

AMPLIACIÓN DE QUÍMICA ORGÁNICA AVANZADA. QUÍMICA DE HETEROCICLOS

Capítulo 3. Biciclos condensados de compuestos heterocíclicos aromáticos de cinco eslabones.

Bibliografía

Heterocyclic Chemistry. M. Sainsbury. The Royal Society of Chemistry, 2001. ISBN 0-85404-652-6.

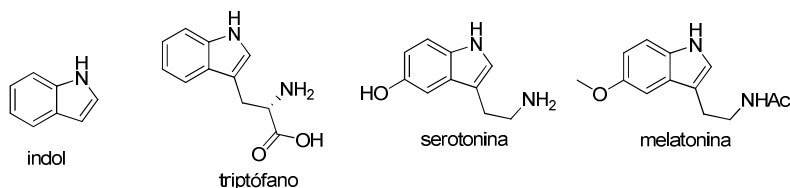
Heterocyclic Chemistry. J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith. Stanley Thornes, 1972. ISBN 0-7487-4069-4

Contenido

Indol: Propiedades. Reactividad química: S_EAr , S_NAr . Reacciones de metalación. Derivados importantes de pirrol. Síntesis de pirrol. Otros heterociclos: benzo[b]furanos y benzo[b]tiofenos. Isoindol.

3.1. Indol: propiedades.

El indol, benzoindol o benzo[b]pirrol, es la estructura base para un gran número de alcaloides y compuestos químicos con interés terapéutico. El triptófano, un aminoácido proteico¹, tiene estructura de indol y es esencial para promover la liberación del neurotransmisor serotonina, involucrado en la regulación del sueño y el placer. Tanto la serotonina como la melatonina mantienen la estructura de indol.

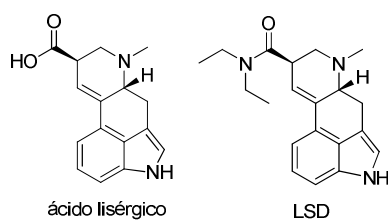


La estructura del ácido lisérgico también contiene indol. Este ácido se obtiene a partir de los alcaloides presente en el cornezuelo o ergot (*Claviceps purpurea*)² y es precursor de la droga LSD. Fue sintetizado por primera vez por el químico suizo Albert Hofmann en 1938 en los laboratorios Sandoz de Basilea (Suiza), durante un programa de investigación dirigido a encontrar posibles usos medicinales de los alcaloides del grupo ergolina, presentes en el

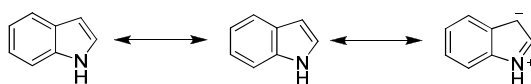
¹ Aminoácidos que forman las proteínas de los seres vivos.

² Hongo parasitario de hierbas y cereales, sus alcaloides son tóxicos y tienen un amplio espectro de acción en el cuerpo, incluidos efectos vasoconstrictores a nivel circulatorio o de neurotransmisión. Provocan la enfermedad conocida como ergotismo o fuego del infierno.

cornezuelo del centeno. Posteriormente se extendió su uso como droga por lo que fue prohibido en los años 60 del siglo XX.

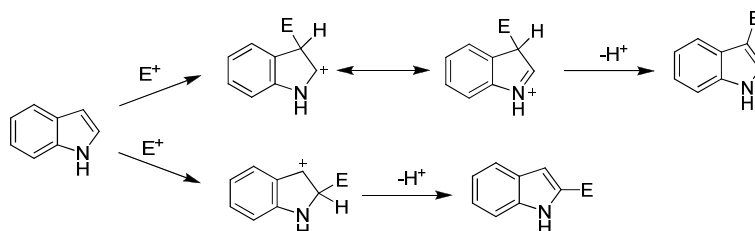


La definición de aromaticidad desarrollado por Hückel solo se aplica a sistemas monocíclicos, pero indol, considerado como la fusión de dos ciclos pirrol y benceno, se considera aromático también. No obstante la fusión modifica las propiedades de ambos componentes del sistema bicíclico. Las estructuras canónicas muestran una densidad electrónica entre el nitrógeno y C-3 implicando carácter de enamina. La deslocalización de la carga en el anillo implica una desestabilización de la forma resonante.

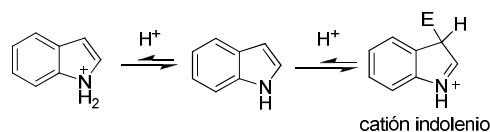


3.2. Reactividad química: S_EAr , S_NAr .

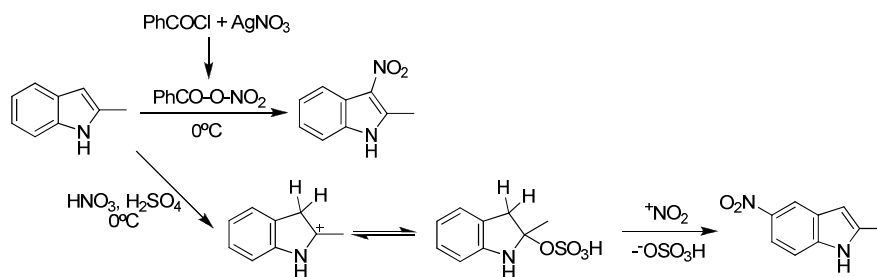
La sustitución electrófila, a diferencia de pirrol, se da preferentemente en la posición C-3 debido al carácter de enamina. La posición C-2 no permite la resonancia con el par electrónico del nitrógeno y la deslocalización de la carga positiva en complejo- σ interrumpe la aromaticidad del benceno.



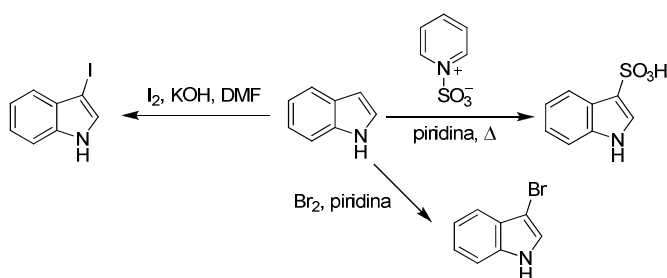
En el caso de protón, el equilibrio está desplazado hacia la adición se da también en la posición C-3 más que a N-1.



Nitración. La reacción directa de nitración da a lugar a la introducción del grupo nitro en el anillo bencénico, en posición C-5. La protonación inicial seguida de ataque nucleófilo del anión bisulfato provoca la eliminación del sistema π -excedente y posterior nitración del anillo bencénico en posición para al grupo activante. La nitración en el pirrol puede conseguirse en condiciones no ácidas con el reactivo nitrante, nitrato de benzoilo.

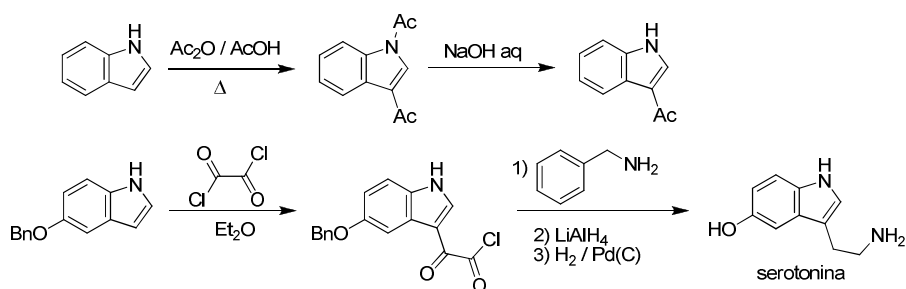


Sulfonación. La sulfonación de indol sólo se da en posición C-3 y se consigue utilizando el complejo piridina-trióxido de azufre en piridina como disolvente.

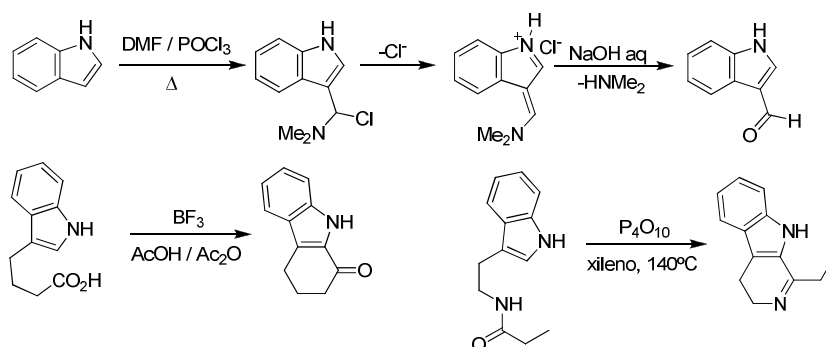


Halogenación. Los derivados halogenados en C-3 o C-2 son inestables. La reacción con indoles sustituidos en C-3 se dan a través de la adición inicial del halógeno sobre C-3 seguida de transposiciones a posiciones vecinas. La yodación se consigue mediante la formación de I⁺ mediante el uso de yodo en presencia de KOH en DMF.

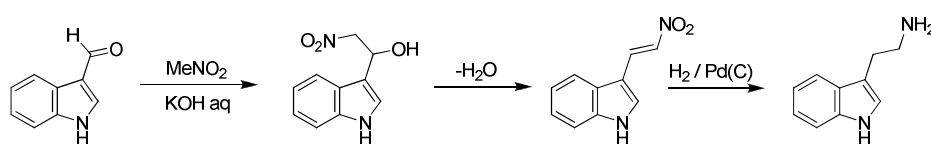
Acilación. La acilación con anhídrido acético se da a elevada temperatura (140°C) dando a lugar a la formación de 1,3-diacetilindol que tras hidrólisis básica proporciona 3-acetilindol. Particularmente eficaz es la reacción con cloruro de oxarilo cuyo producto es intermedio en una síntesis de serotonina.



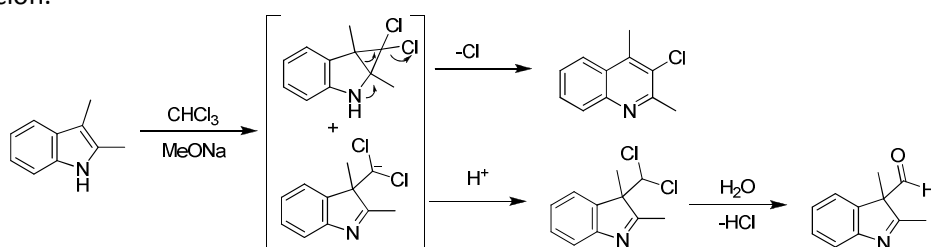
La reacción de Vismeyer es la ruta más eficiente para obtener 3-formilindoles y otros 3-acilindoles usando amidas in lugar de DMF. La reacción intramolecular permite la formación de ciclos condensados.



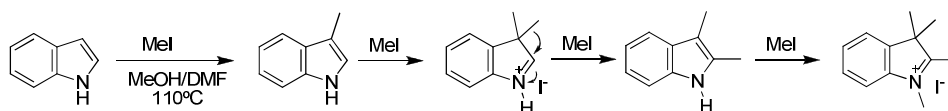
A partir de 3-formilindol se puede sintetizar derivados de triptamina que forman una familia de compuestos con actividad como neurotransmisor.



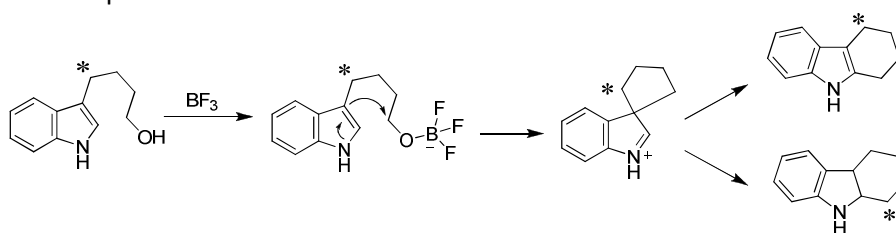
Una reacción interesante es la reacción con carbenos. En esta reacción se da la formación de cetonas al mismo tiempo que se produce derivados de quinolinas dependiendo del intermedio de reacción.



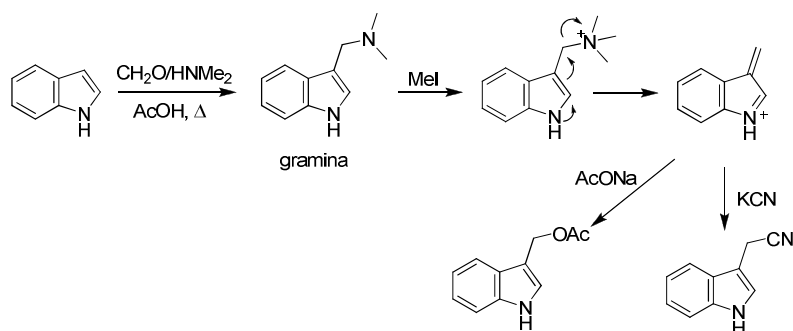
Alquilación. El indol no reacciona con haluros de alquilo a temperatura ambiente. 3-metilindol puede obtenerse con MeI a 80°C en DMF. Por encima de esa temperatura se observa polimetilaciones para formar 1,2,3-trimetil-3H-indol, observándose reacciones de transposición desde C-3.



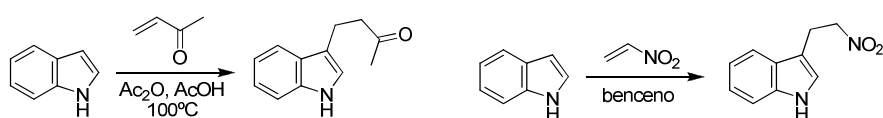
La transposición ha sido comprobada mediante marcaje isotópico obteniéndose mezcla equimolecular de productos finales.



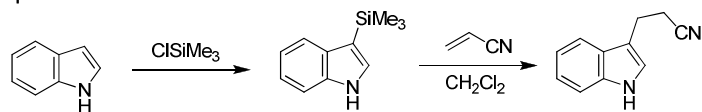
La reacción de Mannich³ se da a baja temperatura y en condiciones neutras se produce la alquilación en el nitrógeno. A mayores temperaturas en agua o ácido acético se obtiene el producto de sustitución en C-3. El producto formado, *N,N*-3-(dimetilamino)metilindol (gramina), puede ser metilado y desplazado el grupo amonio por nucleófilos.



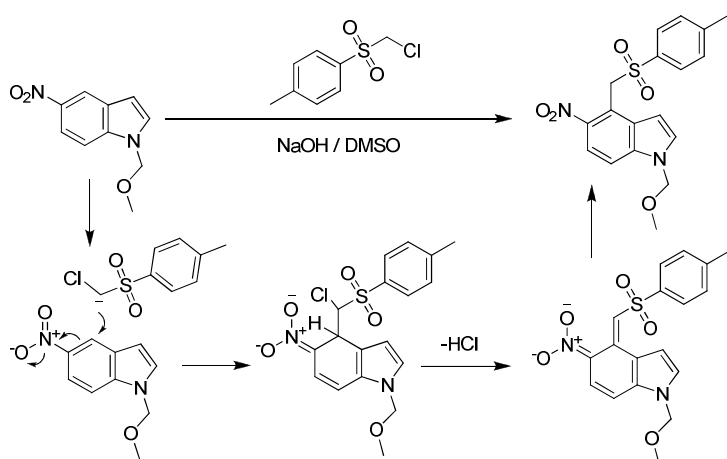
La reacción con α,β -insaturados da a lugar, en condiciones catalíticas de ácidos, a la alquilación en C-3, excepto para nitroeteno que es suficientemente electrófilo para no necesitar catálisis.



Los derivados silylados dan preferentemente la reacción de ipsosustitución y son una alternativa a las alquilaciones sin necesidad de utilizar medio ácido.



El indol como pirrol o furano experimenta pocos procesos de sustitución nucleófila. La reacción se favorece en aquellos ciclos con sustituyentes nitro en el benceno y cuando el protón unido al nitrógeno se ha sustituido. Esta reacción se denomina sustitución nucleófila vicaria (VNS).

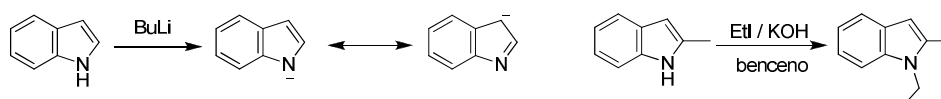


³ El intermedio electrófilo puede ser sintetizado por separado como un sólido cristalino conocido como la sal de Eschenmoser ($\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{I}^-$).

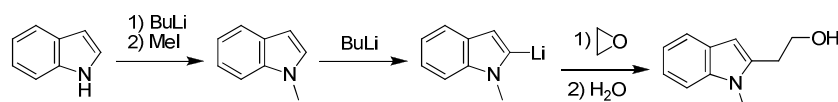
Para que se dé la reacción es necesario que en el reactivo nucleófilo haya un grupo saliente (cloruro en el ejemplo) para dar eliminación en posición β al grupo nitro y facilitar la rearomatización del anillo.

3.3. Reacciones de metalación.

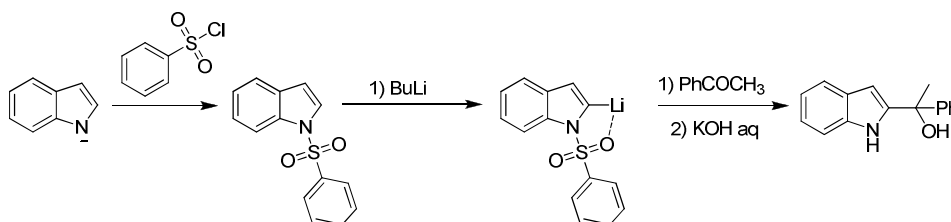
El indol presenta un hidrógeno unido a nitrógeno que puede ser abstraído mediante el uso de bases fuertes (BuLi). El anión indolilo formado tiene dos formas resonantes con carga negativa en N-1 y C-3. De estas dos posiciones el primero tiene mayor carácter nucleófilo pero existen gran dependencia de la naturaleza del ión metálico y el disolvente. En disolventes no polares y el uso de magnesianos como base se favorece la reactividad de C-3. Los derivados iónicos de sodio y potasio tienden a reaccionar por el nitrógeno.



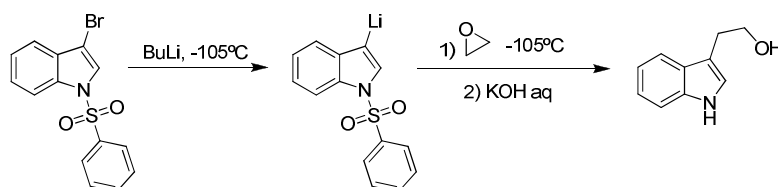
La reacción de *N*-alquilación puede llevarse a cabo utilizando métodos de transferencia de fase utilizando un catalizador de transferencia de fase entre una fase orgánica y otra acuosa. Con indoles *N*-sustituidos la metalación se da en C-2.



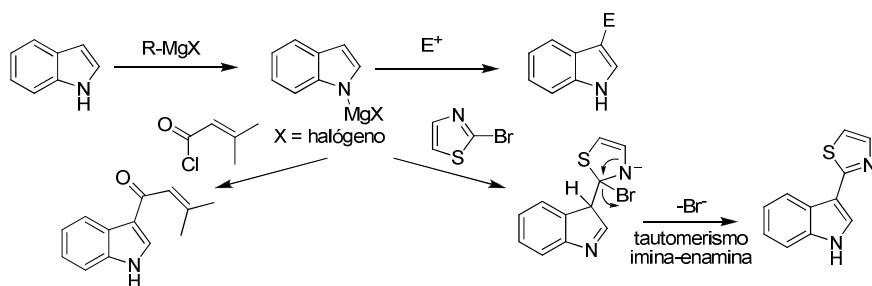
La reactividad del indol permite proteger N-1 y posterior reacción en el anillo. El compuesto *N*-sulfonato estabiliza el intermedio litiado mediante quelación intramolecular. La reacción de desprotección es una hidrólisis (normalmente en medio básico) de la amida formada facilitada porque el nitrógeno forma parte del ciclo π -excedente.



Los 3-litioindoles pueden prepararse mediante reacción de intercambio a partir de los 3-bromoindoles a baja temperatura para evitar reacciones de isomerización a los 2-litioindoles más estables térmicamente.

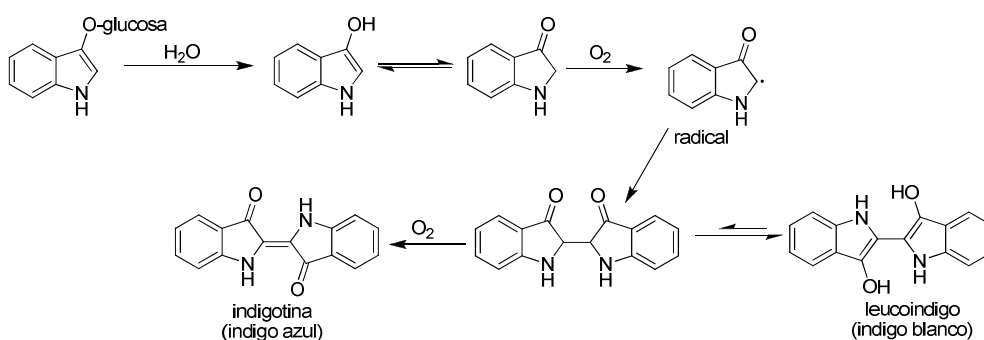


Los derivados de Grignard de indol no son tan iónicos como en el caso de litio, por tanto son nucleófilos más blandos, aumentando la regioselectividad en C-3.



3.4. Derivados importantes de indol.

Un derivado importante de indol es el escatol (3-metilindol),⁴ que es, junto a la androstenona, responsable del olor sexual de los cerdos no castrados destinados a consumo humano y causante del gusto desagradable de la carne del animal. Muchos indoles son activos biológicamente como triptamina precursor de las hormonas serotonina y melatonina. Pero el derivado más importante desde un punto de vista industrial es la indigotina, componente principal del colorante índigo tradicionalmente usado en el tintado de ropa. La indigotina puede obtenerse a partir de indicano (3-glucosilindol) de origen vegetal a partir de reacciones de hidrólisis y posterior oxidaciones.

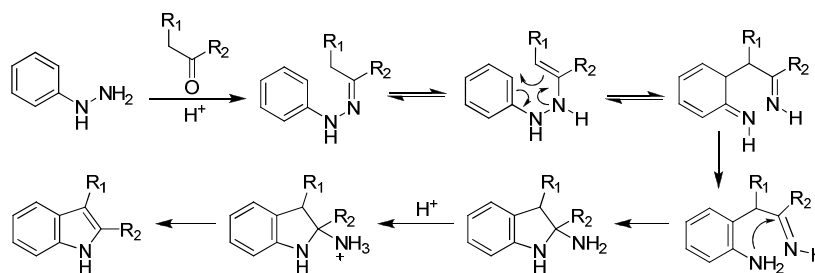


El derivado 6,6'-dibromoindigo (púrpura de Tiro, púrpura real o imperial) de un intenso color púrpura se utilizaba en las capas de los emperadores romanos. Se obtenida de la mucosidad del molusco del mediterráneo *Murex Brandaris*.

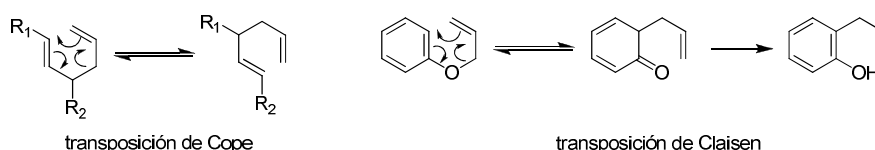
3.5. Síntesis de indoles.

La reacción de síntesis de indoles más conocida es la **reacción de indolización de Fischer** (1883). La reacción consiste en la adición de fenilhidrazina a un aldehído o cetona con grupo metileno en posición α en medio ácido, seguida de formación de ciclo mediante una ciclación [3,3]-sigmatrópica y salida de una molécula de NH_4^+ .

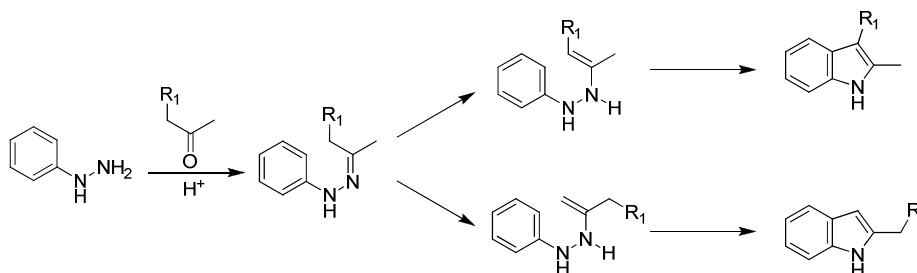
⁴ El escatol se encuentra en el alquitrán de hulla y en las heces de mamíferos al ser producto del metabolismo del aminoácido triptófano por microorganismos en el tracto digestivo. También se encuentra en baja concentraciones en flores y aceites esenciales, incluido los de las flores de naranja, jazmín por lo que se emplea como fragancia y fijadores en muchos perfumes.



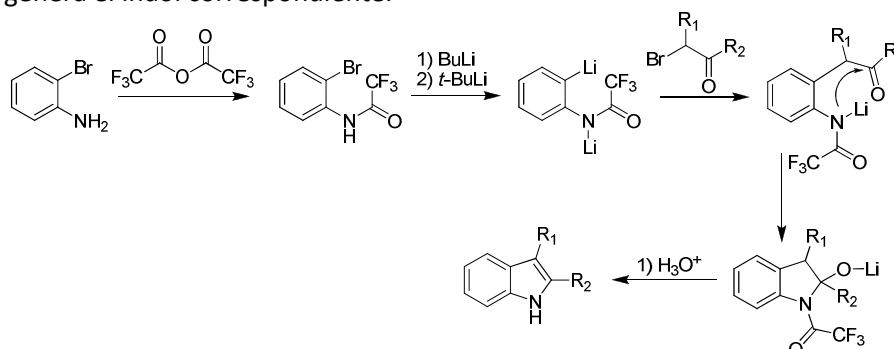
La reacción [3,3]-sigmatrópica es una reacción pericíclica, movimiento electrónico de electrones π en un estado de transición cíclico que forma enlaces σ y π . La transposición de Cope y la de Claisen son ejemplos de esta reacción.



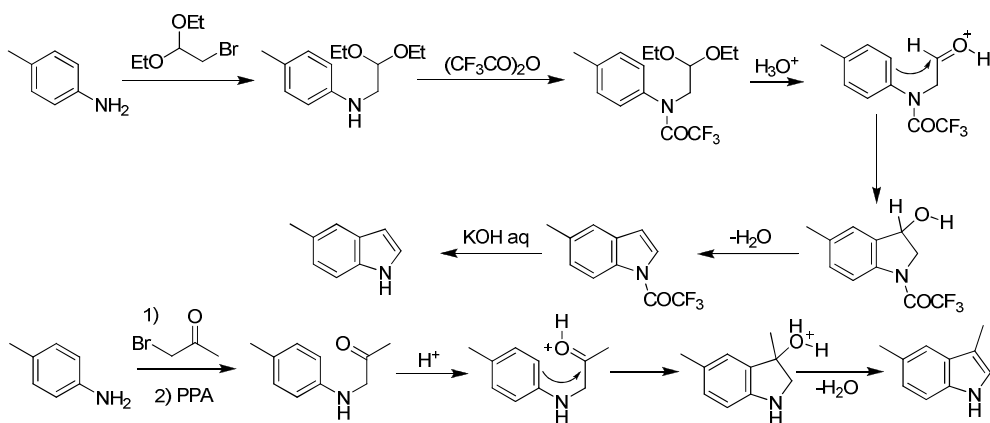
La reacción de Fischer está controlada por las posibles formas enólicas de la cetona de partida. Si hay varias posiciones con hidrógenos en posición α , se pueden obtener mezcla de indoles. Si la hidracina no es simétrica la sustitución dará también mezcla de productos.



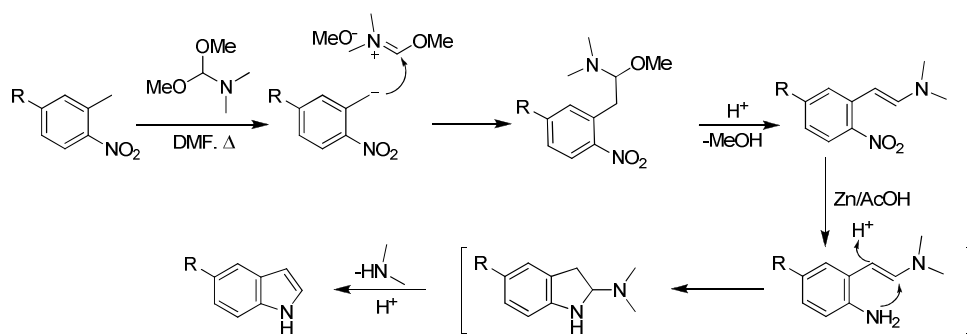
La **síntesis de Wender** de indoles (1981) parte de un derivado de anilina activado que tras reacción con BuLi y *t*-BuLi, reacciona con un derivado α -bromo cetona. Esta síntesis permite controlar los sustituyentes en las posiciones C-2 y C-3 del indol. El primer equivalente de BuLi permite la desprotonación de la amida y la segunda adición de *t*-BuLi permite el intercambio de halógeno, proceso que favorece el proceso de ciclación. La etapa final de hidrólisis genera el indol correspondiente.



Otro método para obtener indoles es la **síntesis de Bischler** (1892) a partir de anilina y α -bromo cetonas en medio ácido. Para sintetizar indoles no sustituidos en posiciones C-2 y C-3, debe partirse del dietilacetal del bromoacetaldehído.

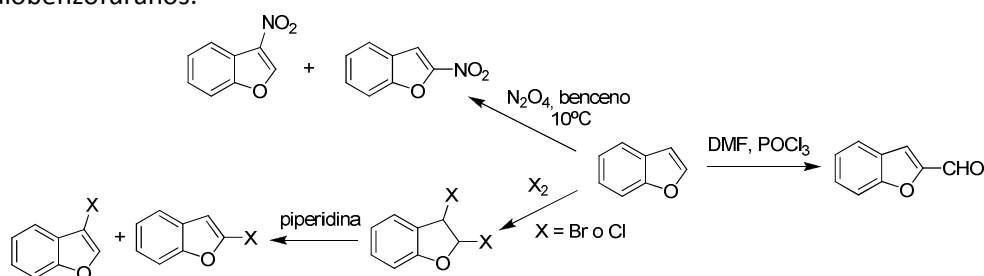


La **síntesis de Leimgruber-Batcho** (1985) también permite la síntesis de indoles no sustituidos en C-2 y C-3. Parte de la reacción de 2-nitrotolueno con dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida en DMF y calentando. La reducción del producto obtenido con Zn en AcOH forma la correspondiente anilina intermedia que evoluciona hasta formar el indol.



3.6. Otros heterociclos: benzo[b]furanos y benzo[b]tiofenos. Isoindol.

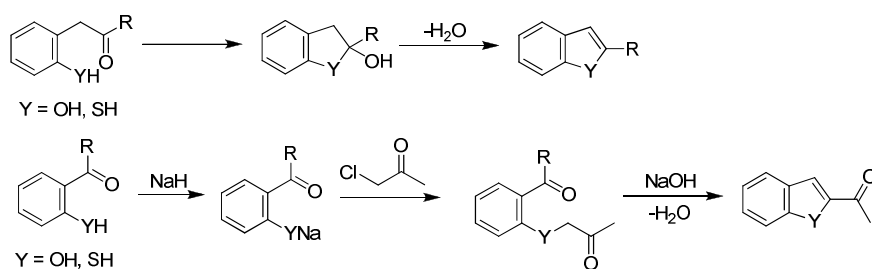
Estos compuestos son menos comunes que indol. En el caso de benzofurano, el grado de aromaticidad es menor que en el indol por lo que sufre procesos de reducción y oxidación con facilidad. La S_EAr se da con preferencia en C-2 lo que indica la escasa estabilización del intermedio por parte del heteroátomo. La adición de cloro y bromo proporcionan productos de halogenación en C-2 y C-3. El posterior tratamiento con base da lugar a la formación de 2 y 3-halobenzofuranos.



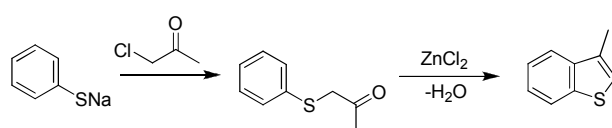
En el caso de benzotiofeno, el heterociclo es más resistente a la apertura de ciclo. La oxidación con H_2O_2 en AcOH a $95^\circ C$ permite obtener 1,1-dióxidos. Por otro lado la reducción con Na en EtOH o trietilsilano en TFA forma el 2,3-dihidrobzotiofeno. La reacción de S_EAr da productos de sustitución en C-3 junto con pequeñas cantidades del producto de reacción en C-2.

La ruta general para la síntesis de benzofuranos y benzotiofenos requiere de la ciclohídratación de 2-hidroxi o 2-sulfanilbencil cetonas o aldehídos. Así 2-acetilbenzofurano

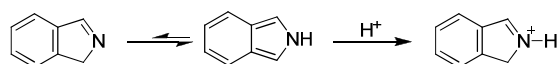
puede obtenerse por reacción con la sal sódica de 2-formilfenolato con cloropropanona. Una reacción similar permite obtener 2-acetilbenzotiofeno a partir de 2-formilbencenotiolato.



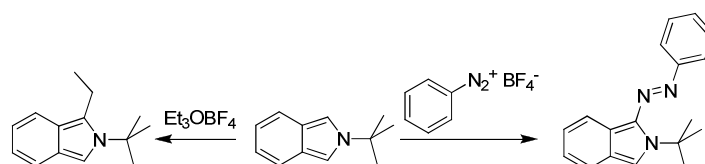
3-Metiltiofeno puede prepararse de forma eficiente a partir de bencenotiolato con bromopropanona y ciclación con un catalizador de Lewis como $ZnCl_2$.



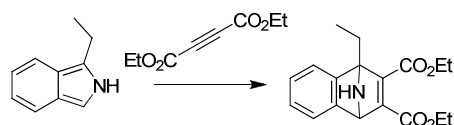
El isoindol (benzo[c]pirriol) es mucho menos estable que su isómero indol debido a su menor carácter aromático como muestra su estructura no completamente benzenoide. La baja estabilidad hace que presenta alta tendencia a adicionar reactivos que promueva la formación de la estructura de benceno.



La sustitución en N-2 aumenta la estabilidad del heterociclo y se da la reacción con electrófilos en posición C-1 o C-3 (equivalentes si el isoindol es simétrico).

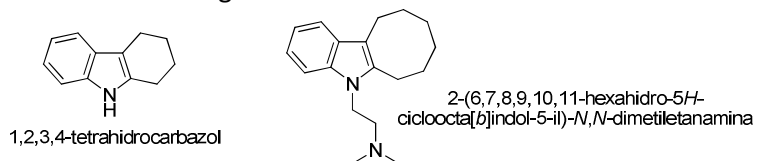


El isoindol tiene una gran tendencia a dar reacciones de cicloadición con dienófilos a través de las posiciones C-1 y C-3.



Problemas

- 1.- Proponer una síntesis del aminoácido triptófano (mezcla racémica) a partir de indol.
- 2.- El ácido 3-indolcarboxílico descarboxila con facilidad en medio ácido. Proponer un mecanismo que explique este hecho experimental. Según esto, es de esperar que el compuesto ácido 2-(indol-2-il)acético sea estable en medio ácido.
- 3.- ¿Cuál será el resultado de la reacción de fenilhidracina con 1-(feniltio)propan-2-ona?
- 4.- Proponer una síntesis de los siguientes indoles:



- 5.- Sugerir una estructura para el producto tetracíclico $C_{18}H_{19}ON$, formado al tratar 3-metilindol con cloruro de 2-hidroxi-3,5-dimetilbencilo en DMF a una temperatura superior a $100^{\circ}C$.
- 6.- Llevar a cabo las siguientes transformaciones:

