



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**Adiciones intermoleculares de radicales libres
a indol y derivados**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA:

LUIS FERNANDO GARCÍA AGUAYO

ASESOR:

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M en C. JOSE MANUEL MÉNDEZ STIVALET

VOCAL: Dra. CRISTINA DEL CARMEN JIMÉNEZ CURIEL

SECRETARIO: Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ

SUPLENTE 1: Dr. JACINTO EDUARDO MENDOZA PÉREZ

SUPLENTE 2: Dra. NORMA CASTILLO RANGEL

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 1-2 perteneciente al Departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM (a distancia).

ASESOR DEL TEMA:

Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. PEDRO LÓPEZ MENDOZA

SUSTENTANTE:

LUIS FERNANDO GARCÍA AGUAYO



*Dedicado a mis padres Leticia Aguayo G.[†] y Rubén García L.[†],
desde mi corazón y hasta el cielo.*



AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química y al Instituto de Química por dotarme de conocimiento día a día y brindarme la oportunidad de formarme como profesional.

A mi asesor Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez, gracias Luis por tu apoyo, conocimiento, consejos y aportaciones como profesor y durante mi estancia en tu grupo de investigación.

A Pedro López Mendoza, gracias Peter por compartir tu conocimiento conmigo, por ser mi guía principal durante mi estancia en el laboratorio, por tu paciencia y dedicación en la mejora de este trabajo.

A Janet García León, gracias por tu cariño incondicional, tus consejos, tus palabras de aliento, tu confianza y sobre todo gracias por brindarme la oportunidad de tener una segunda mamá, sin ti nada de esto hubiera sido posible. Madrina siempre serás la mejor.

A Rocío Garduño Reyes por acompañarme durante este proceso, por tu apoyo incondicional, por siempre creer en mí, escucharme, motivarme y gracias por todo tu amor. Te amo.

A mi familia, por los sabios consejos de cada uno, su compañía, su apoyo y las risas compartidas, ustedes saben quienes son.

A mis colegas: Mayra Alamilla, Mario Garrido, Diana Escamilla, Carlos Hinojosa, Leonardo Rodríguez, Arturo Zavala, Carolina Ordiales, Getsemani Cabrera, Victor Figueroa, Emmaús Villa, Eliseo López y Alfonso Armenta por su amistad e inspiración.

A mis compañeros de laboratorio: Mario Castañon, Ricardo Gutiérrez, Yoarhy Amador, David Contreras, Norberto González, Cynthia Orta, Ángel Ramírez, Ricardo Romero, Saúl Merecias, Davir Calderón, Daniela Fregoso y Howard Díaz. Y en especial a Marco Mijangos, gracias Marco por ser una fuente de inspiración para este pequeño estudiante de licenciatura.

¡ G R A C I A S !



CONTENIDO

1.	SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	6
2.	INTRODUCCIÓN.....	9
3.	INFORMACIÓN GENERAL Y DISCUSIÓN.....	11
3.1	Radicales en Síntesis Orgánica.....	11
3.1.1	Generación de Radicales.....	13
3.1.1.1	Homólisis.....	13
3.1.1.2	Procesos Redox.....	16
3.2	Reactividad del núcleo de indol.....	22
3.2.1	Reactividad iónica.....	22
3.2.2	Reactividad radicalaria.....	23
3.3	Reacciones de adición radicalaria intermolecular a indol y derivados.....	25
3.3.1	Metodologías homolíticas.....	26
3.3.1.1	Reacciones directas sobre el sistema de indol.....	26
3.3.1.2	Reacciones en cascada sobre derivados de indol.....	45
3.3.2	Metodologías redox.....	51
3.3.2.1	Reacciones directas sobre el sistema de indol.....	51
3.3.2.2	Reacciones en cascada sobre derivados de indol.....	99
4.	CONCLUSIÓN.....	114
5.	REFERENCIAS.....	115



1. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

4CzIPN	2,4,5,6-tetra(9H-carbazol-9-ilo)isofталонitrilo
Ac	Grupo acetato
acac	Acetilacetato
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Ar	Grupo aromático
atm	Atmósferas
bar	Bares (unidad de presión)
BHT	2,6-tert-butil-4-metilfenol
Bn	Grupo bencilo
Boc	Grupo tert-butoxicarbonilo
bpy	2,2'-bipiridina
Bs	Grupo Bencensulfonilo
Bz	Grupo benzoilo
CAN	Nitrato cérico amoniacal
Cbz	Cloroformiato de bencilo
CDCl₃	Cloroformo deuterado
Cy	Grupo ciclohexilo
D	Energía de disociación de enlace
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
deeb	Dietil-2,2'-bipiridina-4,4'-dicarboxilato
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DLP	Peróxido de dilauroilo
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMI	1,3-dimetil-2-imidazolidinona
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppm	1,1-bis(difenilfosfina)metano
d.r.	Relación diastereomérica
dtbbpy	4,4'-di-tert-butil-2,2'-dipiridina
DTBP	Peróxido de di-tert-butilo
e	Electrón
E	Potencial
ECS	Electrodo de Calomel Saturado
equiv	Equivalentes
Et	Grupo etilo
fac	Isómero facial
FC	Fotocatalizador
Freon 113	1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano
g	Gramos
GC	Cromatografía de Gases
GEA	Grupo Electroatractor
GED	Grupo Electrodonador



GF	Grupo Funcional
GP	Grupo protector
GS	Grupo Saliente
h	Horas
HetAr	Compuesto aromático heterocíclico
HFIP	Hexafluoro-2-propanol
Hz	Hercios
hν	Radiación electromagnética
I	Corriente
<i>i</i>-Pr	Grupo isopropilo
kcal	Kilocalorías
LEDs	Diodos emisores de luz
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
M	Concentración molar
mA	Miliamperios
Me	Grupo metilo
MeCN	Acetonitrilo
Mes	Grupo mesitilo
mF	Milifaradios
min	Minutos
mmol	Milimol
%mol	Porcentaje en mol
MOM	Metoximetil éter
Ms	Grupo metanosulfonilo
MS	Espectrometría de masas
MTBE	Metil-tert-butiléter
<i>n</i>-Bu	Grupo <i>n</i> -butilo
<i>n</i>-Pr	Grupo <i>n</i> -propilo
NEt₃	Trietilamina
nm	Nanómetros
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
ns	Nanosegundos
NSFI	<i>N</i> -fluorobencensulfonimida
NTf	Grupo trifluorometanosulfonilo
PET	Transferencia electrónica fotoinducida (del inglés <i>photoinduced electron transfer</i>)
Ph	Fenilo
phen	Fenantrolina
Phth	Ftalimida
PIFA	Bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno
Piv	Grupo pivaloilo
PMB	Grupo <i>p</i> -metoxibencilo
ppy	2-fenilpiridina
PSMS	bis[(fenilsulfonil)metanosulfinato] de zinc
Py	Piridina
Pym	Pirimidina
rf	Reflujo
Rh.6G	Rodamina 6G
salophen	2-hidroxibenzoato de 4-acetamidofenilo



SET	Transferencia monoeléctrica (del inglés <i>Single Electron Transfer</i>)
S_N	Sustitución nucleofílica
<i>t</i>-Bu	Grupo <i>tert</i> -butilo
t.a.	Temperatura ambiente
TAP	Tetrafluoroborato de tris(4-metoxifenil)pirilio
TBPB	Peroxibenzoato de <i>tert</i> -butilo
TBPH	Hidróxido de tetrabutilfosfonio
TBS	Grupo <i>tert</i> -butildimetilsililo
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ilo)óxido
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametilendiamina
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidina
TMS	Grupo trimetilsililo
TPP	Tetrafluoroborato de trifenilpirilio
Troc	Grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo
Ts	Grupo tosilo
TTMSS	Tris(trimetilsilil)silano
UV	Ultravioleta
V	Voltios
W	Watts
°C	Grados Celsius
λ	Longitud de onda
μL	Microlitros
μs	Microsegundos



2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, satisfacer las necesidades de salud de la población es un tema que compete a diversos sectores de la comunidad científica, entre ellos, a los Químicos Orgánicos Sintéticos. Uno de sus principales objetivos es la invención, desarrollo y mejora de metodologías que permitan acceder de manera eficiente a compuestos con propiedades farmacológicas importantes.

Se sabe que más del 60% de los compuestos que han sido aprobados para su uso como antibióticos y anticancerígenos provienen de alguna especie de planta,¹ sin embargo, el aislamiento directo de muchos de estos compuestos representa operaciones complejas y rendimientos poco rentables. Uno de los grupos más grandes e importantes dentro del área de productos naturales son los compuestos derivados de indol (**1**). Se ha determinado que esta familia posee más de 3000 compuestos con alrededor de 40 tipos de estructuras, lo que hace a este grupo una fuente importante de potenciales fármacos.² Dentro de esta familia se encuentra un subgrupo denominado alcaloides indol monoterpénicos, compuestos que a lo largo de los años han demostrado actividad biológica interesante. Por ejemplo, el alcaloide *reserpina* (**2**) empleado como antihipertensivo, la *vincamina* (**3**) estimulante de la memoria y potenciador cognitivo (nootropico), la *vincristina* (**4**) y la *becatecarina* (**5**) utilizada en tratamientos anticancerígenos, la *estricnina* (**6**), que además de ser empleado como pesticida, fue el primer compuesto de esta familia en ser aislado³ (Figura. 1).

Derivado de lo anterior, el núcleo de indol es considerado una estructura “privilegiada”, además de ser el heterociclo presente en la mayor parte de los productos farmacéuticos más vendidos.⁴ La complejidad estructural de los compuestos derivados de indol representa un desafío que ha atraído la atención de Químicos Orgánicos, quienes, se han enfocado en la búsqueda de rutas sintéticas que permitan acceder a cantidades importantes de este tipo de productos naturales. Con estrategias de síntesis innovadoras, se busca potenciar el estudio de bioactividad de estos compuestos, con el objetivo de encontrar nuevas alternativas para el tratamiento y cura de enfermedades, que día a día cobran vidas a lo largo del mundo.



La síntesis moderna de productos naturales data de la década de 1950 cuando Robert B. Woodward y colaboradores reportaron la síntesis de los alcaloides estricnina (**6**) y reserpina (**2**).^{5,6} Desde entonces han surgido numerosas metodologías en diversas áreas de la Química Orgánica las cuales han sido aplicadas para la obtención de una variedad de productos naturales. Dentro del amplio arsenal de metodologías sintéticas, son de nuestro especial interés en esta revisión aquellas que implican el uso de intermediarios radicalarios para la funcionalización de compuestos que estructuralmente contienen al heterociclo aromático indol.

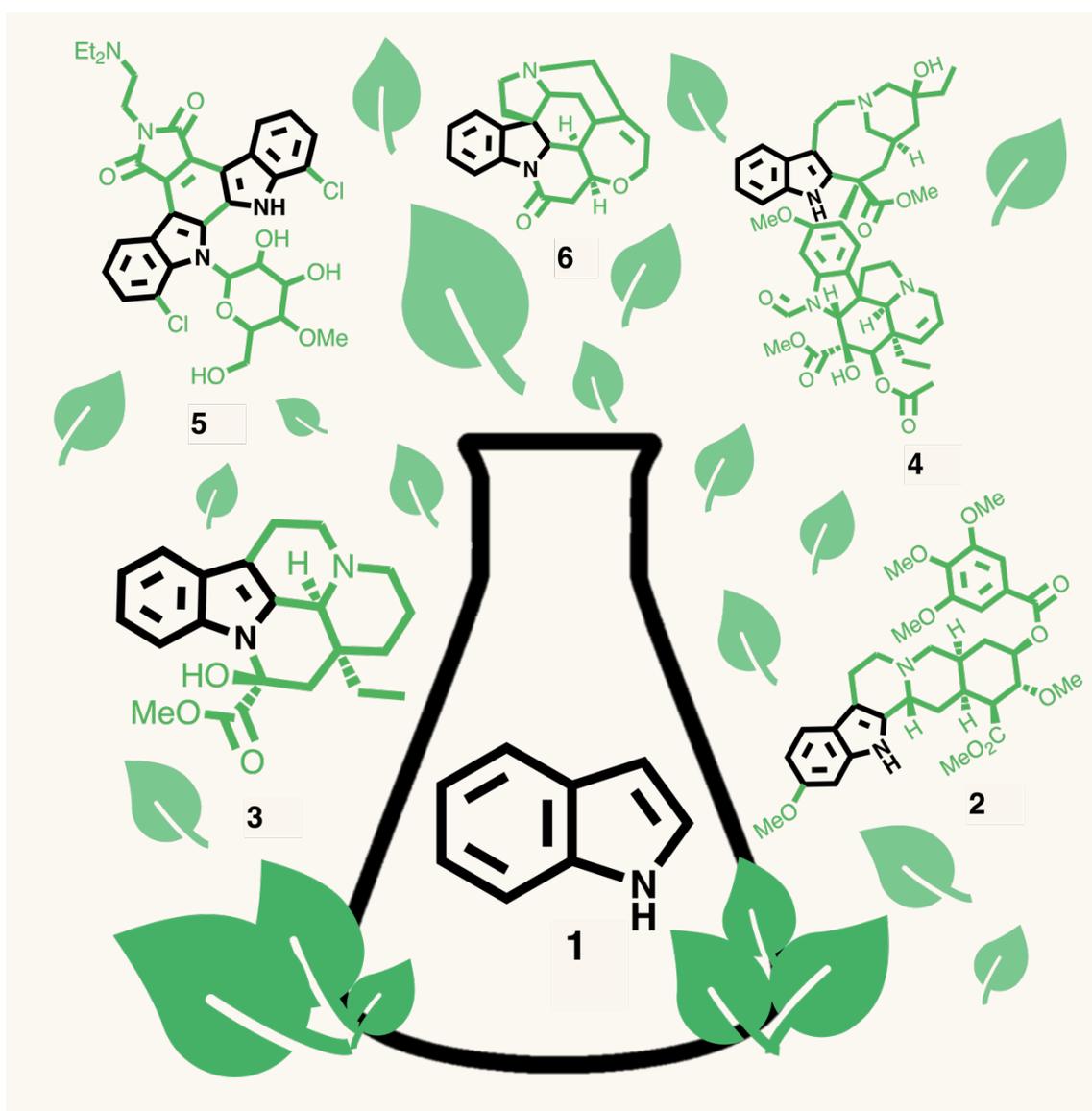


Figura 1. Ejemplos de productos naturales derivados de indol

La ausencia de documentos completos y especializados de consulta sobre reacciones radicalarias *intermoleculares* a sustratos que contienen al núcleo de indol, nos ha motivado a la búsqueda, recopilación y discusión de la mayoría de metodologías sintéticas reportadas en revistas especializadas. El trabajo inicia con una explicación de las bases teóricas que fundamentan las estrategias descritas. Posteriormente, se detallan los aspectos experimentales de cada metodología (abarcando desde 1989 y hasta el año 2020), acompañados de una discusión del alcance y —en algunos casos— una explicación mecanística breve. Esta revisión facilita el acceso a la información sobre el tema y se espera que propicie la innovación dentro del campo de la Química de radicales libres orientada a la funcionalización de indoles y sus derivados.

3. INFORMACIÓN GENERAL Y DISCUSIÓN

3.1 Radicales en Síntesis Orgánica

En el siglo pasado, un nuevo nombre se unió a la lista de consagrados dentro de la historia de la Química. *Moses Gomberg* resonó a lo largo del mundo porque gracias a sus estudios con el radical trifenilmetilo reportados en 1900,⁷ la comunidad científica —por fin— dirigió su atención en el estudio de los así llamados “radicales libres”. Intermediarios hasta ese momento imposibles de pensar. El escepticismo alrededor de esta especie llevó a diversos grupos de investigación a realizar análisis espectroscópicos que permitirían generar hipótesis acerca de la naturaleza y formación del intermediario de Gomberg. Debido a la gran atención puesta sobre estos estudios, además de ampliar el conocimiento acerca de la formación de radicales, este tema ya no solo fue considerado “curiosidad” sino que dio origen a todo un concepto que ha cotribuido enormemente al entendimeinto de una gran variedad de procesos en el área de la Química y la Biología.⁸

En la actualidad un “radical libre” se encuentra definido como: “Una entidad molecular neutra (como $\bullet\text{CH}_3$, $\bullet\text{SnH}_3$ o $\bullet\text{Cl}$) que posee un electrón desapareado”.⁹ La definición anterior no contempla a especies radicalarias cargadas, es decir, radicales catiónicos y aniónicos, por lo que una definición general de radical es: “Átomo, ion o molécula que posee un electrón de valencia desapareado o una capa electrónica de valencia abierta”.¹⁰



Aún a finales del siglo pasado los intermediarios radicalarios se consideraban altamente reactivos para su uso en Síntesis Orgánica, incluso Chatgililoglu afirmó que "...la mayoría de los Químicos han evitado las reacciones radicalarias por considerarlas desordenadas, impredecibles, poco prometedoras y esencialmente misteriosas".¹¹

Una de las maravillas de las Teorías Científicas es que deben ser falibles y refutables experimentalmente,¹² lo que permitió demostrar que los procesos radicalarios presentan numerosas ventajas sobre aquellos mediados por intermediarios iónicos. Lejos de ser desordenadas, está claro que frecuentemente las reacciones radicalarias son altamente selectivas y predecibles y poseen amplia tolerancia a grupos funcionales. Una característica muy importante de este tipo de reacciones es la de incorporarse a reacciones en cascada (procesos en los que se forma más de un enlace), esto permite aumentar la complejidad estructural de los sustratos en una menor cantidad de pasos.¹³ Hoy por hoy, sabemos que la concepción de aquellos Químicos a los que hace referencia Chatgililoglu sobre las reacciones radicalarias no es del todo cierta.

El avance en el conocimiento de las reacciones radicalarias se sustenta con los estudios fisicoquímicos realizados durante la segunda mitad del siglo XX,^{14,15} cuyo objetivo central fue la elucidación de la estructura y reactividad de los radicales orgánicos. Uno de los avances más importantes fue el descubrimiento de la Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR por sus siglas en inglés), que permitió la identificación y caracterización de especies radicalarias, lo que permitió la confirmación de la presencia de estas especies en una variedad de transformaciones.^{15,16}

Una de las cualidades importantes de estas reacciones es la amplia variedad de transformaciones que generan, ya que pueden ser empleadas para llevar a cabo ciclaciones, sustituciones homolíticas, funcionalización de enlaces C—H o adiciones. Sin embargo, implementar metodologías radicalarias a gran escala es uno de los principales retos que se presentan en la actualidad.¹⁷

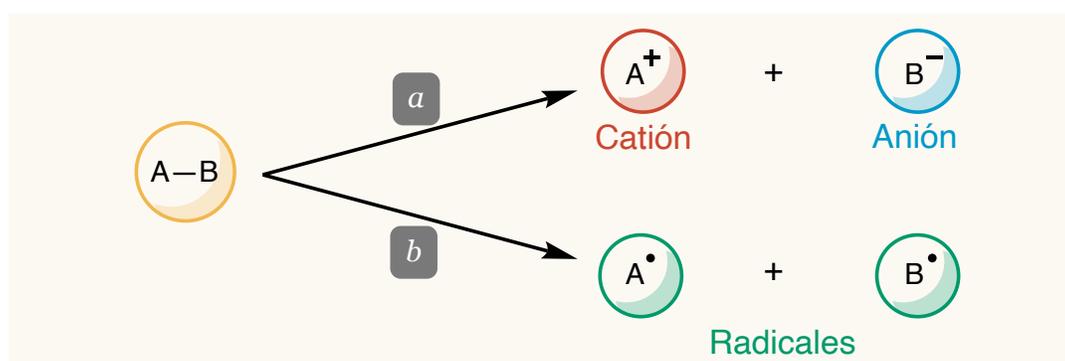


3.1.1 Generación de radicales

La mayor parte de las reacciones químicas consisten en la ruptura y formación de enlaces. Una de las principales discusiones en un laboratorio de síntesis es la determinación de las condiciones adecuadas para propiciar la formación de un enlace específico a costa de la ruptura de otro. Al tomar en cuenta transformaciones radicalarias dentro de la ruta sintética y dado que los radicales son intermediarios transitorios, surge el cuestionamiento acerca del mecanismo que dará pie a la formación del radical inicial. Dentro del presente trabajo, las diversas estrategias comúnmente empleadas para la formación de radicales han sido categorizadas en dos principales grupos: rupturas homolíticas y procesos redox.

3.1.1.1 Homólisis

De manera general se conocen dos mecanismos por los cuales un enlace sigma se puede fragmentar. En el primero de ellos, uno de los átomos conserva el par de electrones del enlace dando pie a la formación de un anión, mientras que el otro átomo carente de un electrón queda como catión, es decir, los productos de esta ruptura son iones y a este proceso se le denomina *heterólisis* (Esquema 1a). Un segundo mecanismo es conocido como *homólisis* y es un proceso en el cual, ambos átomos conservan un electrón del enlace disociado, dando pie a la formación de radicales libres (Esquema 1b).¹⁸



Esquema 2. Tipos de ruptura de un enlace sigma

Con el objetivo de conseguir la ruptura de un enlace mediante homólisis y dadas las características de este proceso, es importante conocer los valores de energía para propiciar la disociación del mismo. El conocimiento de las energías de disociación de enlace es particularmente útil porque, aunque normalmente se refieren a la fase gaseosa, los radicales



son eléctricamente neutros y por lo tanto poco solvatados, por lo que se pueden utilizar los mismos valores en disolución, incluso en disolventes muy polares.¹⁹

De acuerdo con la Tabla 1, los valores de energía de disociación (D) para algunos enlaces presentes en compuestos que son recurrentes en Síntesis Orgánica, oscilan entre 29 – 108 kcal•mol⁻¹.²⁰

Tabla 1. Energías de disociación para algunos enlaces presentes en compuestos orgánicos

Enlace	D ($\frac{kcal}{mol}$)	Enlace	D ($\frac{kcal}{mol}$)
CH ₃ —H	104	CH ₃ O—H	103
CH ₂ —H	104	CH ₃ —OH	91
CH—H	108	CH ₃ O—OCH ₃	36
CH ₃ —CH ₃	88	CH ₃ COO—OOCCH ₃	29
CH ₂ =CH—H	104	HO—OH	51
C ₆ H ₅ —H	104	CF ₃ —H	108
C ₆ H ₅ CH ₂ —H	85	CH ₃ —Cl	84
CH ₃ —NH ₂	79	CH ₃ —Br	70
CH ₃ —NHCH ₃	73	CH ₃ —I	56
CH ₃ —N(CH ₃) ₂	69	CH ₃ SO ₂ —CH ₃	61

Partiendo de este conocimiento, es necesario discutir las formas en las que se puede suministrar energía al medio de reacción para obtener la ruptura homolítica en compuestos orgánicos.

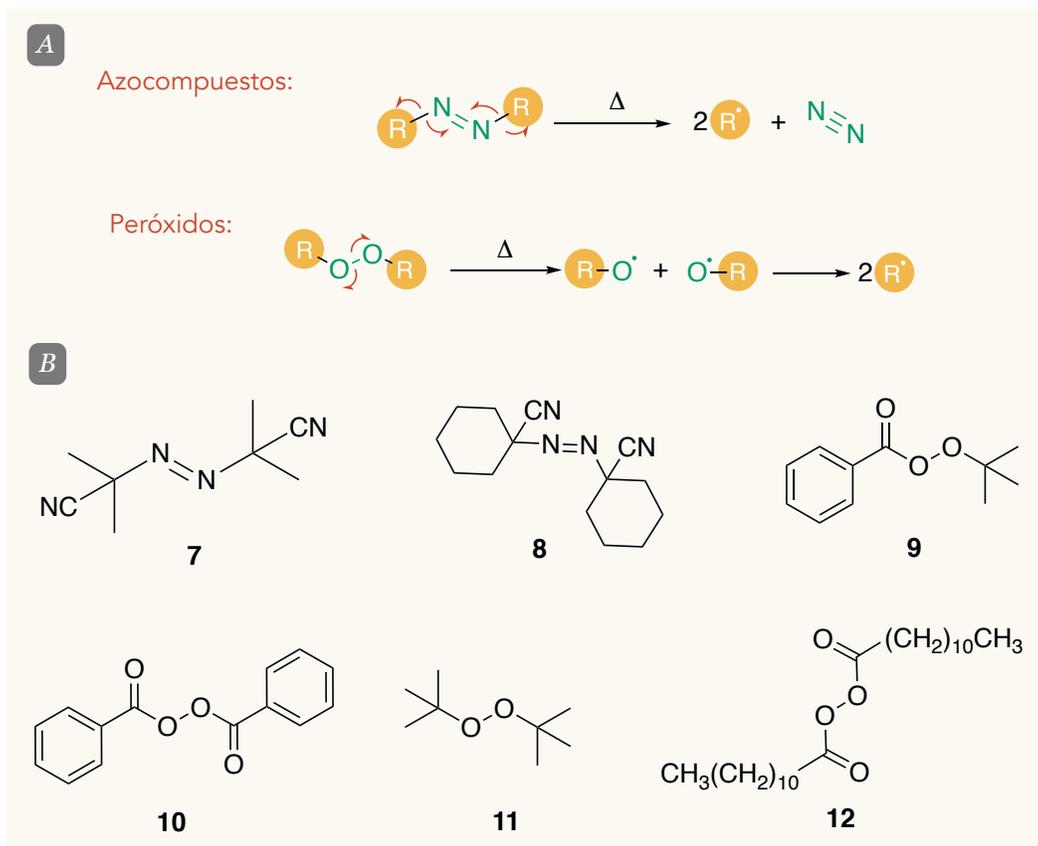
- Homólisis térmica o termólisis

El proceso de homólisis se puede generar al calentar el sistema, sin embargo, un enlace covalente se fragmenta a temperaturas tan altas como 800 °C, propiciando la formación de los radicales correspondientes. Por esta razón, resulta complicado experimentalmente la obtención de dichos intermediarios bajo estas condiciones.²¹ Por otro lado, se ha determinado que si el valor de D es menor a 35 kcal•mol⁻¹, el enlace puede ser fragmentado a temperaturas menores a 150 °C. Este rango bajo de valores para D , se ha observado principalmente para algunos peróxidos y azocompuestos.²²

Este tipo de compuestos han sido empleados como iniciadores, siendo los más destacados AIBN (**7**) (31 kcal•mol⁻¹), azo-ciclohexanocarbonitrilo (**8**) (34.5 kcal•mol⁻¹), peroxibenzoato



de *t*-butilo (**9**) (34.5 kcal•mol⁻¹), peróxido de benzoilo (**10**) (30 kcal•mol⁻¹), peróxido de di-*t*-butilo (**11**) (39 kcal•mol⁻¹), DLP (**12**) (≈30 kcal•mol⁻¹),²³ entre otros (Esquema 2).¹⁹



Esquema 2. A) Mecanismo de formación de radicales a partir de azocompuestos y peróxidos
B) Ejemplos de compuestos iniciadores

▪ Fotólisis

La radiación electromagnética es una fuente importante de energía, la cual se encuentra cuantizada y está relacionada con la longitud de onda λ (Ecuación 1). Por ejemplo, ondas electromagnéticas de luz azul, las cuales se localizan dentro de la región del visible y poseen una longitud de onda de 400 nm —de ser absorbidas— suministrarán 71.6 kcal•mol⁻¹ de energía al sistema. Un segundo ejemplo es una onda cuya λ sea de 200 nm (región UV), que genera 143.2 kcal•mol⁻¹, energía suficiente para romper cualquier enlace covalente. Usualmente; al presentarse absorción de fotones mediante irradiación, las moléculas en un estado excitado presentarán un decaimiento en energía liberando el fotón sin ninguna



disociación, sin embargo, si la molécula contiene un enlace débil, este se fragmentará homolíticamente propiciando la formación de radicales libres.¹⁸

Ecuación 1. Relación entre energía y longitud de onda en ondas electromagnéticas

$$E \left(\frac{\text{kcal}}{\text{mol}} \right) = \frac{28635}{\lambda \text{ (nm)}}$$

Además de los azocompuestos y los peróxidos orgánicos, los halógenos se unen a la lista de iniciadores fotolíticos, en primera instancia porque son grupos cromóforos,²⁴ es decir, absorben radiación electromagnética y la segunda razón es la baja energía de disociación de enlace que presentan este tipo de compuestos (56-84 kcal•mol⁻¹). Incluso, trabajos pioneros en el área de adiciones mediadas por reacciones radicalarias fueron reportados a partir de la ruptura homolítica de derivados halogenados.²⁵

Algunos autores mencionan una tercera categoría para propiciar la homólisis de sustratos, se trata de aquella que emplea radiación de alta energía como rayos gamma o haz de electrones. Sin embargo, además de estar incluida dentro de fotólisis, este tipo de iniciación rara vez es empleada en síntesis orgánica y su uso se encuentra principalmente en algunas técnicas analíticas de caracterización como espectrometría de masas.

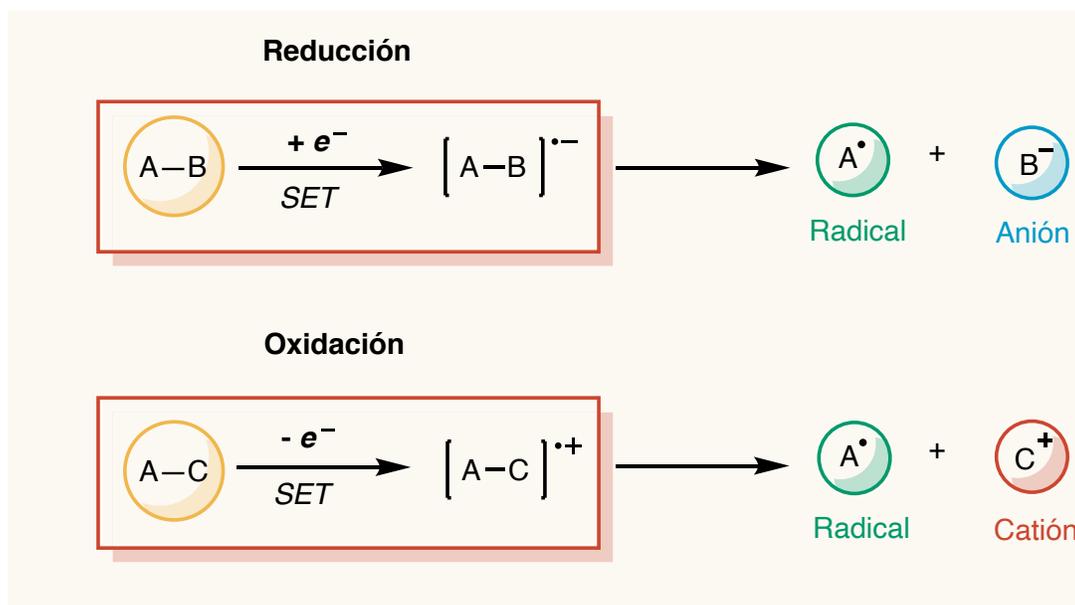
3.1.1.2 Procesos redox

En los últimos años, la búsqueda de alternativas innovadoras para la generación de radicales libres ha dado como resultado el descubrimiento e implementación —en síntesis orgánica— de estrategias fundamentadas principalmente en procesos de oxidación y reducción (redox). Este tipo de metodologías amplían las posibilidades durante el planteamiento retrosintético, ya que, generan intermediarios más reactivos incluidos radicales, radicales iónicos y complejos de transferencia de carga.²⁶

El estudio del intercambio de electrones basado en el potencial redox de moléculas neutras o cargadas es el objetivo primordial dentro de estos procesos, siendo el mecanismo denominado



transferencia monolectrónica o del inglés *single electron transfer* (SET) el más recurrente para la formación de especies radicalarias en este tipo de estrategias sintéticas (Esquema 3).



Esquema 3. Proceso SET en reacciones redox

En el presente trabajo, se describirán dos métodos generales para la producción de radicales basados en procesos redox, que han sido utilizados para la funcionalización de indol y sus derivados. Como primera alternativa y para fines descriptivos, se han nombrado *estrategias redox directas* a aquellas que emplean un agente oxidante/reductor en forma de sal o complejo metálico y una segunda alternativa aunque en mucho menor proporción ha sido el uso de técnicas electroquímicas.

- Estrategias redox directas

Este tipo de herramientas sintéticas se basan en la adición de compuestos derivados principalmente de metales del bloque *d* como Ag, Mn, Fe, Cu, Ir, Ru, etc. para favorecer la oxidación o reducción de ciertos sustratos orgánicos. Dentro de estas metodologías pueden ser identificadas estrategias que emplean radiación electromagnética para favorecer el intercambio electrónico, y que se denominan *fotoredox*.

Desde principios del siglo XX, se tiene la idea de que la luz es un reactivo económico, abundante, renovable y no contaminante que puede ser empleado en síntesis orgánica.²⁷ Lo



anterior, motivó la búsqueda del aprovechamiento de luz visible en síntesis, sin embargo, la mayor parte de moléculas orgánicas presentan poca o nula absorción ante ondas electromagnéticas de estas características. Una solución a esta desventaja es el uso de fotosensibilizadores o fotocatalizadores, compuestos que dadas sus características electrónicas, absorben energía proveniente de luz visible.²⁸ De este modo, surge el estudio de una de las estrategias sintéticas ampliamente explotadas para la funcionalización de indol y sus derivados: *catálisis fotoredox*. El enfoque de esta técnica se basa en la capacidad de complejos metálicos y colorantes orgánicos para participar en procesos de transferencia monoeléctrica con sustratos orgánicos tras la fotoexcitación con luz visible.²⁹

El mecanismo general para la formación de radicales mediante catálisis fotoredox se muestra en la Figura 2. Este procedimiento inicia con la absorción de luz visible por parte del fotocatalizador (FC), el cual se promueve a un estado excitado (FC^{*}). Esta última especie es la que lleva a cabo la transferencia electrónica, comportándose como oxidante o reductor dependiendo de la naturaleza del sustrato. Si el sustrato es un aceptor de electrones (A), se genera un ciclo de extinción oxidativo en el que el FC^{*} actúa como reductor, dando pie a la generación del sustrato en su forma reducida (A^{•-}) y la forma oxidada del fotocatalizador (FC^{•+}). De forma alterna, el proceso lleva a cabo un ciclo de extinción reductivo si el sustrato es un donador de electrones (D), teniendo como principales productos el fotocatalizador en su forma reducida (FC^{•-}) y el sustrato en forma de radical catiónico (D^{•+}). Finalmente, la regeneración del estado basal del fotocatalizador requiere una segunda transferencia monoeléctrica; donde el FC^{•+} es reducido por un donador **D** y el FC^{•-} oxidado por un aceptor **A**. En cada uno de estos pasos, el papel de **A** o **D** lo asume ya sea el sustrato, un donador/aceptor de electrones de sacrificio o un intermediario reactivo.³⁰



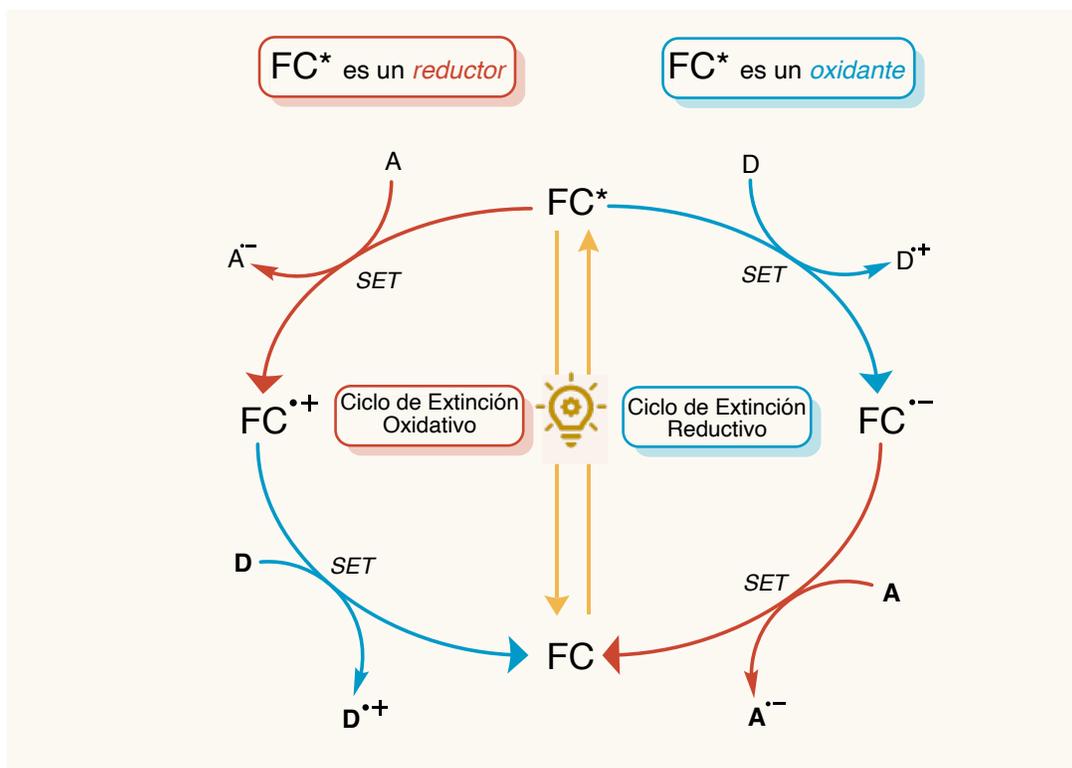


Figura 2. Mecanismo genérico de catálisis fotoredox

De acuerdo con el mecanismo descrito, las reacciones implicadas dentro de esta estrategia sintética son bimoleculares. Esto permite destacar tres puntos principales a evaluar al momento de seleccionar un compuesto como fotocatalizador: 1) Un fotocatalizador debe poseer absorción en un amplio rango de longitudes de onda; 2) Si el ciclo catalítico implica la transferencia de electrones, los potenciales redox del estado fundamental y excitado del fotocatalizador deben proporcionar una reacción exotérmica o en el peor de los casos, débilmente endotérmica; 3) La reactividad en estado excitado del fotocatalizador se debe adaptar a la reacción de interés. En la figura 3 se muestran algunos ejemplos de compuestos que de acuerdo a sus características electrónicas y de reactividad, cumplen con los puntos anteriormente descritos y han sido ampliamente estudiados y empleados como fotocatalizadores.



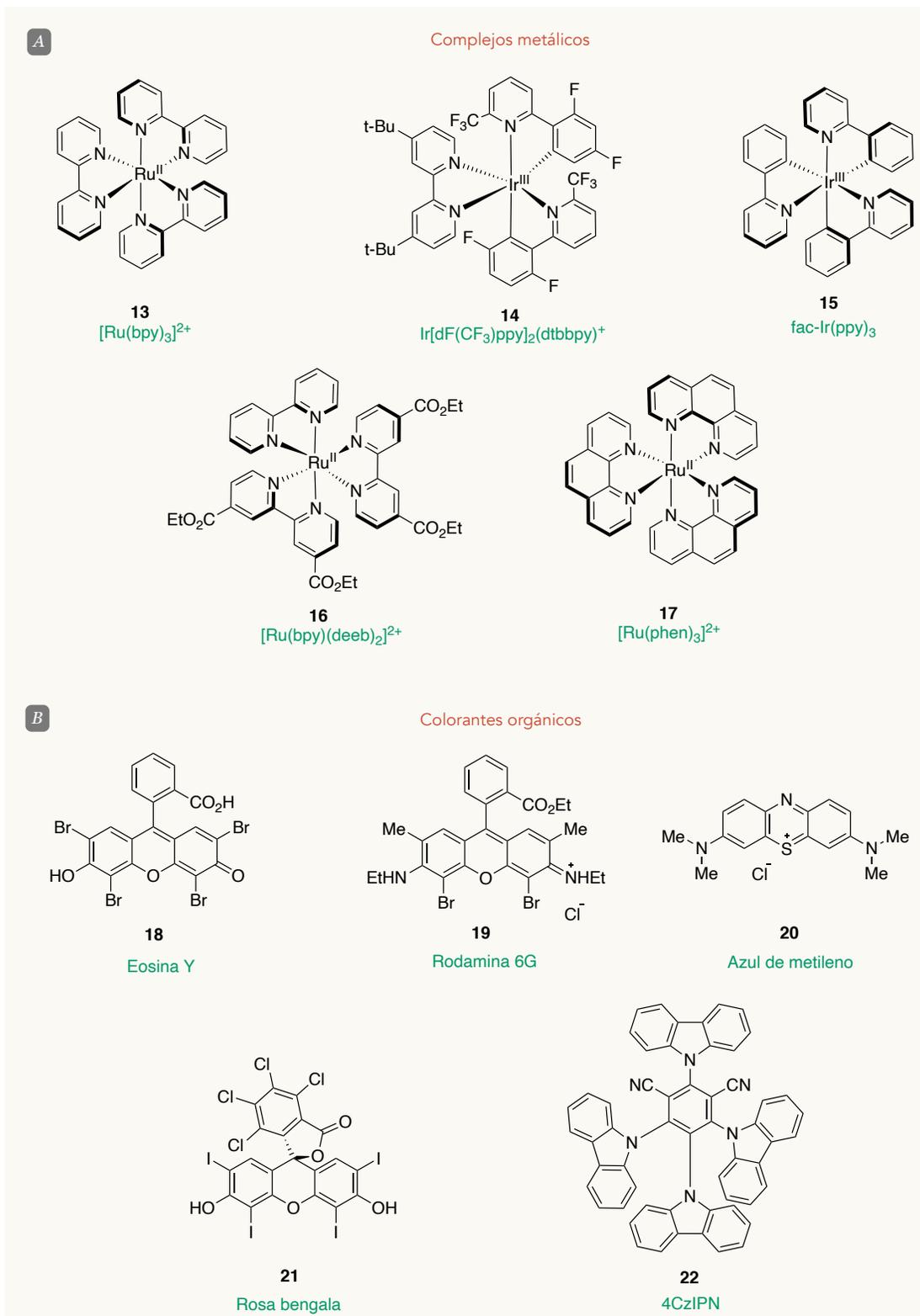


Figura 3. Principales A) fotocatalizadores metálicos y B) Organofotocatalizadores empleados en catálisis fotoredox

- Estrategias electroquímicas

A pesar de no ser una de las estrategias más empleadas para la funcionalización de indol, los métodos electroquímicos confieren ventajas de las que carecen por sí solos los métodos químicos convencionales. La principal de estas ventajas es el control de reacción a través de la regulación de corriente y potencial, lo que permite iniciar y terminar reacciones redox con una precisión que rara vez se ve en la Química Orgánica tradicional.²⁶ Además, ofrece nuevas vías de reacción que son complementarias a los procedimientos tradicionales de Química sintética y debido a su naturaleza suave y selectiva pueden ser particularmente interesantes para la funcionalización en etapas avanzadas de una síntesis.³¹

El montaje de un sistema electroquímico para la generación de intermediarios radicalarios (Figura 4) se compone por una fuente de energía eléctrica (1), el medio de reacción integrado por el disolvente, reactivos, fuente de radicales, y de ser necesario un electrolito (2). Además, un par de electrodos donde se lleva a cabo la transferencia electrónica. El primero de ellos se denomina ánodo (3) y es en su superficie donde ocurre el proceso de oxidación, contrario a lo que sucede en el cátodo (4), donde los sustratos son reducidos. Las flechas representan el sentido del flujo de electrones (de ánodo a cátodo) y es importante precisar que las reacciones son dependientes, es decir, no ocurre oxidación sin la presencia de una reducción y viceversa.³¹

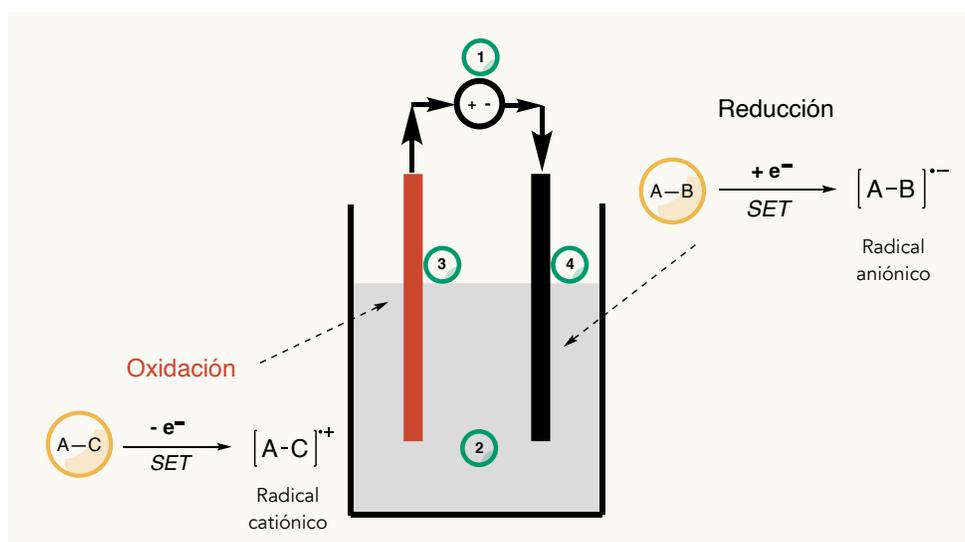


Figura 4. Montaje de celda electroquímica. Rojo: ánodo, negro: cátodo, gris: medio de reacción³¹



3.2 Reactividad del núcleo de indol

El núcleo de indol es un heterociclo aromático conformado por 9 átomos, dentro de los cuales se encuentran deslocalizados 10 electrones de tipo π , por lo que es considerado un sistema rico en electrones o π -excesivo (Figura 5).

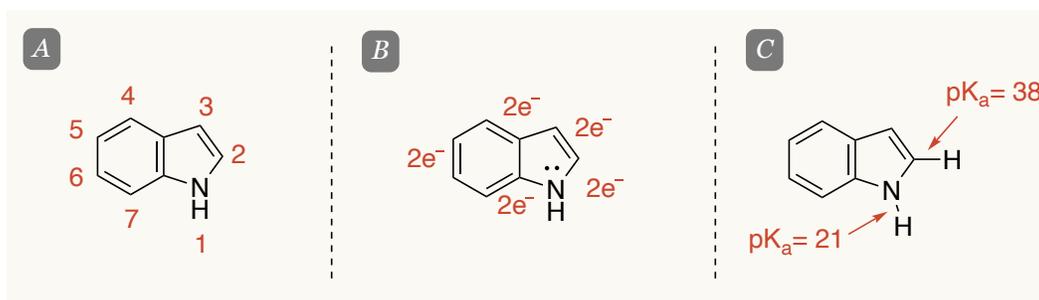
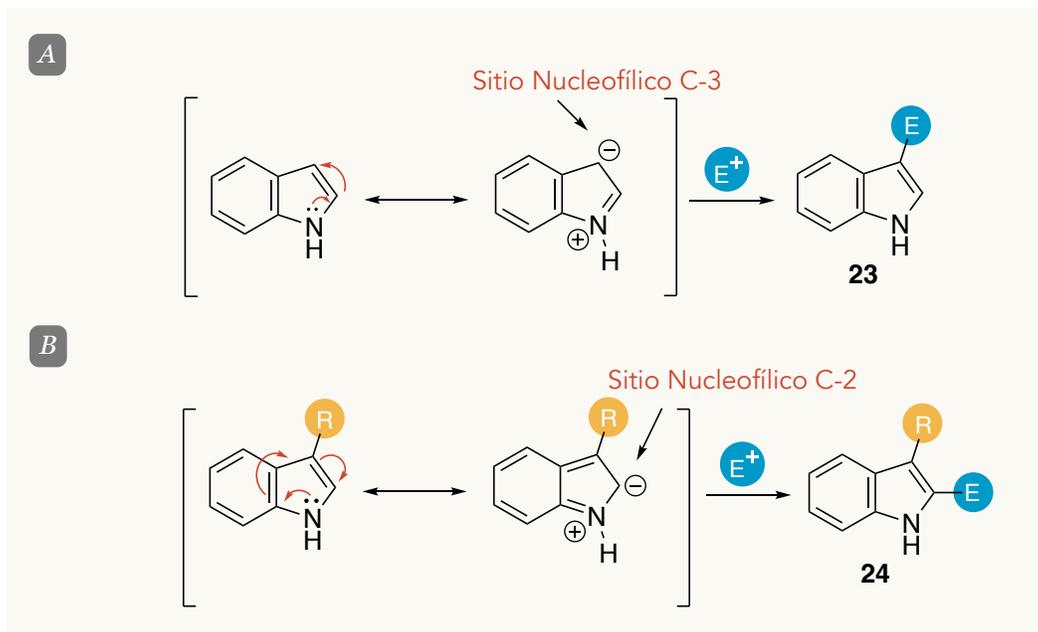


Figura 5. A) Numeración de átomos propuesta por la IUPAC B) Distribución de 10 electrones π en 9 átomos C) pKa de posiciones 1 y 2

3.2.1 Reactividad iónica

La reactividad primaria del indol ha sido ampliamente estudiada, documentada y establecida. Cuando este heterociclo no se encuentra sustituido, la posición 3 es un sitio potencialmente nucleofílico que se puede sustituir con un sustrato de características electrofílicas (Esquema 4A). Por otro lado, cuando la posición 3 de este compuesto ya se encuentra sustituida, la reactividad nucleofílica recae en el C-2 (Esquema 4B), esto se explica tras evaluar las estructuras canónicas de este compuesto.³² Sin embargo, con los avances en el aislamiento de productos naturales se ha demostrado que en la naturaleza existen compuestos con patrones de sustitución que resultan complicados de obtener mediante la reactividad “tradicional” del indol.³³





Esquema 4. Reactividad iónica A) Del núcleo de indol. B) De indoles 3-sustituidos

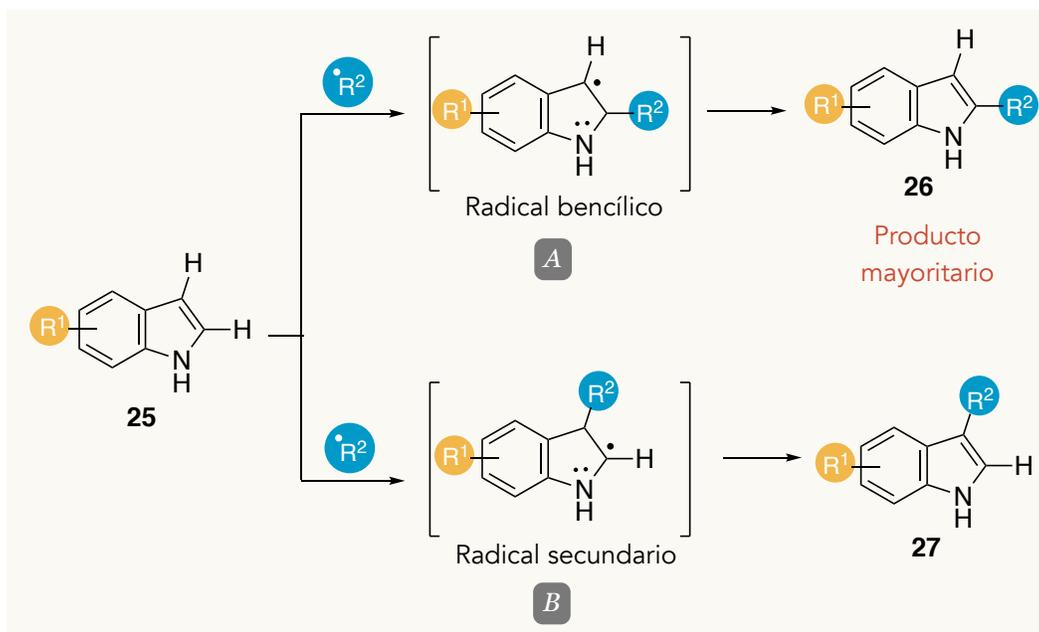
3.2.2 Reactividad radicalaria

Con base en lo anterior, el uso de metodologías mediadas por radicales, en algunas ocasiones, ha facilitado la exploración de zonas dentro del Espacio Químico que antes eran inimaginables y, en otros casos, han reducido la ruta sintética hacia una estructura objetivo.³⁴ Además, los procesos radicalarios son ideales para la construcción de centros densamente funcionalizados, incluso cuaternarios, lo que es particularmente adecuado para la síntesis de productos naturales.¹⁷

Los intermediarios radicalarios presentan propiedades ambifílicas, es decir, algunos poseen naturaleza nucleofílica mientras que otros suelen comportarse como radicales electrofílicos; el núcleo de indol al ser rico en densidad electrónica, reaccionará principalmente con radicales del segundo tipo.

De manera general, se conoce que la posición 2 del núcleo de indol es la más reactiva ante especies radicalarias, la explicación de este fenómeno se encuentra en la estabilidad de los intermediarios formados (Esquema 5).³⁵ Por un lado, al realizarse la adición en el carbono 2 se genera un radical bencílico. Este intermediario es capaz de deslocalizar al electrón desapareado a lo largo del sistema π del anillo de benceno aumentando así su estabilidad. La

adición en el carbono 3 forma un radical secundario, el cual, se encuentra estabilizado en menor medida por conjugación con el par electrónico del átomo de nitrógeno lo que permite aislar el producto 3-sustituido en menor proporción.



Esquema 5. Reactividad radicalaria del núcleo de indol

Es importante señalar que para la transformación del radical A o B a los correspondientes productos **26** y **27** es necesario un proceso de oxidación, el cual por obvias razones depende fuertemente de la presencia de un reactivo oxidante en el medio de reacción.

A lo largo de las siguientes secciones de esta revisión se demostrará que manipular variables como: sustituyentes, iniciadores radicalarios, disolvente e incluso concentración, podrá modificar sustancialmente la reactividad “típica” del indol y sus derivados en reacciones radicalarias.

El objetivo de modificar estas variables es la formación de nuevos enlaces que en principio no sería posible con metodologías iónicas, y de esta manera obtener intermediarios sintéticos complejos y poco intuitivos.

3.3 Reacciones de adición radicalaria intermolecular a indol y derivados

La distinción entre procesos intermoleculares e intramoleculares es de gran utilidad. En las reacciones intermoleculares, los cambios estructurales tienen lugar en dos moléculas independientes; contrario a esto, en las reacciones intramoleculares se encuentran implicados dos o más sitios de reacción dentro de la misma molécula.

Con el objetivo de facilitar el acceso a la información hasta ahora generada, se presenta a continuación un compendio de metodologías sintéticas para la funcionalización radicalaria *intermolecular* de indol y algunos derivados. Cada metodología se acompaña de un análisis experimental que detalla las condiciones para la obtención del producto deseado, además, una discusión sobre el alcance y/o limitantes que cada autor propone de acuerdo a sus observaciones.

De acuerdo con la Figura 6, las reacciones discutidas a lo largo de esta revisión han sido divididas fundamentalmente por el tipo de mecanismo que sigue la formación del intermediario radicalario, es decir, **ruptura homolítica** o **procesos redox**. Dentro de estas categorías, se han señalado aquellas metodologías donde la reacción intermolecular es directa al **sistema aromático** de indol o si emplean reacciones en cascada que involucran a otro **grupo funcional** en el derivado de indol. Finalmente, en cada sección se destaca el tipo de reacción, o bien, el tipo de enlace que se genera y se presentan las metodologías de manera cronológica.



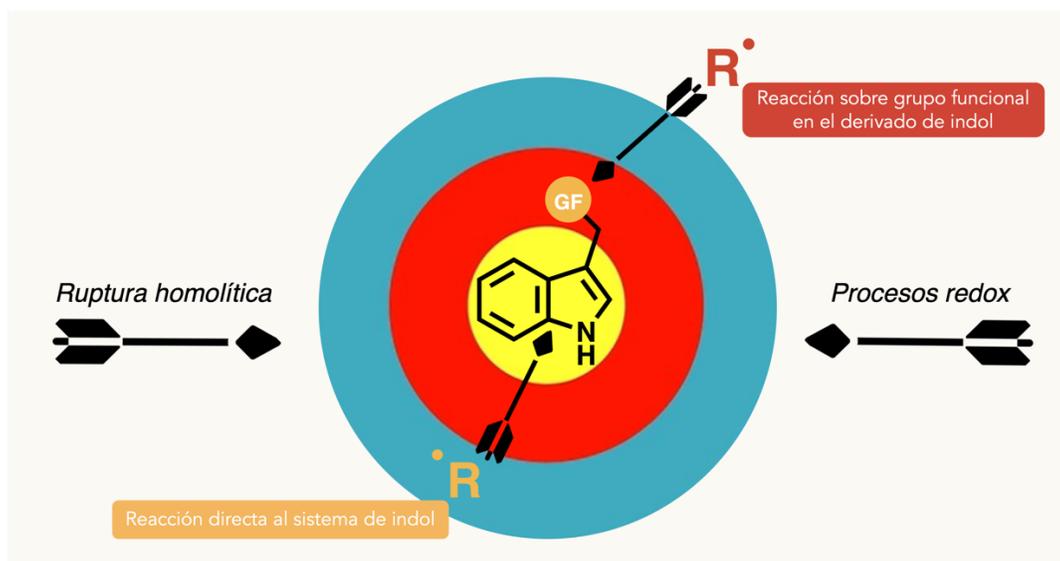


Figura 6. Clasificación de las metodologías presentadas en este trabajo

Dentro de cada esquema, se representa en color **negro** al sustrato que contiene al núcleo de indol, en color **azul** puede ser identificado el reactivo que reacciona con el derivado indólico, el componente de color **verde** es el responsable de la generación del radical iniciador, y finalmente, en color **rojo** se encuentran resaltados aquellos enlaces que se forman a través de las condiciones mostradas.

3.3.1 Metodologías homolíticas

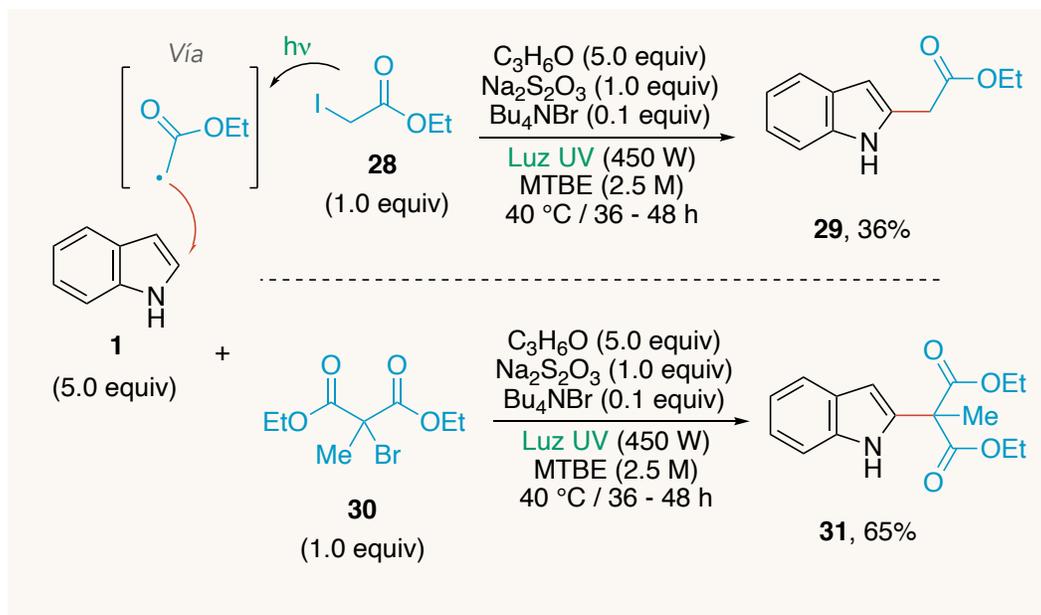
3.3.1.1 Reacciones directas sobre el sistema de indol

- Alquilaciones

La alquilación de sistemas aromáticos es un proceso importante que permite la formación de enlaces C—C. Este tipo de reacciones se emplean a menudo en la síntesis de productos naturales y en la obtención de moléculas farmacológicamente importantes. La alquilación electrofílica, que puede usarse para tales propósitos, generalmente se asocia con la generación de productos de transposición no deseados (alquilación de Friedel-Crafts). Por otra parte, la alquilación de sistemas aromáticos mediante procesos radicalarios permite sortear algunos inconvenientes ligados a la alquilación electrofílica. A lo largo de esta sección y la que compete a reacciones redox, se demostrará que la búsqueda de metodologías que permitan

la alquilación directa y selectiva de enlaces C—H ha sido un reto para la comunidad sintética y que la investigación dentro de esta área de la síntesis orgánica es un campo altamente fértil.

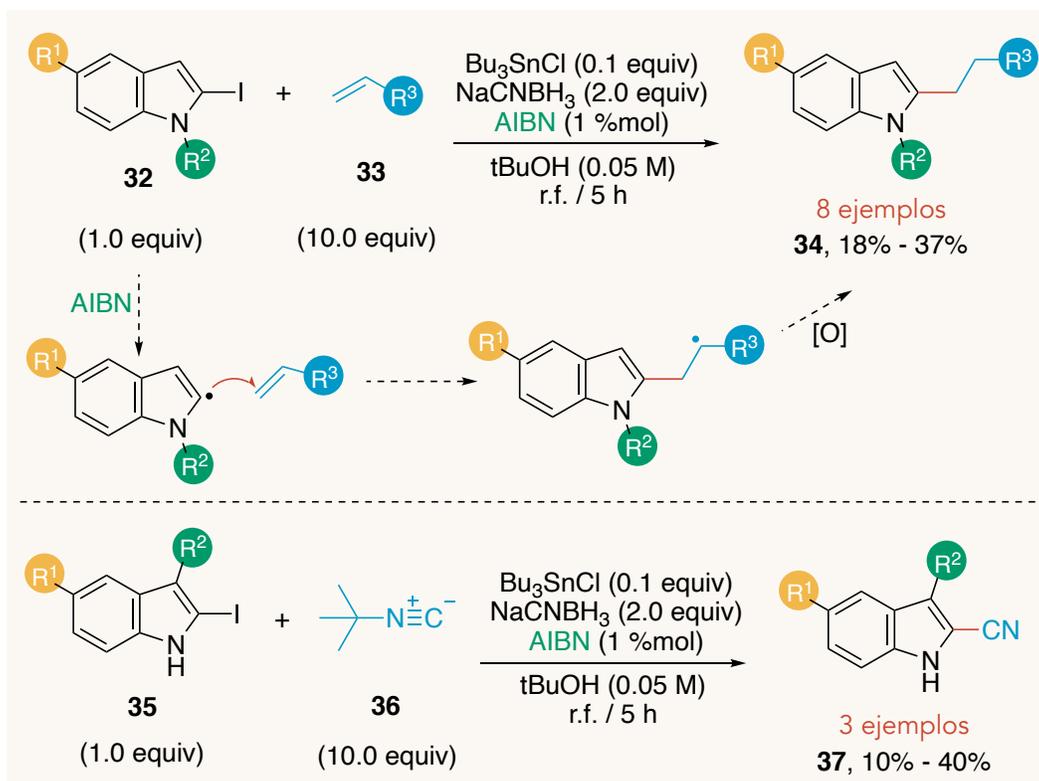
En 1999, Byers y colaboradores reportaron una metodología que permite la adición de radicales electrofílicos generados a partir de halogenuros a indol para la obtención regioselectiva de indoles 2-sustituídos (Esquema 6).³⁶ La metodología consiste en la formación de radicales primarios y terciarios provenientes de **28** y **30** respectivamente, formados a partir de la irradiación con luz UV de los sustratos en metil *t*-butiléter. Dichos radicales se adicionan sobre indol, generando mayoritariamente los productos de adición **29** y **31** en 36 y 65% de rendimiento respectivamente. Esta metodología además de un exceso de hasta 5.0 equiv. de indol requiere el empleo de tiosulfato de sodio, el cual, sirve para reducir el yodo molecular (I_2) generado como subproducto. Para favorecer la solubilidad del tiosulfato de sodio, se emplea bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase. Por otro lado, el óxido de propileno (C_3H_6O) se añade para la “captura” de HI y HBr obtenidos como subproductos. El análisis por GC-MS demostró que la adición del 2-yodoacetato de etilo a indol genera 5 diferentes isómeros, sin embargo, **29** es el isomero obtenido en mayor rendimiento.



Esquema 6. Alquilación fotolítica de indoles reportada por Byers



Aunque a través de un mecanismo contrario, ese mismo año Jones y colaboradores reportaron la adición radicalaria intermolecular de 2-yodoindoles a alquenos electrodeficientes (Esquema 7).³⁷ Esta metodología considera el uso de un exceso considerable del alqueno **33** y un equivalente del indol correspondiente. La formación del radical en la posición 2 del indol está promovida por AIBN y cloruro de tributilestaño, en dónde el primero participa como iniciador mientras que el segundo permite la propagación de la cadena radicalaria. Además, esta metodología emplea cianoborohidruro de sodio como reductor, lo que permite reducir la cantidad del reactivo de estaño. La reacción procede a reflujo durante 5 horas, permitiendo la formación de los productos de sustitución **34** con rendimientos entre 18 y 37%. Adicionalmente, esta metodología se empleó en la obtención de 2-cianoindoles con rendimientos entre 10 y 40% mediante la sustitución con un exceso de tertbutilisonitrilo.

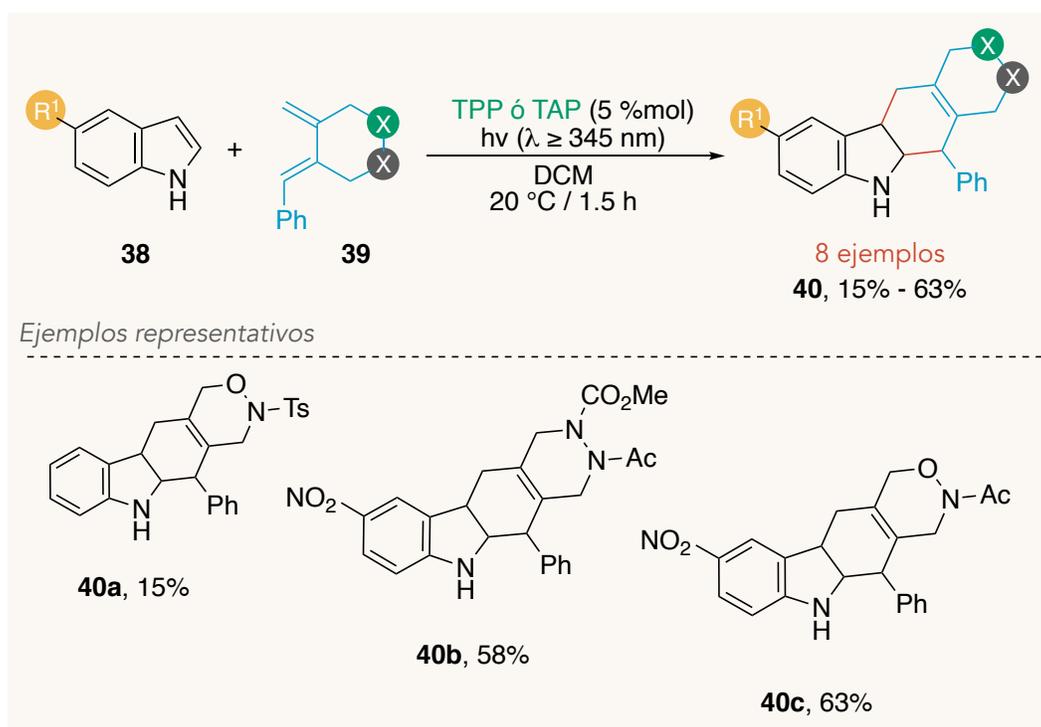


Esquema 7. Alquilación de 2-yodoindoles reportada por Jones

Blechert, Steckhanb y colaboradores reportaron en 1999 la síntesis de derivados de tetrahidrocarbazoles empleando una reacción de Diels-Alder catión-radicalaria fotoinducida entre derivados de indol y dienos exocíclicos (Esquema 8).³⁸



Esta metodología emplea tetrafluoroborato de trifenilpirilio (TPP) o tetrafluoroborato de tris(4-metoxifenil)pirilio (TAP) como fotosensibilizador (5 %mol), el cual, favorece la formación del catión radicalario centrado en el derivado de indol, que se adiciona a un doble enlace del dieno. Finalmente, la ciclación y posterior reducción del radical permite aislar los productos deseados con rendimientos entre 15 y 63%. Los autores afirman que el rendimiento se incrementa con grupos electroattractores como sustituyentes del derivado de indol (R^1).



Esquema 8. Síntesis de tetrahydrocarbazoles *vía* reacción de Diels-Alder radical-catiónica

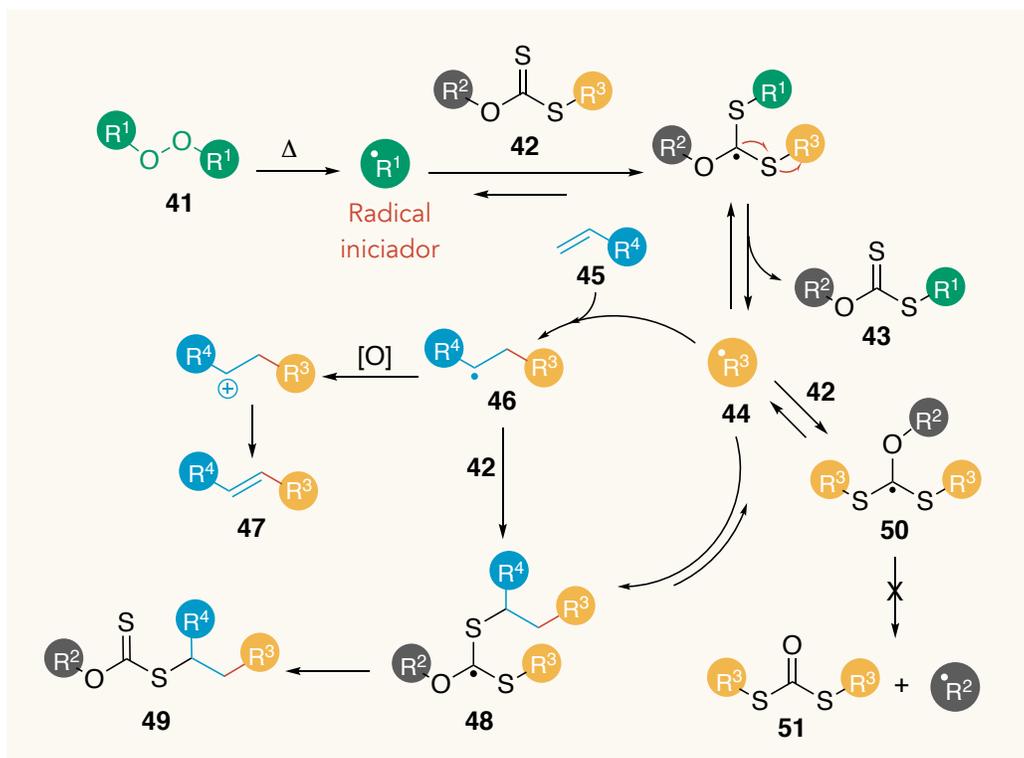
Los ditiocarbonatos (xantatos) han demostrado efectividad para la generación de radicales libres y han sido empleados para la alquilación de indoles y derivados. Previo al análisis de aspectos sintéticos, es necesario describir el mecanismo involucrado al utilizar este tipo de compuestos.

El esquema 9 muestra que la reacción entre el xantato de tipo **42** y alquenos **45** es un proceso radicalario que permite la formación de los productos **47** y **49**. Este proceso comienza con la tómolisis de un iniciador **41** (usualmente peróxidos orgánicos); la adición de este radical iniciador al grupo tiocarbonilo presente en **42** genera una fragmentación del enlace C—S



para formar el radical alquílico **44**. Se espera que este radical se adicione al doble enlace del alqueno, dando origen al producto **47** a través de una oxidación (adición radical oxidativa) y al producto **49** por medio de la adición de **46** a una segunda molécula de xantato (transferencia de grupo xantato).

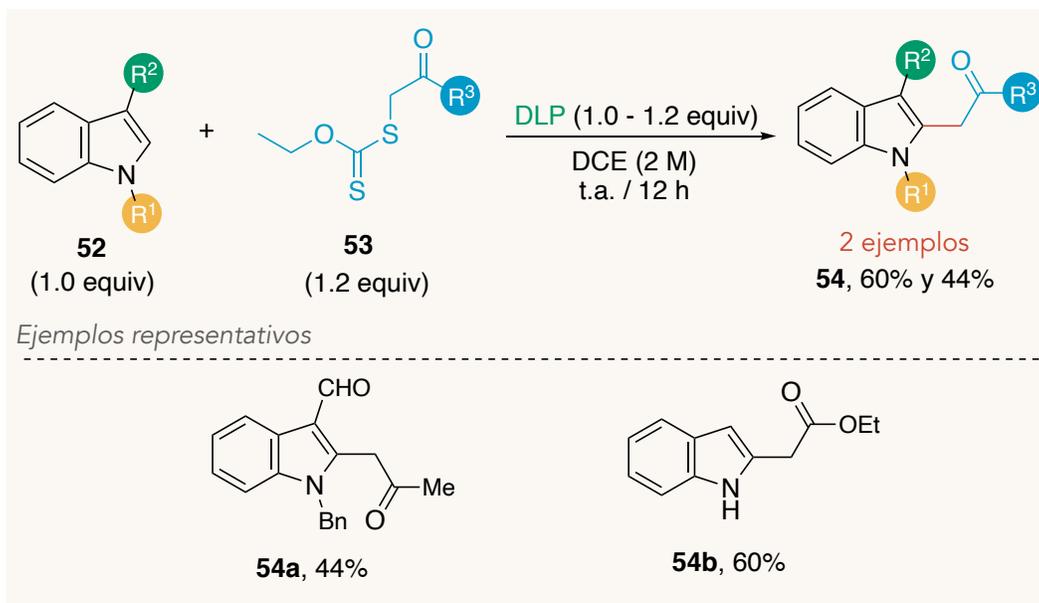
El éxito de emplear xantatos como sustratos es la capacidad de “almacenar” radicales activos como **44** y **46** en la forma de intermediarios poco reactivos como **48** y **50**, los cuales, se encuentran estabilizados por tres heteroátomos y se evita su descomposición prematura al no contener átomos de hidrógeno en la posición β. Esto, permite aumentar considerablemente la vida útil de **44**, favoreciendo procesos con una cinética relativamente lenta como adiciones intermoleculares, ciclaciones de anillos de cuatro y siete miembros o cierres de anillo en núcleos aromáticos y heteroaromáticos.³⁹



Esquema 9. Reactividad de xantatos frente a dobles enlaces

En 2003, nuestro grupo de trabajo reportó la alquilación regioselectiva de heterociclos aromáticos mediante el uso de xantatos como precursores de radicales libres *via* una adición radical oxidativa (Esquema 10).⁴⁰ Esta metodología permite, en primera instancia, eliminar el uso de metales pesados como estaño y evita la reducción prematura del radical

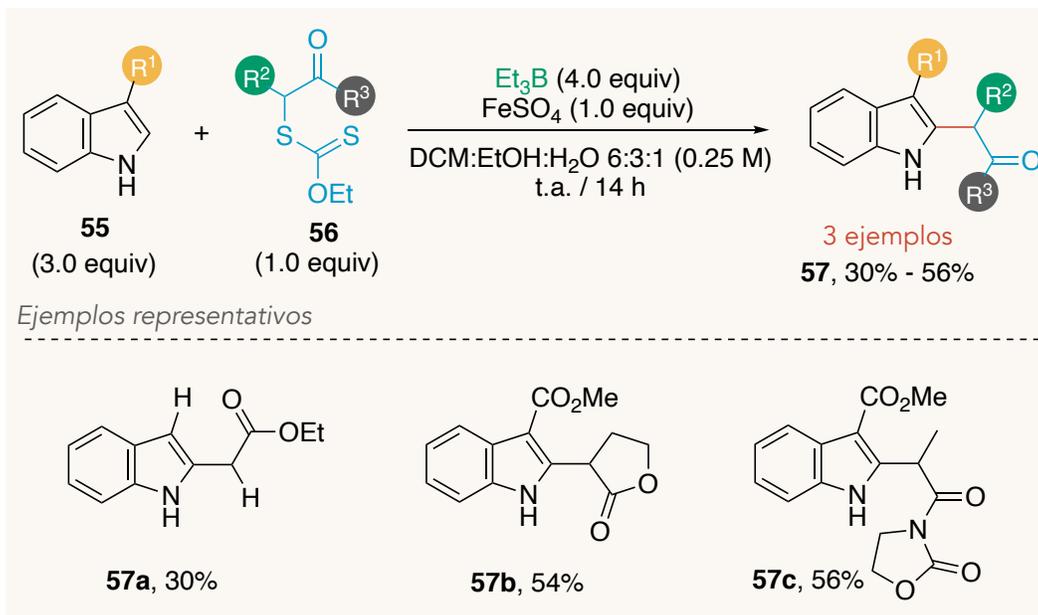
intermediario. Además fue el primer ejemplo que no utiliza cantidades excesivas del indol aceptor. La reacción inicia con la formación del radical en la posición α al carbonilo derivado de **53**, el cual, se adiciona preferentemente en la posición 2 del indol obteniendo **54** con rendimientos de 60 % y 44%.



Esquema 10. Adición de radicales alquilo a indoles *N*-sustituídos reportada por Miranda

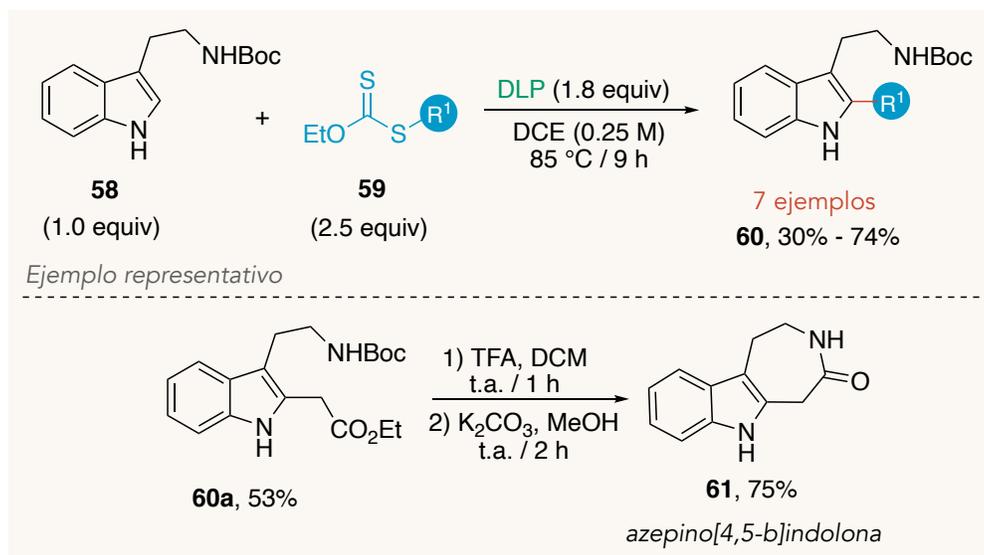
En 2006, dentro del estudio de la Química de xantatos nuestro equipo de trabajo reportó la alquilación de indoles bajo condiciones suaves de reacción empleando trietilboro como iniciador radicalario (Esquema 11).⁴¹ La metodología se basa en la ruptura homolítica del Et_3B para la formación del radical etilo, el cual, se adiciona al doble enlace del grupo tiocarbonilo, tal como se muestra en el esquema 9 para la formación del radical α al carbonilo del xantato **56**. Al llevarse a cabo la adición en la posición 2 del indol, se forma un radical bencílico que es oxidado por el Fe(II) . Finalmente, una abstracción de protón genera los productos de adición con rendimientos entre 30% y 56%. Es importante señalar que el empleo de Et_3B como iniciador permite que la reacción se lleve a cabo a temperatura ambiente.





Esquema 11. Alquilación de indoles mediada por Et_3B reportada por Miranda

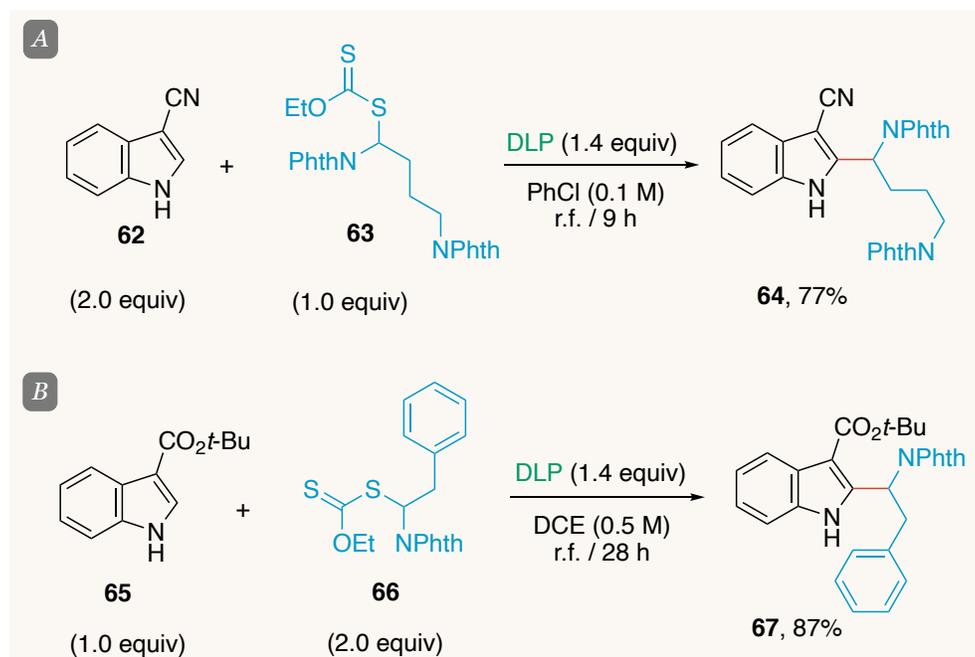
En 2009, Miranda y Martínez reportaron la síntesis del núcleo azepino[4,5-*b*]indolona, esqueleto presente en una variedad de productos naturales importantes como la tronocarpina y algunos malassezindoles (Esquema 12).⁴² Dicho núcleo, se forma a través de la adición radical oxidativa intermolecular al sistema aromático de la *N*-Boc triptamina. Esta metodología permite la adición de radicales primarios, secundarios y terciarios para obtener los productos de tipo **60** con rendimientos entre 30 y 74%. Finalmente, la remoción del grupo Boc da lugar a la formación del núcleo de tipo **61**.



Esquema 12. Síntesis del núcleo azepino[4,5-*b*]indolona propuesta por Miranda y Martínez

En 2009, Zard y colaboradores reportaron la síntesis de xantatos derivados de aminoácidos esenciales como ácido glutámico, treonina, fenilalanina y tirosina. Además este grupo de trabajo realizó las adiciones de dichos compuestos a olefinas y a indoles 3-sustituídos.⁴³

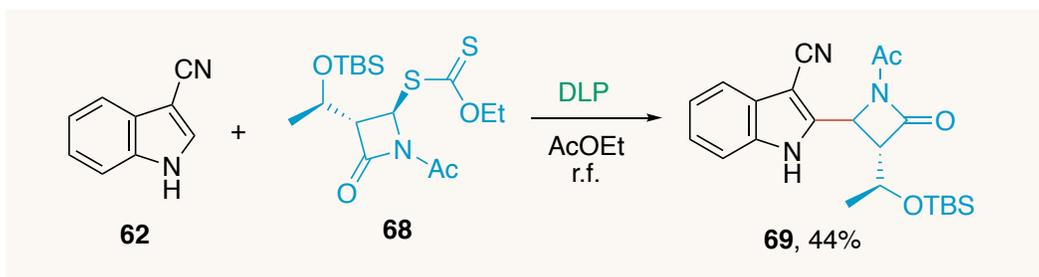
De inicio, los autores realizaron la adición del xantato **63**, derivado del aminoácido ornitina al 3-cianoindol para la obtención del producto con un 77% de rendimiento (Esquema 13A). Por otro lado, un exceso del xantato **66** derivado de la fenilalanina permite obtener el producto de adición en la posición 2 del sistema aromático **67** con un rendimiento de 87% (Esquema 13B).



Esquema 13. Adición de derivados de aminoácidos a indoles reportada por Zard

En 2010, Quiclet-Sire y Zard reportaron una metodología que permite la obtención de β -lactamas 4-sustituídas mediante la adición radicalaria de ditiocarbonatos a olefinas (Esquema 14).⁴⁴ Dentro del análisis, los autores presentaron la adición intermolecular del xantato **68** al 3-cianoindol, empleando DLP como iniciador radicalario y obteniendo el producto de adición con un 44% de rendimiento.

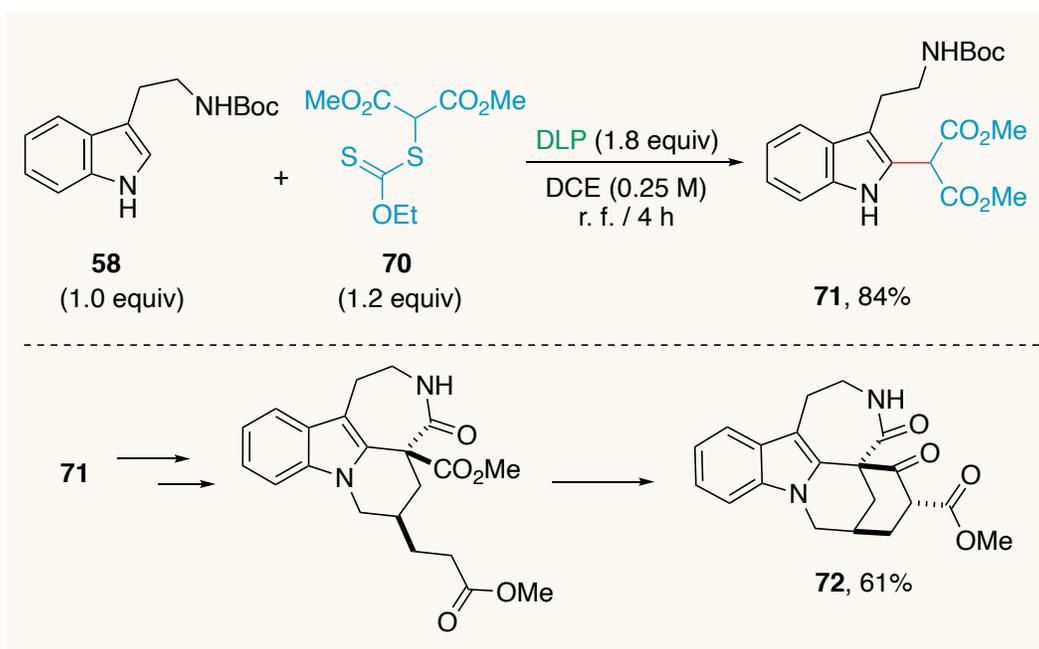




Esquema 14. Síntesis de β -lactamas derivadas de indol

Martínez y colaboradores reportaron en 2014 la síntesis del esqueleto pentacíclico **72** presente en el producto natural Tronocarpina (Esquema 15).⁴⁵ La obtención de este núcleo se logra en 3 pasos y un rendimiento global de 61% teniendo como paso clave la adición radical oxidativa al sistema aromático de indol, empleando las condiciones previamente reportadas por Miranda.⁴⁰

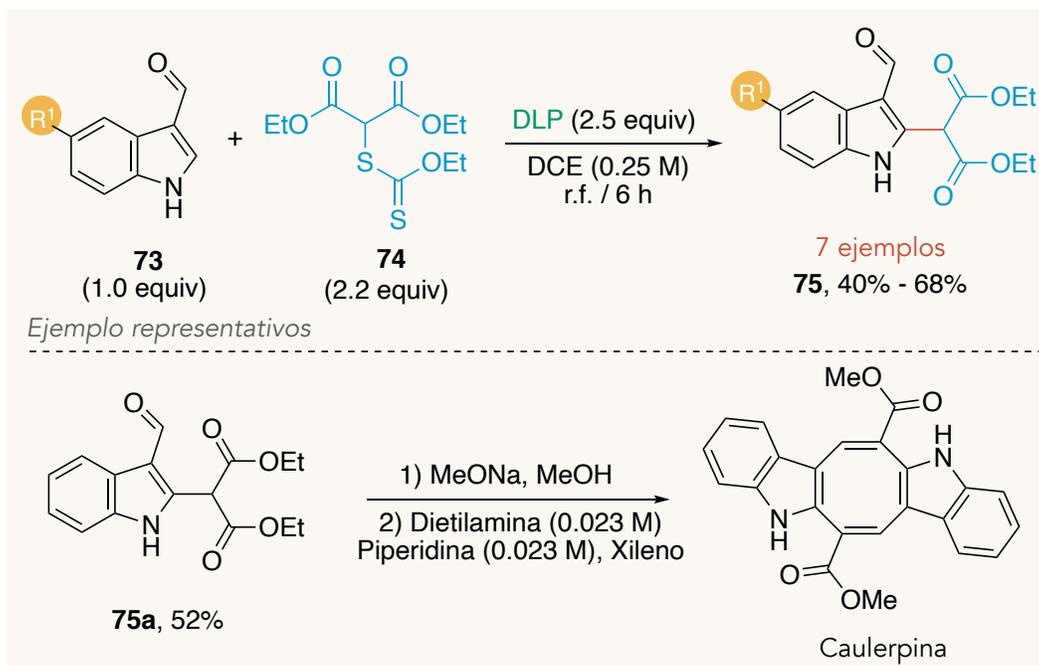
La síntesis inicia con la adición del radical malonilo derivado de **70** a la *N*-Boc triptamina. Este paso se encuentra promovido por la formación de un radical terciario más estable. Como consecuencia, el producto de adición **71** se obtiene en un rendimiento de 84%.



Esquema 15. Síntesis del núcleo pentacíclico del alcaloide Tronocarpina reportado por Martínez

En 2014, Martínez y colaboradores reportaron la síntesis del producto natural Caulerpina con un rendimiento global de 11% y 6 compuestos estructuralmente similares entre 3 y 8%

de rendimiento. La adición radical oxidativa a 3-formilindoles empleando las condiciones descritas con anterioridad (Esquema 10) es la reacción clave en dicha síntesis (Esquema 16).⁴⁶ La adición de DLP (en fase sólida) genera la ruptura homolítica del xantato **74**, permitiendo la formación del radical electrofílico derivado del malonato de dietilo. Este radical se adiciona a la posición 2 de 3-formilindoles, generando los productos con rendimientos moderados entre 40 y 68%. Los autores atribuyen estos rendimientos a la carente naturaleza nucleofílica del anillo aromático debido a la presencia de un grupo electroattractor.

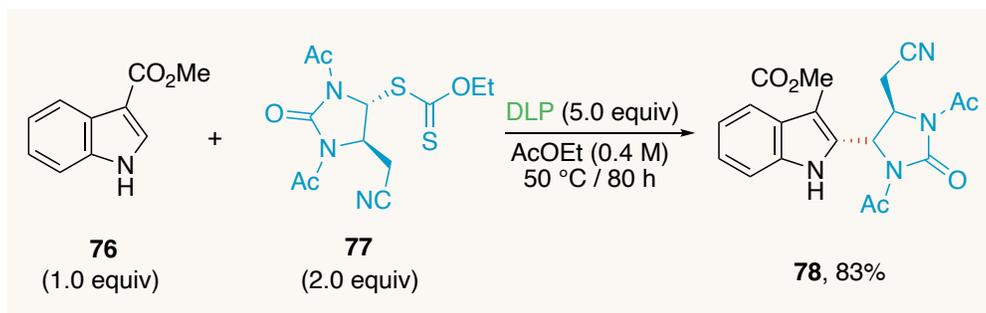


Esquema 16. Adición del radical malonilo a 3-formilindoles reportada por Martínez

En 2014, el grupo de investigación de Zard demostró el efecto de estabilización que brindan algunas 1,2-diamidas a radicales intermediarios generados a partir de xantatos (Esquema 17).⁴⁷ Dentro de este trabajo, se reportó la síntesis diastereoselectiva del derivado **78** partiendo del xantato **77**, el cual, se adiciona de manera estereoselectiva al carbono 2 del indol 3-sustituido.

Esta metodología simplifica la introducción de 1,2-diaminas, con ello, se obtienen estructuras altamente funcionalizadas presentes en compuestos biológicamente activos.⁴⁸



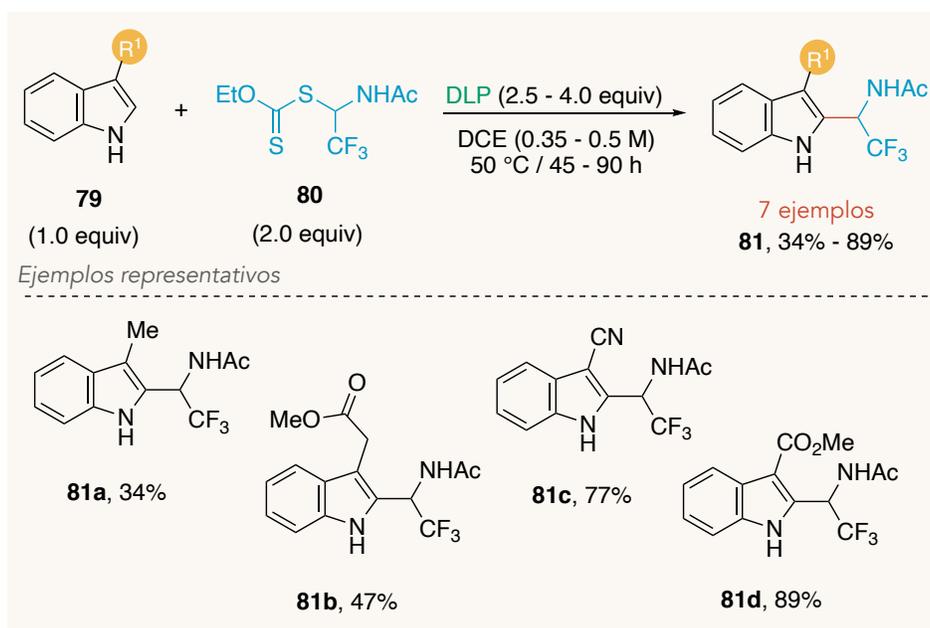


Esquema 17. Adición diastereoselectiva de 1,2-diamidas a indol reportada por Zard

En 2017, Braun y Zard reportaron una estrategia que permite la funcionalización C—H por medio de la introducción del grupo *N*-acetiltrifluoroetilamina a indoles 3-sustituídos (Esquema 18).⁴⁹ La termólisis de DLP permite generar el radical electrofílico derivado del xantato **80**, que se adiciona a la posición 2 del indol para la obtención de los productos de tipo **81**.

Se demostró que dicha metodología es compatible con una amplia variedad de grupos funcionales como: ésteres, aldehidos, cetonas, nitrilos, alquilo y arilo, permitiendo la formación de los productos de adición (siendo más eficiente la adición en sustratos con grupos electroattractores) con rendimientos entre 34 y 89%.

Es importante destacar que la adición en el carbono 3 únicamente se llevó a cabo en el 2-fenilindol obteniendo el producto con un 21% de rendimiento.

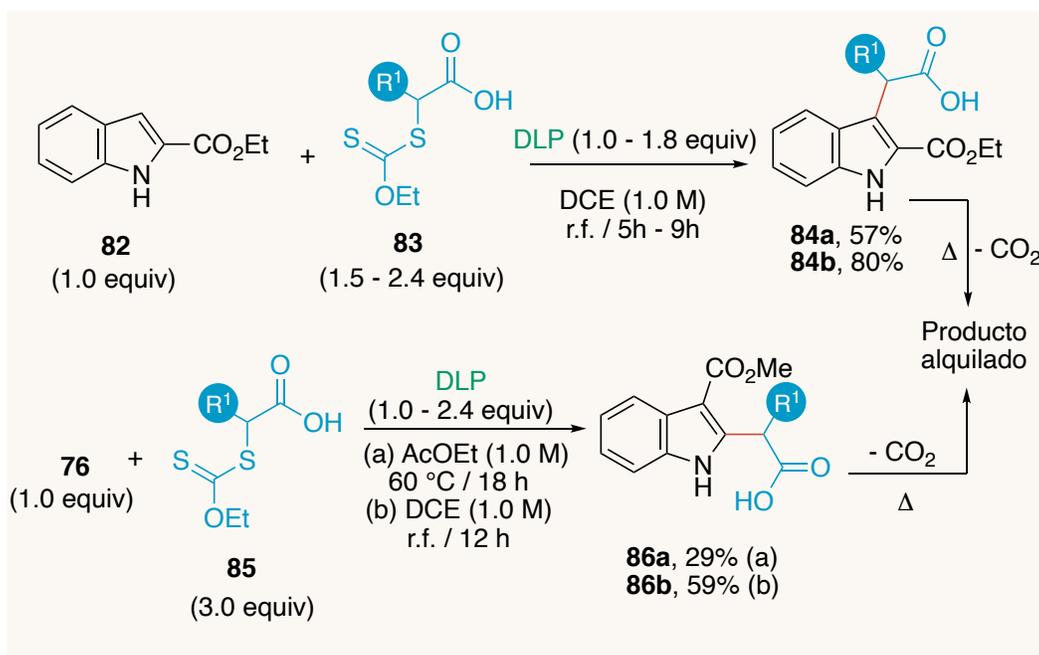


Esquema 18. Obtención de *N*-acetiltrifluoroetilaminas derivadas de indol reportada por Zard

En 2018, el grupo de investigación de Zard, reportó una metodología que permite la introducción de grupos alquilo como metilo y etilo a heterociclos aromáticos, entre ellos indoles 2 y 3-sustituídos. Dicha metodología se encuentra basada en la adición radical oxidativa teniendo como fuente de radicales a xantatos derivados de los ácidos acético y propiónico (Esquema 19).⁵⁰

De acuerdo con lo anterior, un exceso del xantato correspondiente, reacciona con indol para formar los productos derivados de ácido acético ($R^1=H$) en 57% (**84a**) y 29% (**86a**) respectivamente. De igual forma, se obtienen los productos derivados del ácido propanoico ($R^1=Me$) en 80% **84b** y en 59% **86b**.

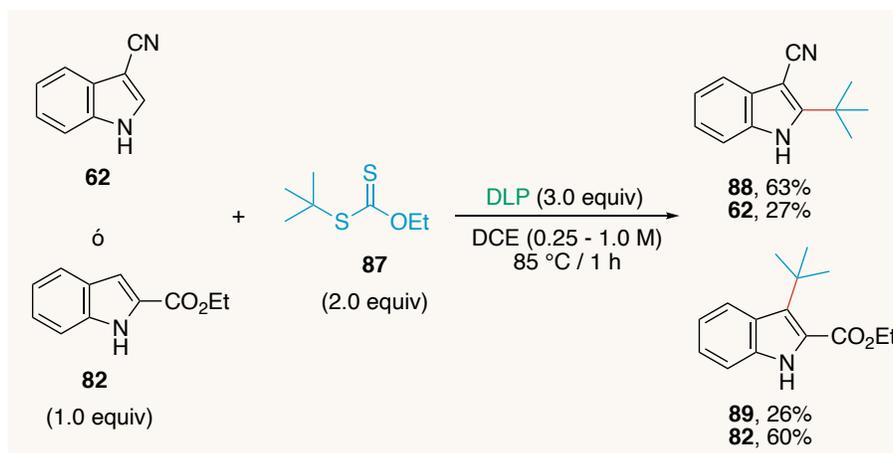
Los autores proponen la obtención de los metil y etil indoles tras la descarboxilación de los productos de tipo **84** y **86**.



Esquema 19. Adición de derivados de ácidos carboxílicos a indoles 2 y 3-sustituídos

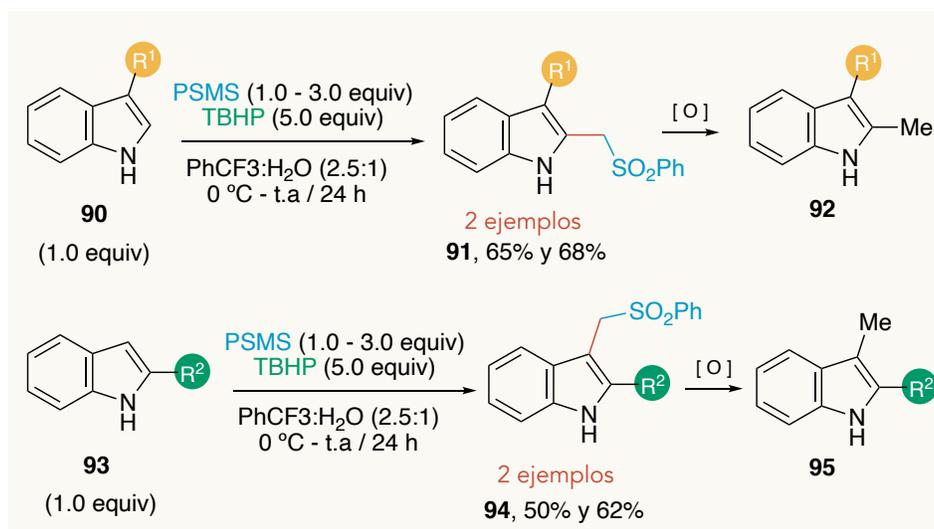
En 2018, Zard y colaboradores reportaron la síntesis de 2 y 3-terbutilindoles, especies presentes en productos naturales con actividad biológica importante mediante la adición radicalaria de xantatos a indoles (Esquema 20).⁵¹ La termólisis del DLP genera el radical *tert*-butilo derivado de **87** que se adiciona sobre el sistema aromático. De acuerdo con los autores el producto **88** se obtuvo con un rendimiento aceptable de 63%, contrario a lo que sucede con el producto de adición **89**, el cual, se obtiene en un bajo rendimiento de 26%, recuperándose principalmente materia prima (60%).





Esquema 20. Obtención de 2 y 3-tertbutilindoles

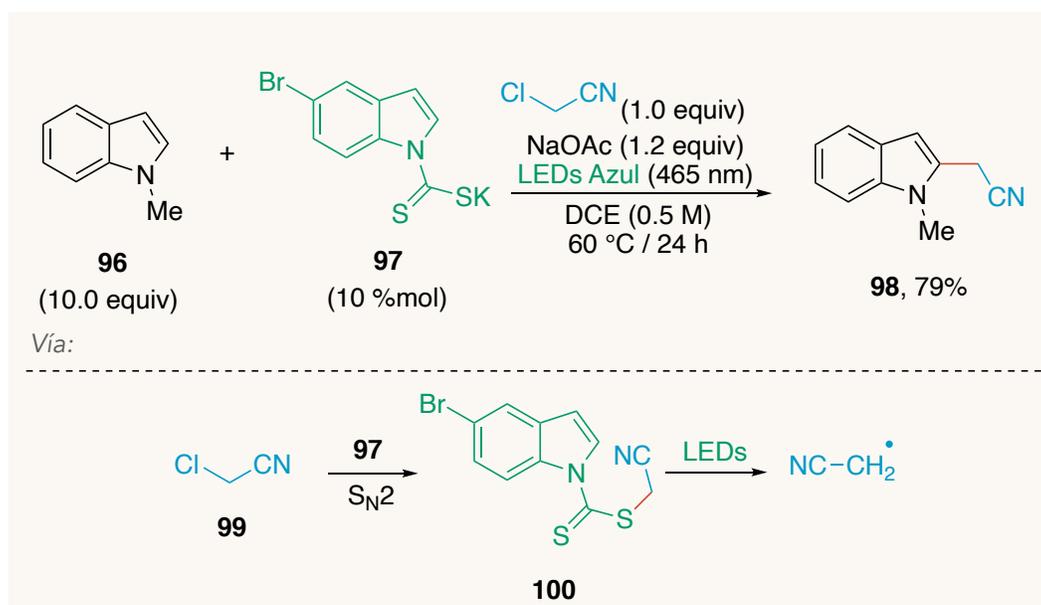
Baran y su equipo de trabajo, reportaron en 2014 una metodología que permite la metilación de heterociclos aromáticos. Esta estrategia se apoya en el uso de alquilsulfonatos, en concreto, bis[[fenilsulfonil)metanosulfinato] de zinc (PSMS), un reactivo generado para este propósito por el propio grupo de investigación (Esquema 21).⁵² Dicha metodología consiste en la introducción del grupo $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ mediante una adición radical oxidativa en la posición 2 del indol. La ruptura homolítica de TBPH genera el radical iniciador, el cual, reacciona con PSMS formando el radical electrofílico en el carbono α al grupo funcional sulfona, el cual se adiciona sobre el heterociclo aromático. Las condiciones de reacción permiten obtener a **91** en rendimientos aceptables de 65% y 68 %. Finalmente, un paso posterior de oxidación permite aislar el 2-metilindol correspondiente. Sumado a lo anterior, con esta metodología es posible obtener 3-metilindoles (**95**) derivados del intermediario de tipo **94**.



Esquema 21. Metilación de indoles reportada por Baran



En 2019, Melchiorre y su grupo de investigación dieron a conocer una metodología para la adición de radicales alquílicos a diversos sistemas heteroaromáticos como indol, empleando un fotocatalizador orgánico nucleofílico (Esquema 22).⁵³ Los autores se valen de las propiedades fotofísicas de ditiocarbamatos para promover la ruptura homolítica del enlace C—S al irradiar con luz visible y generar los radicales alquilo. Esta estrategia amplía el alcance de los métodos hasta ese momento conocidos e introduce el concepto de fotocatalizador nucleofílico. En este trabajo los autores emplearon 2-cloroacetnitrilo, el cual, reacciona mediante un mecanismo S_N2 con la sal de xantogenato **97** derivada de indol. El intermediario **100**, genera el correspondiente radical primario electrofílico al ser irradiado con luz visible (estabilizado por el grupo CN). Finalmente, esta especie se adiciona al carbono 2 del *N*-metilindol para obtener el producto **98** con un 79% de rendimiento.



Esquema 22. Alquilación de indoles vía fotólisis de organocatalizadores nucleofílicos

- Perfluoroalquilaciones

El desarrollo de reactivos y métodos para la síntesis de compuestos organofluorados ha tenido un crecimiento importante en los últimos años,⁵⁴ ya que este tipo de moléculas han encontrado aplicaciones importantes en diversas áreas como Química farmacéutica,⁵⁵ Agroquímica⁵⁶ y Química de materiales.⁵⁷ Debido a su alta electronegatividad, la introducción de átomos de flúor en moléculas orgánicas modifica drásticamente algunas de sus propiedades físicas y químicas. La naturaleza de este átomo, lo ha convertido en un candidato interesante para la modificación estructural de moléculas biológicamente activas.

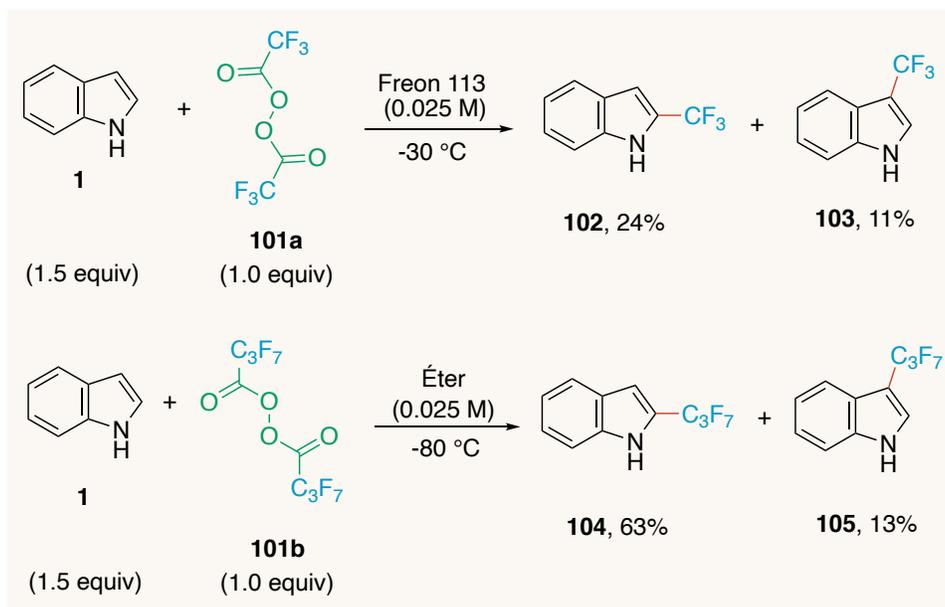


Por lo tanto, la cantidad de fármacos comercialmente disponibles, con uno o más átomos de flúor en su estructura, ha aumentado considerablemente en los últimos años. La presencia de este átomo confiere el mejoramiento de algunas propiedades farmacológicas a ciertos medicamentos, por ejemplo: interacciones de unión, estabilidad metabólica, lipofilidad, biodisponibilidad, reactividades selectivas, entre otras. Por esta razón, es común que los compuestos fluorados requieren una dosis efectiva más baja que sus productos farmacéuticos análogos no fluorados.⁵⁸

En los últimos años, se han diseñado estrategias de perfluoroalquilación electrofílicas,⁵⁹ nucleofílicas⁶⁰ y radicalarias,⁶¹ sin embargo, teniendo en cuenta las condiciones suaves y la amplia compatibilidad con grupos funcionales, la fluoroalquilación innata de compuestos aromáticos mediante la adición de radicales es superior a otros enfoques. En este apartado y en el que involucra reacciones redox, se discutirán los avances que han permitido acceder a una amplia variedad de reactivos y condiciones para la introducción radicalaria de grupos perfluoroalquilo a indol y derivados. Además, se hará evidente que uno de los retos importantes en el desarrollo de estas metodologías es el control de regioselectividad durante la adición.

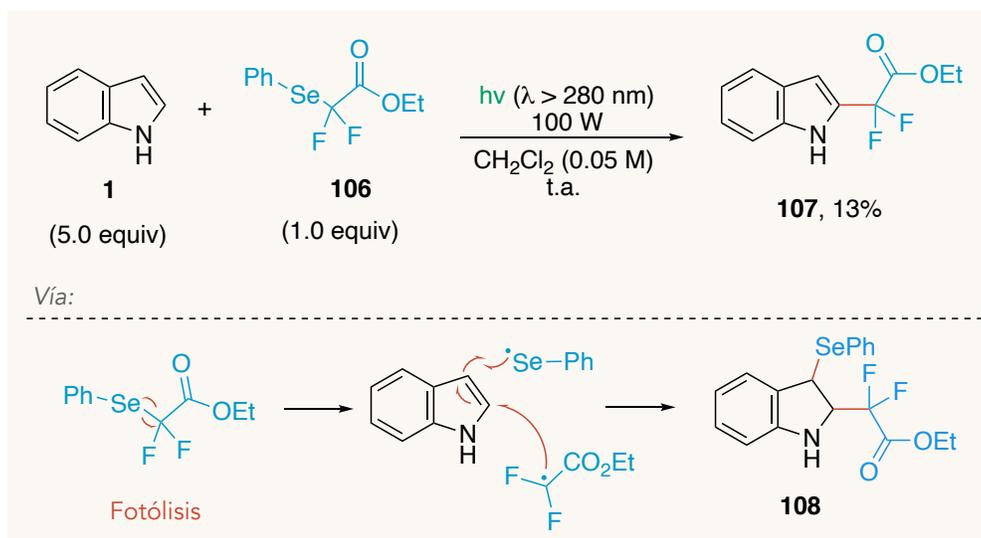
En 1989, Yoshida y colaboradores reportaron la introducción de perfluoroalcanos al sistema aromático de indol (Esquema 23).⁶² La metodología se basa en la adición de los radicales trifluorometilo y heptafluoropropilo derivados del peróxido **101a** y **101b** respectivamente, obteniéndose una mezcla de indoles 2 y 3-sustituídos. Mecánicamente, los autores proponen la ruptura del peróxido a bajas temperaturas (-30 °C y -80 °C), dando como producto la formación del radical centrado en el trifluoroalcano después del proceso de descarboxilación. Este radical electrofílico se adiciona al indol, que es utilizado en un ligero exceso, generando principalmente los indoles 2-sustituídos **102** y **104** en 24 y 63% de rendimiento respectivamente. Además, se reportó la formación de los indoles 3-perfluoroalquilados **103** y **105** en bajos rendimientos (11 y 13% respectivamente). Los autores atribuyen la formación mayoritaria de 2-fluoroalquilindoles a la estabilidad y distribución de la densidad de espín de los intermediarios.





Esquema 23. Perfluoroalquilación de indoles reportada por Yoshida

En 2004, Fuchigami *et al.* reportaron la introducción del grupo CF_2COOEt a través de la adición del radical difluorometilo- COOEt , derivado de la especie de selenio **106** al sistema aromático de indol (Esquema 24).⁶³ De acuerdo con el mecanismo propuesto por los autores, el radical electrofílico se genera mediante la ruptura homolítica del enlace $\text{Se}-\text{C}$ promovida por irradiación UV. Posteriormente, se adicionan ambos fragmentos, el radical fluorado y el radical fenilselenilo en las posiciones 2 y 3 del indol, respectivamente **108**. Finalmente, la eliminación de hidruro de fenil selenio regenera la aromaticidad del compuesto obteniéndose el producto de adición en la posición 2 con un 13% de rendimiento.

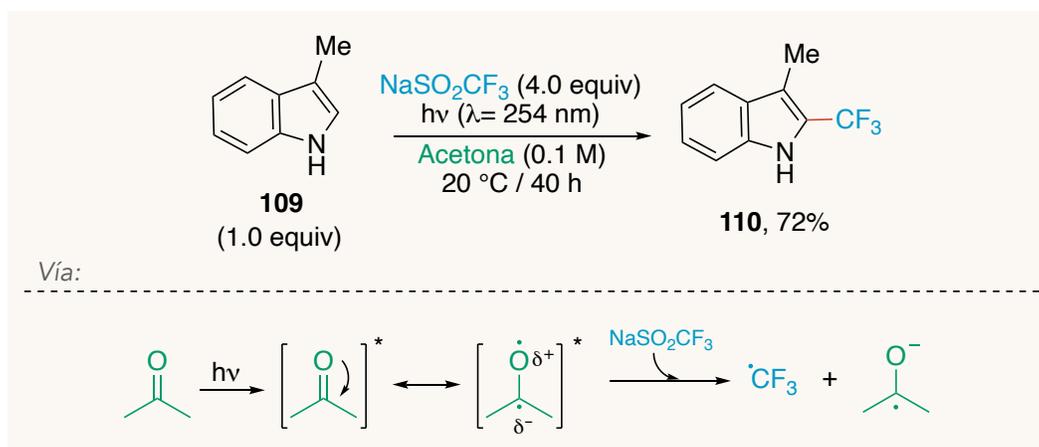


Esquema 24. Difluorometilación de indoles *vía* fotólisis de organoselenenios



En 2016 Li, Mi y colaboradores, reportaron una estrategia fotoquímica simple, libre de metales y oxidantes para la formación de radicales trifluorometilo y su posterior adición principalmente a sustratos aromáticos (Esquema 25).⁶⁴

Dentro del estudio, los autores reportan la trifluorometilación de la posición 2 del 3-metilindol con un rendimiento de 72%. El producto **110** se obtiene al emplear un exceso del reactivo de Langlois (NaSO_2CF_3) como fuente del radical trifluorometilo. Este reactivo confiere la ventaja de ser sólido y no requerir condiciones drásticas para su activación. Los autores proponen que la formación del radical trifluorometilo se encuentra dada por una transferencia monoeléctronica tras la fotólisis del enlace π C=O presente en la acetona.

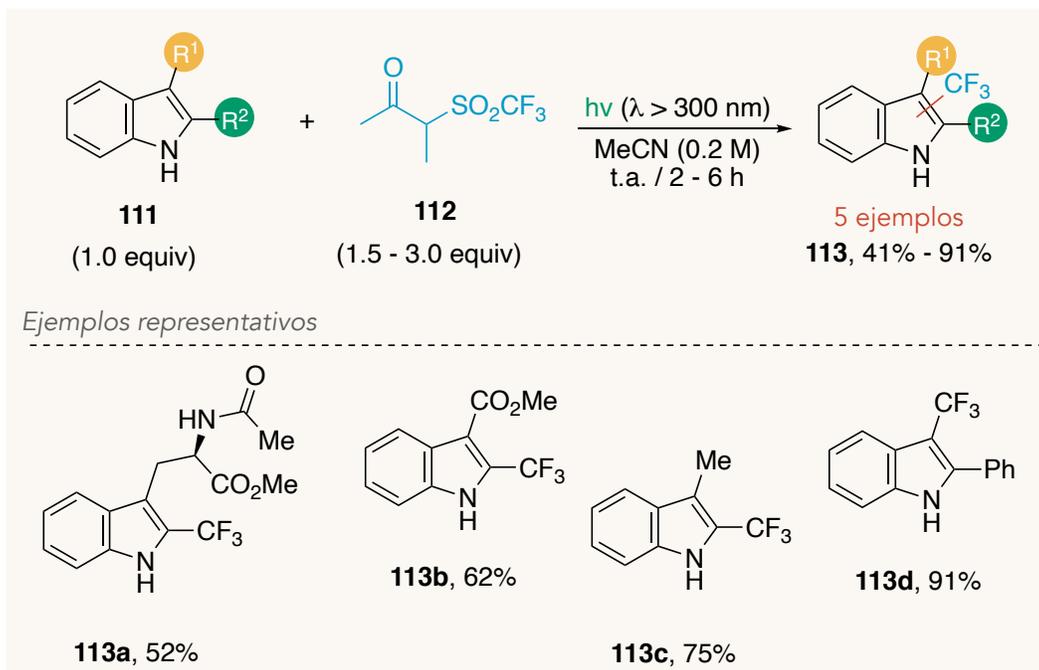


Esquema 25. Trifluorometilación de indoles por medio de fotoreducción de acetona.

En 2017 Li *et al.* reportaron una estrategia para la funcionalización de sistemas aromáticos y heteroaromáticos basada en la reacción de Norrish tipo I (Esquema 26).⁶⁵ Este proceso permite la formación de radicales alquilo y trifluorometilo, evitando el uso de catalizadores bajo el concepto de economía redox.

El radical trifluorometilo se genera a partir de la sulfona **112**, al ser irradiada con una lámpara de Xenon ($\lambda > 300 \text{ nm}$). Este radical se adiciona a derivados de indol para obtener el correspondiente indol sustituido. Se reportó la obtención de 5 ejemplos con rendimientos entre 41 y 91%. De igual forma, los autores evaluaron la robustez de la metodología al emplear una lámpara casera, logrando la obtención de 3 ejemplos trifluorometilados derivados de indol con rendimientos entre 40 y 80%. De acuerdo con los ejemplos obtenidos por los

autores, esta metodología es consistente al demostrar que el radical se adiciona en la posición no sustituida del indol, reactividad típicamente observada en este tipo de sistemas.



Esquema 26. Trifluorometilación de indoles por medio de una reacción tipo Norrish I

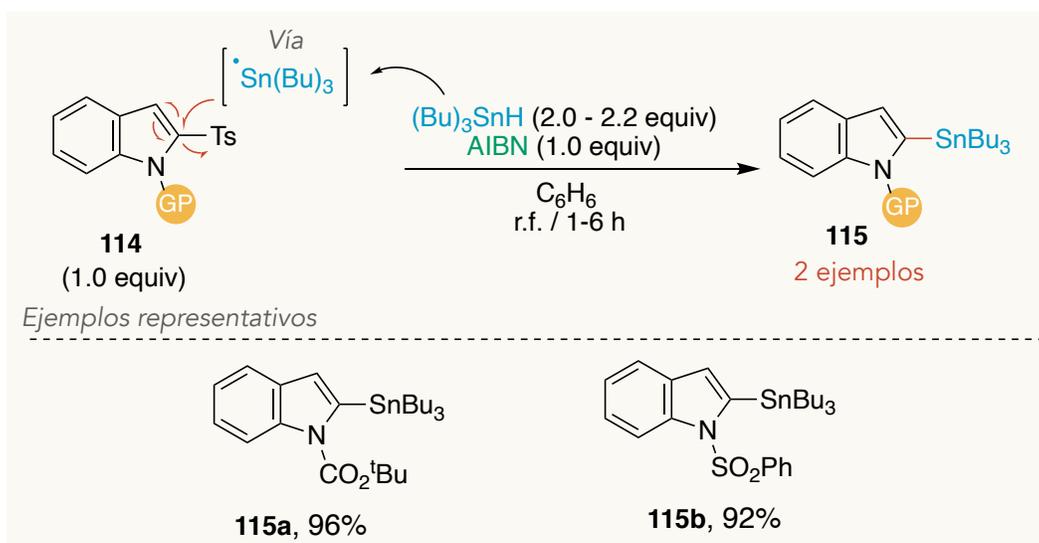
- Misceláneos

Se ha establecido esta sección para la discusión de algunas metodologías que propician la formación de enlaces que por su naturaleza no se pueden asignar de manera directa a cualquiera de las categorías anteriores.

En 1992, Caddick y Joshi dieron a conocer una estrategia regioselectiva que permite la introducción de un grupo trialquilestanilo por medio de un mecanismo de adición-eliminación a la posición 2 del indol (Esquema 27).⁶⁶ El paso de iniciación se encuentra dado por la termólisis del AIBN con posterior formación del radical nucleofílico centrado en estaño. Finalmente, con la adición en la posición *ipso* y eliminación del grupo tosilo se obtiene el organoestano correspondiente.

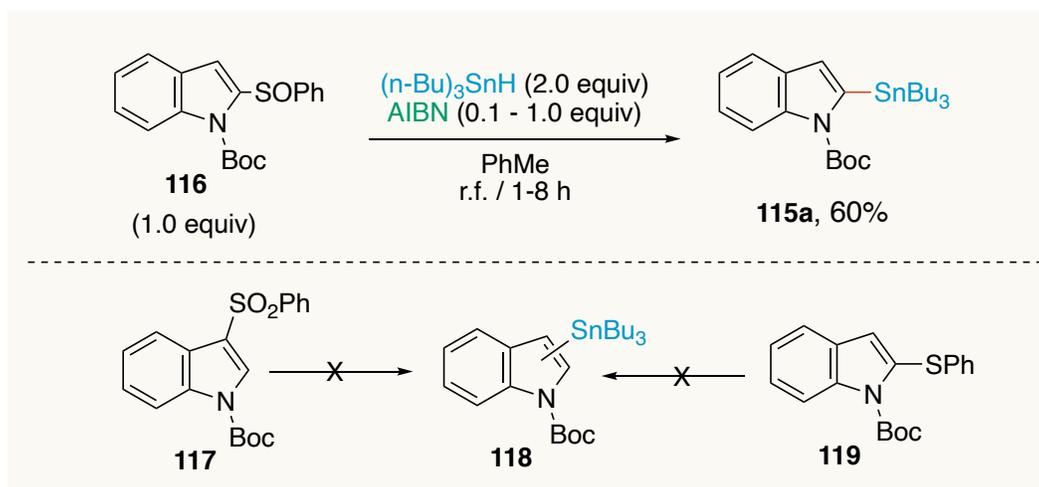
De acuerdo con los autores, el compuesto **115a** presenta un rendimiento del 96%, mientras que, para la obtención de **115b** el rendimiento decayó al 92 %.





Esquema 27. Reacción de estanilación reportada por Caddick

Continuando con el estudio de la obtención de organoestanos derivados de indol, en 1996 Caddick y colaboradores reportaron la evaluación del alcance de la metodología previamente reportada (Esquema 27). Dicha evaluación demostró que al emplear las condiciones reportadas, el 2-fenilsulfinilindol **116** genera el organoestano correspondiente con un rendimiento de 60% (Esquema 28).⁶⁷ De igual manera, se determinó que **117** (*N*-Boc-3-fenilsulfonilindol) no genera el producto de tipo **118** sustituido en la posición 3 demostrando que la formación del organoestano bajo estas condiciones es regioselectiva. Por otro lado, no se observó el organoestano **118** sustituido en la posición 2 al emplear *N*-Boc-2-feniltioindol (**119**) demostrando cierta quimioselectividad.

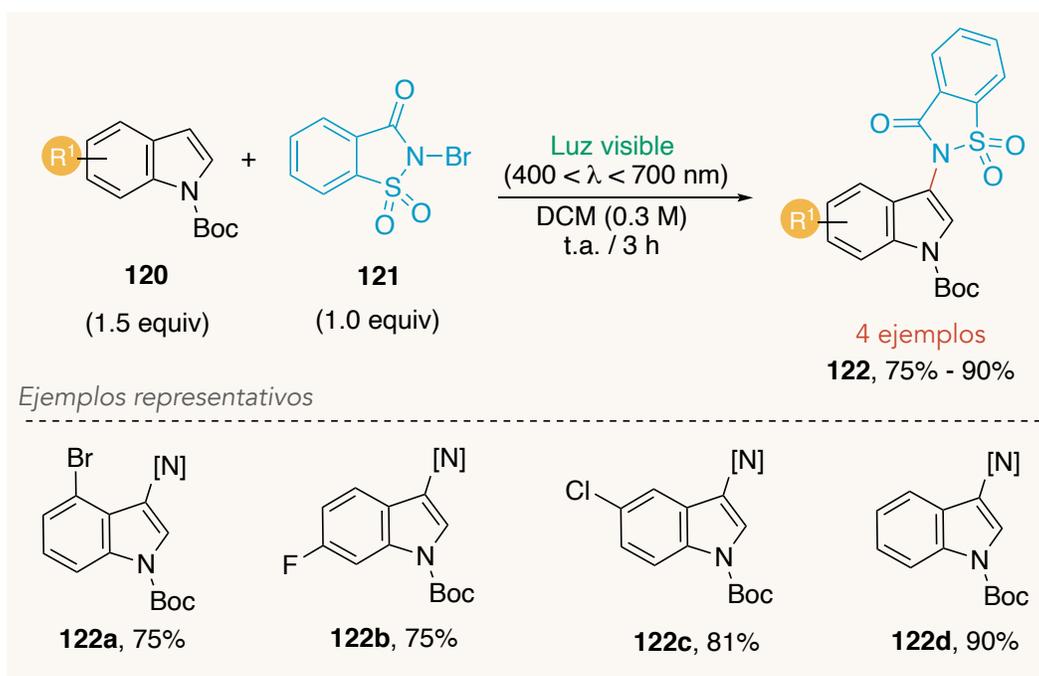


Esquema 28. Demostración de regioselectividad para la metodología reportada por Caddick

En 2014, el grupo de investigación de Luo reportó una metodología que permite la funcionalización de enlaces C—H por medio de la adición radicalaria intermolecular de *N*-bromosacarina (NBSA) a sistemas aromáticos, entre ellos indol (Esquema 29).⁶⁸

La ventaja que presenta el uso de NBSA sobre diversas imidas *N*-halogenadas es la baja energía de disociación del enlace N—Br (46 kcal•mol⁻¹), que permite realizar la fotólisis de este compuesto bajo luz visible. Las condiciones óptimas refieren el uso de un exceso del derivado de indol y 1.0 equiv de NBSA. La irradiación con luz visible de la bromosacarina propicia la formación del radical centrado en nitrógeno, que se adiciona de manera regioselectiva a la posición 3 del derivado indólico.

Al evaluar los resultados obtenidos en *tert*-butilbenceno los autores proponen que la regioselectividad de la adición se encuentra relacionada con aspectos estéricos, dándose la sustitución en la posición más alejada del grupo voluminoso (Boc).



Esquema 29. Adición regioselectiva de *N*-bromosacarina a derivados de indol

3.3.1.2 Reacciones en cascada sobre derivados de indol

Las reacciones en cascada permiten la formación de múltiples enlaces, uno tras otro en una secuencia bien definida y en una sola operación. Por lo tanto, este enfoque reduce potencialmente el tiempo, desechos y costo dentro de la síntesis objetivo. Con base en lo

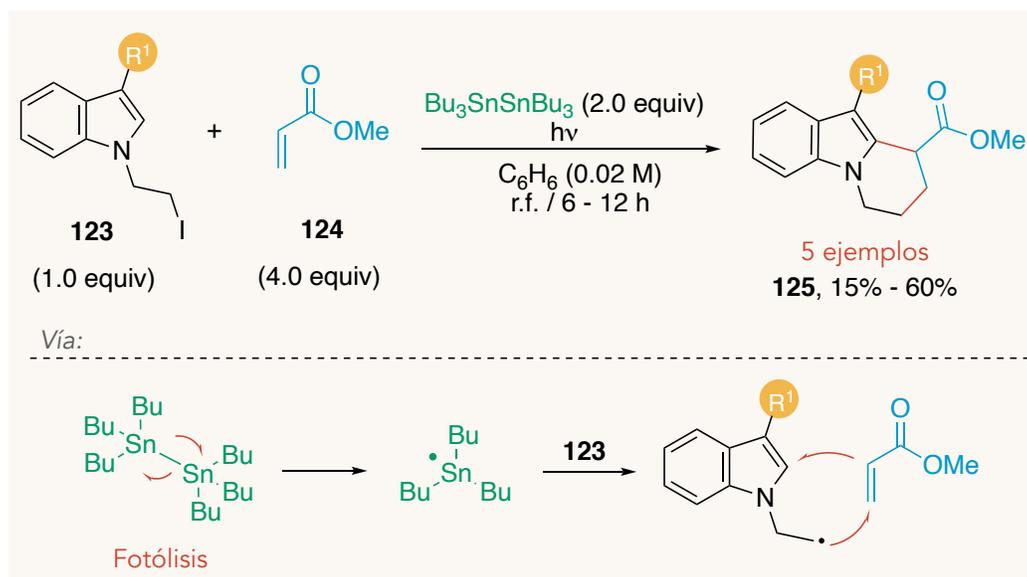


anterior, las reacciones radicalarias en cascada han atraído mucha atención debido a la eficiencia, selectividad y elegancia, particularmente en la síntesis total de productos naturales. De acuerdo con esto, a lo largo de esta sección y la relacionada a reacciones redox se discutirá la manera que se han aprovechado reacciones radicalarias en cascada para la funcionalización de indoles, y además, se demostrará su capacidad para generar estructuras presentes en compuestos con actividad biológica.

En el año 2000, nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de derivados de bencenindolicidina mediante reacciones de adición/ciclación radicalaria en cascada, empleando *N*-yodoetilindoles y acrilato de metilo como materias primas (Esquema 30).⁶⁹

La formación del radical primario está promovida por el radical estanilo generado mediante la fotólisis de hexabutildiastaño. Una vez formado, el radical primario se adiciona sobre el acrilato de metilo que es utilizado en exceso. Finalmente, la ciclación intramolecular permite obtener los productos tricíclicos con rendimientos entre 15% y 60%.

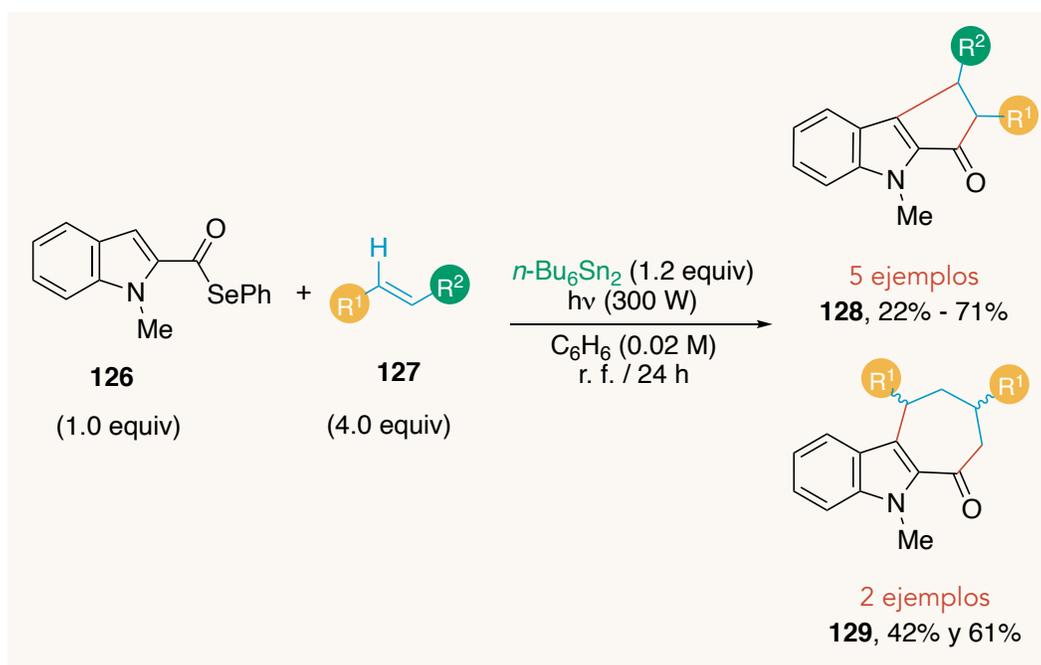
La razón de emplear hexabutildiastaño en esta metodología es evitar la reducción prematura del radical primario formado por la ruptura homolítica del enlace C—I de la materia prima, así como la tolerancia a diversos derivados de *N*-yodoetilindoles 3-sustituídos. La desventaja principal de este tipo de condiciones es la formación de subproductos derivados de estaño altamente tóxicos cuya remoción del crudo de reacción durante la purificación representa todo un desafío.



Esquema 30. Adición de *N*-yodoetilindoles a acrilato de metilo reportada por Miranda

En 2001 Bannasar *et al.* reportaron una estrategia que permite la funcionalización de fenilselenoésteres derivados de *N*-metilindol, basada en la adición radicalaria a olefinas electrodeficientes (Esquema 31).⁷⁰ Un paso posterior de ciclación permite obtener el núcleo **128** (ciclopentano[b]indol) presente en diversos alcaloides con rendimientos entre 22% y 71%. Sumado a lo anterior, los autores encontraron que alquenos con sustituyentes como R¹= CN, CO₂Me y R²= H generan una doble adición, observándose la formación de **129** con rendimientos de 42 y 61%, respectivamente.

Es preciso mencionar que mecanísticamente el proceso de ciclación es un proceso lento, lo que propicia la reducción prematura del radical. Este fenómeno explica que bajo estas condiciones algunos alquenos únicamente generan el producto de adición.

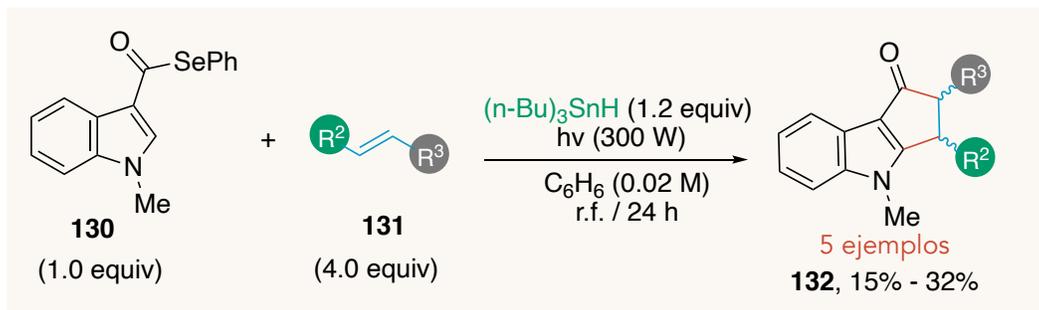


Esquema 31. Funcionalización de fenilselenoésteres derivados de indol

Un año más tarde (2002), el mismo grupo reportó la adición de fenilselenoésteres situados en la posición 3 de indoles *N*-sustituídos, a dobles enlaces deficientes de densidad electrónica. De esta manera, ampliaron el alcance de la metodología anterior.⁷⁰ De manera general, los autores determinaron que la obtención de 3-acilindoles se encuentra favorecida —en términos de rendimiento— con respecto a los reportados con anterioridad. Así, este grupo demostró que bajo condiciones poco reductivas (con ausencia de AIBN) se favorece, además

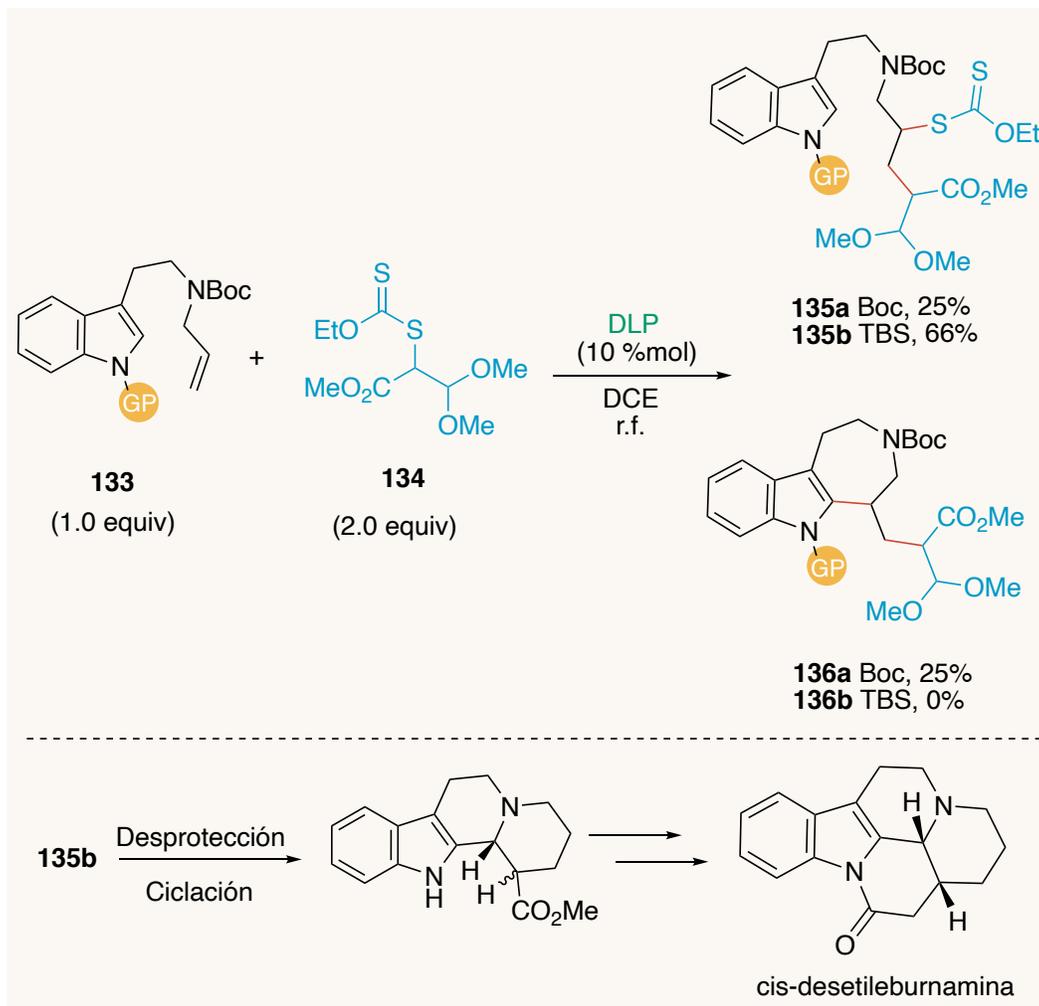


de la adición, la ciclación sobre la posición C-2 del indol. Esto permite obtener los productos de tipo **132** con rendimientos entre 15 y 32% (Esquema 32).⁷¹



Esquema 32. Adición/ciclación de 3-fenilselenoésteres derivados de indol y olefinas

En 2002 Zard *et. al.* reportaron la síntesis formal del alcaloide *cis*-desetileburnamina por medio de la adición del xantato **134** derivado del dimetoximetacrilato al alqueno **133** derivado de la triptamina. Esto con el objetivo de obtener el intermediario de tipo **135** (Esquema 33).⁷² Los autores emplearon estratégicamente al grupo TBS (*tert*-butildimetilsililo) para proteger el nitrógeno del heterociclo, ya que al ser una estructura voluminosa bloquea la adición del intermediario radicalario al carbono 2 del indol, evitando así la formación del producto indeseable (para su propósito) de ciclación. Contrario a lo anterior, es importante resaltar que —a pesar de no ser el objetivo de este trabajo— al utilizar un grupo protector con menor impedimento estérico como lo es el Boc, se obtiene el producto de ciclación en cascada con un 25% de rendimiento que permite la construcción del anillo de 7 miembros adyacente al núcleo de indol (grupo azepinoindol) presente en alcaloides como la catarantina, precursor del fármaco vinblastina o la tronocarpina.



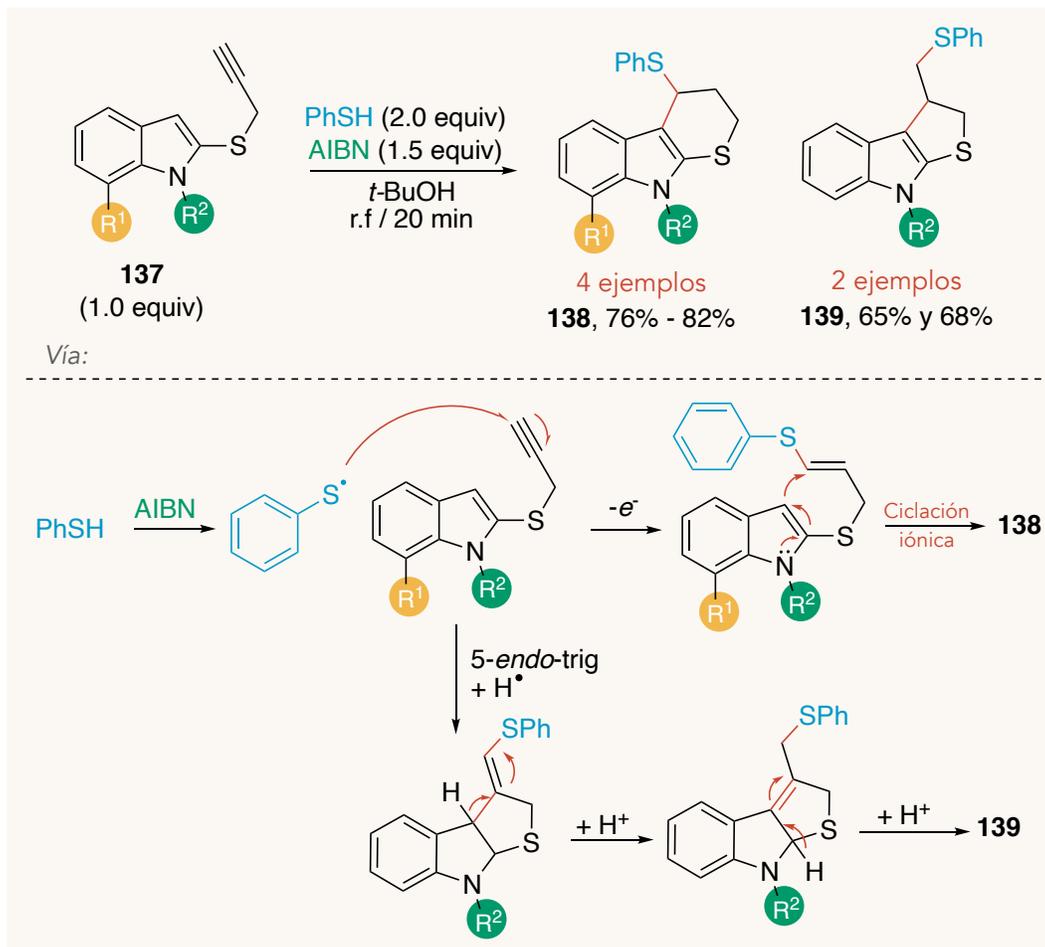
Esquema 33. Síntesis formal del alcaloide cis-deetileburnamina reportada por Zard

En 2007, Majumdar y colaboradores reportaron la síntesis de heterociclos de azufre derivados de indol de tipo **138** mediante reacciones en cascada. El proceso inicia con la adición del radical centrado en azufre derivado de tiofenol al alquino terminal de **137** con posterior ciclación iónica intramolecular (Esquema 34).⁷³

Para la obtención del producto tricíclico, la metodología requiere el uso de un exceso de tiofenol y AIBN como iniciador radicalario en *tert*-butanol.

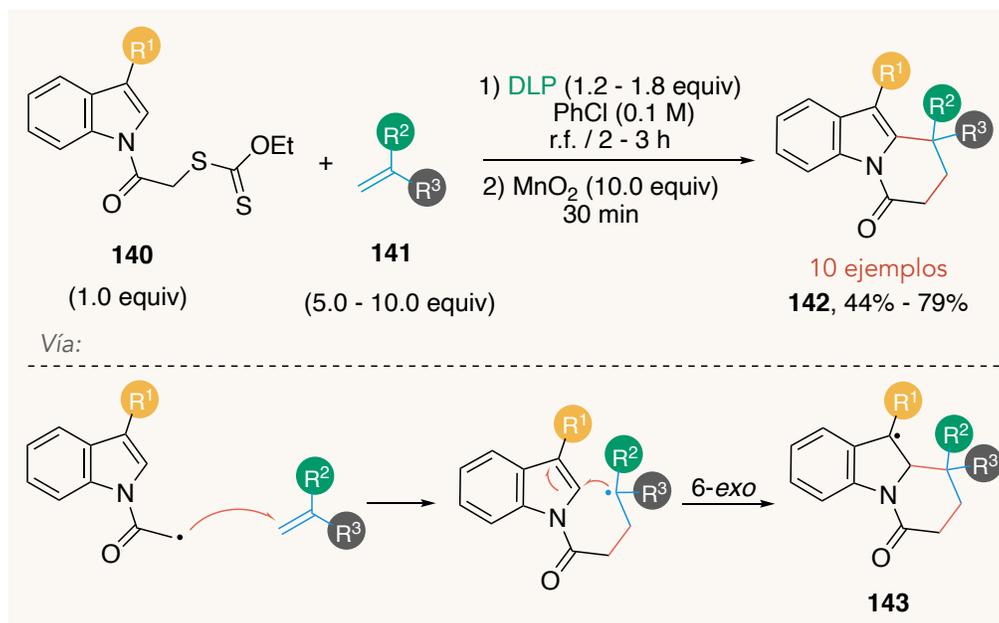
Por otro lado, los autores destacan que el uso de grupos electroattractores (COPh o COMe) como sustituyentes R² de **137**, modifica las características electrónicas del sistema conjugado, lo que propicia la formación del heterociclo de azufre de 5 miembros **139**.





Esquema 34. Síntesis de heterociclos de azufre derivados de indol vía adición en cascada

En 2009, Zard y colaboradores reportaron la síntesis formal del alcaloide de indol *Mersicarpina*. Para ello, desarrollaron una estrategia que permite la obtención del núcleo **142** a través de un proceso en cascada (Esquema 35).⁷⁴ Este proceso inicia con la adición radicalaria de xantatos derivados de indoles 3-sustituídos (**140**) a olefinas terminales de tipo **141**, para la obtención de 10 ejemplos con rendimientos entre 44 y 79%. Los autores mencionan que la eficiencia de esta reacción se encuentra relacionada con el sustituyente en la posición 3 del indol. Dicho sustituyente debe, en principio, estabilizar al radical benéfico intermediario **143** y además facilitar la oxidación.



Esquema 35. Adición/ciclación en cascada de derivados de indol a olefinas reportada por Zard

3.3.2 Metodologías redox

3.3.2.1 Reacciones directas al sistema aromático de indol

- Alquilaciones

En 1991, Steckhan y colaboradores reportaron la síntesis de *N*-aciltetrahidrocarbazoles por medio de una reacción radical-catiónica de Diels-Alder promovida fotoquímicamente. Esto empleando derivados de 1,3-ciclohexadieno, sales de pirano como fotosensibilizadores e indol (Esquema 36A).⁷⁵

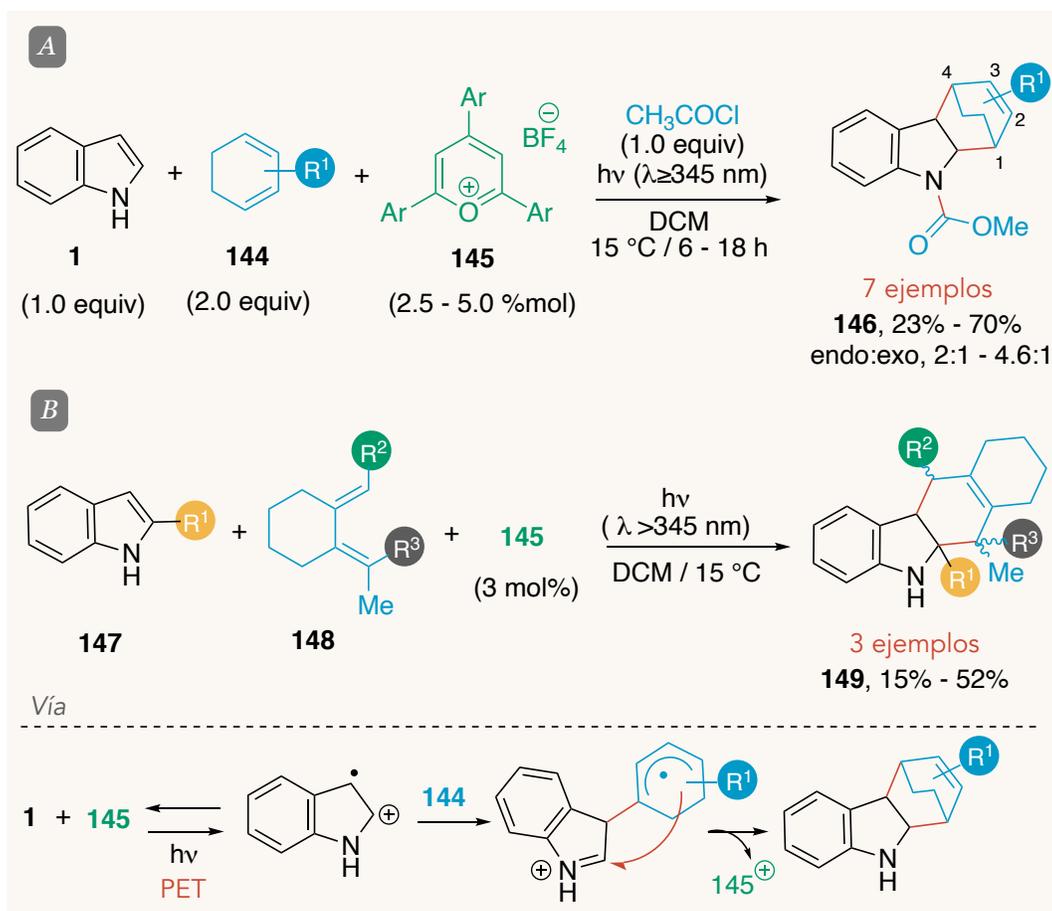
Los autores determinaron que las sales de piranoilo **145** permiten la formación del radical catiónico bencílico derivado de indol, a través de un mecanismo PET (del inglés *photoinduced electron transfer*). Este radical se adiciona al dieno, obteniendo los productos de tipo **146** con rendimientos entre 23 y 70%. Es importante mencionar el uso de cloruro de acetilo, el cual propicia la *N*-acilación del indol, aumentando la resistencia a la oxidación del producto deseado.

La reacción genera una mezcla 2:1 y 4.6:1 de los regioisómeros para los productos obtenidos. De igual forma, demostró ser totalmente regioselectiva debido a que el sustituyente en la posición 1 del ciclohexa-1,3-dieno siempre se encuentra en la posición 1 del producto. Por otro lado, el sustituyente del C-2 del dieno siempre se localiza en la posición 3 del producto.



Más tarde, este grupo de investigación amplió el alcance de la metodología de cicloadición radicalaria [4+2] tipo Diels-Alder, empleando dienos exocíclicos e indol como dienofilo para la obtención de núcleos derivados de carbazol con rendimientos entre 15% y 52% (Esquema 36B).⁷⁶

En este trabajo los autores no detallan los equivalentes empleados de cada compuesto, sin embargo, describen la obtención de la mezcla de productos de adición *syn* y *anti*.

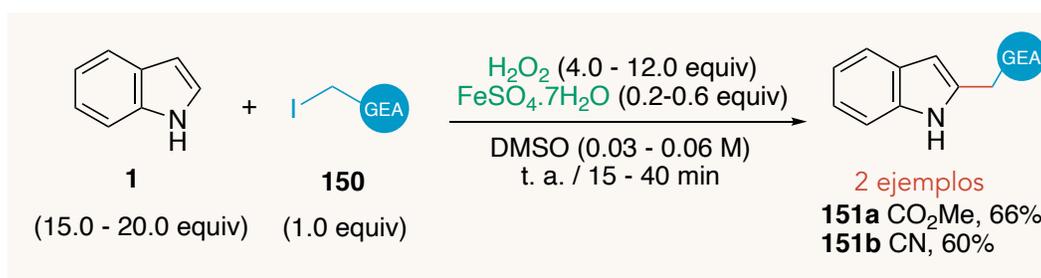


Esquema 36. Síntesis de tetrahidrocarbazoles vía reacción de Diels-Alder radical-catiónica

En 1992, Baciocchi y colaboradores reportaron una metodología que permite la adición radicalaria altamente regioselectiva a heterociclos aromáticos como pirrol, furano, tiofeno e indol (Esquema 37).⁷⁷ Dicha metodología se basa en el uso de yoduros de alquilo como fuente de radicales. La presencia de un GEA adyacente al centro radicalario les proporciona una naturaleza electrofílica a los radicales.

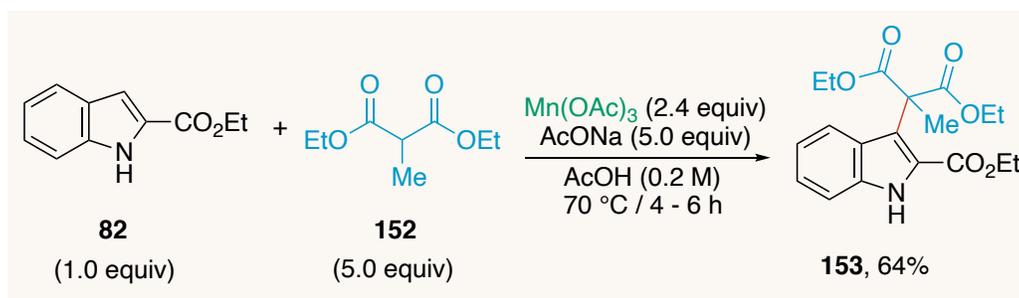
Los autores proponen que en la etapa de iniciación participan la especie de Fe(II) y H₂O₂ (condiciones tipo Fenton), que en combinación con el disolvente (DMSO) favorece la formación de un radical metilo que abstrae el átomo de yodo para generar un radical estabilizado derivado de **150** que se adiciona al indol (mecanismo similar al propuesto en el Esquema 98).

Esta estrategia permitió la obtención de 2 ejemplos de indoles 2-sustituídos con rendimientos de 66% y 60 %. Sin embargo, se observó la formación de indoles 3-sustituídos, aunque en bajos rendimientos, 6% para **151a** y en 10% para **151b**. Notablemente, esta metodología emplea un exceso (15.0 – 20.0 equiv) de indol. Según los autores este exceso permite evitar la dialquilación del heterociclo aromático.



Esquema 37. Alquilación de indoles empleando condiciones tipo Fenton

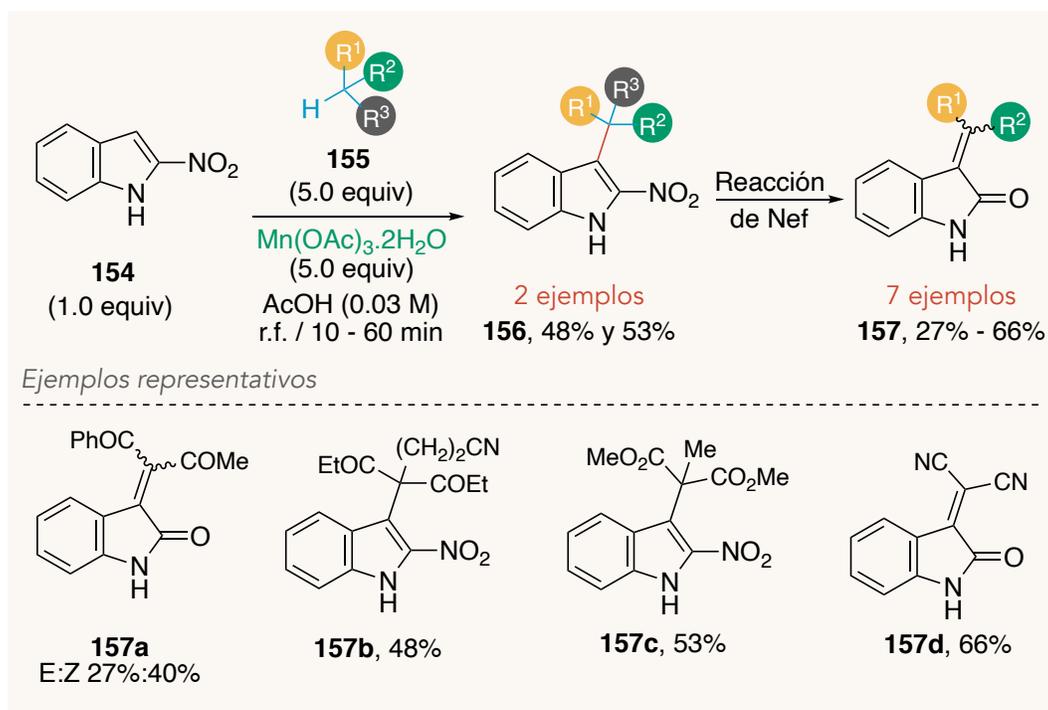
Uno de los primeros reportes de adiciones radicalarias intermoleculares a indol promovidas por manganeso se dio a conocer en 1993, cuando Baciocchi y colaboradores reportaron la adición de metilmalonatos a sistemas aromaticos (Esquema 38).⁷⁸ Dentro de este trabajo se detalla la adición al 2-indolcarboxilato de etilo, obteniendo principalmente el producto de adición en la posición 3 con un 64% de rendimiento. Los autores recurrieron al empleo de acetato de manganeso (III) como oxidante en ácido acético como disolvente a 70 °C. Con esta metodología, este grupo de investigación extendió el uso de manganeso como oxidante para generar la adición radicalaria a pirroles.



Esquema 38. Adición de metilmalonato a indoles 2-sustituídos promovida por manganeso



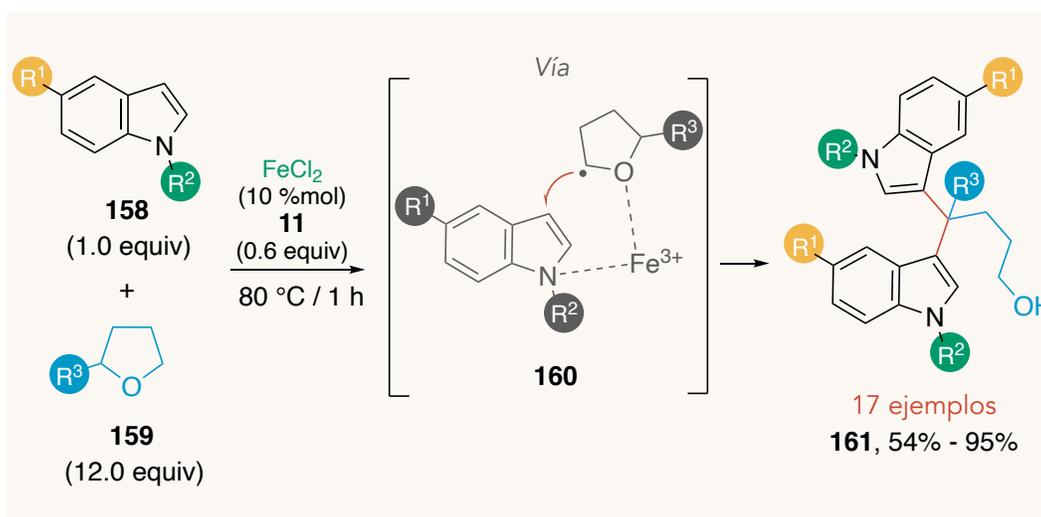
En 2008, Gribble y colaboradores reportaron una metodología que permite la adición de radicales electrofílicos secundarios y terciarios a la posición 3 del 2-nitroindol (Esquema 39).⁷⁹ En esta reacción, el acetato de manganeso (III) promueve la formación del radical electrofílico por medio de la oxidación de **155**, que es utilizado en exceso. De acuerdo con los autores, cuando se lleva a cabo la adición de un radical secundario, se favorece *in situ* la hidrólisis del intermediario **156** correspondiente mediante una reacción de Nef, generando el núcleo de 2-oxoindolin-3-ilideno (**157**) con rendimientos entre 27 y 66%. Por otro lado, si se parte de radicales terciarios, únicamente se genera el producto de adición. En este trabajo se obtienen 2 ejemplos con rendimientos de 48 y 53% de este tipo de compuestos. Es importante destacar que empleando esta metodología con radicales secundarios, se obtiene la mezcla de isómeros E:Z (1.7:1).



Esquema 39. Alquilación de 2-nitroindol mediada por acetato de manganeso (III)

En 2009, Li *et al.* reportaron una estrategia sintética catalizada por hierro (II) que permite la obtención de derivados de 1,1-bisindolmetano simétricos y no-simétricos a través de la adición radicalaria de éteres cíclicos y lineales a derivados de indol (Esquema 40).⁸⁰

Las condiciones óptimas para la obtención de compuestos con el núcleo **161** (presente en ciertos productos naturales) requieren un exceso de éter y cantidades subestequiométricas de peróxido de *tert*-butilo. La formación del producto sucede a través del intermediario **160**, donde el peróxido funge como oxidante mientras que la sal de hierro favorece la formación del radical α al oxígeno. Es importante notar que la especie de hierro modifica la regioselectividad de la adición, ya que las adiciones radicalarias sobre el indol se dan preferentemente en la posición C-2. Finalmente, una alquilación de Friedel-Crafts permite la adición de la segunda molécula indólica. En este estudio se obtuvieron 11 ejemplos simétricos con rendimientos entre 55 y 95% y 6 ejemplos no-simétricos con rendimientos entre 54% y 76%, empleando una menor cantidad (0.5 equiv) de cada uno de los derivados de indol.

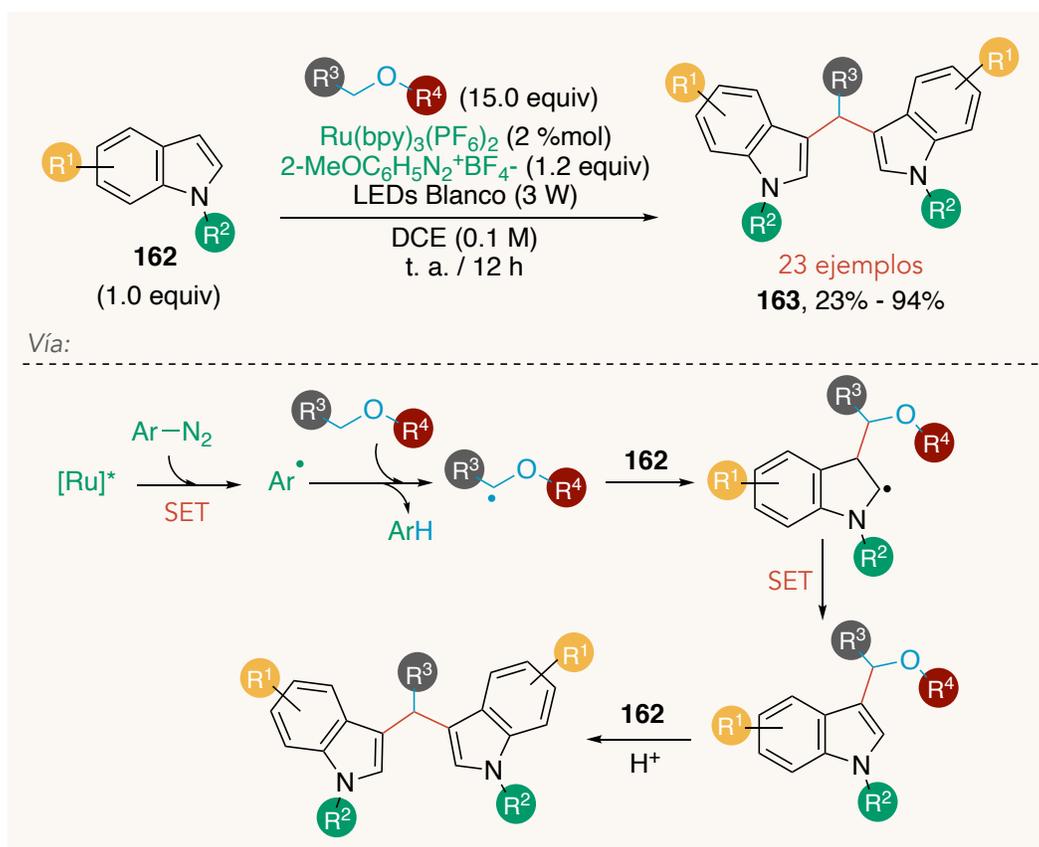


Esquema 40. Síntesis de 1,1-Bisindolmetanos simétricos y asimétricos reportada por Li

Basados en la metodología anterior, Feng *et. al.* reportaron en 2017 una metodología *via* catálisis fotoredox que permite la obtención regioselectiva de 3-3'-diindolilmetanos, a través de una adición radicalaria de derivados de alcoholes y éteres a indoles *N*-protegidos (Esquema 41).⁸¹ Con base en el estudio mecanístico realizado por los autores, se propone que el estado excitado del fotocatalizador de rutenio reduce a la sal de diazonio generando un radical arilo. Posteriormente, con la oxidación del alcohol o éter se forma un radical α al oxígeno que se adiciona de manera inesperada en la posición 3 del indol. Finalmente, una reacción de Friedel-Crafts genera el producto **163** con rendimientos entre 23 y 94%.



Durante la evaluación del alcance de esta metodología se demostró la tolerancia a sustituyentes del indol como F, Cl, Br, CO₂Me, OMe, entre otros. De igual manera, una variedad de alcoholes y éteres lineales o cíclicos permitieron la formación del producto deseado. La naturaleza del grupo protector empleado en el sustrato indólico impacta en el rendimiento, esto se demostró con 7 ejemplos obteniendo rendimientos entre 55 y 86%.

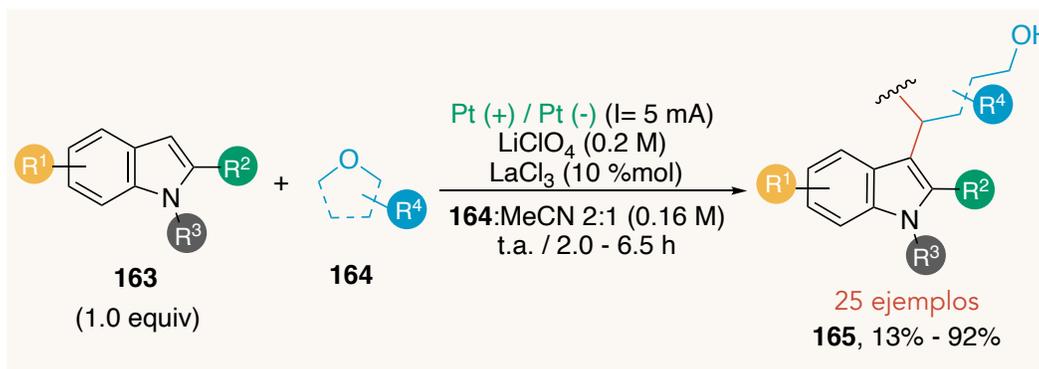


Esquema 41. Síntesis de 3-3'-diindolometanos empleando catálisis fotoredox

Dentro del estudio de la síntesis de bisindolilmetanos, Huang y colaboradores reportaron en 2018 una estrategia electroquímica para la adición radicalaria de éteres a derivados de indol, empleando electrodos de platino y una corriente constante de 5 mA (Esquema 42).⁸²

De acuerdo con los autores, el mecanismo radicalario inicia con una oxidación anódica de **164** para la formación del radical α al átomo de oxígeno. Este radical se adiciona principalmente en la posición 3 del derivado indólico. Finalmente, una alquilación de tipo Friedel-Craft permite la adición a la posición 3 de una segunda molécula de indol, propiciando el aislamiento de los productos deseados. A diferencia de la metodología reportada por Li (Esquema 40), en este trabajo, no se brinda una explicación acerca de la

regioselectividad poco intuitiva del proceso. Se reporta la síntesis de 25 productos con rendimientos entre 13 y 92%, demostrando una amplia tolerancia a grupos funcionales, obteniendo mejores resultados con grupos electroattractores como sustituyentes del indol y sobre todo, la ausencia de un oxidante estequiométrico.

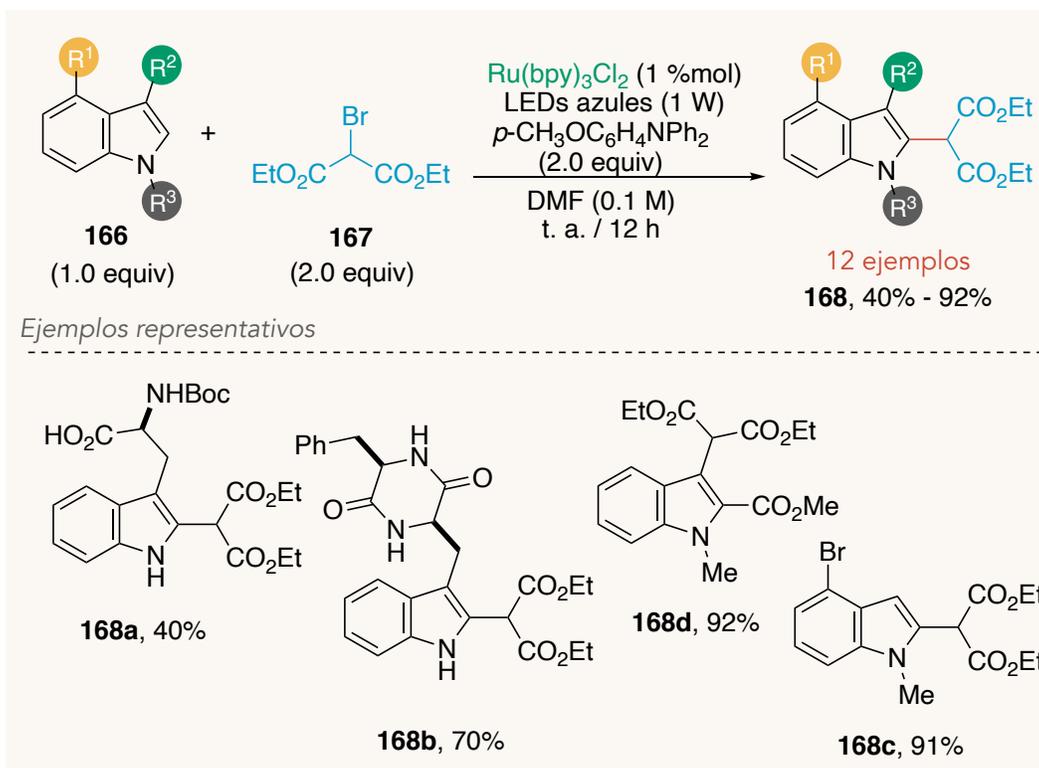


Esquema 42. Síntesis electroquímica de 3-3'-diindolometanos

En 2010, Stephenson *et. al.* dieron a conocer una metodología que permite la adición radical oxidativa a indol e indoles 2 y 3-sustituídos, utilizando el bromomalonato **167** mediante una catálisis fotoredox (Esquema 43).⁸³

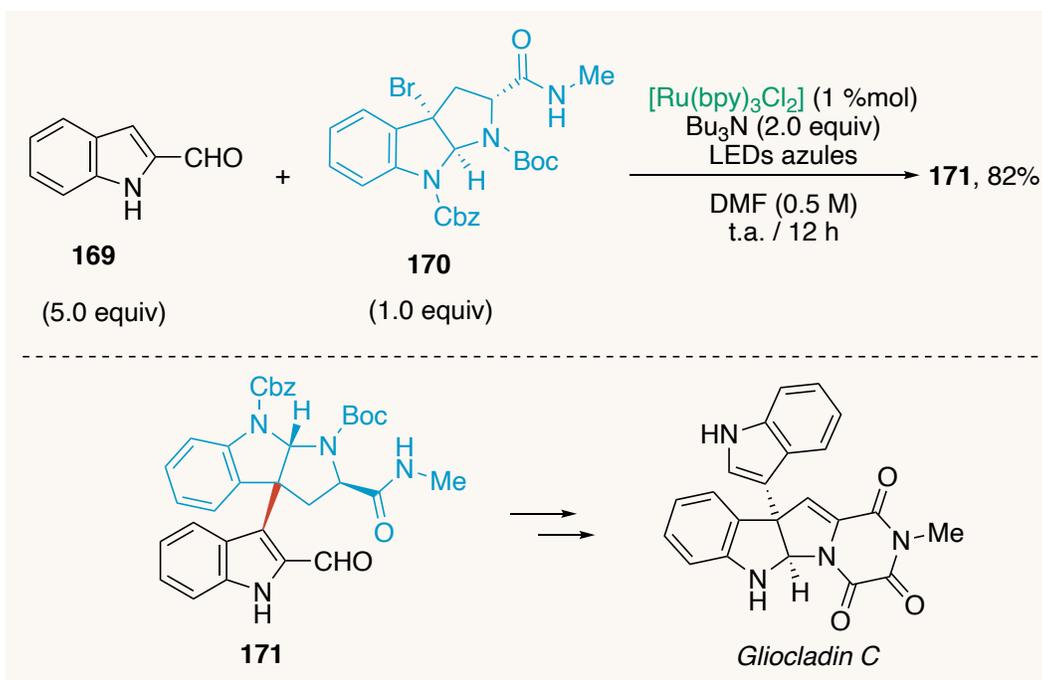
El radical electrofílico se forma tras la reducción de **167** mediante una transferencia monoelectrónica por parte del fotocatalizador de rutenio **13**. Además de la radiación con LEDs azules, es importante destacar la presencia de 4-metoxi-*N,N*-difenilaminina, que actúa como donador de electrones para favorecer la transferencia monoelectrónica que da lugar al radical malonilo. Durante la optimización de la reacción, también se evaluó el uso de trietilamina (NEt_3) como reactivo de sacrificio, sin embargo, el producto se obtuvo en bajo rendimiento (25%). Esto se debe a que al ser una base donadora de hidrógeno, la trietilamina favorece la reducción prematura del radical malonilo. Por su parte, la *p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NPh}_2$ carece de hidrógenos α , por lo que se evita la reducción prematura y por lo tanto el rendimiento del producto de adición es mayor (82%).





Esquema 43. Adición de bromomalonato de etilo a indoles empleando catálisis fotoredox

Un año más tarde (2011), Stephenson y colaboradores describieron la síntesis total del alcaloide Gliocladin C en un total de 10 pasos y un rendimiento global de 30% (Esquema 44).⁸⁴ La reacción clave dentro de esta síntesis es la obtención del producto **171** mediante la adición radical oxidativa de la bromopirroloindolina **170** derivada de la triptamina al indol-2-carboxaldehído empleando las condiciones previamente descritas.⁸³ En esta reacción, los autores realizaron un par de modificaciones a las condiciones de la metodología previamente reportada. Por un lado, se empleó *n*-Bu₃N como reactivo de sacrificio donador de electrones y una segunda modificación consta del aumento a 5.0 eq del indol. Con estas modificaciones, los autores obtuvieron el producto correspondiente con un 82% de rendimiento.

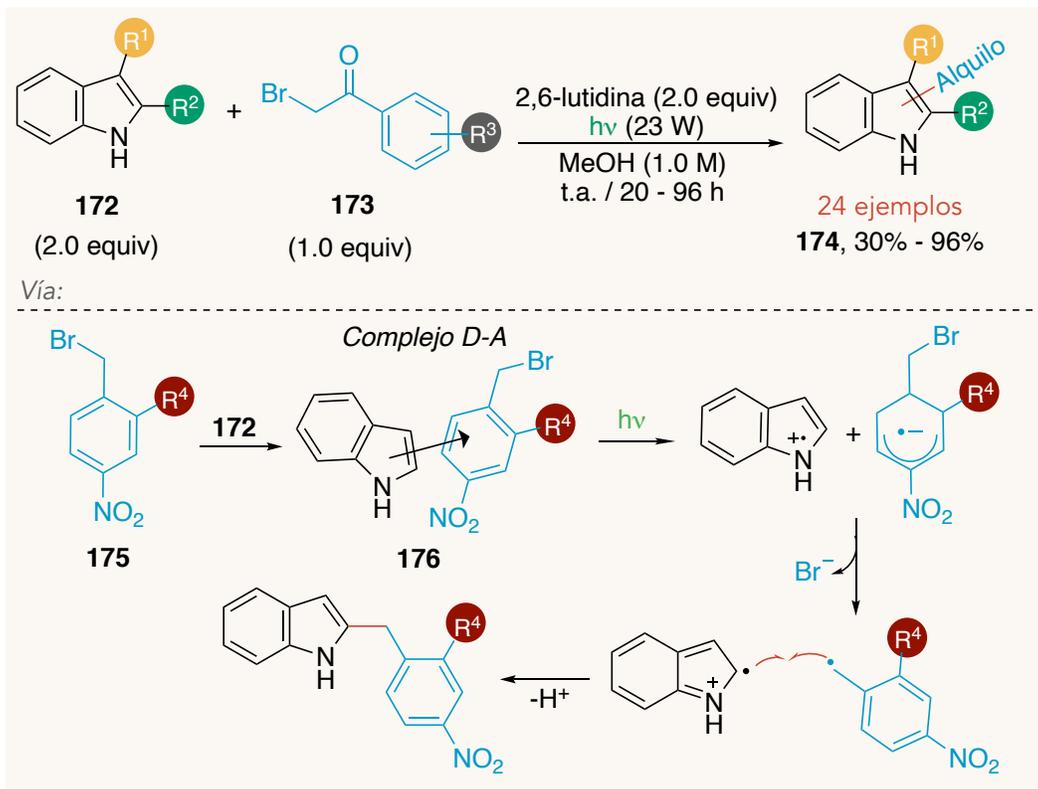


Esquema 44. Adición de bromopirroloindolina a indol dentro de la síntesis total de Gliocladin C

Melchiorre y colaboradores, reportaron en 2015 la alquilación de indoles mediante la formación de complejos Donador-Aceptor (D-A), los cuales, bajo condiciones fotoquímicas permiten la generación de radicales alquílicos. Dentro de este estudio los autores destacan la caracterización cristalográfica de tales complejos, lo que permite obtener información mecanística del proceso (Esquema 45).⁸⁵

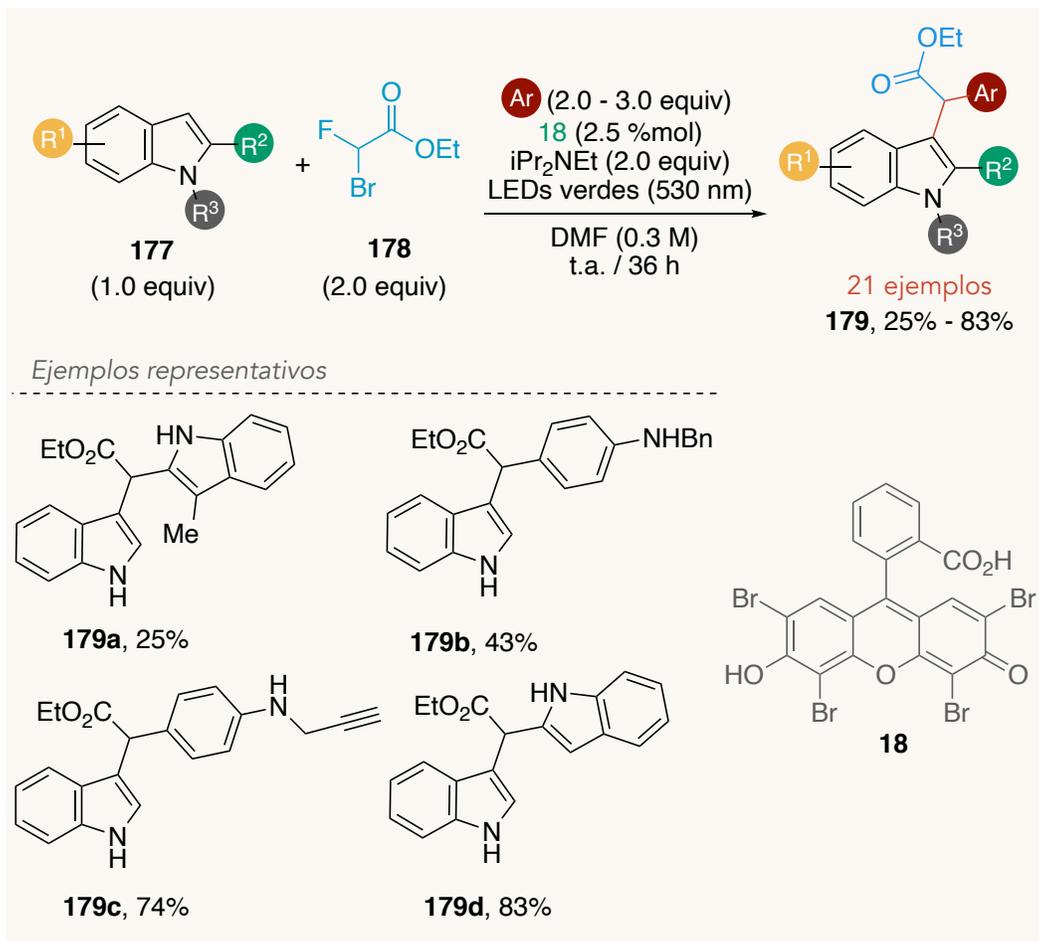
El complejo D-A **176** se forma a partir de un exceso del derivado de indol, molécula que actúa como donadora de electrones y 1.0 equiv del bromuro de alquilo **173** o **175** correspondiente a la parte aceptora del sistema. Al irradiar el sistema con luz fluorescente de 23 W, se propicia la formación del radical alquílico por una transferencia electrónica del donador al aceptor. Este radical se adiciona a las posiciones 2 o 3 del sistema aromático, reportando los productos con rendimientos entre 30 y 96%. Dentro de la evaluación del alcance de esta metodología, se demostró la amplia tolerancia a indoles 2 o 3-sustituídos, haluros de alquilo con sustituyentes principalmete electroattractores y se logró la obtención de productos indólicos con pérdida de aromaticidad al emplear indoles 2,3-disustituídos como sustratos.





Esquema 45. Alquilación de indoles por medio de complejos Donador-Aceptor

En 2015, Singh y colaboradores reportaron la síntesis de bisindoles derivados de acetato de etilo y diaril acetatos asimétricos empleando catálisis fotoredox y Eosina Y (**18**) como organofotocatalizador (Esquema 46).⁸⁶ Al irradiar el sistema con luz de 530 nm, **18** funge como reductor propiciando la formación del radical electrofílico derivado de fluoroacetato que se adiciona en la posición C-3 del derivado de indol. Finalmente, el radical intermediario lleva a cabo una segunda adición a una molécula del heterociclo aromático, lo que permitió la obtención de 9 ejemplos de bisindoles con rendimientos entre 54 y 83%. Por otro lado, al emplear esta metodología y añadir un segundo compuesto aromático, es decir, un derivado de indol distinto o anilinas *N*-sustituidas, se prepararon 12 derivados de diaril acetatos asimétricos con rendimientos entre 25 y 74%.

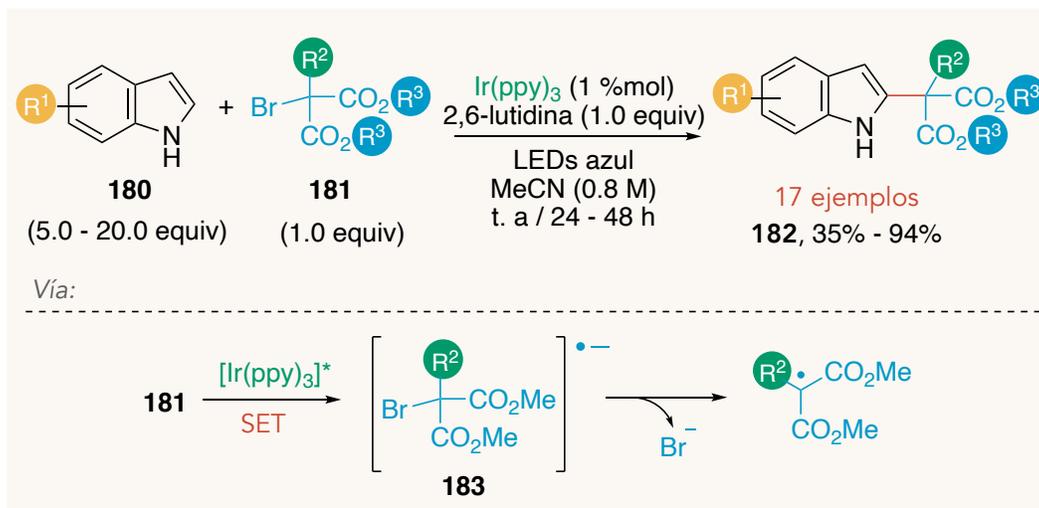


Esquema 46. Acoplamiento organocatalítico de indoles y anilinas mediada por luz visible

En 2016, Stephenson y su grupo de trabajo reportaron una herramienta sintética que permite la adición de radicales terciarios a heterociclos ricos en electrones como indol (Esquema 47).⁸⁷ El mecanismo inicia con un proceso SET, en el cual el fotocatalizador de Ir **15** en su estado excitado reduce al bromuro **181**. Este proceso genera el intermediario radical aniónico **183** que se fragmenta para la formación del ion bromuro y el radical terciario que se adiciona al núcleo de indol.

Es importante resaltar que esta metodología es una modificación a la reportada por este grupo en 2010 y permite obtener indoles 2 y 3-sustituídos con rendimientos de 35% a 94%. Durante la evaluación del alcance se demostró tolerancia aceptable a diversos grupos funcionales provenientes del bromuro y sustituyentes de indol como *N*-heterociclos, olefinas, bencilo, alcoholes, haluros de alquilo y arilo. De igual manera, sustituyentes voluminosos generaron el producto correspondiente.

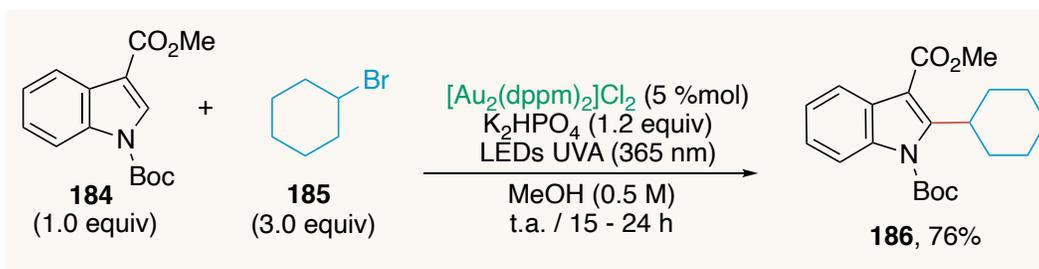




Esquema 47. Adición de radicales terciarios derivados de bromomalonatos a indol

En 2016, Barriault y colaboradores reportaron la alquilación de heteroareños a partir de haluros de alquilo empleando un fotocatalizador dimérico de oro, K_2HPO_4 e irradiación con LEDs (365 nm) (Esquema 48).⁸⁸

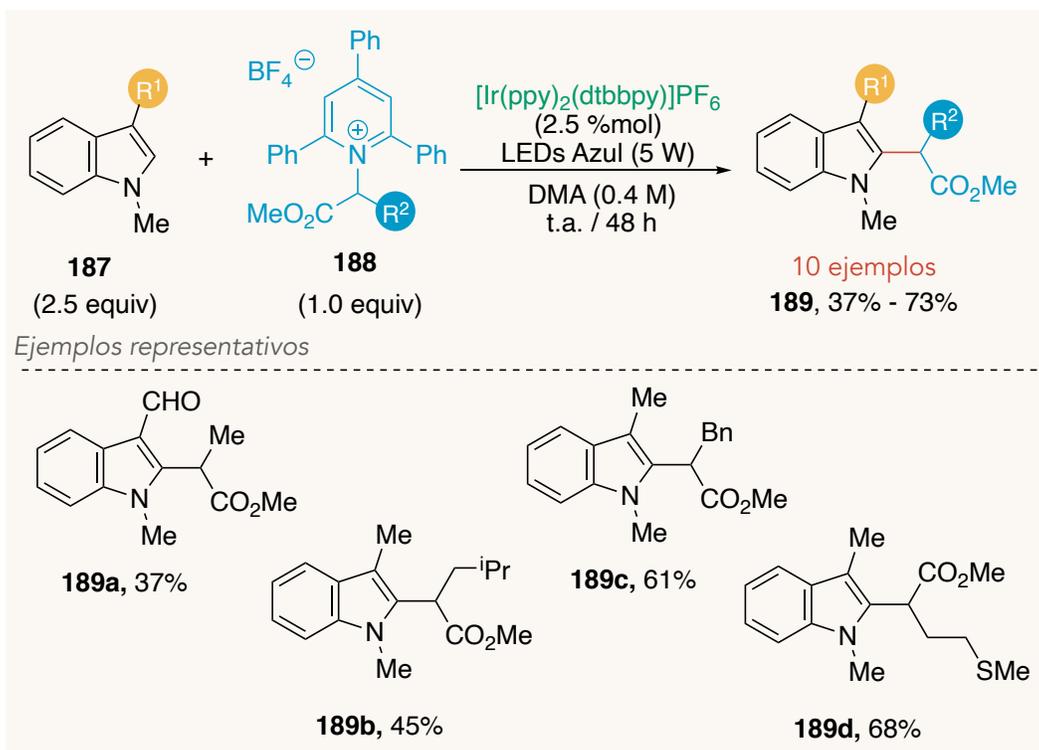
Dentro de este reporte, se obtuvo el producto 2-alquilado (**186**) con un rendimiento de 76% por medio de la adición del radical nucleofílico derivado de bromociclohexano al indol 3-sustituido **184**.



Esquema 48. Adición de bromociclohexano a indol empleando fotocatalizador dimérico de oro

En 2017, Glorius *et. al.* reportaron la adición de radicales alquílicos derivados de α -aminoácidos al sistema aromático de *N*-metilindoles mediante una metodología fotocatalítica basada en el uso de sales de Katritzky. Esto para la obtención de los productos 2-sustituidos con rendimientos entre 37% y 73% (Esquema 49).⁸⁹ De acuerdo con la optimización realizada por los autores, se requiere un exceso del derivado indólico y la sal de piridinio previamente generada a partir del aminoácido correspondiente. La formación del radical alquílico está dada por la reducción de **188** con 2.5 %mol del catalizador de iridio.

Los aminoácidos empleados para la síntesis de los productos descritos poseen dentro de su estructura diversos grupos funcionales como tioéteres (metionina), sustituyentes aromáticos (fenilalanina), halógenos (4-clorofenilalanina). De igual manera se emplean aminoácidos más simples como alanina o norleucina. Esto permite explorar la amplia gama de este tipo de compuestos con el objetivo de obtener estructuras más complejas presentes en productos naturales.

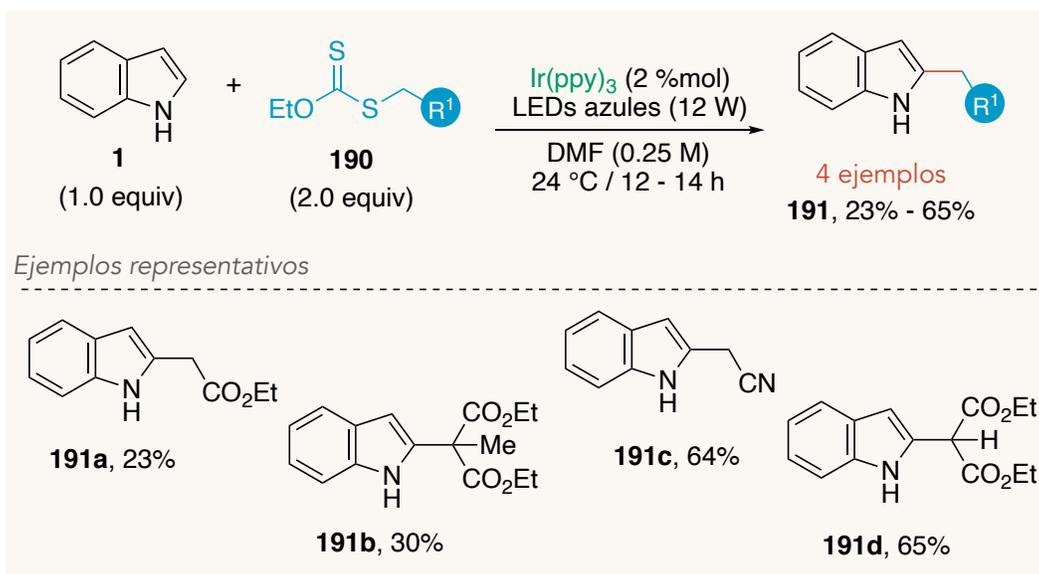


Esquema 49. Alquilación de *N*-metilindoles 3-sustituidos empleando sales de Katritzky

En 2018, nuestro grupo de trabajo reportó la funcionalización de enlaces C—H de heterociclos aromáticos mediante la adición radicalaria bajo condiciones fotocatalíticas empleando xantatos como fuente de radicales libres (Esquema 50).⁹⁰

La metodología permite la obtención de indoles 2-sustituidos con rendimientos entre 23 y 65% generados a partir de la adición de un exceso del xantato a indol. La formación del radical electrofílico se encuentra dada por la reducción del xantato (-1.6 V vs ECS) por parte del estado excitado del fotocatalizador de Iridio (-1.73 V vs ECS) a través de un proceso SET. Es importante mencionar que bajo las condiciones presentadas, la adición de xantatos primarios, secundarios y terciarios es exitosa, además, se observa un aumento en el rendimiento con la presencia de grupos electroattractores.

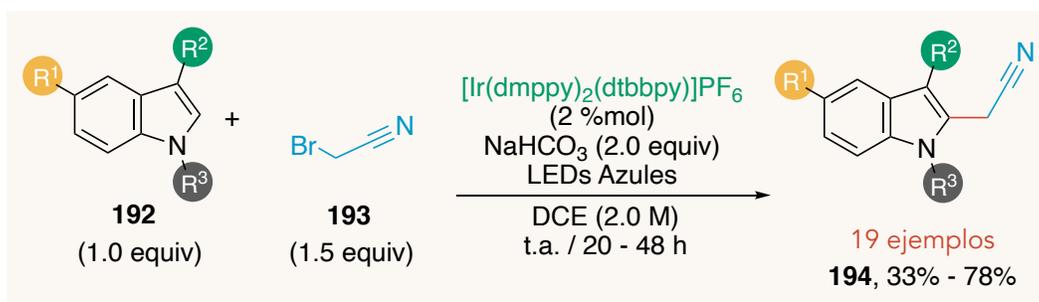




Esquema 50. Adición de radicales primarios y terciarios derivados de xantatos a indol empleando catálisis fotoredox

En 2018, Conrad y colaboradores reportaron la cianometilación de indoles por medio de catálisis fotoredox (Esquema 51).⁹¹ Con esta estrategia se buscó la incorporación del radical acetonitrilo a la posición C-2 del heterociclo aromático. Este procedimiento se lleva a cabo empleando al fotocatalizador de Ir que reduce al bromuro mediante un ciclo de extinción oxidativo (Figura 3) para dar pie a la síntesis de 19 derivados con rendimientos entre 33% y 78%.

Una de las ventajas de esta metodología es la tolerancia a indoles 3 y 5-sustituídos e indoles *N*-sustituídos con grupos electroattractores y electrodonadores.

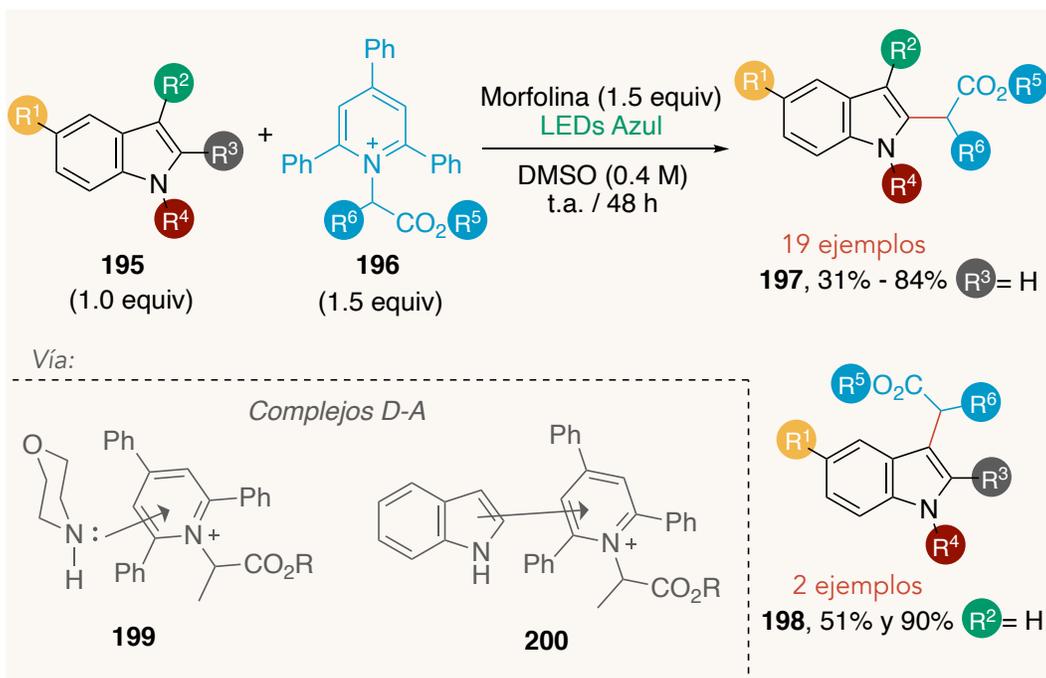


Esquema 51. Cianometilación de indoles por medio de catálisis fotoredox reportada por Conrad

En 2019, Glorius *et. al.* dieron a conocer la alquilación de indoles 2 y 3-sustituídos por medio de la formación de complejos D-A empleando sales de Katritzky como molécula aceptora (Esquema 52).⁹²

La ausencia de peróxidos, catalizadores y compuestos derivados de metales hacen a esta herramienta una alternativa viable para la obtención de los productos de tipo **197** o **198** con rendimientos aceptables (31% - 90%).

Estudios mecanísticos señalan que la formación del radical secundario está dada por la reducción/fragmentación de un exceso de **196**. Una base con propiedades redox como la morfolina permite la oxidación del radical intermediario para la generación de los productos de adición. Un estudio espectroscópico demostró la formación indeseada del complejo D-A **199**. Afortunadamente el coeficiente de extinción molar de esta especie (0.0062 M⁻¹ cm⁻¹) es menor al de **200** (20.2 M⁻¹ cm⁻¹) lo que favorece el aislamiento de los productos deseados. Por otro lado, el complejo con morfolina cumple la función de oxidante durante el mecanismo propuesto.

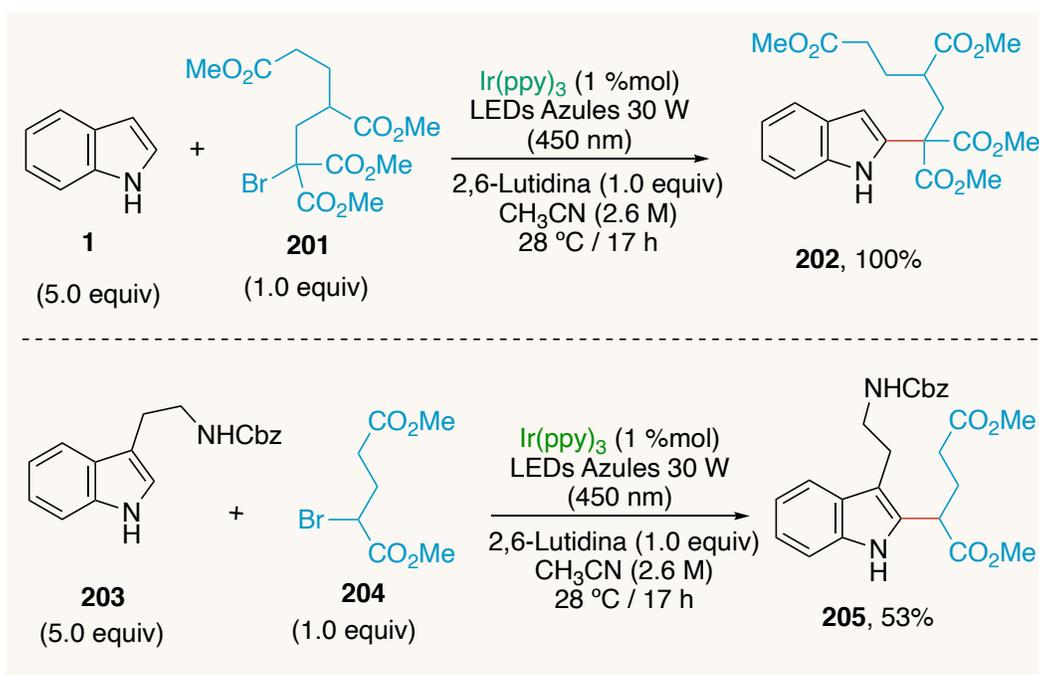


Esquema 52. Alquilación de indoles 2 o 3-sustituídos *vía* complejos donador-aceptor

En 2020, nuestro grupo de trabajo reportó una estrategia que permite obtener el núcleo tetracíclico del producto natural Tronocarpina. Dicha síntesis inicia con la adición radicalaria al sistema aromático de indol (Esquema 53).⁹³ Lo anterior se logra a través de un



proceso fotocatalítico (Figura 3), en el cual 1 %mol del fotocatalizador de Ir (III) es irradiado a una longitud de onda de 450 nm con LEDs azules a 28 °C para promover un proceso de transferencia monoeléctronica hacia el bromomalonato **201** y generar un radical terciario. Este radical electrofilico reacciona con un exceso de indol para la obtención del heterociclo aromático sustituido en la posición 2 de manera cuantitativa. Al emplear la triptamina *N*-protegida **203** como sustrato, se obtiene el producto de adición con un 53% de rendimiento.



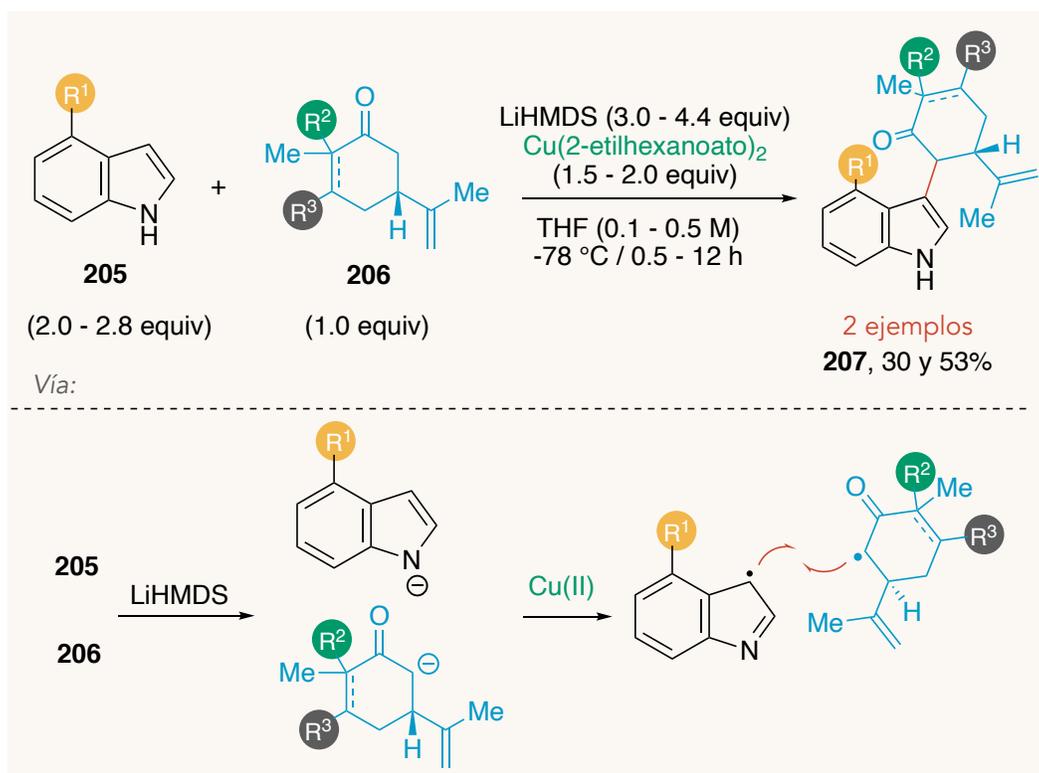
Esquema 53. Adición de radicales terciarios a indol reportada por Miranda

- Acoplamiento radical-radical

La alquilación de indol por medio de acoplamiento radical-radical ha sido empleada con éxito para la síntesis de productos naturales generados por algunas especies marinas. De igual manera, esta estrategia ha permitido la dimerización de derivados de indol presentes en productos naturales como la asperazina⁹⁴ o la chimonantina y algunos compuestos farmacéuticos.⁹⁵

En 2004, Baran y colaboradores reportaron una estrategia enantioselectiva y libre de grupos protectores que permite el acoplamiento directo entre indoles y derivados de carvona (Esquema 54).⁹⁶ En este primer trabajo, los autores proponen un mecanismo poco convencional: un acoplamiento radical-radical. La formación del radical bencílico en el indol

y el radical α al carbonilo de la carvona está dada por la oxidación con Cu(II) de los carbaniones formados tras la abstracción de los protones respectivos con LiHMDS. Dentro de este reporte se detalla la obtención del producto **208** con un rendimiento de 53% basado en materia prima recuperada. El rendimiento obtenido para este producto no disminuyó al escalar la metodología por encima de los 100 mmol. Posterior a la optimización de la metodología, los autores comienzan la síntesis total enantioselectiva de los productos naturales (+)-hapalindol Q, (-)-12-*epi*-fischerindol U y 12-*epi*-hapalindol D (Esquema 55A).

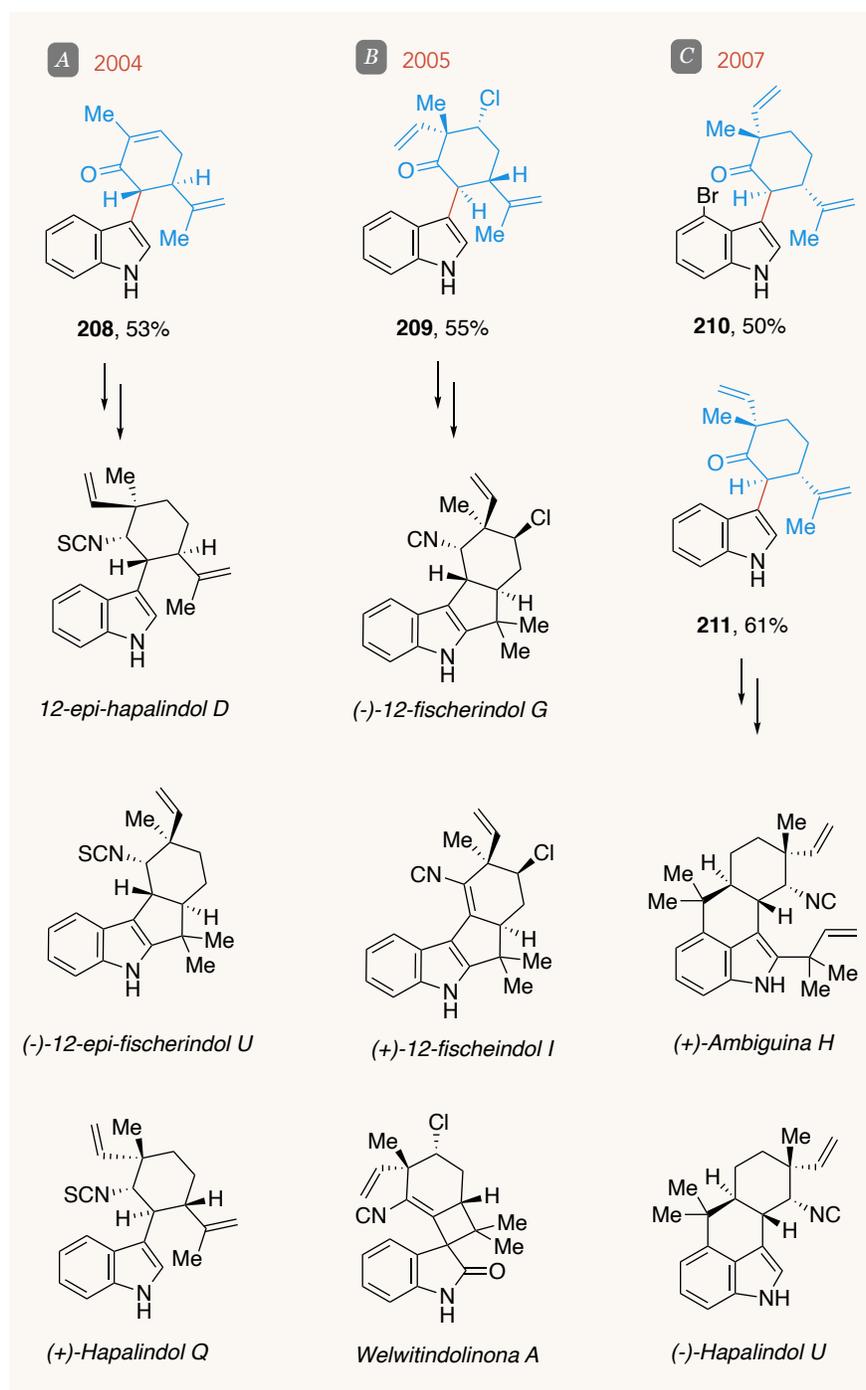


Esquema 54. Acoplamiento radical-radical entre carvonas y derivados de indol

Más tarde, en 2005 Baran y Richter, emplearon la metodología anterior para la síntesis enantioselectiva de la Welwitindolinona A y los Fischerindoles I y G (Esquema 55B).⁹⁷ En este caso se parte del derivado clorado de la carvona e indol. De esta manera se obtiene **209** con un 55% de rendimiento. Es preciso hacer énfasis en el tiempo de reacción de 0.5 h, el cual, disminuyó considerablemente con respecto a las 12 h de la optimización reportada un año antes. Posteriormente, este grupo de investigación reportó en 2007 la síntesis de productos naturales pertenecientes a la familia de hapalindoles y ambiguinas (Esquema 55C).⁹⁸ En este trabajo fue descrito por primera vez el acoplamiento del 4-bromoindol obteniendo el producto de adición **210** en un 50% de rendimiento. De igual manera, el



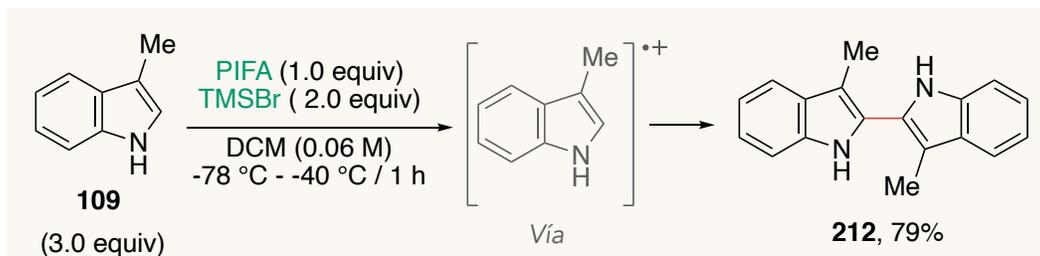
producto de adición a indol **211** se genera en un 61%. Es importante destacar que en este par de ejemplos únicamente se obtiene un diastereoisomero del producto de adición. En 2008 los autores publicaron un artículo completo, donde se abordan con más detalle los parámetros experimentales de esta metodología y su uso dentro de la síntesis de productos naturales.⁹⁹



Esquema 55. Productos naturales sintetizados por Baran



En 2006 Kita *et. al.* dieron a conocer un trabajo de homoacoplamiento de pirroles mediante el uso de $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (PIFA) y bromuro de trimetilsilano (TMSBr). Durante la evaluación del alcance reportaron también el homoacoplamiento del 3-metilindol, obteniendo el 2,2-bisindol correspondiente con un 79% de rendimiento (Esquema 56).¹⁰⁰

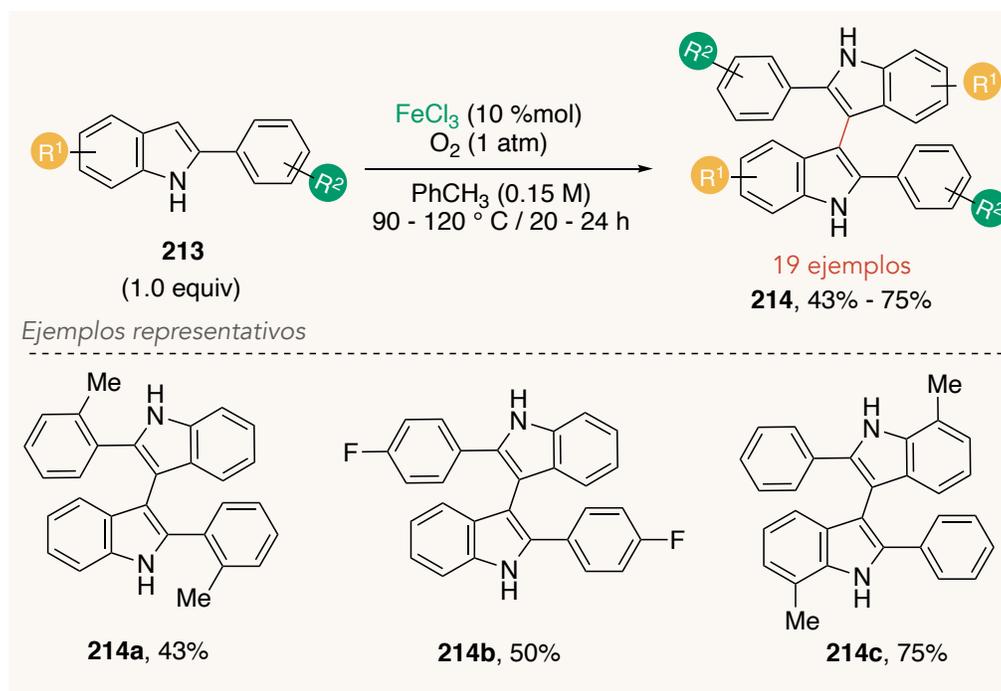


Esquema 56. Síntesis de bisindoles reportada por Kita

En 2010, Zhang *et. al.* reportaron una metodología que permite el homoacoplamiento oxidativo de indoles para la obtención de 3,3'-bisindoles (Esquema 57).¹⁰¹

La dimerización se encuentra dada por la oxidación de los 2-arylindoles con una sal de Fe (III) y O_2 para generar el radical bencílico. El acoplamiento radical-radical permite obtener el producto **214** con rendimientos entre 43% y 75%.

La metodología demostró ser tolerante a una amplia gama de grupos funcionales colocados como sustituyentes del anillo aromático, tanto de indol como del grupo arilo en C-2.



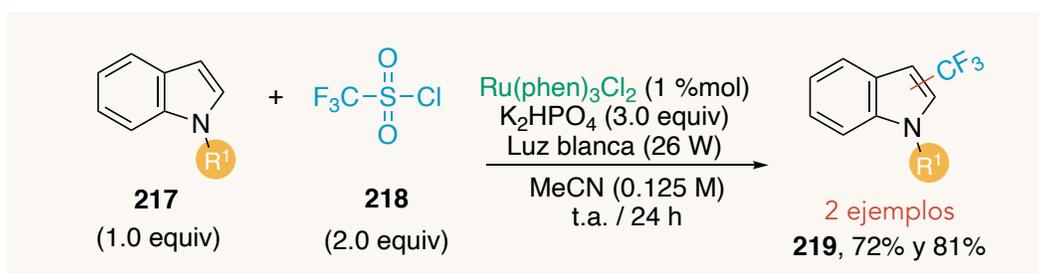
Esquema 57. Homoacoplamiento de 2-arylindoles catalizada por hierro (III)



En 2011, el grupo de investigación de MacMillan (premio Nobel de Química 2021) reportó la adición del radical trifluorometilo a arenos y heteroareños empleando catálisis fotoredox. Dentro de los experimentos llevados a cabo se reporta la adición a 2 derivados de indol (Esquema 60).¹⁰⁴

La formación del radical electrofílico se encuentra dada por la reducción de un exceso de cloruro de triflilo por parte del estado excitado del fotocatalizador de rutenio. Posterior a la adición y oxidación del radical formado, un exceso de fosfato monoácido de potasio favorece la desprotonación del sustrato regenerando la aromaticidad del sistema y con ello la obtención del producto deseado.

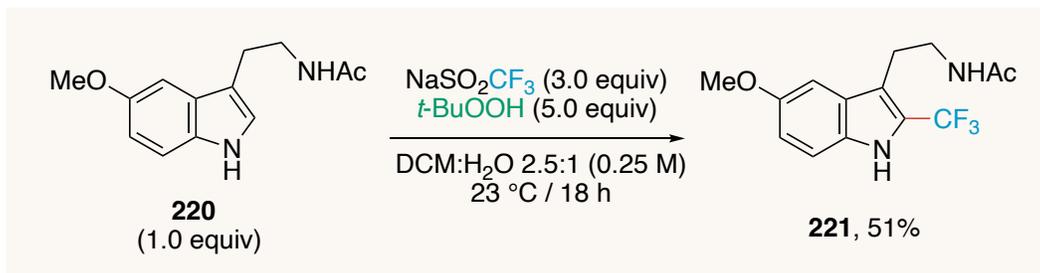
Al llevar a cabo la trifluorometilación de indol se obtiene mayoritariamente (4:1) la adición del radical en el C-2 de este sustrato, con un rendimiento de 72%. Por otro lado, al emplear *N*-acilindol se obtiene principalmente (3:1) el producto 3-trifluorometilado con un rendimiento de 81%.



Esquema 60. Trifluorometilación de indoles vía catálisis fotoredox reportada por MacMillan

En 2011, Baran y colaboradores reportaron una metodología que permite la incorporación de un grupo trifluorometilo a heterociclos (Esquema 61).¹⁰⁵ Con el estudio mecanístico, se demostró que el radical *tert*-butoxilo proveniente de un exceso del peróxido de *tert*-butilo genera el radical trifluorometilo, el cual se adiciona preferentemente en la posición 2 de la melatonina a temperatura ambiente, generando **221** en un rendimiento de 51%. Por otro lado, durante la optimización de esta estrategia, se demostró que la velocidad de agitación se encuentra relacionada con la eficiencia de la reacción, encontrándose un mayor rendimiento con la ausencia de agitación.





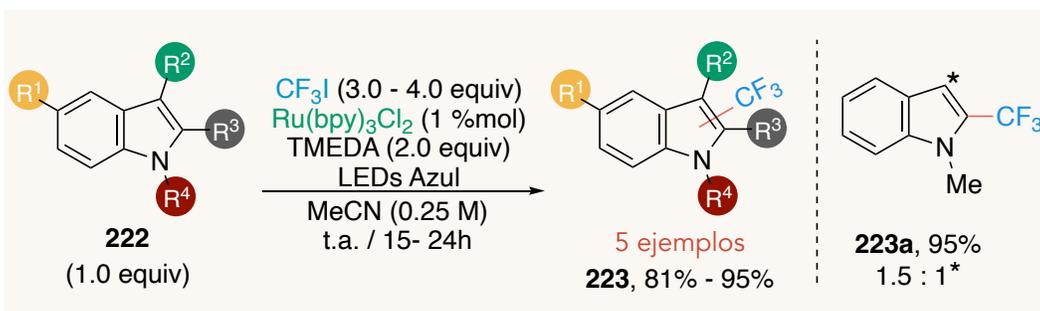
Esquema 61. Trifluorometilación innata de melatonina reportada por Baran

En 2012, Cho y colaboradores reportaron una estrategia para la adición del radical trifluorometilo a heterociclos aromáticos empleando catálisis fotoredox (Esquema 62).¹⁰⁶

Con este propósito, los autores recurren al uso de CF_3I como fuente del radical trifluorometilo y al fotocatalizador de rutenio **13** como iniciador del ciclo catalítico. Dentro de la evaluación de la metodología se demostró que se requiere un exceso de trifluoroyodometano, una base como la TMEDA y 1 %mol del fotocatalizador para la obtención de los productos derivados de indol con rendimientos entre 81% y 95%.

En este estudio los autores afirman la tolerancia a diversos sustituyentes del heterociclo aromático como Me, CO_2Et y Br, además, es posible la trifluorometilación de indoles 2 o 3-sustituídos, indoles libres y *N*-sustituídos.

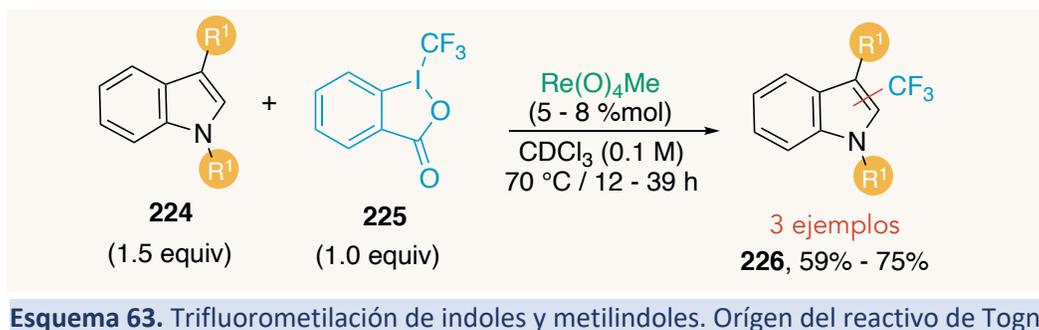
Como era de esperarse, la regioselectividad de la metodología resultó ser baja ya que al emplear *N*-metilindol como materia de partida se aisló la mezcla (1.5:1) de los productos 2 y 3-trifluorometilados **223a**.



Esquema 62. Trifluorometilación de heterociclos empleando catálisis fotoredox

En 2012, Togni y colaboradores reportaron la trifluorometilación de arenos y heteroarenos colocando metiltetraoxorenio como catalizador, el cual, promueve la formación del radical trifluorometilo proveniente del compuesto de yodo hipervalente **225** diseñado por este grupo de investigación y que hoy se conoce como el reactivo de Togni (Esquema 63).¹⁰⁷

Los autores obtienen los productos derivados de indol con rendimientos entre 59 y 75%. Es importante resaltar la obtención de mezcla de productos 2 y 3-sustituídos al partir de indol y *N*-metilindol, incluso en algunos ejemplos se obtienen los productos 4 o 7-sustituídos.

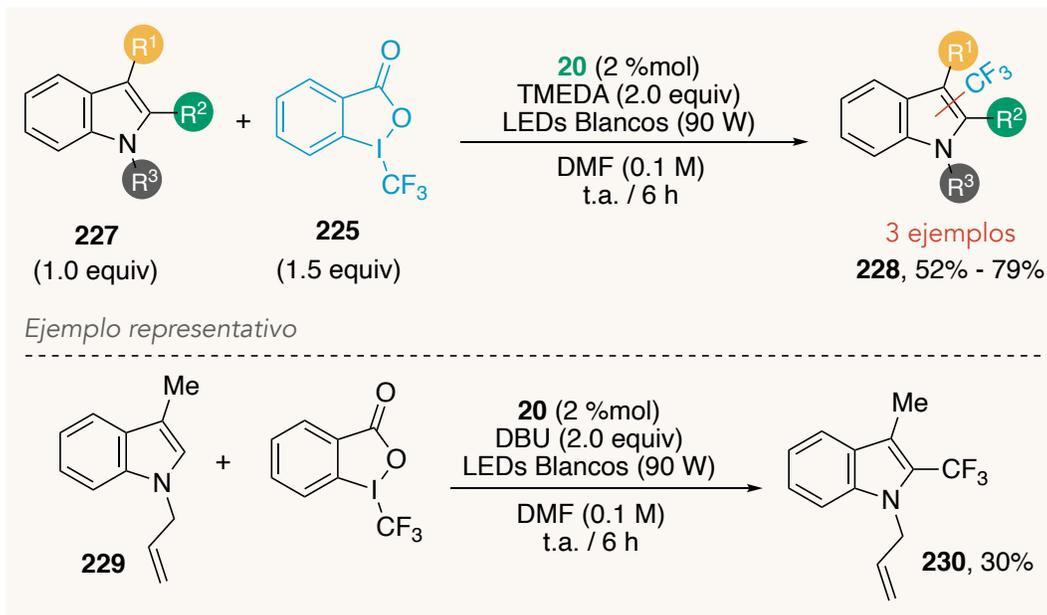


En 2014, Scaiano y colaboradores dieron a conocer una estrategia sintética fotocatalítica que emplea azul de metileno (**20**) como fotocatalizador para la introducción del radical trifluorometilo a indol con rendimientos entre 52 y 79% (Esquema 64).¹⁰⁸

Los autores realizaron un estudio cinético que les permitió demostrar que un exceso de TMEDA y 2 %mol de **20** favorecen la formación del radical triflorometilo a partir del reactivo de Togni (I) **225**. Este radical se adiciona a derivados de indol 2 y 3 sustituidos, obteniendo los productos 3 y 2 trifluorometilados, respectivamente.

El alcance de esta metodología se extendió hacia alquenos, sin embargo, al emplear 1-alil-3-metilindol (**229**) se demostró la selectividad de la adición del radical hacia el sistema aromático, obteniéndose el producto trifluorometilado en la posición C-2 con un 30% de rendimiento.

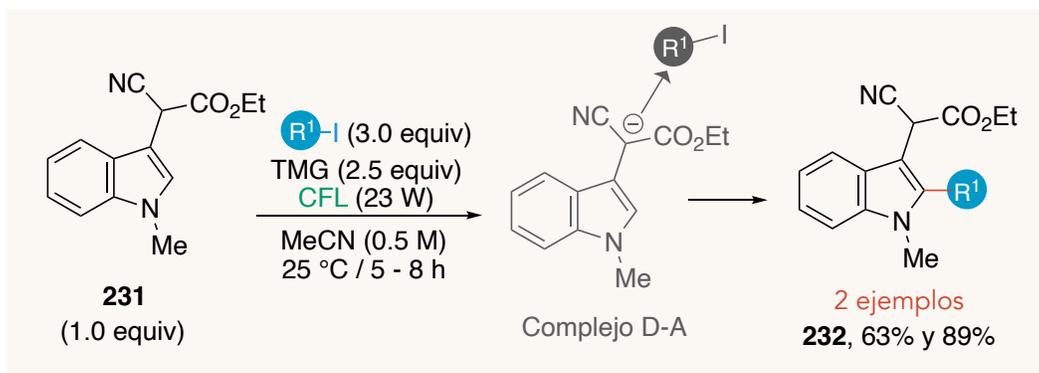




Esquema 64. Trifluorometilación de indoles empleando azul de metileno como fotocatalizador

En 2014, Melchiorre y colaboradores reportaron la perfluoroalquilación y trifluorometilación de α -cianoarilacetatos mediante la formación de complejos D-A entre la base conjugada del arilacetato y yoduros de perfluoroalquilo y trifluorometilo, respectivamente. Dentro del desarrollo de esta metodología se reporta la obtención de dos productos de sustitución radicalaria en la posición 2 de derivados de *N*-metilindol, con rendimientos de 89% y 63% (Esquema 65).¹⁰⁹ La metodología precisa el uso de TMG como base y un exceso del compuesto yodado para la formación del complejo donador aceptor, mientras que la generación del radical fluoroalquilo se encuentra dada por la irradiación con luz visible. El radical se adiciona principalmente a la posición 2 de **231** para la obtención de los productos **232**.

La diferencia en rendimientos para los productos obtenidos se fundamenta en las características electrónicas de los radicales fluorados formados. El radical perfluoroalquilo posee naturaleza mayormente electrofílica que su análogo trifluorometilo. Esto se traduce en una sustitución mayormente favorecida en la posición más nucleofílica del derivado indólico.

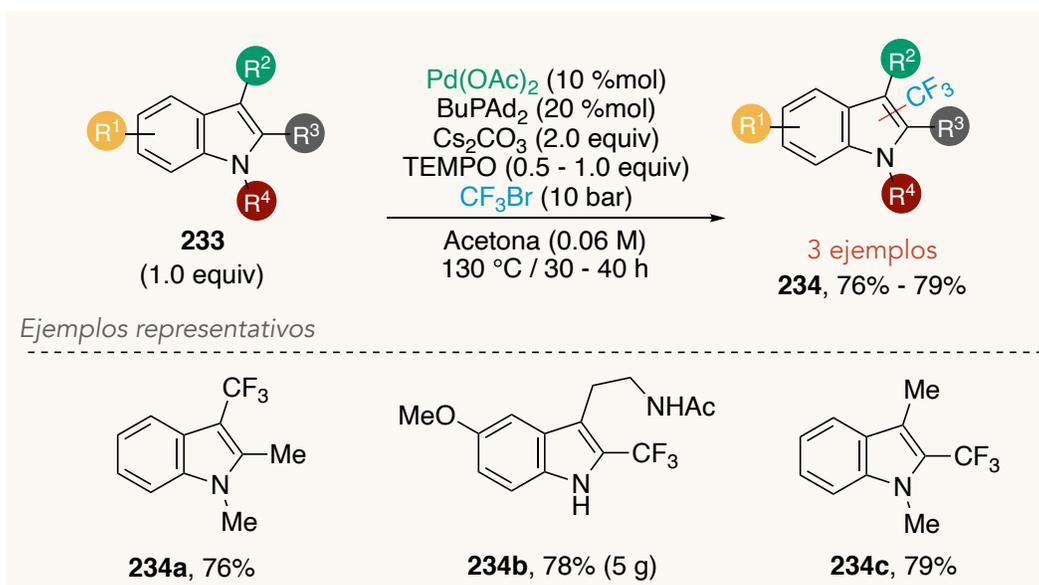


Esquema 65. Perfluoroalquilación de α -cianoarilacetatos derivados de indol

En 2016, el grupo de Beller publicó una metodología catalizada por paladio para la introducción del radical trifluorometilo a arenos y heteroarenos, entre ellos, indoles 2 y 3-sustituídos e indoles *N*-protegidos (Esquema 66).¹¹⁰

El catalizador de paladio se genera *in situ* a partir de acetato de paladio (II) y fosfinas como ligantes, el cual, propicia la ruptura homolítica de trifluorobromometano para dar origen al radical trifluorometilo. Este radical se adiciona a las posiciones 2 o 3 del núcleo aromático. Bajo estas condiciones se prepararon 3 productos derivados de indol con rendimientos entre 76% y 79%. La adición de TEMPO y carbonato de cesio promueven la reacción de formación del radical y la regeneración del catalizador de paladio, respectivamente. Esto para completar el ciclo catalítico propuesto por los autores.

Un aspecto importante de este trabajo es la funcionalización a gran escala (5 g) de una molécula importante desde el punto de vista biológico como lo es la melatonina, en la cual se introdujo el grupo trifluorometilo en la posición 2 del indol para la obtención del producto **234b** con 78% de rendimiento.

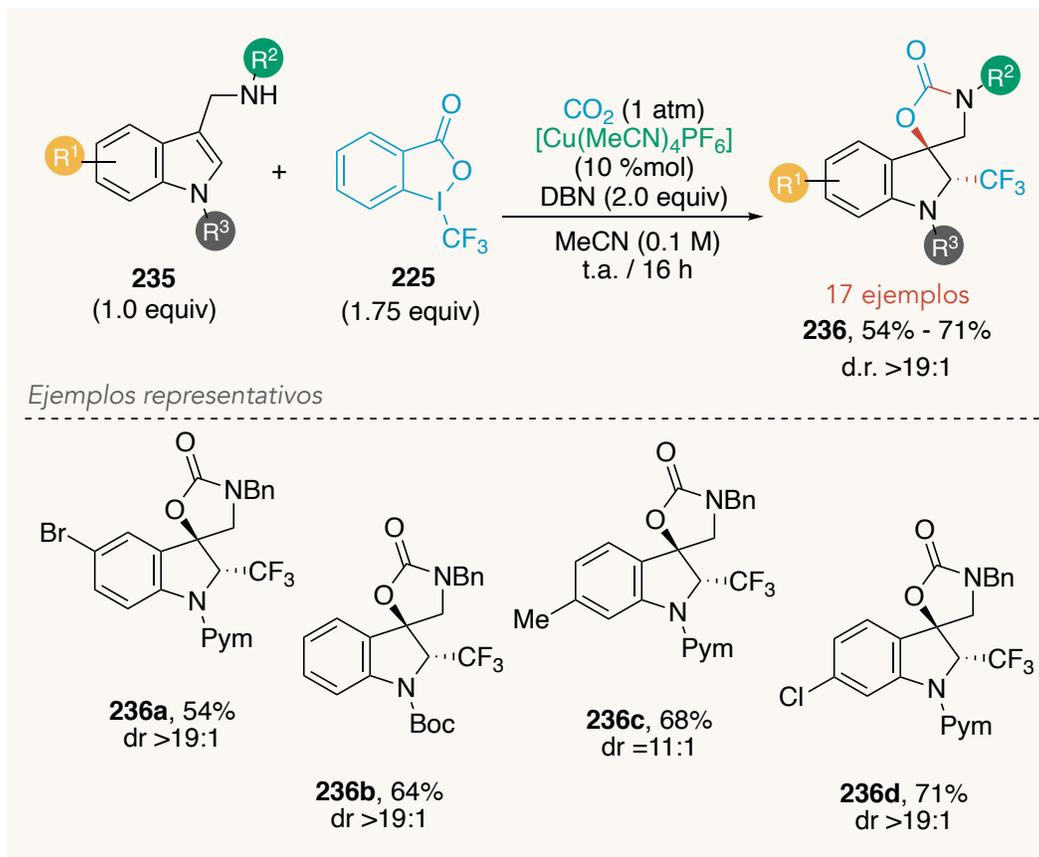


Esquema 66. Trifluorometilación de indoles catalizada por paladio

Lu, Yan y colaboradores, reportaron en 2017 la síntesis catalizada por cobre de indolinas 3-espirocíclicas por medio de la trifluorometilación/desaromatización/espirociclación de derivados de indoles 3-sustituídos *N*-protegidos (Esquema 67).¹¹¹

Con base en estudios mecanísticos y perfiles energéticos, los autores proponen que el catalizador de cobre favorece la inserción de CO_2 , que a su vez, permite la formación del radical trifluorometilo derivado del reactivo de Togni. Este radical, se adiciona de manera regioselectiva al carbono 2 del sistema aromático. Finalmente, la oxidación del radical bencílico y posterior ciclación iónica dan lugar al producto espirocíclico con alta diastereoselectividad ($\text{dr} > 19:1$), a excepción de **236c** ($\text{dr} = 11:1$), y rendimientos entre 54% y 71%.

Dentro de la evaluación del avance de esta metodología, se demostró la tolerancia a diversos grupos funcionales del derivado de indol obteniéndose el producto con sustituyentes alquilo, halógenos, éter, éster e incluso el grupo nitro.

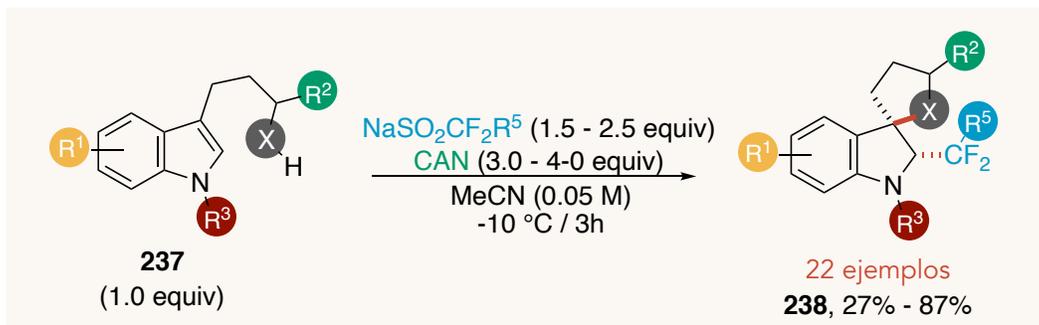


Esquema 67. Síntesis de indolinas 3-espirocíclicas catalizada por cobre

Interesados en la adición de fluoroalquilos al sistema aromático de indol, Vincent y colaboradores reportaron en 2017 una estrategia diastereoselectiva para la obtención de indolinas espirocíclicas por medio de la adición de radicales fluoroalquilo a derivados de indol con posterior ciclación iónica intramolecular (Esquema 68).¹¹²

Los autores obtuvieron 22 derivados con rendimientos entre 27 y 87% a partir de sulfinatos de trifluorometilo y difluoroetilo como fuente de radicales, que son generados por la oxidación del sulfinato con un exceso de nitrato cérico amoniacal. Además, el CAN es el encargado de oxidar el radical bencílico intermediario favoreciendo la ciclación iónica y la consecuente desaromatización del derivado indólico.

Esta metodología demostró ser ampliamente tolerante a grupos funcionales como halógenos, nitrilos, metoxilo, grupos protectores como Boc, Tosilo y CO₂Et. Sin embargo, se observó una disminución considerable del rendimiento al emplear sulfinatos de difluoroetilo.

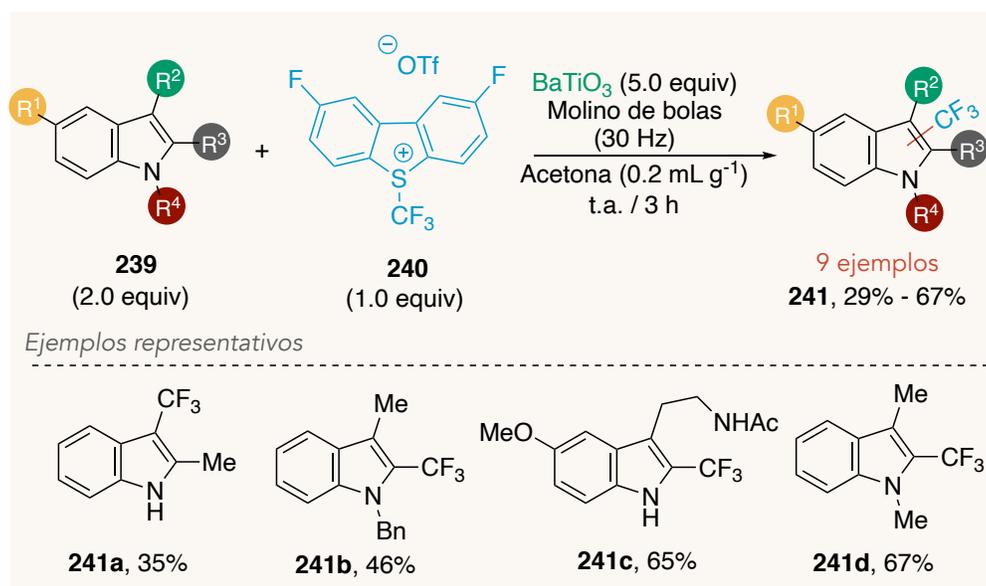


Esquema 68. Síntesis de indolinas 3,3-espirocíclicas fluoradas reportada por Vincent

En 2020, Kubota, Ito y colaboradores publicaron una metodología basada en el concepto de mecanoquímica que permite la formación de radicales trifluorometilo a partir de derivados del reactivo de Umemoto. Estos radicales se adicionan principalmente a derivados de indol, así como a péptidos derivados de triptofano (Esquema 69).¹¹³

El uso de un compuesto pizoelectrico como el titanato de bario (5.0 equiv), sumado a la energía mecánica generada por el molino de bolas (30 Hz), favorece la transferencia monoeléctronica para la formación del radical trifluorometilo, el cual, se adiciona a las posiciones 2 o 3 del derivado indólico.

Los autores destacan la obtención de los productos de adición derivados de indol 2 y 3-sustituidos con rendimientos entre 29 y 67%. Dentro de estos ejemplos se destaca la trifluorometilación en la posición 2 de la melatonina **241c**, sin embargo, este producto se obtiene con un rendimiento más bajo que el reportado por otras metodologías de 65%.



Esquema 69. Trifluorometilación de indoles empleando el fundamento de mecanoquímica



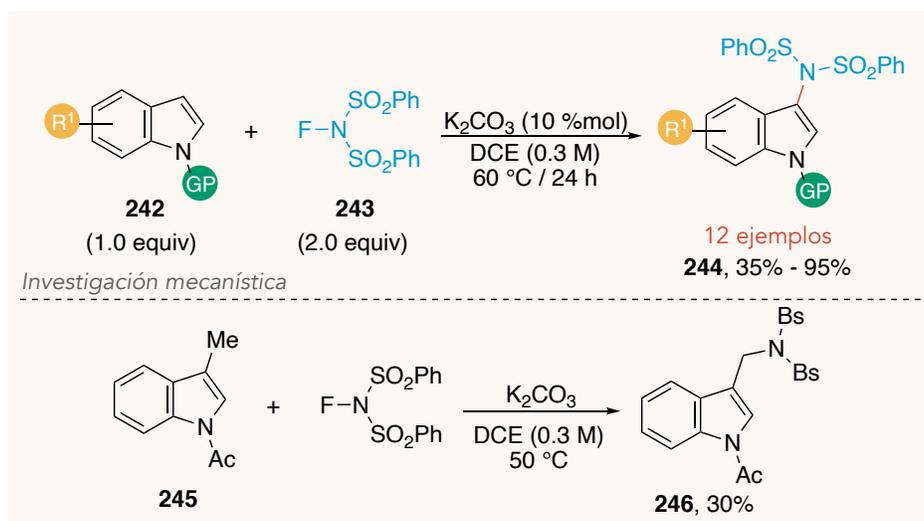
- Formación de enlaces C—N

Las aril y heteroarilaminas son un tipo importante de compuestos orgánicos que comúnmente se encuentran en productos naturales, materiales y compuestos bioactivos. Por ejemplo, Iressa[®] y Tarceva[®], contienen fármacos inhibidores de quinasas aprobados por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) que han revolucionado el área de la quimioterapia contra el cáncer de pulmón. Estos fármacos presentan en su estructura este motivo estructural, resaltando perfectamente su importancia en algunos medicamentos.¹¹⁴ Esto hace que la búsqueda de nuevas reacciones eficientes de formación de enlaces C(sp²)—N sea un objetivo central en síntesis Orgánica.

Como se discutió en secciones anteriores, la funcionalización de indoles para la formación de enlaces C—C a través de alquilaciones, fluorometilaciones, o incluso arilaciones, se ha estudiado extensamente. En contraste, la formación de enlaces C—N es rara y se ha limitado a metodologías convencionales en las que se introduce al grupo nitro y después se funcionaliza con el propósito deseado. A continuación, se presentan algunas alternativas viables para la instalación de enlaces C—N en indol y derivados a través de procesos radicalarios. La optimización de este tipo de metodologías continúa siendo un desafío con áreas de oportunidad por explorar.

En 2013, Yang y colaboradores reportaron una estrategia sintética regioselectiva libre de metales que permite la introducción del grupo bencensulfonamida al carbono 3 de indoles *N*-protegidos, obteniendo los productos de adición con rendimientos entre 35 y 95% (Esquema 70).¹¹⁵ Además de las condiciones suaves del proceso, es importante destacar la tolerancia a una variedad importante de grupos funcionales como alquilo, haluros, fenilo y metoxicarbonilos. Por otro lado, el grupo protector empleado define el éxito de la reacción: grupos electroattractores permiten la formación del producto deseado, mientras que la presencia de grupos electrodonadores favorecen la formación de subproductos fluorados. La regioselectividad atípica del proceso llevó a los autores a realizar un estudio mecanístico en el que se empleó 3-metil-*N*-acetillindol como materia prima. Inesperadamente, no se logró aislar el producto de amidación en el C-2 ni un producto de fluoración electrofílica. En contraste, el producto principal de esta reacción fue el compuesto **246** (30%), lo que implica que la reacción se lleva a cabo mediante un mecanismo de radicales libres.

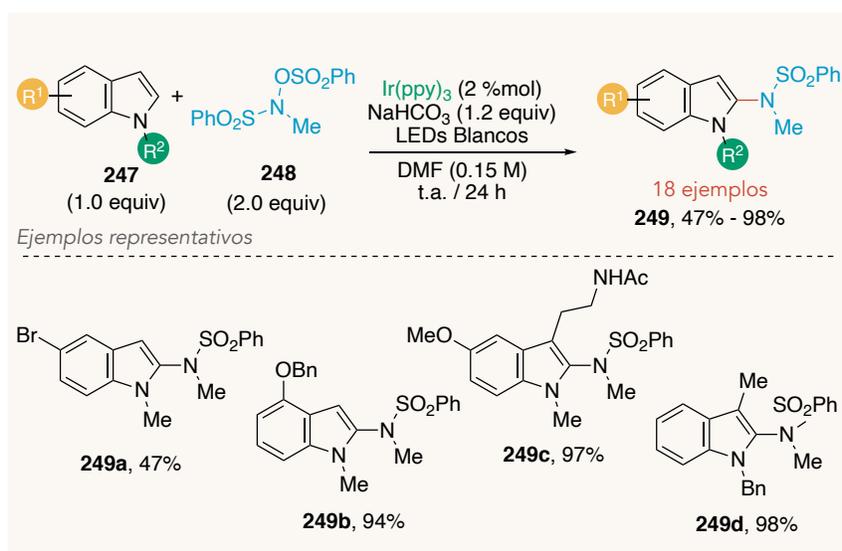




Esquema 70. Adición de bencensulfonamida a indoles *N*-protegidos

Yu y colaboradores, reportaron en 2014 una metodología regioselectiva que permite la obtención de indoles 2-sustituidos mediante la adición radical oxidativa de metilbencensulfonilamida (**248**) bajo condiciones de catálisis fotoredox (Esquema 71).¹¹⁶

De acuerdo con los autores, el fotocatalizador de Iridio (III) en estado excitado reduce a un exceso de **248** para generar un radical centrado en nitrógeno, el cual, se adiciona preferentemente en la posición 2 de indoles *N*-protegidos, obteniendo el producto de adición **249** con rendimientos entre 47 y 98%. De acuerdo con la evaluación del alcance de la metodología, indoles sustituidos con grupos electroattractores (Br, Cl) generan rendimientos más bajos que aquellos productos con grupos electrodonadores (OBn, OMe).

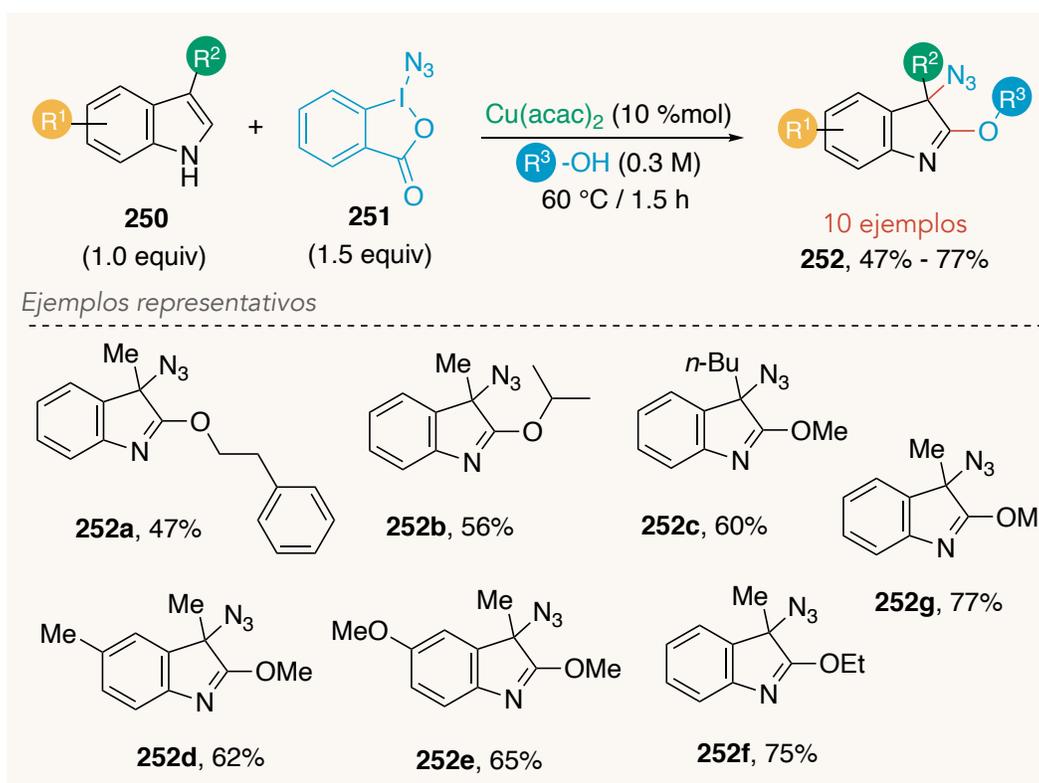


Esquema 71. Adición de metilbencensulfonilamida a indoles *N*-sustituidos vía catálisis fotoredox

En 2014, el grupo de investigación de Jiao reportó la síntesis catalizada por cobre de 3-alkil-3-azidoindoleninas 2-alcoxisustituidas mediante la adición regioselectiva del radical azida a derivados de indol 3-alkilsustituídos. Se sintetizaron 10 ejemplos con rendimientos entre 47 y 77% (Esquema 72).¹¹⁷

Las condiciones óptimas sugieren emplear un exceso del compuesto de tipo Togni **251** como fuente del radical azida, la sal de Cu (II) como iniciador radicalario y el alcohol correspondiente bajo atmósfera inerte.

Durante el estudio del alcance de la metodología, los autores confirmaron que la adición nucleofílica del alcohol correspondiente sucede en un paso posterior a la adición del radical azidilo. Además, los rendimientos más elevados se encuentran al emplear MeOH y 3-metilindoles. Por otro lado, la metodología no se encuentra limitada por efectos estéricos, ya que al emplear alcoholes voluminosos como isopropanol se obtuvo el producto **252b** con un rendimiento de 56%.



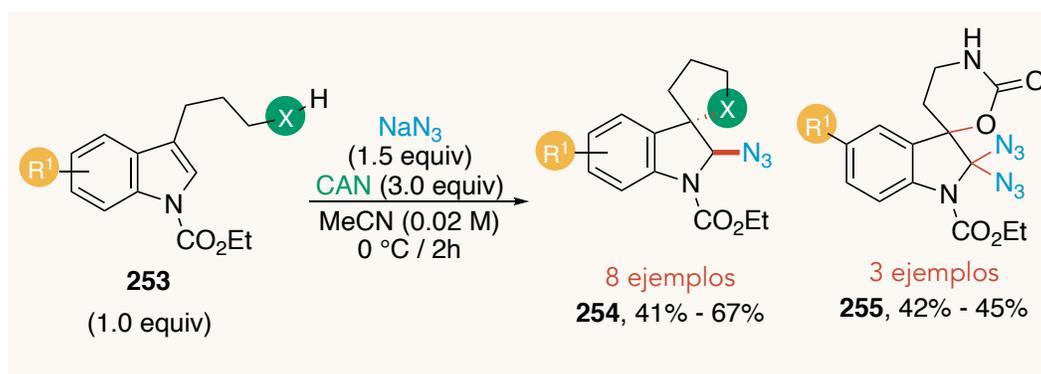
Esquema 72. Síntesis de 3-azidoindoleninas 2-alcoxisustituidas reportada por Jiao



En 2014, Shi y colaboradores dieron a conocer una metodología que permite la obtención de 2-azidoindolinas espirocíclicas a partir de derivados de indol *N*-protegidos con diferentes patrones de sustitución (Esquema 73).¹¹⁸ Los productos se obtienen con buenos rendimientos y diastereoselectividad moderada.

Los autores demostraron que al emplear azida de sodio en presencia de un exceso de nitrato cérico amoniacal, se promueve la oxidación del anión azida para la formación del radical correspondiente. Bajo estas condiciones se obtienen los productos de adición de tipo **254** con rendimientos entre 41 y 67% para el diastéromero mayoritario y entre 7 y 27% para el que se encuentra en menor proporción. Se demostró que la diastereoselectividad se favorece con sustituyentes electrodonadores.

Cabe destacar que al duplicar los equivalentes de NaN_3 (3.0 equiv), CAN (6.0 equiv) y emplear Boc como grupo protector en derivados de triptamina, se obtienen las correspondientes espiro-2,2-diazidoindolinas de tipo **255** con rendimientos entre 42 y 45%.

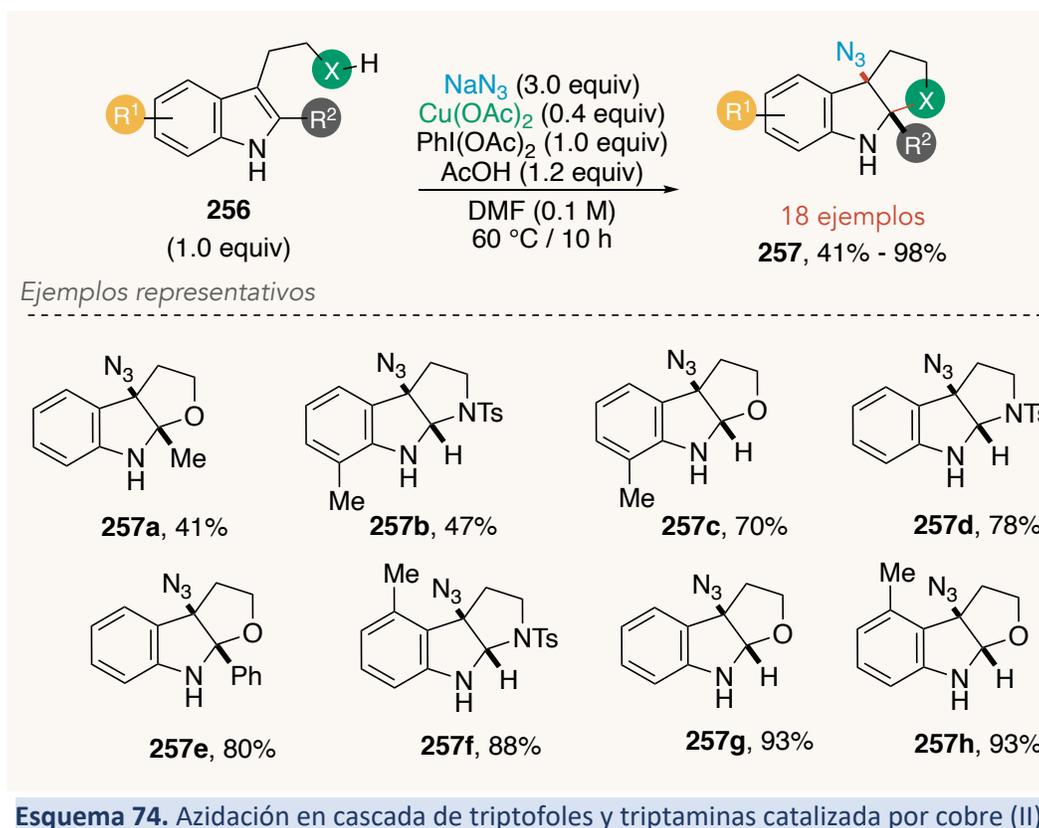


Esquema 73. Síntesis diastereoselectiva de 2-azidoindolinas espirocíclicas reportada por Shi

En 2015, Hong y Wang reportaron una metodología basada en reacciones en cascada mediadas por Cu (II), lo cual permite la azidación radicalaria/ciclación iónica de derivados de triptamina y triptofol para la obtención de 3-azidofuranoindolinas y derivados de pirrolidinoindolinas (Esquema 74).¹¹⁹

La metodología se basa en la oxidación de azida de sodio con cantidades subestequiométricas de acetato de cobre (II) y el reactivo de yodo hipervalente $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ para dar origen al radical azidilo. Este radical se adiciona a derivados de indol en presencia de un ligero exceso de ácido acético para obtener los productos de ciclación, con rendimientos entre 41% y 98%.

De acuerdo con los autores, la posición del sustituyente R^1 impacta en el rendimiento, ejemplo de ello, son los compuestos **257b** y **257f**.



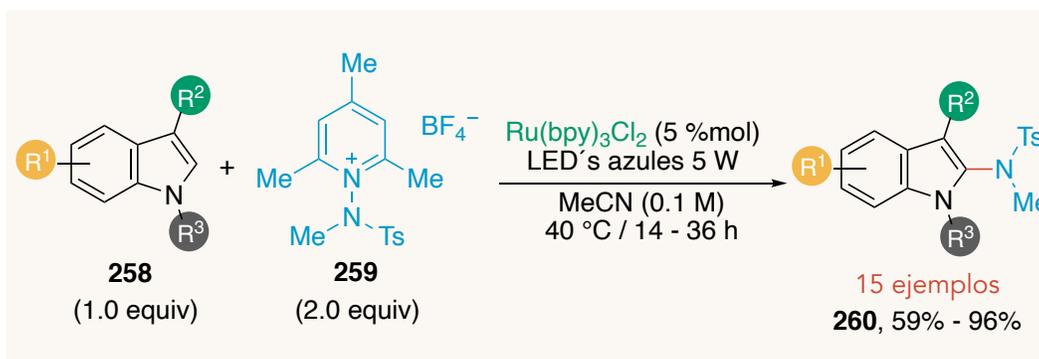
En 2015, Studer y colaboradores reportaron una metodología que permite la obtención de indoles 2-amidosustituidos mediante la adición regioselectiva de radicales amidilo al C-2 del heterociclo aromático (Esquema 75).¹²⁰ La estrategia emplea catálisis fotoredox como método de iniciación radicalaria y sales de piridinio (Sales de Katritzky) como fuente de radicales.

El radical amidilo electrofílico se genera por la reducción y posterior fragmentación de la sal de piridinio **259**. Este radical se adiciona al derivado de indol en acetonitrilo para generar los productos de adición con rendimientos entre 59% y 96%.

Esta metodología resultó ser robusta, al obtener los productos de adición con derivados de indol sustituidos con grupos electroattractores y donadores, además de indoles 3-sustituidos y con diversos grupos protectores en el átomo de nitrógeno del sistema aromático.

Es importante destacar que al emplear 2-metilindoles y las condiciones antes descritas, la adición del radical se lleva a cabo en la posición 3 del indol, aunque con bajos rendimientos (2 ejemplos **31** y 44%).





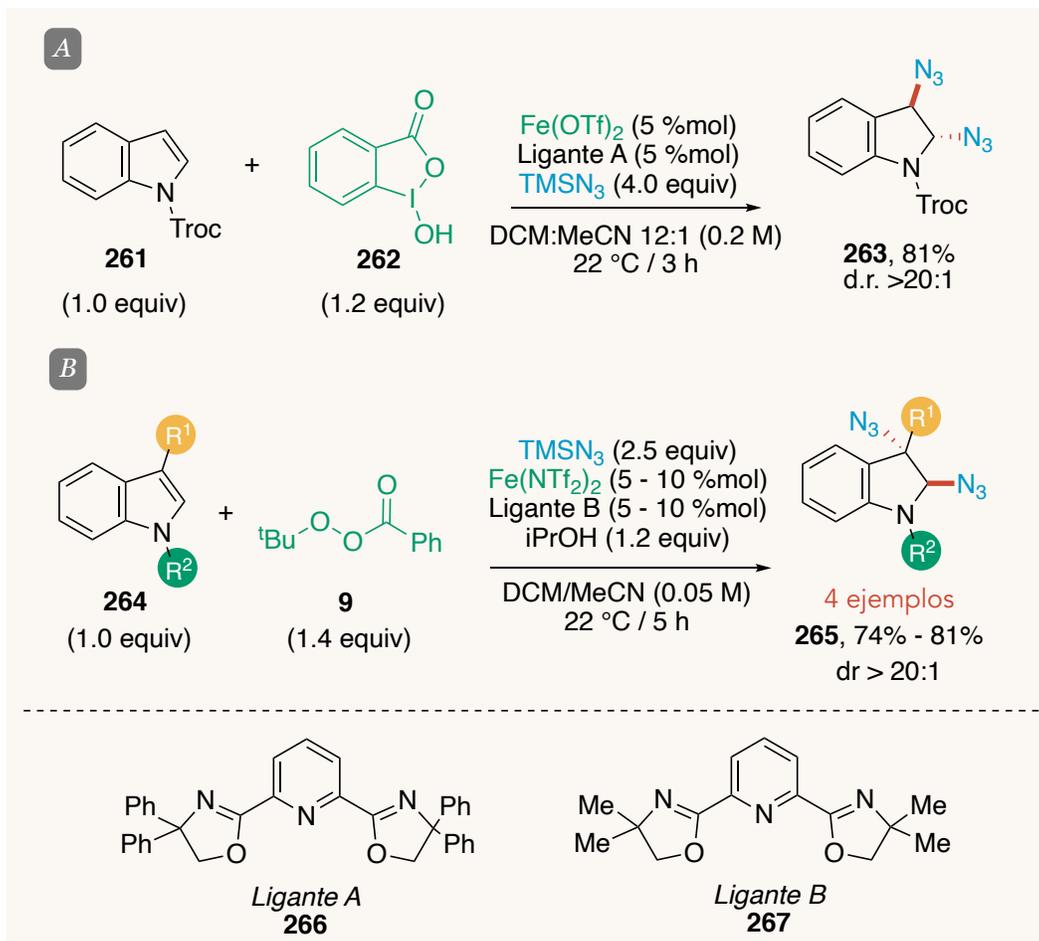
Esquema 75. Amidación de indoles por medio de sales de Katritzky

En 2016, Xu y colaboradores dieron a conocer una síntesis diastereoselectiva catalizada por Fe(II) de diazidas vecinales por medio de la adición del radical azida a alquenos (Esquema 76A).¹²¹ Además de ser tolerante a una amplia gama de alquenos con sustituyentes de diferente naturaleza, en esta estrategia se destaca la diazidación del indol *N*-protegido **261**. Esto empleando condiciones suaves y cantidades catalíticas del compuesto de Fe (II) generado *in situ*.

En este trabajo se precisa el uso del compuesto de yodo hipervalente **262**, el cual, crea sinergia con el catalizador de hierro para la formación del radical azida y promueve la primera adición. Por su parte el catalizador modula la segunda adición y con esto la diastereoselectividad del producto (>20:1).

Bajo esta línea de investigación basada en reacciones de diazidación de alquenos, este grupo de trabajo reportó en 2018 algunas modificaciones experimentales a la estrategia previamente reportada, los cuales permitieron ampliar la compatibilidad con ciertos sustratos indólicos (Esquema 76B).¹²²

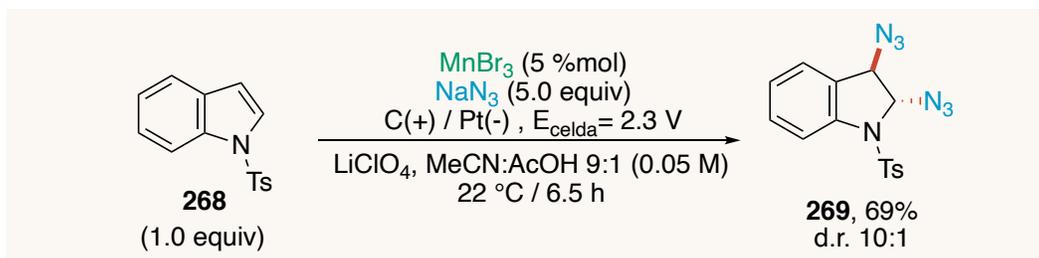
Las condiciones experimentales sugieren la disminución de equivalentes de trimetilsililazida. Además, bajo estas nuevas condiciones la formación del radical se encuentra promovida por **9** y cantidades catalíticas de un compuesto de hierro (II), generado con la adición del ligante **267**, que difiere del empleado con anterioridad. Con respecto al trabajo anterior, se demostró un aumento en la cantidad de productos de diazidación derivados de indoles *N*-protegidos y la diastereoselectividad se mantuvo en >20:1 para cada uno de ellos; sin embargo, los rendimientos no mostraron un aumento considerable.



Esquema 76. Síntesis diastereoselectiva de diazidas vecinales derivadas de indol

En 2017, Lin *et. al.* reportaron una estrategia electroquímica catalizada por manganeso, (un metal abundante en el planeta) que permite la obtención de diazidas vecinales a partir de olefinas (Esquema 77).¹²³ Dentro de su estudio, los autores reportaron la diazidación del *N*-tosilindol, obteniendo el producto **269** con un 69% de rendimiento y una diastereoselectividad de 10:1.

La formación del radical azidilo se encuentra dada por la oxidación del anión azida que ocurre en el ánodo de carbono vítreo (RVC) y se encuentra mediada por 5 %mol de MnBr_3 . La adición de los radicales al sustrato indólico para obtener el producto antes mencionado ocurre de manera consecutiva.

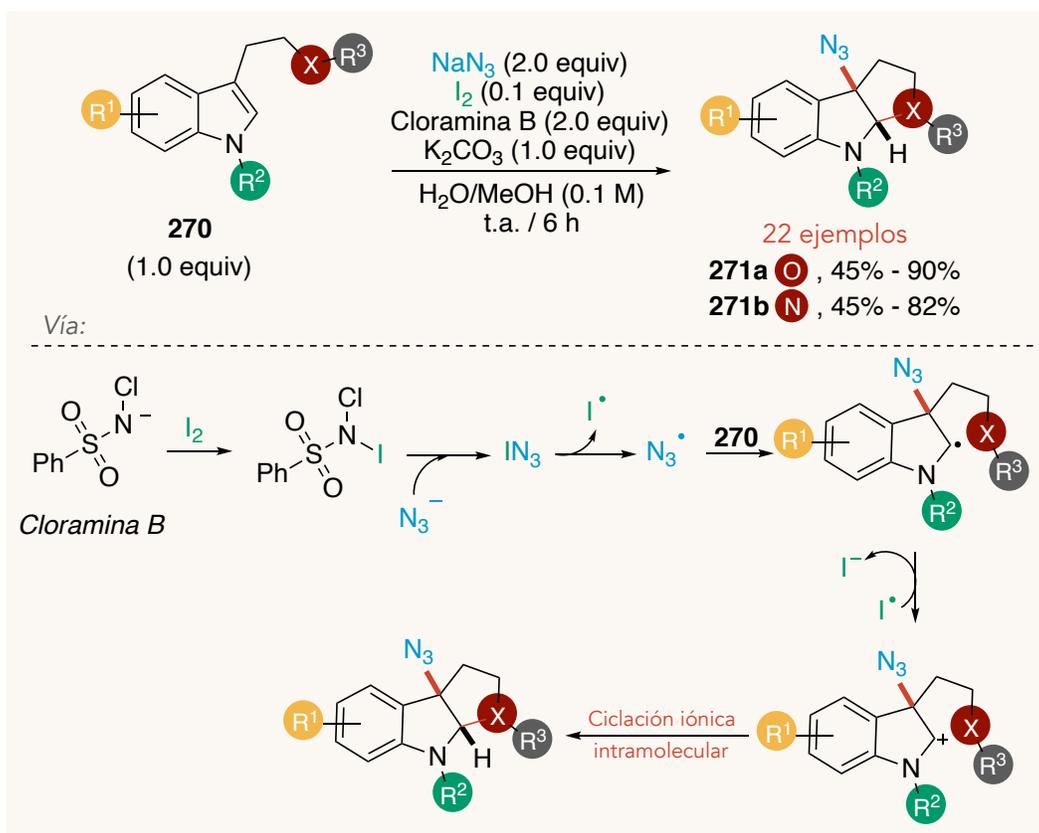


Esquema 77. Diazidación electroquímica de *N*-tosilindol catalizada por manganeso

En 2017 Liu, Sun y colaboradores, dieron a conocer una reacción catalizada por yodo para la obtención de furanoindolinas y pirroloindolinas (Esquema 78).¹²⁴ El proceso inicia con una adición radicalaria regioselectiva al carbono 3 de derivados de triptamina y triptofol *N*-protegidos con posterior ciclación iónica.

La regioselectividad observada para la reacción de adición llevó a los autores a realizar un par de experimentos de confirmación mecanística empleando TEMPO y BHT como inhibidores radicalarios. Se demostró que el mecanismo de adición procede a través de la formación de radicales libres, ya que no se observó la formación del producto **271** con la presencia de dichos inhibidores. Con base en lo anterior, los autores proponen que la reacción entre cloramina B y yodo, utilizado en cantidades catalíticas, permiten la formación del radical azida. Este radical se adiciona al derivado de indol, y finalmente una ciclación intramolecular genera los productos de adición con rendimientos entre 45 y 90%. Inicialmente, las condiciones óptimas señalan el uso de agua como disolvente, sin embargo, los autores aclaran que algunos sustratos requieren la mezcla agua/metanol por razones de solubilidad.

Para demostrar el alcance de la metodología se evaluaron diferentes patrones de sustitución, así como, diferentes grupos funcionales. Se encontró que grupos alquilo, halógenos y metoxilo son tolerados. Por otro lado, se encontró que el grupo protector repercute en el rendimiento, es decir, *N*-metilindoles generan rendimientos mayores.



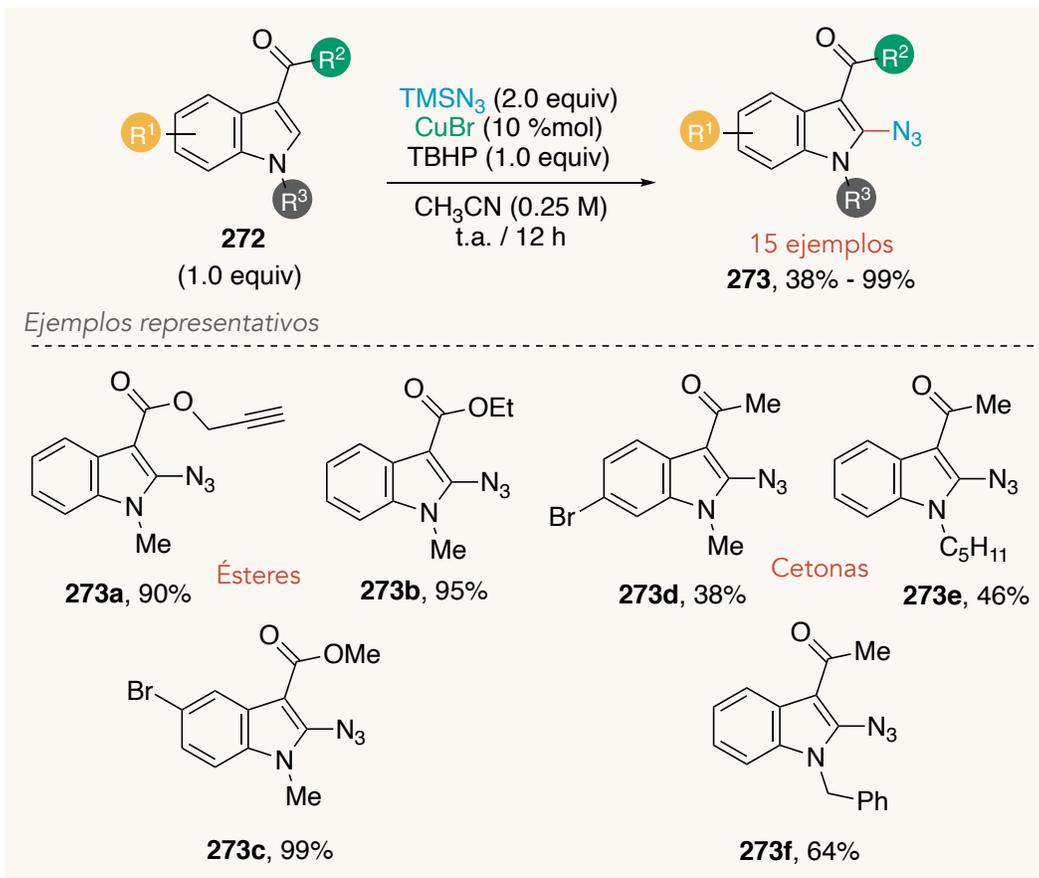
Esquema 78. Síntesis de furanoindolinas y pirroloindolinas catalizada por yodo

En el 2018, Prabhu y colaboradores obtuvieron resultados importantes al diseñar una metodología que permite la introducción regioselectiva del radical azida al carbono 2 de indoles 3-sustituídos *N*-protegidos como sustratos, obteniendo productos de adición con rendimientos entre 38 y 99% (Esquema 79).¹²⁵

El uso de bromuro de cobre (I) en cantidades catalíticas promueve la formación del radical azidilo generado a partir de trimetilsililazida. De acuerdo con los autores, la presencia de un oxidante como el TBHP es indispensable para el éxito de la reacción. Dentro de la evaluación del alcance de esta metodología, se demostró que el rendimiento obtenido se encuentra relacionado con la naturaleza del sustituyente en el carbono 3; ésteres permiten rendimientos mayores (74 – 99%) que aquellos sustituidos por cetonas (38 – 68%).

Por otro lado, dentro del mismo informe se detalla la obtención de 3-azidooxindoles empleando I_2 o CuBr como catalizadores. Sin embargo, dicha información fue excluida ya que la introducción del grupo azida no es mediada por radicales.



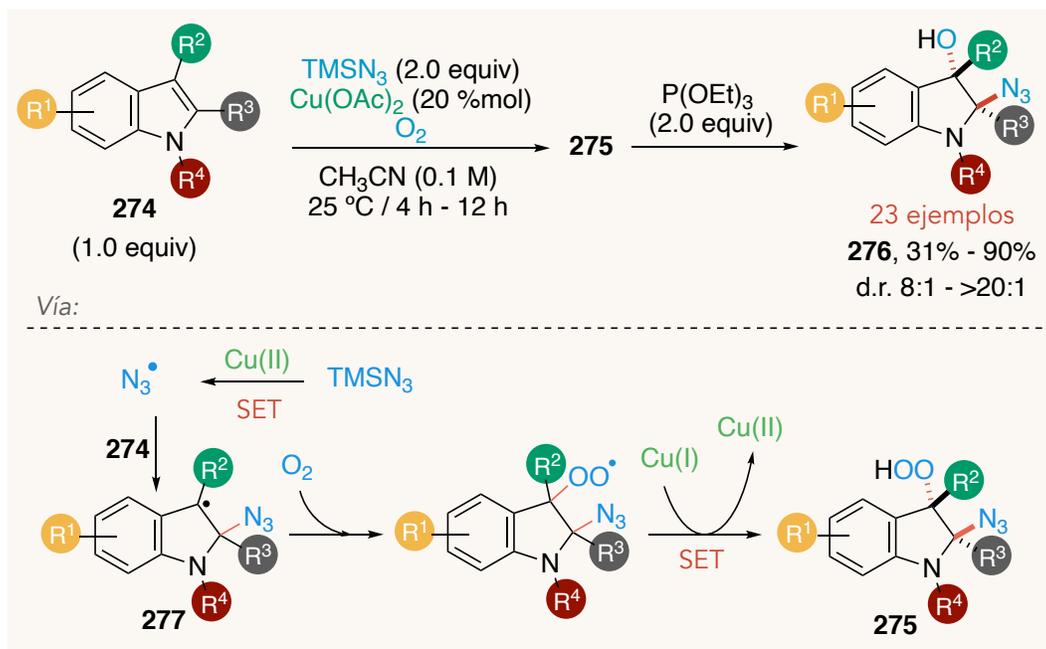


Esquema 79. Azidación de indoles 1,3-disustituidos catalizada por cobre

Dentro del estudio relacionado con la generación y reactividad de radicales formados a partir del grupo funcional azida y sus adiciones a indol, Ji y colaboradores reportaron en 2019 la adición del radical azida a la posición 2 del indol con excelente diastereoselectividad (d.r.>20:1) (Esquema 80).¹²⁶

El radical azida es generado a partir de la oxidación de trimetilsililazida con cantidades subestequiométricas de acetato de cobre (II). La adición de este radical a derivados de indol genera el intermediario radicalario **277**, que es oxidado por el O_2 presente en la atmósfera de reacción, dando a **275** como producto intermediario. Finalmente, la reducción con $\text{P}(\text{OAc})_3$ permite la obtención de los productos **276**. Dentro de la evaluación del alcance de la metodología, no se observó la formación del producto cuando $\text{R}^4 = \text{H}$ y CH_3 , respectivamente.

Esta estrategia brinda la oportunidad de generar estructuras importantes en la síntesis de diversos productos naturales con actividad biológica como la Fumiquinazolina I y la Chaetominina.



Esquema 80. Síntesis diastereoselectiva de 2-azidoindol-3-oles

- Formación de enlaces C—P

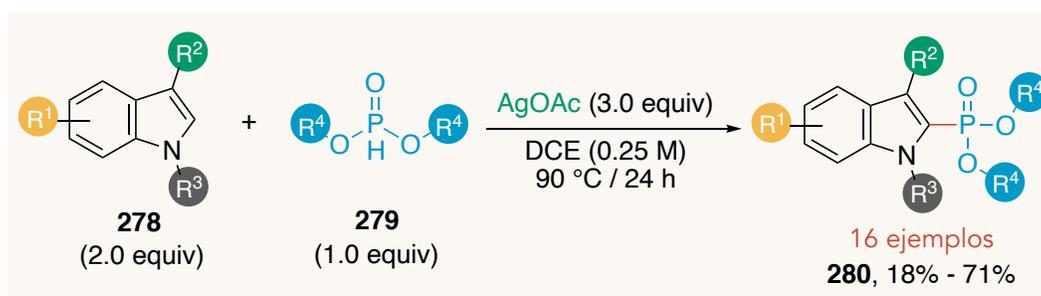
Los compuestos hetroarilfosforados representan bloques de construcción versátiles para moléculas con aplicaciones en materiales, medicina y dentro del estudio de la Química de ácidos nucleicos. Por tanto, el desarrollo de métodos sintéticos eficaces e innovadores para la formación de enlaces C—P ha sido ampliamente estudiado a lo largo de los últimos años. Un ejemplo de innovación ha sido el uso de catálisis con metales de transición como Mn, Ag, Ru o Rh que ha permitido un progreso considerable en la funcionalización de indol y sus derivados.

En esta sección se destaca el esfuerzo por ampliar el alcance de metodologías radicalarias para la fosforilación, fosfonación o fosfonilación de indoles y derivados indólicos. De la mano, se evalúan algunas ventajas sobre métodos tradicionales que implican únicamente el uso de compuestos de arilmagnesio o arillitio con haluros de fosfina.¹²⁷



Dentro del estudio de la formación de radicales libres centrados en fósforo generados por sales de plata, Wan y colaboradores reportaron en 2012 una metodología para la formación de enlaces C—P mediante una adición radical-oxidativa entre dialquilfosfitos y derivados de indol, obteniendo mayoritariamente el producto indólico 2-sustituido (Esquema 81).¹²⁸

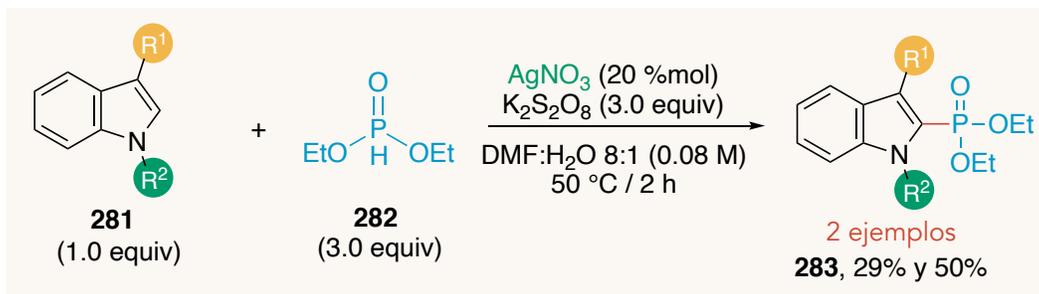
A diferencia de reportes similares, esta herramienta emplea un exceso del derivado de indol, así como, 3.0 equiv de acetato de plata, sal que oxida al dialquilfosfito para formar el radical. Se prepararon 16 derivados con rendimientos entre 18 y 71% y se determinó que los 2-dialquilfosforilindoles son el producto principal (99:1) con respecto a los 3-dialquilfosforilindoles. Sin embargo, como es de esperarse al bloquear la posición C-2 del heterociclo, la sustitución se favorece en el C-3.



Esquema 81. Síntesis de dialquilfosforilindoles vía adición radical-oxidativa promovida por plata

En 2014, Kim y colaboradores reportaron la fosforilación intermolecular de indoles mediante el acoplamiento de radicales centrados en fósforo derivados de alquilfosfitos (Esquema 82).¹²⁹ Los autores demostraron que cantidades catalíticas de nitrato de plata y un exceso de peroxidisulfato de potasio generan un radical electrofílico centrado en fósforo, el cual, se adiciona a derivados de indol 2 y 3-sustituidos, obteniendo los indoles 3 y 2-fosforilados respectivamente.

De manera general, se obtuvieron 2 productos de adición en la posición C-2 del heterociclo aromático con rendimientos de 29 y 50%, además del 2-fenilindol fosforilado en la posición 3 con un 62% de rendimiento.

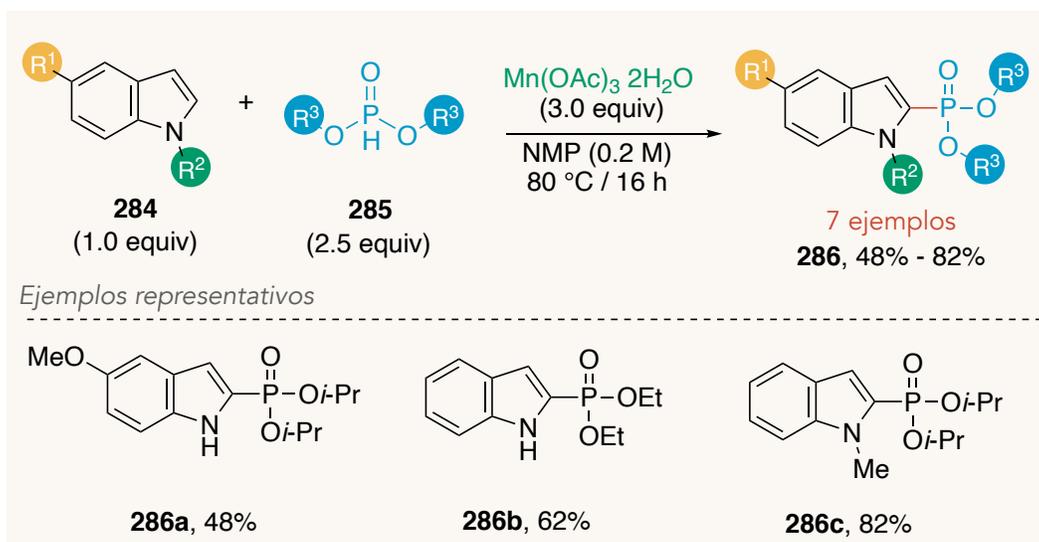


Esquema 82. Fosforilación de indoles 2 y 3-sustituidos catalizada por plata

En 2015, Singh y colaboradores reportaron la fosfonilación regioselectiva promovida por acetato de manganeso de derivados de indol con dialquilfosfitos (Esquema 83).¹³⁰ Los autores aseguran que el radical centrado en fósforo se forma por la oxidación del dialquilfosfito por parte del acetato de manganeso (III).

Este radical se adiciona en la posición 2 de los derivados de indol **284** para obtener exclusivamente los productos 2-fosfonados **286** con rendimientos entre 48 y 82%.

La metodología demostró tolerancia a indoles e indoles *N*-protegidos, así como a indoles 5-sustituidos con grupos electroattractores y donadores.



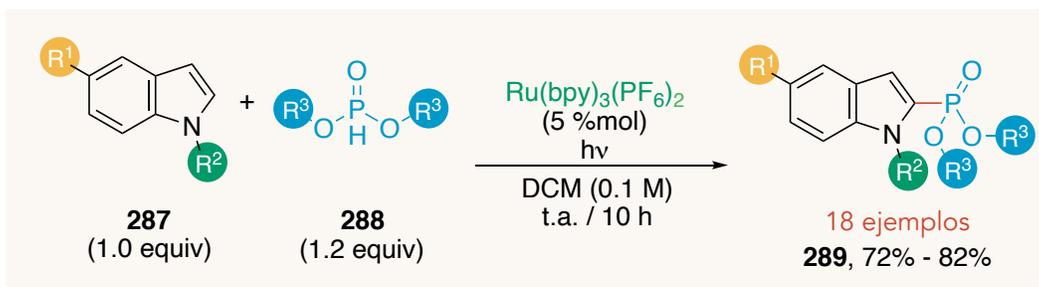
Esquema 83. Fosfonilación regioselectiva de derivados de indol promovida por manganeso (III)

En 2016 An, Zhao y colaboradores generaron una estrategia para la formación de enlaces C—P en la que se reporta la síntesis de 2-indolfosfitos **289** empleando un acoplamiento mediado por catálisis fotoredox entre indoles *N*-protegidos **287** y alquilfosfitos **288** (Esquema 84).¹³¹



Fueron obtenidos un total de 18 ejemplos al emplear un ligero exceso del alquil fosfito correspondiente. El radical centrado en fósforo es formado mediante una transferencia mono electrónica (SET) promovida por luz visible por la sal de rutenio. Dicho radical, se adiciona exclusivamente en la posición 2 del heterociclo aromático para obtener los productos de adición **289** con rendimientos entre 72 y 82%.

Se demostró que grupos electroattractores, electrodonadores, así como alquilfosfitos voluminosos son tolerados por esta metodología.

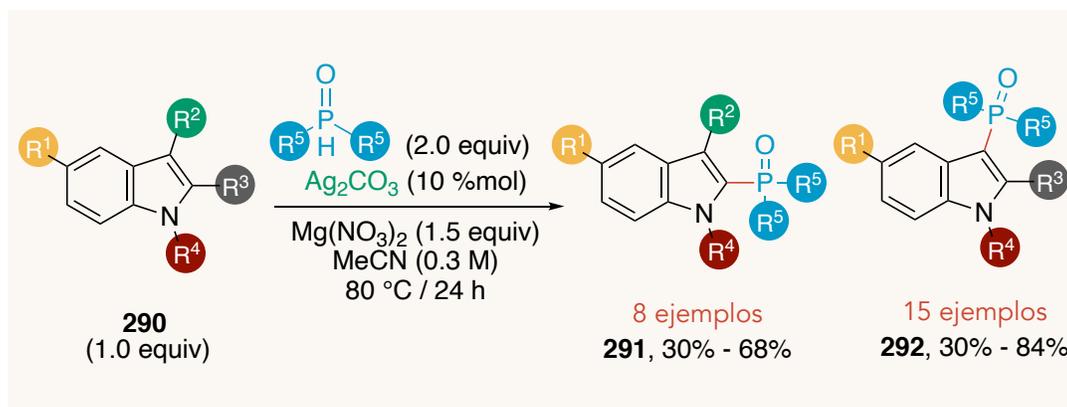


Esquema 84. Síntesis de 2-indolfosfitos mediada por catálisis fotoredox

En 2016, Zeng, Zou y colaboradores dieron a conocer una reacción de fosforilación de indoles 2 y 3-sustituidos a través de una adición radicalaria intermolecular catalizada por carbonato de plata (Esquema 85).¹³²

La formación del radical centrado en fósforo se encuentra dada por la adición de 10 %mol de Ag_2CO_3 y un exceso de nitrato de magnesio; el radical formado se adiciona en la posición no sustituida del indol para obtener el producto 2 o 3-fosforilado correspondiente. Los autores reportan 3-fosforilindoles con rendimientos entre 30 y 84% y 2-fosforilindoles obtenidos con rendimientos entre 30 y 68%.

Esta metodología demostró la tolerancia a una amplia variedad de indoles con sustituyentes de diferente naturaleza como halógenos, grupo nitro, metoxilo, aldehídos, ésteres e incluso sustituyentes aromáticos, así como, *N*-metilindoles.



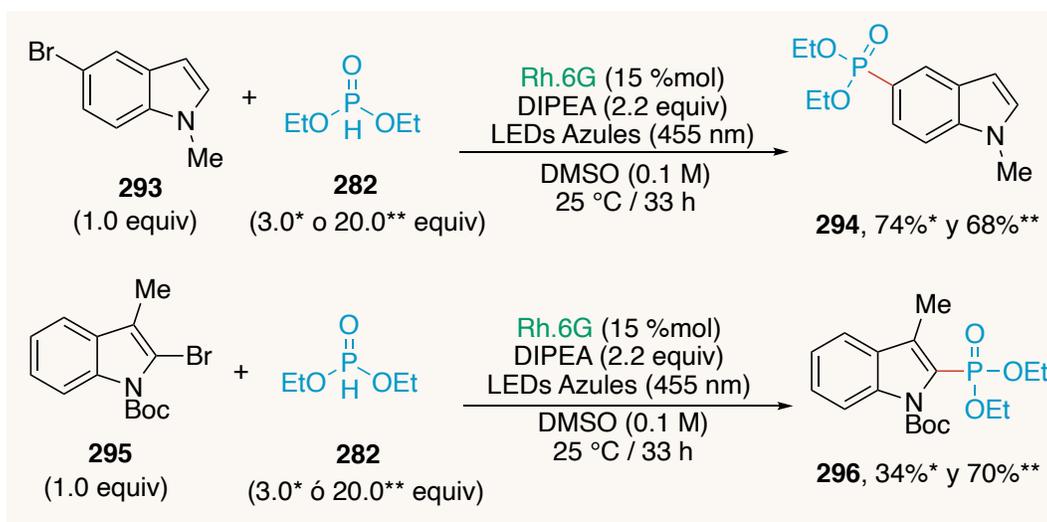
Esquema 85. Síntesis de 2 y 3-fosforilindoles catalizada por plata

En 2016, König y colaboradores reportaron una reacción fotocatalítica de tipo Michaelis-Arbuzov entre bromuros de arilo y trialquil fosfitos para la obtención de los fosfonatos de arilo correspondientes empleando Rodamina 6G (**19**) como fotocatalizador y luz visible (Esquema 86).¹³³

En este estudio se reportó la obtención de 2 ejemplos derivados de indol con rendimientos entre 34% y 74%, empleando al halogenuro como fuente de radicales, 15 %mol de Rh.6G, DIPEA como reactivo de sacrificio y un exceso del trialquilfosfito (molécula aceptora de radicales) para la formación de los productos de tipo **294** y **296**. Es conveniente señalar que el rendimiento obtenido para el fosfonato **296** es dependiente de la cantidad de fosfito empleado, al utilizar 3.0 equiv. del fosfito el rendimiento es de 34% y al aumentar a 20.0 equiv. el rendimiento aumentó a 70%.

A pesar de que el radical se genera en el sistema de indol, se decidió incluir esta metodología dado que permite la fosfonación de la posición 5 lo cual permite a su vez la obtención de **294**, intermediario análogo a la psilocibina (compuesto con propiedades psicoactivas).¹³⁴

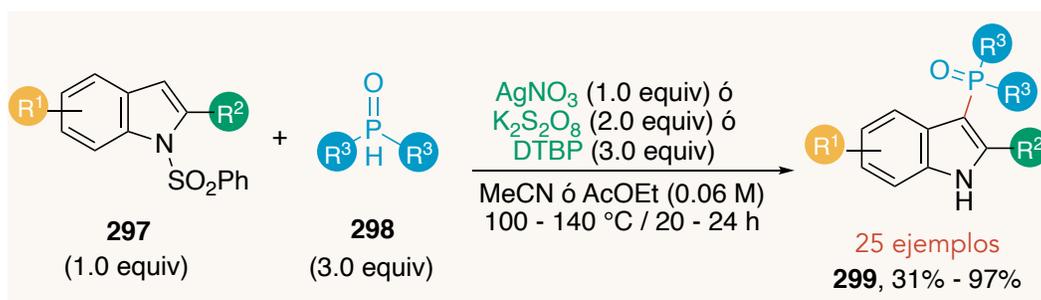




Esquema 86. Síntesis fotocatalítica de fosfonatos derivados de indol

Motivados por el desarrollo de una estrategia regioselectiva para la formación de enlaces C—P, Zhang y colaboradores dieron a conocer en 2017 una metodología que permite la fosforilación de *N*-sulfonilindoles por medio de la adición radicalaria de óxidos de fosfina simétricos y no-simétricos, al sistema aromático del indol (Esquema 87).¹³⁵

La variedad de oxidantes que pueden emplearse para la obtención de los productos es una de las diferencias notables de este estudio con respecto a otras metodologías reportadas. Sumado a esta versatilidad y amplia tolerancia a grupos funcionales, es destacable el ahorro del paso de desprotección *in situ* (eliminación de la sulfona) de los sustratos. Desde el punto de vista estérico, el grupo sulfona del indol es el responsable de dirigir la fosforilación para la obtención de los 3-fosforilindoles. Esto con rendimientos entre 31 y 97% y diferente patrón de sustitución.

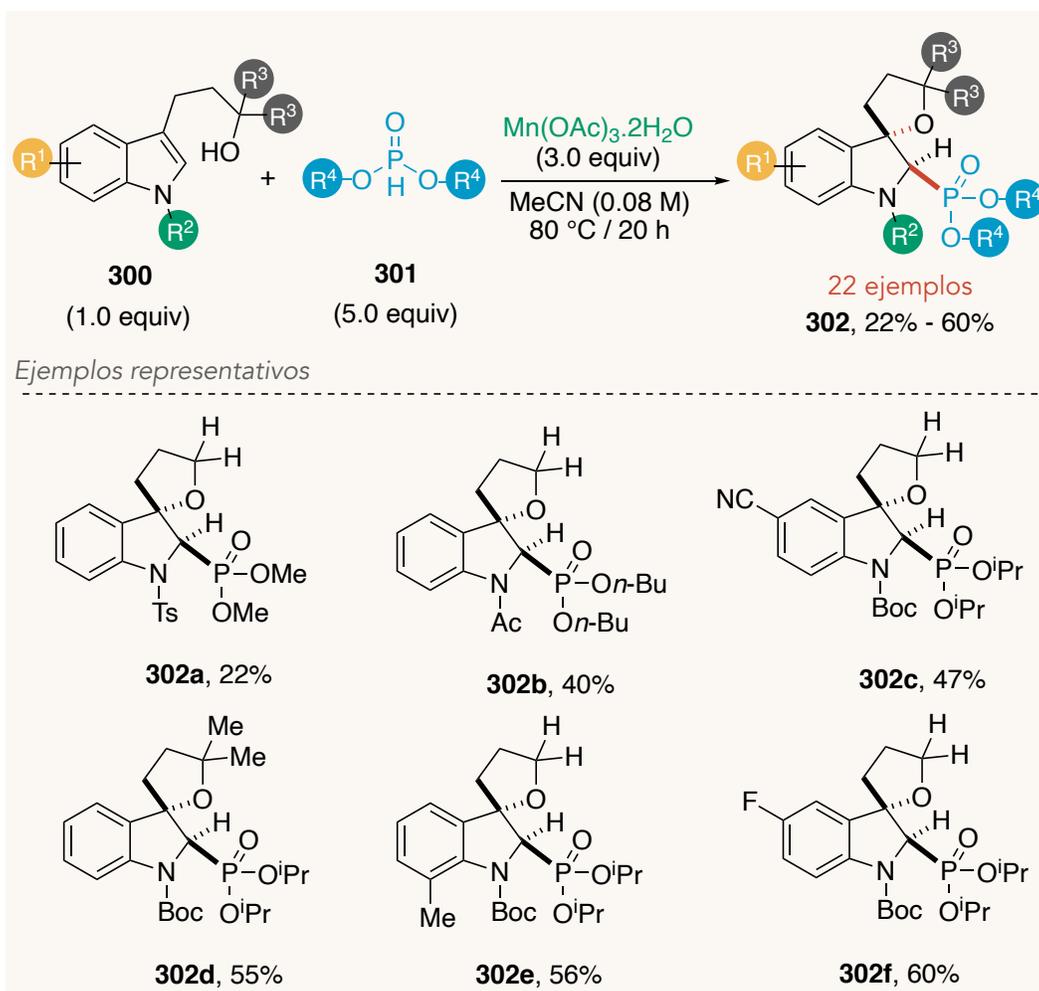


Esquema 87. Fosforilación regioselectiva de *N*-sulfonilindoles reportada por Zhang

Dentro del estudio de la síntesis de fosfoindolinas, Vincent *et. al.* reportaron en 2019 una estrategia diastereoselectiva que permite la síntesis de fosfoindolinas espirocíclicas mediante la desaromatización de derivados de indol (Esquema 88).¹³⁶

La metodología se basa en la adición de radicales centrados en fósforo generados a partir de la oxidación de fosfitos simétricos con un exceso de acetato de manganeso (III) a 1.0 equiv de derivados de homotriptofol. Los autores reportan la obtención de 22 derivados de espirofosfoindolinas con rendimientos entre 22% y 60%.

Se observó que previo a la rearomatización del indol, la “captura” del carbocatión formado en la posición bencílica a través del oxígeno nucleofílico, permite la formación del espirociclo. Además se observó la formación del producto de rearomatización en menos de un 15% de rendimiento



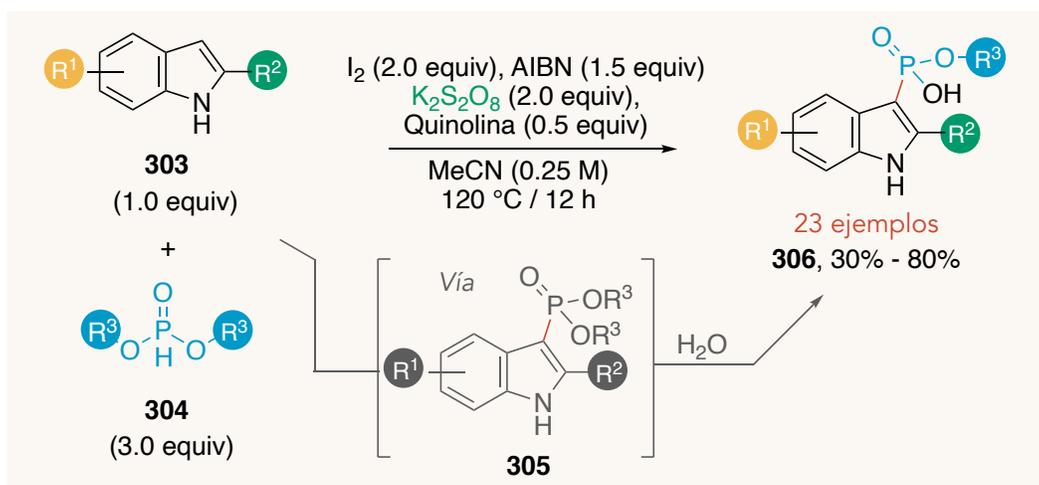
Esquema 88. Síntesis diastereoselectiva de fosfoindolinas espirocíclicas reportada por Vincent



En 2019, Cai y colaboradores reportaron la fosfonación regioselectiva de indoles e indoles 2-sustituídos por medio de una secuencia de adición radicalaria/hidrólisis, para la obtención de productos de tipo **306** con rendimientos entre 30% y 80% (Esquema 89).¹³⁷

Se detalla que un exceso del oxidante $K_2S_2O_8$ permite la formación del radical catiónico centrado en indol, el cual, se adiciona a un intermediario de yodo-fosfito (fosforyodidato) generado *in situ* a partir de yodo molecular, fosfitos simétricos y AIBN. Finalmente, la hidrólisis del intermediario **305** genera el producto deseado.

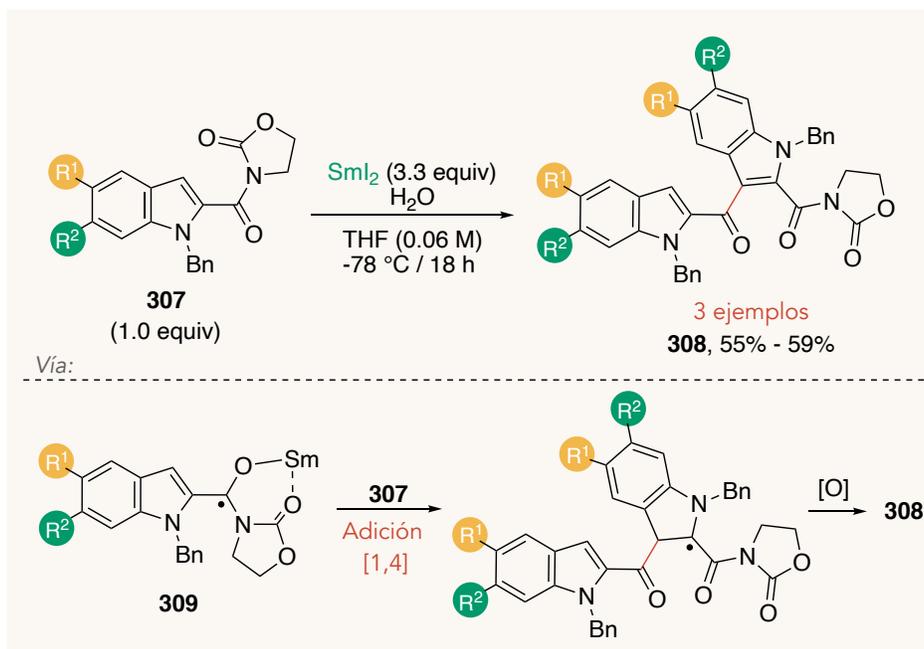
La evaluación de la metodología permite concluir que indoles con grupos electroattractores y donadores son tolerados para llevar a cabo la fosfonación, de igual manera, diversos alquilfosfitos permiten obtener los productos 3-sustituídos.



Esquema 89. Fosfonación regioselectiva de indoles reportada por Cai

▪ Misceláneos

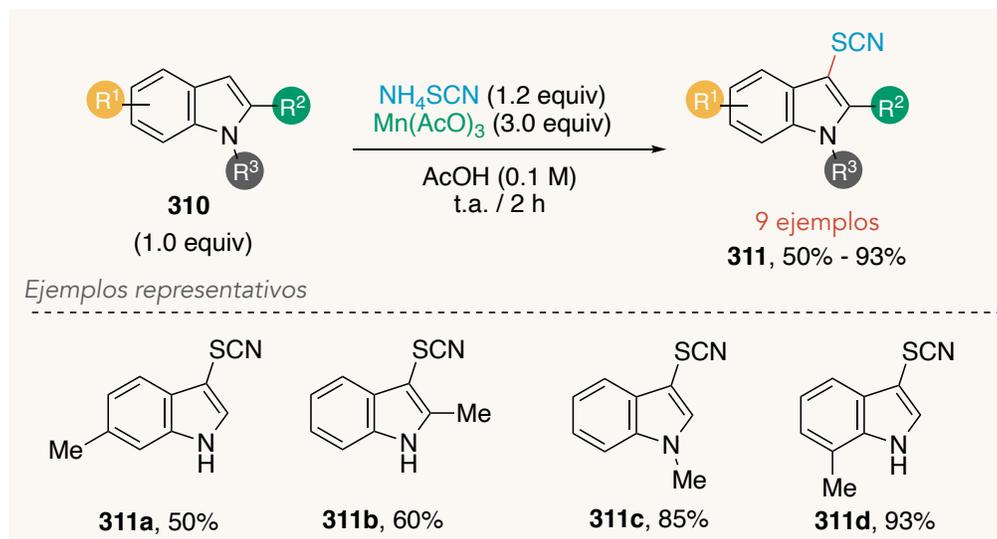
En 2007, Skrydstrup y colaboradores reportaron la obtención de bisindoles mediante la dimerización via radicales libres de **307** promovida por yoduro de samario. (Esquema 90).¹³⁸ Esta metodología permite obtener el dímero **308** como producto mayoritario con rendimientos entre 55 y 59%. De acuerdo con los autores, este producto se genera mediante la adición de tipo [1,4] del radical cetilo **309** a la posición 3 de una segunda molécula de indol. Dentro del mismo trabajo se descarta el acoplamiento directo C3-C3' del indol inicial.



Esquema 90. Dimerización de indoles promovida por yoduro de samario *vía* adición [1,4]

Zou y Zhang reportaron en 2009 una metodología regioselectiva que permite la síntesis de 3-tiocianoindoles mediante la adición del radical tiocianato a derivados de indol, obteniendo los productos de adición con rendimientos entre 50 y 93% (Esquema 91).¹³⁹

Se propone que un exceso de acetato de manganeso (III) en ácido acético a temperatura ambiente, oxida al tiocianato de amonio para generar el radical centrado en azufre, el cual, se adiciona de manera inesperada a la posición 3 del indol e indoles con diferente patrón de sustitución.



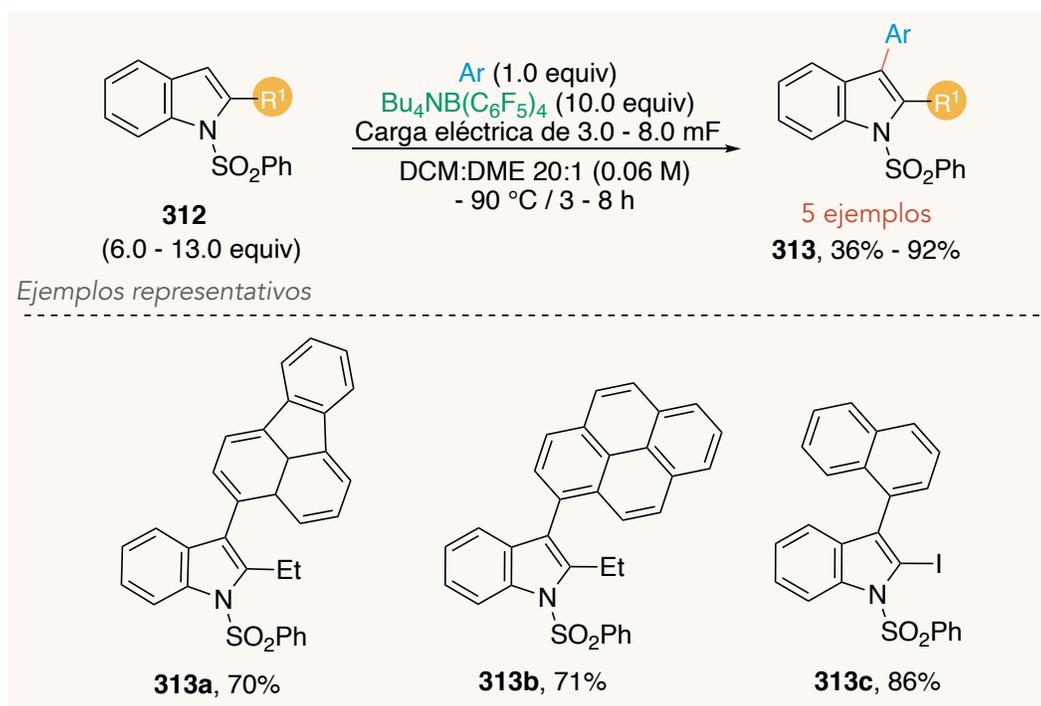
Esquema 91. Síntesis regioselectiva de 3-tiocianoindoles mediada por manganeso (III)-



En 2012, Yoshida *et. al.* emplearon una estrategia electroquímica desarrollada por su grupo de investigación, conocida como “*Radical-Cations Pools*”, para realizar el acoplamiento regioselectivo de compuestos aromáticos, entre ellos, derivados de indol (Esquema 92).¹⁴⁰ Dentro de las principales ventajas que este método presenta es evitar el homoacoplamiento de los sustratos y por otro lado, evita la sobreoxidación de los compuestos.

La generación de la piscina de radicales está dada por la adición de un exceso del derivado de indol a un disolución 0.1 M de $\text{Bu}_4\text{NB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ en DCM y la oxidación se encuentra dada por los electrodos con 3.0 mF de carga eléctrica. Finalmente, la adición de naftaleno, pireno o fluoranteno permite la obtención de 5 ejemplos con rendimientos entre 36 y 92%.

Una de las ventajas importantes de este método es la tolerancia a sustituyentes susceptibles de eliminación radicalaria como Br o I.

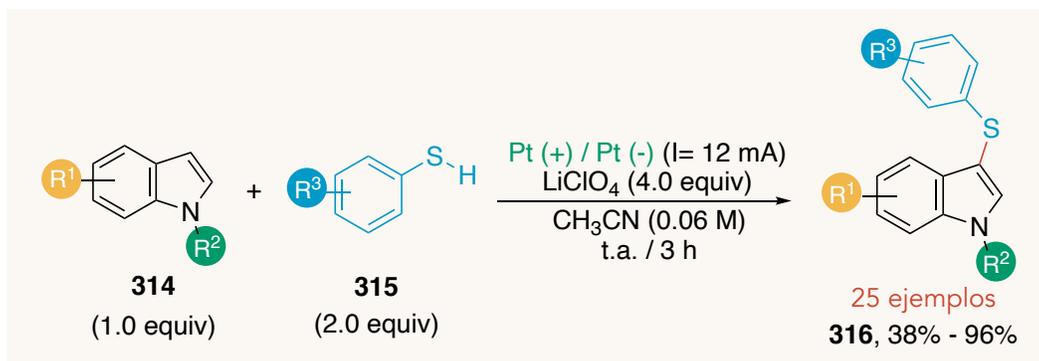


Esquema 92. Acoplamiento electroquímico regioselectivo de indoles y compuestos aromáticos

En 2017, Lei y colaboradores reportaron una estrategia electroquímica libre de oxidantes que permite la formación de enlaces C—S mediante un acoplamiento oxidativo entre derivados de indol y tioles aromáticos (Esquema 93).¹⁴¹ La metodología se basa en la oxidación del tiol y del indol dentro de una celda no dividida, empleando ánodo y cátodo de platino, con una corriente constante de 12 mA y perclorato de litio como electrolito. El

acoplamiento radical-radical catión permite obtener los productos de sustitución en la posición C-3 del indol con rendimientos entre 38 y 96%.

Los autores detallan la obtención de un ejemplo, producto de la sustitución en el C-2 del indol con 89% de rendimiento, empleando el 1,3-dimetilindol como sustrato.



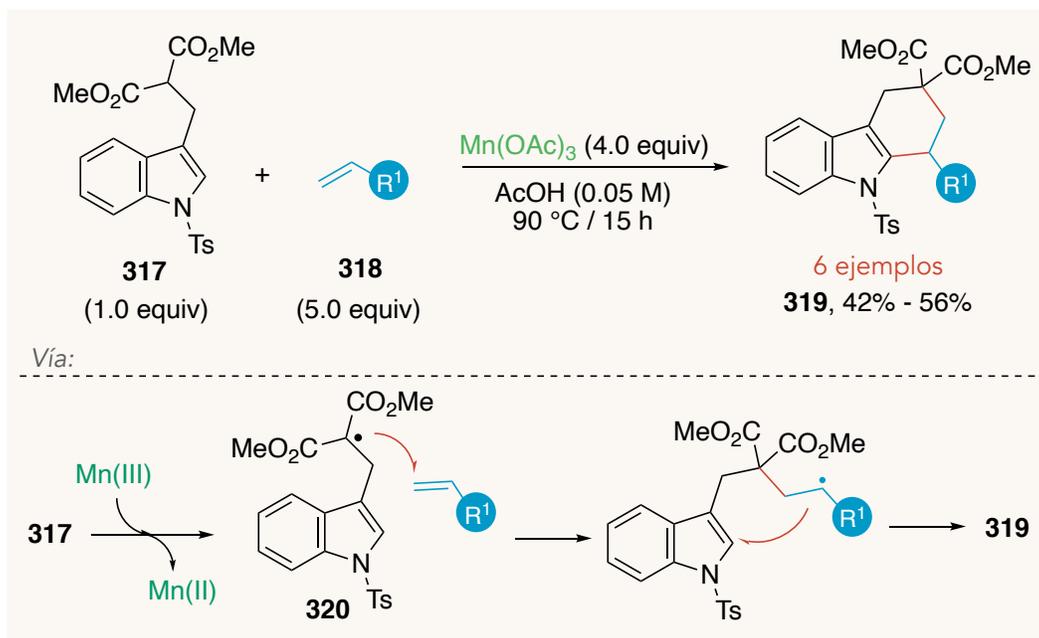
Esquema 93. Acoplamiento regioselectivo libre de oxidantes entre tiofenoles y derivados de indol

3.3.2.2 Reacciones en cascada sobre derivados de indol

A lo largo de los años el grupo de investigación de Chuang ha contribuido al estudio de reacciones radicalarias en cascada empleando derivados de indol iniciadas por compuestos de manganeso (III). De manera independiente a los estudios de Baciocchi, en 1994, este grupo de trabajo reportó la síntesis de tetrahidrocarbazoles por medio de un proceso en cascada entre malonatos derivados de indol y olefinas terminales (Esquema 94).¹⁴²

De acuerdo con el mecanismo propuesto, un exceso de acetato de manganeso (III) oxida al malonato indólico **317** para formar el radical terciario electrofílico **320**, el cual se adiciona sobre la olefina que es empleada en exceso. Bajo estas condiciones fueron reportados 6 productos con rendimientos entre 42 y 56%. Grupos funcionales de diferente naturaleza son tolerados por esta metodología, incluso alquenos cíclicos como el ciclohexeno generan el producto de adición (44%).





Esquema 94. Síntesis de tetrahydrocarbazoles mediada por manganeso reportada por Chuang

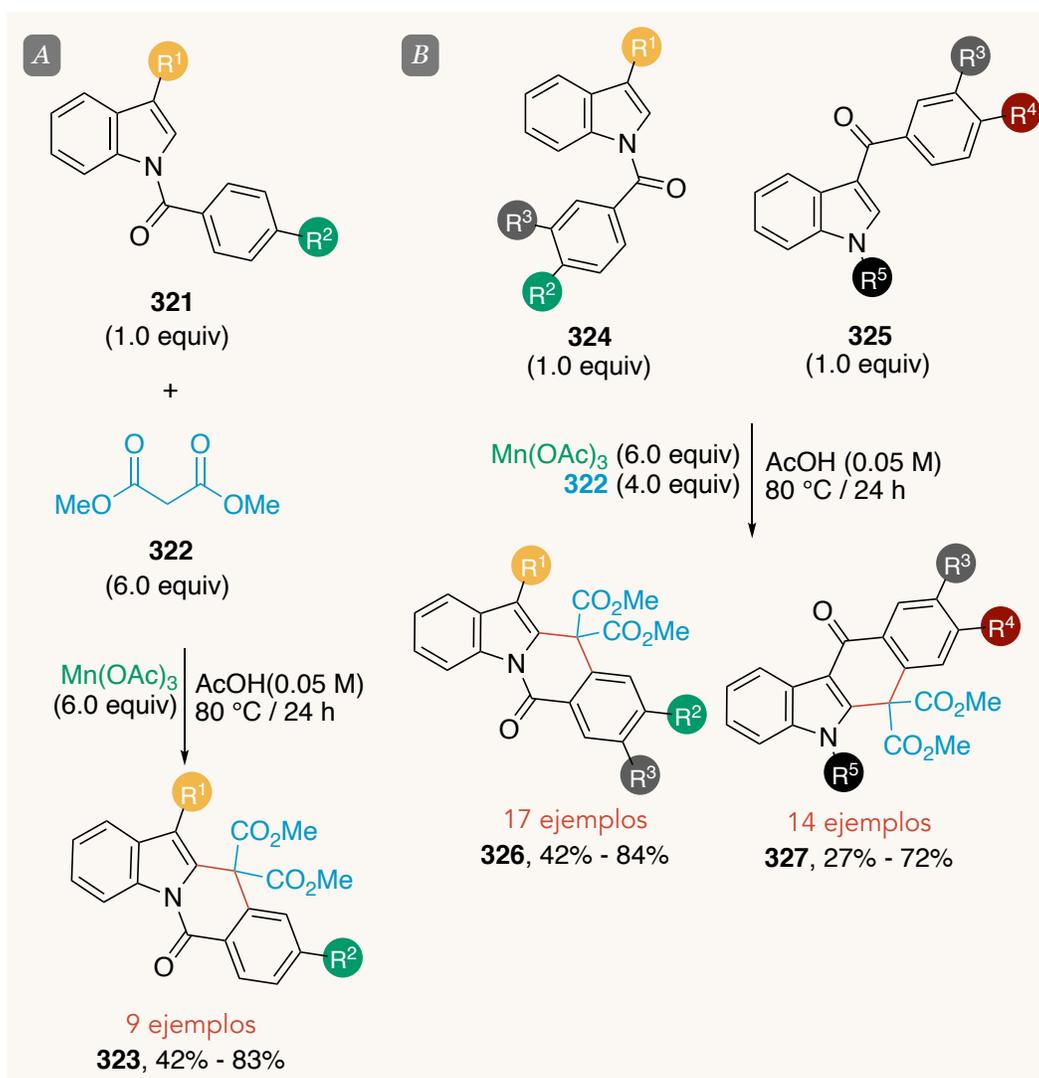
En ese mismo año (1994), este grupo de investigación reportó la síntesis de isoquinolinas derivadas de indol por medio de una metodología en cascada, que inicia con la adición radicalaria de malonatos a derivados de *N*-acilfenilindoles 3-sustituídos con posterior ciclación (Esquema 95A).¹⁴³

Los autores demostraron que la iniciación radicalaria ocurre al aumentar a 6.0 equiv la sal de manganeso (III), la cual, genera el radical terciario derivado de malonato de dimetilo; este radical electrofílico se adiciona en un primer paso al carbono 2 del derivado de indol. Finalmente, la ciclación radicalaria sobre el areno permite la obtención de la isoquinolina correspondiente obteniendo 9 ejemplos con rendimientos entre 42 y 83%.

Al evaluar el efecto de los sustituyentes del derivado de indol en esta metodología se encontró que el rendimiento disminuye al emplear COMe como sustituyente en el carbono 3 del indol, por otro lado, sustituyentes electrodonadores en R² como OMe o Ph permiten un aumento en la producción de la isoquinolina correspondiente.

Posteriormente, en 1997, el mismo grupo dio a conocer una metodología sintética que permite obtener núcleos de tetrahydrocarbazol e isoquinolinas a partir de benzoilindoles a través de una adición radicalaria de malonato de metilo al sistema aromático de indol con posterior ciclación radicalaria intramolecular (Esquema 95B).¹⁴⁴ Reportaron la obtención de 17 derivados de tipo **326** con rendimientos entre 42% y 84% y 14 productos de tipo **327** con

rendimientos más bajos entre 27% y 72%. Los autores destacan un aumento “inusual” de regioselectividad durante la reacción de ciclación empleando sustratos sustituidos en posición meta, es decir, $R^3 \neq H$.



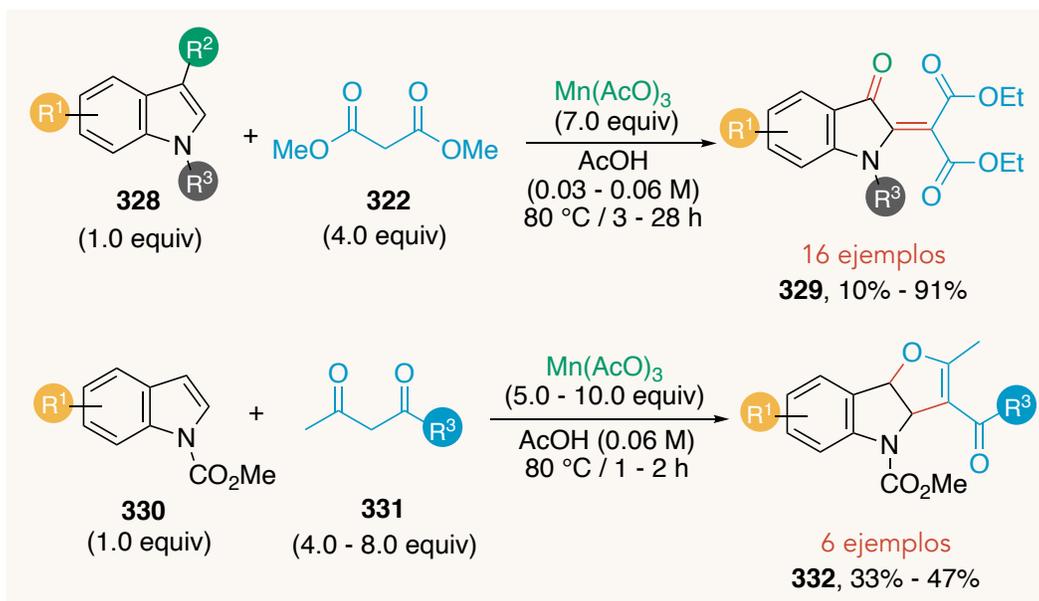
Esquema 95. A) Síntesis de isoquinolinas y B) tetrahydrocarbazoles mediada por manganeso reportadas por Chuang

Finalmente, en 2005 ampliaron el alcance de la metodología reportada previamente, en la cual un exceso (7.0 equiv) de acetato de manganeso (III) propicia la formación del radical electrofílico derivado del malonato de dimetil, que se adiciona preferentemente en la posición C-2 de indoles *N*-sustituidos (Esquema 96).¹⁴⁵

La amplitud de este alcance le permitió a los autores demostrar la versatilidad de esta metodología al modificar los *N*-sustituyentes y los sustituyentes en C-3 (**328**) y obtener los



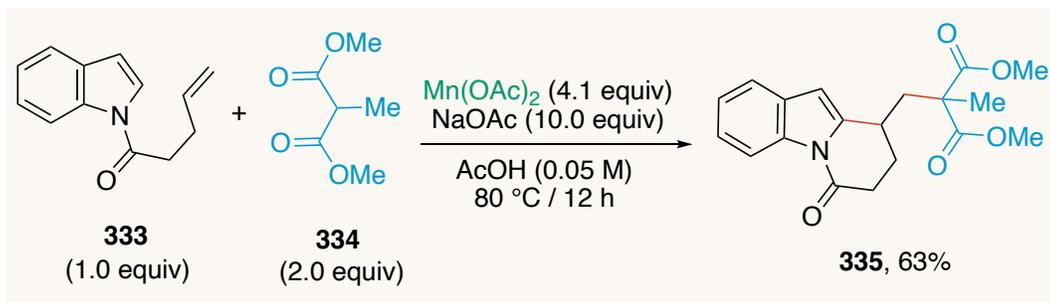
productos de adición/oxidación con rendimientos entre 10 y 91%. Por otro lado, se demostró la obtención del núcleo de dihidrofurano **332** con rendimientos entre 33 y 47% al emplear compuestos 1,3-dicarbonílicos como la 2,4-pentenona o el acetoacetato de etilo.



Esquema 96. Síntesis de dihidrofuranos y 3-oxoindoles mediada por manganeso

A su vez Byers y colaboradores reportaron en 2001 la síntesis de compuestos tricíclicos derivados de indol mediante reacciones en cascada empleando malonatos como fuente de radicales y acetato de manganeso (II) como oxidante (Esquema 97).¹⁴⁶

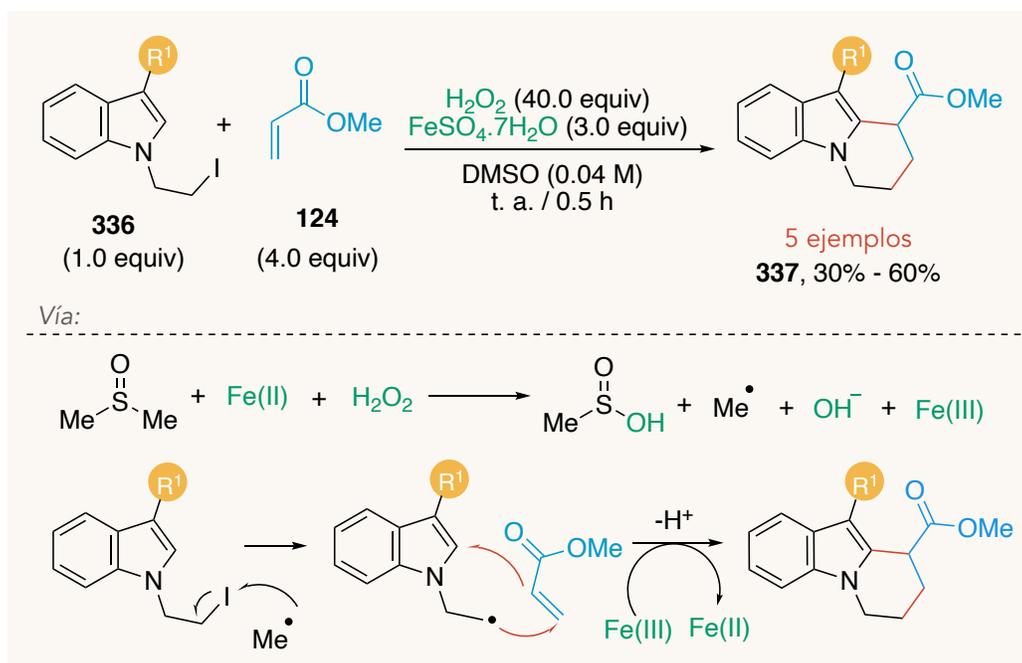
La cascada inicia con una adición intermolecular del radical terciario electrofílico derivado de metilmalonato, al doble enlace de **333**, generando un radical secundario, el cual, se adiciona a la posición C-2 del sistema aromático. La especie de manganeso oxida al radical intermediario para formar el correspondiente carbocatión y promueve la rearomatización del sistema para obtener el producto **335**. Bajo estas condiciones y modificando el derivado indólico, los autores describen la obtención de 2 productos más, de ciclación con rendimientos de 40 y 49%, destacando la obtención de indoles 1,2-fusionados y 2,3-fusionados.



Esquema 97. Síntesis de compuestos tricíclicos derivados de indol mediada por manganeso

Las condiciones para la generación de radicales alquílicos a partir de yoduros reportadas por Baccicchi y colaboradores fueron retomadas por nuestro equipo de trabajo y en 2002 se reportó la síntesis de bencindolicidinas de tipo **337** mediante la adición/ciclación radicalaria en cascada de (2-yodoetil)indoles y acrilato de metilo (Esquema 98).¹⁴⁷

De acuerdo con el mecanismo propuesto, derivados de indol de tipo **336** generan los productos de adición/ciclación con rendimientos entre 30 y 60% al reaccionar con un exceso de acrilato de metilo. Pese al exceso importante de peróxido de hidrógeno (40.0 eq) y la sal de hierro (II), estas condiciones evitan el uso de metales pesados y tóxicos como estaño. Además, optimizan la obtención de **337** aumentando el rendimiento de manera importante con respecto al obtenido en la metodología mediada por Sn (Esquema 30).

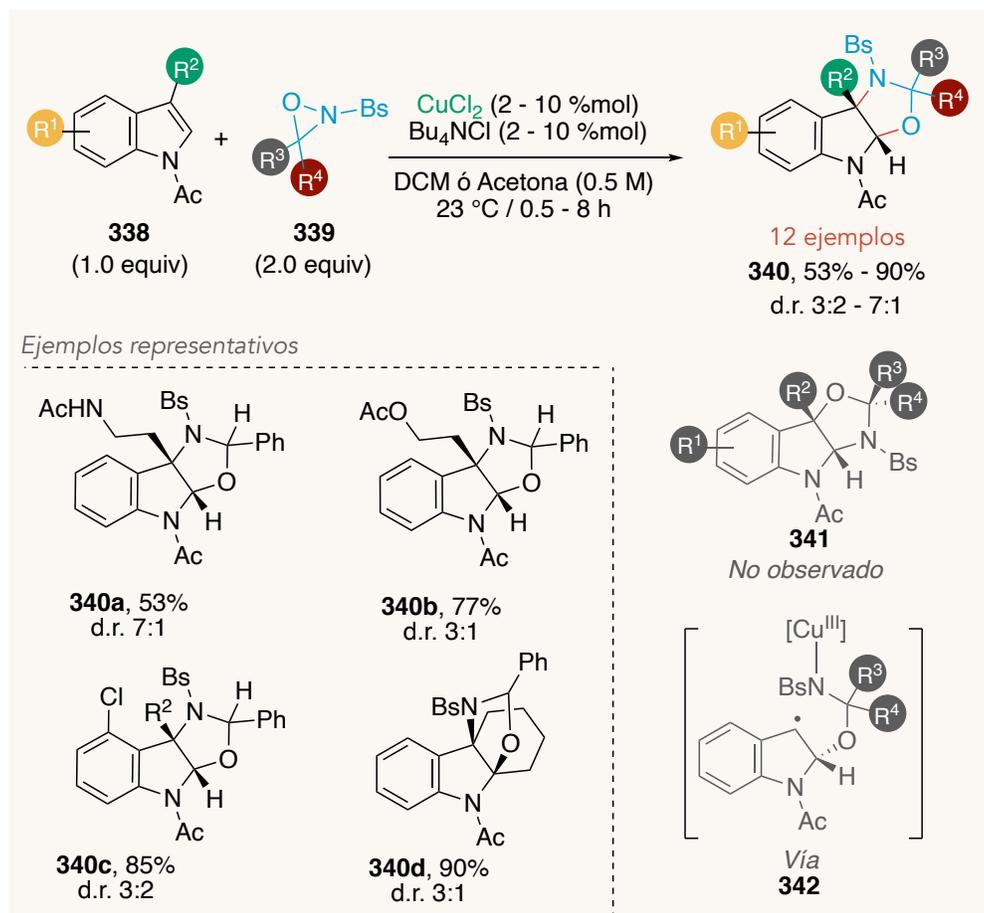


Esquema 98. Síntesis de bencindolicidinas por medio de adición/ciclación de yodoetilindoles y acrilato de metilo



En 2010, Yoon y colaboradores reportaron la síntesis catalizada por cobre de oxipirrolindolinas de tipo **340** a través de la oxiaminación de *N*-acetilindoles con diferentes patrones de sustitución (Esquema 99).¹⁴⁸ Con base en la reactividad del indol, los autores proponen que el mecanismo iónico conduciría a la formación de **341**, sin embargo, en ninguno de los casos se observa la presencia de este producto. Lo anterior permite determinar que el proceso es radicalario y que la formación del radical centrado en el átomo de oxígeno de **339** está dada por la reducción de este sustrato con cantidades catalíticas de la sal de Cu (II). Este radical se adiciona al C-2 del núcleo de indol generando el intermediario **342**. Finalmente, una ciclación radicalaria intramolecular permite obtener los productos con rendimientos entre 53% y 90% y con d.r. de 3:2 – 7:1.

La tolerancia a grupos funcionales electroattractores y electrodonadores, derivados de triptamina así como una diastereoselectividad de hasta 7:1, permiten a esta metodología ser una herramienta útil para la construcción de núcleos presentes en una gran variedad de productos naturales como la psicotrimina y la caetomina.



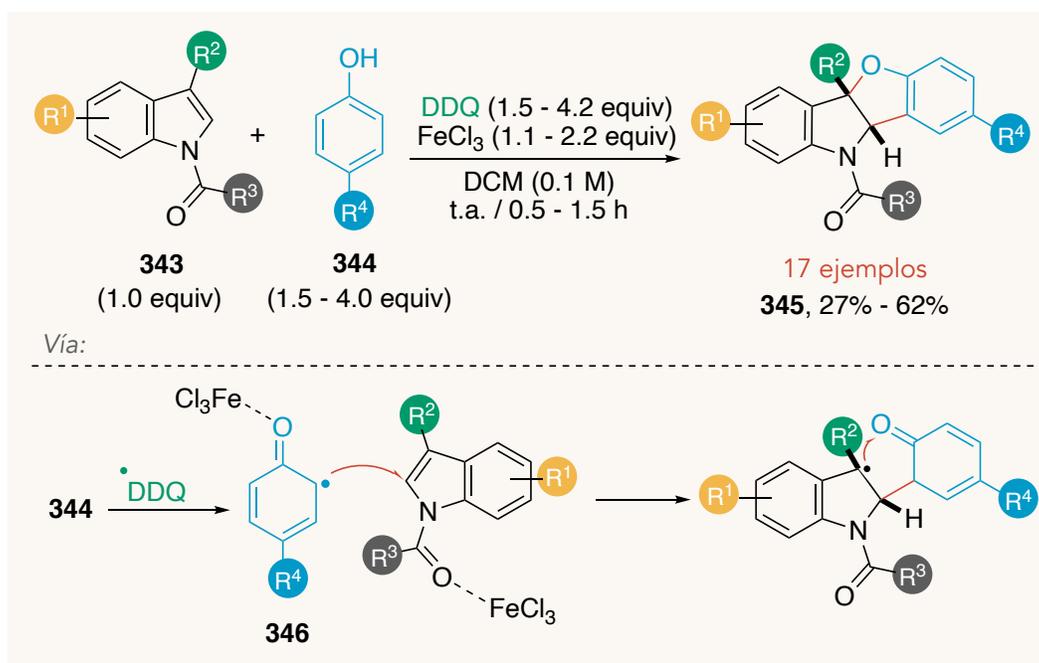
Esquema 99. Oxiaminación de *N*-acetilindoles catalizada por cobre reportada por Yoon



En 2016, Vincent *et. al.* dieron a conocer una metodología regioselectiva para la síntesis de benzofuranoindolinas, *vía* el acoplamiento radical-oxidativo entre fenoles *p*-sustituidos y derivados de *N*-acetilindoles (Esquema 100).¹⁴⁹

Los autores emplearon un exceso de DDQ como oxidante en sinergia con FeCl₃ que estabiliza al intermediario radicalario **346** para la obtención mayoritaria de los productos de tipo **345** con rendimientos entre 27 y 62%.

Sustituyentes electroattractores y electrodonadores son tolerados por esta metodología, sin embargo, los rendimientos más altos se logran con indoles cuyo sustituyente R¹ es un átomo de hidrógeno.



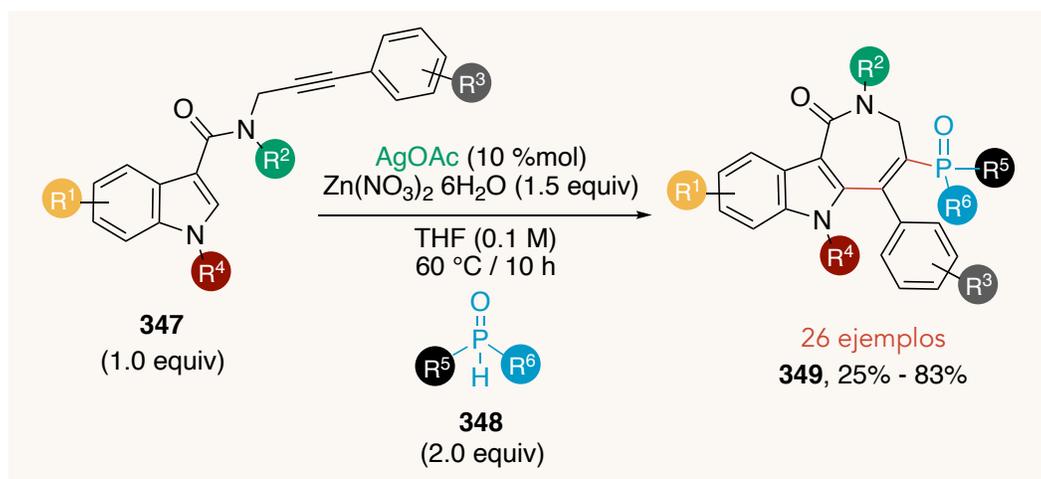
Esquema 100. Acoplamiento de indoles y fenoles para la obtención de benzofuranoindolinas

En 2016 Liang *et. al.* reportaron la obtención de derivados de indoloazepinonas, por medio de reacciones en cascada de adición/ciclación radicalaria catalizada por plata, entre óxidos de fosfina y propargil amidas derivadas de indol (Esquema 101).¹⁵⁰

De acuerdo con los autores, cantidades catalíticas de acetato de plata oxidan al óxido de fosfina para la formación del radical centrado en fósforo. Esta especie, se adiciona al triple enlace de **347**, generando un radical vinílico electrofílico. Posteriormente, se lleva a cabo una ciclación *7-endo* y el nitrato de zinc propicia la rearomatización para la obtención del producto deseado con rendimientos entre 25% y 83%.



Además, los autores describieron la obtención de productos análogos, partiendo de las propargil amidas en la posición 2 del indol, empleando 10 %mol de AgSO₄ como iniciador radicalario, obteniendo 9 derivados con rendimientos entre 58 y 78%.



Esquema 101. Síntesis de indolozepinonas catalizada por plata reportada por Liang

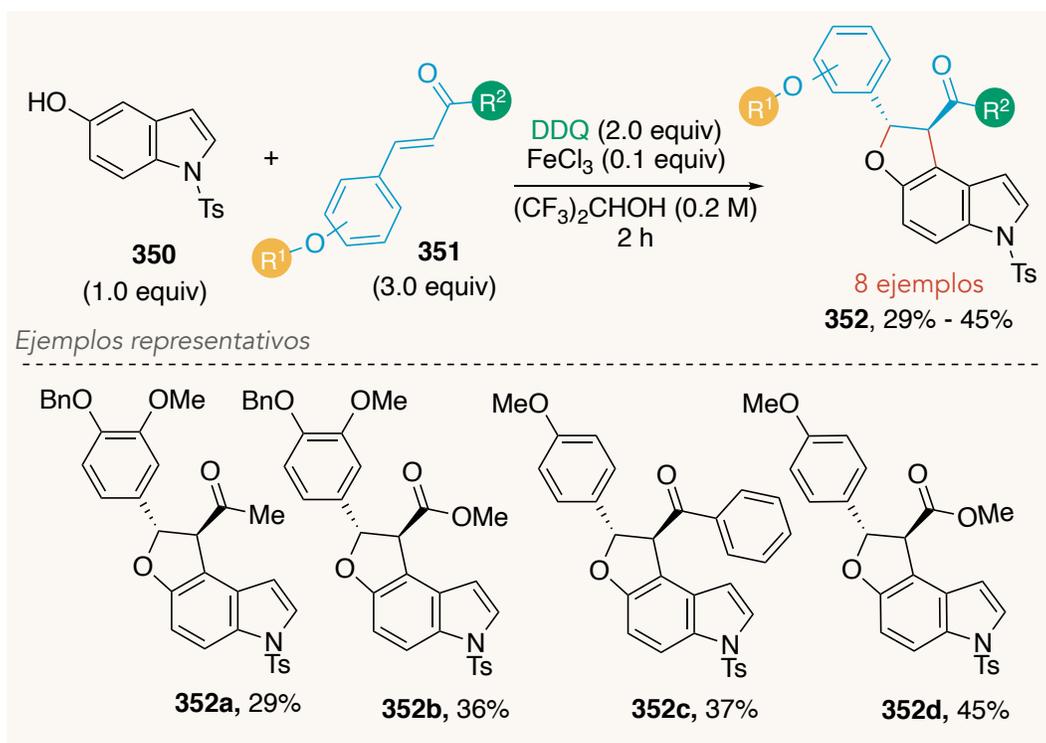
La síntesis racémica del producto natural Serotobenina fue reportada en 2016 por Xia y colaboradores. Dentro de esta síntesis se lleva a cabo una adición radicalaria intermolecular con posterior ciclación entre el derivado de la serotonina **350**, y un exceso de derivados de ácido cinámico (Esquema 102).¹⁵¹

La formación del radical inicial centrado en oxígeno se encuentra dado por la oxidación con DDQ del derivado de indol. Este radical se adiciona al doble enlace de **351**, y finalmente, la ciclación intramolecular permite la obtención de indolofuranos de tipo **352**.

Es importante destacar un par de factores, el primero de ellos, corresponde a un aumento en el rendimiento cuando se emplea como disolvente alcoholes fluorados, explicación del uso de hexafluoroisopropanol. El segundo factor, se encuentra relacionado con la naturaleza del grupo (R¹) empleado en el átomo de oxígeno de los derivados **351**, ya que se demostró que la reacción no procede cuando se emplea MOM o Ac. Por el contrario, grupos protectores alquílicos o bencílicos permiten obtener rendimientos moderados entre 29% y 45% del producto deseado.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede afirmar que el rendimiento de esta reacción se encuentra relacionado directamente con la naturaleza de R¹ y R², aumentando cuando en la posición 4 del anillo aromático se encuentra presente un grupo electrodonador y cuando R² es de naturaleza electroattractora.





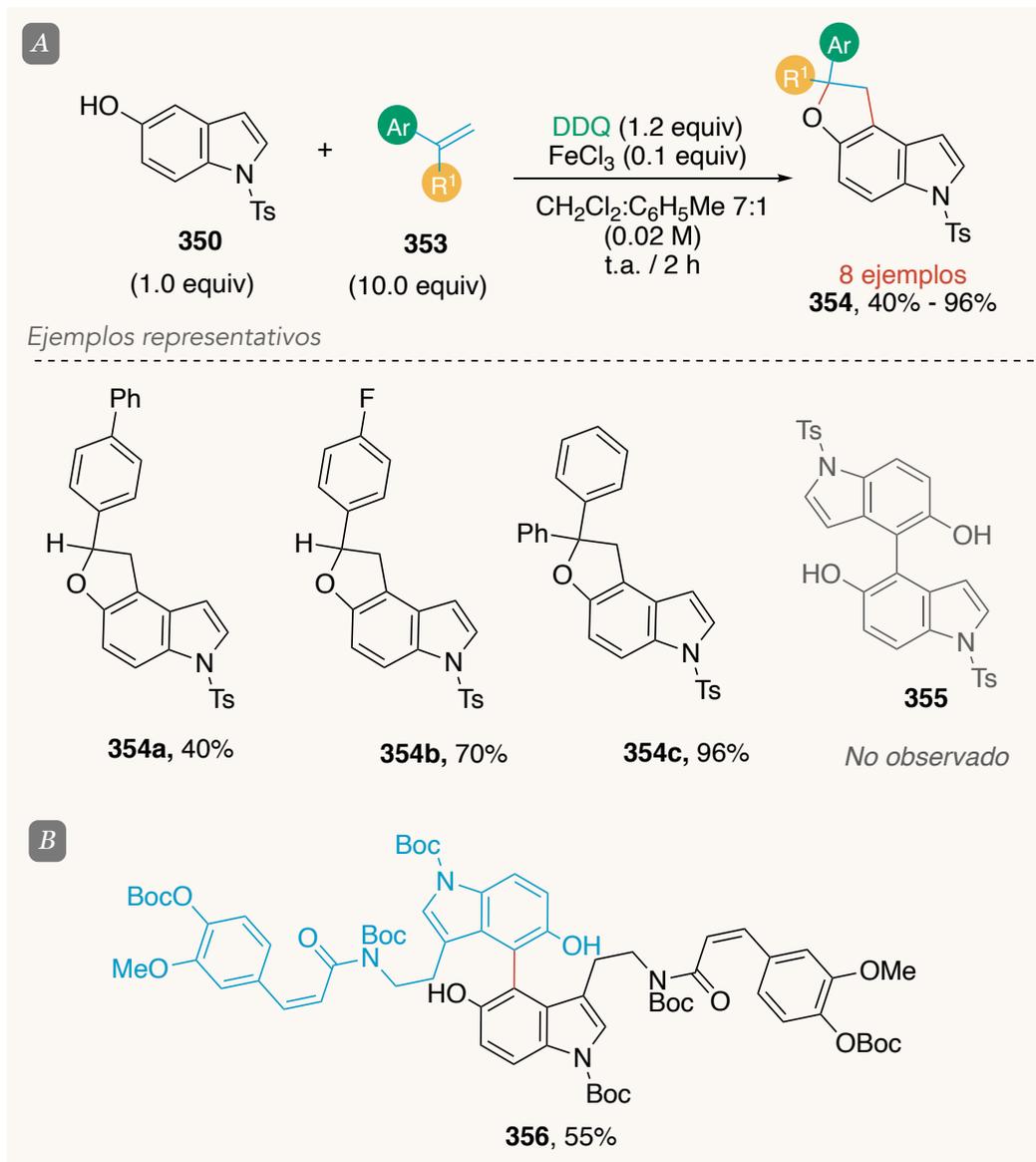
Esquema 102. Acoplamiento de *N*-tosilserotonina con derivados de ácido cinámico dentro de la síntesis del alcaloide serotobenina

En 2016, Xia y colaboradores reportaron la síntesis total biomimética de alcaloides relacionados con la moschamina, teniendo como reacción clave la adición radicalaria de 5-hidroxiindoles *N*-protegidos sobre derivados de estireno (Esquema 103A).¹⁵²

De acuerdo con los autores, las condiciones óptimas para dicha reacción emplean un exceso del derivado de estireno, en una mezcla DCM:tolueno (7:1) y cantidades catalíticas de FeCl_3 a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones se sintetizaron 8 productos de adición con rendimientos entre 40 y 96%.

La formación del radical centrado en oxígeno se da por la oxidación del derivado indólico con DDQ. Es importante destacar que al emplear tosilo como grupo protector, se evita obtener el dímero **355**. Sin embargo, durante la síntesis total de la 4,4''-Bis(*N*-feruloil)serotonina los autores protegen al heterociclo aromático con Boc para favorecer la obtención del homoacoplamiento con un 55% de rendimiento (Esquema 103B).





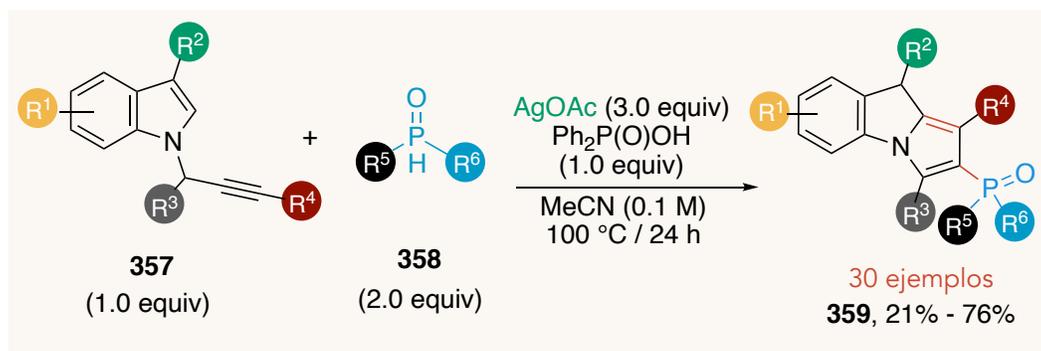
Esquema 103. A) Acoplamiento oxidativo catalizado por hierro (III) entre derivados de estireno e indoles. B) Producto de dimerización de derivado de serotonina

En 2016, Tang y colaboradores desarrollaron una metodología para la formación del núcleo de pirrol **359** a partir de *N*-propargilindoles sustituidos y óxidos de fosfina, empleando reacciones radicalarias en cascada de adición/ciclación (Esquema 104).¹⁵³

El radical centrado en fósforo se genera tras la oxidación del óxido de fosfina con un exceso de acetato de plata. Este radical se adiciona al triple enlace promoviendo la ciclación radicalaria intermolecular. De acuerdo con el mecanismo propuesto, el ácido difenilfosfónico permite la isomerización mediante reacciones ácido-base para la obtención de los productos con rendimientos entre 21 y 76%.



Durante la evaluación del alcance de la metodología, se demostró una tolerancia amplia a diferentes sustituyentes de los derivados de indol. De igual forma, óxidos de fosfinas simétricas y asimétricas fueron empleadas con éxito.



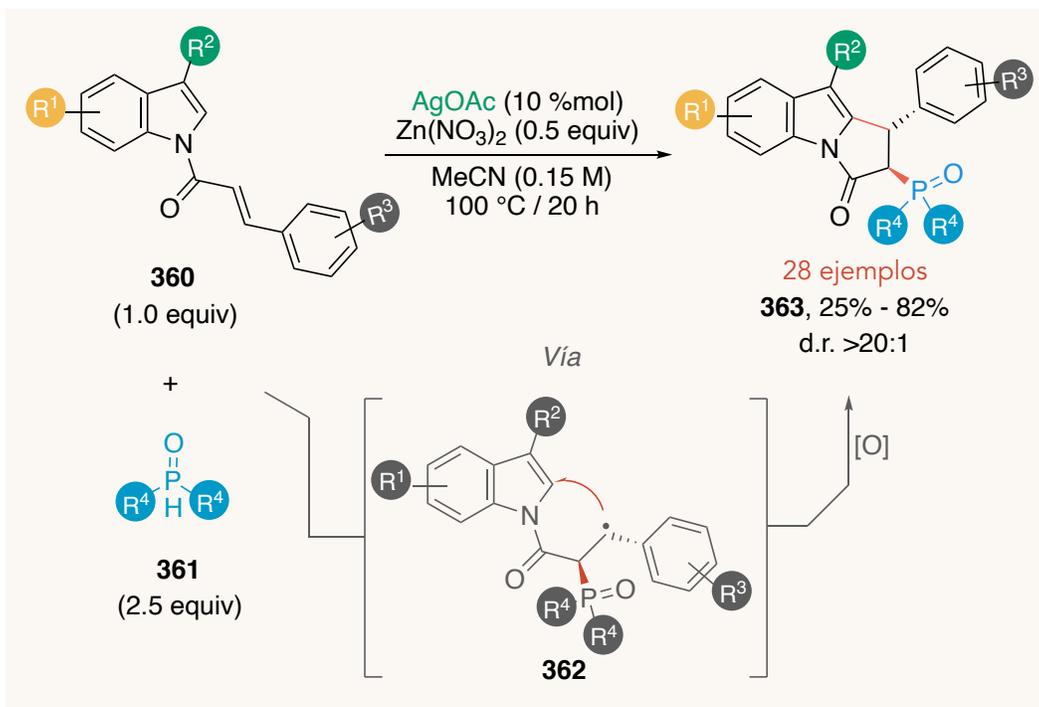
Esquema 104. Acoplamiento de *N*-propargilindoles y óxidos de fosfina mediado por plata

Continuando con el estudio de la formación de enlaces C—P a través de reacciones en cascada, el grupo de investigación de Song reportó en 2017 una estrategia para la adición de óxidos de fosfinas a derivados cinámicos de indoles 3 sustituidos (Esquema 105).¹⁵⁴

La formación del radical centrado en fósforo sigue el mismo mecanismo mencionado anteriormente. Este estudio demostró que la adición de radicales de esta naturaleza a sistemas α,β -insaturados se da principalmente en la posición α , generando el radical bencílico intermediario **362**. Finalmente, una ciclación 5-*endo* genera el producto deseado con rendimientos entre 25% y 82%

Esta metodología demostró quimioselectividad, excelente diastereoselectividad ($dr > 20:1$) y una tolerancia importante a grupos funcionales con naturaleza electroattractora y electrodonadora. Sin embargo, cuando se utilizaron 3-H-indoles como sustratos, no se obtuvieron los productos deseados.



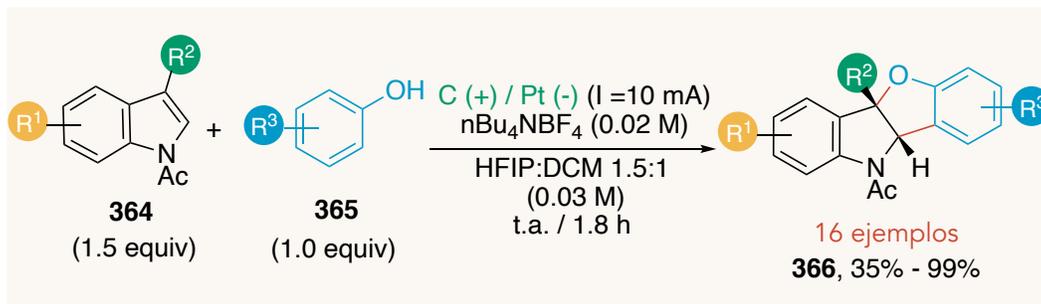


Esquema 105. Acoplamiento diastereoselectivo de cinamidas derivadas de indol y óxidos de fosfina catalizado por plata

En 2017, Lei y colaboradores emplearon una estrategia electroquímica, libre de metales y oxidantes externos para la obtención de benzofuranoindolinas de tipo **366** por medio de una ciclación electrooxidativa [3+2] entre fenoles sustituidos y derivados de *N*-acetilindoles (Esquema 106).¹⁵⁵

Los autores describen que la formación de los radicales ocurre en el ánodo de grafito a través de la oxidación del fenol y el derivado indólico 3-sustituido. Estas especies reaccionan de manera regioselectiva para la obtención diastereoselectiva de los productos con rendimientos entre 35 y 99%. Además, se detalla la obtención de 7 isómeros del producto deseado al emplear *N*-acetilindoles 2-sustituidos con rendimientos entre 71 y 98%.

La tolerancia a grupos funcionales electrodonadores y atractores, así como los buenos rendimientos hacen a esta metodología una herramienta importante para la obtención de este tipo de estructuras, las cuales, están presentes en una variedad de productos naturales como la falarina.

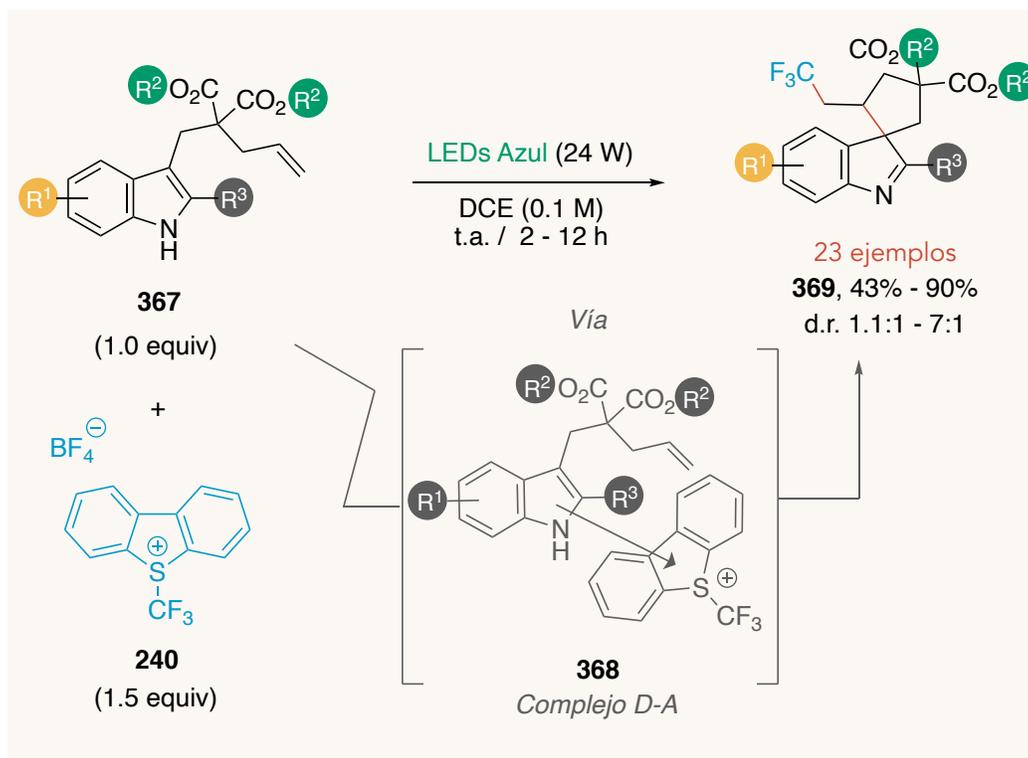


Esquema 106. Síntesis electroquímica de benzofuranoindolinas libre de metales y oxidantes

En 2018, Zhang, You y colaboradores reportaron una metodología en cascada para la síntesis de espiroindoleninas por medio de la formación de un complejo D-A entre el reactivo de Umemoto y alquenos derivados de indoles 2-sustituídos (Esquema 107).¹⁵⁶

La formación del complejo D-A entre 1.0 equiv del derivado de indol y 1.5 equiv del reactivo de Umemoto permite la formación del radical electrofílico trifluorometilo, el cual se adiciona al carbono terminal del alqueno **367**, favoreciendo la ciclación para la obtención de los productos espirocíclicos con rendimientos entre 43% y 90%.

Esta estrategia ofrece una alternativa para la obtención de dos centros cuaternarios, sin embargo, en la mayor parte de productos se observa una baja diastereoselectividad.



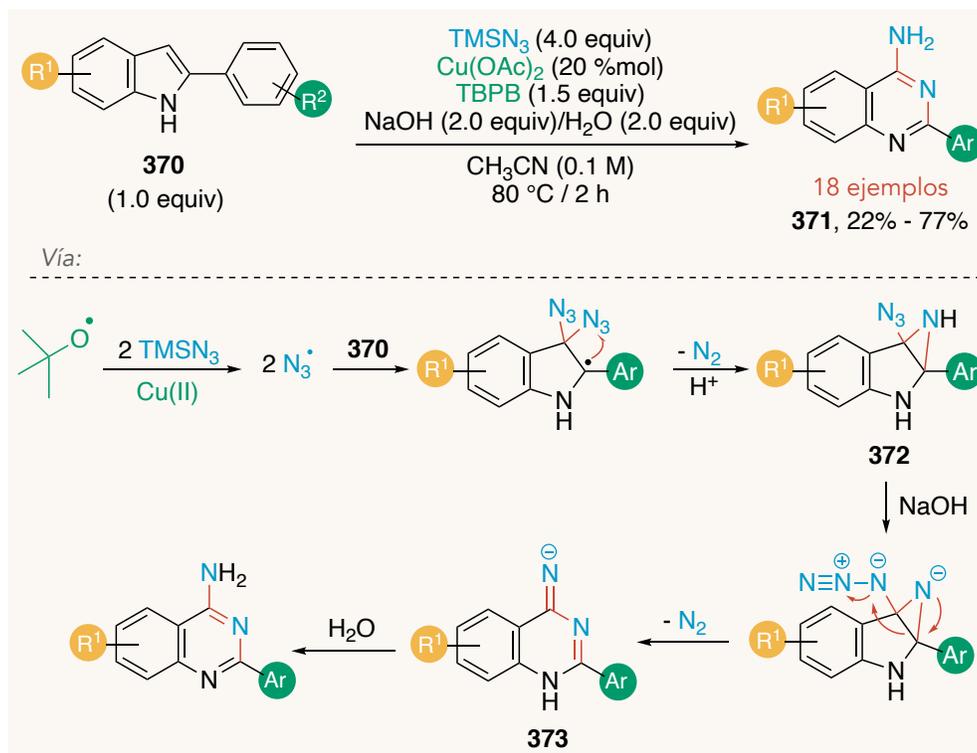
Esquema 107. Síntesis en cascada de espiroindoleninas vía complejos donador-aceptor



En 2018, Ji, Shu y colaboradores reportaron la síntesis de 2-arylquinazolin-4-aminas implementando una estrategia basada en una reacción en cascada catalizada por acetato de cobre (Equema 108).¹⁵⁷ La reacción clave dentro de esta estrategia es una doble adición radicalaria del grupo azida al carbono 3 de 2-arylindoles.

Un estudio mecanístico permitió a los autores proponer que la oxidación de un exceso de TMSN₃ con TBPB en presencia de cobre a través de un proceso SET genera el radical azidilo. Dos equivalentes de este radical se adicionan de manera consecutiva y regioselectiva al C-3 del indol para generar el intermediario **372** con la pérdida de una primer molécula de nitrógeno. Los autores proponen indispensable el uso de NaOH en el paso iónico de expansión de anillo donde se lleva a cabo la eliminación de una segunda molécula de nitrógeno. Finalmente, la hidrólisis de **373** permite obtener los productos de tipo **371** con rendimientos entre 22 y 77%.

La evaluación del alcance de la metodología demostró que los sustituyentes del anillo aromático unido al C-2 del indol (R²) juegan un papel importante dentro del aumento de rendimiento. Por ejemplo, grupos funcionales electroattractores mejoran el porcentaje de los productos obtenidos. Por otro lado, el impedimento estérico afecta directamente el rendimiento.

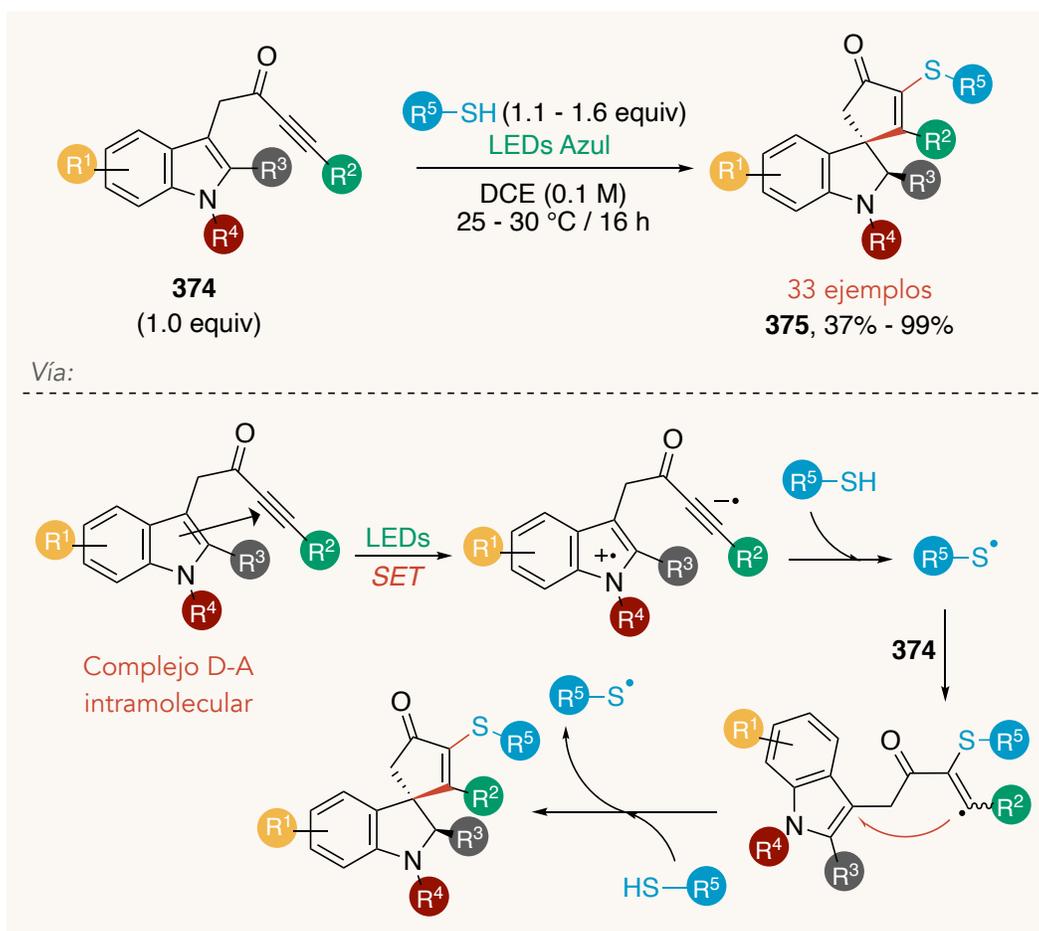


Esquema 108. Síntesis de 2-arylquinazolin-4-aminas catalizada por cobre



En 2020, Taylor, Unsworth y colaboradores reportaron una estrategia inducida por luz visible para la obtención de espirociclos. Esto por medio de la adición de radicales centrados en azufre sobre alquinos derivados de indol (Esquema 109).¹⁵⁸

De acuerdo con los autores, este trabajo representa la segunda ocasión en la que se emplea un complejo D-A intramolecular dentro de una estrategia sintética.¹⁵⁹ En este caso, el sistema aromático de indol funge como donador mientras que el alquino en **374** es el segmento aceptor. Al ser irradiado con luz visible el complejo D-A, se propicia la transferencia de carga para la generación del radical iniciador. Posteriormente, el derivado tiolado (tioles aromáticos, alifáticos y derivados naturales) se oxida formando un radical centrado en azufre, y tras la adición de este radical al alquino se favorece cinéticamente la ciclación *5-exo-trig* en la posición 3 para la obtención de los productos de tipo **375**, con rendimientos entre 37 y 99%.



Esquema 109. Espirociclación en cascada de ynonas derivadas de indol vía complejo donador-aceptor intramolecular



4. CONCLUSIÓN

Este trabajo proporciona una revisión concisa, completa y actualizada de metodologías para la funcionalización radicalaria intermolecular del sistema aromático de indol y sus derivados. La importancia biológica y terapéutica de este tipo de compuestos han motivado la exploración de nuevas rutas y herramientas sintéticas. No obstante, ha quedado claro que es necesario considerar múltiples factores para comprender la reactividad del indol dentro de las reacciones radicalarias. A pesar de sus limitaciones, hay pocas dudas de que la funcionalización radicalaria de indol ha contribuido significativamente al área de la salud con productos farmacéuticos y naturales, bioquímica y de materiales.

Es importante destacar el incremento en el número de publicaciones generadas en los últimos años relacionadas con metodologías *redox*. Esto es evidente por la amplia variedad de transformaciones descritas por este modo de activación, y que han facilitado la obtención de estructuras moleculares complejas. Además, estrategias basadas en catálisis fotoredox han sido empleadas con mayor recurrencia para la funcionalización del indol y sus derivados en los últimos años. Esto debido a ventajas importantes como amplia compatibilidad con diversos grupos funcionales y la de invertir o modular la reactividad de ciertos derivados para dirigir la funcionalización hacia ciertas posiciones del indol.

Se espera que este trabajo se adopte como un documento de consulta que facilite el acceso a la información y motive la innovación dentro del campo de la Química de radicales libres, orientada a la síntesis de productos naturales derivados de indol y con ello se logre una penetración más profunda de esta área en la industria Química y Farmacéutica.



5. REFERENCIAS

- (1) Ozber, N.; Watkins, J. L.; Facchini, P. J. Back to the Plant: Overcoming Roadblocks to the Microbial Production of Pharmaceutically Important Plant Natural Products. *J Ind Microbiol Biot* **2020**, *47* (9–10), 815–828.
- (2) Liu, X.-Y.; Qin, Y. Indole Alkaloid Synthesis Facilitated by Photoredox Catalytic Radical Cascade Reactions. *Accounts Chem Res* **2019**, *52* (7), 1877–1891.
- (3) Pelletier, P. J.; Caventou, J. B. Sur Un Nouvel Alkali Vegetal (la Strychine) Trouve Dans La Feve de Saint-Ignace, La Noix Vomique Etc. *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 142-177.
- (4) Trushkov, I.; Uchuskin, M.; Abaev, V.; Serdyuk, O. Indolylvinyl Ketones: Building Blocks for the Synthesis of Natural Products and Bioactive Compounds. *Synthesis* **2019**, *51* (04), 787–815.
- (5) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. The Total Synthesis of Strychnine. *J Am Chem Soc* **1954**, *76* (18), 4749–4751.
- (6) Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. The Total Synthesis of Reserpine. *J Am Chem Soc* **1956**, *78* (9), 2023–2025.
- (7) Gomberg, M. An Instance of Trivalent Carbon: Triphenylmethyl. *J Am Chem Soc* **1900**, *22* (11), 757–771.
- (8) Ihde, A. J. The History of Free Radicals and Moses Gomberg's Contributions. *Pure Appl Chem* **1967**, *15* (1), 1–14.
- (9) IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- (10) López Mendoza, P. (2020). *Reacciones radiacalarias a partir de xantatos y un acoplamiento entre diazoésteres y ácidos borónicos ambos mediados por luz visible*. Tesis de Doctorado en Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México.
- (11) Chatgillaloglu, C. Organosilanes as Radical-Based Reducing Agents in Synthesis. *Accounts Chem Res* **1992**, *25* (4), 188–194.
- (12) Jaffé, C., Bemporad, M., (2016). *¿Qué es la Ciencia? Una visión interdisciplinaria*. Caracas.
- (13) Rowlands, G. J. Radicals in Organic Synthesis: Part 2. *Tetrahedron* **2010**, *66* (9), 1593–1636.



- (14) Para mayor profundidad consultar: (a) Pritchard, H. O.; Pyke, J. B.; Trotman-Dickenson, A. F. The Study of Chlorine Atom Reactions in the Gas Phase. *J Am Chem Soc* **1955**, 77 (9), 2629–2633. (b) Golden, D. M.; Benson, S. W. Free-Radical and Molecule Thermochemistry from Studies of Gas-Phase Iodine-Atom Reactions. *Chem Rev* **1969**, 69 (1), 125–134. (c) Nonhebel, D. C.; Walton, J. C., (1974). *Free-radical chemistry. Structure and mechanism*. Londres, Reino Unido. Cambridge University Press. (d) Leroy, G.; Peeters, D. A Theoretical Investigation of the Structure and Reactivity of Carbon-Centred Radicals. *J Mol Struct Theochem* **1981**, 85 (1–2), 133–152.
- (15) Forbes, M. D. E., (2010). *Carbon-centered free radicals and radical cations. Structure, Reactivity and Dynamics*. Nueva Jersey, Estados Unidos. Wiley
- (16) Curran, D. P., Porter, N. A., Giese, B., (1996). *Stereochemistry of Radical Reaction. Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications*. Weinheim, Alemania. VCH.
- (17) Stephenson, C. R. J., Yoon, T. P., MacMillan D. W. C., (2018). *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*. Weinheim, Alemania. Wiley-VCH.
- (18) Singh, M. S., (2014). *Reactive Intermediates in Organic Chemistry: Structure, Mechanism and Reactions*. Weinheim, Alemania. Wiley-VCH.
- (19) Liebman, J. F., Greenberg, A., (1996). *Energetics of Organic Free Radicals*. Londres, Reino Unido. Chapman & Hall.
- (20) Kerr, J. A. Bond Dissociation Energies by Kinetic Methods. *Chem Rev* **1966**, 66 (5), 465–500.
- (21) Renaud, P., Sibi, M. P., (2001) *Radicals in Organic Synthesis*. Weinheim, Alemania. Wiley-VCH.
- (22) Gowenlock, B. G.; Majer, J. R.; Snelling, D. R. Bond Dissociation Energies in Some Azo Compounds. *T Faraday Soc* **1962**, 58 (0), 670–675.
- (23) Debido a la ausencia del dato, se ha tomado como referencia los valores obtenidos para peróxidos con una estructura similar (ver Referencia 20).
- (24) IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- (25) Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. The Peroxide Effect in the Addition of Reagents to Unsaturated Compounds. I. The Addition of Hydrogen Bromide to Allyl Bromide. *J Am Chem Soc* **1933**, 55 (6), 2468–2496.
- (26) Liu, J.; Lu, L.; Wood, D.; Lin, S. New Redox Strategies in Organic Synthesis by Means of Electrochemistry and Photochemistry. *Acs Central Sci* **2020**, 6 (8), 1317–1340.



- (27) Ciamician, G. The Photochemistry of the Future. *Science* **1912**, *36* (926), 385–394.
- (28) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. Electron-Transfer Photoredox Catalysis: Development of a Tin-Free Reductive Dehalogenation Reaction. *J Am Chem Soc* **2009**, *131* (25), 8756–8757.
- (29) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem Rev* **2013**, *113* (7), 5322–5363.
- (30) Amos, S. G. E.; Garreau, M.; Buzzetti, L.; Waser, J. Photocatalysis with Organic Dyes: Facile Access to Reactive Intermediates for Synthesis. *Beilstein J Org Chem* **2020**, *16* (1), 1163–1187.
- (31) Schotten, C.; Nicholls, T. P.; Bourne, R. A.; Kapur, N.; Nguyen, B. N.; Willans, C. E. Making Electrochemistry Easily Accessible to the Synthetic Chemist. *Green Chem* **2020**, *22* (11), 3358–3375.
- (32) Irwin Lauren C., (2019) *Functionalization of Indoles and Donor-Acceptor Cyclopropanes and their Application Towards the Total Synthesis of Tronocarpine and Dippinine B*. Electronic Thesis and Dissertation Repository. 6585.
- (33) Bandini, M. Electrophilicity: The “Dark-Side” of Indole Chemistry. *Org Biomol Chem* **2013**, *11* (32), 5206–5212.
- (34) Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. Radicals: Reactive Intermediates with Translational Potential. *J Am Chem Soc* **2016**, *138* (39), 12692–12714.
- (35) Ishihara, Y., Montero A., Baran P. S. (2013). *The Portable Chemist’s Consultant*. Nueva York, Estados Unidos. Apple Publishing Group.
- (36) Byers, J. H.; Campbell, J. E.; Knapp, F. H.; Thissell, J. G. Radical Aromatic Substitution via Atom-Transfer Addition. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40* (14), 2677–2680.
- (37) Fiumana, A.; Jones, K. Intermolecular Reactions of Indol-2-Yl Radicals: A New Route to 2-Substituted Indoles. *Chem Commun* **1999**, *0* (17), 1761–1762.
- (38) Peglow, T.; Blechert, S.; Steckhan, E. Radical Cation Diels–Alder Reaction between Indoles and Exocyclic 1,3-Dienes with Incorporated Intentional Cleaving Points. *Chem Commun* **1999**, *0* (5), 433–434.
- (39) Zard, S. Z. The Xanthate Route to Lactams. *Tetrahedron* **2021**, *79*, 131852.
- (40) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. Efficient, Intermolecular, Oxidative Radical Alkylation of Heteroaromatic Systems under “Tin-Free” Conditions. *Chem Commun* **2003**, *0* (18), 2316–2317.



- (41) Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. Et₃B-Mediated Radical Alkylation of Pyrroles and Indoles. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47* (15), 2517–2520.
- (42) Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. Synthesis of Azepino[4,5- b]Indolones via an Intermolecular Radical Oxidative Substitution of N -Boc Tryptamine. *Org Biomol Chem* **2009**, *7* (7), 1388–1396.
- (43) Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. Functional Primary Amines and Diamines from α -Aminoacids. A Concise Route to Substituted 2-Aminotetralins. *Org Lett* **2009**, *11* (16), 3554–3557.
- (44) Zard, S. Z.; Quiclet-Sire, B. A Flexible Route to 4-Substituted β -Lactams. *Heterocycles* **2010**, *82* (1), 263-271.
- (45) Torres-Ochoa, R. O.; Reyes-Gutiérrez, P. E.; Martínez, R. Synthesis of the Pentacyclic Framework of the Alkaloid Tronocarpine. *Eur J Org Chem* **2014**, *2014* (1), 48–52.
- (46) Chay, C. I. C.; Cansino, R. G.; Pinzón, C. I. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R. Synthesis and Anti-Tuberculosis Activity of the Marine Natural Product Caulerpin and Its Analogues. *Mar Drugs* **2014**, *12* (4), 1757–1772.
- (47) Han, S.; Zard, S. Z. Stabilization of Radicals by Imides. A Modular Stereoselective Approach to Protected Functional 1,2-Diamines. *Org Lett* **2014**, *16* (20), 5386–5389.
- (48) Golantsov, N. E.; Festa, A. A.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. Marine Indole Alkaloids Containing an 1-(Indol-3-Yl)Ethane-1,2-Diamine Fragment (Review). *Chem Heterocyc Compd* **2013**, *49* (2), 203–225.
- (49) Braun, M.-G.; Castanedo, G.; Qin, L.; Salvo, P.; Zard, S. Z. Introduction of Trifluoroethylamine as Amide Isostere by C–H Functionalization of Heteroarenes. *Org Lett* **2017**, *19* (15), 4090–4093.
- (50) Huang, Q.; Zard, S. Z. Inexpensive Radical Methylation and Related Alkylations of Heteroarenes. *Org Lett* **2018**, *20* (5), 1413–1416.
- (51) Revil-Baudard, V. L.; Vors, J.-P.; Zard, S. Z. Xanthate-Mediated Incorporation of Quaternary Centers into Heteroarenes. *Org Lett* **2018**, *20* (12), 3531–3535.
- (52) Gui, J.; Zhou, Q.; Pan, C.-M.; Yabe, Y.; Burns, A. C.; Collins, M. R.; Ornelas, M. A.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. C–H Methylation of Heteroarenes Inspired by Radical SAM Methyl Transferase. *J Am Chem Soc* **2014**, *136* (13), 4853–4856
- (53) Schweitzer-Chaput, B.; Horwitz, M. A.; Beato, E. de P.; Melchiorre, P. Photochemical Generation of Radicals from Alkyl Electrophiles Using a Nucleophilic Organic Catalyst. *Nat Chem* **2019**, *11* (2), 129–135.



- (54) Wang, S.-M.; Han, J.-B.; Zhang, C.-P.; Qin, H.-L.; Xiao, J.-C. An Overview of Reductive Trifluoromethylation Reactions Using Electrophilic '+CF₃' Reagents. *Tetrahedron* **2015**, *71* (42), 7949–7976.
- (55) (a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Fluorine in Medicinal Chemistry. *Chem Soc Rev* **2007**, *37* (2), 320–330. (b) Ismail, F. M. D. Important Fluorinated Drugs in Experimental and Clinical Use. *J Fluorine Chem* **2002**, *118* (1–2), 27–33. (c) Böhm, H.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. Fluorine in Medicinal Chemistry. *Chembiochem* **2004**, *5* (5), 637–643.
- (56) Jeschke, P. The Unique Role of Fluorine in the Design of Active Ingredients for Modern Crop Protection. *Chembiochem* **2004**, *5* (5), 570–589.
- (57) Kirsch, P.; Bremer, M. Nematic Liquid Crystals for Active Matrix Displays: Molecular Design and Synthesis. *Angewandte Chemie Int Ed* **2000**, *39* (23), 4216–4235.
- (58) Prchalova, E.; Stepanek, O.; Smreck, S.; Kotora, M. Medicinal Applications of Perfluoroalkylated Chain-Containing Compounds. *Future Med Chem* **2014**, *6* (10), 1201–1229.
- (59) Macé, Y.; Magnier, E. The New Age of Electrophilic Perfluoroalkylation Reactions. *Eur J Org Chem* **2012**, *2012* (13), 2479–2494.
- (60) (a) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents. *Chem Rev* **1997**, *97* (3), 757–786. (b) Uno, H.; Suzukib, H. Nucleophilic Perfluoroalkylation Using Perfluoroalkyllithiums. *Synlett* **1993**, *1993* (02), 91–96.
- (61) (a) Barata-Vallejo, S.; Postigo, A. Metal-Mediated Radical Perfluoroalkylation of Organic Compounds. *Coordin Chem Rev* **2013**, *257* (21–22), 3051–3069. (b) Postigo, A. Aromatic Radical Perfluoroalkylation Reactions. *Can J Chem* **2012**, *90* (6), 493–497.
- (62) Yoshida, M.; Yoshida, T.; Kobayashi, M.; Kamigata, N. Perfluoroalkylations of Nitrogen-Containing Heteroaromatic Compounds with Bis(Perfluoroalkanoyl) Peroxides. *J Chem Soc Perkin Transactions 1* **1989**, *0* (5), 909–914.
- (63) Murakami, S.; Kim, S.; Ishii, H.; Fuchigami, T. Aromatic Substitution with Photochemically Generated Difluoromethyl Radicals Bearing Electron-Withdrawing Group. *Synlett* **2004**, No. 5, 0815–0818.
- (64) Li, L.; Mu, X.; Liu, W.; Wang, Y.; Mi, Z.; Li, C.-J. Simple and Clean Photoinduced Aromatic Trifluoromethylation Reaction. *J Am Chem Soc* **2016**, *138* (18), 5809–5812.
- (65) Liu, P.; Liu, W.; Li, C.-J. Catalyst-Free and Redox-Neutral Innate Trifluoromethylation and Alkylation of Aromatics Enabled by Light. *J Am Chem Soc* **2017**, *139* (40), 14315–14321.
- (66) Caddick, S.; Joshi, S. A Regioselective Synthesis of Heteroaromatic Stannanes via Radical Displacement of Heteroaromatic Tosylates. *Synlett* **1992**, (10), 805–806.



- (67) Aboutayab, K.; Caddick, S.; Jenkins, K.; Joshi, S.; Khan, S. Preparation of Organostannanes by Intermolecular Radical Substitution Reactions. *Tetrahedron* **1996**, *52* (34), 11329–11340.
- (68) Song, L.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J. Visible-Light Promoted Catalyst-Free Imidation of Arenes and Heteroarenes. *Chem - European J* **2014**, *20* (44), 14231–14234.
- (69) Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Romero, Y.; Muchowski, J. M. A Tandem Radical Addition/Cyclization Process of 1-(2-Iodoethyl)Indoles and Methyl Acrylate. *Tetrahedron Lett* **2000**, *41* (52), 10181–10184.
- (70) Bennasar, M.-L.; Roca, T.; Griera, R.; Bosch, J. New Cascade 2-Indolylacyl Radical Addition–Cyclization Reactions. *J Org Chem* **2001**, *66* (22), 7547–7551.
- (71) Bennasar, M.-L.; Roca, T.; Griera, R.; Bassa, M.; Bosch, J. Generation and Intermolecular Reactions of 3-Indolylacyl Radicals. *J Org Chem* **2002**, *67* (17), 6268–6271.
- (72) Tate, E. W.; Zard, S. Z. Efficient Construction of Polycyclic Alkaloid Synthetic Precursors by a Xanthate Free Radical Addition and Mannich Cyclisation Cascade. *Tetrahedron Lett* **2002**, *43* (26), 4683–4686.
- (73) Majumdar, K. C.; Debnath, P.; Alam, S.; Maji, P. K. Thiol-Mediated Radical Cyclization: Regioselective Formation of Indole-Annulated Sulfur Heterocycles by Tandem Cyclization. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48* (39), 7031–7033.
- (74) Biechy, A.; Zard, S. Z. A Flexible, Convergent Approach to Polycyclic Indole Structures: Formal Synthesis of (+/-)-Mersicarpine. *Org Lett* **2009**, *11* (13), 2800–2803.
- (75) Gieseler, A.; Steckhan, E.; Wiest, O.; Knoch, F. Photochemically Induced Radical-Cation Diels-Alder Reaction of Indole and Electron-Rich Dienes. *J Org Chem* **1991**, *56* (4), 1405–1411.
- (76) Wiest, O.; Steckhan, E. Radical Cation Diels-Alder Reaction of Indoles and Exocyclic Dienes. *Tetrahedron Lett* **1993**, *34* (40), 6391–6394.
- (77) Baciocchi, E.; Muraglia, E.; Sleiter, G. Homolytic Substitution Reactions of Electron-Rich Pentatomic Heteroaromatics by Electrophilic Carbon-Centered Radicals. Synthesis of .Alpha.-Heteroarylacetic Acids. *J Org Chem* **1992**, *57* (25), 6817–6820.
- (78) Baciocchi, E.; Muraglia, E. Manganese(III)-Promoted Homolytic Methylmalonylation of Pyrrole and Indole Derivatives. A Simple Route to .Alpha.-Methyl-2-Pyrrole- and .Alpha.-Methyl-3-Indoleacetic Acids. *J Org Chem* **1993**, *58* (26), 7610–7612.
- (79) Androsov, D. A.; Kishbaugh, T. L. S.; Gribble, G. W. Mn(III)-Based Radical Addition Reactions of 2-Nitroindole with Activated CH Compounds. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49* (47), 6621–6623.



- (80) Guo, X.; Pan, S.; Liu, J.; Li, Z. One-Pot Synthesis of Symmetric and Unsymmetric 1,1-Bis-Indolylmethanes via Tandem Iron-Catalyzed C–H Bond Oxidation and C–O Bond Cleavage. *J Org Chem* **2009**, *74* (22), 8848–8851.
- (81) Ye, L.; Cai, S.-H.; Wang, D.-X.; Wang, Y.-Q.; Lai, L.-J.; Feng, C.; Loh, T.-P. Photoredox Catalysis Induced Bisindolylolation of Ethers/Alcohols via Sequential C–H and C–O Bond Cleavage. *Org Lett* **2017**, *19* (22), 6164–6167.
- (82) Du, K.-S.; Huang, J.-M. Electrochemical Synthesis of Bisindolylmethanes from Indoles and Ethers. *Org Lett* **2018**, *20* (10), 2911–2915.
- (83) Furst, L.; Matsuura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. Visible Light-Mediated Intermolecular C–H Functionalization of Electron-Rich Heterocycles with Malonates. *Org Lett* **2010**, *12* (13), 3104–3107.
- (84) Furst, L.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Total Synthesis of (+)-Gliocladin C Enabled by Visible-Light Photoredox Catalysis. *Angewandte Chemie Int Ed Engl* **2011**, *50* (41), 9655–9659.
- (85) Kandukuri, S. R.; Bahamonde, A.; Chatterjee, I.; Jurberg, I. D.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. X-Ray Characterization of an Electron Donor–Acceptor Complex That Drives the Photochemical Alkylation of Indoles. *Angewandte Chemie Int Ed* **2015**, *54* (5), 1485–1489.
- (86) Jadhav, S. D.; Bakshi, D.; Singh, A. Visible Light Mediated Organocatalytic Activation of Ethyl Bromofluoroacetate: Coupling with Indoles and Anilines. *J Org Chem* **2015**, *80* (20), 10187–10196.
- (87) Swift, E.; Williams, T.; Stephenson, C. Intermolecular Photocatalytic C–H Functionalization of Electron-Rich Heterocycles with Tertiary Alkyl Halides. *Synlett* **2016**, *27* (05), 754–758.
- (88) McCallum, T.; Barriault, L. Direct Alkylation of Heteroarenes with Unactivated Bromoalkanes Using Photoredox Gold Catalysis. *Chem Sci* **2016**, *7* (7), 4754–4758
- (89) Klauck, F. J. R.; James, M. J.; Glorius, F. Deaminative Strategy for the Visible-Light-Mediated Generation of Alkyl Radicals. *Angewandte Chemie Int Ed* **2017**, *56* (40), 12336–12339.
- (90) López-Mendoza, P.; Díaz, J. E.; Loaiza, A. E.; Miranda, L. D. Visible Light/Ir(III) Photocatalytic Initiation of Xanthate-Based Radical-Chain Reactions: Xanthate Group Transfer and Oxidative Addition to Aromatic Systems. *Tetrahedron* **2018**, *74* (38), 5494–5502.
- (91) O’Brien, C. J.; Droege, D. G.; Jiu, A. Y.; Gandhi, S. S.; Paras, N. A.; Olson, S. H.; Conrad, J. Photoredox Cyanomethylation of Indoles: Catalyst Modification and Mechanism. *J Org Chem* **2018**, *83* (16), 8926–8935.



- (92) James, M. J.; Strieth-Kalthoff, F.; Sandfort, F.; Klauck, F. J. R.; Wagener, F.; Glorius, F. Visible-Light-Mediated Charge Transfer Enables C–C Bond Formation with Traceless Acceptor Groups. *Chem European J* **2019**, *25* (35), 8240–8244.
- (93) Contreras-Cruz, D. A.; Castañón-García, M.; Becerril-Rodríguez, E.; Miranda, L. D. A Photoredox Catalysis Approach for the Synthesis of Both the ABDE and the ABCD Cores of Tronocarpine. *Synthesis* **2019**, *52* (02), 246–252.
- (94) Govek, S. P.; Overman, L. E. Total Synthesis of (+)-Asperazine. *Tetrahedron* **2007**, *63* (35), 8499–8513.
- (95) Noland, W. E.; Kumar, H. V.; Lu, C.; Brown, C. D.; Wiley-Schaber, E.; Johansson, A.; LaBelle, E. V.; O'Brian, N. C.; Jensen, R. C.; Tritch, K. J. N²-Acylation of (3,2¹)-Indole Dimers. *Tetrahedron Lett* **2016**, *57* (20), 2158–2160.
- (96) Baran, P. S.; Richter, J. M. Direct Coupling of Indoles with Carbonyl Compounds: Short, Enantioselective, Gram-Scale Synthetic Entry into the Hapalindole and Fischerindole Alkaloid Families. *J Am Chem Soc* **2004**, *126* (24), 7450–7451.
- (97) Baran, P. S.; Richter, J. M. Enantioselective Total Syntheses of Welwitindolinone A and Fischerindoles I and G. *J Am Chem Soc* **2005**, *127* (44), 15394–15396.
- (98) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. Total Synthesis of Marine Natural Products without Using Protecting Groups. *Nature* **2007**, *446* (7134), 404–408.
- (99) Richter, J. M.; Ishihara, Y.; Masuda, T.; Whitefield, B. W.; Llamas, T.; Pohjakallio, A.; Baran, P. S. Enantiospecific Total Synthesis of the Hapalindoles, Fischerindoles, and Welwitindolinones via a Redox Economic Approach. *J Am Chem Soc* **2008**, *130* (52), 17938–17954.
- (100) Dohi, T.; Morimoto, K.; Maruyama, A.; Kita, Y. Direct Synthesis of Bipyrrroles Using Phenyl iodine Bis(Trifluoroacetate) with Bromotrimethylsilane. *Org Lett* **2006**, *8* (10), 2007–2010.
- (101) Niu, T.; Zhang, Y. Iron-Catalyzed Oxidative Homo-Coupling of Indoles via C–H Cleavage. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51* (52), 6847–6851.
- (102) Baciocchi, E.; Muraglia, E. Synthesis of Perfluoroalkylpyrroles by Homolytic Substitution with Perfluoroalkyl Radicals. *Tetrahedron Lett* **1993**, *34* (23), 3799–3800.
- (103) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uraguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. Trifluoromethylation of Various Aromatic Compounds by CF₃I in the Presence of Fe(II) Compound, H₂O₂ and Dimethylsulfoxide. *J Fluorine Chem* **2010**, *131* (1), 98–105.
- (104) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. Trifluoromethylation of Arenes and Heteroarenes by Means of Photoredox Catalysis. *Nature* **2011**, *480* (7376), 224–228.



- (105) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. Innate C-H Trifluoromethylation of Heterocycles. *Proc National Acad Sci* **2011**, *108* (35), 14411–14415.
- (106) Iqbal, N.; Choi, S.; Ko, E.; Cho, E. J. Trifluoromethylation of Heterocycles via Visible Light Photoredox Catalysis. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53* (15), 2005–2008.
- (107) Mejía, E.; Togni, A. Rhenium-Catalyzed Trifluoromethylation of Arenes and Heteroarenes by Hypervalent Iodine Reagents. *Acs Catal* **2012**, *2* (4), 521–527.
- (108) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. Metal-Free Photocatalytic Radical Trifluoromethylation Utilizing Methylene Blue and Visible Light Irradiation. *Acs Catal* **2014**, *4* (8), 2530–2535.
- (109) Nappi, M.; Bergonzini, G.; Melchiorre, P. Metal-Free Photochemical Aromatic Perfluoroalkylation of α -Cyano Arylacetates. *Angew Chem-ger Edit* **2014**, *126* (19), 5021–5025.
- (110) Natte, K.; Jagadeesh, R. V.; He, L.; Rabeah, J.; Chen, J.; Taeschler, C.; Ellinger, S.; Zaragoza, F.; Neumann, H.; Brückner, A.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Trifluoromethylation of (Hetero)Arenes with CF₃Br. *Angew Chem-ger Edit* **2016**, *128* (8), 2832–2836.
- (111) Ye, J.-H.; Zhu, L.; Yan, S.-S.; Miao, M.; Zhang, X.-C.; Zhou, W.-J.; Li, J.; Lan, Y.; Yu, D.-G. Radical Trifluoromethylative Dearomatization of Indoles and Furans with CO₂. *Acs Catal* **2017**, *7* (12), 8324–8330.
- (112) Ryzhakov, D.; Jarret, M.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. Radical-Mediated Dearomatization of Indoles with Sulfinate Reagents for the Synthesis of Fluorinated Spirocyclic Indolines. *Org Lett* **2017**, *19* (23), 6336–6339.
- (113) Pang, Y.; Lee, J. W.; Kubota, K.; Ito, H. Solid-State Radical C–H Trifluoromethylation Reactions Using Ball Milling and Piezoelectric Materials. *Angewandte Chemie Int Ed* **2020**, *59*, 2–9.
- (114) Giroux, S. Overcoming Acquired Resistance to Kinase Inhibition: The Cases of EGFR, ALK and BRAF. *Bioorg Med Chem Lett* **2013**, *23* (2), 394–401.
- (115) Liu, H.; Wang, Y.; Deng, G.; Yang, L. Transition Metal-Free Regioselective C-3 Amidation of Indoles with N-Fluorobenzenesulfonimide. *Adv Synth Catal* **2013**, *355* (17), 3369–3374.
- (116) Qin, Q.; Yu, S. Visible-Light-Promoted Redox Neutral C–H Amidation of Heteroarenes with Hydroxylamine Derivatives. *Org Lett* **2014**, *16* (13), 3504–3507.
- (117) Yin, H.; Wang, T.; Jiao, N. Copper-Catalyzed Oxoazidation and Alkoxyazidation of Indoles. *Org Lett* **2014**, *16* (9), 2302–2305.



- (118) Li, J.; Liu, M.; Li, Q.; Tian, H.; Shi, Y. A Facile Approach to Spirocyclic 2-Azido Indolines via Azidation of Indoles with Ceric Ammonium Nitrate. *Org Biomol Chem* **2014**, *12* (48), 9769–9772.
- (119) Zhang, P.; Sun, W.; Li, G.; Hong, L.; Wang, R. Copper-Catalyzed Cascade Azidation–Cyclization of Tryptophols and Tryptamines. *Chem Commun* **2015**, *51* (61), 12293–12296.
- (120) Greulich, T. W.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *N*-Aminopyridinium Salts as Precursors for *N*-Centered Radicals – Direct Amidation of Arenes and Heteroarenes. *Org Lett* **2015**, *17* (2), 254–257.
- (121) Yuan, Y.; Lu, D.; Chen, Y.; Xu, H. Iron-Catalyzed Direct Diazidation for a Broad Range of Olefins. *Angewandte Chemie Int Ed* **2015**, *55* (2), 534–538.
- (122) Shen, S.-J.; Zhu, C.-L.; Lu, D.-F.; Xu, H. Iron-Catalyzed Direct Olefin Diazidation via Peroxyester Activation Promoted by Nitrogen-Based Ligands. *Acs Catal* **2018**, *8* (5), 4473–4482.
- (123) Fu, N.; Sauer, G. S.; Saha, A.; Loo, A.; Lin, S. Metal-Catalyzed Electrochemical Diazidation of Alkenes. *Science* **2017**, *357* (6351), 575–579.
- (124) Guo, J.; Chen, S.; Liu, J.; Guo, J.; Chen, W.; Cai, Q.; Liu, P.; Sun, P. Iodine-Catalyzed Azidation/Cyclization Cascade Approach to 3a-Azidofuroindolines and -pyrroloindolines under Mild Conditions. *Eur J Org Chem* **2017**, *2017* (32), 4773–4777.
- (125) Dhineshkumar, J.; Gadde, K.; Prabhu, K. R. Substituent-Directed Regioselective Azidation: Copper-Catalyzed C–H Azidation and Iodine-Catalyzed Dearomatizative Azidation of Indole. *J Org Chem* **2017**, *83* (1), 228–235.
- (126) Xu, M.-M.; Cao, W.-B.; Ding, R.; Li, H.-Y.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. Dearomatization of Indoles via Azido Radical Addition and Dioxygen Trapping To Access 2-Azidoindolin-3-Ols. *Org Lett* **2019**, *21* (16), 6217–6220.
- (127) Rout, L.; Punniyamurthy, T. Recent Advances in Transition-Metal-Mediated Csp²-B and Csp²-P Cross-Coupling Reactions. *Coordin Chem Rev* **2020**, *431*, 213675.
- (128) Wang, H.; Li, X.; Wu, F.; Wan, B. Direct Oxidative C–P Bond Formation of Indoles with Dialkyl Phosphites. *Synthesis* **2012**, *44* (06), 941–945.
- (129) Kim, S. H.; Kim, K. H.; Lim, J. W.; Kim, J. N. An Expedient Synthesis of Pyrrole-2-Phosphonates via Direct Oxidative Phosphorylation and γ -Hydroxy- γ -Butyrolactams from Pyrroles. *Tetrahedron Lett* **2014**, *55* (2), 531–534.
- (130) Yadav, M.; Dara, S.; Saikam, V.; Kumar, M.; Aithagani, S. K.; Paul, S.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. Regioselective Oxidative C–H Phosphonation of Imidazo[1,2-*a*]Pyridines and Related Heteroarenes Mediated by Manganese(III) Acetate. *Eur J Org Chem* **2015**, *2015* (29), 6526–6533.



- (131) Zhao, Z.; Min, Z.; Dong, W.; Peng, Z.; An, D. Photoredox Catalyst-Mediated Direct Regioselective Phosphonylation of Indoles. *Synthetic Commun* **2016**, *46* (2), 128–133.
- (132) Sun, W.; Xue, J.; Zhang, G.; Zeng, R.; An, L.; Zhang, P.; Zou, J. Silver-Catalyzed Direct C_{sp2}-H Phosphorylation of Indoles Leading to Phosphoindoles. *Adv Synthesis Amp Catal* **2016**, *358* (11), 1753–1758.
- (133) Shaikh, R. S.; Düsel, S. J. S.; König, B. Visible-Light Photo-Arbuzov Reaction of Aryl Bromides and Trialkyl Phosphites Yielding Aryl Phosphonates. *Acs Catal* **2016**, *6* (12), 8410–8414.
- (134) Shirota, O.; Hakamata, W.; Goda, Y. Concise Large-Scale Synthesis of Psilocin and Psilocybin, Principal Hallucinogenic Constituents of “Magic Mushroom.” *J Nat Prod* **2003**, *66* (6), 885–887.
- (135) Su, F.; Lin, W.; Zhu, P.; He, D.; Lin, J.; Zhang, H.; Wen, T. Regioselective Direct C3-Phosphorylation of N-Sulfonylindoles under Mild Oxidative Conditions. *Adv Synth Catal* **2017**, *359* (6), 947–951.
- (136) Ryzhakov, D.; Jarret, M.; Baltaze, J.-P.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. Synthesis of 3,3-Spirocyclic 2-Phosphonoindolines via a Dearomative Addition of Phosphonyl Radicals to Indoles. *Org Lett* **2019**, *21* (13), 4986–4990.
- (137) Guo, S.; Jie, K.; Zhang, Z.; Fu, Z.; Cai, H. Regioselective C3-Phosphonation of Free Indoles via Transition-Metal-Free Radical/Hydrolysis Cascade. *Eur J Org Chem* **2019**, *2019* (8), 1808–1814.
- (138) Lindsay, K. B.; Ferrando, F.; Christensen, K. L.; Overgaard, J.; Roca, T.; Bannasar, M.-L.; Skrydstrup, T. SmI₂-Promoted Radical Addition Reactions With *N*-(2-Indolylacetyl)Oxazolidinones: Synthesis of Bisindole Compounds. *J Org Chem* **2007**, *72* (11), 4181–4188.
- (139) Pan, X.-Q.; Lei, M.-Y.; Zou, J.-P.; Zhang, W. Mn(OAc)₃-Promoted Regioselective Free Radical Thiocyanation of Indoles and Anilines. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50* (3), 347–349.
- (140) Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J. Metal- and Chemical-Oxidant-Free C–H/C–H Cross-Coupling of Aromatic Compounds: The Use of Radical-Cation Pools. *Angew Chem-ger Edit* **2012**, *124* (29), 7371–7374.
- (141) Wang, P.; Tang, S.; Huang, P.; Lei, A. Electrocatalytic Oxidant-Free Dehydrogenative C–H/S–H Cross-Coupling. *Angewandte Chemie Int Ed* **2017**, *56* (11), 3009–3013.
- (142) Chuang, C.-P.; Wang, S.-F. Manganese (III) Acetate Initiated Oxidative Free Radical Reaction of 3-Heteroaryl Substituted Malonates. *Synthetic Commun* **1994**, *24* (11), 1493–1505.
- (143) Chuang, C.-P.; Wang, S.-F. Manganese (III) Acetate Initiated Oxidative Free Radical Reaction between *N*-Aroylindoles and Dimethyl Malonate. *Tetrahedron Lett* **1994**, *35* (8), 1283–1284.



- (144) Chuang, C.-P.; Wang, S.-F. Manganese (III) Acetate Initiated Oxidative Free Radical Reaction between Benzoylindoles and Dimethyl Malonate. *Heterocycles* **1997**, *45* (2), 347.
- (145) Chuang, C.-P.; Tsai, A.-I.; Lin, C.-H. Manganese (III) Acetate Mediated Oxidative Free Radical Reactions between Indole Derivatives and 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Heterocycles* **2005**, *65* (10), 2381.
- (146) Byers, J. H.; Kosterlitz, J. A.; Steinberg, P. L. Tandem Radical Addition Reactions to Substituted Indoles under Atom-Transfer and Oxidative Conditions. *Comptes Rendus De L'académie Des Sci - Ser Iic - Chem* **2001**, *4* (6), 471–476.
- (147) Miranda, L. D. Tandem Radical Addition/Cyclization of 1-(2-Iodoethyl)Indoles and Pyrroles with Methyl Acrylate under Fenton-Type Conditions. *Arkivoc* **2003**, *2002* (12), 15–22.
- (148) Benkovics, T.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. Oxaziridine-Mediated Oxyamination of Indoles: An Approach to 3-Aminoindoles and Enantiomerically Enriched 3-Aminopyrroloindolines. *Angewandte Chemie Int Ed* **2010**, *49* (48), 9153–9157.
- (149) Tomakinian, T.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. Direct Oxidative Coupling of N-Acetyl Indoles and Phenols for the Synthesis of Benzofuroindolines Related to Phalarine. *Angew Chem-ger Edit* **2014**, *126* (44), 12075–12079.
- (150) Hua, H.-L.; Zhang, B.-S.; He, Y.-T.; Qiu, Y.-F.; Wu, X.-X.; Xu, P.-F.; Liang, Y.-M. Silver-Catalyzed Oxidative Cyclization of Propargylamide-Substituted Indoles: Synthesis of Phosphorated Indoloazepinones Derivatives. *Org Lett* **2015**, *18* (2), 216–219.
- (151) Liang, K.; Wu, T.; Xia, C. Concise Total Synthesis of (\pm)-Serotobenine. *Org Biomol Chem* **2016**, *14* (20), 4690–4696.
- (152) Liang, K.; Yang, J.; Tong, X.; Shang, W.; Pan, Z.; Xia, C. Biomimetic Synthesis of Moschamine-Related Indole Alkaloids via Iron-Catalyzed Selectively Oxidative Radical Coupling. *Org Lett* **2016**, *18* (6), 1474–1477.
- (153) Chen, S.; Zhang, P.; Shu, W.; Gao, Y.; Tang, G.; Zhao, Y. Cascade Phosphinoylation/Cyclization/Isomerization Process for the Synthesis of 2-Phosphinoyl-9 H -Pyrrolo[1,2- a]Indoles. *Org Lett* **2016**, *18* (21), 5712–5715.
- (154) Xu, J.; Yu, X.; Song, Q. Silver-Catalyzed Radical-Involved Cascade Cyclization of Diphenylphosphine with Cinnamamides: Access to 2-Phosphinoyl-3 H -Pyrrolo[1,2- a]Indoles. *Org Lett* **2017**, *19* (5), 980–983.
- (155) Liu, K.; Tang, S.; Huang, P.; Lei, A. External Oxidant-Free Electrooxidative [3 + 2] Annulation between Phenol and Indole Derivatives. *Nat Commun* **2017**, *8* (1), 775.



- (156) Zhu, M.; Zhou, K.; Zhang, X.; You, S.-L. Visible-Light-Promoted Cascade Alkene Trifluoromethylation and Dearomatization of Indole Derivatives via Intermolecular Charge Transfer. *Org Lett* **2018**, *20* (14), 4379–4383.
- (157) Xu, M.-M.; Cao, W.-B.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. Efficient Synthesis of 2-Arylquinazolin-4-Amines via a Copper-Catalyzed Diazidation and Ring Expansion Cascade of 2-Arylindoles. *Chem Commun* **2018**, *54* (89), 12602–12605.
- (158) Ho, H. E.; Pagano, A.; Rossi-Ashton, J. A.; Donald, J. R.; Epton, R. G.; Churchill, J. C.; James, M. J.; O'Brien, P.; Taylor, R. J. K.; Unsworth, W. P. Visible-Light-Induced Intramolecular Charge Transfer in the Radical Spirocyclisation of Indole-Tethered Ynones. *Chem Sci* **2019**, *11* (5), 1353–1360.
- (159) La primera vez fue: Cao, Z.-Y.; Ghosh, T.; Melchiorre, P. Enantioselective Radical Conjugate Additions Driven by a Photoactive Intramolecular Iminium-Ion-Based EDA Complex. *Nat Commun* **2018**, *9* (1), 3274.

