.3.3.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

Ligand **L3** (22.2 mg, 0.05 mmol) was introduced in a round-bottom flask provided with a septum and the flask was purged with nitrogen. THF (1 mL) was added via syringe followed by Zr(O^{*t*}Bu)₄ (10 μL, 0.025 mmol) and the solution was stirred at rt for 1 h. After this time, a solution of enone **22** (0.125 mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.8 mL) followed of pyrrole **4** (45 μL, 0.625 mmol) were added via syringe and the mixture stirred at rt until reaction completion (TLC). Then, the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. After removal of the solvent, the F-C **26** product was isolated by column chromatography eluting with hexane-EtOAc (97:3 to 95:5) mixtures.

5.1.3.3.2. Characterization of the products

See Table 29 (page 149) for yields and enantiomeric excesses.

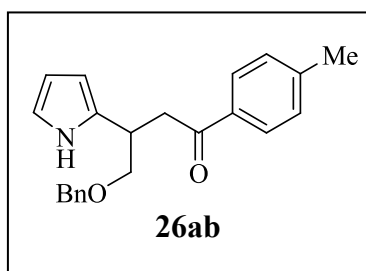
(*R*)-4-(benzyloxy)-1-phenyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (**26aa**).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 15.8$ (*c* 1.6, CHCl₃) (91% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (br s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.57 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 5H), 6.68 (td, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.11 (dt, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 5.95-5.92 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 3H), 3.54 (dd, *J* = 17.7, 5.4 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 17.6, 6.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 199.7 (C), 138.0 (C), 137.0 (C), 133.4 (C), 133.2 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.72 (CH), 127.67 (CH), 116.7 (CH), 107.6 (CH), 104.1 (CH), 73.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 41.4 (CH₂), 33.7 (CH); HRMS (ES⁺) *m/z*: 342.1468 (M+Na⁺) C₂₁H₂₁NO₂Na; required 342.1470.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (-)_{major} *t*_r = 12.3 min, (+)_{minor} *t*_r = 10.5 min; ee = 91%.

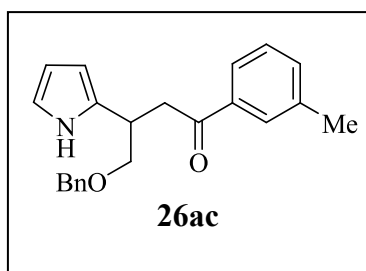
(R)-4-(benzyloxy)-3-(1H-pyrrol-2-yl)-1-*p*-tolylbutan-1-one (26ab).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 20.6$ (*c* 1.4, CHCl₃) (93% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.97 (br s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.68 (td, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J* = 5.9, 2.8 Hz, 1H), 5.95-5.93 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 3H), 3.51 (dd, *J* = 17.5, 5.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 17.4, 6.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.4 (C), 144.0 (C), 138.1 (C), 134.5 (C), 133.5 (C), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.68 (CH), 127.66 (CH), 116.7 (CH), 107.6 (CH), 104.0 (CH), 73.2 (CH₂), 72.7 (CH₂), 41.3 (CH₂), 33.7 (CH), 21.6 (CH₃); **HRMS (ES⁺)** *m/z*: 356.1632 (M+Na⁺) C₂₂H₂₃NO₂Na; required 356.1626.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (-)_{major} *t_r* = 12.6 min, (+)_{minor} *t_r* = 11.2 min; ee = 93%.

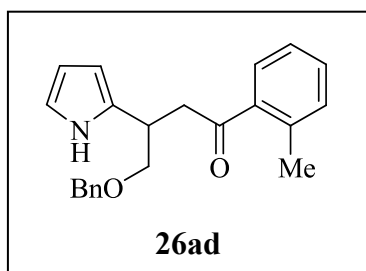
(R)-4-(benzyloxy)-3-(1H-pyrrol-2-yl)-1-*m*-tolylbutan-1-one (26ac).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 15.3$ (*c* 1.4, CHCl₃) (83% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.94 (br s, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 7H), 6.68 (td, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J* = 5.9, 2.8 Hz, 1H), 5.95-5.92 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 3H), 3.52 (dd, *J* = 17.5, 5.5 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 17.5, 6.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 199.9 (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 137.0 (C), 133.9 (CH), 133.4 (C), 128.6 (CH), 128.4 (2xCH), 127.71 (CH), 127.68 (CH), 125.3 (CH), 116.7 (CH), 107.6 (CH), 104.1 (CH), 73.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 41.5 (CH₂), 33.7 (CH), 21.3 (CH₃); **HRMS (ES⁺)** *m/z*: 356.1630 (M+Na⁺) C₂₂H₂₃NO₂Na; required 356.1626.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (-)_{major} *t_r* = 13.1 min, (+)_{minor} *t_r* = 10.3 min; ee = 83%.

(R)-4-(benzyloxy)-3-(1H-pyrrol-2-yl)-1-*o*-tolylbutan-1-one (26ad).

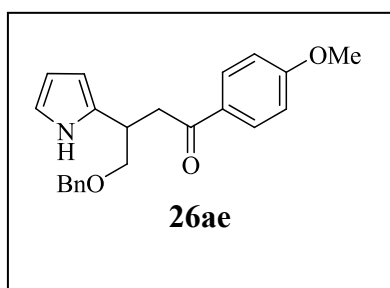


Oil; $[\alpha]_D^{25} - 4.8$ (*c* 1.6, CHCl₃) (88% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.87 (br s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 6H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.68 (td, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.11 (dt, *J* = 5.9, 2.8 Hz, 1H), 5.94-5.91 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 3H), 3.42 (dd, *J* = 17.3, 5.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 17.3, 7.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); **¹³C NMR**

(75.5 MHz, CDCl₃) δ 203.8 (C), 138.1 (C), 138.0 (C), 137.9 (C), 132.2 (C), 131.9 (CH), 131.3 (CH), 128.44 (CH), 128.39 (CH), 127.73 (CH), 127.69 (CH), 125.6 (CH), 116.7 (CH), 107.6 (CH), 104.3 (CH), 73.3 (CH₂), 72.8 (CH₂), 44.3 (CH₂), 34.1 (CH), 21.1 (CH₃); **HRMS (ES⁺)** *m/z*: 356.1630 (M+Na⁺) C₂₂H₂₃NO₂Na; required 356.1626.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (-)_{major} *t_r* = 11.8 min, (+)_{minor} *t_r* = 10.4 min; ee = 88%.

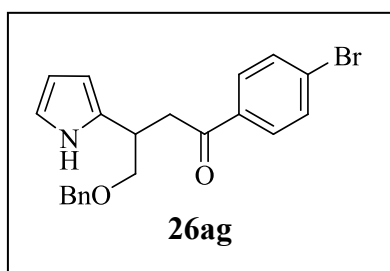
(R)-4-(benzyloxy)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (26ae).



Oil; [α]_D²⁵ – 23.5 (*c* 1.2, CHCl₃) (93% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.98 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 5H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (td, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J* = 5.9, 2.8 Hz, 1H), 5.94-5.91 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.48 (dd, *J* = 17.2, 5.4 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 17.3, 6.9 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 198.4 (C), 163.6 (C), 138.1 (C), 133.5 (C), 130.4 (CH), 130.1 (C), 128.4 (CH), 127.70 (CH), 127.68 (CH), 116.7 (CH), 113.7 (CH), 107.6 (CH), 104.0 (CH), 73.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 55.5 (CH₃), 41.0 (CH₂), 33.8 (CH); **HRMS (ES⁺)** *m/z*: 372.1578 (M+Na⁺) C₂₂H₂₃NO₃Na; required 372.1576.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (-)_{major} *t_r* = 19.9 min, (+)_{minor} *t_r* = 17.2 min; ee = 93%.

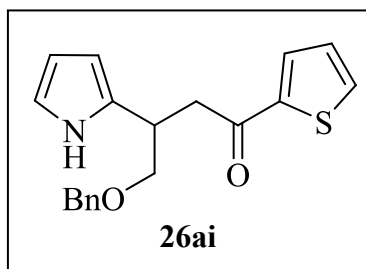
(R)-4-(benzyloxy)-1-(4-bromophenyl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (26ag).



Oil; [α]_D²⁵ – 13.9 (*c* 1.1, CHCl₃) (75% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.90 (br s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 5H), 6.68 (td, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J* = 5.9, 2.8 Hz, 1H), 5.94-5.91 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.48 (dd, *J* = 17.4, 5.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 17.4, 6.9 Hz, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 198.7 (C), 137.9 (C), 135.7 (C), 133.1 (C), 131.9 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (C), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 116.8 (CH), 107.7 (CH), 104.2 (CH), 73.3 (CH₂), 72.6 (CH₂), 41.4 (CH₂), 33.8 (CH); **HRMS (ES⁺)** *m/z*: 420,0579 (M+Na⁺) C₂₁H₂₀BrNO₂Na; required 420,0575.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (-)_{major} *t_r* = 13.9 min, (+)_{minor} *t_r* = 12.5 min; ee = 75%.

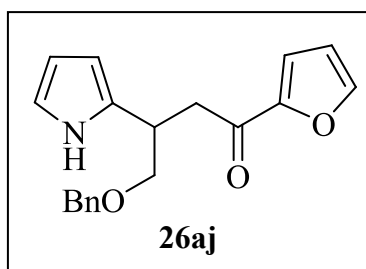
(R)-4-(benzyloxy)-3-(1H-pyrrol-2-yl)-1-(thiophen-2-yl)butan-1-one (26ai).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 27.8$ (*c* 1.7, CHCl₃) (86% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (br s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 7.11 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 6.68 (td, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J* = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.45 (dd, *J* = 16.9, 5.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 16.9, 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 192.5 (C), 144.3 (C), 138.0 (C), 133.8 (CH), 133.0 (C), 132.2 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.72 (CH), 127.68 (CH), 116.8 (CH), 107.6 (CH), 104.2 (CH), 73.3 (CH₂), 72.5 (CH₂), 42.0 (CH₂), 34.0 (CH); HRMS (ES⁺) *m/z*: 348.1037 (M+Na⁺) C₁₉H₁₉NO₂SNa; required 348.1034.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (-)_{major} *t_r* = 16.1 min, (+)_{minor} *t_r* = 13.9 min; ee = 86%.

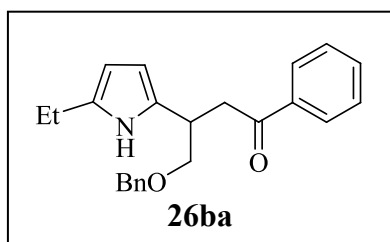
(R)-4-(benzyloxy)-1-(furan-2-yl)-3-(1H-pyrrol-2-yl)butan-1-one (26aj).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 21.0$ (*c* 0.9, CHCl₃) (84% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (br s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.17 (dd, *J* = 3.6, 0.7 Hz, 1H), 6.67 (td, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J* = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 5.94-5.91 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.78-3.67 (m, 3H), 3.35 (dd, *J* = 17.1, 5.7 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.0, 7.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 188.5 (C), 152.7 (C), 146.5 (CH), 138.0 (CH), 133.0 (C), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 117.4 (CH), 116.8 (CH), 112.2 (CH), 107.6 (CH), 104.3 (CH), 73.7 (CH₂), 72.7 (CH₂), 41.1 (CH₂), 33.6 (CH); HRMS (ES⁺) *m/z*: 332.1268 (M+Na⁺) C₁₉H₁₉NO₃Na; required 332.1263.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (-)_{major} *t_r* = 17.3 min, (+)_{minor} *t_r* = 16.0 min; ee = 84%.

(R)-4-(benzyloxy)-3-(5-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-phenylbutan-1-one (26ba).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 1.3$ (*c* 1.7, CHCl₃) (21% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (br s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.57 (tt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 5H), 5.82 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.80-3.68 (m, 3H), 3.52 (dd, *J* = 17.5, 5.7 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 17.5, 6.8 Hz, 1H), 2.58 (qd, *J* = 7.6, 0.6 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5

MHz, CDCl₃) δ 199.8 (C), 138.1 (C), 137.0 (C), 133.2 (C), 133.1 (CH), 131.8 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (2xCH), 103.8 (CH), 103.3 (CH), 73.2 (CH₂), 72.8 (CH₂), 41.5 (CH₂), 33.7 (CH), 20.8 (CH₂), 13.4 (CH₃); **HRMS (ES⁺) *m/z***: 370.1789 C₂₃H₂₅NO₂Na; required 370.1783.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 9.3 min, (-)_{minor} t_r = 7.5 min; ee = 21%.

5.1.4. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH (*E*)-1,4-DIARYLBUT-2-ENE-1,4-DIONES

5.1.4.1. Enantioselective alkylation of indoles with (*E*)-1,4-diarylbut-2-ene-1,4-diones

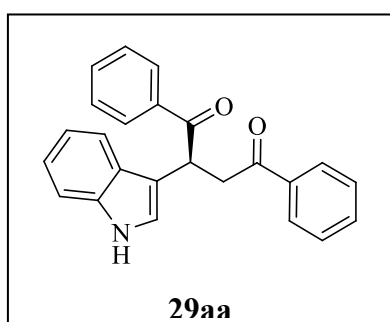
5.1.4.1.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

Hf(O^{*t*}Bu)₄ (21 μ L, 0.05 mmol) and ^{*n*}PrOH (16 μ L, 0.2 mmol) were successively added via microsyringe to a solution of **L2** (22 mg, 0.05 mmol) in dry dioxane (1 mL) under nitrogen at rt. After 1 h, a solution of indole **1** (0.30 mmol) and endione **28** (0.25 mmol) in dry dioxane (1 mL) was added and the mixture stirred at rt. After completion of the reaction (TLC), the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. Solvents were removed under reduced pressure and the F-C products **29** were isolated directly by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc or hexane/CH₂Cl₂ mixtures).

5.1.4.1.2. Characterization of the products

See Table 32 (page 154) and Table 33 (page 155) for yields and enantiomeric excesses.

(*S*)-2-(1*H*-Indol-3-yl)-1,4-diphenylbutane-1,4-dione (**29aa**).



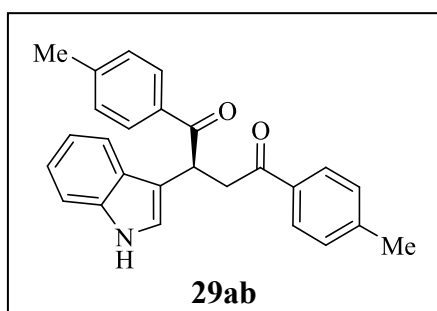
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 305.4$ (*c* 0.8, CHCl₃, 87% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.13 (br s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.79 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 6H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 18.1, 10.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 18.2, 3.5 Hz, 1H); **¹³C**

Experimental Section

NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.1 (C), 198.2 (C), 136.5 (C), 136.4 (C), 133.2 (CH), 132.7 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.0 (C), 122.8 (CH), 122.5 (CH), 120.0 (CH), 118.7 (CH), 113.2 (C), 111.4 (CH), 42.8 (CH₂), 39.6 (CH); **MS(EI) *m/z* (%)**: 353 (M⁺, 27), 335 (14), 248 (37), 105 (100), 77 (34); **HRMS**: 353.1414 (M⁺), C₂₄H₁₉NO₂ required 353.1416.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} *t_r* = 35.5 min, (*R*)_{minor} *t_r* = 33.3 min; ee = 87%.

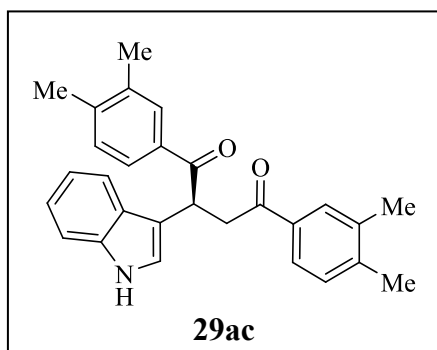
(*S*)-2-(1*H*-Indol-3-yl)-1,4-di-*p*-tolylbutane-1,4-dione (**29ab**).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 122.7$ (*c* 0.7, CHCl₃, 90% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 6H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 198.8 (C), 198.4 (C), 143.9 (C), 143.4 (C), 136.4 (C), 134.1 (C), 134.0 (C), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 126.0 (C), 122.7 (CH), 122.4 (CH), 119.9 (CH), 118.7 (CH), 113.5 (C), 111.4 (CH), 42.7 (CH₂), 39.4 (CH), 21.6 (CH₃), 21.6 (CH₃); **MS(EI) *m/z* (%)**: 381 (M⁺, 28), 262 (26), 119 (100), 91 (24); **HRMS**: 381.1765 (M⁺), C₂₆H₂₃NO₂ required 381.1728.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} *t_r* = 36.1 min, (*R*)_{minor} *t_r* = 31.8 min; ee = 87%.

(*S*)-2-(1*H*-Indol-3-yl)-1,4-bis(3,4-dimethylphenyl)butane-1,4-dione (**29ac**).

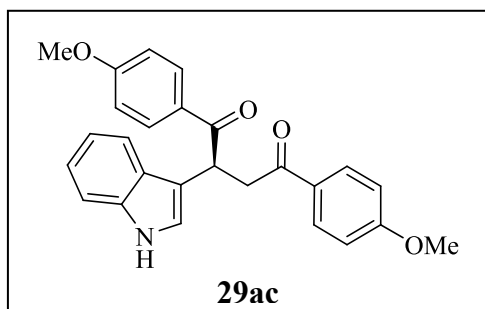


Oil; $[\alpha]_D^{25} + 218.7$ (*c* 0.8, CHCl₃, 90% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 199.1 (C), 198.6 (C), 142.6 (C), 142.2 (C), 136.7 (C), 136.6 (C), 136.4 (C), 134.5 (C), 134.4 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (C), 125.9 (CH), 122.7 (CH), 122.4 (CH), 119.9 (CH), 118.8 (CH), 113.7 (C), 111.4 (CH), 42.8

(CH₂), 39.4 (CH), 20.0 (CH₃), 19.9 (CH₃), 19.8 (CH₃), 19.7 (CH₃); **MS(EI) *m/z* (%)**: 409 (M⁺, 7), 133 (100), 105 (17); **HRMS**: 409.2035 (M⁺), C₂₈H₂₇NO₂ required 409.2042.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} t_r = 30.0 min, (*R*)_{minor} t_r = 19.6 min; ee = 90%.

(*S*)-2-(1*H*-Indol-3-yl)-1,4-bis(4-methoxyphenyl)butane-1,4-dione (29ad).

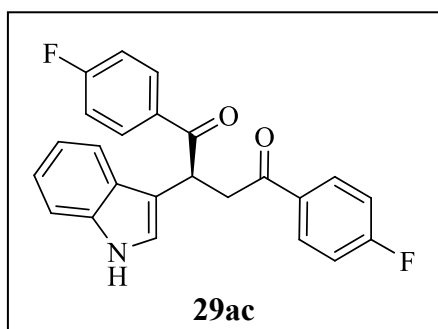


Oil; [α]_D²⁵ + 250.6 (*c* 0.6, CHCl₃, 85% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 6.2, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.57 (dd, *J* = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (dd, *J* = 18.0, 3.6 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 197.8 (C), 197.3 (C), 163.5 (C), 163.1 (C), 136.4 (C),

131.0 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (C), 129.5 (C), 126.0 (C), 122.7 (CH), 122.4 (CH), 119.9 (CH), 118.7 (CH), 113.8 (C), 113.61 (CH), 113.58 (CH), 111.4 (CH), 55.4 (CH₃), 55.3 (CH₃), 42.4 (CH₂), 39.3 (CH); **MS(EI) *m/z* (%)**: 413 (M⁺, 16), 135 (100); **HRMS**: 413.1630 (M⁺), C₂₆H₂₃NO₄ required 413.1627.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} t_r = 81.6 min, (*R*)_{minor} t_r = 68.5 min; ee = 85%.

(*S*)-1,4-Bis(4-fluorophenyl)-2-(1*H*-indol-3-yl)butane-1,4-dione (29ae).



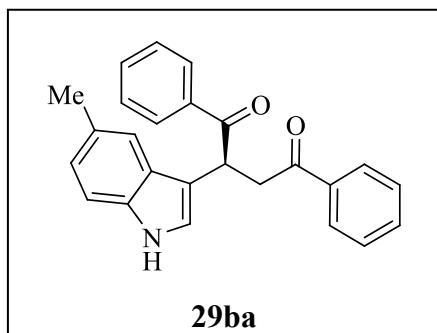
Oil; [α]_D²⁵ + 293.3 (*c* 0.8, CHCl₃, 86% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.16 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 8.00 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 5.54 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 18.0, 3.3 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 197.5 (C), 197.1 (C), 165.52 (d, *J*_{C-F} = 253.5 Hz, C), 165.50 (d, *J*_{C-F} = 252.6 Hz, C), 136.4 (C), 132.9 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz, C), 132.8 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz, C), 131.4 (d, *J*_{C-F} = 9.2 Hz, CH), 130.8 (d, *J*_{C-F} = 9.2 Hz, CH), 125.8 (C), 122.72 (CH), 122.68 (CH), 120.2 (CH), 118.5 (CH), 115.7 (d, *J*_{C-F} = 21.8 Hz, CH), 115.5 (d, *J*_{C-F} = 21.8 Hz, CH), 112.9 (C), 111.5 (CH), 42.7 (CH₂),

Experimental Section

39.6 (CH); **MS(EI) m/z (%)**: 389 (M^+ , 3), 123 (100), 95 (23); **HRMS**: 389.1216 (M^+), $C_{24}H_{17}F_2NO_2$ required 389.1227.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} t_r = 25.5 min, (*R*)_{minor} t_r = 19.8 min; ee = 85%.

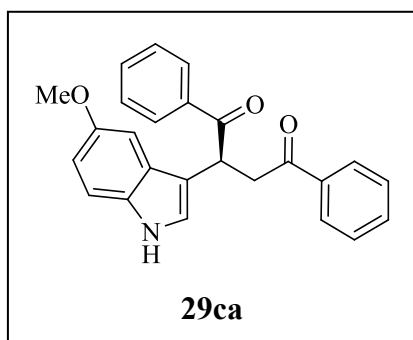
(*S*)-2-(5-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-1,4-diphenylbutane-1,4-dione (**29ba**).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 355.2$ (c 0.8, $CHCl_3$, 88% ee); **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.07-8.02 (m, 3H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.3, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 1.5, 1H), 6.96 (d, J = 2.4, 1H), 5.58 (dd, J = 10.5, 3.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 18.2, 10.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 18.0, 3.3 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 199.2 (C), 198.8 (C), 136.5 (C), 134.8 (C), 133.2 (CH), 132.7 (CH), 129.4 (C), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.2 (C), 124.2 (CH), 122.9 (CH), 118.2 (CH), 112.7 (C), 111.1 (CH), 42.8 (CH_2), 39.6 (CH), 21.55 (CH_3); **MS(EI) m/z (%)**: 367 (M^+ , 45), 263 (22), 262 (83), 106 (16), 105 (100), 77 (41); **HRMS**: 367.1579 (M^+), $C_{25}H_{21}NO_2$ required 367.1572.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} t_r = 21.7 min, (*R*)_{minor} t_r = 18.5 min; ee = 88%.

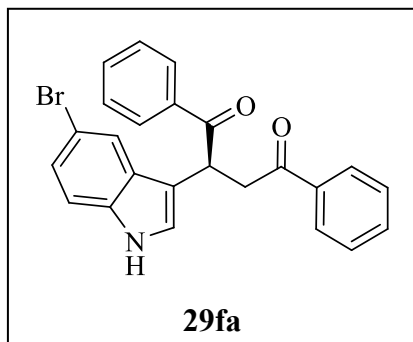
(*S*)-2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-1,4-diphenylbutane-1,4-dione (**29ca**).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 280.6$ (c 0.5, $CHCl_3$, 87% ee); **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.07-8.04 (m, 3H), 7.99 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.56 (tt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.7, 1H), 7.19 (d, J = 2.4, 1H), 6.99 (d, J = 2.4, 1H), 6.88 (dd, J = 9, 2.4 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 18.0, 3.45 Hz, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 199.1 (C), 198.8 (C), 154.4 (C), 136.6 (C), 136.5 (C), 133.2 (CH), 132.7 (CH), 131.5 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.4 (C), 123.5 (CH), 112.9 (C), 112.8 (CH), 112.2 (CH), 100.3 (CH), 56.0 (CH_3), 42.7 (CH_2), 39.7 (CH); **MS(EI) m/z (%)**: 383 (M^+ , 57), 279 (25), 278 (75), 106 (25), 105 (100), 77 (57); **HRMS**: 383.1526 (M^+), $C_{25}H_{21}NO_3$ required 383.1521.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} *t*_r = 37.4 min, (*R*)_{minor} *t*_r = 41.3 min; ee = 87%.

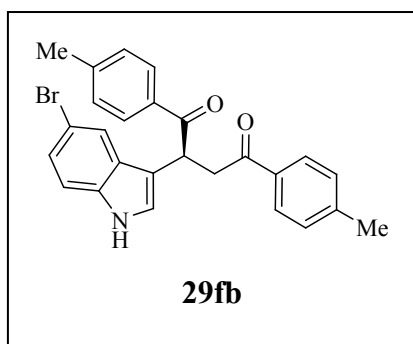
(*S*)-2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-yl)-1,4-diphenylbutane-1,4-dione (29fa).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 282.8$ (*c* 0.6, CHCl₃, 93% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.38 (t, *J* = 7.4, 2H), 7.29 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 18.0, 3.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.9 (C), 198.5 (C), 136.7 (C), 136.3 (C), 135.0 (C), 133.3 (CH), 132.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (C), 125.5 (CH), 124.0 (CH), 121.3 (CH), 113.4 (C), 112.9 (CH), 42.8 (CH₂), 39.4 (CH); **MS(EI) *m/z* (%)**: 431 (M⁺, 12), 105 (100), 77 (18); **HRMS**: 431.0536 (M⁺), C₂₄H₁₈BrNO₂ required 431.0521.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} *t*_r = 14.4 min, (*R*)_{minor} *t*_r = 18.2 min; ee = 93%.

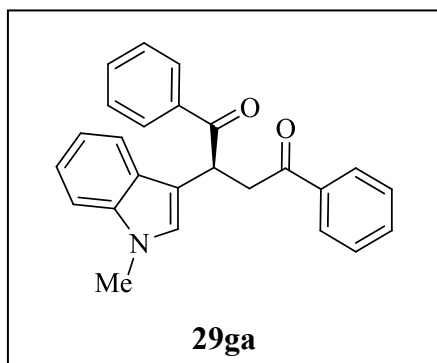
(*S*)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-yl)-1,4-dip-tolylbutane-1,4-dione (29fb).



mp 155-158 °C; $[\alpha]_D^{25} + 275.8$ (*c* 0.7, CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29-7.14 (m, 6H), 7.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 18.0, 3.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.6 (C), 198.1 (C), 144.0 (C), 143.6 (C), 135.0 (C), 134.0 (C), 133.8 (C), 129.21 (CH), 129.16 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (C), 125.3 (CH), 124.0 (C), 121.3 (CH), 113.3 (C), 113.2 (C), 112.9 (CH), 42.6 (CH₂), 39.3 (CH), 21.64 (CH₃), 21.58 (CH₃); **MS(EI) *m/z* (%)**: 459 (M⁺, 10), 443 (100), 119 (59); **HRMS**: 459.0838 (M⁺), C₂₆H₂₂BrNO₂ required 459.0834.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} *t*_r = 21.4 min, (*R*)_{minor} *t*_r = 18.3 min; ee = 94%.

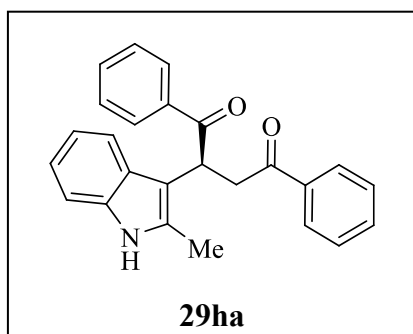
(S)-2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-1,4-diphenylbutane-1,4-dione (29ga).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 302.1$ (*c* 0.7, CHCl₃, 86% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (tt, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 18.3, 10.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 18.2, 3.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.1 (C), 198.7 (C), 137.2 (C), 136.53 (C), 136.49 (C), 133.1 (C), 132.7 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (C), 112.0 (CH), 119.5 (CH), 118.7 (CH), 111.5 (C), 109.5 (CH), 43.2 (CH₂), 39.4 (CH), 32.8 (CH₃); **MS(EI) *m/z* (%)**: 367 (M⁺, 20), 262 (53), 105 (100), 77 (24); **HRMS**: 367.1575 (M⁺), C₂₅H₂₁NO₂ required 367.1572.

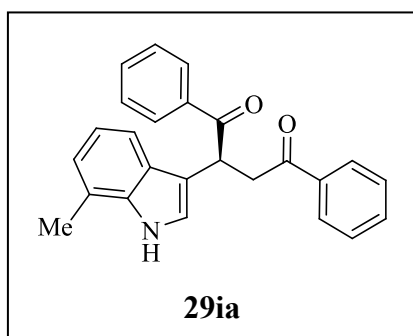
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} *t*_r = 43.5 min, (*R*)_{minor} *t*_r = 38.2 min.; ee = 86%.

(S)-2-(2-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-1,4-diphenylbutane-1,4-dione (29ha).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 281.3$ (*c* 0.6, CHCl₃, 69% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.97 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.54 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.13- 7.08 (m, 2H), 5.53 (dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 18.0, 4.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.9 (C), 198.9 (C), 136.8 (C), 136.7 (C), 135.2 (C), 133.1 (CH), 132.5 (CH), 132.0 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (C), 121.3 (CH), 119.8 (CH), 118.5 (CH), 110.3 (CH), 108.2 (C), 40.6 (CH₂), 40.1 (CH), 12.2 (CH₃); **MS(EI) *m/z* (%)**: 367 (M⁺, 40), 263 (19), 262 (95), 105 (100), 77 (18); **HRMS**: 367.1577 (M⁺), C₂₅H₂₁NO₂ requires 367.1572.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} *t*_r = 17.4 min, (*R*)_{minor} *t*_r = 13.6 min; ee = 69%.

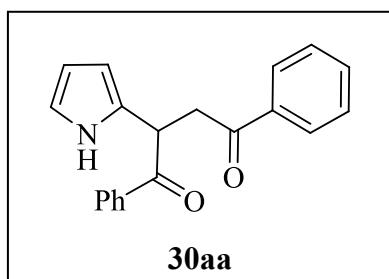
(S)-2-(7-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-1,4-diphenylbutane-1,4-dione (29ia).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 193.0$ (*c* 0.9, CHCl₃, 85% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (tt, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 18.3, 10.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 18.2, 3.5 Hz), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.1 (C), 198.7 (C), 136.5 (c), 136.0 (C), 133.2 (CH), 132.7 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 125.5 (C), 123.0 (CH), 122.5 (CH), 120.7 (C), 120.3 (CH), 116.3 (CH), 113.1 (C), 42.9 (CH₂), 39.7 (CH), 16.5 (CH₃); MS(EI) *m/z* (%): 367 (M⁺, 22), 262 (34), 105 (100), 77 (26); HRMS: 367.1577 (M⁺), C₂₅H₂₁NO₂ required 367.1572.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (*S*)_{major} *t*_r = 16.7 min, (*R*)_{minor} *t*_r = 23.4 min; ee = 85%.

5.1.4.2. Enantioselective alkylation of pyrroles with (*E*)-1,4-diarylbut-2-ene-1,4-diones

1,4-Diphenyl-2-(1*H*-pyrrol-2-yl)butane-1,4-dione (30aa).



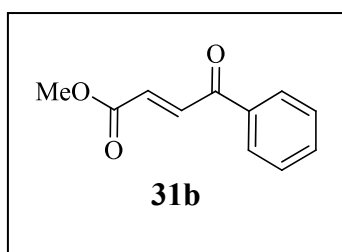
Hf(O^tBu)₄ (21 μL, 0.05 mmol) and ⁿPrOH (16 μL, 0.2 mmol) were successively added via microsyringe to a solution of **L2** (22 mg, 0.05 mmol) in dry dioxane (1 mL) under nitrogen at rt. After 1 h, a solution of pyrrole **4** (2.5 mmol) and endione **28a** (0.25 mmol) in dry dioxane (1 mL) was added and the mixture stirred at rt. After completion of the reaction (TLC), the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. Solvents were removed under reduced pressure and the F-C product **30aa** was isolated directly by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc (9:1)). mp 128-131 °C (CH₂Cl₂-hexane); $[\alpha]_D^{25} + 136.1$ (*c* 0.4, CHCl₃, 66% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (br s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 4H), 6.71-6.69 (m, 1H), 6.12-6.07 (m, 2H), 5.43 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 18.2, 9.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 18.2, 4.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.1 (C), 198.3 (C), 136.4 (C), 136.2 (C), 133.4 (CH), 133.2 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (C), 118.3 (CH), 108.8 (CH), 107.2 (CH), 43.3 (CH₂), 41.3 (CH); MS(EI) *m/z* (%): 303 (M⁺, 10), 198 (22), 105 (100), 77 (41); HRMS: 303.1283 (M⁺), C₂₀H₁₇NO₂ required 303.1259.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 14.8 min, (-)_{minor} t_r = 19.1 min; ee = 66%.

5.1.5. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH (*E*)-4-OXO-4-PHENYLBUT-2-ENOATES

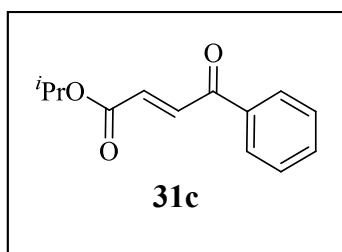
5.1.5.1. Synthesis and characterization of (*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoates

(*E*)-methyl 4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (**31b**).¹⁵⁷



(*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoic acid **34** (1.0 g, 5.6 mmol), and sulfuric acid (50 μ L, 0.84 mmol) were dissolved in 20 mL of MeOH. The mixture was stirred at room temperature until starting material was completely reacted (TLC). Then, the solvent was removed under reduced pressure and the concentrated chromatographed on silica gel eluting with hexane-EtOAc (97:3) to afford the (*E*)-methyl 4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (**31b**). Yield: 64%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.63 (tt, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 189.4 (C), 166.0 (C), 136.58 (CH), 136.56 (C), 133.9 (CH), 132.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 52.3 (CH₃).

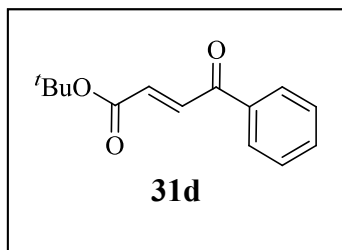
(*E*)-isopropyl 4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (**31c**).¹⁵⁷



(*E*)-ethyl 4-oxo-4-phenylbut-2-enoate **31a** (0.66 g, 3.0 mmol) was dissolved in 10 mL of toluene at 0 °C. After 5 minutes stirring, titanium isopropoxide (2.5 mL, 8.4 mmol) was added. The mixture was stirred at 0 °C until starting material was completely reacted (TLC). Then, 15 mL of HCl 1M was added to the mixture and the organic layer was extracted with diethyl ether (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The (*E*)-isopropyl 4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (**31c**) was isolated directly by flash chromatography eluting with hexane-EtOAc (97:3). Yield: 56%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.62 (tt, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.16 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 189.7 (C), 165.1

(C), 136.7 (C), 136.2 (CH), 133.8 (CH), 133.1 (CH), 128.8 (2xCH), 69.0 (CH), 21.8 (CH₃).

(*E*)-*tert*-butyl 4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (31d**).**¹⁵⁸



(*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoic acid **34** (2.0 g, 11.3 mmol), sulfuric acid (0.62 mL, 1.2 mmol), 2-methylpropan-2-ol (4.3 mL, 45 mmol) and MgSO₄ (5.42 g) were dissolved in 50 mL of CH₂Cl₂. The mixture was stirred at room temperature until completion (TLC). Then, 15 mL of saturated aqueous NaHCO₃ was added to the mixture reaction and the organic layer was extracted with diethyl ether (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the resulting mixture chromatographed on silica gel eluting with hexane-EtOAc (90:10) to afford the (*E*)-*tert*-butyl 4-oxo-4-phenylbut-2-enoate (**31d**). Yield: 42%; liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.61 (tt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 189.9 (C), 164.8 (C), 136.7 (C), 135.6 (CH), 134.6 (CH), 133.7 (CH), 128.8 (2xCH), 81.9 (C), 28.0 (CH₃).

5.1.5.2. Enantioselective alkylation of indoles with (*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoates

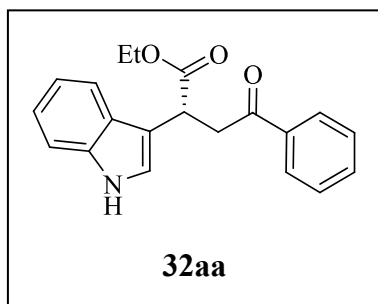
5.1.5.2.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

Zr(O^{*t*}Bu)₄ (10 μL, 0.025 mmol) was added via microsyringe to a solution of **L3** (11.1 mg, 0.025 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) under nitrogen at rt. After 1 h, a solution of indole **1** (0.15 mmol) and (*E*)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoate **31** (0.125 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1 mL) was added and the mixture stirred at rt. After completion of the reaction (TLC), the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. The solvents were removed under reduced pressure and the F-C products **32** were isolated directly by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc mixtures).

5.1.5.2.2. Characterization of the products

See Table 36 (page 163) for yields and enantiomeric excesses.

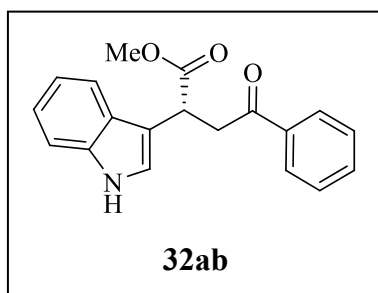
(R)-ethyl 2-(1H-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32aa).



Oil; $[\alpha]_D^{25} -74.8$ (*c* 1.1, CHCl₃) (79% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (br s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 4.52-4.03 (m, 3H), 3.39 (dd, *J* = 18.0, 3.9 Hz, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 198.3 (C), 173.9 (C), 136.5 (C), 136.3 (C), 133.2 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 126.2 (C), 122.3 (CH), 122.1 (CH), 119.8 (CH), 119.3 (CH), 113.1 (C), 111.3 (CH), 61.0 (CH₂), 41.8 (C H₂), 38.0 (CH), 14.1 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 321 (M⁺, 15), 276 (20), 275 (100), 247 (15), 170 (16), 143 (15), 142 (29), 105 (83), 77 (25); HRMS: 321.1370 (M⁺), C₂₀H₁₉NO₃ required 321.1365.

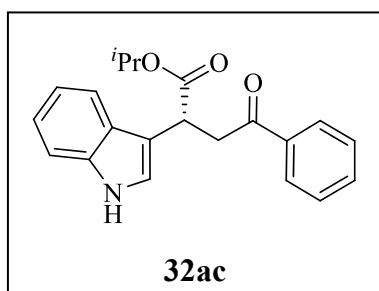
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 20% isopropanol-80% hexane, 0.7 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 20.9 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 25.4 min; ee = 79%.

(R)-methyl 2-(1H-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32ab).



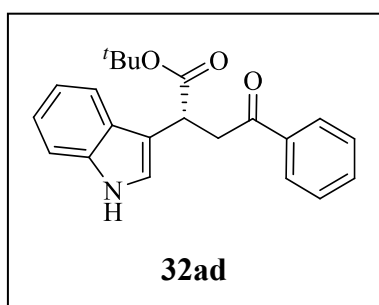
Oil; $[\alpha]_D^{25} -121.5$ (*c* 1.59, CHCl₃) (93% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (br s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.57 (tt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.5, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 18.2, 4.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 198.2 (C), 174.4 (C), 136.4 (C), 136.2 (C), 132.3 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 126.1 (C), 122.4 (CH), 122.3 (CH), 119.8 (CH), 119.1 (CH), 112.9 (C), 111.4 (CH), 52.3 (CH₃), 41.8 (CH₂), 37.8 (CH); MS (EI) *m/z* (%): 307 (M⁺, 20), 276 (21), 275 (100), 143 (15), 142 (32), 105 (53), 77 (23); HRMS: 307.1205 (M⁺), C₁₉H₁₇NO₃ required 307.1208.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 20.8 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 25.5 min; ee = 93%.

(R)-isopropyl 2-(1H-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32ac).

Oil; $[\alpha]_D^{25}$ -90.3 (c 1.52, CHCl_3) (88% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (br s, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.56 (tt, $J = 7.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$, 2H), 7.36 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.21 (td, $J = 7.4$, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (td, $J = 7.7$, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.05 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 10.5$, 3.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 18.0$, 10.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 18.0$, 3.9 Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 198.3 (C), 173.4 (C), 136.6 (C), 136.3 (C), 133.2 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 126.2 (C), 122.2 (CH), 122.1 (CH), 119.6 (CH), 119.3 (CH), 113.2 (C), 111.3 (CH), 68.4 (CH), 41.8 (CH_2), 38.4 (CH), 21.7 (CH_3), 21.5 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 335 (M^+ , 14), 276 (19), 275 (100), 105 (57), 77 (13); **HRMS**: 335.1505 (M^+), $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ required 335.1521.

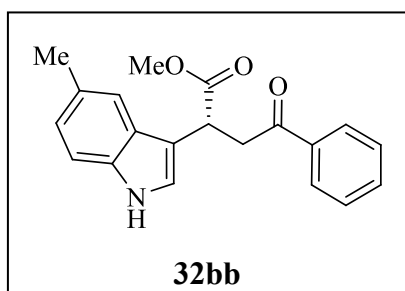
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 13.8$ min, (S)_{minor} $t_r = 15.4$ min; ee = 88%.

(R)-tert-butyl 2-(1H-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32ad).

Oil; $[\alpha]_D^{25}$ $+27.6$ (c 0.7, CHCl_3) (34% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (br s, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.55 (tt, $J = 7.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$, 2H), 7.37 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.21 (td, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (td, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 10.4$, 4.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 18.0$, 10.2 Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 17.9$, 4.1 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 198.4 (C), 173.0 (C), 136.7 (C), 136.3 (C), 133.1 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 126.3 (C), 122.2 (CH), 121.9 (CH), 119.6 (CH), 119.4 (CH), 113.7 (C), 111.3 (CH), 80.9 (C), 41.8 (CH_2), 39.1 (CH), 27.3 (CH_3); **MS (FAB) m/z (%)**: 349 (M^+ , 55), 338 (33), 294 (30), 275 (100); **HRMS**: 349.1682 (M^+), $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ required 349.1678.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_r = 17.3$ min, (S)_{minor} $t_r = 12.4$ min; ee = 34%.

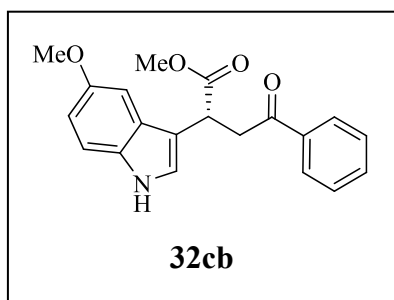
(R)-methyl 2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32bb).



Oil; $[\alpha]_D^{25}$ -151.2 (*c* 0.695, CHCl_3) (87% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (br s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.57 (tt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.4, 2H), 7.26 (d, J = 8.4, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 18.2, 10.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 18.2, 4.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 198.3 (C), 174.5 (C), 136.5 (C), 134.6 (C), 133.2 (CH), 129.2 (C), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 126.3 (C), 124.0 (CH), 122.3 (CH), 118.7 (CH), 112.5 (C), 111.0 (CH), 52.2 (CH₃), 42.0 (CH₂), 37.8 (CH), 21.5 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 321 (M^+ , 27), 289 (100), 156 (28), 105 (33), 77 (11); **HRMS**: 321.1355 (M^+), $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ required 321.1365.

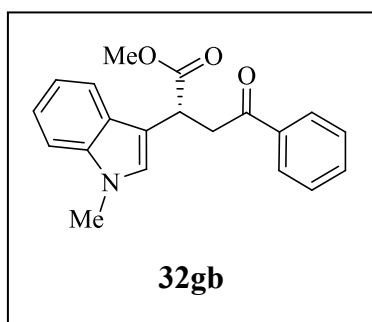
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 28.9 min, (*S*)_{minor} t_r = 22.4 min; ee = 87%.

(R)-methyl 2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32cb).



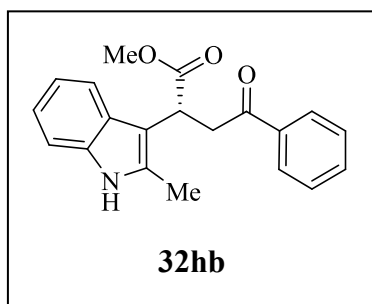
Oil; $[\alpha]_D^{25}$ -158.0 (*c* 1.46, CHCl_3) (95% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (br s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.57 (tt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.4, 2H), 7.25 (d, J = 8.7, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 18.0, 10.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (dd, J = 18.0, 3.9 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 198.3 (C), 174.4 (C), 154.2 (C), 136.4 (C), 133.3 (CH), 131.3 (C), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 126.5 (C), 122.9 (CH), 112.7 (CH), 112.6 (C), 112.1 (CH), 100.7 (CH), 55.9 (CH₃), 52.2 (CH₃), 41.8 (CH₂), 37.7 (CH); **MS (EI) *m/z* (%)**: 337 (M^+ , 15), 305 (49), 172 (40), 105 (100), 77 (35); **HRMS**: 337.1308 (M^+), $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ required 337.1314.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 26.2 min, (*S*)_{minor} t_r = 30.9 min; ee = 95%.

(R)-methyl 2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32gb).

Oil; $[\alpha]_D^{25}$ -40.7 (*c* 0.39, CHCl₃) (30% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.60 (dd, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 18.0, 10.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 18.0, 4.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 198.1 (C), 174.5 (C), 137.0 (C), 136.5 (C), 133.2 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.6 (CH), 126.6 (C), 121.9 (CH), 119.4 (CH), 119.2 (CH), 111.4 (C), 109.4 (CH), 52.2 (CH₃), 42.1 (CH₂), 37.7 (CH), 32.7 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 321 (M⁺, 34), 290 (20), 289 (100), 156 (21), 105 (47), 77 (18); HRMS: 321.1366 (M⁺), C₂₀H₁₉NO₃ required 321.1365.

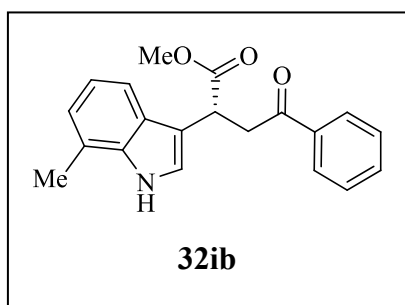
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 24.2 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 19.6 min; ee = 30%.

(R)-methyl 2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32hb).

Oil; $[\alpha]_D^{25}$ -128.9 (*c* 1.78, CHCl₃) (71% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.91 (br s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (tt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 4.59 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 18.0, 9.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 18.0, 4.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 198.4 (C), 174.2 (C), 136.6 (C), 135.2 (C), 133.2 (CH), 132.4 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.1 (C), 121.3 (CH), 119.7 (CH), 118.7 (CH), 110.4 (C), 108.4 (C), 52.2 (CH₃), 40.7 (CH₂), 37.2 (CH), 11.9 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 321 (M⁺, 90), 262 (29), 202 (46), 156 (49), 105 (100), 77 (30); HRMS: 321.1351 (M⁺), C₂₀H₁₉NO₃ required 321.1365.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 19.2 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 15.8 min; ee = 71%.

(R)-methyl 2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-4-oxo-4-phenylbutanoate (32ib).

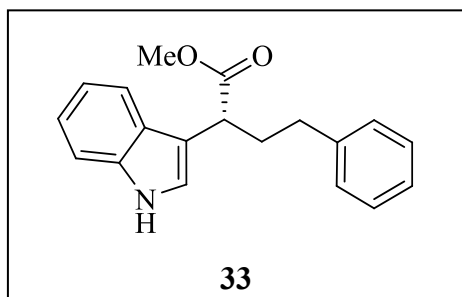


Oil; $[\alpha]_D^{25}$ -79.5 (*c* 0.96, CHCl₃) (65% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (br s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5, 2H), 7.18 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 18.3, 10.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 18.2, 4.1 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 198.2 (C), 174.4 (C), 136.5 (C), 135.8 (C), 133.2 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 125.7 (C), 122.9 (CH), 121.9 (CH), 120.6 (CH), 120.1 (CH), 116.8 (CH), 113.6 (C), 52.2 (CH₃), 41.9 (CH₂), 37.9 (CH), 16.5 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 321 (M⁺, 9), 289 (29), 156 (36), 105 (100), 77 (71); **HRMS**: 321.1368 (M⁺), C₂₀H₁₉NO₃ required 321.1365.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 15% isopropanol-85% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 14.6 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 16.5 min; ee = 65%.

5.1.5.2.3. Assignment of the absolute stereochemistry of compound 32ab

Friedel-Crafts product **32ab** was dissolved in a mixture of EtOH-THF (2:1) in a two neck flask. After that, Pd/C (10 %) (20 mol %) was added and stirred under hydrogen at atmospheric pressure. After completion of the reaction (TLC), the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. Solvents were removed under reduced pressure to give the compound (*R*)-methyl 2-(1H-indol-3-yl)-4-phenylbutanoate (**33**), which was obtained without need of further purification.



Oil; $[\alpha]_D^{25}$ - 28.9 (*c* 1.25, CHCl₃) (92% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (2H, m), 7.23-7.10 (m, 6H), 3.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (C), 141.5 (C), 136.2 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 126.5 (C), 125.9 (CH), 122.2 (CH), 122.1 (CH), 119.7 (CH), 119.3 (CH), 113.8 (C), 111.2 (CH), 51.9 (CH₃), 42.2 (CH), 34.2 (CH₂), 33.8 (CH₂); **HRMS (ES⁺) *m/z***: 316.1319 C₁₉H₁₉NO₂Na; required 316.1313

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 22.2 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 19.4 min; ee = 92%.

Compound **33** (24.9 mg, 0.085 mmol) was dissolved in 2 mL of THF at 0 °C under nitrogen. After 15 min of stirring LiAlH₄·THF (1 M in toluene) (127.5 μL, 0.1275

mmol) was added and the mixture stirred at rt until reaction completion (TLC). The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL) and the mixture extracted with diethyl ether, (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL) and dried over MgSO_4 . After filtration and removal of the solvent under reduced pressure, column chromatography eluting with hexane-EtOAc (80:20) mixtures, afforded 17.3 mg of compound **25** (78 % yield, 91% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 5.7$ (c 0.87, CHCl_3)).

5.2. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH CARBONYL COMPOUNDS (1,2 ADDITION)

5.2.1. F-C ALKYLATIONS WITH TRIFLUOROKETONES

5.2.1.1. Enantioselective alkylation of pyrroles with trifluoroketones

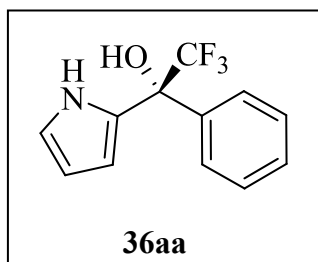
5.2.1.1.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

Ligand **L3** (22.2 mg, 0.05 mmol) was introduced in a round-bottom flask provided with a septum and the flask was purged with nitrogen. Benzene (2 mL) was added via syringe followed by $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (20 μL , 0.05 mmol) and the solution was stirred at rt for 1 h. After this time, ketone **35** (0.25 mmol) and pyrrole (**4**, 90 μL , 1.25 mmol) were added and the mixture stirred at rt until reaction completion (TLC). Then, the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. After removal of the solvent, the F-C product **36** was isolated by column chromatography eluting with hexane-EtOAc (97:3) mixtures.

5.2.1.1.2. Characterization of the products

See Tabla 38 (page 169) for yields and enantiomeric excesses.

(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-phenyl-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (**36aa**).



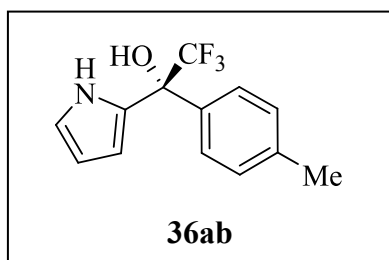
Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 18.8$ (c 0.62, CHCl_3) (90% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (br s, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.16 (td, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.41-6.38 (m, 1H), 6.22 (q, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.91 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 136.6 (C), 129.1 (CH), 128.4 (C), 128.2 (CH), 127.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.1$ Hz, CH), 124.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 284.0$ Hz,

Experimental Section

CF₃), 119.4 (CH), 109.1 (q, J_{C-F} = 1.9 Hz, CH), 108.6 (CH), 76.2 (q, J_{C-F} = 29.9 Hz, C); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77.36 (s, CF₃); MS (EI) m/z (%): 241 (M⁺, 17), 223 (31), 172 (50), 154 (100), 105 (25), 77 (15); HRMS: 241.0706 (M⁺), C₁₂H₁₀F₃NO required 241.0714.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} t_r = 8.4 min, (S)_{minor} t_r = 9.7 min; ee = 90%.

(R)-2,2,2-trifluoro-1-(1H-pyrrol-2-yl)-1-p-tolylethanol (36ab).

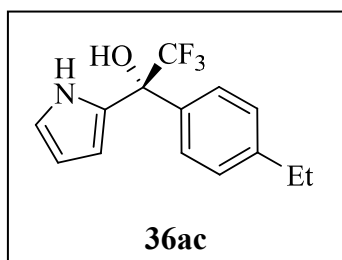


Oil; $[\alpha]_D^{25}$ + 14.9 (c 0.45, CHCl₃) (87% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (br s, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.76 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 6.21 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 139.0 (C), 133.7 (C), 128.9 (CH), 128.6 (C), 127.2 (q, J_{C-F} = 1.0 Hz, CH), 124.8 (q, J_{C-F} = 283.8 Hz,

CF₃), 119.0 (CH), 108.9 (q, J_{C-F} = 1.9 Hz, CH), 108.5 (CH), 76.1 (q, J_{C-F} = 29.8 Hz, C), 21.1 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77.46 (s, CF₃); MS (EI) m/z (%): 255 (M⁺, 21), 237 (44), 222 (45), 186 (64), 168 (100), 167 (18), 119 (46); HRMS: 255.0865 (M⁺), C₁₃H₁₂F₃NO required 255.0871.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} t_r = 8.3 min, (S)_{minor} t_r = 9.5 min; ee = 87%.

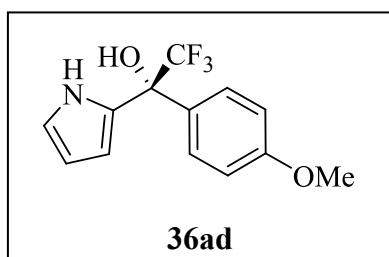
(R)-1-(4-ethylphenyl)-2,2,2-trifluoro-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (36ac).



Oil; $[\alpha]_D^{25}$ + 15.8 (c 0.58, CHCl₃) (87% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (br s, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.40-6.38 (m, 1H), 6.21 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.69 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 145.2 (C), 133.9 (C), 128.6 (C), 127.7 (CH), 127.3 (q, J_{C-F} = 1.0 Hz, CH), 124.9 (q, J_{C-F} =

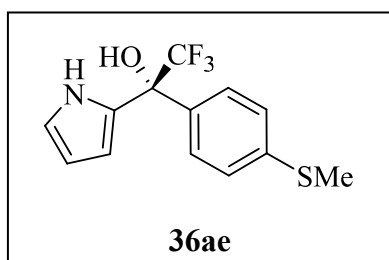
283.8 Hz, CF₃), 119.0 (CH), 108.9 (q, J_{C-F} = 1.9 Hz, CH), 108.5 (CH), 76.1 (q, J_{C-F} = 29.9 Hz, C), 28.4 (CH₂), 15.3 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77.39 (s, CF₃); MS (EI) m/z (%): 269 (M⁺, 36), 251 (26), 222 (100), 200 (96), 182 (23), 167 (15), 133 (40); HRMS: 269.1021 (M⁺), C₁₄H₁₄F₃NO required 269.1027.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} t_r = 7.3 min, (S)_{minor} t_r = 9.1 min; ee = 87%.

(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxyphenyl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (36ad).

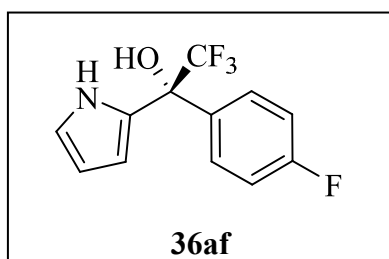
Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 15.9$ (c 0.42, CHCl_3) (86% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (br s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.76 (td, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 6.20 (dt, $J = 3.5, 2.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.05 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 160.0 (C), 128.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.1$ Hz, CH), 128.6 (C), 124.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 283.8$ Hz, CF_3), 119.0 (CH), 113.5 (CH), 108.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, CH), 108.5 (CH), 75.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 30.0$ Hz, C), 55.3 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -77.58 (s, CF_3); **MS (EI) m/z (%)**: 271 (M^+ , 5), 253 (55), 238 (24), 222 (20), 184 (100), 169 (28), 141 (21); **HRMS**: 271.0832 (M^+), $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ required 271.0820.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_{\text{r}} = 13.6$ min, (S)_{minor} $t_{\text{r}} = 18.9$ min; ee = 86%.

(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(methylthio)phenyl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (36ae).

Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 16.7$ (c 0.89, CHCl_3) (93% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (br s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.79 (td, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 6.20 (dt, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.49 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 140.0 (C), 133.1 (C), 128.3 (C), 127.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.0$ Hz, CH), 124.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 283.9$ Hz, CF_3), 125.7 (CH), 119.2 (CH), 109.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, CH), 108.6 (CH), 76.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 30.0$ Hz, C), 15.3 (CH_3); **NMR ^{19}F** (282 MHz, CDCl_3) δ -77.47 (s, CF_3); **MS (EI) m/z (%)**: 287 (M^+ , 12), 222 (100), 218 (25), 172 (15), 151 (25), 94 (15); **HRMS**: 287.0585 (M^+), $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS}$ required 287.0592.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} $t_{\text{r}} = 13.1$ min, (S)_{minor} $t_{\text{r}} = 19.8$ min; ee = 93%.

(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (36af).

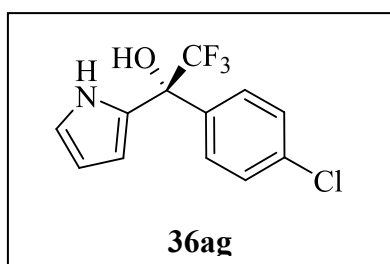
Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 23.1$ (c 0.41, CHCl_3) (85% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (br s, 1H), 7.52 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.80-6.79 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.21 (q, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.07 (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 163.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.1$ Hz, CF), 132.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz, C), 129.5 (dq, $J_{\text{C-F}} = 8.4, 1.2$ Hz, CH), 128.2 (C), 124.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 283.9$ Hz, CF_3), 119.4 (CH), 115.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz, CH), 109.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, CH), 108.6 (CH), 75.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 30.0$ Hz, C); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -77.56 (s, CF_3), -

Experimental Section

113.26 (s, CF); **MS (EI) m/z (%)**: 259 (M^+ , 10), 241 (36), 190 (27), 172 (100); **HRMS**: 259.0612 (M^+), $C_{12}H_9F_4NO$ required 259.0620.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} t_r = 8.4 min, (S)_{minor} t_r = 9.8 min; ee = 93%.

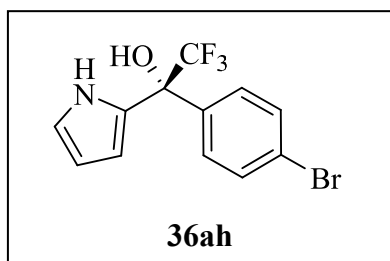
(R)-1-(4-chlorophenyl)-2,2,2-trifluoro-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (**36ag**).



Oil; $[\alpha]_D^{25}$ + 20.0 (c 0.46, $CHCl_3$) (88% ee); **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.21 (br s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.79 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 6.21 (dt, J = 3.5, 2.8 Hz, 1H), 3.05 (br s, 1H); **^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)** δ 135.2 (C), 135.1 (C), 128.9 (q, J_{C-F} = 1.1 Hz, CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 124.6 (q, J_{C-F} = 283.9 Hz, CF_3), 119.5 (CH), 109.3 (q, J_{C-F} = 1.9 Hz, CH), 108.6 (CH), 75.9 (q, J_{C-F} = 30.0 Hz, C); **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$)** δ -77.46 (s, CF_3); **MS (EI) m/z (%)**: 275 (M^+ , 3), 222 (100), 206 (52), 188 (27), 139 (47); **HRMS**: 275.0323 (M^+), $C_{12}H_9ClF_3NO$ required 275.0325.

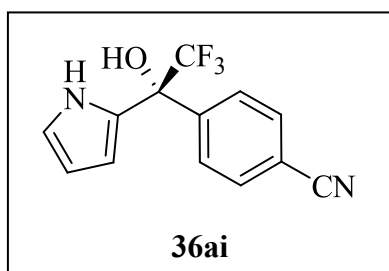
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} t_r = 8.8 min, (S)_{minor} t_r = 10.3 min; ee = 88%.

(R)-1-(4-bromophenyl)-2,2,2-trifluoro-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (**36ah**).



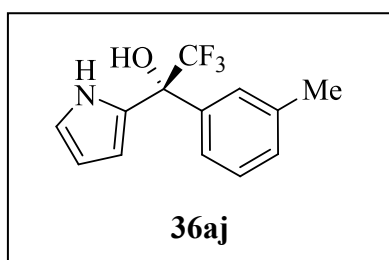
Oil; $[\alpha]_D^{25}$ + 19.4 (c 0.50, $CHCl_3$) (97% ee); **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.20 (br s, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (td, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 6.22 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 2.95 (br s, 1H); **^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)** δ 135.7 (C), 131.3 (CH), 129.2 (q, J_{C-F} = 1.0 Hz, CH), 127.8 (C), 124.5 (q, J_{C-F} = 283.9 Hz, CF_3), 123.5 (C), 119.5 (CH), 109.3 (q, J_{C-F} = 1.8 Hz, CH), 108.6 (CH), 75.9 (q, J_{C-F} = 30.0 Hz, C); **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$)** δ -77.48 (s, CF_3); **MS (EI) m/z (%)**: 321 (3), 319 (M^+ , 3), 222 (100), 172 (18); **HRMS**: 321.9812 (M^+), $C_{12}H_9BrF_3NO$ required 318.9820.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (R)_{major} t_r = 8.8 min, (S)_{minor} t_r = 10.3 min; ee = 97%.

(R)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethyl)benzotrile (36ai).

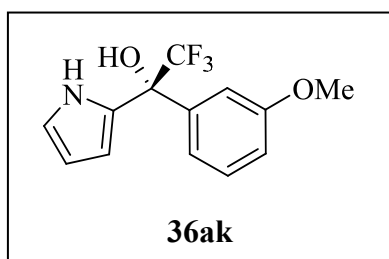
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 27.0$ (*c* 0.47, CHCl₃) (94% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (br s, 1H), 7.70-7.64 (m, 4H), 6.82 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.38-6.36 (m, 1H), 6.21 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.32 (br s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 141.8 (C), 131.9 (CH), 128.3 (q, *J* = 1.0 Hz, CH), 127.2 (C), 124.3 (q, *J* = 283.2 Hz, CF₃), 119.8 (CH), 118.2 (C), 112.9 (C), 109.5 (q, *J* = 1.9 Hz, CH), 108.8 (CH), 76.0 (q, *J* = 30.2 Hz, C); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77.21 (s, CF₃); MS (EI) *m/z* (%): 266 (M⁺, 37), 248 (15), 197 (100), 179 (82), 130 (65), 102 (21); HRMS: 266.0663 (M⁺), C₁₃H₉F₃N₂O required 266.0667.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 20.7 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 25.5 min; ee = 94%.

(R)-2,2,2-trifluoro-1-(1H-pyrrol-2-yl)-1-*m*-tolylethanol (36aj).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 14.8$ (*c* 0.41, CHCl₃) (85% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (br s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.77 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 6.21 (dt, *J* = 3.6, 2.7 Hz, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C), 136.5 (C), 129.8 (CH), 128.5 (C), 128.1 (CH), 127.8 (q, *J*_{C-F} = 1.0 Hz, CH), 124.8 (q, *J*_{C-F} = 283.9 Hz, CF₃), 124.4 (q, *J*_{C-F} = 1.2 Hz, CH), 119.1 (CH), 109.5 (q, *J*_{C-F} = 1.8 Hz, CH), 108.5 (CH), 76.1 (q, *J*_{C-F} = 29.7 Hz, C), 21.5 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77.24 (s, CF₃); MS (EI) *m/z* (%): 255 (M⁺, 26), 237 (43), 222 (41), 186 (59), 168 (100), 119 (25), 94 (25); HRMS: 255.0879 (M⁺), C₁₃H₁₂F₃NO required 255.0871.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 7.7 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 8.6 min; ee = 85%.

(R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-methoxyphenyl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (36ak).

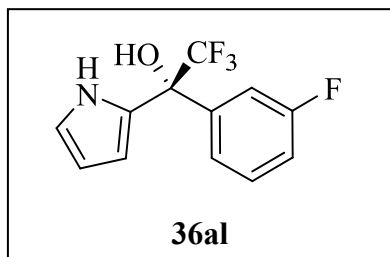
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 12.0$ (*c* 0.42, CHCl₃) (86% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (br s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.1, 2.6, 0.8 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 6.20 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (br s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 159.4 (C), 138.1 (C), 129.2 (CH), 128.3 (C), 124.8 (q, *J*_{C-F} = 283.9 Hz, CF₃), 119.6 (q, *J*_{C-F} = 1.4 Hz, CH), 119.1 (CH), 114.4 (CH), 113.2 (q, *J*_{C-F} = 1.2 Hz, CH), 109.0 (q, *J*_{C-F} = 1.8 Hz, CH), 108.6 (CH), 76.1 (q, *J*_{C-F} = 29.9 Hz,

Experimental Section

C), 55.3 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77.2 (s, CF₃); MS (EI) *m/z* (%): 271 (M⁺, 23), 253 (75), 238 (31), 222 (30), 210 (40), 202 (46), 184 (100), 141 (49), 135 (23), 94 (35); HRMS: 271.0823 (M⁺), C₁₃H₁₂F₃NO₂ required 271.0820.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 11.4 min, (*S*)_{minor} t_r = 16.8 min; ee = 86%.

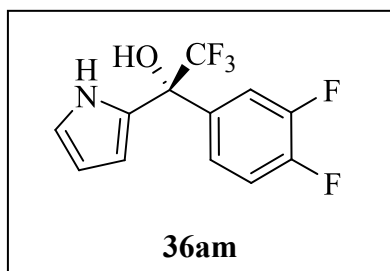
(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorophenyl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (36al).



Oil; [α]_D²⁵ + 16.7 (*c* 0.50, CHCl₃) (80% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (br s, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.80 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 6.22 (dt, *J* = 3.4, 2.8 Hz, 1H), 3.03 (br s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 162.5 (d, *J*_{C-F} = 244.6 Hz, CF), 139.1 (d, *J*_{C-F} = 7.2 Hz, C), 129.7 (d, *J*_{C-F} = 8.0 Hz, CH), 127.8 (C), 124.6 (q, *J*_{C-F} = 284.0 Hz, CF₃), 123.1-122.7 (m, CH), 119.5 (CH), 116.1 (d, *J*_{C-F} = 20.9 Hz, CH), 114.8 (dq, *J*_{C-F} = 23.7, 1.1 Hz, CH), 109.3 (q, *J*_{C-F} = 1.8 Hz, CH), 108.7 (CH), 75.9 (qd, *J*_{C-F} = 30.1, 2.0 Hz, C); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77.56 (s, CF₃), -113.26 (s, CF); MS (EI) *m/z* (%): 259 (M⁺, 29), 241 (28), 190 (66), 172 (100), 123 (47), 95 (17); HRMS: 259.0625 (M⁺), C₁₂H₉F₄NO required 259.0620.

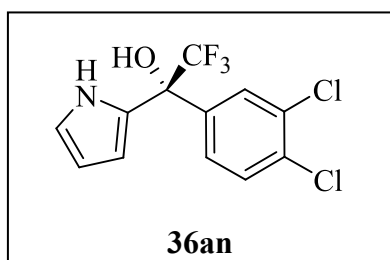
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 8.9 min, (*S*)_{minor} t_r = 9.9 min; ee = 80%.

(*R*)-1-(3,4-difluorophenyl)-2,2,2-trifluoro-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (36am)



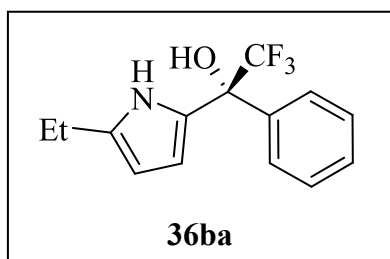
Oil; [α]_D²⁵ + 18.4 (*c* 0.50, CHCl₃) (64% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (br s, 1H), 7.42 (dt, *J* = 10.9, 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.18 (dt, *J* = 17.5, 8.1 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 6.22 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.12 (br s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 150.7 (dd, *J*_{C-F} = 251.3, 14.6 Hz, CF), 150.0 (dd, *J*_{C-F} = 248.7, 14.5 Hz, CF), 133.7 (dd, *J*_{C-F} = 5.0, 4.1 Hz, C), 127.5 (C), 124.5 (q, *J*_{C-F} = 283.9 Hz, CF₃), 124.0-123.8 (m, CH), 119.6 (CH), 117.3-116.8 (m, 2 CH), 109.4 (q, *J*_{C-F} = 2.0 Hz, CH), 108.7 (CH), 75.6 (qd, *J*_{C-F} = 30.3, 1.1 Hz, C); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77.58 (s, CF₃), -137.32 (d, *J* = 21.2 Hz, CF), -137.46 (d, *J* = 21.4 Hz, CF); MS (EI) *m/z* (%): 277 (M⁺, 23), 259 (31), 208 (56), 190 (100), 141 (50). HRMS: 277.0520 (M⁺), C₁₂H₈F₅NO required 277.0526.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} t_r = 9.0 min, (*S*)_{minor} t_r = 10.2 min; ee = 64%.

(R)-1-(3,4-dichlorophenyl)-2,2,2-trifluoro-1-(1H-pyrrol-2-yl)ethanol (36an).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 16.8$ (*c* 0.60, CHCl₃) (68% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (br s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (ddq, *J* = 8.6, 2.1, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 6.22 (dt, *J* = 3.6, 2.7 Hz, 1H), 3.10 (br s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 136.8 (C), 133.5 (C), 132.6 (C), 130.1 (CH), 129.6 (q, *J*_{C-F} = 1.0 Hz, CH), 127.3 (C), 126.9 (q, *J*_{C-F} = 1.1 Hz, CH), 124.4 (q, *J*_{C-F} = 284.1 Hz, CF₃), 119.8 (CH), 109.5 (q, *J*_{C-F} = 1.8 Hz, CH), 108.8 (CH), 75.6 (q, *J*_{C-F} = 30.3 Hz, C); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77.42 (s, CF₃); MS (EI) *m/z* (%): 309 (M⁺, 7), 258 (33), 256 (100), 239 (26), 222 (30), 172 (27), 94 (21); HRMS: 308.9930 (M⁺), C₁₂H₈Cl₂F₃NO required 308.9935.

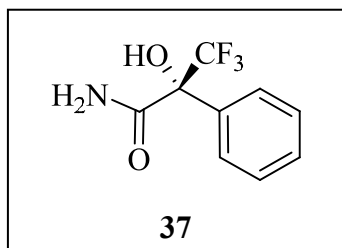
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 9.1 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 10.6 min; ee = 68%.

(R)-1-(5-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol (36ba).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 1.3$ (*c* 0.47, CHCl₃) (22% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (br s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 6.27-6.25 (m, 1H), 5.90 (dd, *J* = 3.6, 2.7 Hz, 1H), 2.93 (br s, 1H), 2.57 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (C), 135.9 (C), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (q, *J*_{C-F} = 1.1 Hz, CH), 126.6 (C), 124.8 (q, *J*_{C-F} = 283.9 Hz, CF₃), 109.4 (q, *J*_{C-F} = 1.9 Hz, CH), 104.5 (CH), 76.2 (q, *J*_{C-F} = 29.7 Hz, C), 20.7(CH₂), 13.3 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77.28 (s, CF₃); MS (EI) *m/z* (%): 241 (M⁺, 17), 269 (28), 251 (37), 236 (18), 232 (17), 231 (100), 200 (88), 182 (47), 167 (18), 105 (45), 77 (16); HRMS: 269.1023 (M⁺), C₁₄H₁₄F₃NO required 269.1027.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} *t*_r = 5.4 min, (*S*)_{minor} *t*_r = 6.1 min; ee = 22%.

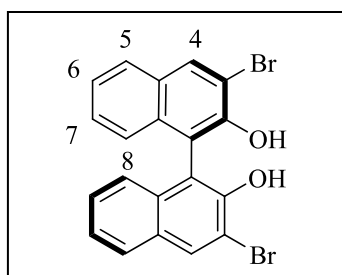
5.2.1.1.3. Assignment of the absolute stereochemistry of compound 36aa.
Synthesis of (R) 2-phenyl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-propanamide (37)



To a solution of compound **33a** (50.3 mg, 0.21 mmol) in acetonitrile (2 mL) was added a solution of NaIO₄ (270 mg, 1.3 mmol) in water (4 mL). After 10 min, RuCl₃·xH₂O (3.5 mg, 0.013 mmol) was added and the mixture stirred at rt for 1 h. The mixture was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic layers were treated with active charcoal for 1 h, filtered and extracted with 2 M aqueous NaOH (4 × 7 mL). The aqueous layer was acidified to pH~1 with conc. HCl and extracted with CH₂Cl₂ (4 × 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography eluting with hexane-EtOAc (8:2 to 5:5) afforded 8.5 mg (18%) of compound **37**: mp 79-83 °C (hexane-CHCl₃); [α]_D²⁵ + 40.3 (*c* 0.27, MeOH, 90% ee), lit.¹³⁹ [α]_D²⁵ + 45 (*c* 1.9, MeOH); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 6.13 (br s, 1H), 6.04 (br s, 1H), 4.76 (br s, 1H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70-7.67 (m, 2H), 7.64 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.42-7.40 (m, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 169.2 (C), 134.0 (C), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 126.2 (q, *J*_{C-F} = 1.6 Hz, CH), 123.6 (q, *J*_{C-F} = 284.2 Hz, CF₃), 78.0 (q, *J*_{C-F} = 29.0 Hz, C); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.5 (C), 135.1 (C), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 126.3 (CH), 124.2 (q, *J*_{C-F} = 285.1 Hz, CF₃), 77.5 (q, *J*_{C-F} = 26.4 Hz, C); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -74.87 (s, CF₃); MS (EI) *m/z* (%): 219 (M⁺, 2), 176 (69), 175 (28), 156 (24), 107 (34), 105 (100), 77 (31); HRMS: 219.0507 (M⁺), C₉H₈F₃NO₂ requires 219.0507.

5.2.1.1.4. Characterization of the chiral zirconium catalyst

(R)-3,3'-dibromo-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (L3).



¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.85 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 6.91 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H, OH).

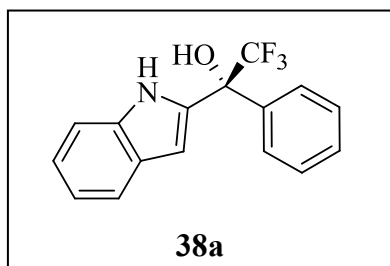
[Zr(O^{*t*}Bu)₂((R)-3,3'-Br₂-BINOL)]₂.

Zr(O^{*t*}Bu)₄ (10 μL, 0.025 mmol) was added via syringe to a solution of ligand **L3** (11.1 mg, 0.025 mmol) in C₆D₆ (0.5 mL) under nitrogen atmosphere at rt. ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz,

1H), 6.93 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 1.08 (s, 9H, ^tBu), 0.95 (s, 9H, ^tBuO).

5.2.1.2. Enantioselective alkylation of 4,7-dihydroindole with trifluorometilketones

(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(1H-indol-2-yl)-1-phenylethanol (**38a**).



Ligand **L3** (22.2 mg, 0.05 mmol) was introduced in a round-bottom flask provided with a septum and the flask was purged with nitrogen. Benzene (2 mL) was added via syringe followed by $Zr(O^tBu)_4$ (20 μ L, 0.05 mmol) and the solution was stirred at rt for 1 h. After this time, ketone **33a** (0.25 mmol) and 4,7-dihydroindole **7** (0.3 mmol) in dichloromethane (0.8 mL) was added and the stirring was continued until completion of the reaction (TLC). Afterwards *p*-benzoquinone (80 mg, 0.75 mmol) was added. After 2 h, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (30 mL), washed with 0.5 M aqueous sodium thiosulfate (25 mL), 2M aqueous NaOH (2 x 20 mL) and brine, and dried over $MgSO_4$. After removal of the solvents under reduced pressure, product **38a** was obtained by column chromatography eluting with hexane: CH_2Cl_2 (7:3). Oil; $[\alpha]_D^{25} + 32.4$ (c 0.51, $CHCl_3$) (72% ee); ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (br s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 3.12 (br s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 136.1 (C), 135.9 (C), 134.5 (C), 129.3 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (C), 127.3 (q, $J_{C-F} = 1.0$ Hz, CH), 124.7 (q, $J_{C-F} = 283.9$ Hz, CF_3), 123.2 (CH), 121.2 (CH), 111.1 (CH), 103.2 (q, $J_{C-F} = 1.9$ Hz, CH), 76.7 (q, $J_{C-F} = 30.1$ Hz, C); ¹⁹F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -77.04 (s, CF_3); MS (EI) m/z (%): 291 (M^+ , 100), 273 (36), 253 (31), 222 (60), 204 (34), 105 (27); HRMS: 291.0871 (M^+), $C_{16}H_{12}F_3NO$ required 291.0871.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 5% isopropanol-95% hexane, 1.0 mL/min); (*R*)_{major} $t_r = 11.9$ min, (*S*)_{minor} $t_r = 19.0$ min; ee = 72%.

5.2.2. FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATIONS WITH α -KETOESTERS

5.2.2.1. Enantioselective alkylation of pyrroles with α -ketoesters

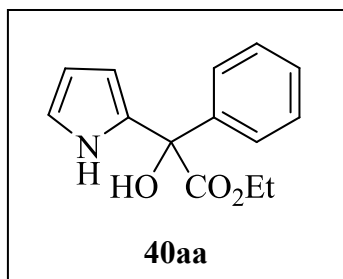
5.2.2.1.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

Ligand **L6** (11.1 mg, 0.025 mmol) was introduced in a round-bottom flask provided with a septum and the flask was purged with nitrogen. Toluene (1 mL) was added via syringe followed by $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (10 μL , 0.025 mmol) and the solution was stirred at rt for 1 h. After this time, α -ketoester **39** (0.125 mmol) and pyrrole **4** (45 μL , 0.625 mmol) were added and the mixture stirred at rt until reaction completion (TLC). Then, the mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with diethyl ether. After removal of the solvent, the F-C product **40** was isolated by column chromatography eluting with hexane-EtOAc (95:5) mixtures.

5.2.2.1.2. Characterization of the products

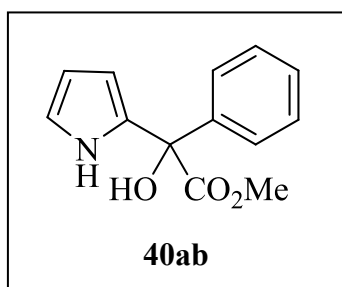
See Table 42 (page 179) and Table 43 (page 180) for yields and enantiomeric excesses.

Ethyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (**40aa**).



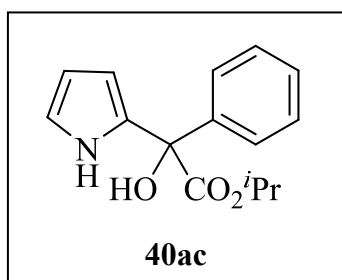
Oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +59.8$ (*c* 1.00, CHCl_3) (98% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (br s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 6.77 (m, 1H), 6.31-6.30 (m, 1H), 6.21 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.40-4.21 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 173.3 (C), 141.2 (C), 130.4 (C), 128.21 (CH), 128.17 (CH), 126.6 (CH), 117.8 (CH), 108.6 (CH), 107.6 (CH), 77.0 (C), 63.4 (CH_2), 14.0 (CH_3); **MS (EI) *m/z* (%)**: 245 (M^+ , 4), 198 (33), 172 (100), 154 (85), 105 (84), 94 (43), 77 (46); **HRMS**: 245.1052 (M^+), $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ required 245.1052.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_{r} = 10.0 min, (-)_{minor} t_{r} = 8.8 min; ee = 98%.

Methyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40ab).

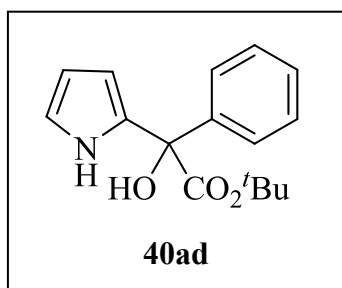
Oil; $[\alpha]_D^{25} +10.5$ (*c* 0.55, CHCl_3) (97% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (br s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 3H), 6.79 (td, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 6.22 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.85 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 173.9 (C), 141.0 (C), 130.2 (C), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 117.9 (CH), 108.5 (CH), 107.7 (CH), 77.2 (C), 53.8 (CH_3); **MS (EI) *m/z*** (%): 231 (M^+ , 9), 184 (17), 172 (100), 171 (18), 105 (67), 94 (34), 77 (34); **HRMS**: 231.0895 (M^+), $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ required 231.0895.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 12.4 min, (-)_{minor} t_r = 11.0 min; ee = 97%.

Isopropyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40ac).

Oil; $[\alpha]_D^{25} +55.8$ (*c* 0.74, CHCl_3) (98% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (br s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 3H), 6.77 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.33-6.31 (m, 1H), 6.21 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.14 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.8 (C), 141.4 (C), 130.5 (C), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 126.5 (CH), 117.7 (CH), 108.4 (CH), 107.5 (CH), 76.9 (C), 71.3 (CH), 21.5 (CH_3), 21.4 (CH_3); **MS (EI) *m/z*** (%): 259 (M^+ , 5), 172 (100), 105 (74), 94 (37), 77 (40). **HRMS**: 259.1204 (M^+), $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ required 259.1208.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 8.7 min, (-)_{minor} t_r = 7.5 min; ee = 98%.

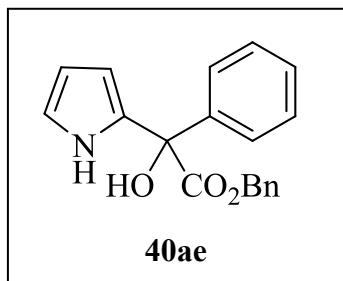
***Tert*-butyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40ad).**

Oil; $[\alpha]_D^{25} +62.6$ (*c* 0.350, CHCl_3) (90% ee); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (br s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 6.77 (td, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.34-6.32 (m, 1H), 6.22 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 1.46 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.2 (C), 141.8 (C), 130.7 (C), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.5 (CH), 117.5 (CH), 108.4 (CH), 107.3 (CH), 84.1 (C), 77.0 (C), 27.7 (CH_3); **MS (EI) *m/z*** (%): 273 (M^+ , 12), 173 (12), 172 (100), 105 (15); **HRMS**: 273.1361 (M^+), $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ required 273.1365.

Experimental Section

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 7.0 min, (-)_{minor} t_r = 6.2 min; ee = 90%.

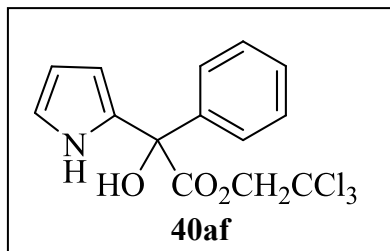
Benzyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40ae).



Oil; $[\alpha]_D^{25}$ +50.6 (*c* 0.77, CHCl₃) (97% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.53 (br s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 6H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.26-6.23 (m, 1H), 6.18 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 173.2 (C), 141.0 (C), 134.7 (C), 130.2 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 126.6 (CH), 117.9 (CH), 108.5 (CH), 107.8 (CH), 77.2 (C), 68.5 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 307 (M⁺, 10), 172 (100); **HRMS**: 307.1200 (M⁺), C₁₉H₁₇NO₃ required 307.1208.

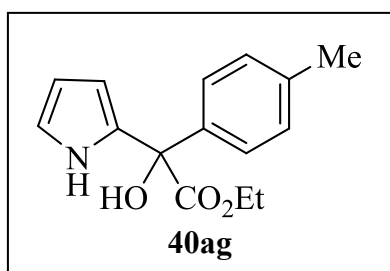
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 15.8 min, (-)_{minor} t_r = 13.2 min; ee = 97%.

2,2,2-Trichloroethyl 2-hydroxy-2-phenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40af).



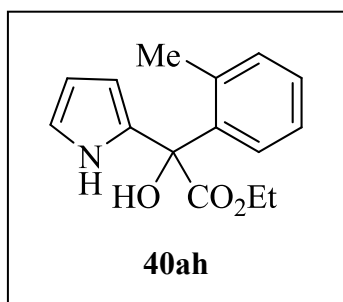
Oil; $[\alpha]_D^{25}$ +48.8 (*c* 1.39, CHCl₃) (97% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.58 (br s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 6.79 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.45 (ddd, *J* = 3.6, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.23 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 171.8 (C), 140.1 (C), 129.4 (C), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 118.3 (CH), 108.6 (CH), 108.2 (CH), 93.8 (C), 77.4 (C), 75.5 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 347 (M⁺, 1), 198 (63), 172 (59), 154 (100), 127 (21), 105 (29), 77 (22). **HRMS**: 346.9881 (M⁺), C₁₄H₁₂NO₃Cl₃ required 346.9883.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 13.0 min, (-)_{minor} t_r = 11.0 min; ee = 97%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)-2-*p*-tolylacetate (40ag).

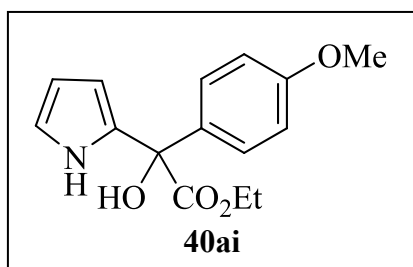
Oil; $[\alpha]_D^{25} +51.7$ (*c* 0.67, CHCl₃) (97% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (br s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.77 (td, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.29 (ddd, *J* = 3.3, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 6.21 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.41-4.21 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C), 138.4 (C), 138.0 (C), 130.6 (C), 128.9 (CH), 126.5 (CH), 117.7 (CH), 108.4 (CH), 107.5 (CH), 76.9 (C), 63.1 (CH₂), 21.2 (CH₃), 14.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 259 (M⁺, 4), 186 (100), 168 (28), 119 (70), 94 (55), 91 (35); **HRMS**: 259.1221 (M⁺), C₁₅H₁₇NO₃ required 259.1208.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} *t_r* = 18.2 min, (-)_{minor} *t_r* = 19.6 min; ee = 97%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)-2-*o*-tolylacetate (40ah).

Oil; $[\alpha]_D^{25} +11.5$ (*c* 0.23, CHCl₃) (65% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (br s, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (td, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.25-6.22 (m, 2H), 4.46-4.24 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (C), 139.4 (C), 137.1 (C), 131.6 (CH), 130.3 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 125.6 (CH), 117.7 (CH), 108.8 (CH), 107.5 (CH), 78.1 (C), 63.1 (CH₂), 29.7 (CH₃), 14.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 259 (M⁺, 10), 186 (100), 168 (34), 119 (67), 94 (45), 91 (30); **HRMS**: 259.1216 (M⁺), C₁₅H₁₇NO₃ required 259.1208.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} *t_r* = 12.5 min, (-)_{minor} *t_r* = 9.4 min; ee = 65%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40ai).

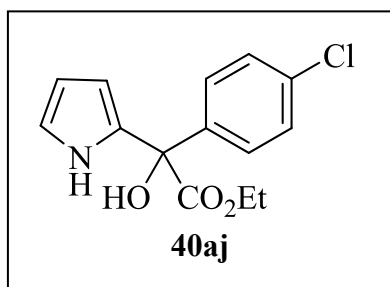
Oil; $[\alpha]_D^{25} +55.6$ (*c* 0.47, CHCl₃) (98% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (br s, 1H), 7.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.77 (td, *J* = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.29 (ddd, *J* = 3.6, 2.7, 1.8 Hz, 1H), 6.21 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.40-4.21 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (C), 159.4 (C), 133.5 (C), 130.7 (C),

Experimental Section

127.9 (CH), 117.7 (CH), 113.5 (CH), 108.4 (CH), 107.4 (CH), 76.7 (C), 63.1 (CH₂), 55.3 (CH₃), 14.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 275 (M⁺,1), 228 (17), 202 (18), 184 (62), 135 (100), 94 (14); **HRMS**: 275.1149 (M⁺), C₁₅H₁₇NO₄ required 275.1158.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 12.3 min, (-)_{minor} t_r = 13.8 min; ee = 98%.

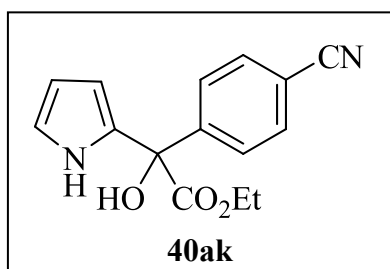
Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40aj).



Oil; [α]_D²⁵ +67.6 (*c* 0.70, CHCl₃) (96% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.56 (br s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.7, 2H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.78 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.30-6.27 (m, 1H), 6.21 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.41-4.21 (m, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.9 (C), 140.0 (C), 134.2 (C), 130.0 (C), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 118.0 (CH), 108.6 (CH), 107.6 (CH), 76.5 (C), 63.3 (CH₂), 14.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 279 (M⁺,9), 226 (16), 208 (34), 206 (100), 190 (48), 188 (24), 139 (28), 99 (19), 97 (20), 85 (35), 83 (19), 71 (42), 69 (26), 57 (56), 55 (24); **HRMS**: 279.0664 (M⁺), C₁₄H₁₄NO₃Cl required 279.0662.

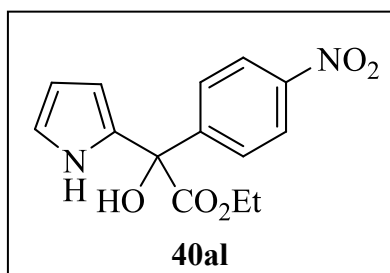
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 16.5 min, (-)_{minor} t_r = 17.8 min; ee = 96%.

Ethyl 2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40ak).



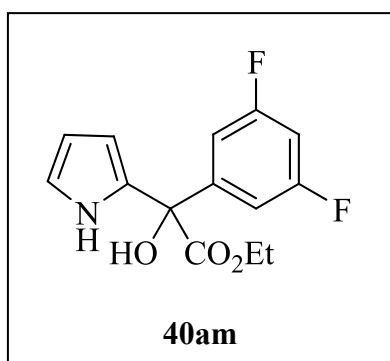
Oil; [α]_D²⁵ +56.6 (*c* 0.78, CHCl₃) (81% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.59 (br s, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 6.79 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.30 (ddd, *J* = 3.6, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.21 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.42-4.21 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.1 (C), 146.0 (C), 131.9 (CH), 129.3 (C), 127.5 (CH), 118.6 (C), 118.4 (CH), 112.0 (C), 108.7 (CH), 107.7 (CH), 76.6 (C), 63.6 (CH₂), 13.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 270 (M⁺,16), 197 (100), 130 (23). **HRMS**: 270.1006 (M⁺), C₁₅H₁₄N₂O₃ required 270.1004.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 16.5 min, (-)_{minor} t_r = 15.3 min; ee = 81%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40al).

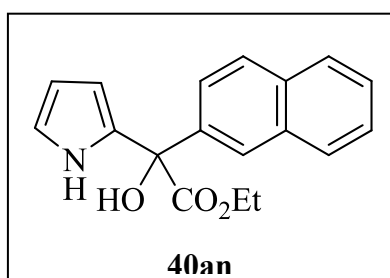
Oil; $[\alpha]_D^{25} +39.3$ (*c* 1.27, CHCl₃) (60% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.60 (br s, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.80 (td, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.33-6.30 (m, 1H), 6.23 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.43-4.22 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.0 (C), 147.8 (C), 147.6 (C), 129.3 (C), 127.8 (CH), 123.3 (CH), 118.5 (CH), 108.8 (CH), 107.8 (CH), 76.5 (C), 63.7 (CH₂), 13.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 290 (M⁺,5), 217 (100), 150 (58), 104 (27), 94 (26). **HRMS**: 290.0902 (M⁺), C₁₄H₁₄N₂O₅ required 290.0903.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} *t_r* = 17.2 min, (-)_{minor} *t_r* = 15.7 min; ee = 60%.

Ethyl 2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40am).

Oil; $[\alpha]_D^{25} +57.6$ (*c* 1.02, CHCl₃) (77% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.58 (br s, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.78 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (tt, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.32-6.29 (m, 1H), 6.21 (q, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.43-4.23 (m, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.2 (C), 162.8 (d, *J*_{C-F} = 246.9 Hz, CF), 162.6 (d, *J*_{C-F} = 246.8 Hz, CF), 145.1 (t, *J*_{C-F} = 8.6 Hz, C), 129.4 (C), 118.3 (CH), 110.1-109.8 (m, 2CH), 108.7 (CH), 107.7 (CH), 103.6 (t, *J*_{C-F} = 25.2 Hz, CH), 76.29 (t, *J*_{C-F} = 2.2 Hz, C), 63.6 (CH₂), 13.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 281 (M⁺,10), 208 (100), 141 (58), 113 (16); **HRMS**: 281.0862 (M⁺), C₁₄H₁₃N₁O₃F₂ required 281.0864.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} *t_r* = 10.3 min, (-)_{minor} *t_r* = 11.2 min; ee = 77%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(naphthalen-2-yl)-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40an).

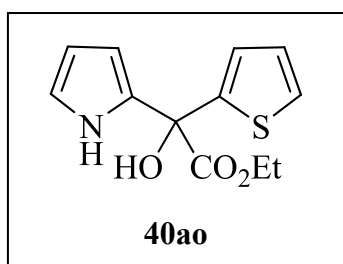
Oil; $[\alpha]_D^{25} +49.3$ (*c* 1.15, CHCl₃) (98% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.59 (br s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 6.81 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 3.9, 2.7, 1.8 Hz, 1H), 6.25 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.42-4.23 (m, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 173.3 (C), 138.6 (C),

Experimental Section

133.1 (C), 132.9 (C), 130.4 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 124.6 (CH), 117.9 (CH), 108.6 (CH), 107.7 (CH), 77.2 (C), 63.2 (CH₂), 14.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 295 (M⁺, 5), 277 (24), 222 (100), 204 (80), 155 (53), 127 (47), 94 (96). **HRMS**: 295.1209 (M⁺), C₁₈H₁₇N₁O₃ required 295.1208.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 11.7 min, (-)_{minor} t_r = 12.9 min; ee = 98%.

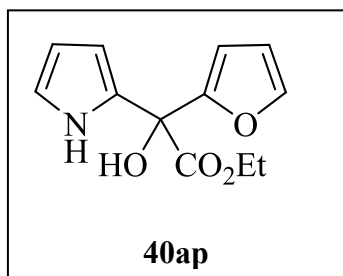
Ethyl 2-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)-2-(thiophen-2-yl)acetate (40ao).



Oil; [α]_D²⁵ +6.7 (c 0.21, CHCl₃) (95% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.61 (br s, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.76 (td, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.33-6.31 (m, 1H), 6.19 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.34 (dq, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.4 (C), 145.7 (C), 130.5 (C), 126.8 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 117.8 (CH), 108.7 (CH), 107.1 (CH), 74.8 (C), 63.5 (CH₂), 14.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 251 (M⁺, 7), 178 (100), 160 (20), 110 (76), 94 (34); **HRMS**: 251.0610 (M⁺), C₁₂H₁₃NO₃S required 251.0616.

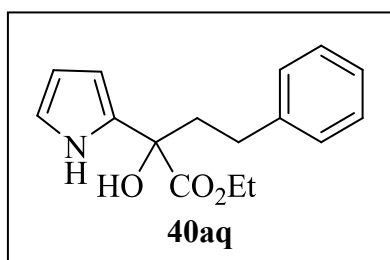
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 12.0 min, (-)_{minor} t_r = 10.5 min; ee = 90%.

Ethyl 2-(furan-2-yl)-2-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)acetate (40ap).



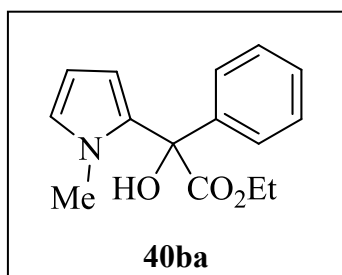
Oil; [α]_D²⁵ +11.5 (c 0.30, CHCl₃) (90% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.74 (br s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.80 (td, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 6.34-6.31 (m, 2H), 6.25-6.20 (m, 2H), 4.36-4.29 (m, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 171.6 (C), 153.7 (C), 143.1 (CH), 127.8 (C), 117.7 (CH), 110.2 (CH), 109.2 (CH), 108.9 (CH), 107.3 (CH), 72.8 (C), 63.4 (CH₂), 14.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 235 (M⁺, 3), 162 (74), 97 (39), 95 (60), 83 (43), 71 (54), 57 (100); **HRMS**: 235.0843 (M⁺), C₁₂H₁₃NO₄ required 235.0846.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 15.4 min, (-)_{minor} t_r = 11.6 min; ee = 90%.

Ethyl 2-hydroxy-4-phenyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)butanoate (40aq).

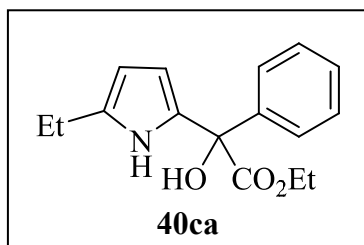
Oil; $[\alpha]_D^{25}$ -12.2 (*c* 0.542, CHCl₃) (46% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (br s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.73 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.20-6.18 (m, 2H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C), 141.4 (C), 131.1 (C), 128.41 (CH), 128.37 (CH), 125.9 (CH), 116.8 (CH), 109.1 (CH), 105.2 (CH), 75.2 (C), 62.8 (CH₂), 42.2 (CH₂), 29.9 (CH₂), 14.1 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 273 (M⁺, 10), 200 (96), 105 (48), 91 (100); **HRMS**: 273.1366 (M⁺), C₁₆H₁₉NO₃ required 273.1365.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} *t_r* = 9.0 min, (-)_{minor} *t_r* = 8.4 min; ee = 90%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-phenylacetate (40ba).

Oil; $[\alpha]_D^{25}$ + 29.1 (*c* 0.32, CHCl₃) (20% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.60 (dd, *J* = 2.7, 1.8 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 3.6, 2.7 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.41-4.21 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C), 140.5 (C), 131.7 (C), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.8 (CH), 124.7 (CH), 109.8 (CH), 105.9 (CH), 77.1 (C), 63.1 (CH₂), 32.3 (CH₃), 14.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 259 (M⁺, 13), 186 (100), 105 (40); **HRMS**: 259.1210 (M⁺), C₁₅H₁₇NO₃ required 259.1208.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} *t_r* = 16.0 min, (-)_{minor} *t_r* = 12.5 min; ee = 20%.

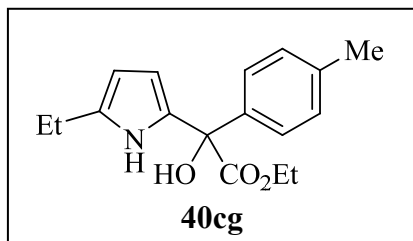
Ethyl 2-(5-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-hydroxy-2-phenylacetate (40ca).

Oil; $[\alpha]_D^{25}$ + 42.8 (*c* 1.33, CHCl₃) (92% ee); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (br s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 2.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (C), 141.3 (C), 134.5 (C), 128.7 (C), 128.1 (2xCH), 126.6 (CH), 107.6 (CH), 104.9 (CH), 77.2 (C), 63.0 (CH₂), 20.8 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.4 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 273 (M⁺, 10), 255 (26), 200 (100), 154 (85), 105 (29); **HRMS**: 273.1355 (M⁺), C₁₆H₁₉NO₃ required 273.1365.

Experimental Section

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AS-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 10.2 min, (-)_{minor} t_r = 14.5 min; ee = 92%.

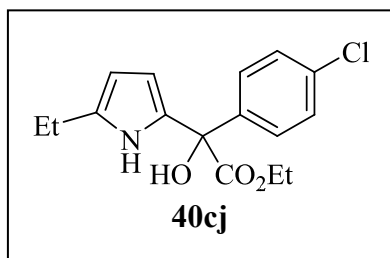
Ethyl 2-(5-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-hydroxy-2-*p*-tolylacetate (40cg).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 28.2$ (c 0.87, CHCl_3) (93% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (br s, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.15 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.40-4.15 (m, 3H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 173.5 (C), 138.5 (C), 137.9 (C), 134.4 (C), 129.3 (C), 128.8 (CH), 126.6 (CH), 107.5 (CH), 104.3 (CH), 76.9 (C), 63.0 (CH_2), 21.1 (CH_3), 20.8 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.4 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 287 (M^+ , 3), 269 (44), 214 (47), 196 (74), 119 (44), 91 (25), 71 (52), 69 (48), 57 (100); **HRMS**: 287.1514 (M^+), $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ required 287.1521.

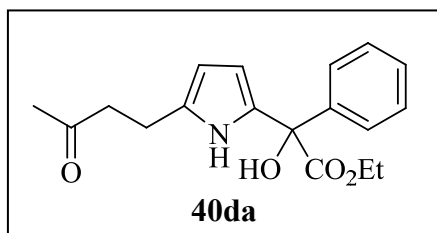
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AS-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 9.0 min, (-)_{minor} t_r = 11.3 min; ee = 93%.

Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(5-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-hydroxyacetate (40cj).



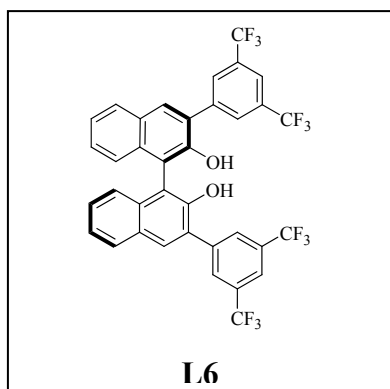
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 26.0$ (c 1.25, CHCl_3) (83% ee); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.14 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.39-4.19 (m, 3H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 173.0 (C), 139.7 (C), 134.8 (C), 134.1 (C), 128.4 (C), 128.22 (CH), 128.21 (CH), 107.6 (CH), 104.5 (CH), 77.2 (C), 63.0 (CH_2), 20.8 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.4 (CH_3); **HRMS (ES⁺) m/z** : 330.0879 ($\text{M}+\text{Na}^+$) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{Na}$; required 330.0873.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralpack AD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 10.2 min, (-)_{minor} t_r = 9.4 min; ee = 83%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(5-(3-oxobutyl)-1H-pyrrol-2-yl)-2-phenylacetate (40da).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 26.5$ (*c* 1.2, CHCl_3) (96% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (br s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.12 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.84 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.39-4.23 (m, 3H), 4.22 (1H, s), 2.84-2.73 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 208.7 (C), 173.4 (C), 141.3 (C), 131.6 (C), 129.5 (C), 128.1 (2xCH), 126.6 (CH), 107.4 (CH), 105.5 (CH), 77.2 (C), 63.0 (CH_2), 43.7 (CH_2), 30.0 (CH_3), 21.5 (CH_2), 14.0 (CH_3); HRMS (ES^+) *m/z*: 338.1365 ($\text{M}+\text{Na}^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$; required 338.1368.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 17.8 min, (-)_{minor} t_r = 12.7 min; ee = 96%.

5.2.2.1.3. Characterization of the chiral zirconium catalyst**(*R*)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (L6).**

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.30 (s, 4H), 8.18 (s, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 8.4, 0.4 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H, OH); ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{CD}_3$) δ 8.36 (s, 4H), 8.08 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 2H), 7.23 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.2 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H, OH); ^{13}C NMR (100.1 MHz, CD_2Cl_2) δ 150.8 (C), 140.6 (C), 134.2 (C), 133.2 (CH), 132.1 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 33.2 Hz, C), 130.7 (CH), 130.3 (C), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (C), 125.8 (CH), 124.7 (CH), 125.4 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 271.3 Hz, CF_3), 122.0 (C), 112.6 (CH).

 $[\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_2\text{-}\{(R)\text{-}3,3'\text{-}(3,5\text{-bis(trifluoromethyl)phenyl)}_2\text{-BINOL}\}]$.

$\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ (10 μL , 0.025 mmol) was added via syringe to a solution of ligand L6 (18.7 mg, 0.025 mmol) in CD_2Cl_2 or $\text{C}_5\text{D}_5\text{CD}_3$ (0.5 mL) under nitrogen atmosphere at rt. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.32 (s, 4H), 7.91 (s, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.11 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 18H); ^1H RMN (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{CD}_3$) δ 8.56 (s, 4H), 8.04 (s, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.04 (s, 18H); ^{13}C RMN (100.1 MHz, CD_2Cl_2) δ 157.0 (C), 144.6 (C), 136.6 (C), 132.5 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 32.6 Hz, C), 132.0 (C), 130.7 (CH), 130.4

(CH), 129.0 (C), 128.7 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 124.4 (q, $J_{C-F} = 271.1$ Hz, CF_3), 123.1 (CH), 121.2 (CH), 120.2 (C), 75.6 (C), 31.6 (CH_3).

5.2.2.2. Enantioselective alkylation of 4,7-dihydroindol with α -ketoesters

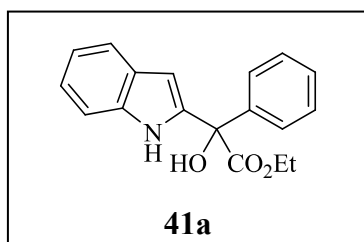
5.2.2.2.1. General procedure for the catalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction

$Zr(O^tBu)_4$ (10 μ L, 0.025 mmol) was added via syringe to a solution of ligand **L6** (18.7 mg, 0.025 mmol) in toluene (1.0 mL) under nitrogen atmosphere at rt. After 1 h, a solution of α -ketoester **39** (0.125 mmol) and 4,7-dihydroindole **6** (0.15 mmol) in toluene (0.8 mL) was added and the stirring was continued until completion of the reaction (TLC) and *p*-benzoquinone (40 mg, 0.375 mmol) was added. After 2 h, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (30 mL), washed with 0.5 M aqueous sodium thiosulfate (25 mL), 2 M aqueous NaOH (2 x 20 mL) and brine, and dried over $MgSO_4$. After removal of the solvents under reduced pressure, product **41** was obtained by column chromatography eluting with hexane:EtOAc (9:1).

5.2.2.2.2. Characterization of the products

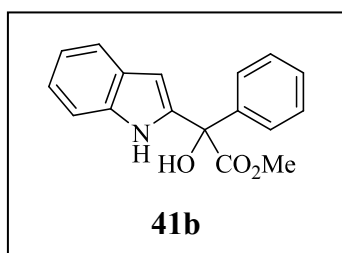
See Tabla 48 (page 187) and for yields and enantiomeric excesses.

Ethyl 2-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)-2-phenylacetate (**41a**).



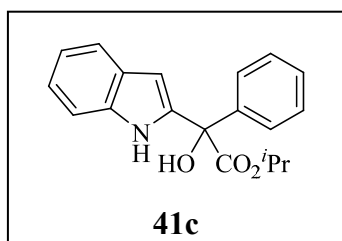
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 46.3$ (*c* 1.19, $CHCl_3$) (91% ee); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (br s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 4H), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9 (C), 140.5 (C), 137.2 (C), 135.7 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (C), 126.6 (CH), 122.4 (CH), 120.7 (CH), 120.0 (CH), 111.1 (CH), 101.8 (CH), 77.3 (C), 63.5 (CH_2), 14.0 (CH_3); MS (EI) *m/z* (%): 295 (M^+ , 53), 223 (18), 222 (100), 206 (30), 105 (49), 77 (12); HRMS: 295.1215 (M^+), $C_{18}H_{17}NO_3$ required 295.1208.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} $t_r = 13.6$ min, (-)_{minor} $t_r = 17.6$ min; ee = 91%.

Methyl 2-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)-2-phenylacetate (41b).

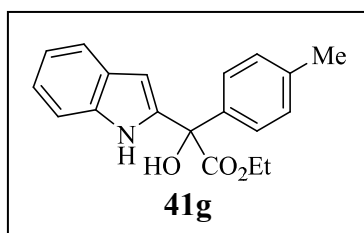
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 34.6$ (*c* 1.25, CHCl₃) (89% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.53 (br s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.21 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.91 (s, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 173.5 (C), 140.4 (C), 137.0 (C), 135.8 (C), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (C), 126.6 (CH), 122.4 (CH), 120.8 (CH), 120.0 (CH), 111.1 (CH), 102.0 (CH), 77.5 (C), 54.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 281 (M⁺, 35), 223 (13), 222 (100), 105 (55), 77 (15); **HRMS**: 281.1055 (M⁺), C₁₇H₁₅NO₃ required 281.1052.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} *t_r* = 16.1 min, (-)_{minor} *t_r* = 22.3 min; ee = 89%.

Isopropyl 2-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)-2-phenylacetate (41c).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 41.6$ (*c* 1.32, CHCl₃) (86% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.55 (br s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.20 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.20 (sep, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.4 (C), 140.7 (C), 137.3 (C), 135.6 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (C), 126.6 (CH), 122.3 (CH), 120.7 (CH), 119.0 (CH), 111.1 (CH), 101.7 (CH), 77.2 (C), 71.8 (CH), 21.6 (CH₃), 21.4 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 309 (M⁺, 26), 223 (16), 222 (100), 105 (93), 77 (31); **HRMS**: 309.1357 (M⁺), C₁₉H₁₉NO₃ required 309.1365.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} *t_r* = 14.8 min, (-)_{minor} *t_r* = 20.6 min; ee = 86%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)-2-*p*-tolylacetate (41g).

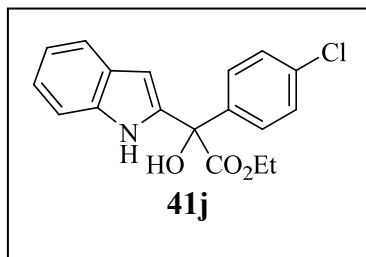
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 40.5$ (*c* 1.05, CHCl₃) (92% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.51 (br s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.19 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 6.64 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 4.43-4.30 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 173.0 (C), 138.3 (C), 137.7 (C), 137.4 (C), 135.7 (C), 129.0 (CH), 128.0 (C), 126.5 (CH), 122.3 (CH), 120.8 (CH), 120.0 (CH), 111.1 (CH), 101.8 (CH), 77.2 (C), 63.4 (CH₂), 21.1 (CH₃), 14.1 (CH₃); **MS**

Experimental Section

(EI) m/z (%): 309 (M^+ , 47), 237 (18), 236 (100), 119 (47); **HRMS:** 309.1354 (M^+), $C_{19}H_{19}NO_3$ required 309.1365.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 11.8 min, (-)_{minor} t_r = 16.1 min; ee = 92%.

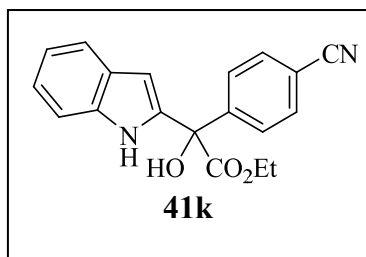
Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)acetate (**41j**).



Oil; $[\alpha]_D^{25} + 50.2$ (c 1.41, $CHCl_3$) (83% ee); **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.52 (br s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.46-4.28 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H); **^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)** δ 172.5 (C), 138.9 (C), 136.7 (C), 135.7 (C), 134.4 (C), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (C), 122.6 (CH), 120.8 (CH), 120.1 (CH), 111.1 (CH), 101.8 (CH), 76.8 (C), 63.7 (CH_2), 14.0 (CH_3); **MS (EI) m/z (%):** 329 (M^+ , 44), 258 (33), 257 (19), 256 (100), 140 (17), 138 (52); **HRMS:** 329.0811 (M^+), $C_{18}H_{16}NO_3Cl$ required 329.0819.

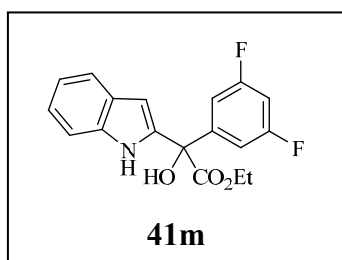
Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 13.4 min, (-)_{minor} t_r = 21.0 min; ee = 83%.

Ethyl 2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)acetate (**41k**).



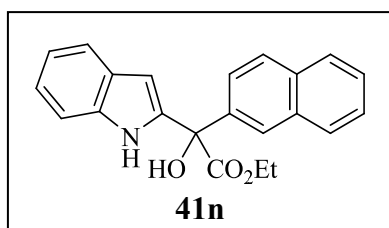
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 22.2$ (c 1.65, $CHCl_3$) (35% ee); **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.52 (br s, 1H), 7.68-7.59 (m, 5H), 7.34 (dd J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 0.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48-4.29 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$)** δ 171.8 (C), 145.2 (C), 136.1 (C), 135.8 (C), 132.0 (CH), 127.8 (C), 127.5 (CH), 122.8 (CH), 120.9 (CH), 120.3 (CH), 118.4 (C), 112.3 (CH), 111.2 (CH), 102.0 (CH), 76.6 (C), 63.7 (CH_2), 14.0 (CH_3); **MS (EI) m/z (%):** 320 (M^+ , 30), 247 (100), 130 (78), 102 (21); **HRMS:** 320.1163 (M^+), $C_{19}H_{16}N_2O_3$ required 320.1161.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} t_r = 28.6 min, (-)_{minor} t_r = 51.0 min; ee = 35%.

Ethyl 2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)acetate (41m).

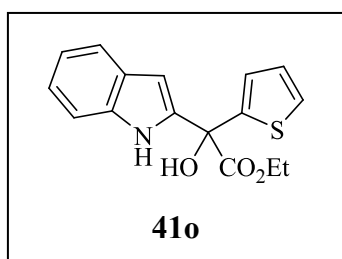
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 30.4$ (*c* 1.59, CHCl₃) (46 % ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.50 (br s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 3H), 6.77 (tt, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.48-4.30 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 171.8 (C), 162.8 (d, *J*_{C-F} = 247.1 Hz, CF), 162.6 (d, *J*_{C-F} = 247.3 Hz, CF), 144.2 (C), 136.1 (C), 135.7 (C), 127.8 (C), 122.8 (CH), 120.9 (CH), 120.3 (CH), 111.2 (CH), 110.2-109.8 (m, 2xCH), 103.9 (t, *J*_{C-F} = 25.2 Hz, CH), 101.9 (CH), 76.5 (C), 64.0 (CH₂), 14.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 331 (M⁺, 47), 258 (100), 146 (31), 141 (61), 130 (46); **HRMS**: 331.1020 (M⁺), C₁₈H₁₅NO₃F₂ required 331.1020.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} *t_r* = 10.7 min, (-)_{minor} *t_r* = 18.7 min; ee = 46%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)-2-(naphthalen-2-yl)acetate (41n).

Oil; $[\alpha]_D^{25} + 68.5$ (*c* 1.43, CHCl₃) (90% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.60 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.48-4.30 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.9 (C), 137.8 (C), 137.1 (C), 135.8 (C), 133.1 (C), 132.8 (C), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (C), 127.5 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (CH), 124.5 (CH), 122.4 (CH), 120.8 (CH), 120.0 (CH), 111.1 (CH), 102.0 (CH), 77.5 (C), 63.5 (CH₂), 14.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 345 (M⁺, 50), 327 (57), 272 (100), 254 (54), 155 (22); **HRMS**: 345.1352 (M⁺), C₂₂H₁₉NO₃ required 345.1365.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} *t_r* = 17.6 min, (-)_{minor} *t_r* = 24.6 min; ee = 90%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)-2-(thiophen-2-yl)acetate (41o).

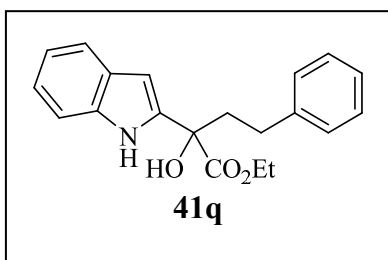
Oil; $[\alpha]_D^{25} + 16.7$ (*c* 0.5, CHCl₃) (84% ee); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.56 (br s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H),

Experimental Section

4.38 (qd, $J = 7.2, 0.5$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (C), 144.8 (C), 137.2 (C), 135.6 (C), 128.0 (C), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 122.5 (CH), 120.9 (CH), 120.0 (CH), 111.1 (CH), 101.4 (CH), 75.0 (C), 63.8 (CH_2), 14.0 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 301 (M^+ , 14), 283 (29), 228 (69), 212 (43), 210 (50), 110 (100), 71 (48); HRMS: 301.0775 (M^+), $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ required 301.0773.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (+)_{major} $t_r = 14.4$ min, (-)_{minor} $t_r = 18.4$ min; ee = 84%.

Ethyl 2-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)-4-phenylbutanoate (41q).



Oil; $[\alpha]_D^{25} - 18.8$ (c 1.52, CHCl_3) (32% ee); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (br s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 4H), 7.11 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 2.81-2.60 (m, 2H), 2.53-2.36 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 174.1 (C), 141.2 (C), 138.1 (C), 135.1 (C), 128.7 (C), 128.43 (CH), 128.42 (CH), 126.0 (CH), 121.9 (CH), 120.5 (CH), 119.9 (CH), 111.0 (CH), 99.6 (CH), 75.4 (C), 63.1 (CH_2), 42.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 14.1 (CH_3); MS (EI) m/z (%): 323 (M^+ , 21), 306 (19), 305 (85), 259 (90), 250 (63), 232 (53), 231 (81), 230 (100), 219 (52), 144 (42), 91 (95); HRMS: 323.1511 (M^+), $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ required 323.1521.

Assay of enantiomeric excess: Chiral HPLC analysis (Chiralcel OD-H, 10% isopropanol-90% hexane, 1.0 mL/min); (-)_{major} $t_r = 29.6$ min, (+)_{minor} $t_r = 24.4$ min; ee = 32%.

6. SUMMARY AND CONCLUSIONS

6. SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. Zr(IV) and Hf(IV)-BINOL complexes generated *in situ* have been evaluated as catalysts in enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles and pyrroles with different α,β -unsaturated ketones, as well as in the alkylation of pyrroles with different kinds of carbonyl compounds. Some advantages of this methodology are that the BINOL type ligands are commercially available in both enantiomeric forms and a simple experimental procedure at room temperature.

2. Zr(O^tBu)₄-(R)-3,3'-Br₂-BINOL(L3) complexes generated *in situ* have been used as very effective catalysts for the enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with simple non-chelating α,β -unsaturated ketones. The reaction takes place with very good yields (up 97%) and good enantioselectivity (up 98% ee). The absolute stereochemistry of the products obtained was determined as *R*, by X-ray diffraction crystallographic analysis of compound **3ea** and chemical correlation.

The enantioselectivity of the reaction does not depend on the nature of the substituents in the aromatic ring of the enone, but depends on the position of the substituent. As for the indole, the enantioselectivity depends on the position of substituents. When the substituents occupy the C-5 or C-6 position they do not affect the enantioselectivity of the reaction, whereas if the substituent occupies the C-2 or C-7 position, the enantioselectivity is lower. In the case of *N*-methylindole a racemic mixture was obtained. We envisioned that Zr(IV)-L3 catalyst would act in a bifunctional fashion, and would interact with the N-H proton through a weak hydrogen bond.

To gain some insight into the structure of the catalyst and the mechanistic aspects of the reaction, we investigated the ¹H and ¹³C NMR spectra of the Zr(IV)-L3 catalyst on CD₂Cl₂. Non-linear effects (NLE) experiments and computational studies (DFT) were also carried out.

3. Zr(O^tBu)₄-(R)-3,3'-Br₂-5,5',6,6',7,7',8,8'-BINOL(L5) complexes generated *in situ* have been used as catalysts for the enantioselective Friedel-Crafts alkylation of pyrroles with simple non-chelating α,β -unsaturated ketones. The reaction takes place with good yields and moderate to very good enantioselectivities depending on the steric hindrance and the nature of substituents. The absolute configuration of the products obtained was determined as *R*, by X-ray diffraction crystallographic analysis of compound **5aj** and chemical correlation.

To gain some insight into the structure of the catalyst and the mechanistic aspects of the reaction, we studied the ¹H and ¹³C NMR spectra of the Zr(IV)-L5 catalyst on CD₂Cl₂. Non-linear effects (NLE) were also studied.

4. An efficient strategy to access 2-substituted indole derivatives in enantioenriched form has been developed. This strategy is based on one-pot catalytic asymmetric Friedel-Crafts reaction between 4,7-dihydroindole as a nucleophile and α,β -unsaturated ketone as electrophile, followed by a *p*-benzoquinone oxidation. $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -**L5** complex catalyze the reaction with good yields and moderated enantioselectivities.

5. The α,β -unsaturated β -trifluoroketones have been used as electrophiles in the enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles catalyzed by the $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -(*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL(**L3**) complex, providing a variety of trifluoromethylated chiral indoles in good yields (up 99%) and excellent enantioselectivities (up 99% ee). The absolute configuration of the stereogenic center was determined as *R*, by X-ray diffraction crystallographic analysis of compound **18ak**. The behaviour of this catalytic system in the alkylation of indoles using simple enones or α,β -unsaturated β -trifluoroketones is similar.

6. (*E*)-1-aryl-4-benzyloxy-2-buten-1-ones can also be used as electrophiles in the Friedel-Crafts reactions of indoles catalyzed by the $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -(*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL(**L3**) complex to obtain chiral indoles with a 1,4-difunctionalized moiety. Yields and enantioselectivities from good to excellent are achieved for a range of different (*E*)-1-aryl-4-benzyloxy-2-buten-1-ones and indoles. However, the *N*-methylindole leads to racemic mixture, as the catalytic system for the alkylation of the indoles with enones. The absolute configuration of the stereogenic center was determined as *R*, by X-ray diffraction crystallographic analysis of compound **24fb**. The stereochemical pathway of this reaction has been explained in similar fashion to the $\text{Zr}(\text{IV})$ -**L3** catalyzed reactions.

7. $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -(*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL(**L3**) complex (1:2 ratio) generated *in situ* have been used as catalysts for the enantioselective Friedel-Crafts alkylation of unprotected pyrrole with a variety of differently substituted (*E*)-1-aryl-4-benzyloxy-2-buten-1-ones. A variety of chiral pyrroles with a 1,4-difunctionalized moiety were obtained with good yields (up to 93%) and good enantiomeric excesses (up to 93%).

8. The Friedel-Crafts alkylation of indoles with (*E*)-1,4-diaryl-2-butene-1,4-diones catalyzed by chiral complexes of $\text{Hf}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -(*R*)-6,6'- Br_2 -BINOL(**L2**) generates an α -stereogenic center with respect to one of the carbonyl groups. This can be regarded as an inversion of the normal reactivity pattern or umpolung. The reaction takes place with good yields (up to 97%) and good enantioselectivities (up to 94%) regardless of the nature and position of the substituents on the (*E*)-1,4-diaryl-2-butene-1,4-diones or indole ring. The absolute configuration of the stereogenic center was determined as *S*, by X-ray diffraction crystallographic analysis of compound **29fb**.

9. (*E*)-4-oxo-4-phenylbutenoates can also be used as electrophiles in the enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles using the $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -(*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL(**L3**) complex as catalyst. In this case, a stereogenic center is regioselectively formed in an α position to the ester position, with good isolated yields and enantioselectivities. The absolute stereochemistry has been determined as *R* by chemical correlation.

10. $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -(*R*)-3,3'- Br_2 -BINOL(**L3**) catalyst has been used in a Friedel-Crafts alkylation of unprotected pyrrole with a variety of differently substituted 2,2,2-trifluoroacetophenones to give pyrroles with a trifluoromethyl substituted tertiary alcohol moiety bearing a quaternary stereogenic center.

The reaction takes place with good enantioselectivities (up to 93% ee) and high isolated yields (up to 99%). The presence of electron-donating groups or electron-withdrawing groups in the aromatic ring had little influence on the enantioselectivity. However, the presence of groups such as Br or CN lowered the enantiomeric excess of the products. The presence of a substituent on the *para* and *meta* positions of the aromatic ring did not affect either the reactivity or enantioselectivity of the reaction. The absolute stereochemistry has been determined as *R* by chemical correlation.

To gain some insight into the structure of the catalyst and the mechanistic aspects of the reaction we investigated the ^1H and ^{13}C NMR spectra of the $\text{Zr}(\text{IV})$ -**L3** catalyst on C_6D_6 . Non-linear effects (NLE) were also investigated. Both studies show that the catalyst structure in C_6D_6 and in CD_2Cl_2 are similar.

11. Chiral complex of $\text{Zr}(\text{O}^t\text{Bu})_4$ -**L6** has been used as a catalyst in a Friedel-Crafts alkylation of different pyrrole derivatives with a variety of differently substituted α -ketoesters to give tertiary alcohols with very good enantioselectivities (up to 98% ee) and good yields (up to 79%). The enantioselectivity depends on the nature of substituents on the aromatic ring. Electron-donor groups (Me, MeO) or slightly electron-withdrawing (Cl) did not affect the enantioselectivity, although strongly electron-withdrawing groups (CN, NO_2) decrease the enantiomeric excess. The reaction with aliphatic α -ketoesters took place with poor yield and enantioselectivity. High enantioselectivities, independent of the substituent on 2-position of pyrrole, were observed.

12. 4,7-dihydroindole can also be used as nucleophile in Friedel-Crafts alkylation with α -ketoesters, providing 2-substituted indole derivatives followed by a *p*-benzoquinone oxidation, in a simple one-pot experimental procedure. The reaction proceeds with good isolated yields and enantioselectivities from moderated to good.

7. REFERENCES

7. REFERENCES

- 1-. a) C. Friedel, J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, 84, 1392; b) Friedel, J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, 84, 1450.
- 2-. a) Olah, G. A.; Krishnamurthi, R.; Prakash, G. K. S. *Friedel-Crafts Alkylation In Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, 293-339. b) Roberts, R. M.; Khalaf, A. A. *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry: A Century of Discovery*; Marcel Dekker: New York, **1984**. c) Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Part 1 Vol; Wiley-Interscience: New York, **1964**, 2.
- 3-. a) Sundberg, R. D. *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, **1970**. b) Sundberg, R. D. Pyrroles and their Benzo Derivatives: Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, **1984**, Vol. 4, pp 313-376. c) Saxton, J. E. *Nat. Pro. Rep.* **1997**, 14, 559-590. d) Toyota, M.; Ihara, *Nat. Pro. Rep.* **1998**, 15, 327-340.
- 4-. Basado en una búsqueda en el *Beilstein Database*.
- 5-. Kleeman, A.; Ángel, J.; Kutscher, B; Reichert, D. *Pharmaceutical Substances*, 4th ed.; Thieme: New York, **2001**.
- 6-. a) Anastas, P. T.; Williamson, T. C.; *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*. Oxford University Press, **1998**. b) Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry, Theory and Practice*. Oxford University Press, **2000**.
- 7-. Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Sartori, G. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5018.
- 8-. Erker, G.; van der Zeijden, A. A. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 512.
- 9-. a) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 550. b) Poulsen, T.; Jørgensen, K.A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2903. c) You, S.-L.; Cai, Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2190. d) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, 48, 9608.
- 10-. a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 269. b) Brunel, J. M. *Chem Rev.*, **2005**, 105, 857. c) Shibasaki; Yoshikawa, N; *Chem Rev.*, **2002**, 102, 2187. d) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1236.
- 11-. Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*, **1990**, Wiley, Chinchester.
- 12-. Bandini, M.; Umani-Ronchi, A. *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations*. **2009**, Wiley-VCH.
- 13-. a) Harrington, P. D.; Kerr, M.A. *Synlett* **1996**, 1047. b) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Giacomini, M.; Melchiorre, P.; Selva, S.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3700. c) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2109.

References

- 14-. Jensen, K. B.; Thorhauge, T.; Mazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160.
- 15-. Ghosh, A. K.; Mathivann, P.; Capiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, *9*, 1.
- 16-. a) Thorhauge, T.; Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2404. b) Zhuang, W.; Thorhauge, T.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2000**, 459. c) Audrian, H.; Thorhauge, T.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4497.
- 17-. a) Evans, D. A.; Olhava, E. J.; Johnson, J. S.; Janey, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3337. b) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635.
- 18-. Desimoni, G.; Faita, G.; Toscanini, M.; Boiochi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3630.
- 19-. Rueping, M.; Nachsteim, B. J.; Moreth, S. A.; Bolte, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593.
- 20-. Zeng, M.; Kang, Q.; He, Q.-L.; You, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2169.
- 21-. Çavdar, H.; Saraçoğlu, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2401.
- 22-. Evans, D. A.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2249.
- 23-. Liu, Y.; Shang, D.; Zhou, X.; Zhu, Y.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 180.
- 24-. a) Shang, D.; Xin, J. G.; Liu, Y. L.; Zhou, X.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 630. b) Li, X.; Liu, X. H.; Fu, Y. Z.; Wang, L. J.; Zhou, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4796.
- 25-. a) Evans, D. A.; Sheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H.W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780. b) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J.; Sheidt, K. A. Xu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029.
- 26-. Davies, I. W.; Gerena, L.; Lu, N.; Larsen, R.; Reidor, P. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9629.
- 27-. Yang, H.; Hong, Y.-T.; Kim, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2281.
- 28-. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; García, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154.
- 29-. Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Arceo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13942.
- 30-. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Kelso, M.; Gómez-Bengoa, E.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188.
- 31-. Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8943.
- 32-. Boersma, A. J.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3346.

- 33-. a) Coquière, D.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9308. b) Boersma, A. J.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3647. c) Roelfes, G.; Boersma, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2006**, 635. d) Roelfes, G.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3230.
- 34-. Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Helv. Chim. Acta.* **2003**, *86*, 3753.
- 35-. Singh, P. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4121.
- 36-. Barroso, S.; Blay, G., Pedro, J.R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1983.
- 37-. Barroso, S.; Blay, G., Muñoz, M. C., Pedro, J.R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 107.
- 38-. Singh, P. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 80.
- 39-. Zhuang, W.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 347.
- 40-. Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030.
- 41-. a) Zhou, J.; Ye, M.-C.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1309. b) Ye, M.-C.; Bin, L.; Zhou, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6108.
- 42-. Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 432.
- 43-. Cao, C.-L.; Zhou, Y.-Y.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 10676.
- 44-. a) Rasappan, R.; Hager, M.; Gissibl, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099. b) Schätz, A.; Rasappan, R.; Hager, M.; Gissibl, A.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7259.
- 45-. Liu, Y.; Shang, D.; Zhou, X.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2055.
- 46-. Jandu, K. S.; Barret, V.; Brockwell, M.; Cambridge, D.; Farrant, D. R.; Foster, C.; Giles, H.; Glen, R. C.; Hill, A. P.; Hobbs, H.; Honey, A.; Martin, G.R.; Salmon, J.; Smith, D.; Woolard, P.; Selood, D. L.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 681.
- 47-. Adamo, M F. A.; Konda, V. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 303.
- 48-. Paulvannan, K.; Hale, R.; Mesis, R.; Chen, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 203.
- 49-. Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1797.
- 50-. Sun, Y.-J.; Li, N.; Zheng, Z.-B.; Liu, L.; Yu, Y.-B.; Qin, Z.-H.; Fu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3113.
- 51-. Yamazaki, S.; Iwata, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 739.
- 52-. Yamazaki, S.; Kashima, S.; Kuriyama, T.; Iwata, Y. Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, *20*, 1224.
- 53-. Zhuang, W.; Hazell, R.G.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566.
- 54- Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576.

References

- 55-. Fleming, E. M.; McCabe, T.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7037.
- 56-. Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016.
- 57-. Finaru, A.; Berthault, A.; Besson, T.; Guillaumet, G.; Berteina-Raboin, S.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 203.
- 58-. Ganesh, M.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464.
- 59-. Sheng, Y.-F.; Li, G.-Q.; Kang, Q.; Zhang, A.-J.; You, S.-L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3351.
- 60-. Sheng, Y.-F.; Gu, Q.; Zhang, A.-J.; You, S.-L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6899.
- 61-. Bandini, M.; Garelli, A.; Rovinetti, M.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Chirality.* **2005**, *17*, 522.
- 62-. Jia, Y.-X.; Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 75.
- 63-. Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Xu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115.
- 64-. Singh, P. K.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1127.
- 65-. Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438.
- 66-. Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003.
- 67-. Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338.
- 68-. Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861.
- 69-. Trost, B. M.; Mino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2410.
- 70-. Trost, B. M.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8.
- 71-. Liu, H.; Lu, S.-F.; Xu, J.; Du, D.-M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1111.
- 72-. Yuan, Z.-L.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2008**, *19*, 1339.
- 73-. Arai, T.; Yokohama, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4989.
- 74-. Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, R M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570.
- 75-. Arai, T.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2052.
- 76-. Lin, S.-Z.; You, T.-P.; *Tetrahedron*, **2008**, *65*, 1010.
- 77-. Yokoyama, N.; Arai, T. *Chem. Commun.* **2009**, 3285.
- 78-. McKeon, S. C.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4833.
- 79-. Sui, Y.; Liu, L.; Zhao, J.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5173.
- 80-. Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- 81-. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- 82-. Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.

- 83-. Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
- 84-. Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894.
- 85-. Austin, J. F.; Kim, S.-G.; Sinz, C. J.; Xiao, W.-J.; MacMillan, W. C. *PNAS.* **2004**, *101*, 5482.
- 86-. Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.
- 87-. King, H. D.; Meng, Z.; Denhart, D.; Mattson, R.; Kimura, R.; Wu, D.; Gao, Q.; Macor, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3437.
- 88-. Bonini, B. F.; Capito, E.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Ricci, A.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2006**, *17*, 3135.
- 89-. Li, C.-F.; Liu, H.; Liao, J.; Cao, Y.-J.; Liu, X.-P.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1847.
- 90-. Chi, Y.; Scroggins, S. T.; Frechet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6322.
- 91-. Guo, Y.-G.; Li, D.-P.; Li, Y.-L.; Wang, H.-M.; Xiao, W.-J. *Chirality.* **2009**, *21*, 777.
- 92-. Hong, L.; Wang, L.; Chen, C.; Zhang, B.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 772.
- 93-. Hong, L.; Liu, C.; Sun, W.; Wang, L.; Wong, K.; Wang, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2177.
- 94-. Tian, T.; Pei, B.-J.; Li, Q.-H.; He, H.; Chen, L.-Y.; Zhou, X. Chan, W.-H.; Lee, A. W. M. *Synlett*, **2009**, *13*, 2115.
- 95-. Galzerano, P.; Pasciaioli, F.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7892.
- 96-. a) Bandini, M.; Fagioli, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5843. b) Bandini, M.; Fagioli, M.; Garavelli, M.; Melloni, A.; Trigari, V.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7511.
- 97-. Angeli, M.; Bandini, M.; Garelli, A.; Piccinelli, F.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3291.
- 98-. Zhou, W.; Xu, L.-W.; Li, L.; Yang, L.; Xia, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225.
- 99-. Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816.
- 100-. Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403.
- 101-. Tang, H.-Y.; Lu, A.-D.; Zhou, Z.-H.; Zhao, G.-F.; He, L.-N.; Tang, C.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1406.
- 102-. Screttri, A.; Villano, R.; Acocella, R. *Molecules* **2009**, *14*, 3030.

References

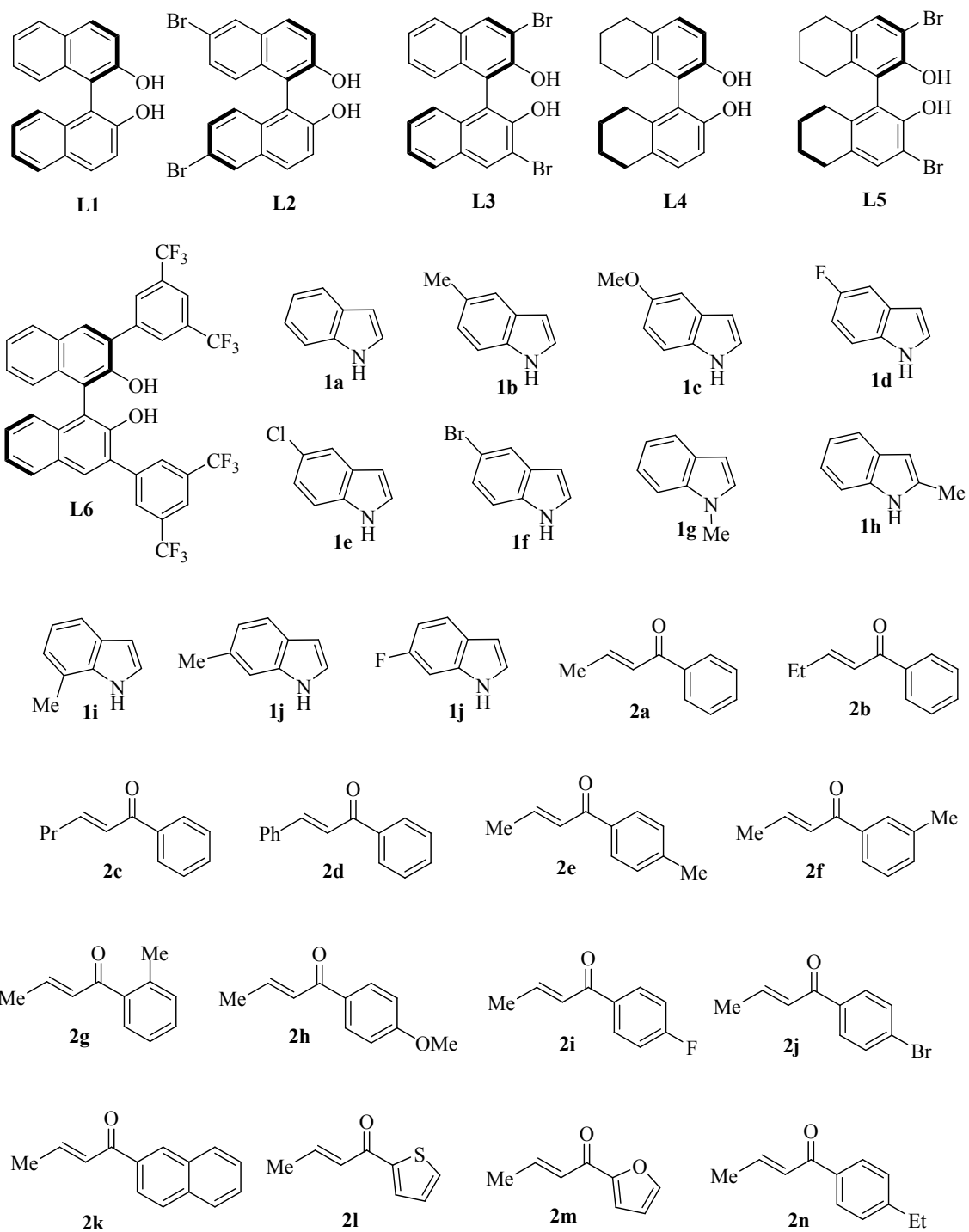
- 103-. Cai, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7428.
- 104-. Hong, L.; Sun, W.; Liu, C.; Wang, L.; Wong, K.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11105.
- 105-. Adachi, S.; Tanaka, F.; Watanabe, K.; Harada, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5206.
- 106-. Wang, W.; Liu, X.; Cao, W.; Wang, J.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1664.
- 107-. Zhuang, W.; Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3284.
- 108-. Li, H.; Wang, Y.-Q.; Deng, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4063.
- 109-. Dong, H.-M.; Lu, H.-H.; Lu, L.-Q.; Chen, C.-B.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1597.
- 110-. Corey, E. J.; Barness-Seeman, D.; Lee, T. W.; Goodman, S. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6513.
- 111-. Yuan, Y.; Wang, X.; Li, X.; Ding, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 146.
- 112-. Hui, Y.; Zhang, Q.; Jiang, J.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6878.
- 113-. Sun, F.-L.; Zeng, M.; Gu, Q.; You, S.-L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8709.
- 114-. Nie, J.; Zhang, G.-W.; Wang, L.; Fu, A.; Zheng, Y.; Ma, J.-A.; *Chem. Commun.* **2009**, 2356.
- 115-. Hanhan, N. V.; Sahin, A. H.; Chang, T. W.; Fettinger, J. C.; Franz, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 744.
- 116-. a) Organofluorine Chemistry- Principle and Commercial Application; Banks, R. E.; smart, B. E.; Tatlow, J. C. Eds.; Plenum Press; New York, 1994. b) Fluorine-Containing Molecules, Structure, Reactivity, Synthesis and Applications. Liebman, J. F.; Greenberg, A.; Dolbier, W. R. Eds.; VCH Publishers: Weinheim, 1988. c) Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry. Ojima, I.; McCarthy, J. R.; Welch, J. T. Eds.; ACS Symposium Series, 1996. d) Fluorine-containing Amino Acids, Synthesis and Properties. Kukhar, V. P.; Soloshonok, V. A. Eds.; John Wiley & Sons Ltd.: New York, 1995.
- 117-. Zhuang, W.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009.
- 118-. Lyle, M. P. A.; Draper, N. D.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 901.
- 119-. Török, B.; Abid, M.; London, G.; Esquibel, J.; Török, M.; Mhadgut, S. C.; Yan, P.; Prakash, G. K. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086.
- 120-. Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1443.

- 121-. Nie, J.; Zhang, G.-W.; Wang, L.; Zheng, D.-H.; Zheng, Y.; Ma, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3145.
- 122-. Oare, D. A.; Henderson, M. A.; Sanner, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 132.
- 123-. Lutz, R. E.; *Organic Synthesis*. **1940**, 20, 29.
- 124-. a) Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10336. (y referencias allí citadas) b) Yamasaki, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4067.
- 125-. a) Woodard, S. S.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 106. b) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 113.
- 126-. a) Boyle, T. J.; Eilerts, N. W.; Heppert, J. A.; Takusagawa, F. *Organometallics* **1994**, 13, 2218. b) Boyle, T. L.; Barnes, D. L.; Heppert, J. A.; Morales, L.; Takusagawa, F.; Connolly, J. C. *Organometallics*. **1992**, 11, 1112.
127. Tang, H.-Z.; Boyle, P. D.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2136.
- 128-. a) Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922. b) Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 456.
- 129-. Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3292.
- 130-. Waltz, K. M.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Organometallics*. **2004**, 23, 127.
- 131-. Abbiati, G.; Casoni, A.; Canevari, V.; Nava, D.; Rossi, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4839.
- 132-. a) Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1. b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 237.
- 133-. a) Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2273. b) Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455.
- 134-. Heidelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, D.; Mooren, L.; Griesbach, R.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R. J. *Nature*, **1957**, 179, 663.
- 135-. a) Billard, T.; Langlois, B. R.; *J. Org. Chem.* 2007, 891. b) Shibata, N.; Mizuta, S.; Kawai, H. *Tetrahedron Asymmetry*. **2008**, 19, 2633. c) Zemtsov, A. A.; Levin, V. V.; Dilman, A. D.; Struchkova, P. A.; Belyakov, P. A.; Tartakovsky, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2998.
- 136-. Zhang, F.; Peng, Y.; Liao, S.; Gong, Y. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 4636.
- 137-. Funabiki, K.; Nagaya, H.; Ishihara, M.; Matsui, M. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5049
- 138-. Cornford, E. M.; Crane, P. D.; Braun, L. D.; Bocash, W. D.; Nyerges, A. M.; Oldendorf, W. H. *J. Neurochem.* **1981**, 36, 1758.

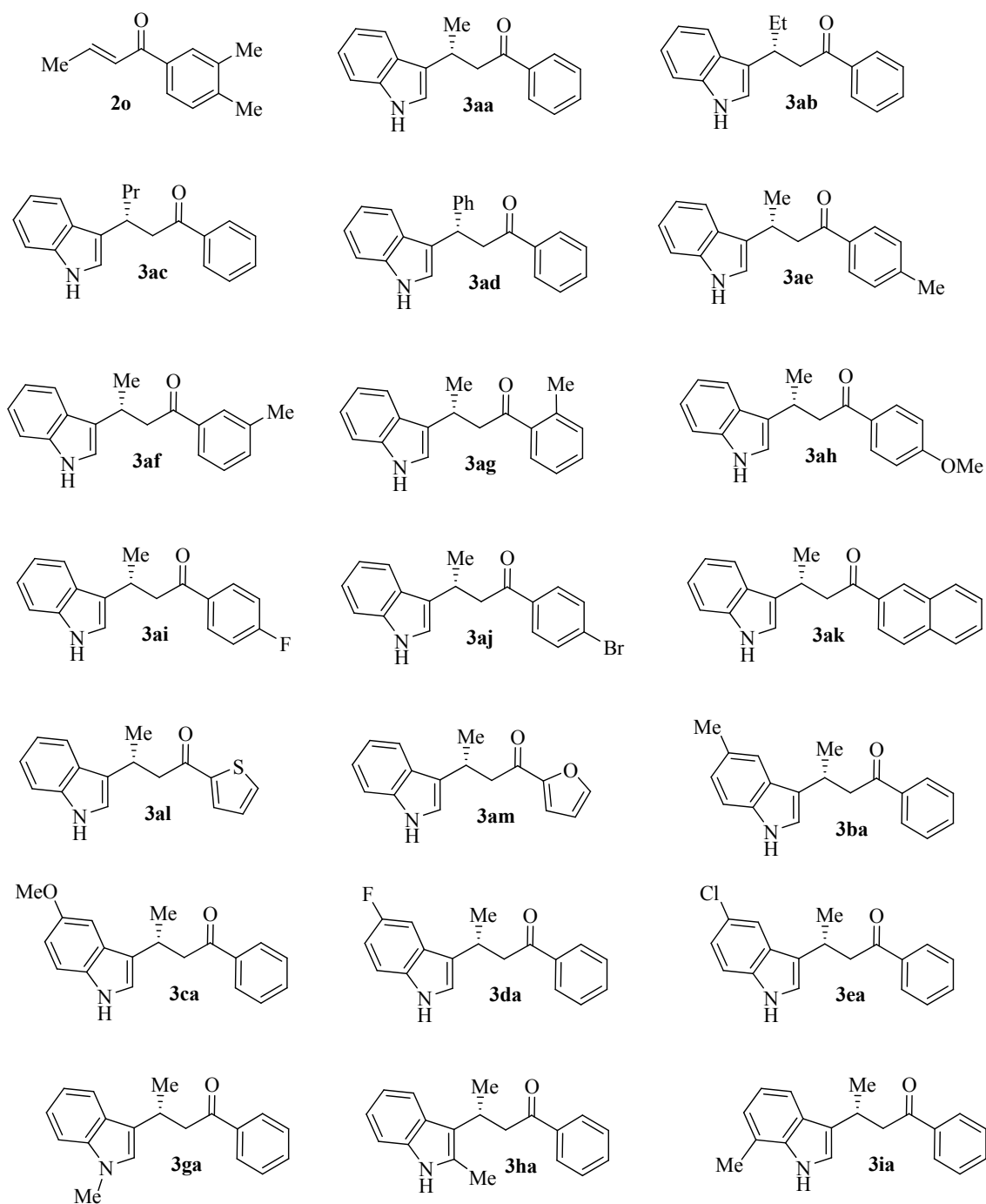
References

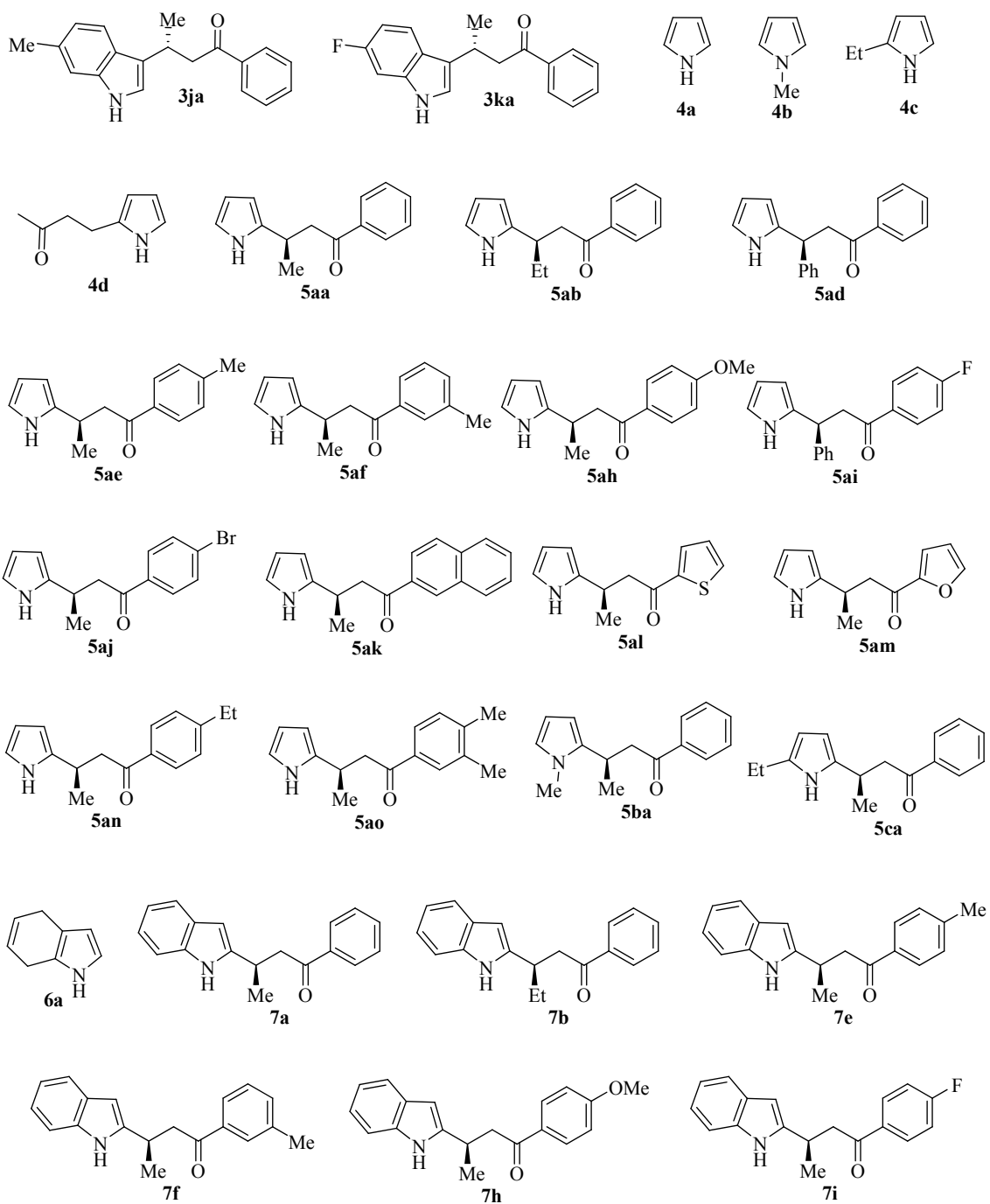
- 139-. Khedekar, V.; Tillack, A.; Michalik, M.; Beller, M. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7622.
- 140-. Fernando, I. N.; Francis, P. L.; Smith, I. J. *Neural. Transm.* **1983**, *56*, 33.
- 141-. Humber, L. G.; Ferdinandi, E.; Demerson, C. A.; Ahmed, S.; Shah, U.; Mobilio, D.; Sabatucci, J.; Lange, B. D.; Labbadia, F.; Hughes, P.; Virgilio, J. D.; Neuman, G.; Chau, T. T.; Weichman, B. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1712.
- 142-. Chau, T. T.; Walter, T.; Katz, A.; Weichman, B. M. *Drug Dev. Res.* **1993**, *28*, 488.
- 143-. Jiang, Z.; Yang, Y.; Pan, Y.; Zhao, Y.; Liu, H.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4925.
- 144-. a) Pierce, M. E.; Parsons, R. L.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. M.; Chen, C.-Y.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536. b) Caron, S.; Do, N. M.; Sieser, J. E.; Arpin, P.; Vazquez, E. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 1015.
- 145-. Ohta, H.; Miyamae, Y.; Kimura, Y. *Chem. Lett.* **1989**, 379.
- 146-. Kocienski, P. J.; *Protecting Groups*. Thieme, Stuttgart, **1994**.
- 147-. Engman, L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4031.
148. Galan, A.; Sutherland, A. J.; Ballester, P.; Rebek, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5359.
- 149-. Allen, J. M.; Johnston, K. M.; Jones, J. F.; Shotter, R. G. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2083.
150. Liu, L.; Montgomery, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3885.
- 151-. Miyagawa, T.; Satoh, T. *J. Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4849.
- 152-. Thomas, A. F.; Egger, J.-C. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *64*, 2393.
- 153-. Blond, G.; Billard, T.; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4826.
- 154-.Konno, T.; Yamada, S.; Tani, A.; Nishida, M.; Miyabe, T.; Ishihara, T. *J. Fluorine. Chem.* **2009**, *130*, 913.
- 155-. Christophe C.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3745.
- 156-.Funabiki, K.; Matsunaga, K.; Nojiri, M.; Hasimoto, W.; Yamamoto, H.; Shibata, K.; Matsui, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2853.
- 157-. Lu, H.-H.; Wang, X.-F.; Yao, C.-J.; Zhang, J.-M.; Wu, H.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.* **2009**, 4251.
- 158-. Kroutil, W.; Lasterra-Sanchez, M. E.; Maddrell, S. J.; Mayon, P.; Morgan, P.; Roberts, S. M.; Thornton, S. R.; Todd, C. J.; Tüter, M. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1*, **1996**, 2837.

ANEXO: FIGURAS

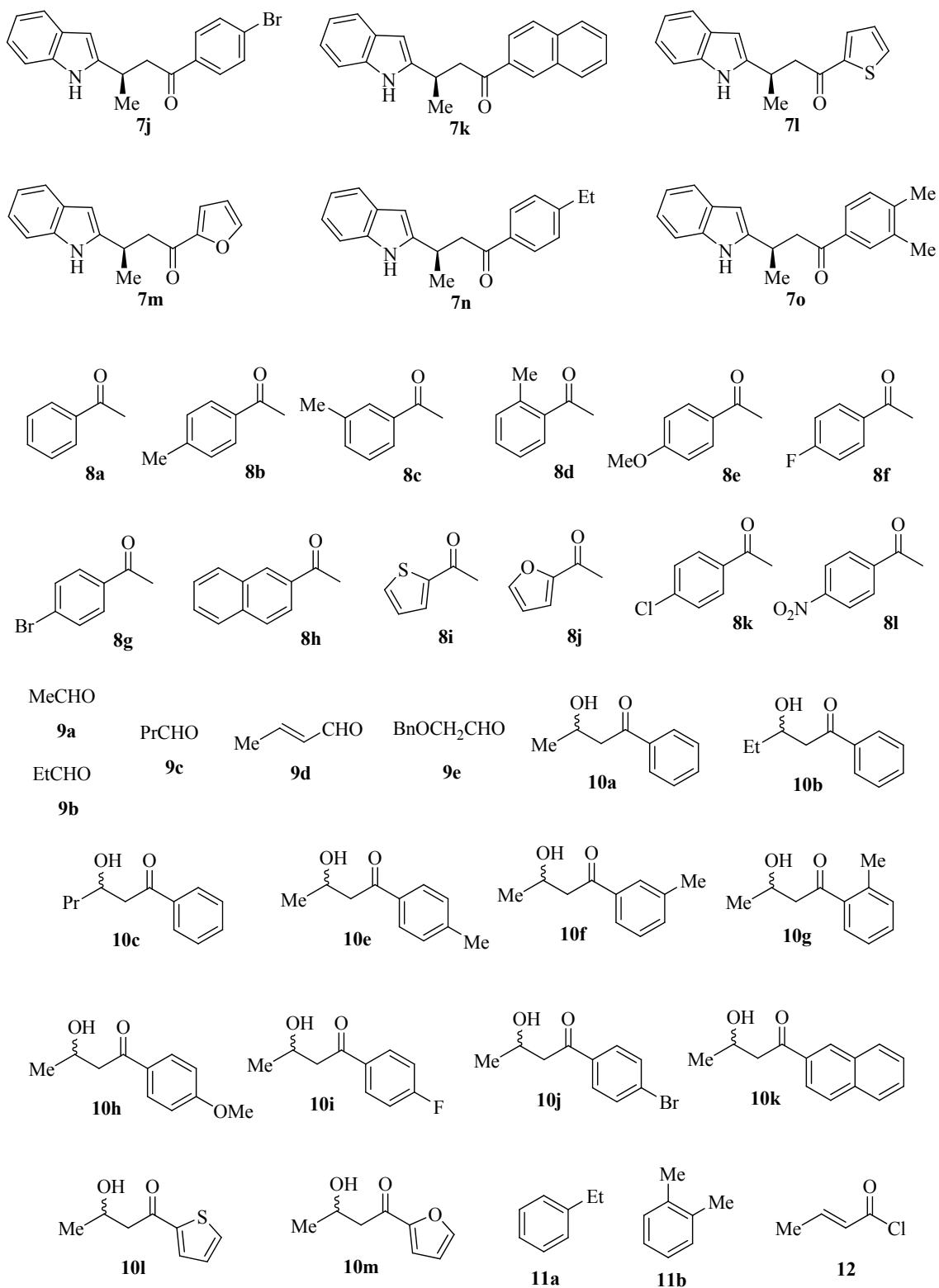


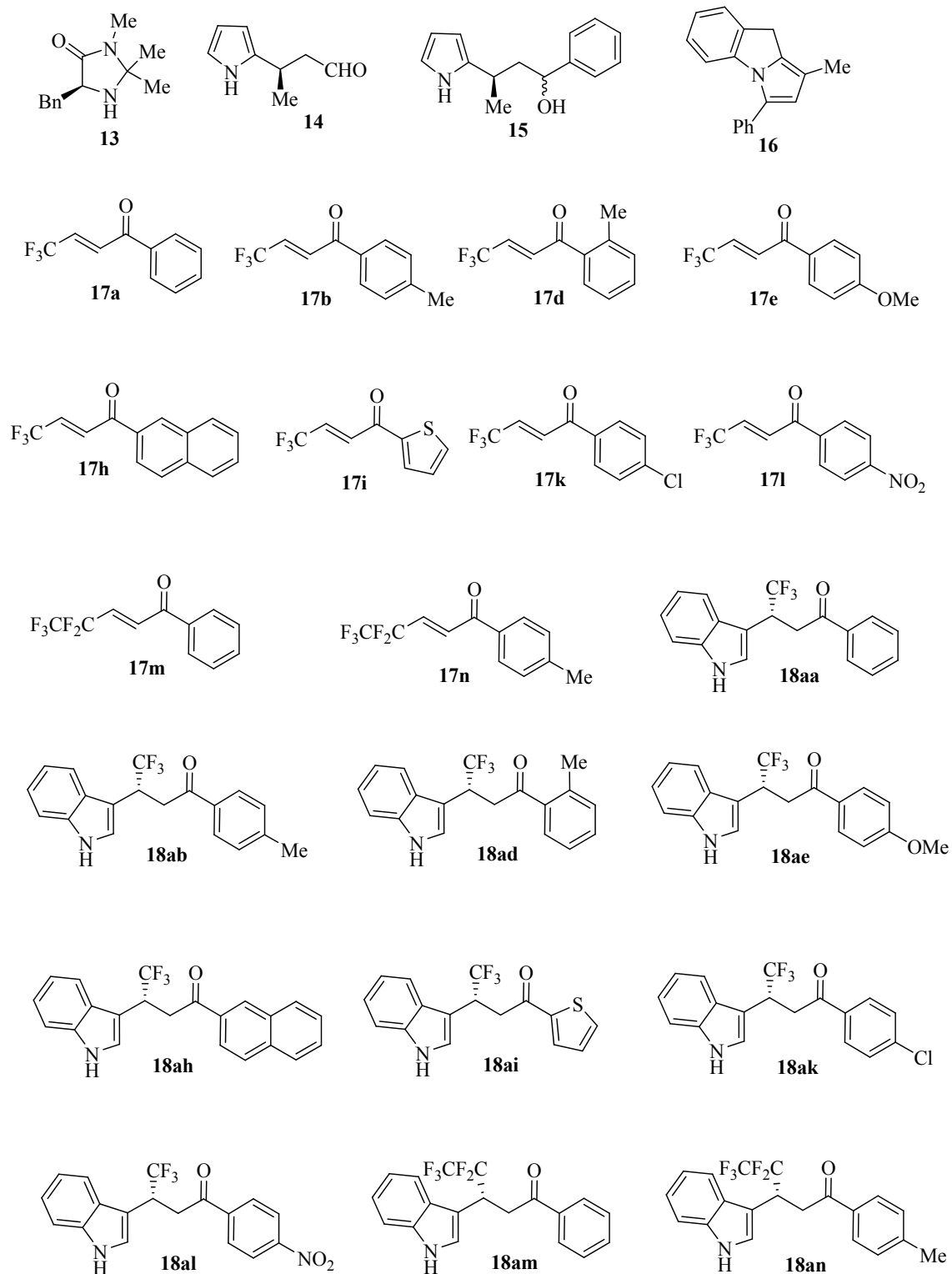
Anexo: Figuras

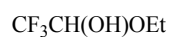
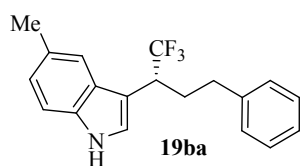
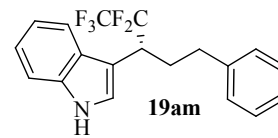
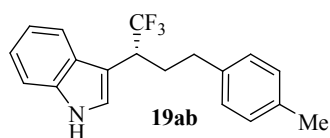
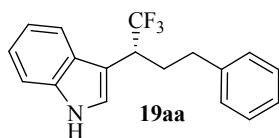
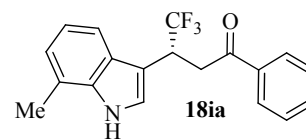
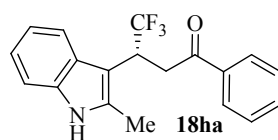
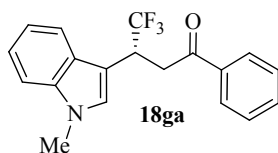
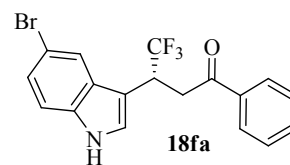
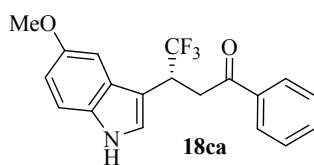
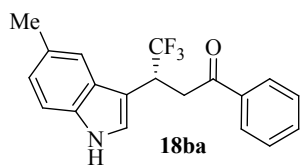




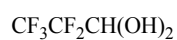
Anexo: Figuras



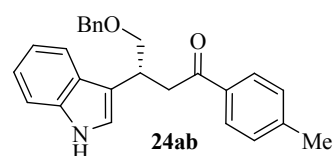
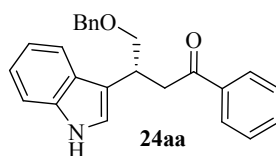
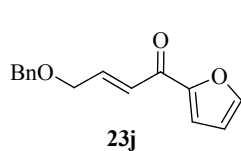
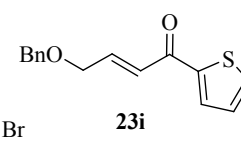
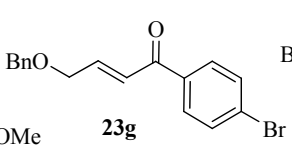
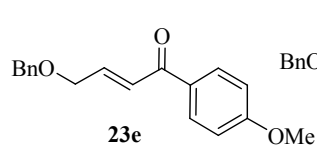
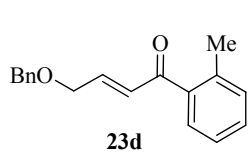
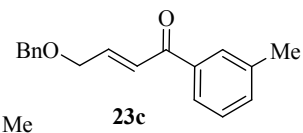
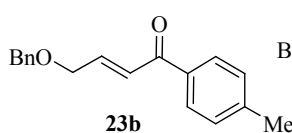
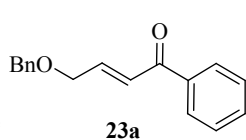
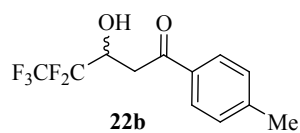
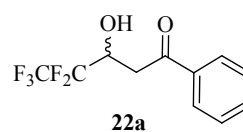


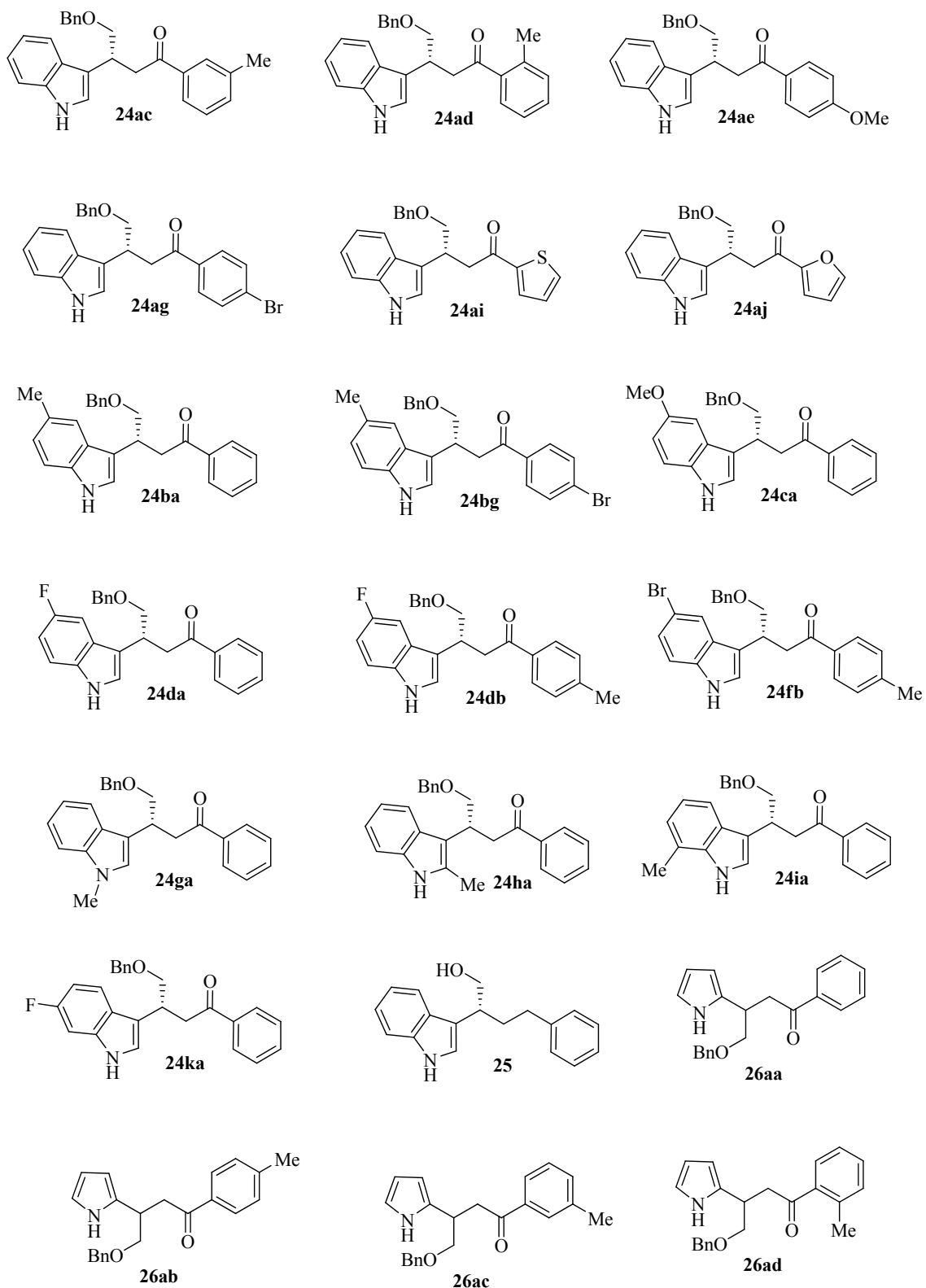


20

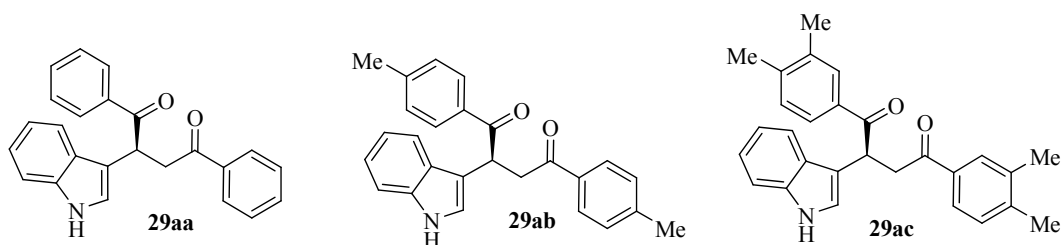
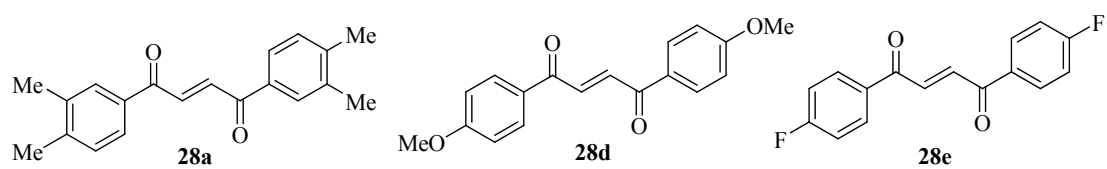
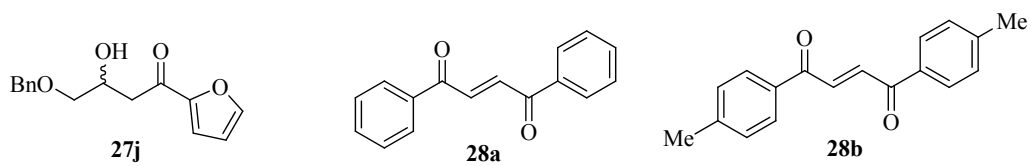
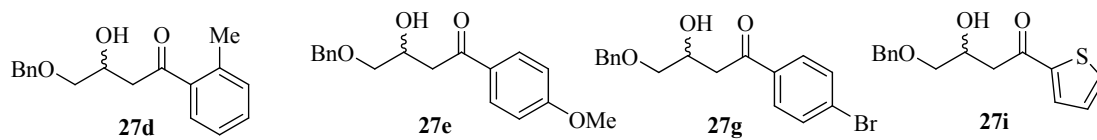
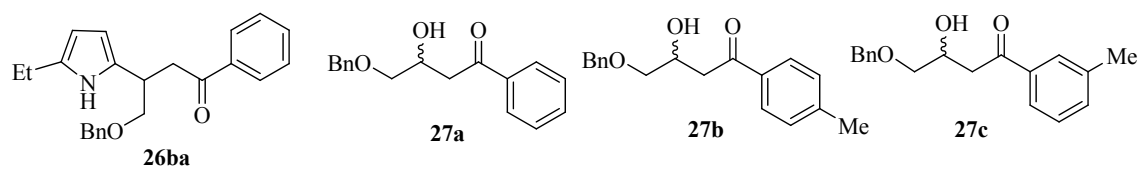
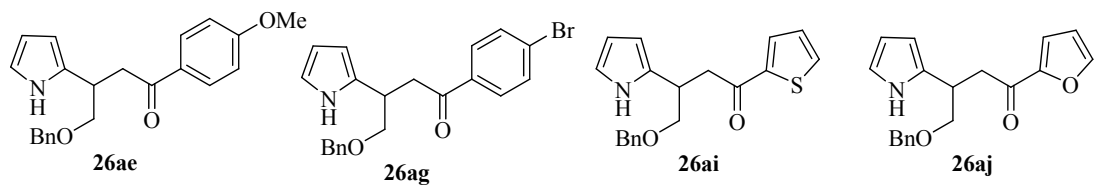


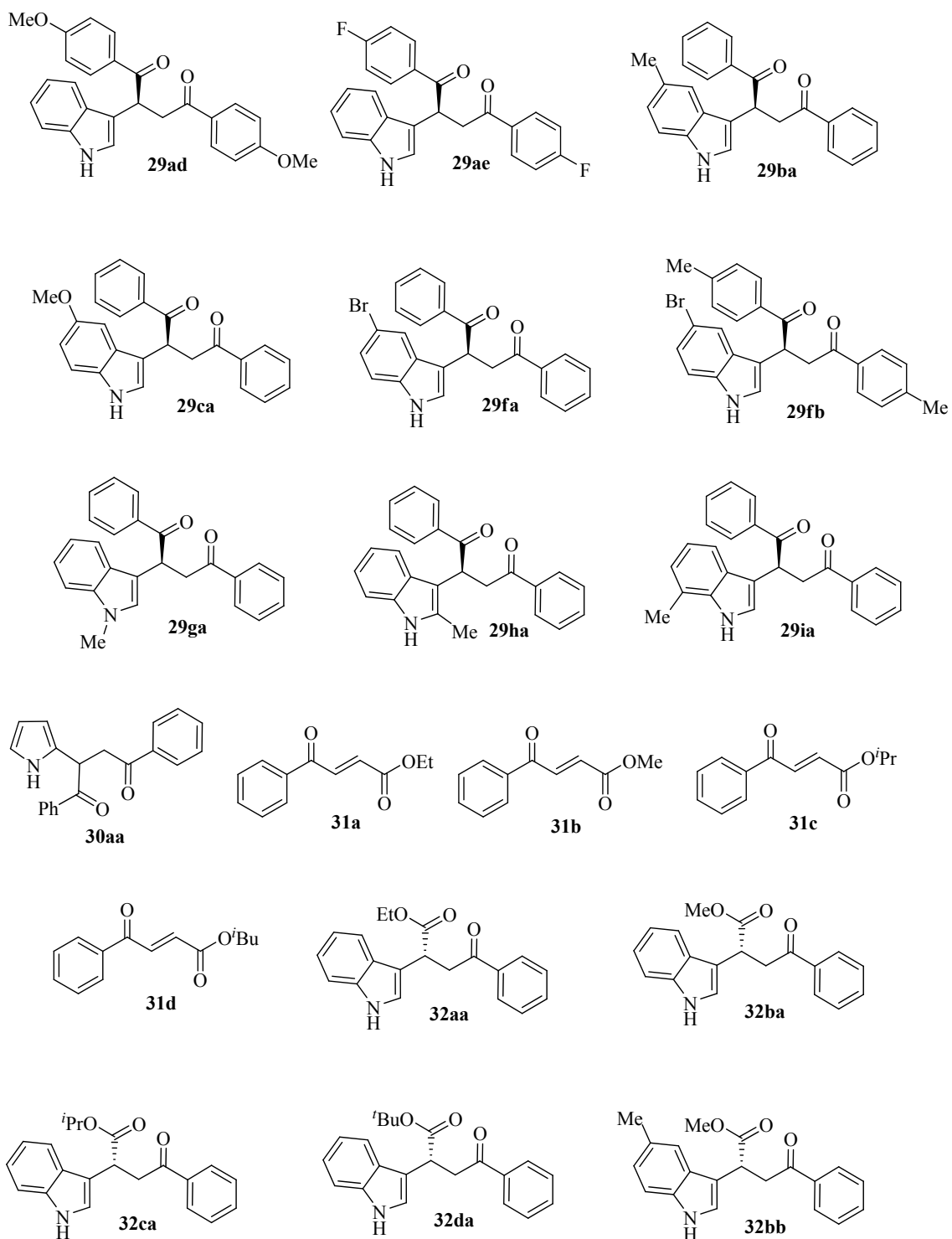
21

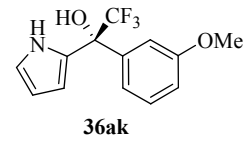
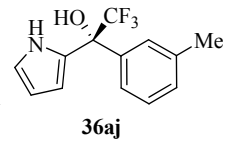
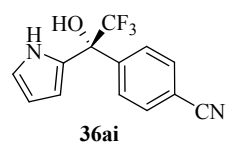
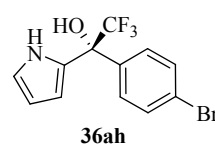
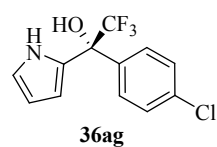
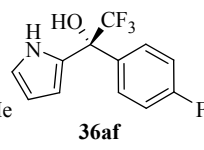
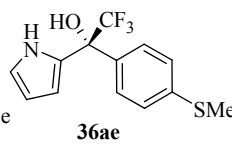
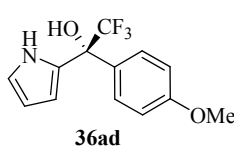
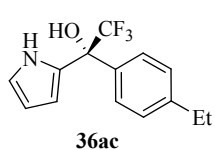
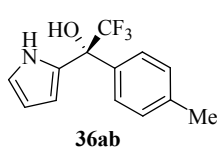
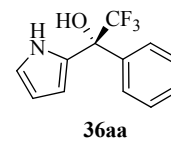
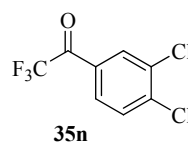
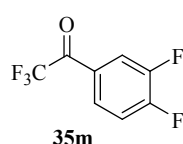
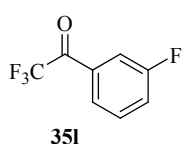
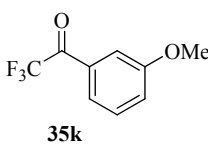
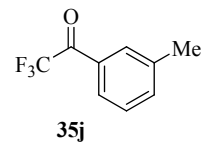
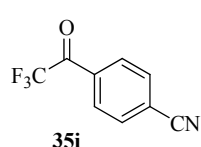
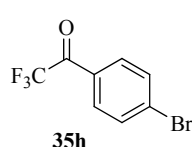
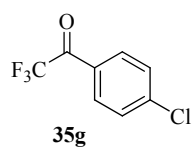
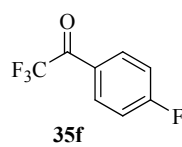
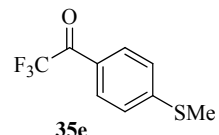
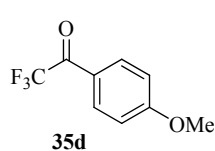
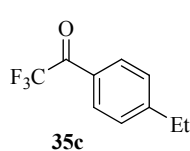
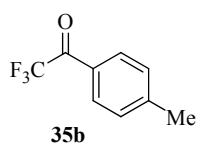
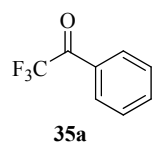
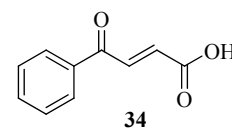
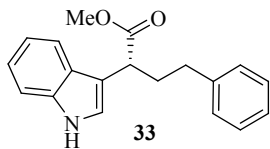
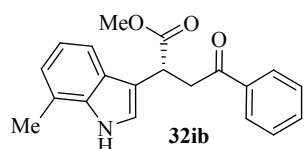
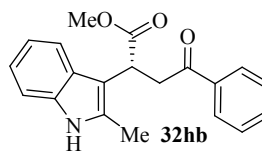
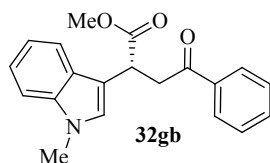
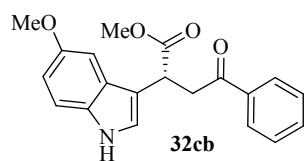


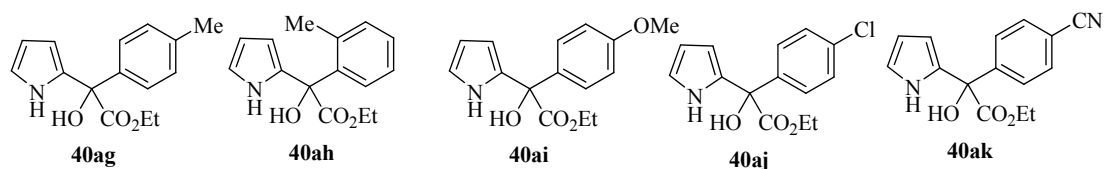
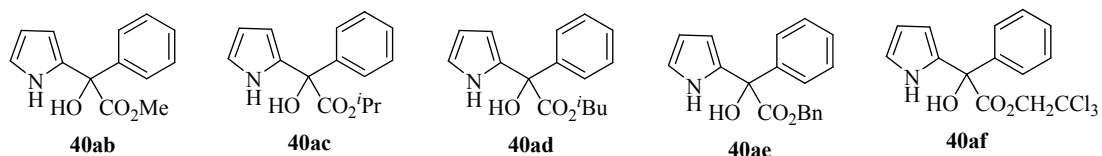
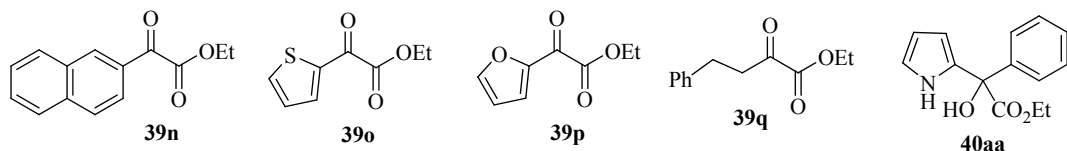
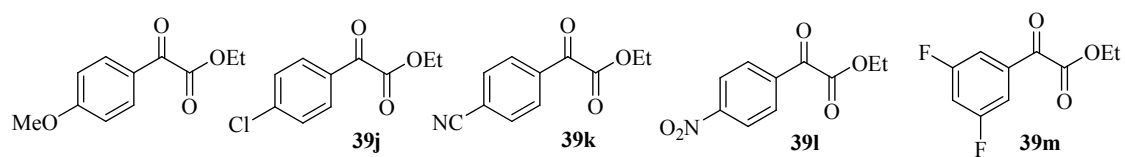
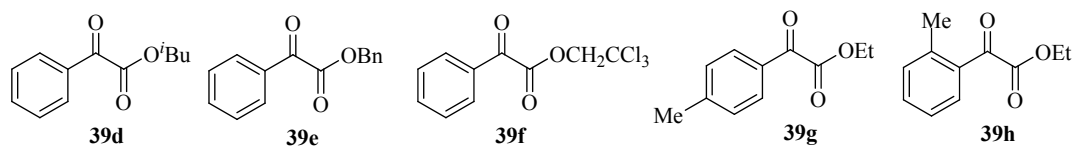
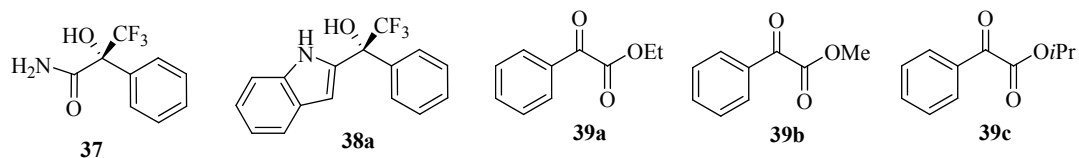
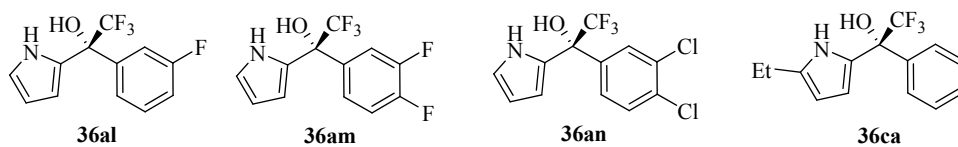


Anexo: Figuras









Anexo: Figuras

