



Síntesis de indoles en la química orgánica.

Kevin A. Juárez-Ornelas, *^a Velayudham Ramadoss,^a Pradip D. Nahide,^a Ángel J. Alonso-Castro,^b Juan R. Zapata-Morales,^b Marco A. Ramírez-Morales,^b Alan J. Ruiz-Padilla,^b Martha A. Deveze-Álvarez,^b y César R. Solorio-Alvarado.*^a

^aDepartamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México.

^bDepartamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México.

Resumen

El indol, contenido desde estructuras simples como el triptófano hasta compuestos más complejos el Celogentin C, han inspirado a muchos químicos orgánicos sintéticos. El interés en desarrollar nuevas metodologías hacia una síntesis eficiente de este núcleo ha sido tema de investigación por muchos años. En esta revisión se presentan algunos los métodos clásicos y modernos para la síntesis del heterociclo.

Summary

Indole, present in simple structures like tryptophan until more complex organic compounds like Celogentin C, have inspired to many organic synthetic chemists. The interest for developing new methodologies towards an efficient synthesis of this nucleus has been the topic of reasearch along many years. In this review, we present some a framework for the classic and moderns methods of indole syntheses.

Índice

| | |
|---|---|
| 1. Introducción | 2 |
| 2. Métodos de síntesis | 3 |
| 2.1 Síntesis de indoles de Fisher | 3 |
| 2.2 Síntesis de indoles de Madelung | 3 |
| 2.3 Síntesis de indoles de Nenitzescu | 3 |
| 3. Síntesis de indoles mediante el uso de metales de transición | 4 |
| 3.1 Síntesis de indoles de Larock | 4 |
| 3.2 Síntesis de indoles de Yanada | 4 |
| 3.3 Síntesis de indoles de Cossy | 5 |
| 3.4 Síntesis de indoles de Wang y Lv | 5 |
| 4. Síntesis de indoles de Killian Muñiz | 6 |



| | |
|----------------|---|
| 5. Conclusion | 7 |
| 6. Referencias | 8 |

1) INTRODUCCIÓN

El sistema aromático del indol es uno de los más abundantes en la naturaleza y su relevancia está ampliamente documentada en productos naturales de gran complejidad. Podemos mencionar su presencia en familias de alcaloides tetraciclos como Fisherindoles, Hapalindoles, Welwitindolinonas y Ambiguinas (Ritcher & Baran 2005). También podemos encontrar al indol en polímeros naturales como la Psychotrimina (Newhouse & Baran, 2008) o bien en macrociclos como las Kapakainas (Baran *et al.*, 2010) o el Celogentin C (Feng & Cheng, 2010). (Figura 1.1).

Por más de cien años, la síntesis y funcionalización de núcleos indólicos ha sido el tema de enfoque de muchos químicos orgánicos. Desde entonces se han desarrollado una gran variedad de métodos para su síntesis. Para dichos métodos se tomaron en cuenta factores clave para su desarrollo como que el

material de partida esté disponible y que los grupos funcionales sean los más adecuados y tolerantes a diversas condiciones.

Hasta ahora una vasta cantidad de protocolos clásicos bien establecidos están disponibles, dentro de los cuales podemos mencionar la síntesis de indoles de Fisher, (Fisher & Jordan, 1883; Fisher & Hess 1884) la síntesis de Larock, (Larock & Yum, 1991; Larock, 1999) la síntesis de Gassman (Gassman *et al.*, 1974) a través de *N*-haloanilinas, la ciclación de Madelung (Madelung, 1912) de *N*-acil-*o*-toluidinas, la síntesis de Bischler, (Bischler, 1892; Bischler, 1893) la síntesis de Batcho-Leimgruber (Batcho & Leimgruber, 1985) mediante *o*-nitrotoluenos y acetales de dimetilformamida y la ciclización reductora (Katritzky & Rees, 1984) de *o*-nitrobenzilcetonas.

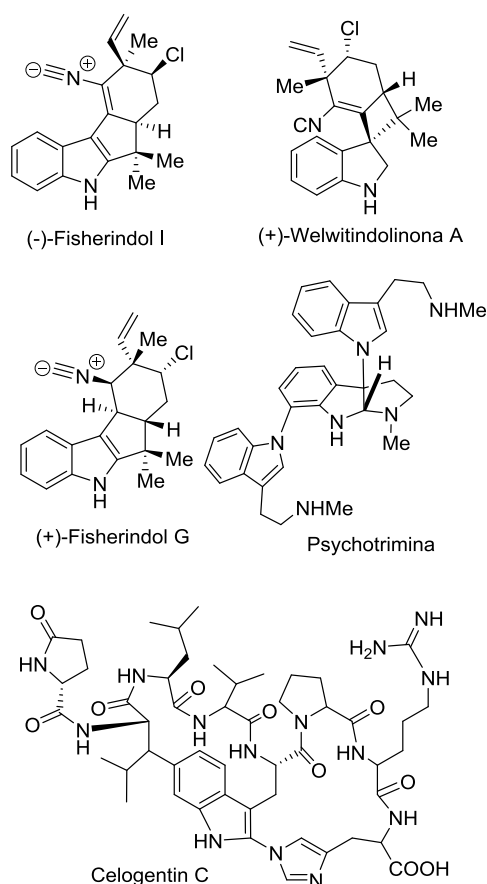


Figura 1.1. Productos naturales que contienen núcleo indólico.

2) MÉTODOS DE SÍNTESIS DE INDOLES

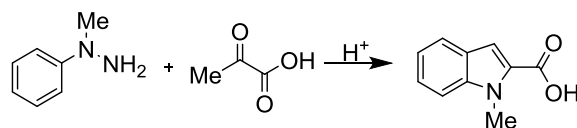
Entre los métodos más reconocidos que no requieren la presencia de catalizadores como compuestos organometálicos o inorgánicos para la síntesis de indoles se encuentran los siguientes:

1. Síntesis de indoles de Fischer.
2. Síntesis de indoles de Madelung.

3. Síntesis de indoles de Nenitzescu.

2.1) SÍNTESIS DE INDOLES DE FISCHER

En 1883, E. Fischer y F. Jourdan trataron ácido pirúvico y 1-metil-fenilhidrazona en etanol y ácido clorhídrico. El producto de esta reacción (Ec. 1.1) fue identificado tiempo después como el ácido 1-metilindol-2-carboxílico. En general, por este procedimiento se pueden obtener indoles calentando arilhidrazonas con cetonas o aldehídos utilizando un ácido de Brønsted o de Lewis.



2.2) SÍNTESIS DE INDOLES DE MADELUNG

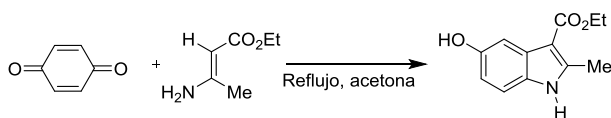
En 1912, W. Madelung reportó que la *N*-Benzoil-*o*-toluidina fue convertida al correspondiente 2-fenilindol cuando se calienta a altas temperaturas (380 °C) con dos equivalentes de etóxido de sodio en ausencia de aire (Ec. 1.2). Así mismo Madelung también demostró que los rendimientos podían variar con el uso de diversos alcóxidos. La ciclación intramolecular donde una *N*-acil-*o*-alquilanilina en presencia de una base



fuerte genera el indol correspondiente actualmente se conoce como la síntesis de indoles de Madelung.

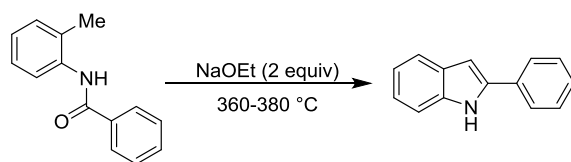
2.3) SÍNTESIS DE INDOLES DE NENITZESCU

En 1929, Nenitzescu (Nenitzescu, 1929) describió la reacción entre la *p*-benzoquinona con el 3-aminocrotonato de etilo en acetona a temperatura de reflujo para dar como resultado el 2-metil-5-hidroxiindol (Ec. 1.3). Por varias décadas la reacción no fue explorada a fondo, sin embargo durante la década de 1950 se utilizó en la investigación de compuestos relacionados con a la síntesis de la melanina.



3) SÍNTESIS DE INDOLES MEDIANTE EL USO DE METALES DE TRANSICIÓN

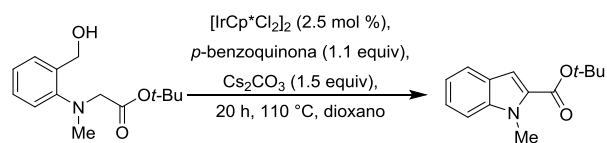
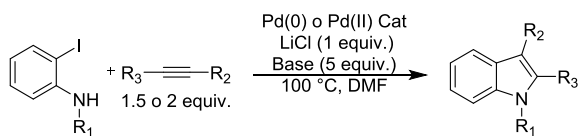
Es de interés fundamental la preparación de métodos seguros y escalables en las síntesis de indoles a nivel industrial. Esta importancia relaciona a aquellos que diseñan las síntesis a gran escala y a los académicos que trabajan a pequeña



escala, y es ahí donde nuevas metodologías emergen. A la fecha varios métodos utilizando diversos sustratos en presencia de metales de transición se han descrito. También se han desarrollado síntesis con una gran variedad de compuestos, se han desarrollado síntesis con diversos metales de transición, en la búsqueda de metodologías alternativas.

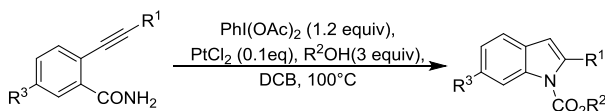
3.1) SÍNTESIS DE INDOLES DE LAROCK

Más recientemente en 1991, R. C. Larock reportó la síntesis de indoles vía alquilación de 2-yodo anilinas y alquinos disustituidos catalizados por paladio. En esta reacción se necesita un equivalente de una sal como LiCl, gran cantidad de base y dos equivalentes de alquino para que se pueda llevar a cabo la transformación. Además de que utilizando comúnmente DMF a 100 °C se han encontrado los mejores resultados (Ec. 1.4).



3.2) SÍNTESIS DE INDOLES DE YANADA

Yanada y colaboradores lograron sintetizar carbamatoindoles, macrociclos de carbamatoindoles y fosforanos de indol en reacciones de un paso (Yanada *et al.*, 2010). Utilizando para ello 2-alquinilbenzamidias y 2-alquinilbenzamidias como materiales de partida y un ácido de Lewis como el $PtCl_2$ (Ec. 1.5).

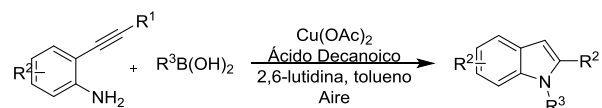


3.3) SÍNTESIS DE INDOLES DE COSSY

Cossy y su grupo de investigación lograron hacer una transferencia de hidrógenos catalizada con Iridio para poder sintetizar indoles a partir de alcoholes bencílicos sustituidos (Cossy *et al.*, 2013). Dicha transferencia de hidrógenos se da en presencia de *p*-benzoquinona y Cs_2CO_3 (Ec. 1.6).

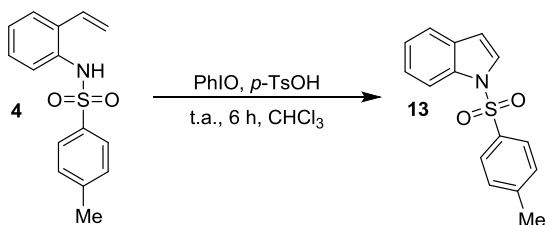
3.4) SÍNTESIS DE INDOLES DE WANG Y LV

En la búsqueda de realizar síntesis que no necesiten metales tan costosos, Wang y Lv reportaron una metodología en el 2014. (Lv *et al.*, 2014) En ésta se utiliza Cu como catalizador, ácidos borónicos y 2-alquinilánilinas como sustratos principales (Ec. 1.7).



En nuestro grupo de investigación se ha optado por desarrollar una metodología que no involucre el uso de metales de transición. Con lo cual se ha logrado obtener la síntesis de un indol a partir de una vinilanilina.

Esta metodología hace uso del I(III) para llevar a cabo una activación del enlace $C_{sp^2}-H$ de la vinilanilina para lograr la ciclación y síntesis del indol.



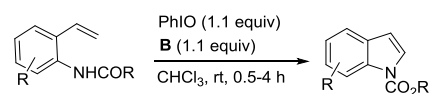
Con dichas condiciones obtuvimos un máximo de 38% de rendimiento de reacción.

Como trabajo a futuro haremos una exploración completa del alcance de la reacción. Variando la estructura de los reactivos para así lograr una metodología óptima para la síntesis de uno de los heterociclos más importantes en la naturaleza.

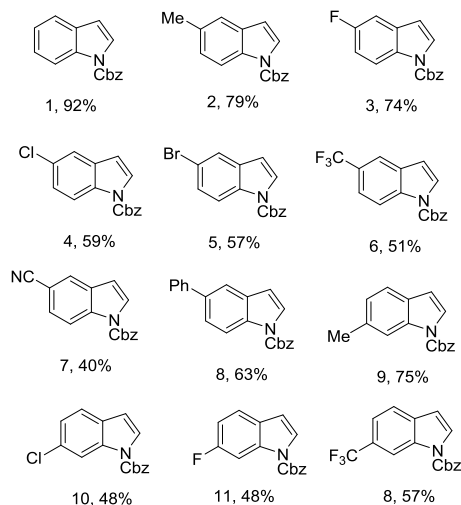
4) SÍNTESIS DE INDOLES DE KILIAN MUNIZ

En 2014 Kilian Muniz investigó un nuevo método libre de metales para la preparación rápida y productiva de indoles con el uso de compuestos estéricamente congestionados y yodo hipervalente (III), la familia de los reactivos Koser. La preparación de indoles se llevó a cabo utilizando la reacción de vinilanilinas N-protegidos, con PhIO en presencia de ácido sulfónico de 2,4,5-tris-isopropilbenceno. La

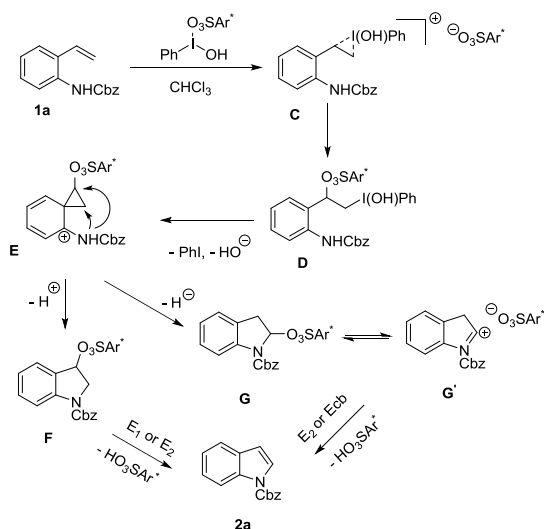
combinación de estos reactivos proporciona los rendimientos más altos y tiempos de reacción más cortos. La reacción se desarrolló la exploración del potencial de diferentes compuestos de yodo hipervalente para promover la ciclación intramolecular de diversas vinilanilinas.



R= H, Me, OMe, F, Cl, Br, CF₃, Ph, CN



La síntesis de indol libre de metales tiene propuesto el siguiente mecanismo de reacción.



La reacción es iniciada a través de una interacción entre el reactivo de Koser modificado y el alqueno del grupo 1^a, llevando a un aducto C alqueno-yodo(III) y luego al intermedio 1,2-yodooxygenado D. Dicha secuencia es conocida de la desoxigenación del estireno con Reactivos de Koser relacionados. Los dichos productos de la oxidación del estireno pueden ser estabilizados por el grupo fenilo vecino, a través de la formación de un ion ciclopropil-fenonio. Tales intermedios tienen una amplia precedencia. En el siguiente caso, el ión E se estabiliza a través del grupo amino. La subsecuente apertura del anillo espirociclopililo, puede ser factible en dos posiciones: atacar en el metileno resultará en la formación de la indolina 3-

oxigenada F, la cual se aromatizará rápidamente formando el indol como producto. De manera alterna, la apertura de anillo en el carbono oxigenado generará la indolina 2-oxigenada G o el correspondiente derivado iminio G'. Nuevamente, la eliminación del ácido arilsulfónico genera el indol final. El mecanismo explica la pelea por el deuterio observada como el resultado de las dos rutas en el paso E.

La relación observada 1.5:1 de los experimentos marcados con deuterio sugieren preferencia por la ruta a través de F, lo cual es debido a efectos estéricos.

5) CONCLUSION

En esta pequeña revisión podemos darnos cuenta de que existen un numero de síntesis del indol desde hace más de cien años y en la actualidad se siguen desarrollando metodologías cada vez más sofisticadas para dicho núcleo, marcando así, la importancia del heterociclo.



6) REFERENCIAS

- Batcho, A. D.; Leimgruber, W. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 214–220.
- Bischler, A. *Ber.* **1892**, *25*, 2860.
b) Bischler, A.; *Ber.* **1893**, *26*, 1336.
- Cossy, J.; Anxionnat, B.; Gómez-Pardo, D.; Ricci, G.; Rossen, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3876-3879.
- Feng, Y.; Cheng, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 958-961.
- Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber.* **1883**, *16*, 2241-2245. b) Fischer, E., Hess, O. *Ber.* **1884**, *17*.
- Fra. L.; Milian, A., Souto, J. A.; Muniz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7349-7353.
- Gassman, P. G.; Van Bergen, T. J.; Gilbert, D. P.; Cue, Jr., B. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5495-5508.
- Katritzky A. R., Rees, C. W., Eds. Pergamon Oxford, U.K., **1984**, *4*, 313.
- Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690. b) Larock, R. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 111-124.
- Lv, X.; Wang, X.; Gao, J.; Shao, Y.; Zhu, J.; Mao, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9000-9008.
- Madelung, W. *Ber.* **1912**, *45*, 1128-1134.
- Nenitzescu, C.D.; *Bull. Soc. Chim. Romania*, **1929**, *11*, 37–43.
- Newhouse, T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247-7249.
- Newhouse, T.; Lewis, C. A.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6360-6361.
- Ritcher, J. M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15394-15395.
- Yanada, R.; Okamoto, N.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7615-7625.