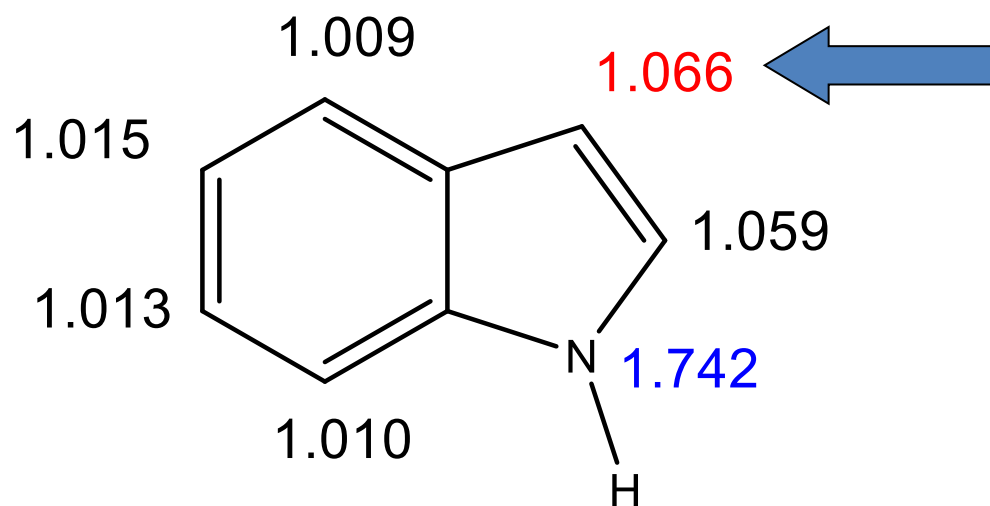


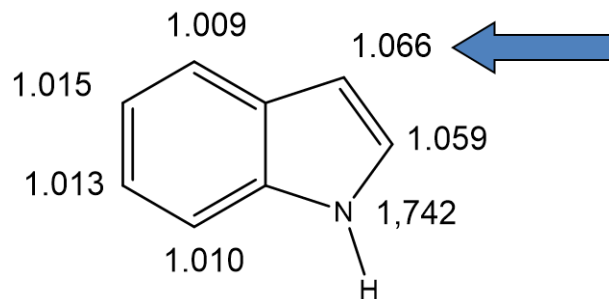
INDOL REACCIONES



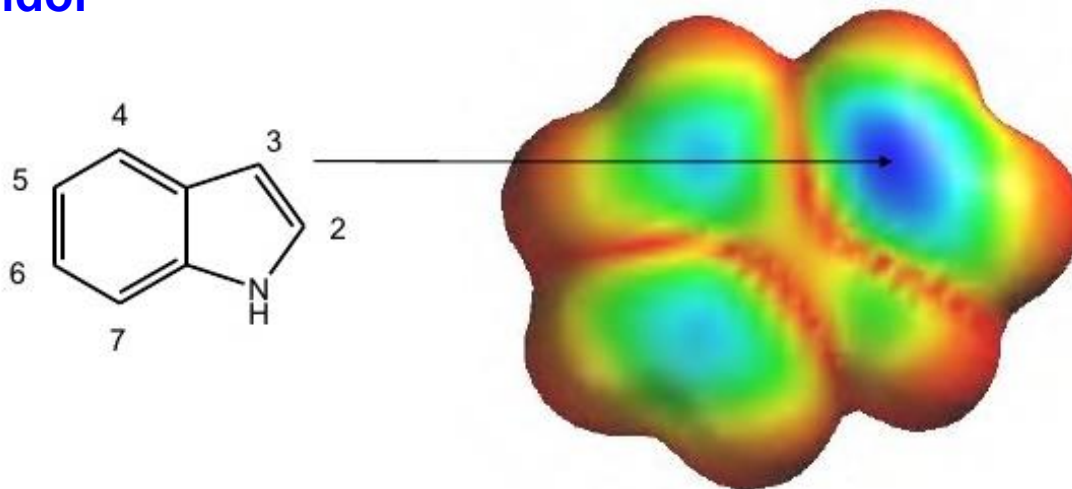
Densidades electrónicas por LCAO-MO con parámetros auxiliares inductivos



Densidades electrónicas por LCAO-MO con parámetros auxiliares inductivos



Las reacciones de SEAr del indol se llevan a cabo en la posición 3 del indol

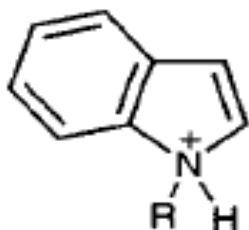


El mapa de los HOMO revela que la posición 3 es el sitio más probable para que se lleve el ataque electrofílico

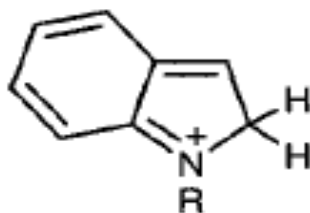


BASICIDAD

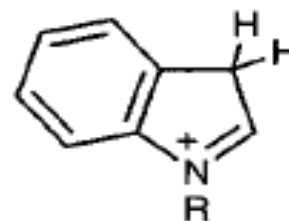
A diferencia de las aminas, el indol no es un compuesto básico. Es una situación completamente análoga a la del pirrol. Se requieren de ácidos muy fuertes como el HCl para protonar al indol. La forma protonada tiene un valor de pK_a of -3.6. Bajo condiciones ácidas la sensibilidad de muchos compuestos derivados del indol (e.g. las triptaminas) se forman debido a esta protonación



**CATIÓN 1H-INDOLIO
(SE FORMA RÁPIDO Y
ES MUY ÁCIDO)**

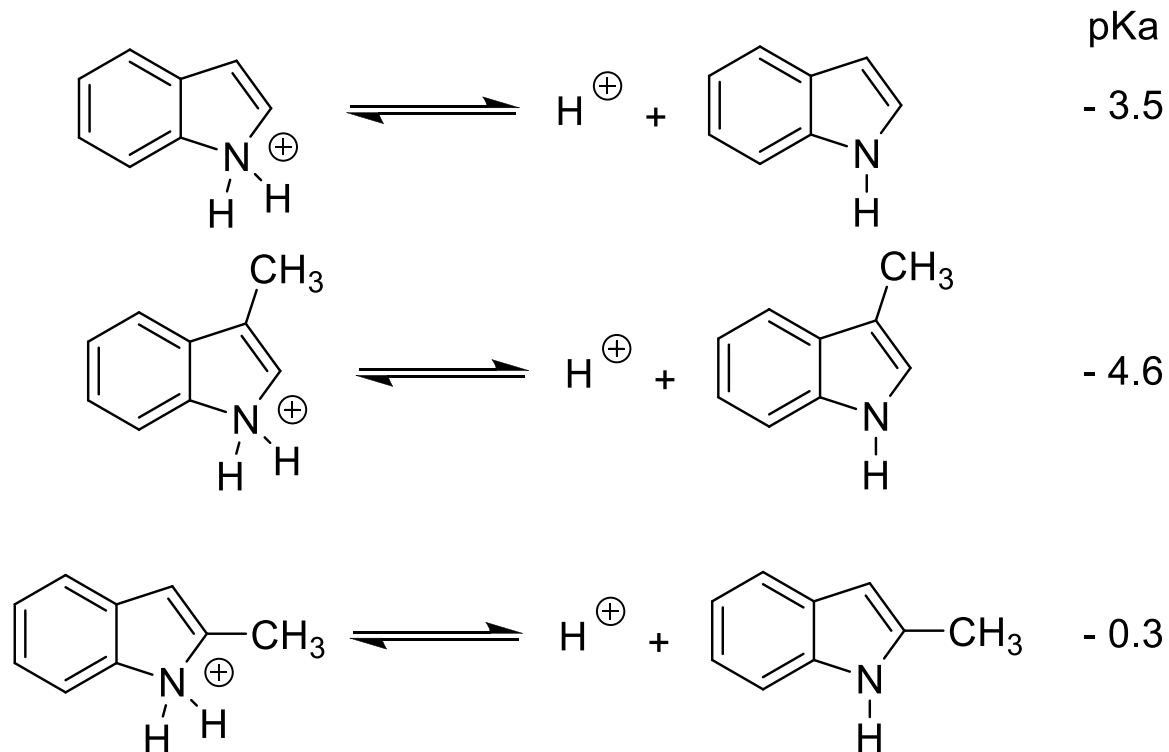


**CATIÓN 2H-INDOLIO
(NO ES ESTABLE)**



**CATIÓN 3H-INDOLIO
(MUY ESTABLE)**

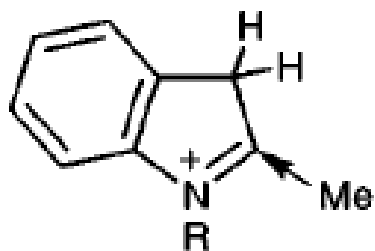
Los indoles al igual que el pirrol, son bases muy débiles, con valores típicos de pKa de



Esto significa que en ácido sulfúrico 6 M, dos moléculas del indol se encuentran completamente protonadas por cada una que se encuentra sin protonar, mientras que en el caso del 2-metilindol éste se encuentra completamente protonado bajo las mismas condiciones.

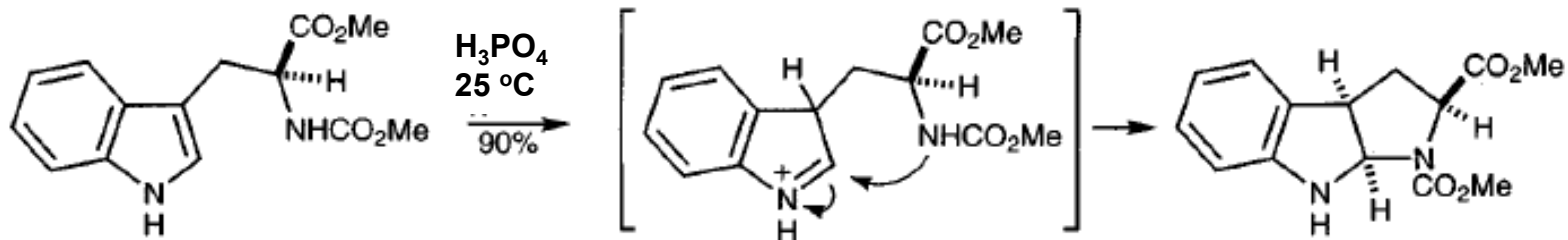
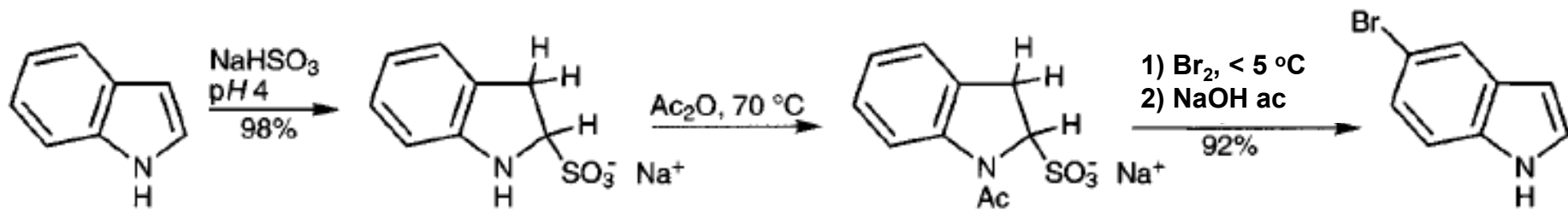


Por análisis por RMN y UV, solo el catión protonado en C-3 (el catión indolio-3-il) es el que se puede detectar.



**UN METILO EN LA POSICIÓN 2
ESTABILIZA AL CATIÓN**



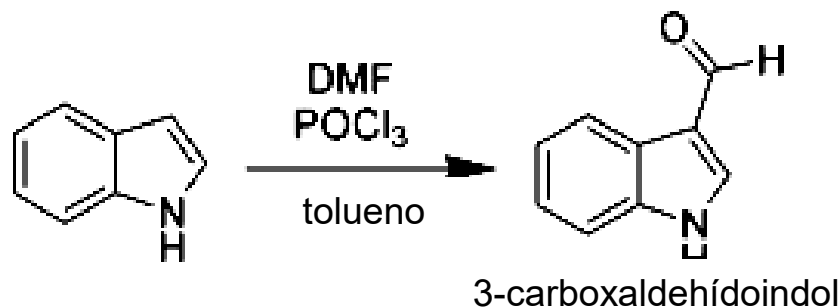


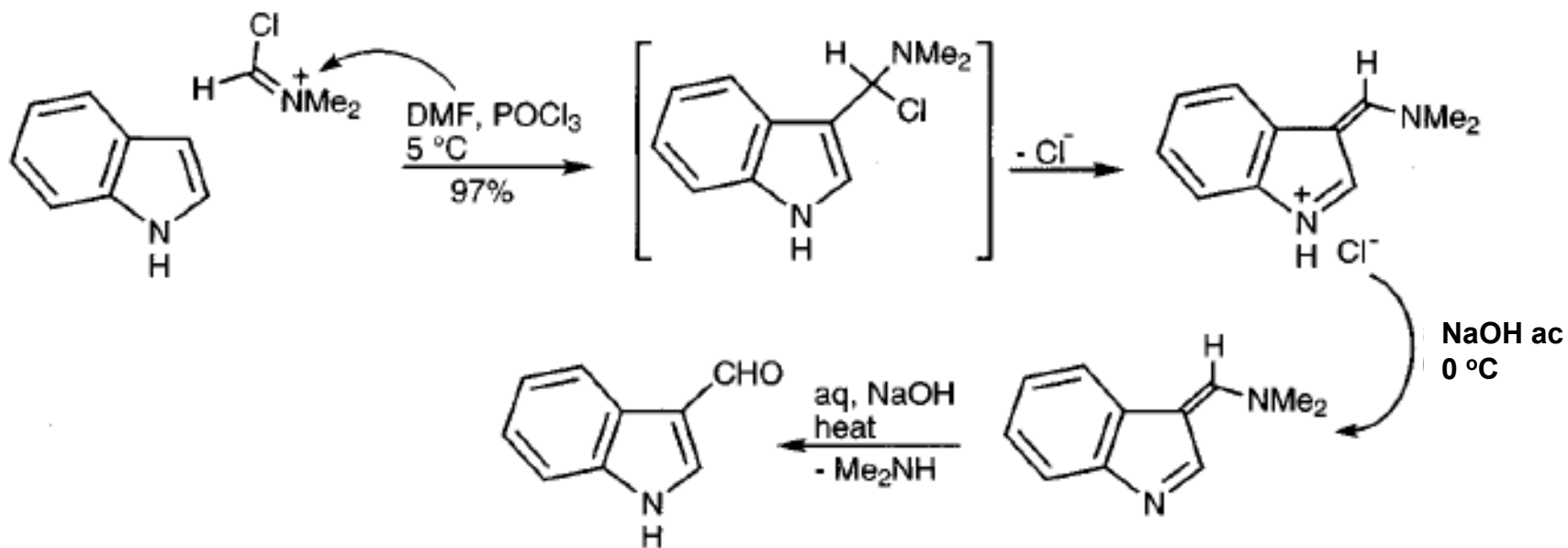
SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

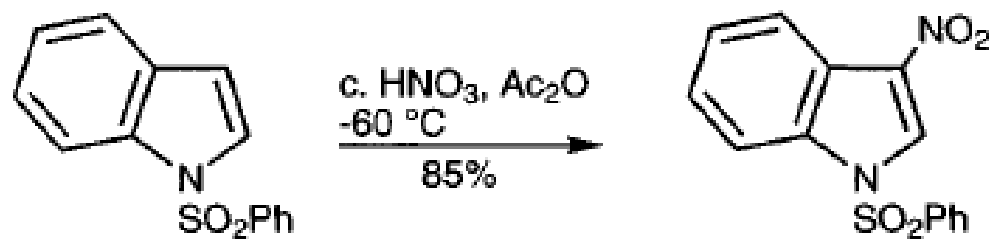
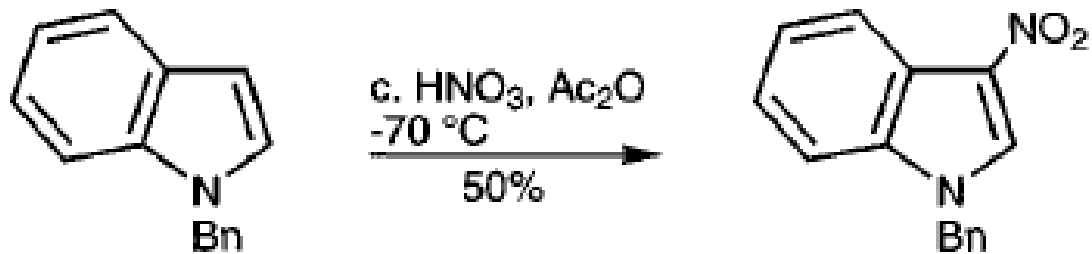
En las reacciones de sustitución electrofílica aromática (SEA) la posición más reactiva es la C-3, la cual es 10^{13} veces más reactiva que el benceno.

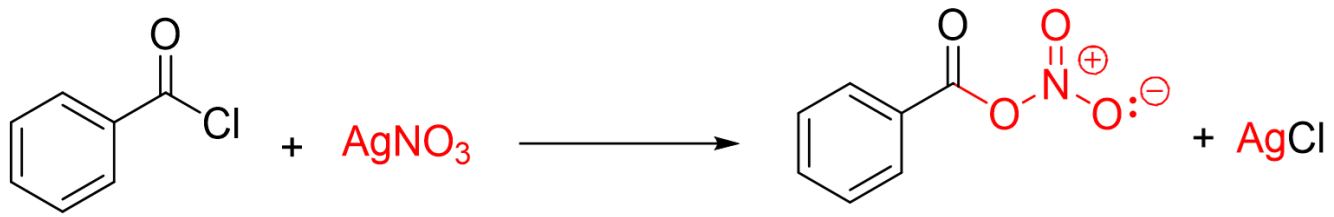
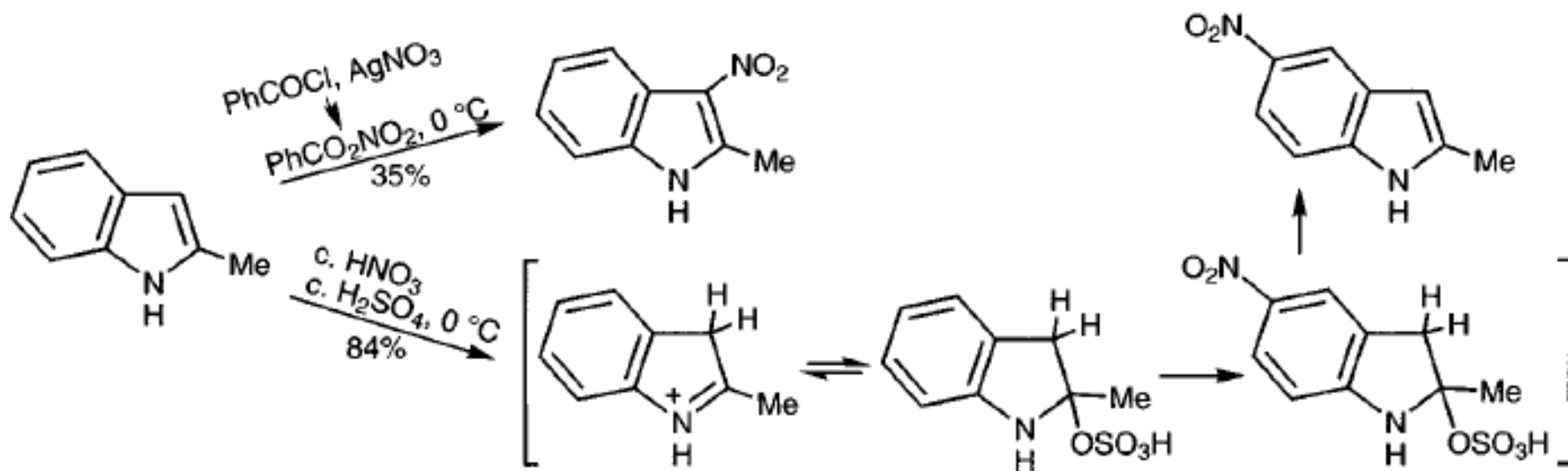


Por ejemplo, la reacción de formilación (acilación) de Vilsmeier-Haack se llevará a cabo a temperatura ambiente en la posición C-3 del indol. Debido a que la posición que corresponde al anillo heterociclo en el indol (la parte del pirrol), una vez que haya ocurrido las SEAr en las posiciones 1, 2 y 3, podrá haber reacción en la parte del carbociclo (anillo bencénico)





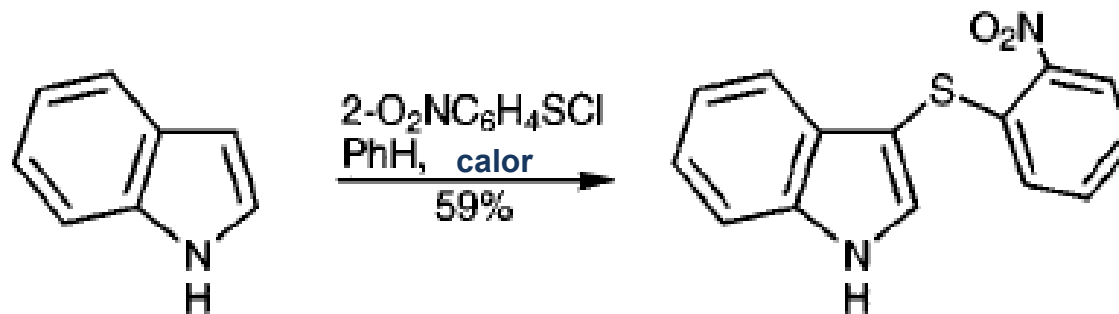
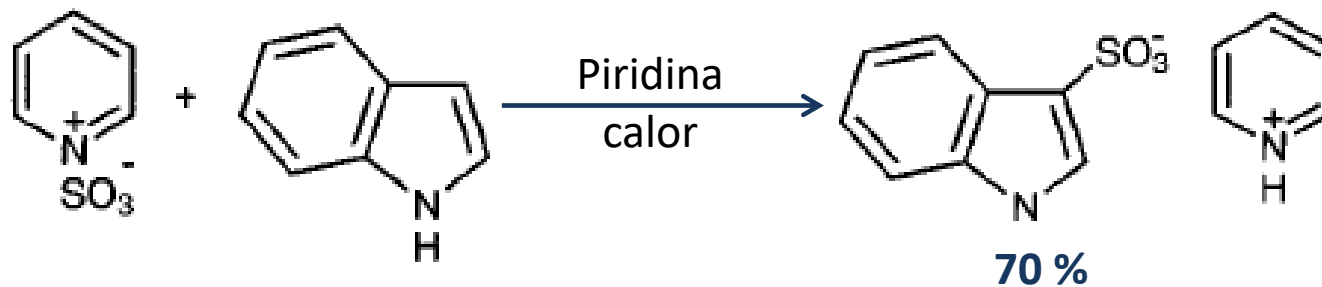


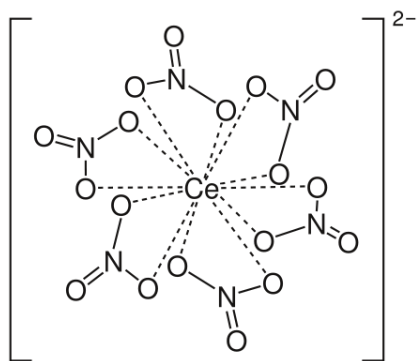
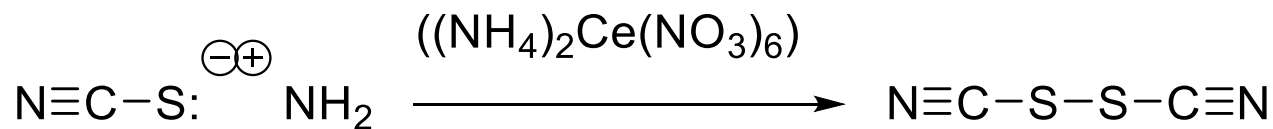
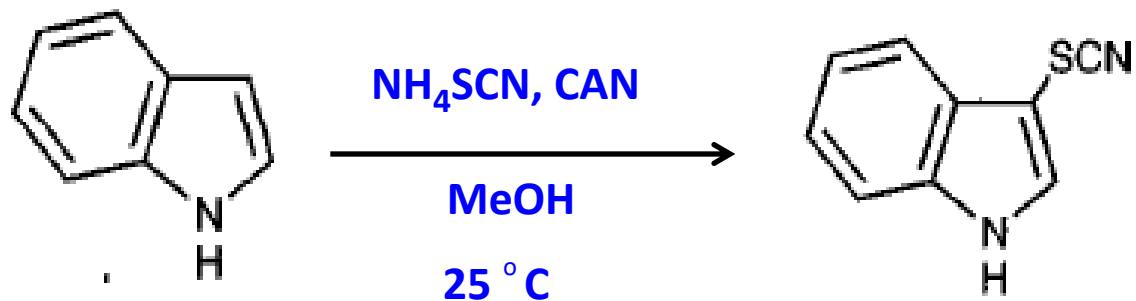


BENZOATO DE NITRONIO



SULFONACIÓN



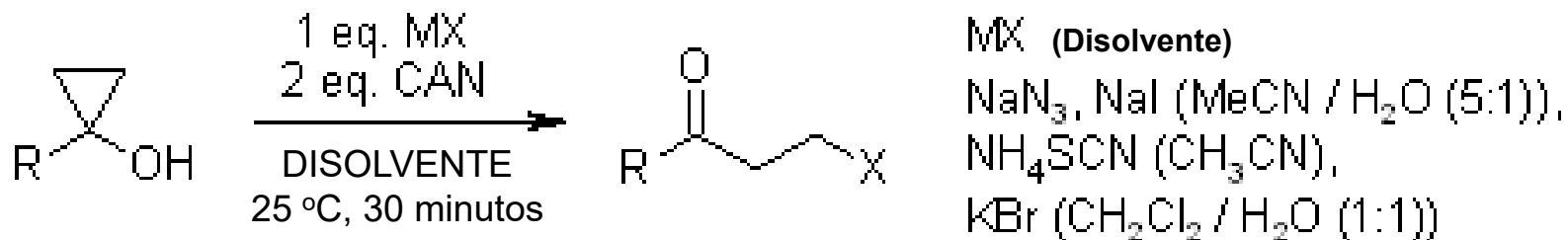


CAN Ceric Ammonium Nitrate
 $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$



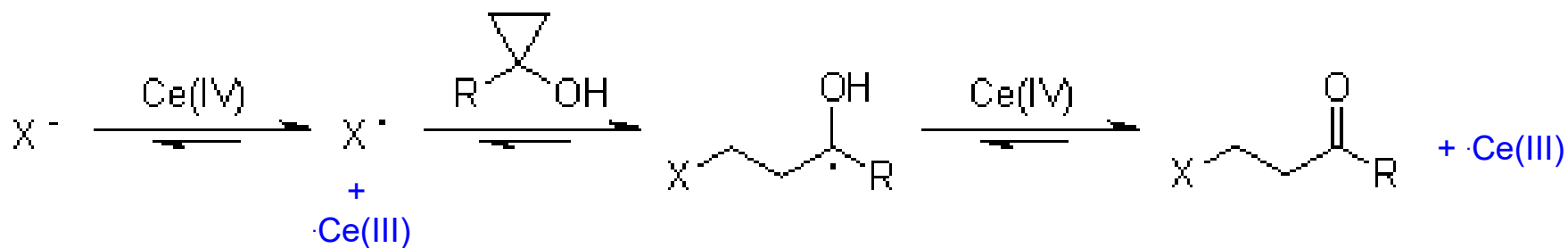
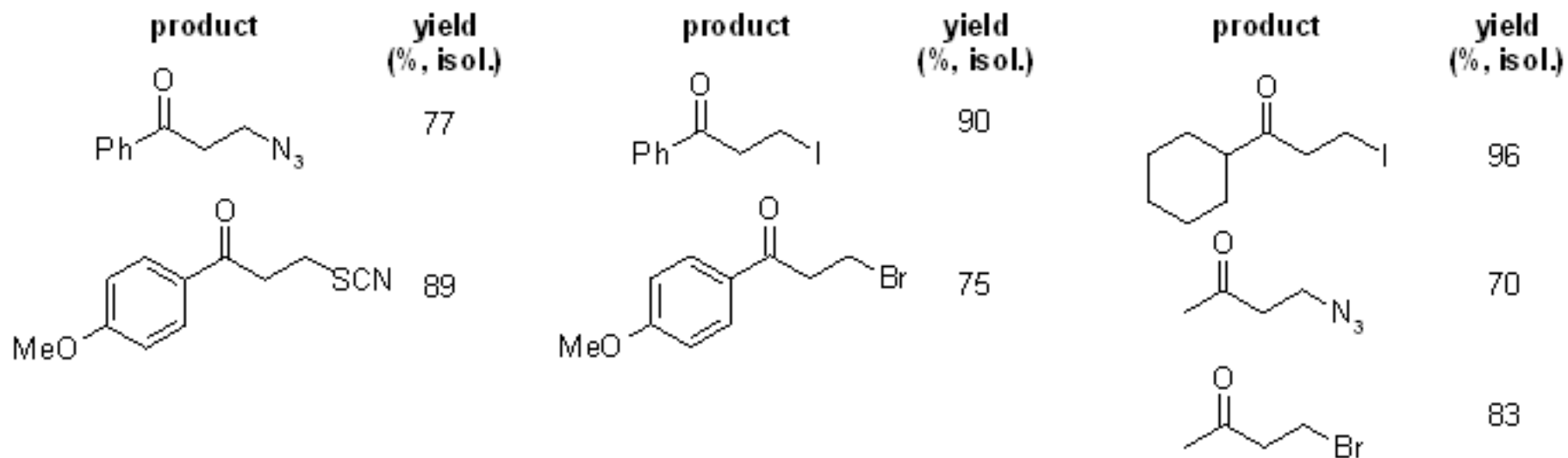
An Efficient and General Approach to β -Functionalized Ketones

J. Jiao, L. X. Nguyen, D. R. Patterson, R. A. Flowers II, *Org. Lett.*, 2007, 9, 1323-1326.

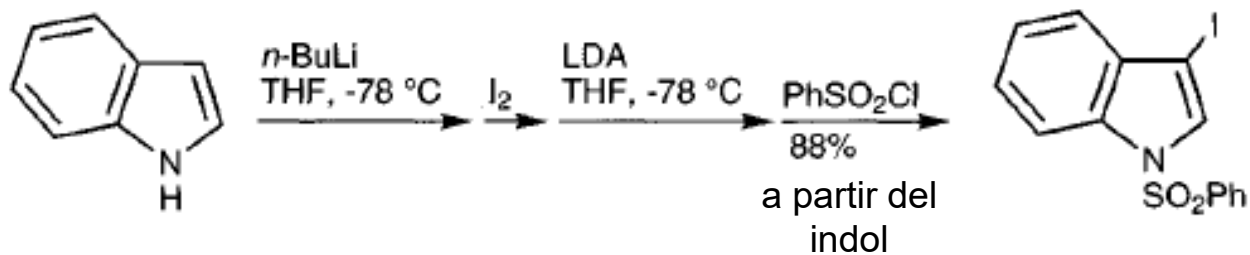
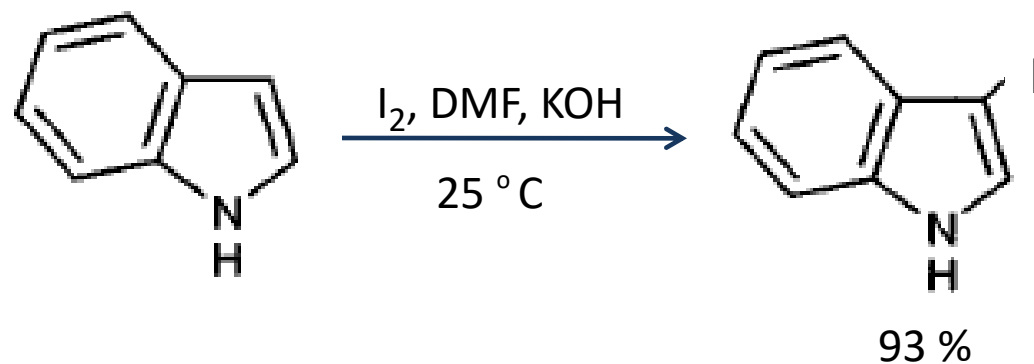
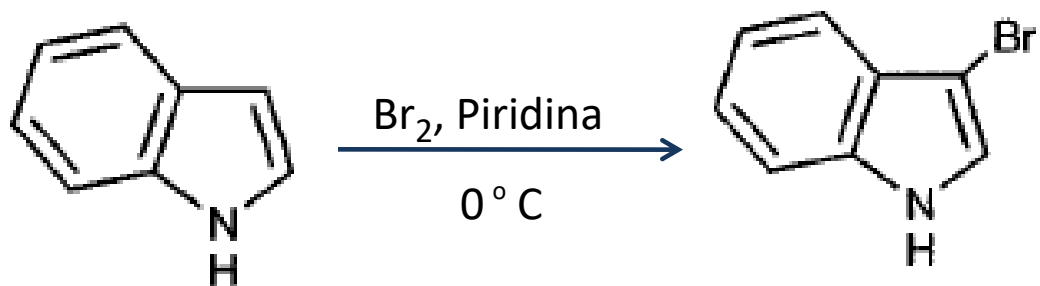


A mild oxidation of selected anions (N³⁻, SCN⁻, I⁻, and Br⁻) by ceric ammonium nitrate (CAN) in the presence of substituted cyclopropyl alcohols provides β -functionalized ketones in short reaction times. This method provides an alternative pathway to important starting materials and intermediates in organic synthesis



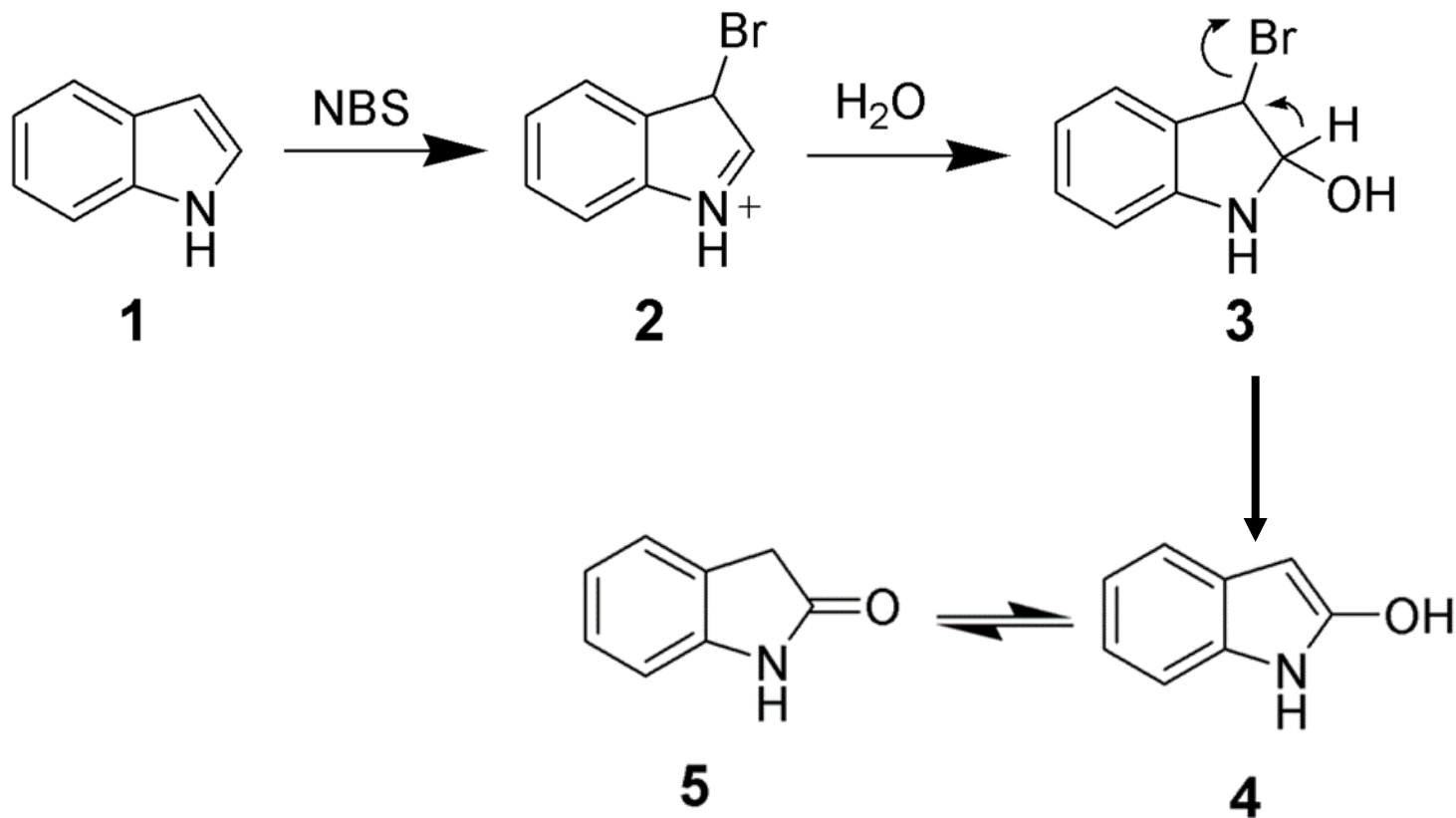


HALOGENACIÓN



Oxidación del indol

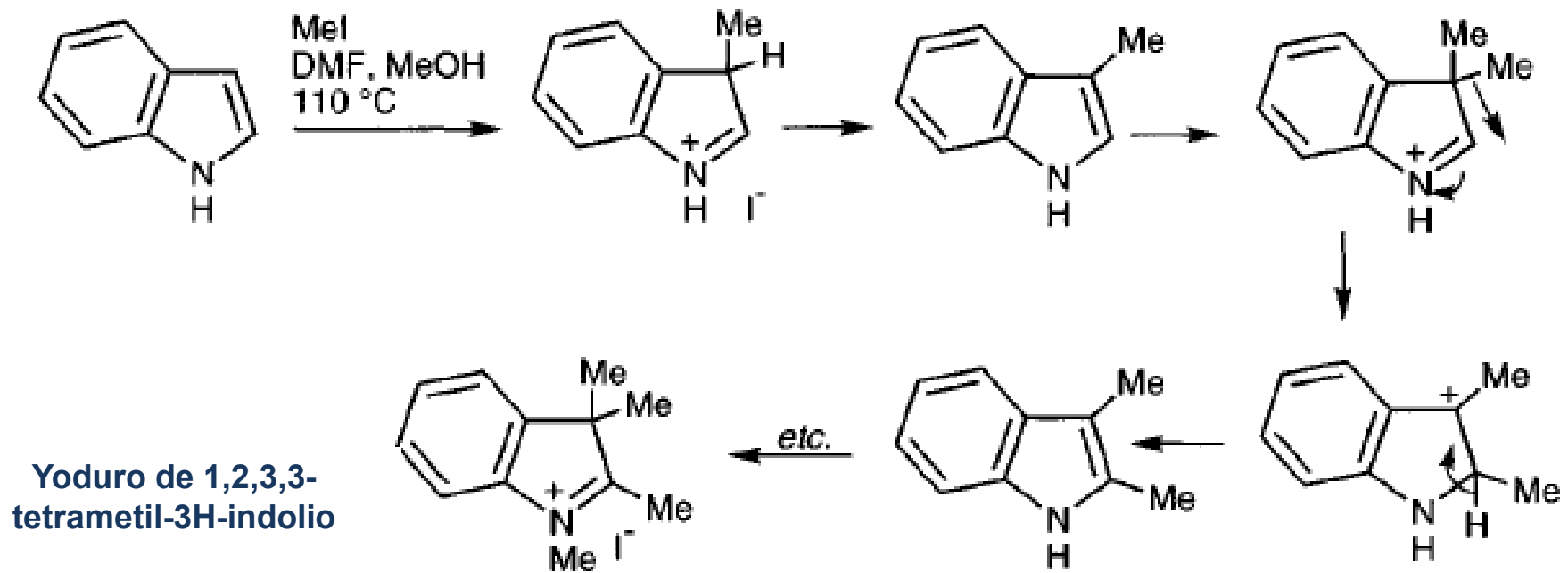
Debido a su naturaleza rica en electrones (Compuesto π -excesivo) se oxide con facilidad. Oxidantes simples como la NBS oxidan selectivamente al indol en 2-oxoindol



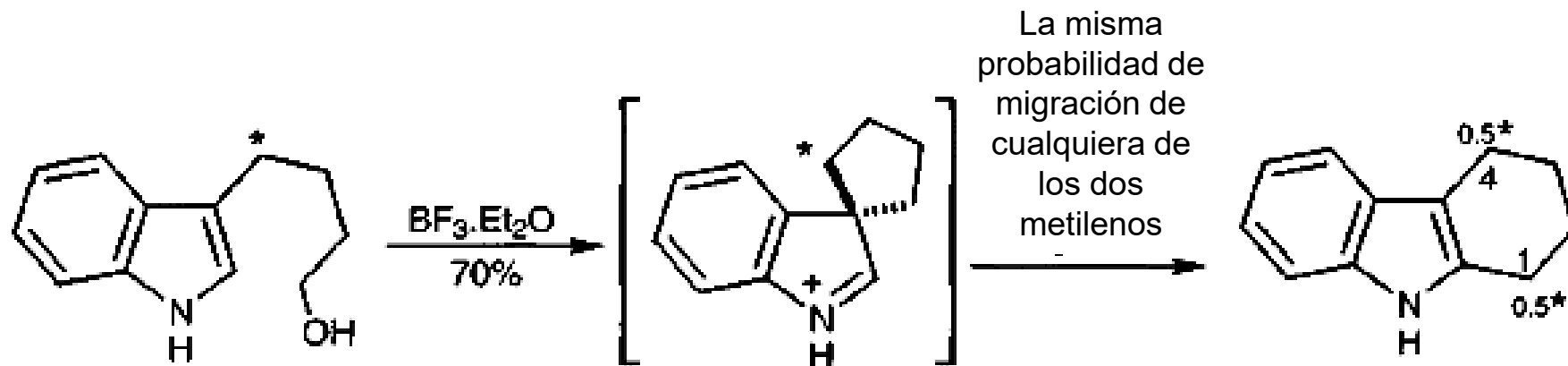
https://en.wikipedia.org/wiki/Indole#/media/File:Indole_NBS_Oxidation.png



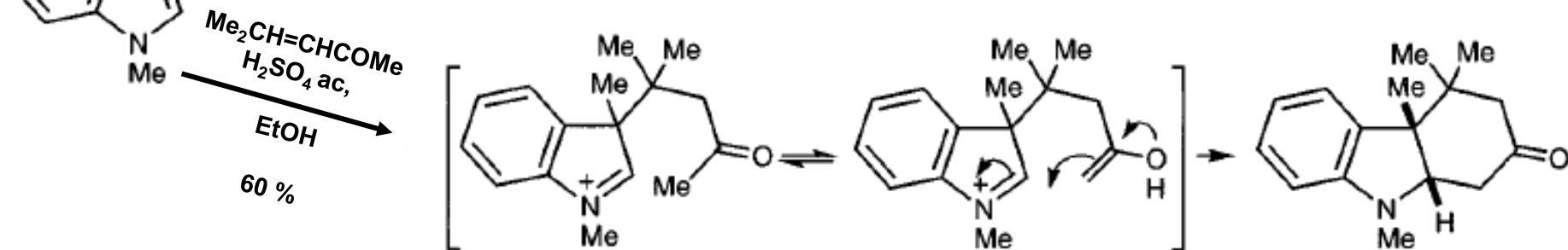
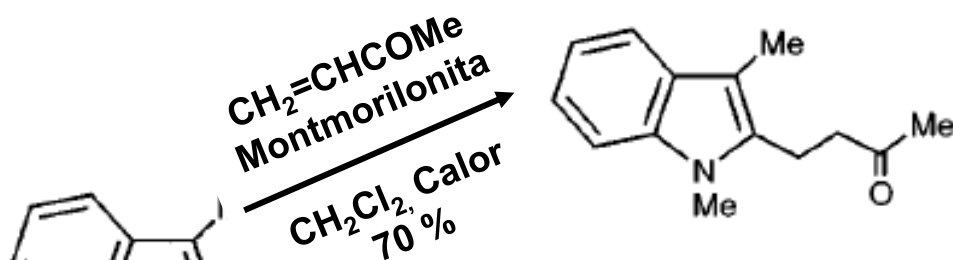
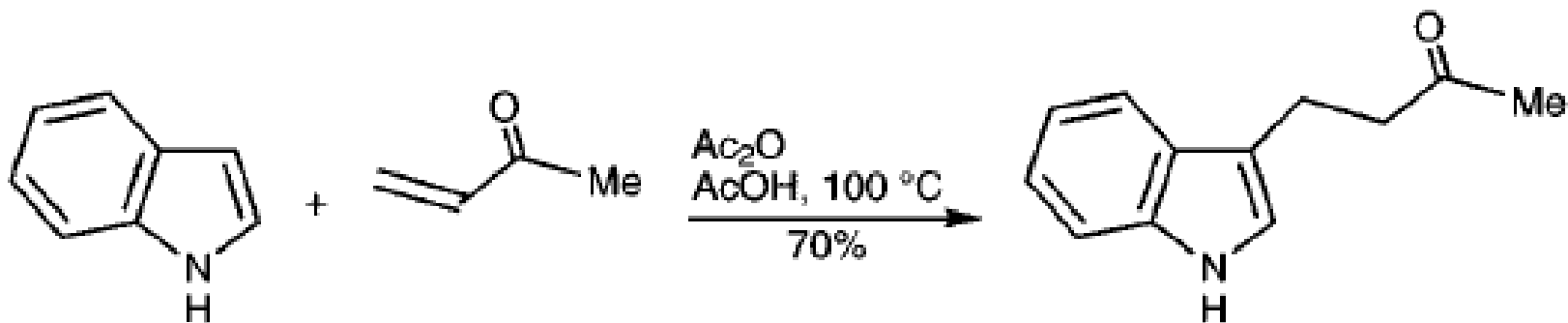
REACCIONES DE ALQUILACIÓN



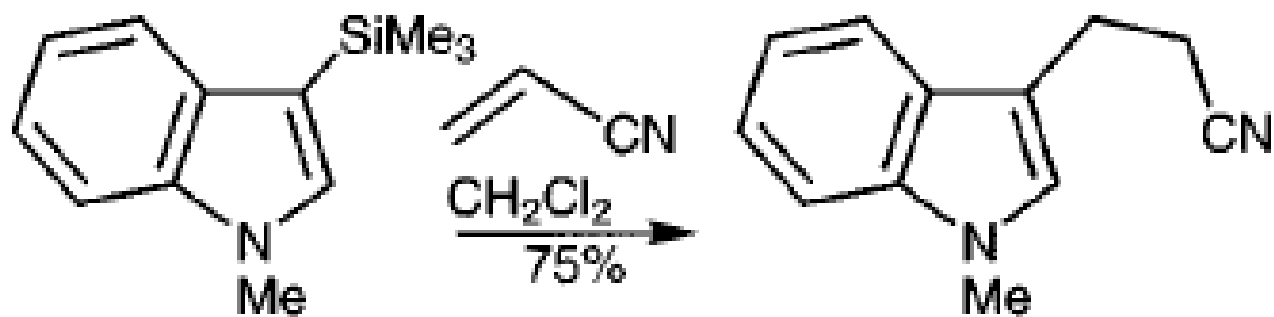
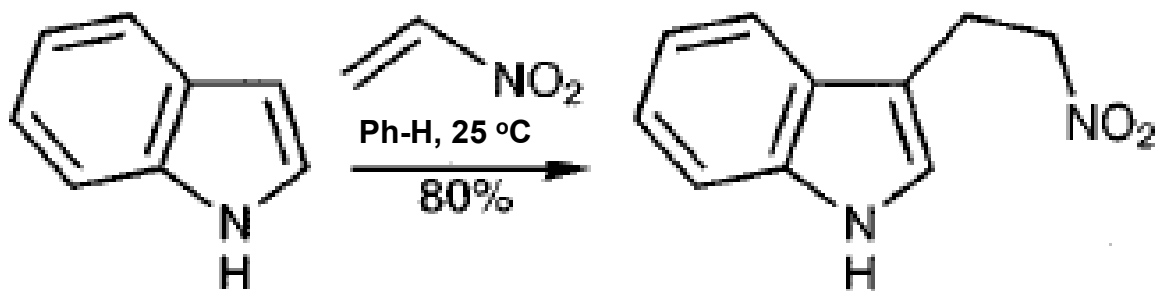
REACCIONES DE ALQUILACIÓN



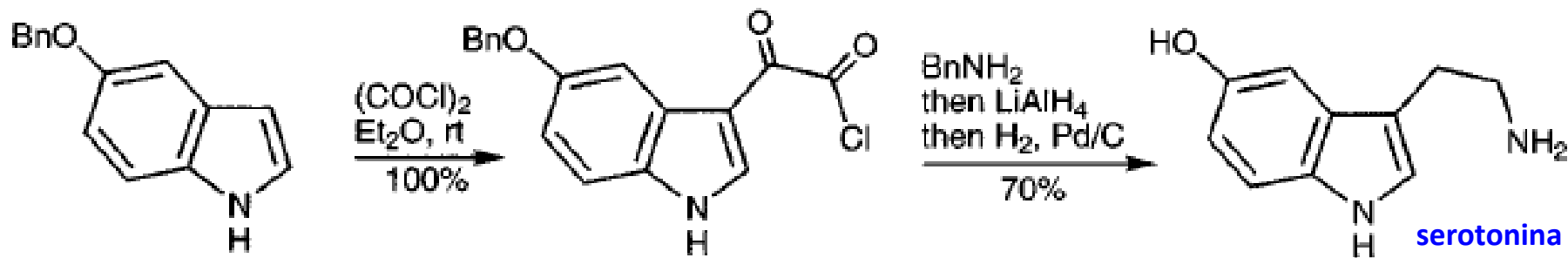
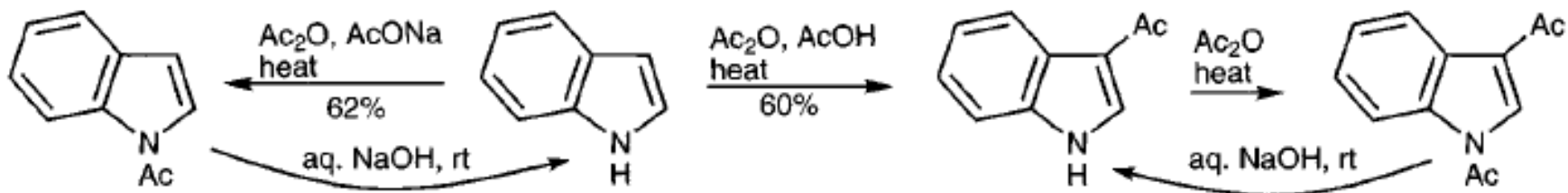
REACCIONES DE ALQUILACIÓN



REACCIONES DE ALQUILACIÓN



REACCIONES FRIEDEL-CRAFTS ACILACIONES

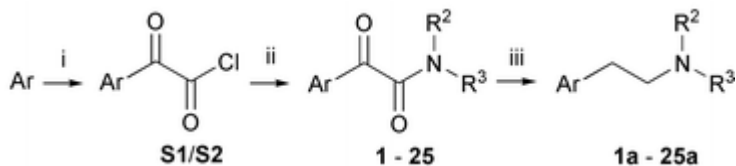
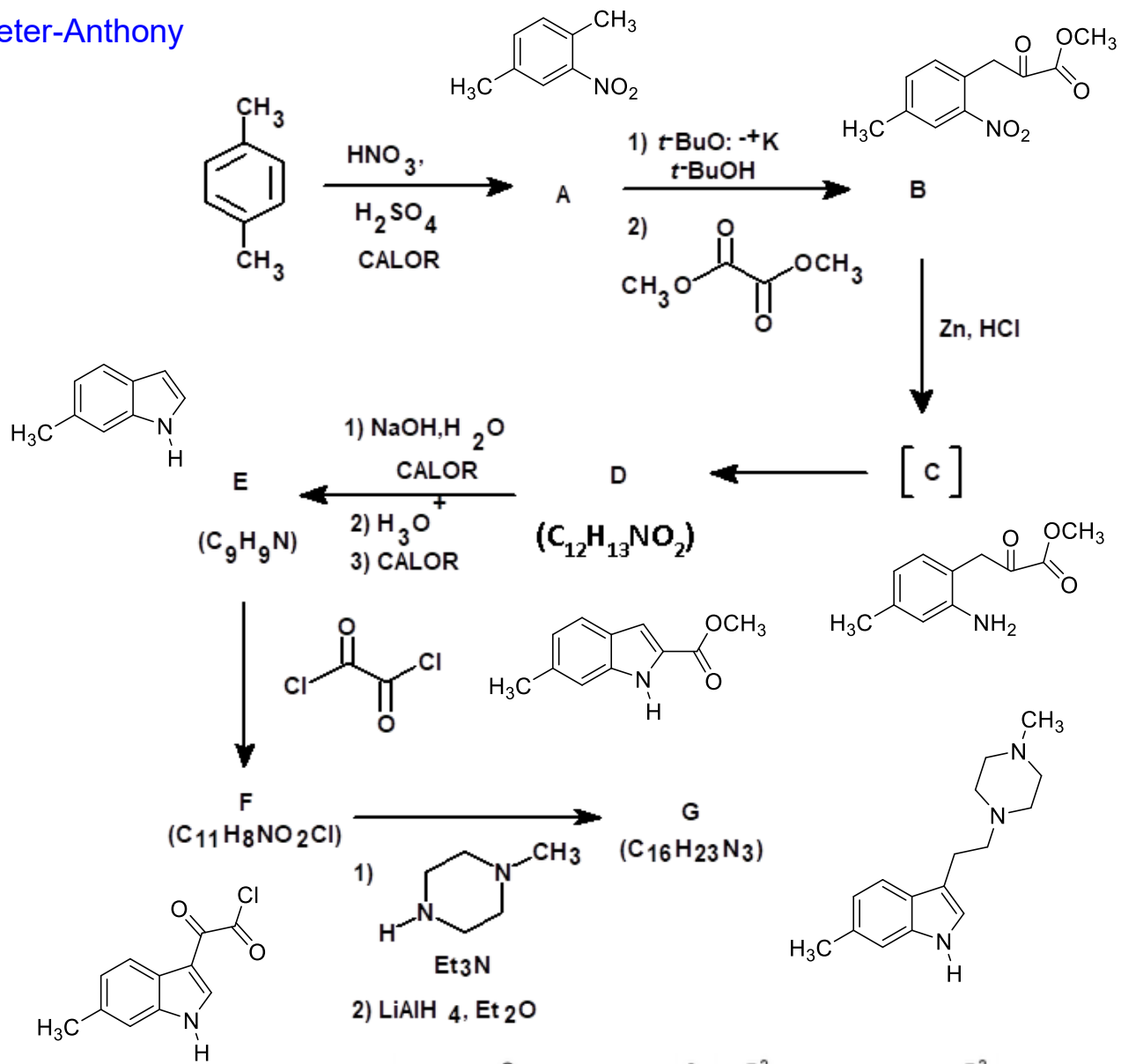


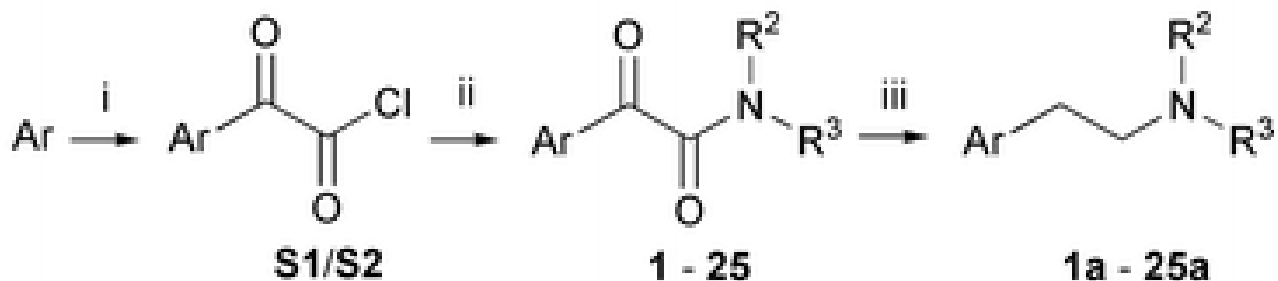
Esta reacción es la base para la reacción de Speeter-Anthony

M. E. Speeter and W. C. Anthony, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 6208



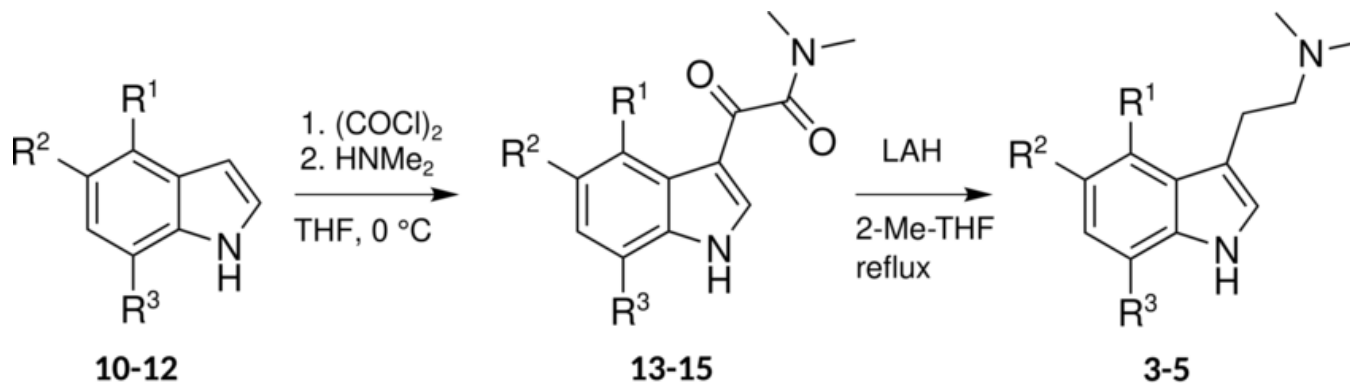
Síntesis de Speeter-Anthony





Synthesis of *N,N*-disubstituted tryptamine derivatives *via* the synthetic route of Speeter and Anthony. i: Oxalyl chloride; ii: (secondary) amine; iii: LiAlH_4 ; $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{alkyl or H}$; $\text{Ar} = 5\text{-methoxyindole}$ or indole. For structures of glyoxalylamides **1-25** and tryptamines **1a-25a**: see Table 1.





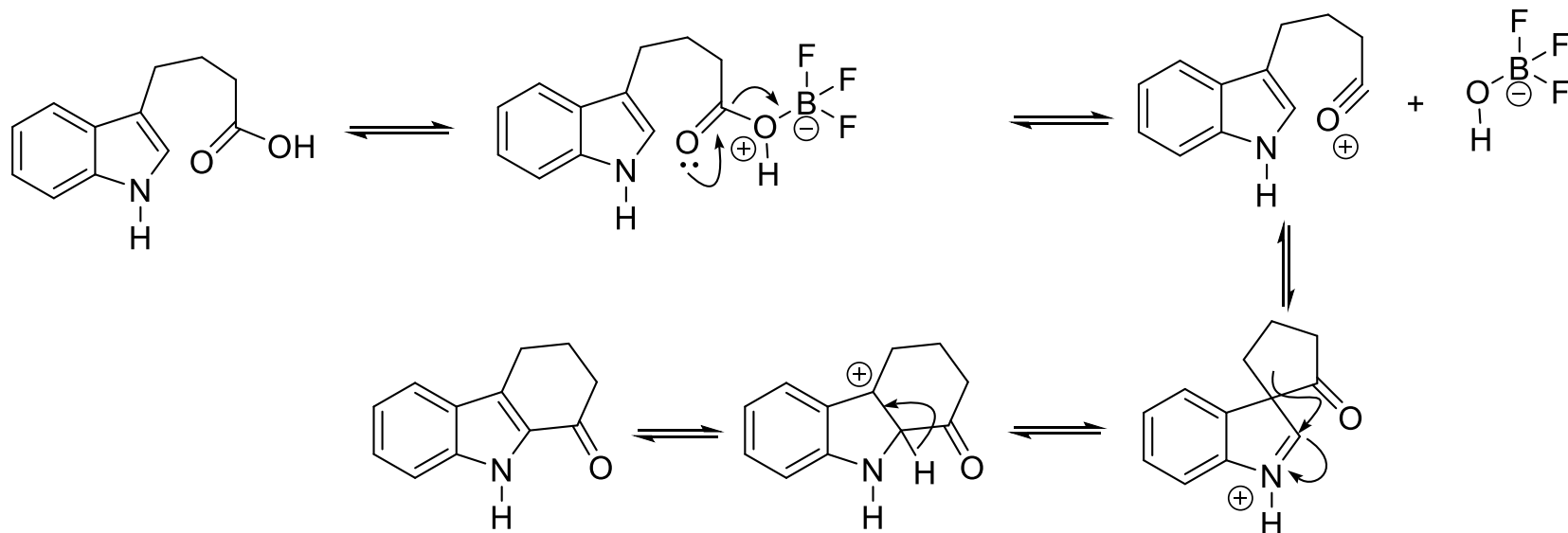
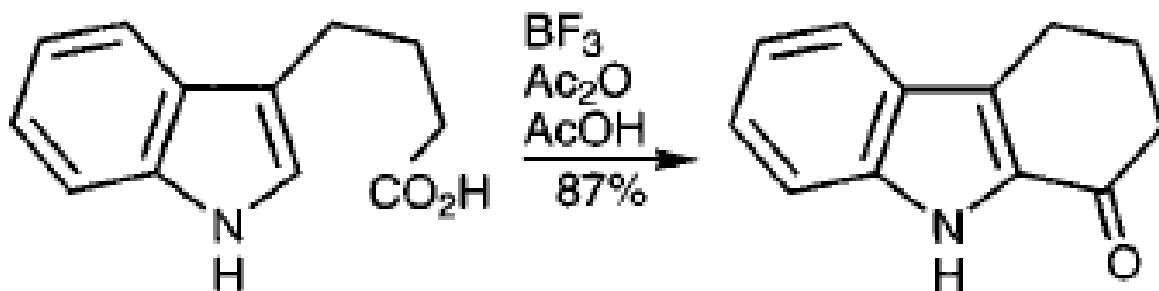
	R ¹ =	R ² =	R ³ =	Educt	Yield
3	H	OH	H	15	41 %
4	OH	Me	H	13	84 %
5	OH	H	Me	14	60 %
10	OAc	Me	H	7	97 %
11	OAc	H	Me	8	92 %
12	H	OAc	H	9	97 %
13	OAc	Me	H	10	72 %
14	OAc	H	Me	11	58 %
15	H	OAc	H	12	66 %

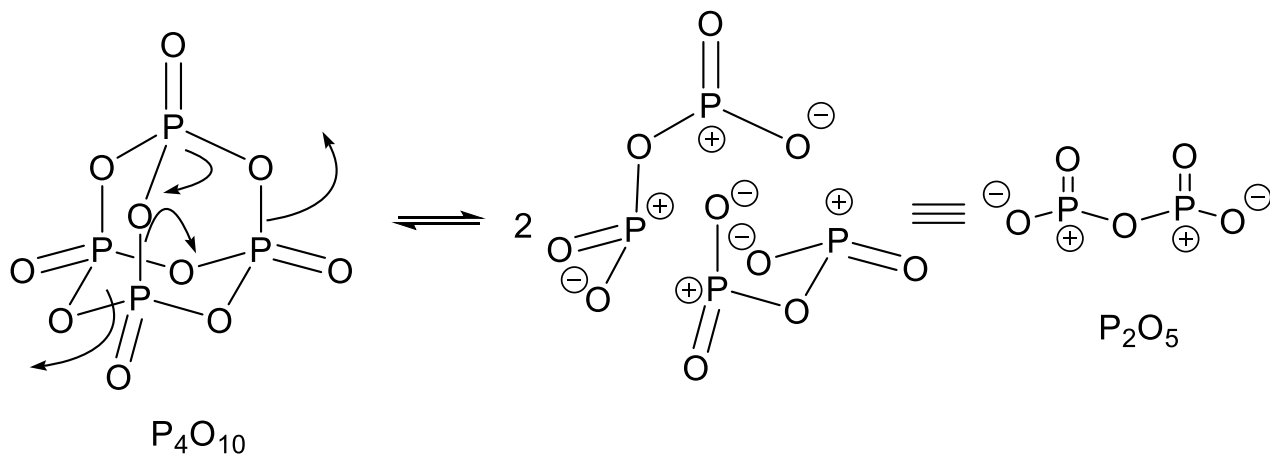
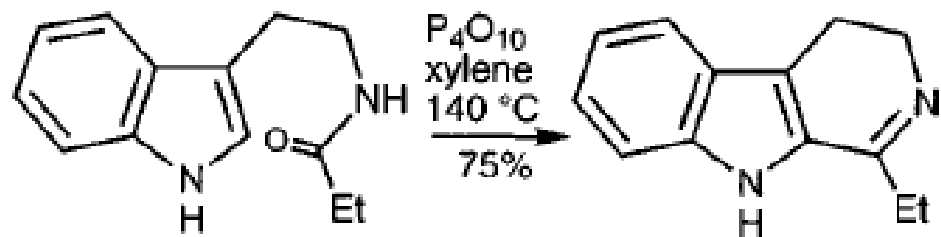
Lenz, Claudius & Dörner, Sebastian & Sherwood, Alexander & Hoffmeister, Dirk.
Structure Elucidation and Spectroscopic Analysis of Chromophores Produced by Oxidative
Psilocin Dimerization.

Chemistry - A European Journal. **2021** , 27. 10.1002/chem.202101382.



REACCIONES FRIEDEL-CRAFTS ACILACIONES





Reactivos:

- Eaton ($\text{P}_2\text{O}_5 + \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, disolución al 7.7 %)
- APF, ácido polifosfórico ($\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{P}_2\text{O}_5$)

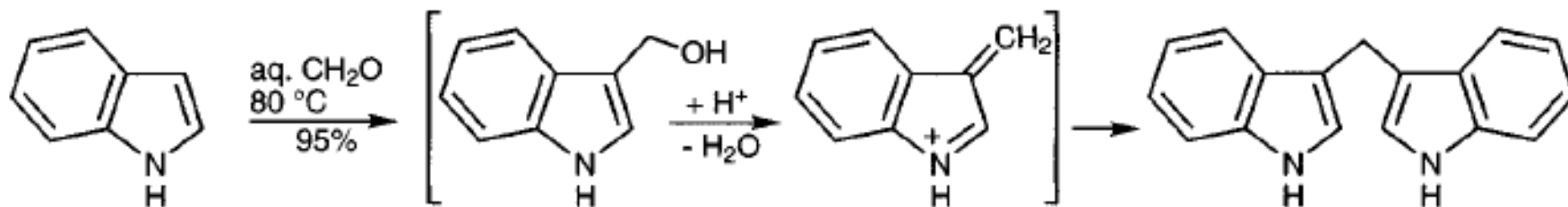
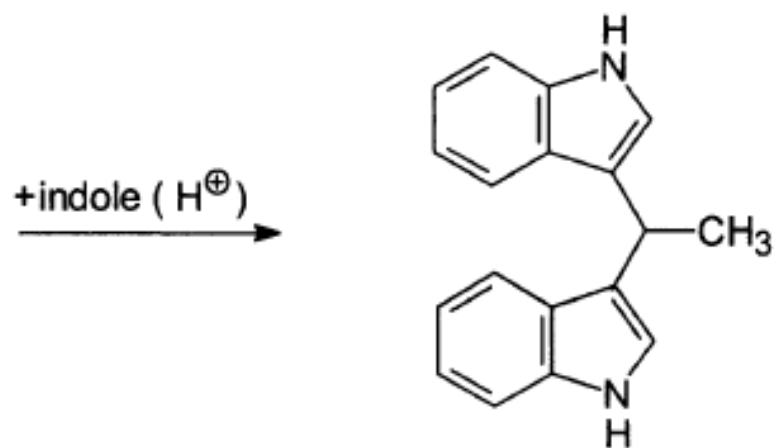
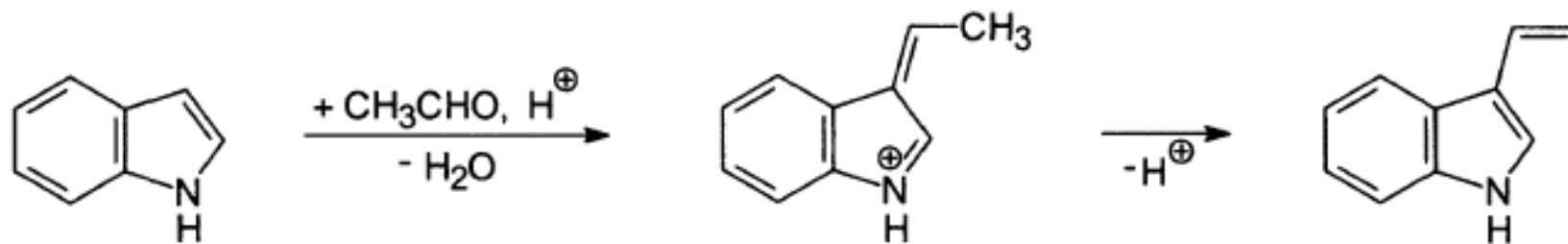
Polyphosphoric Acids As A Reagent In Organic Chemistry

Frank D. Popp, William E. McEwen

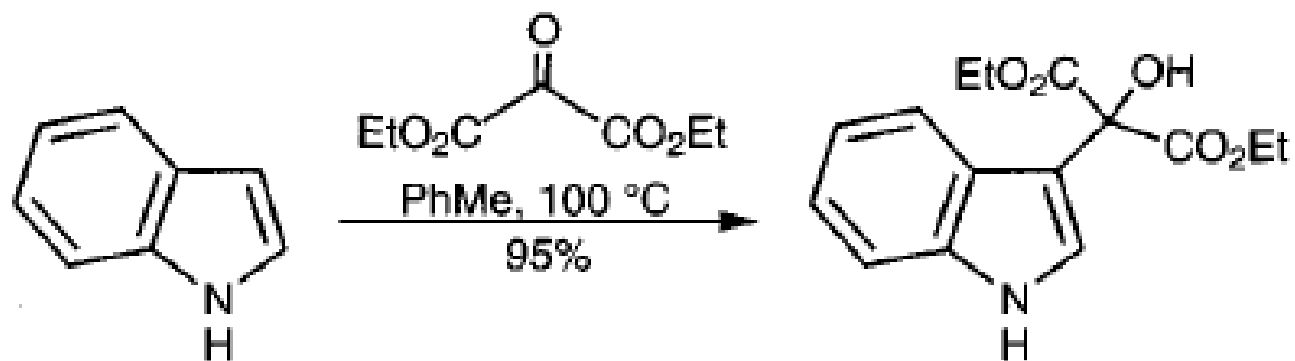
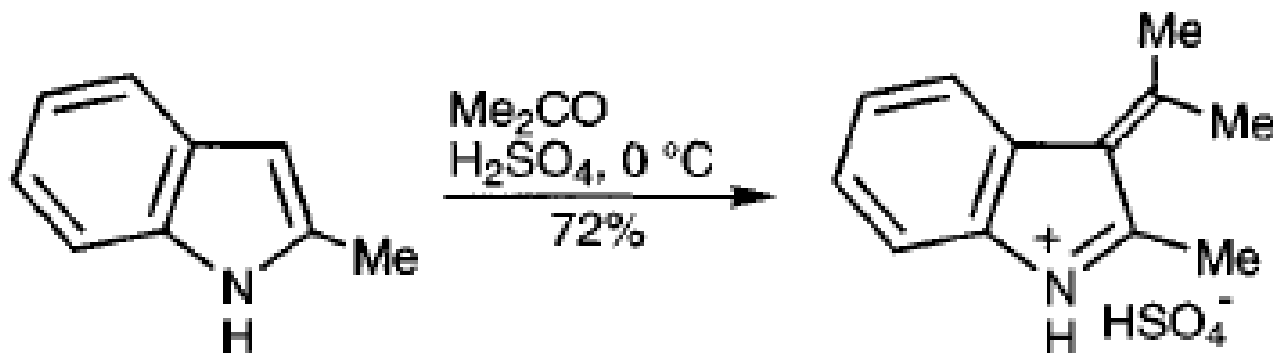
Chem. Rev. 1958, 58, 2, 321–401

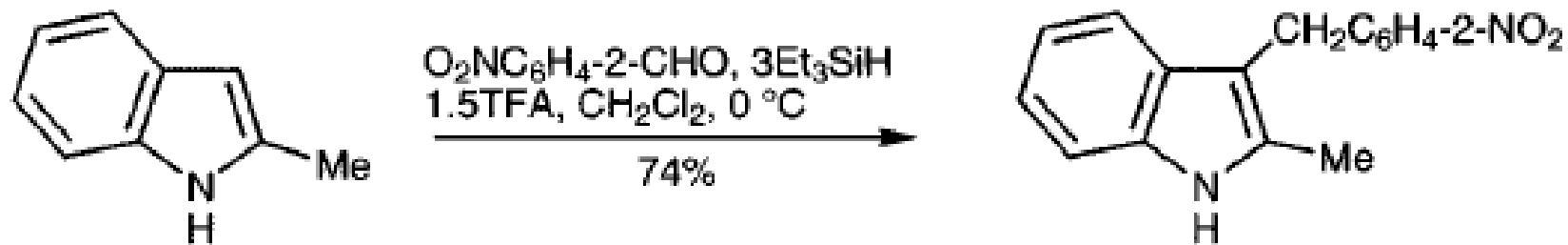


REACCIONES CON ALDEHÍDOS



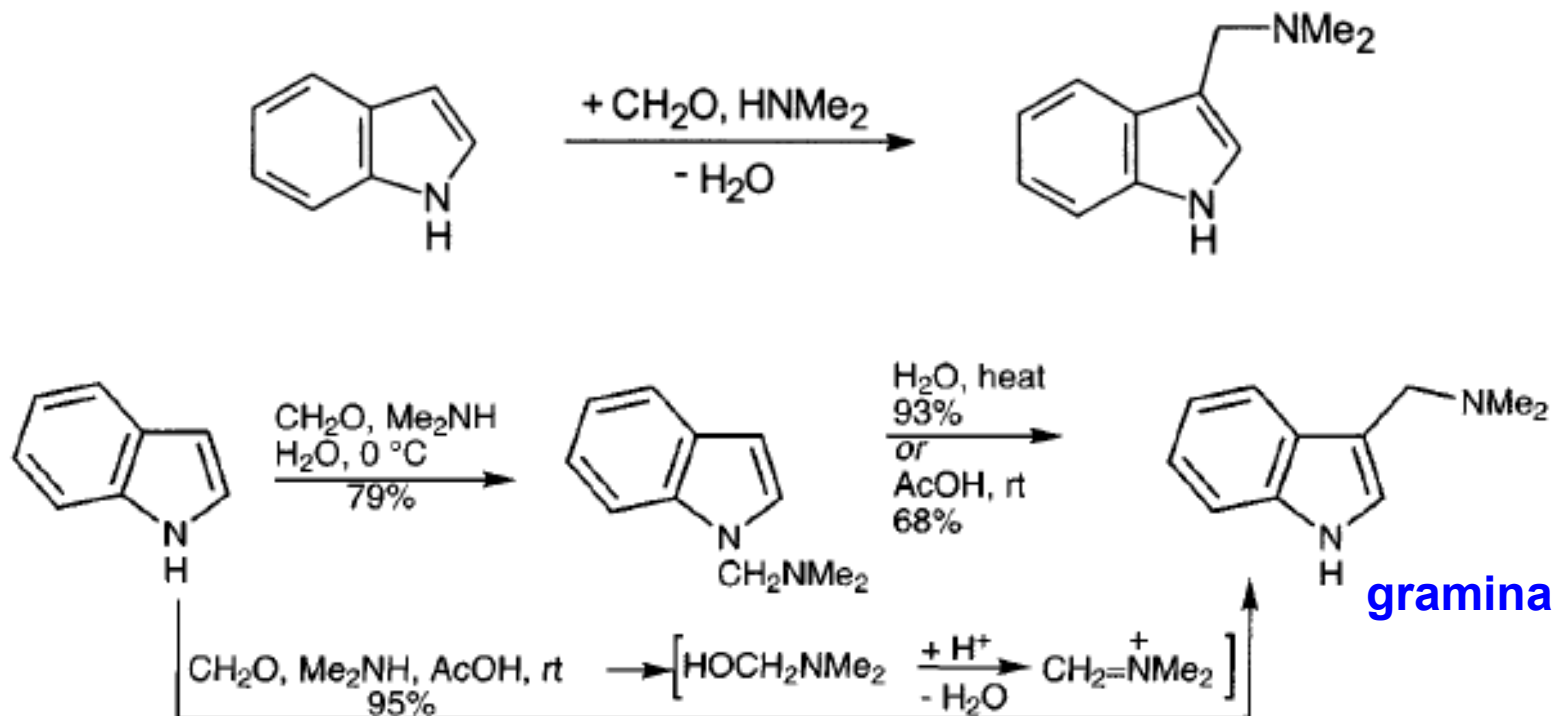
REACCIONES CON ALDEHÍDOS Y/O CETONAS

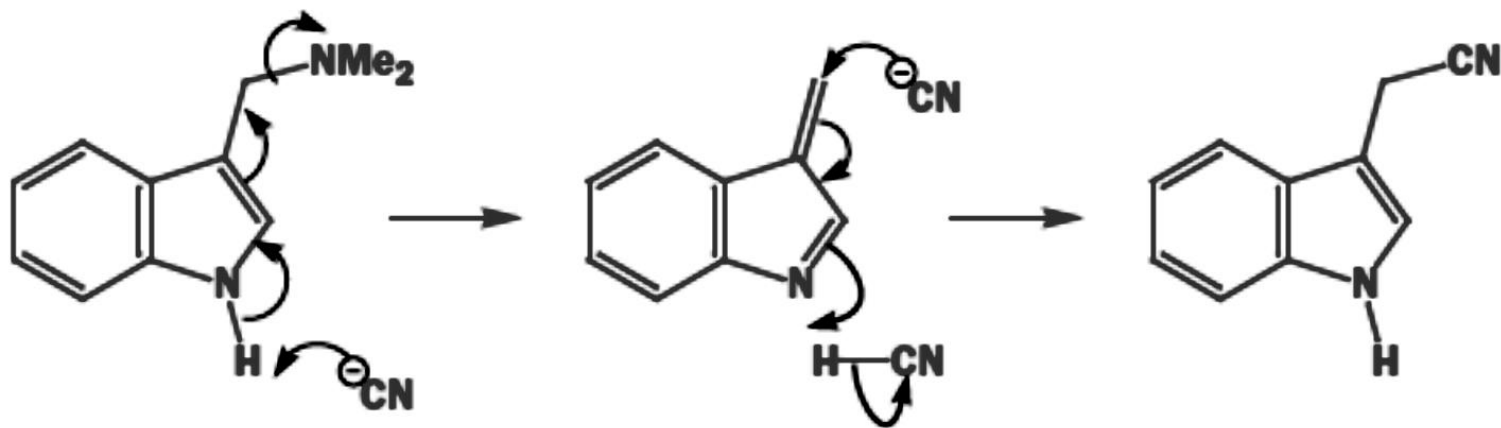
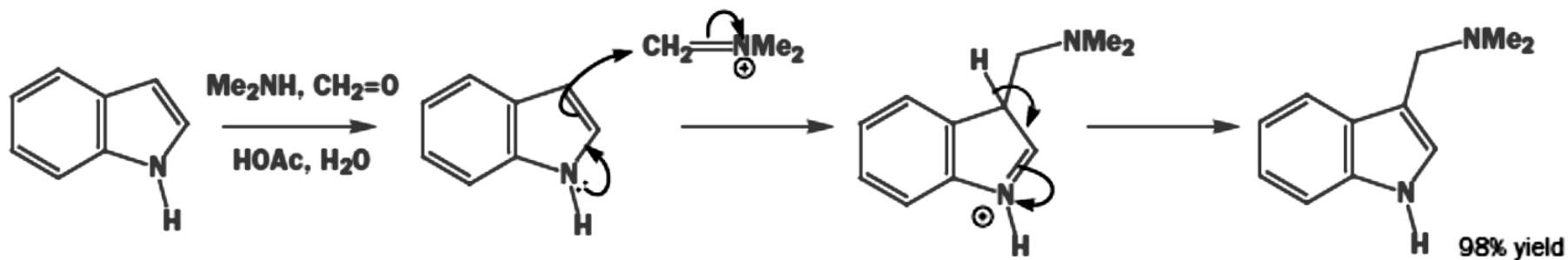


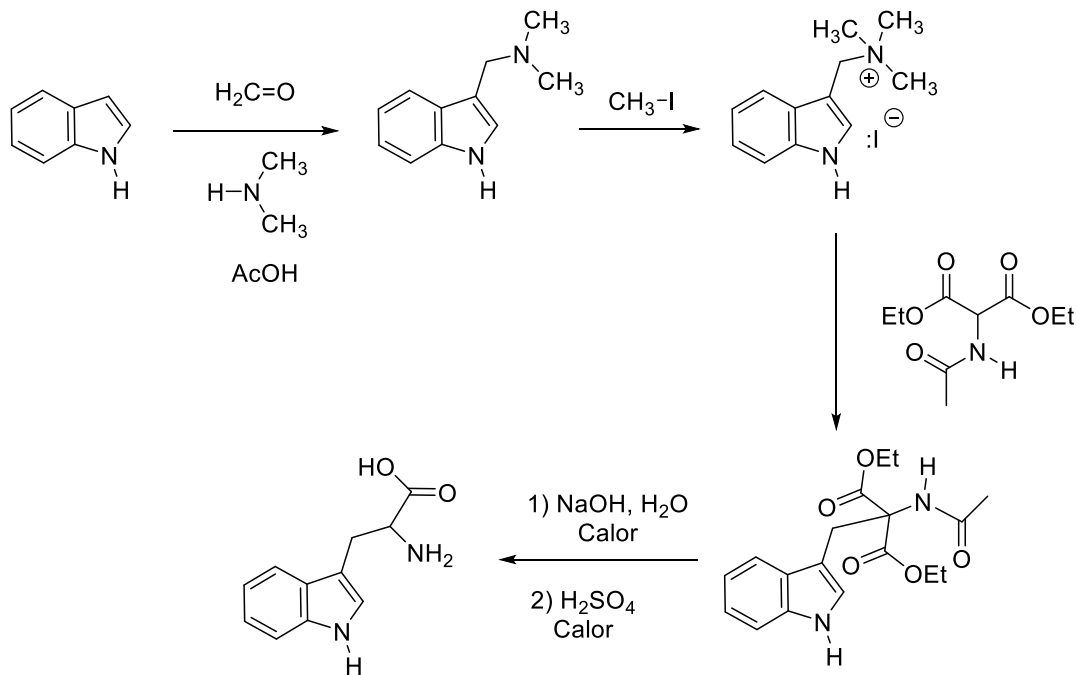
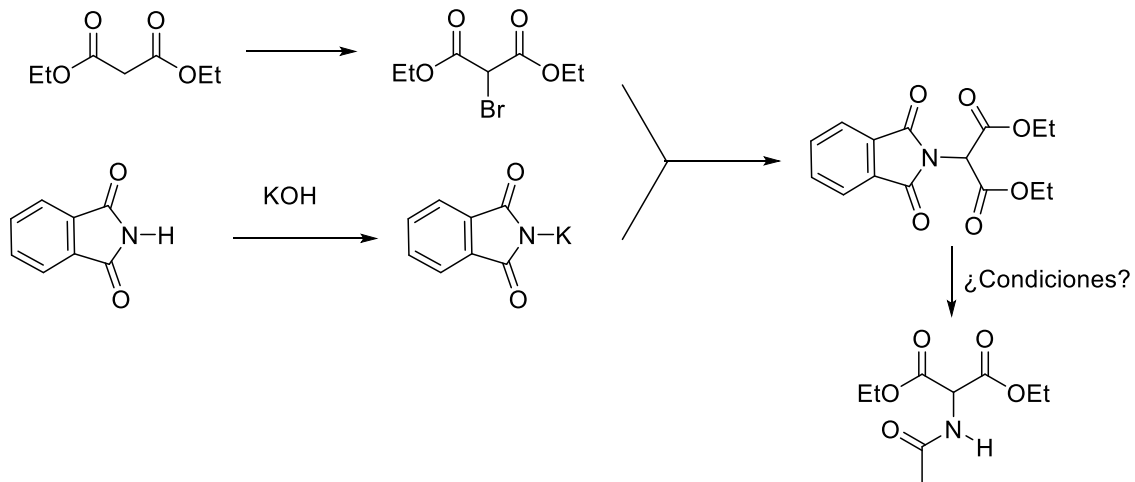


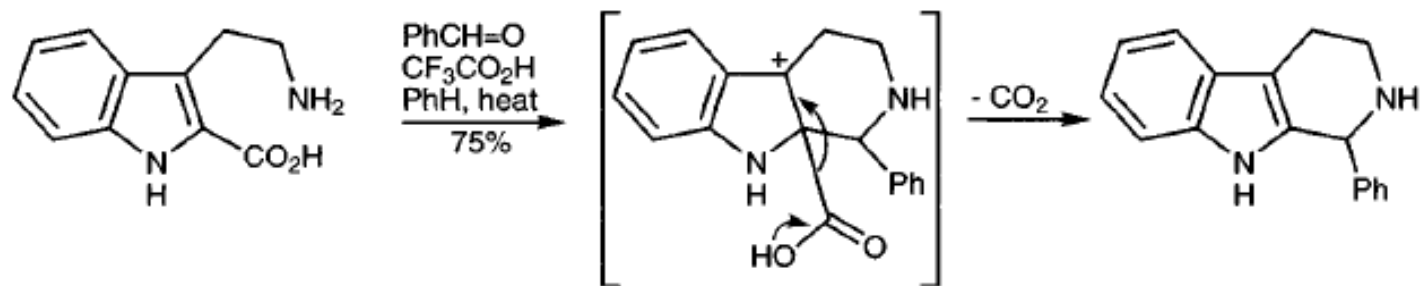
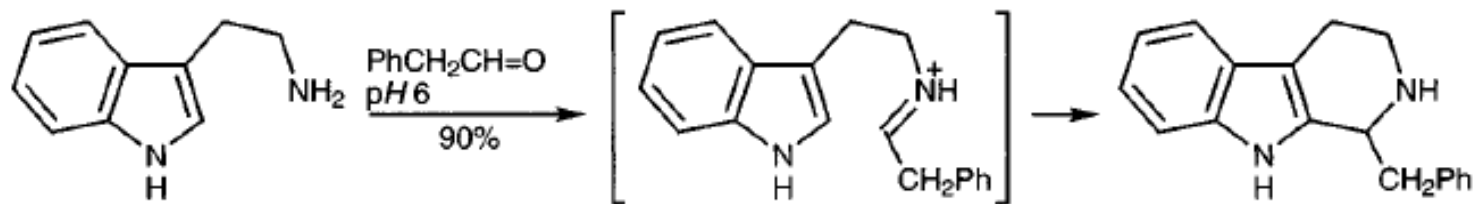
REACCIÓN DE MANNICH,

La gramina, es un intermediario sintético útil, y el cual se obtiene por medio de la reacción de Mannich, entre el indol y la dimetilamina en presencia de formaldehído

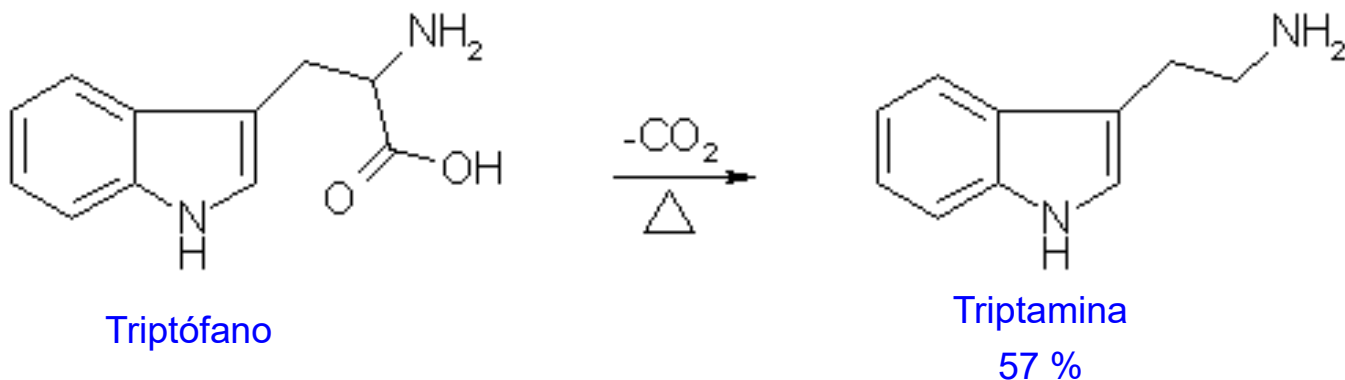








Reacción de descarboxilación en presencia de difenil ether, calentando a reflujo por 1 h (atmosfera of nitrógeno).

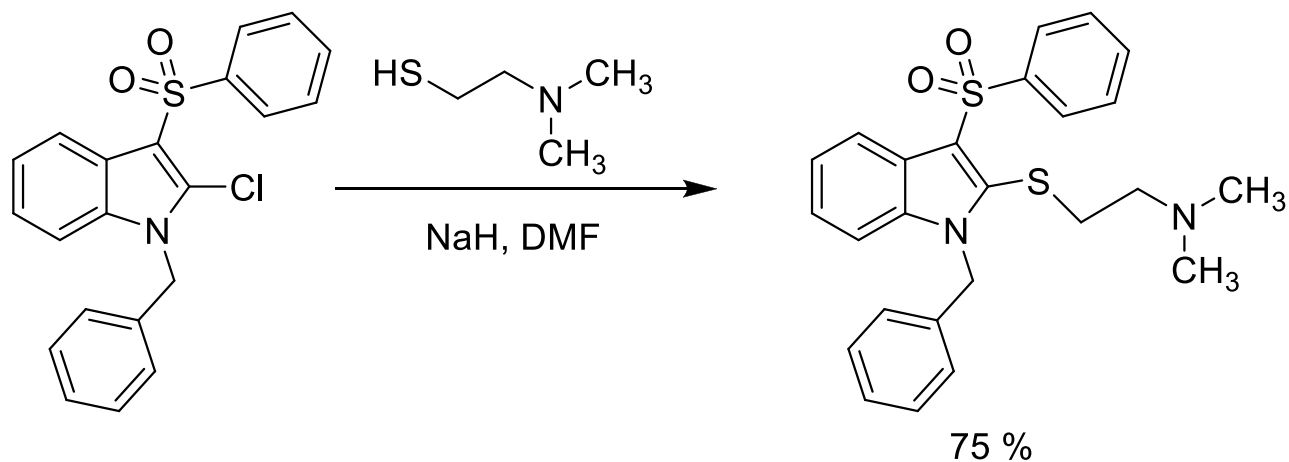


Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (minutos)	Rendimiento (%)
HMPA	170-175	3	45
DMSO	170-175	10	40
(CH ₂ OH) ₂	190-200	20	10
Fenol	180	60	5

Catalytic Decarboxylation with Metal Ion. T. Kametani, *et.al.*, Synthesis **1974**,171

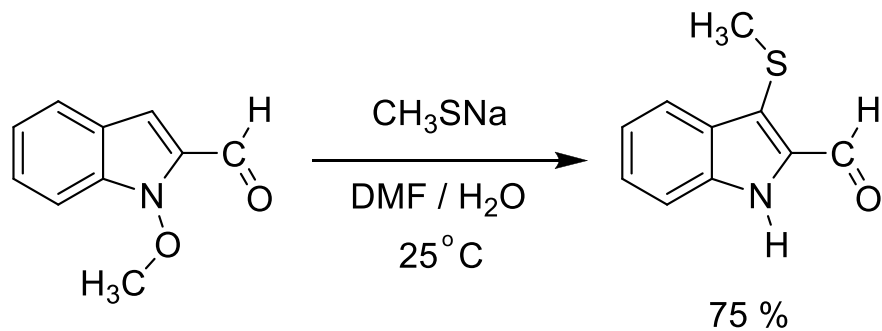
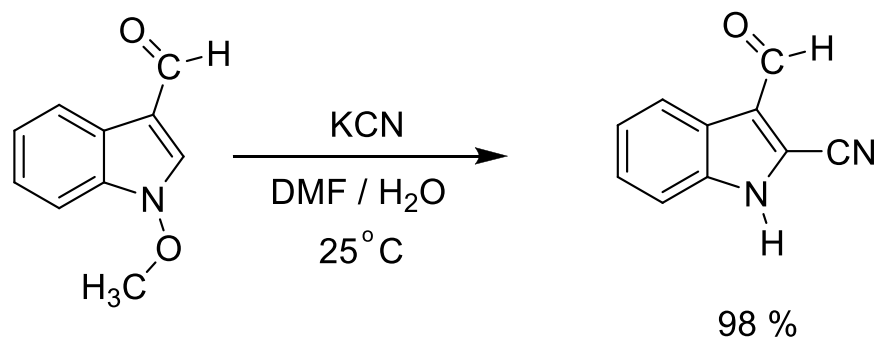
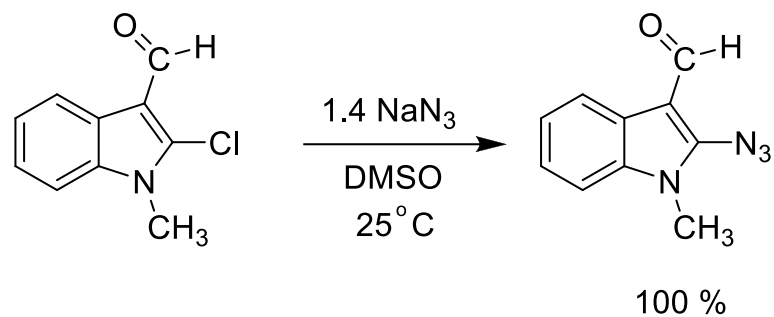


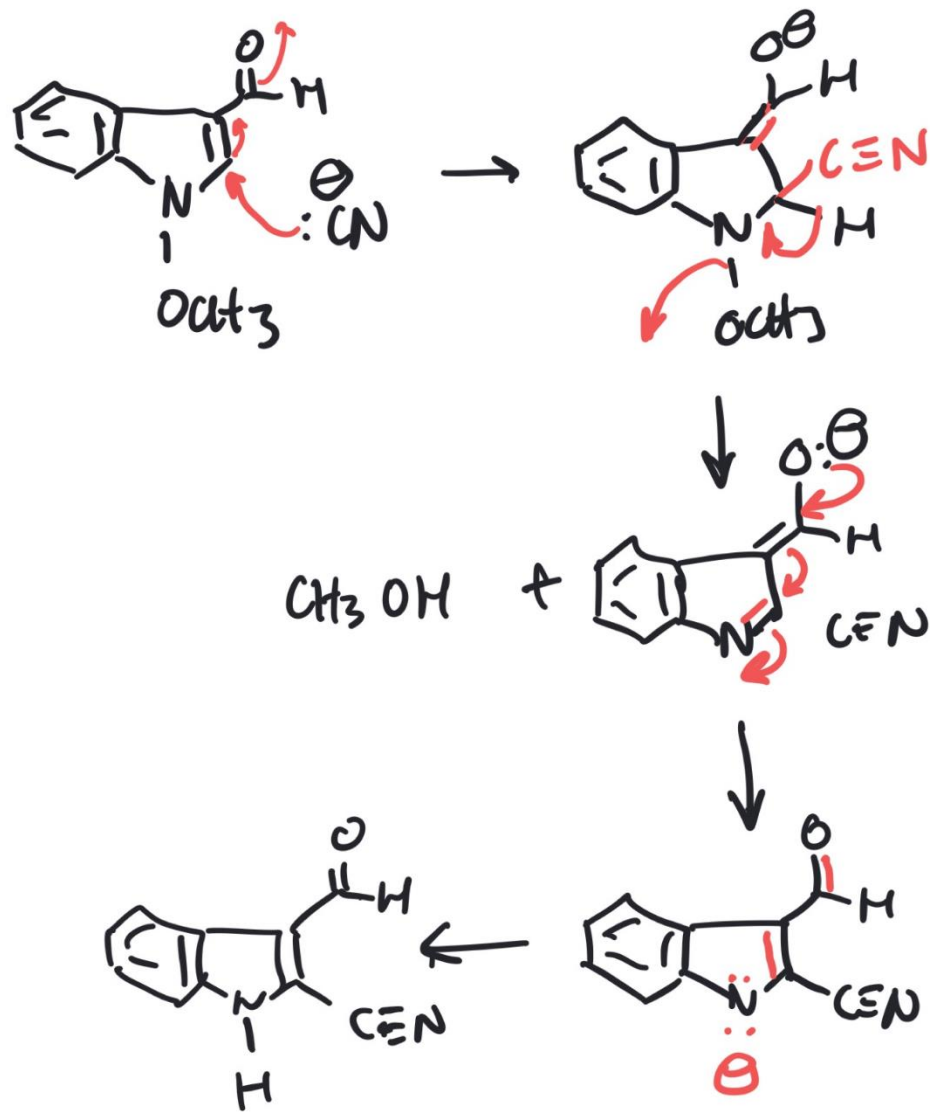
REACCIONES DE S_NAr (MEISENHEIMER)



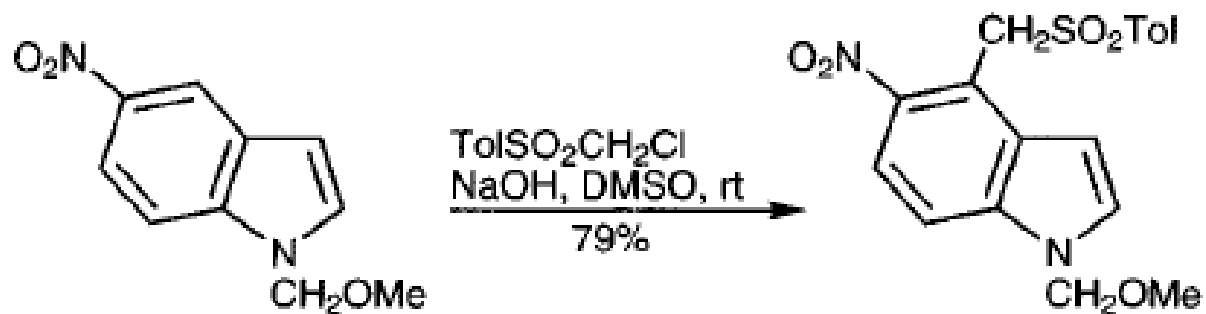
Jakob Meisenheimer
Químico alemán
1876 – 1934





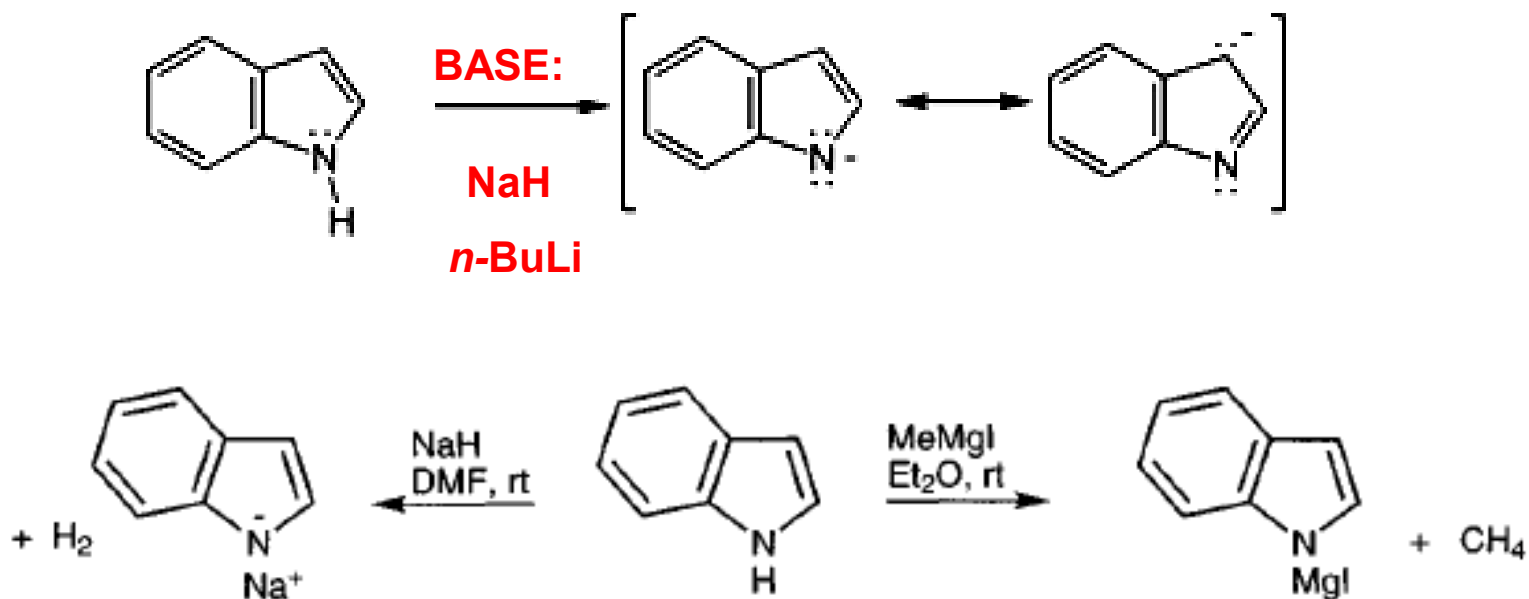


REACCIONES DE S_NA (VICARIA)



ÁCIDEZ EN EL NITROGENO Y COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS EN EL ANIÓN DEL INDOL

El enlace N-H tiene un pK_a de 21 en DMSO, por lo que se requiere utilizar bases muy fuertes como el hidruro de sodio, el butilitio o el reactivo de Grignard, y condiciones libres de agua (anhidras) para llevar a cabo la desprotonación completa y formar en anión del indol.

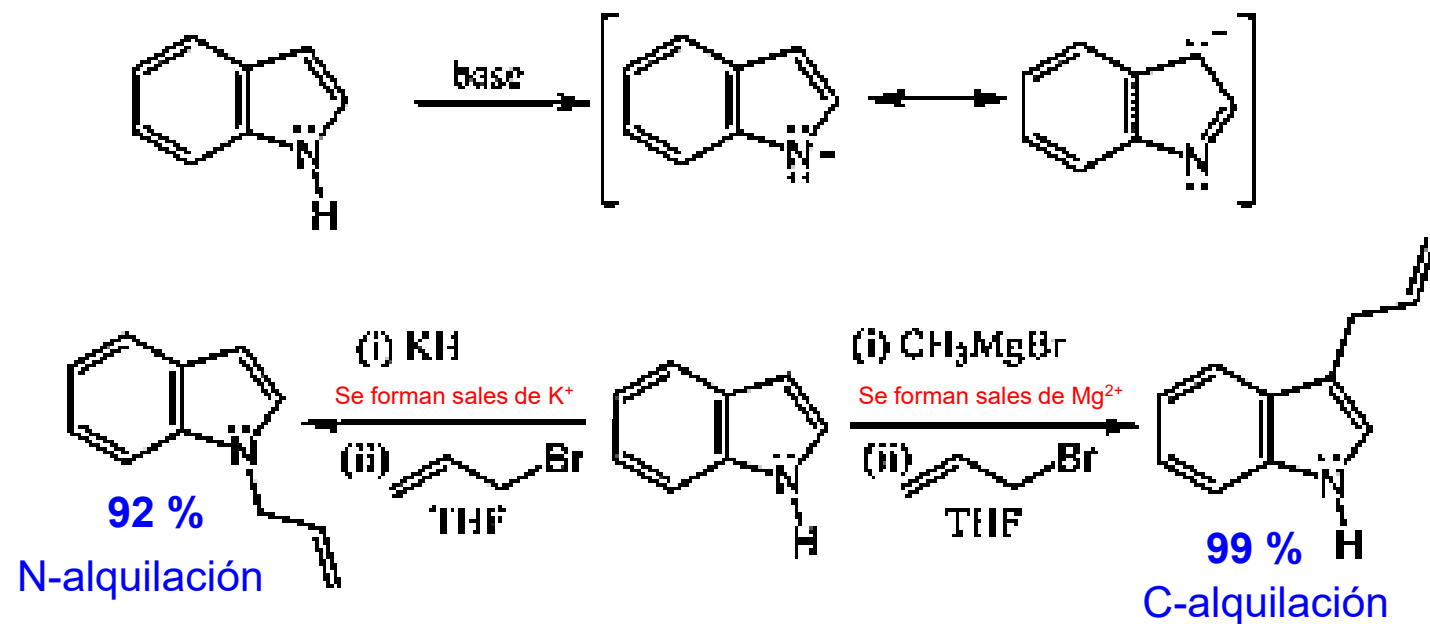


Los derivados de la reacción ácido-base, pueden reaccionar de dos maneras posibles.

- 1) Las sales más iónicas como los compuestos con sodio y potasio tienden a reaccionar con electrófilos en el nitrógeno-1.
- 2) Los compuestos más covalentes de magnesio, zinc o litio, tienden a reaccionar en el carbono de la posición carbono-3.

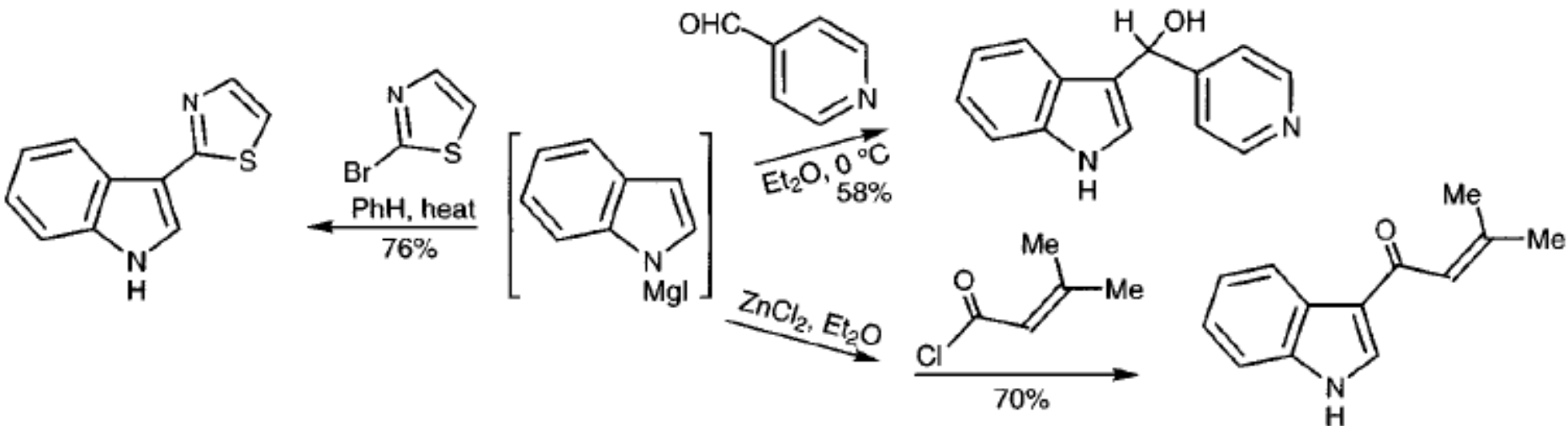
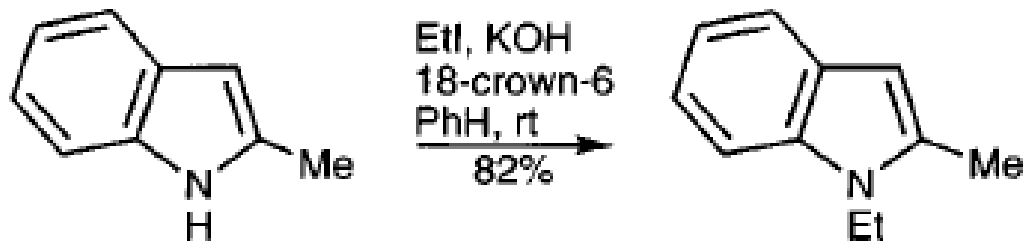
El tipo de disolvente es importante:

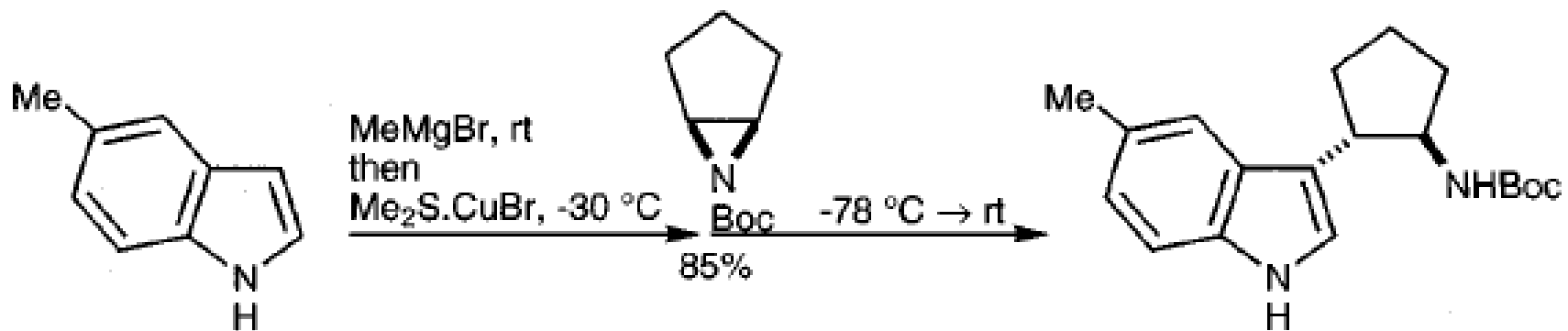
- 1) Los disolventes polares apróticos, como la DMF, el DMSO y la HMPA, tienden a favorecer el ataque por el nitrógeno.
- 2) Los disolventes con una menor polaridad como el tolueno favorecen el ataque en C-3.



https://en.wikipedia.org/wiki/Indole#/media/File:Indole_anion_reactions.svg

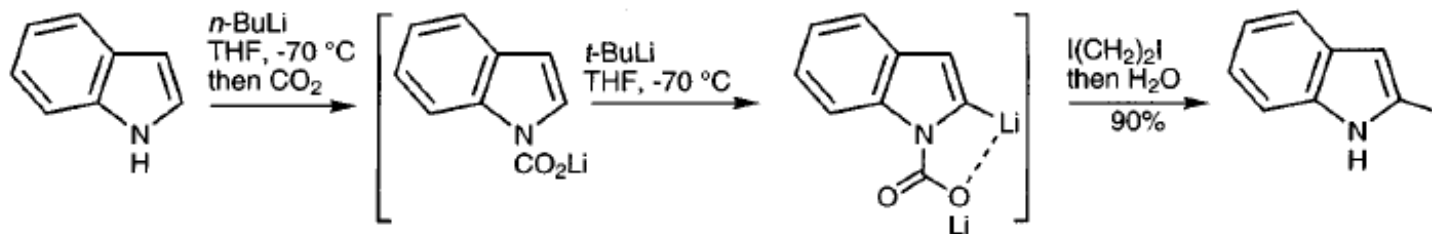
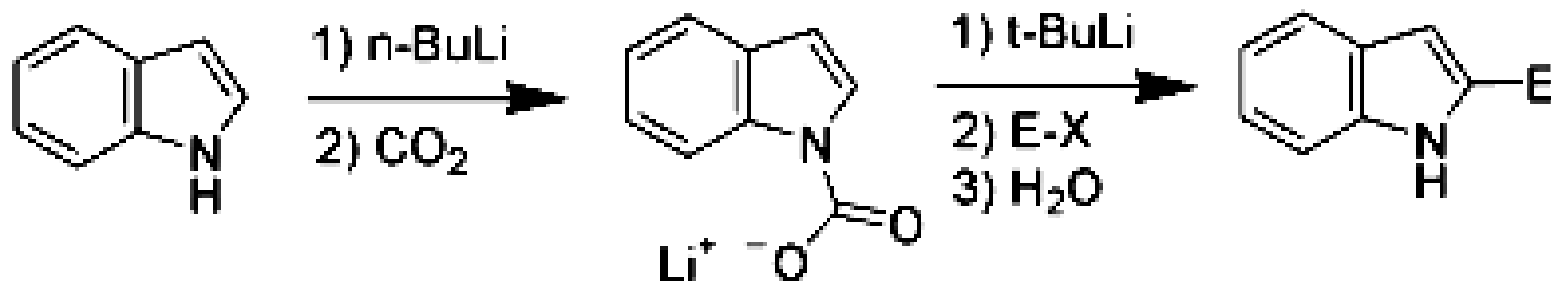


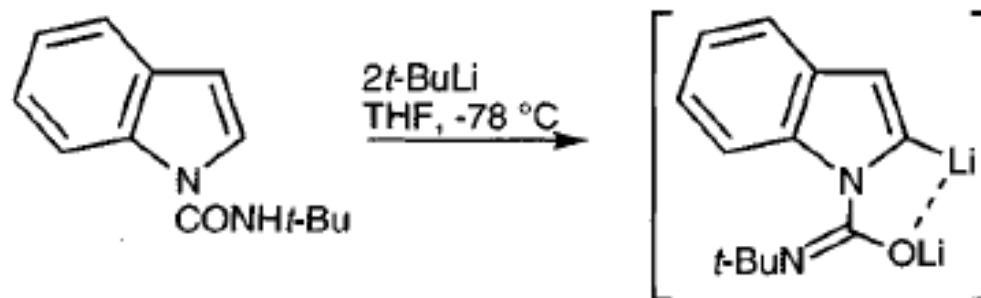
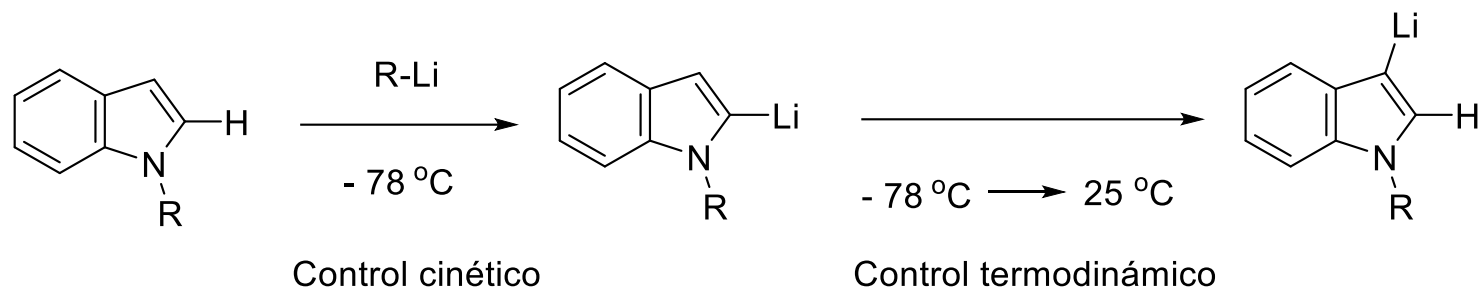


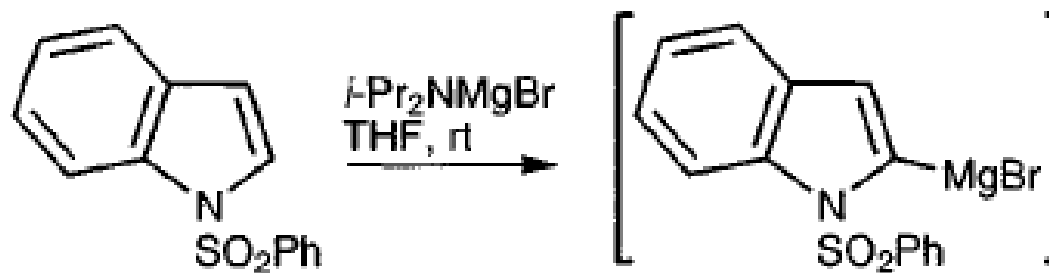
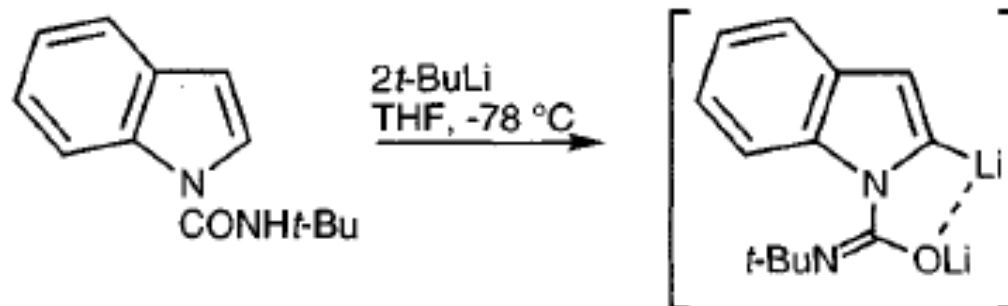


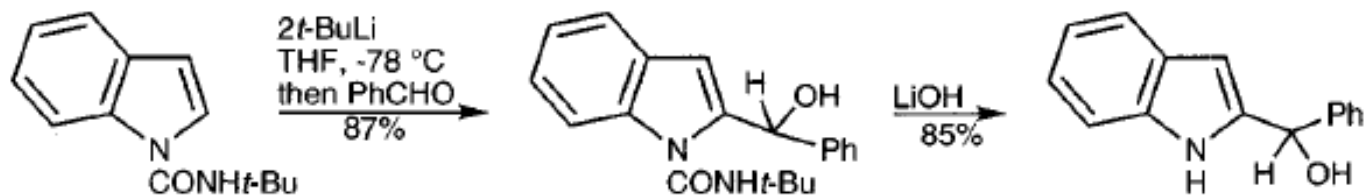
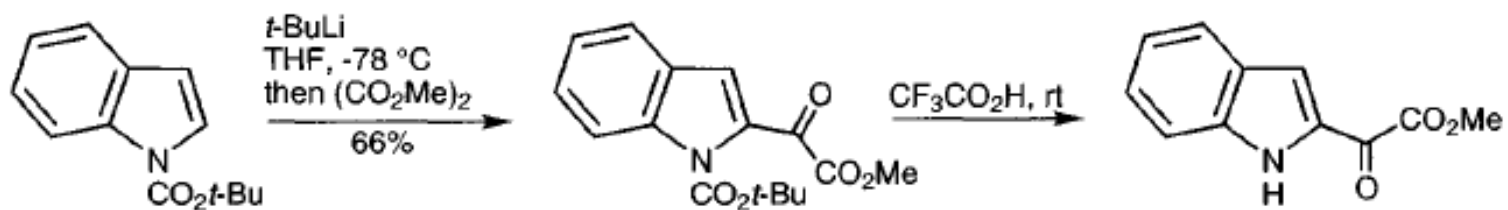
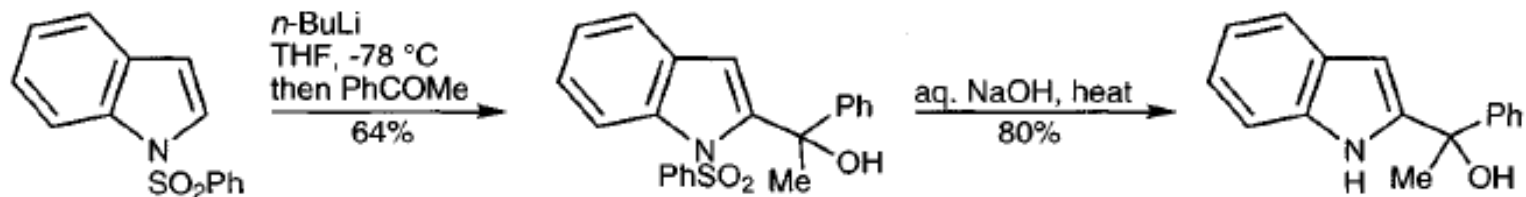
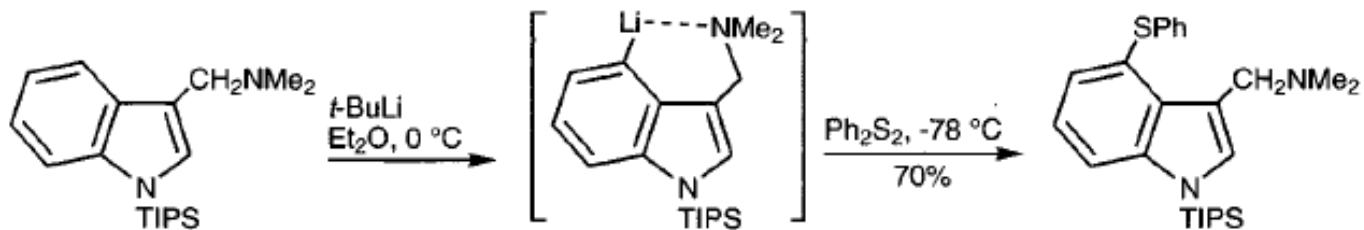
ACIDEZ EN EL CARBONO Y LITIACIÓN EN C-2

Después del hidrógeno del enlace N-H, el siguiente hidrógeno más ácido en la molécula del indol es el que se encuentra en la posición C-2. La reacción de pirroles protegidos en la posición 1 con butillitio o con diisopropilamido de litio da como resultado la litiación exclusivamente en la posición C-2. El carbanión formado es un excelente nucleófilo que puede ser usado en reacciones con diversos electrófilos, con lo cual se tiene un método que complementa muy bien los resultados de las reacciones SEA normales

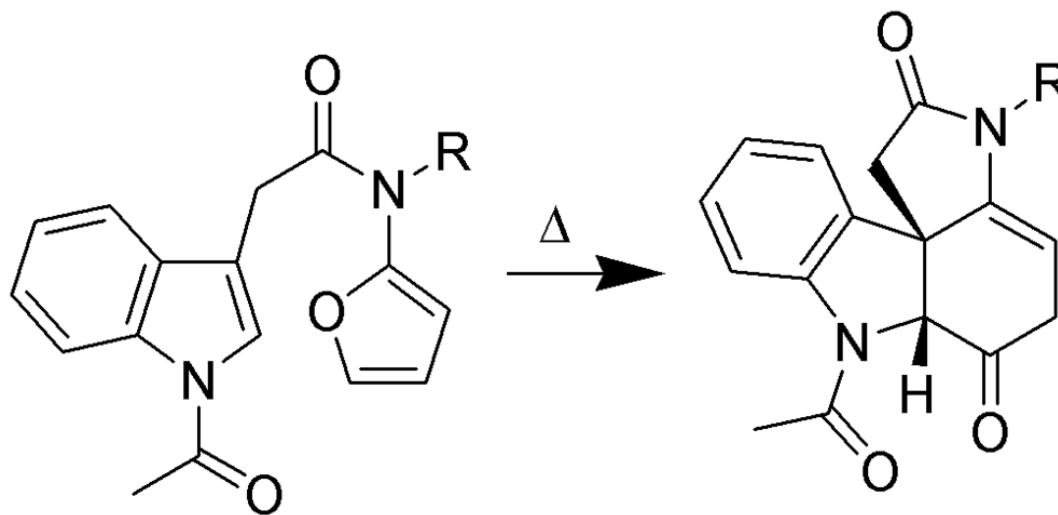








INTERMEDIARIO AVANZADO EN LA SÍNTESIS DE LA ESTRICNINA



https://en.wikipedia.org/wiki/Indole#/media/File:Indole_Cycloaddition_Padwa.png

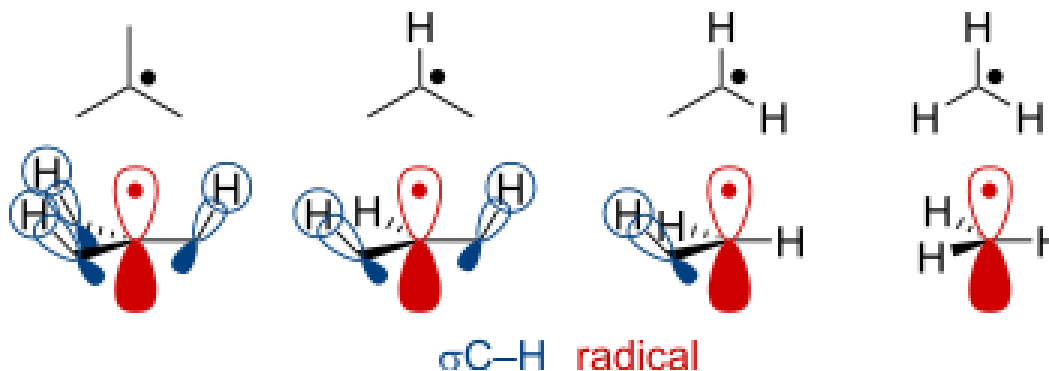


REACCIONES POR RADICALES LIBRES

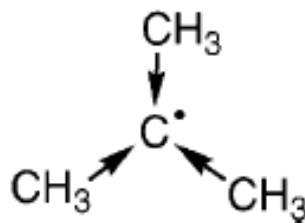
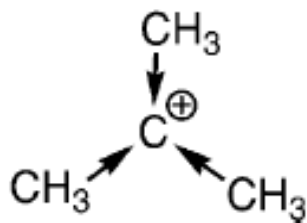


Según la clasificación propuesta, los radicales se pueden dividir en primarios (superóxido, semiquinonas y óxido nítrico), secundarios (radicales hidroxilo y lipídicos) y terciarios (radicales de antioxidantes).

Terciarios > secundarios > primarios > metilo



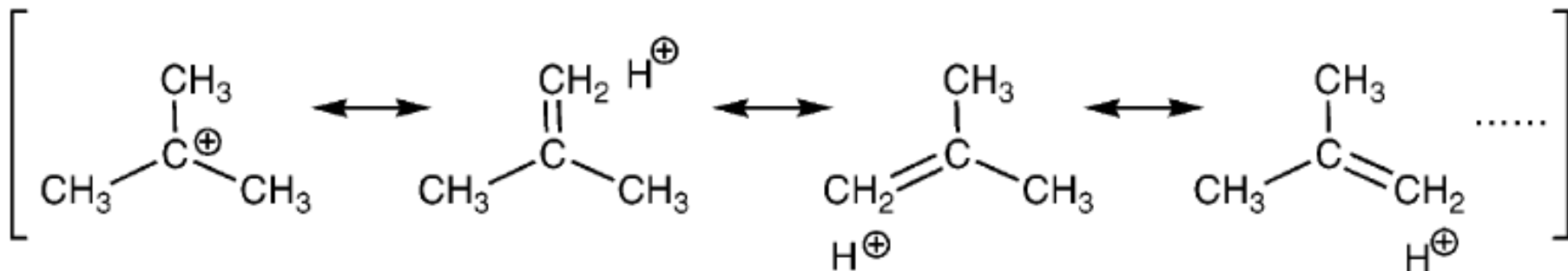
$\text{CH}_3^\bullet < \text{prim.-R}^\bullet < \text{sec.-R}^\bullet < \text{ter. R}^\bullet$ (R = grupo alquilo)



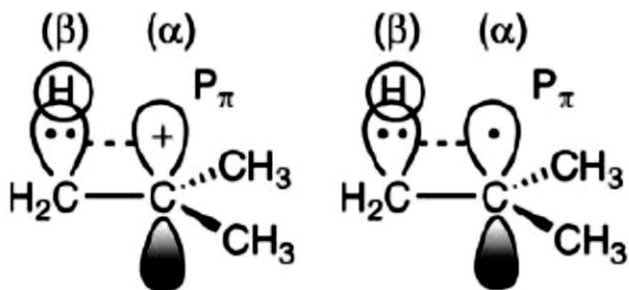
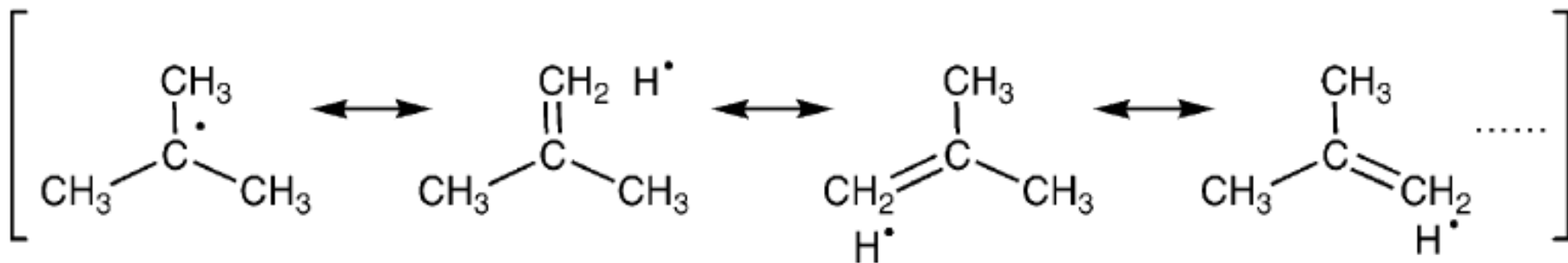
← : (electrodonador por efecto inductivo)

Formas resonantes

Hiperconjugación en el carbocatión *ter*-butilo



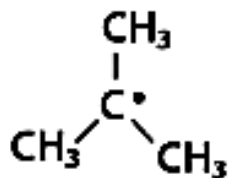
Hiperconjugación en el radical *ter*-butilo



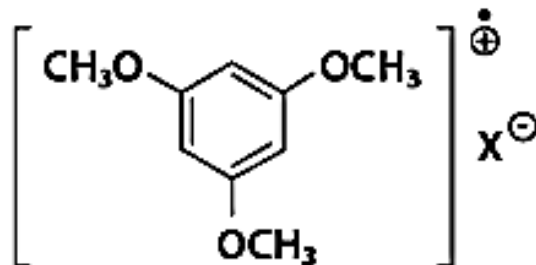
Interacción de los orbitales σ - p_π en la hiperconjugación

Tipos de radicales libres

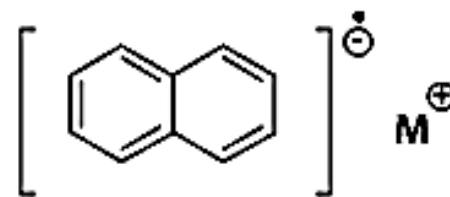
La mayoría de los radicales orgánicos son bastante inestables y muy reactivos. Hay dos tipos de radicales, radicales neutros y radicales cargados, como se muestra a continuación.



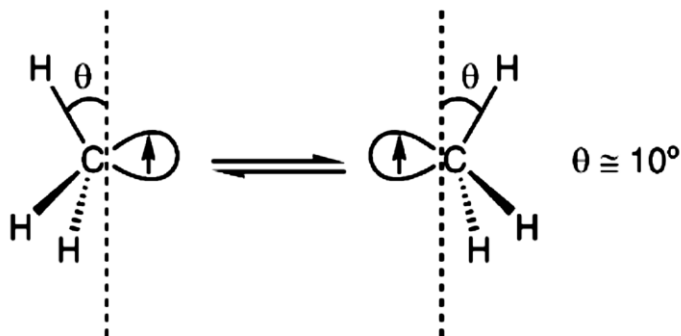
Radical neutro



Radical catión



Radical anión



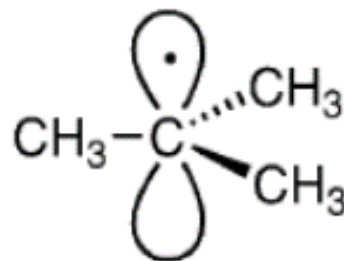
Inversión del radical metilo

Radicales libres

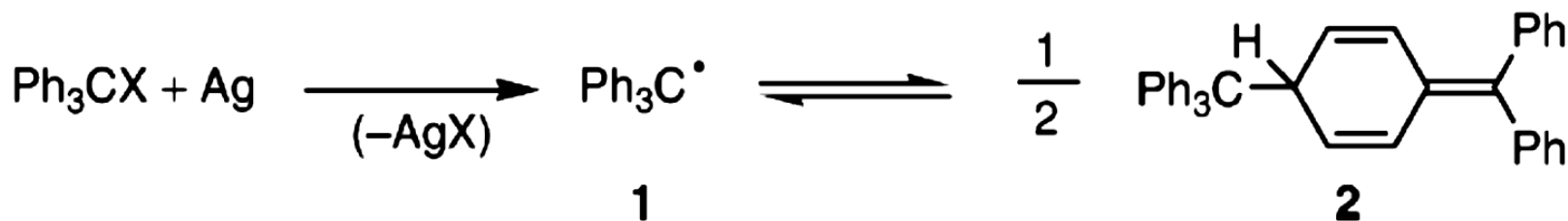
Además, existen dos tipos de radicales: los radicales σ y los radicales π . Un electrón desapareado en el radical σ está en el orbital σ y un electrón desapareado en el radical π está en el orbital π , respectivamente. Por lo tanto, los radicales anteriores son radicales π , el radical *t*-butilo también es un radical π ya que este radical está estabilizado por la hiperconjugación. Sin embargo, el radical fenilo y el radical vinilo son radicales sigma típicos.



Radical σ

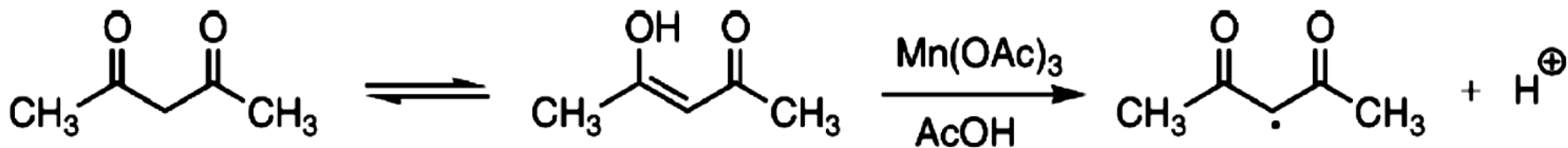


Radical π



CONDICIONES OXIDANTES

Los oxidantes de un solo electrón como Mn^{3+} , Cu^{2+} y Fe^{3+} extraen un electrón de los sustratos para producir radicales centrados en carbono, como se muestra en la siguiente ecuación.

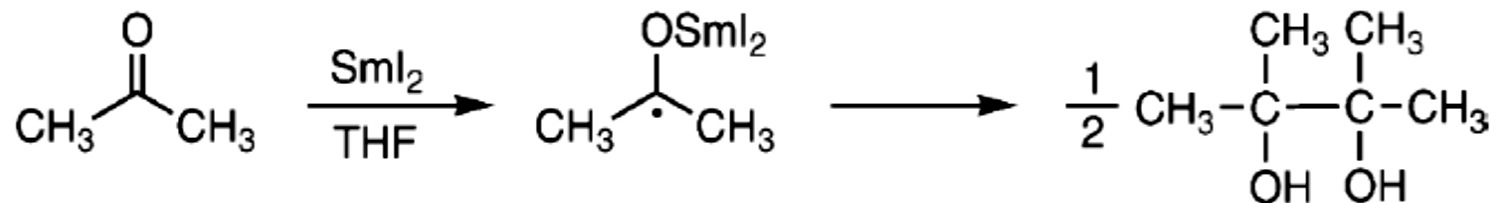


Fe^{2+} con peróxido de hidrógeno se llama sistema Fenton. El primer paso en esta reacción es la transferencia de electrones de Fe^{2+} al peróxido de hidrógeno para producir el radical extremadamente reactivo HO^\bullet (radical hidroxilo) y HO^- (anión hidróxido). Una vez que se forma HO^\bullet , rápidamente abstrae un átomo de hidrógeno de los sustratos para generar radicales centrados en el carbono.



CONDICIONES REDUCTORAS

Los reductores de un solo electrón como Fe^{2+} , Cu^+ , Ti^{3+} y Sm^{2+} dan un electrón al sustratos para formar radicales centrados en carbono, como se muestra en la siguiente ecuación



Estos radicales formados son formalmente neutros y, por tanto, el efecto del disolvente es menor que en las reacciones polares. La fuerza motriz de estas reacciones por radicales es la diferencia en energía de disociación de enlaces entre los materiales de partida y los productos. Por lo tanto, los grupos carbonilo, éster, amino e hidroxilo, que tienen una fuerte energía de disociación de enlaces, son los que no se ven afectados por las reacciones radicales. Esto se aplica para los azúcares, nucleósidos y péptidos

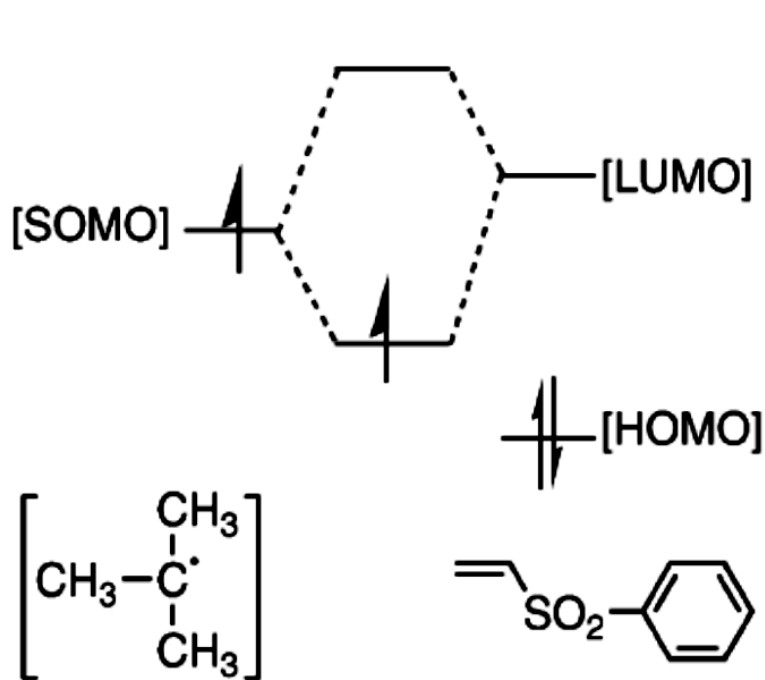
Se pueden utilizar en reacciones radicales, sin necesidad de una protección seria de aquellos grupos funcionales.



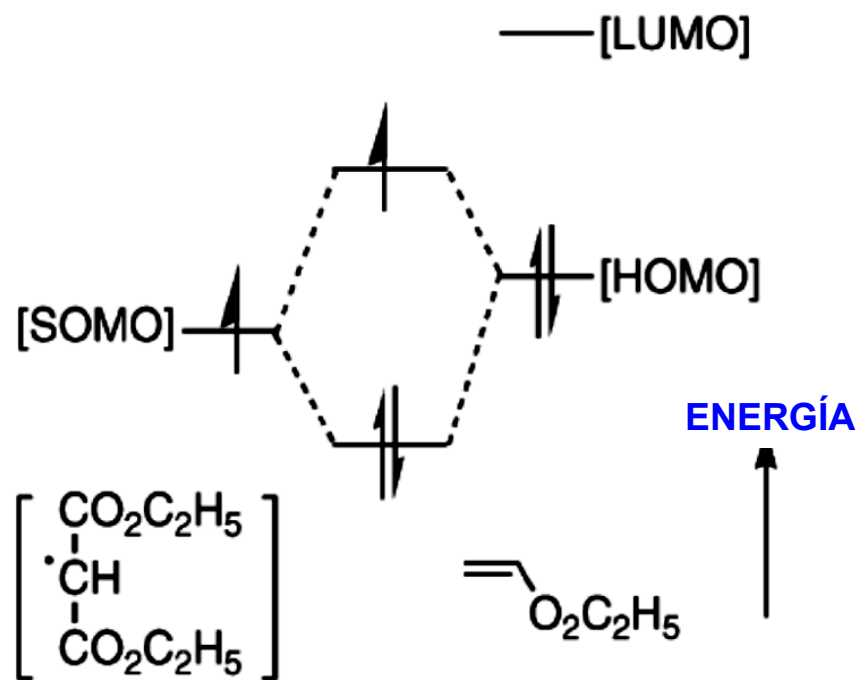
Un radical libre tiene un electrón desapareado que tiene la energía más alta entre todos los enlaces y electrones no enlazantes (pares de electrones libres) en una molécula. El orbital que tiene este electrón desapareado se llama SOMO. En las reacciones de un radical libre con otra molécula, SOMO en un radical libre interactúa con HOMO o LUMO en otra molécula, y su reactividad depende del Nivel de energía del SOMO.



Interacciones entre radicales libres centrados en carbono y diferentes tipos de olefinas



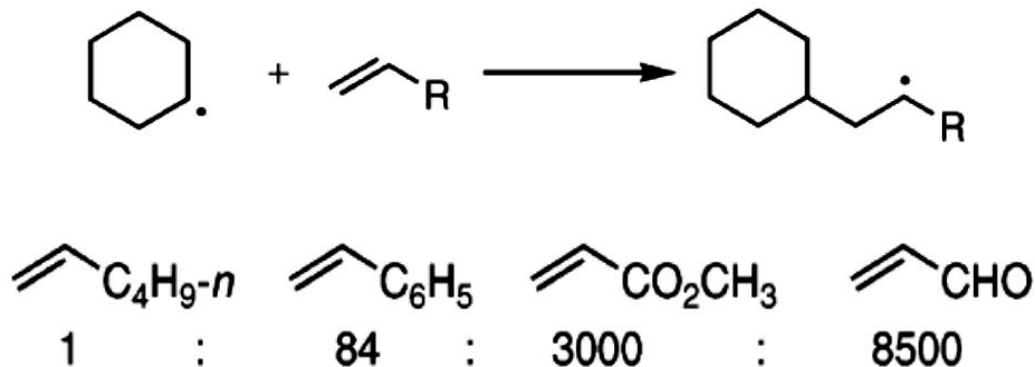
Un radical libre nucleofílico ter-butilo interactúa con el LUMO de una olefina deficiente de electrones



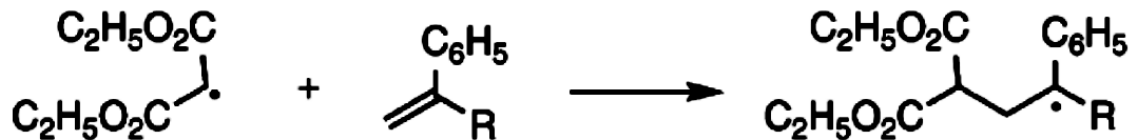
Un radical libre electrofílico dietilmalonilo interactúa con el HOMO de una olefina rica en electrones

Reacción de adición del radical nucleofílico ciclohexilo a alquenos

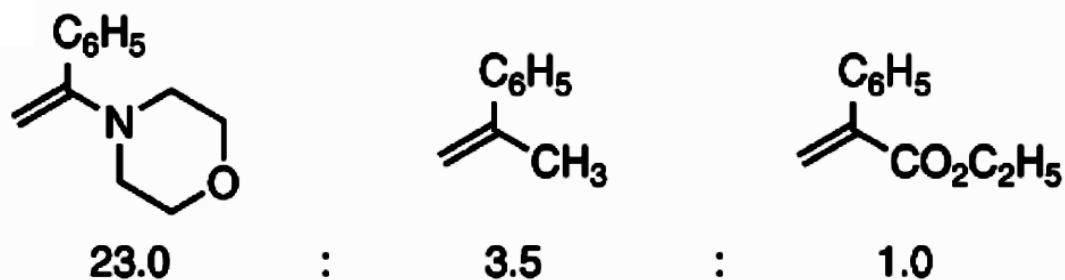
Reactividad relativa



Reacción de adición del radical electrofílico dietilmalonilo a alquenos



Reactividad relativa



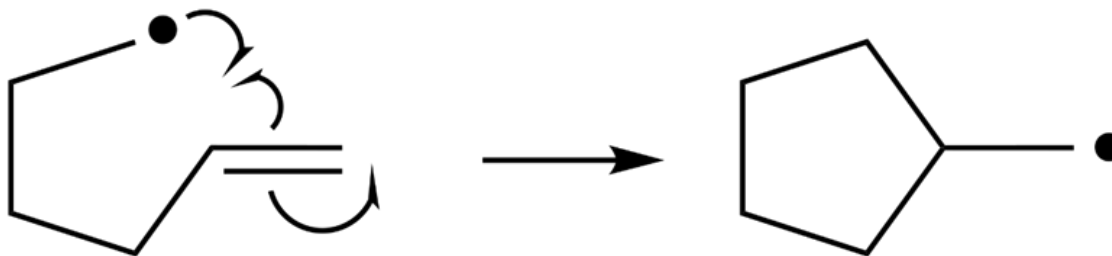
Usos de los radicales libres

Estas estructuras altamente reactivas están presentes en las membranas de las células de moléculas biológicamente relevantes y dañinas, como el ADN, los lípidos, las proteínas y los carbohidratos, etc.

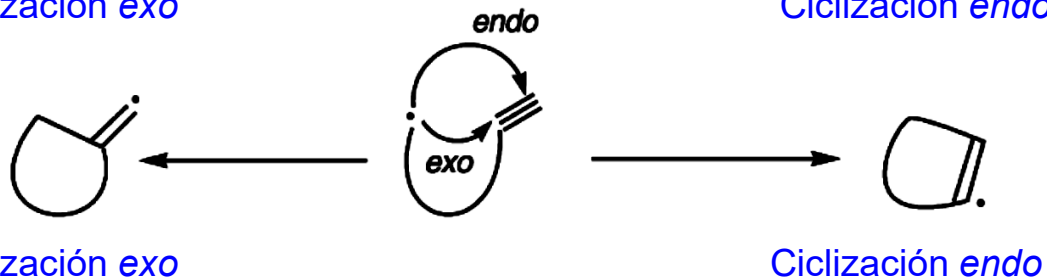
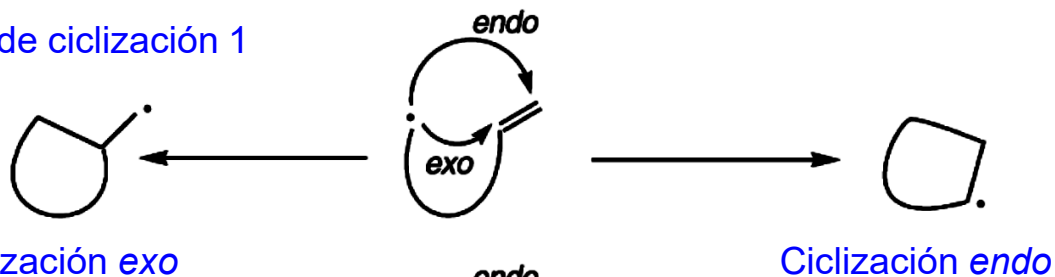
Los radicales libres atacan macromoléculas importantes, lo que provoca daño celular y alteración homeostática, como proteínas, ácidos nucleicos, etc.

Generalmente se utilizan haluros de alquilo o haluros de arilo como precursores de radicales para R o Ar; sin embargo, la halogenación de azúcares y nucleósidos que tienen muchos grupos OH y otros grupos funcionales delicados es bastante difícil.

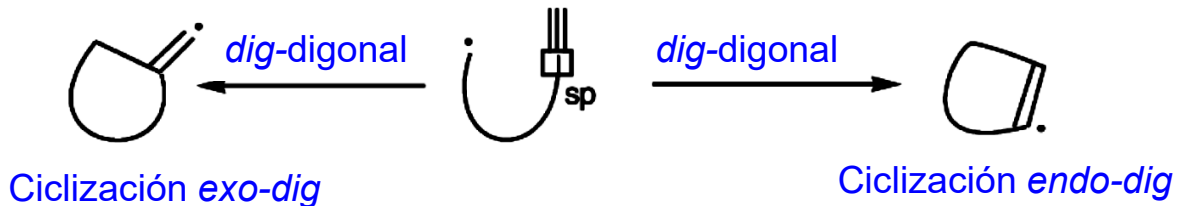
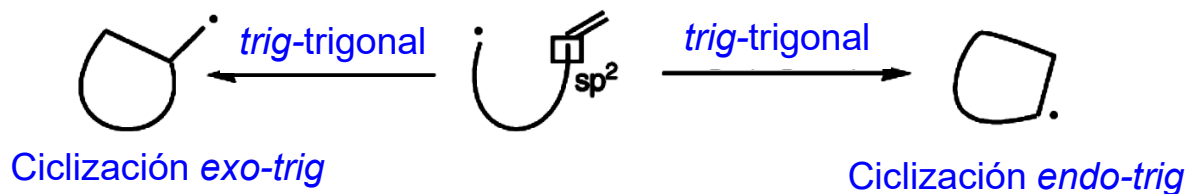
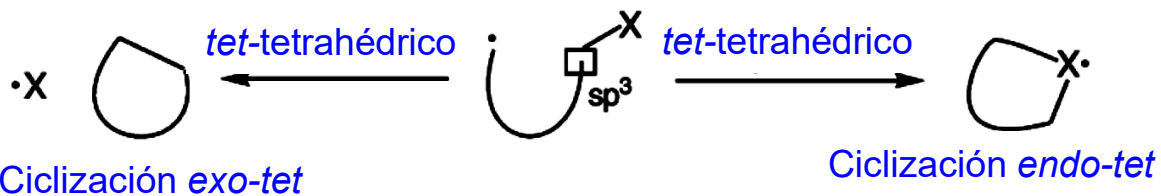
- Ciclización de radicales libres de acuerdo con las reglas de Baldwin



Modo de ciclización 1



Modo de ciclización 2



Efectos de las interacciones de no enlace en la regioselectividad de las ciclizaciones por radicales libres

Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959–974.

Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925–3941.

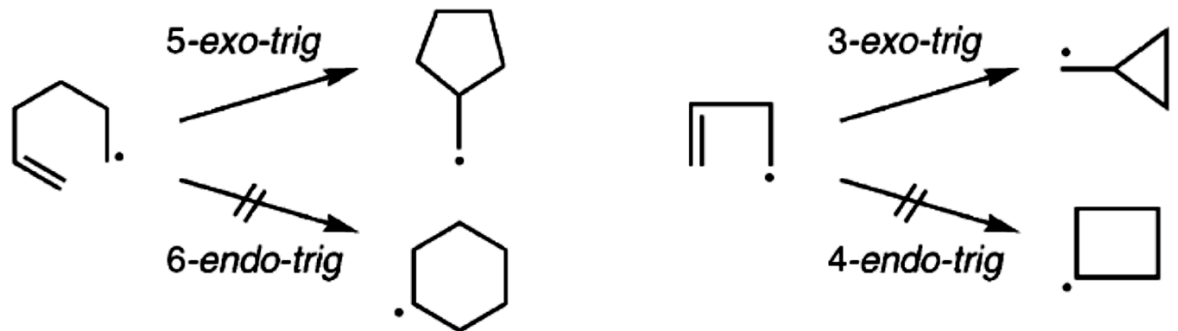
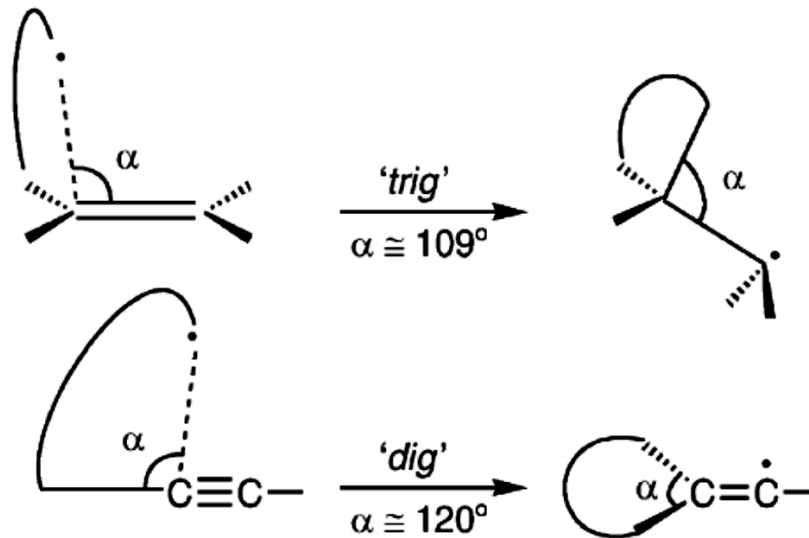
Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073–3100.

Beckwith, A. L. J.; Lawrence, T. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1979**, 1535–1539.

Sustrato	Producto		Proporción (exo:endo)
	Exo	Endo	
			98 : 2
			40 : 60
			>99 : 1
			68 : 32
			98 : 2
			55 : 45

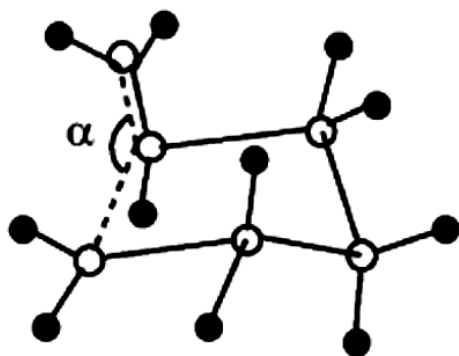
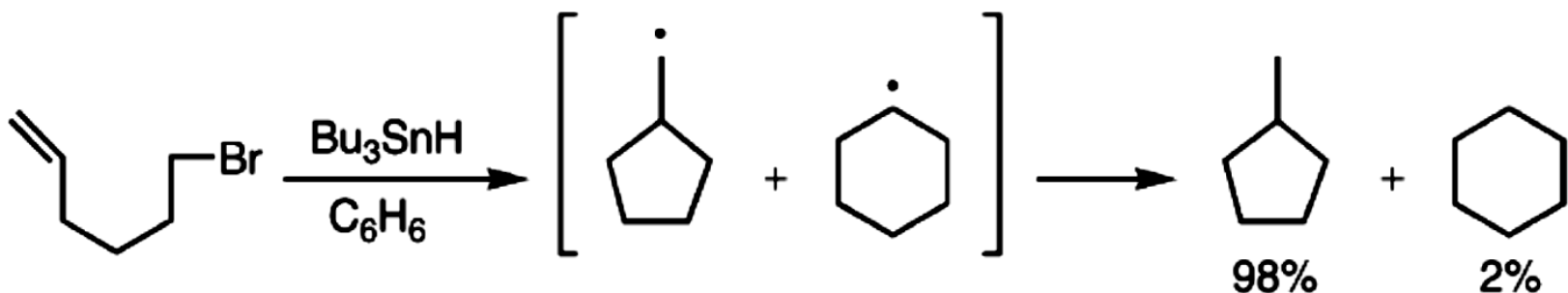


Con base en la teoría de la interacción orbital, el **ángulo de aproximación** más favorecido de un radical centrado en carbono a los enlaces carbono-carbono insaturados depende del tipo de hibridación del enlace carbono-carbono insaturado. Por lo tanto, el ángulo de aproximación más preferible es $\alpha = 109^\circ$ (dirección perpendicular al plano), cuando el enlace carbono-carbono insaturado es hibridación sp^2 , y el ángulo de aproximación más preferible es $\alpha = 120^\circ$; cuando el enlace carbono-carbono insaturado es hibridación sp

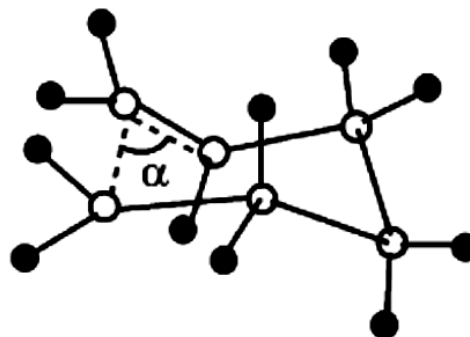


En la ciclación del radical 3-buten-1-ilo, el radical ciclopropilmetilo a través de una manera 3-*exo-trig* se genera debido al ángulo de aproximación preferible, no a través de una ciclación 4-*endo-trig*'

Prácticamente, cuando la reacción del 1-bromuro de 5-hexenilo con el $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ se llevó a cabo en condiciones de calentamiento a reflujo de benceno, se obtuvo una mezcla de metilciclopentano y ciclohexano en una proporción de 98:2. Los estados de transición de la ciclación son 5-*exo-trig* y 6-*endo-trig*



Estado de transición 5-*exo-trig*



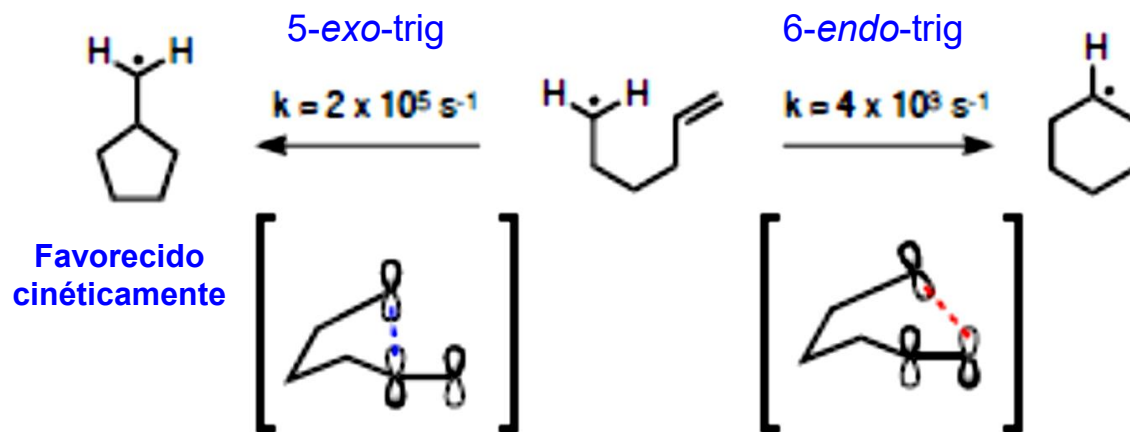
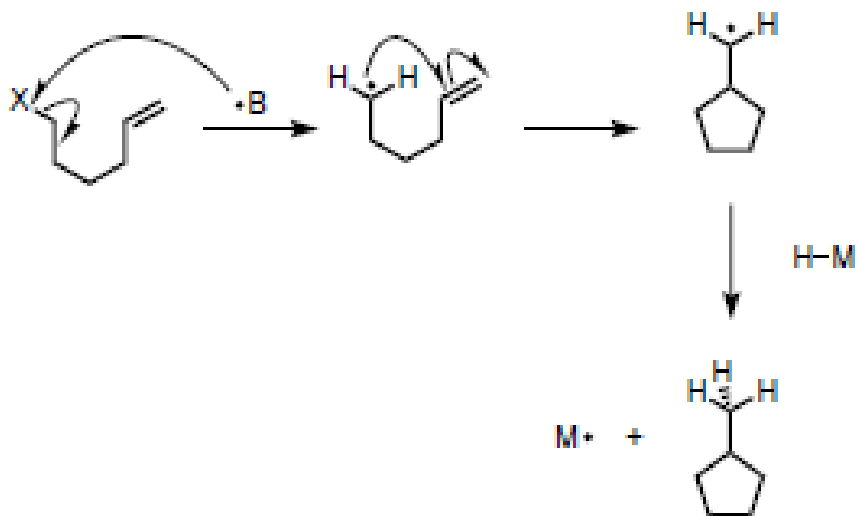
Estado de transición 6-*endo-trig*

- Átomo de hidrógeno
- Átomo de carbono

Iniciación

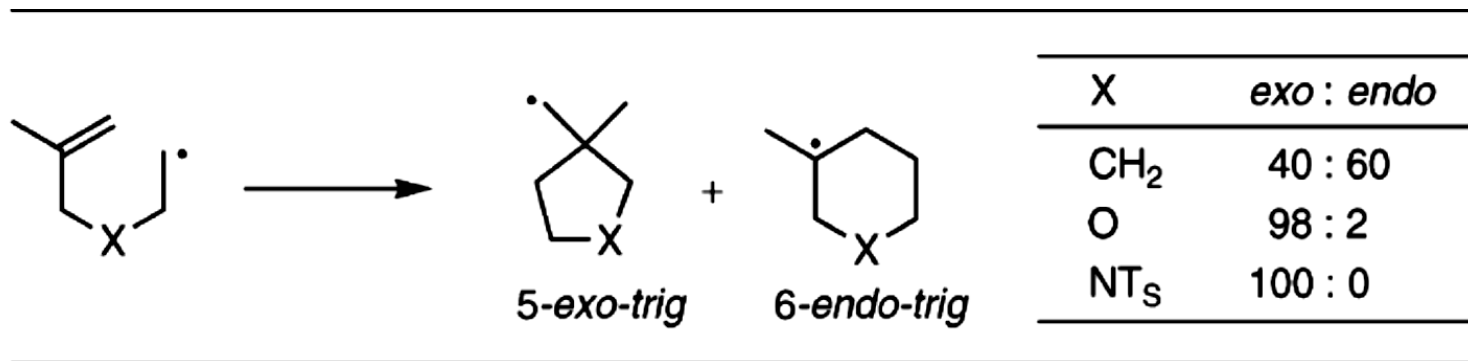


Propagación



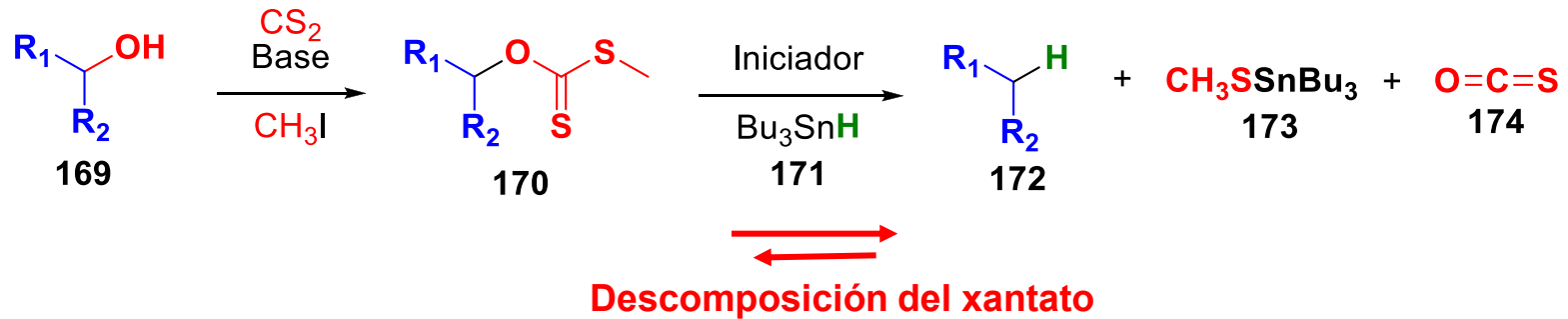
La introducción de heteroátomos en la cadena lateral del radical puede cambiar la regioselectividad para la reacción de ciclación. El cambio en la regioselectividad para la ciclación proviene del cambio en la longitud del enlace y el ángulo de enlace propiciados por los heteroátomos. En cualquier caso, el ángulo de aproximación más preferible de un radical centrado en carbono al doble enlace carbono-carbono es siempre $\sigma = 109^\circ$: por ejemplo, la relación de ciclación *exo/endo* del radical se muestra en la siguiente Tabla, que indica un cambio dramático en la relación *exo/endo* para X = CH₂; OH, y NTs

Regioselectividad en el cierre de anillos de radicales

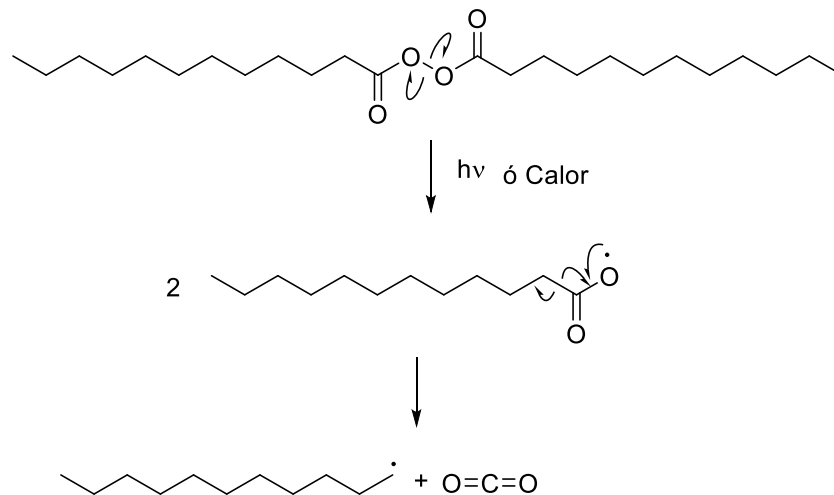


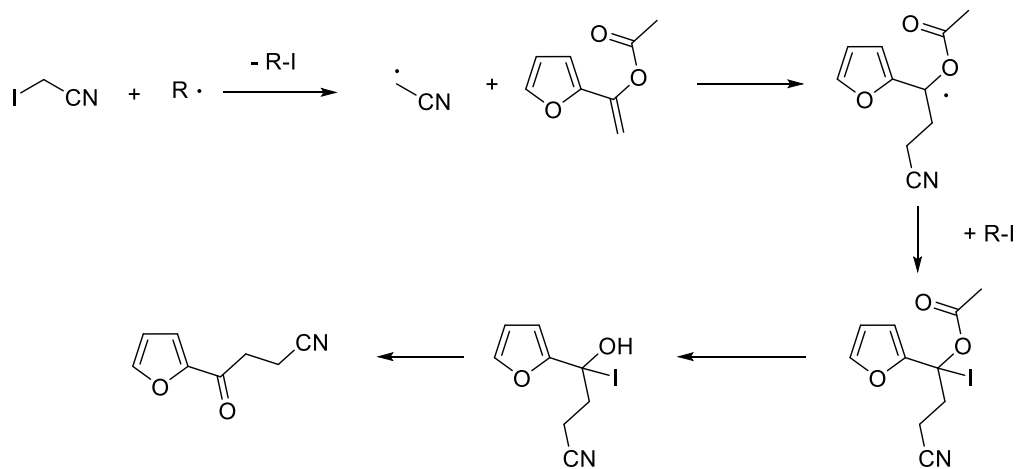
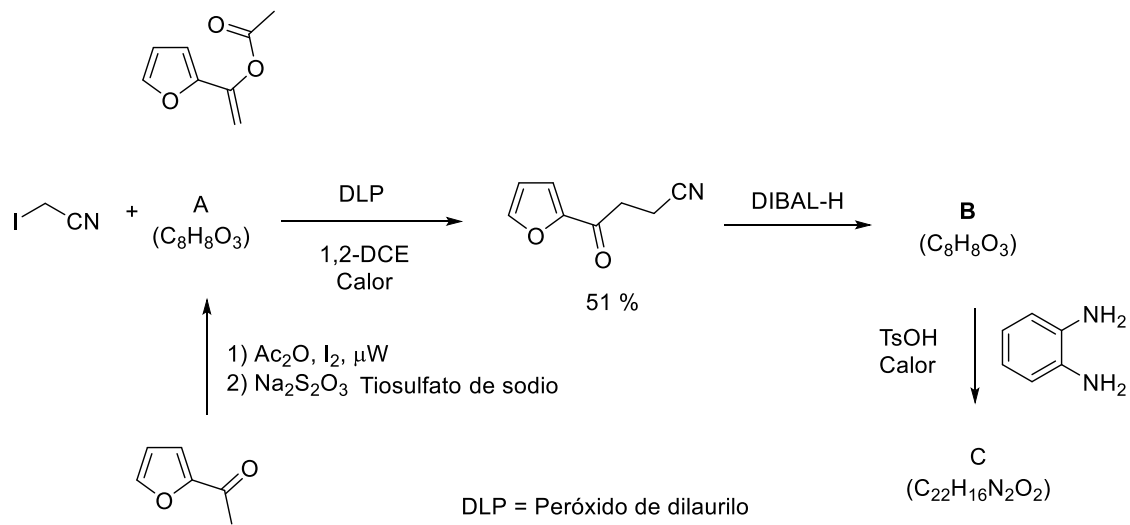
- La reacción de Barton McCombie es muy útil para las reacciones radicales en azúcares, nucleósidos y péptidos.

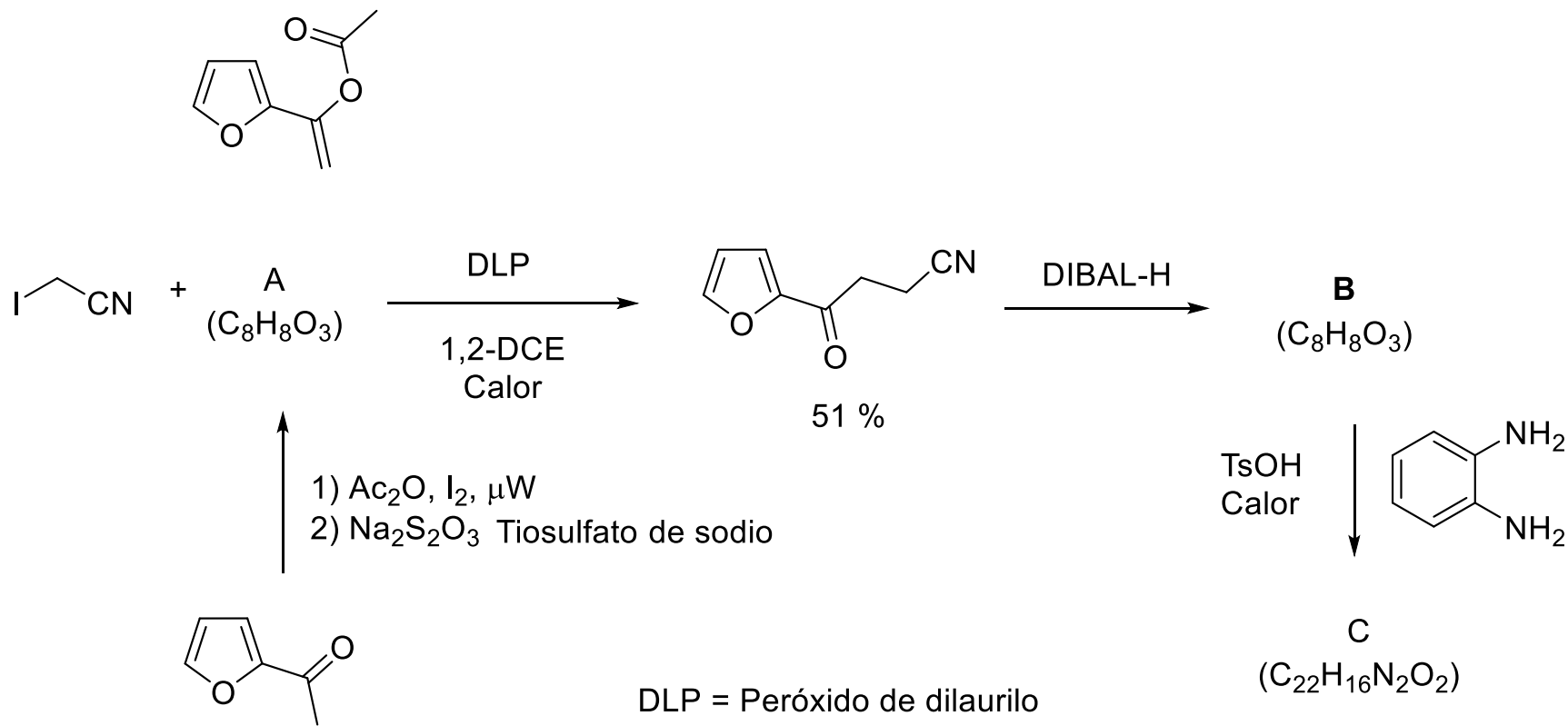
Desoxigenación de Barton-McCombie.

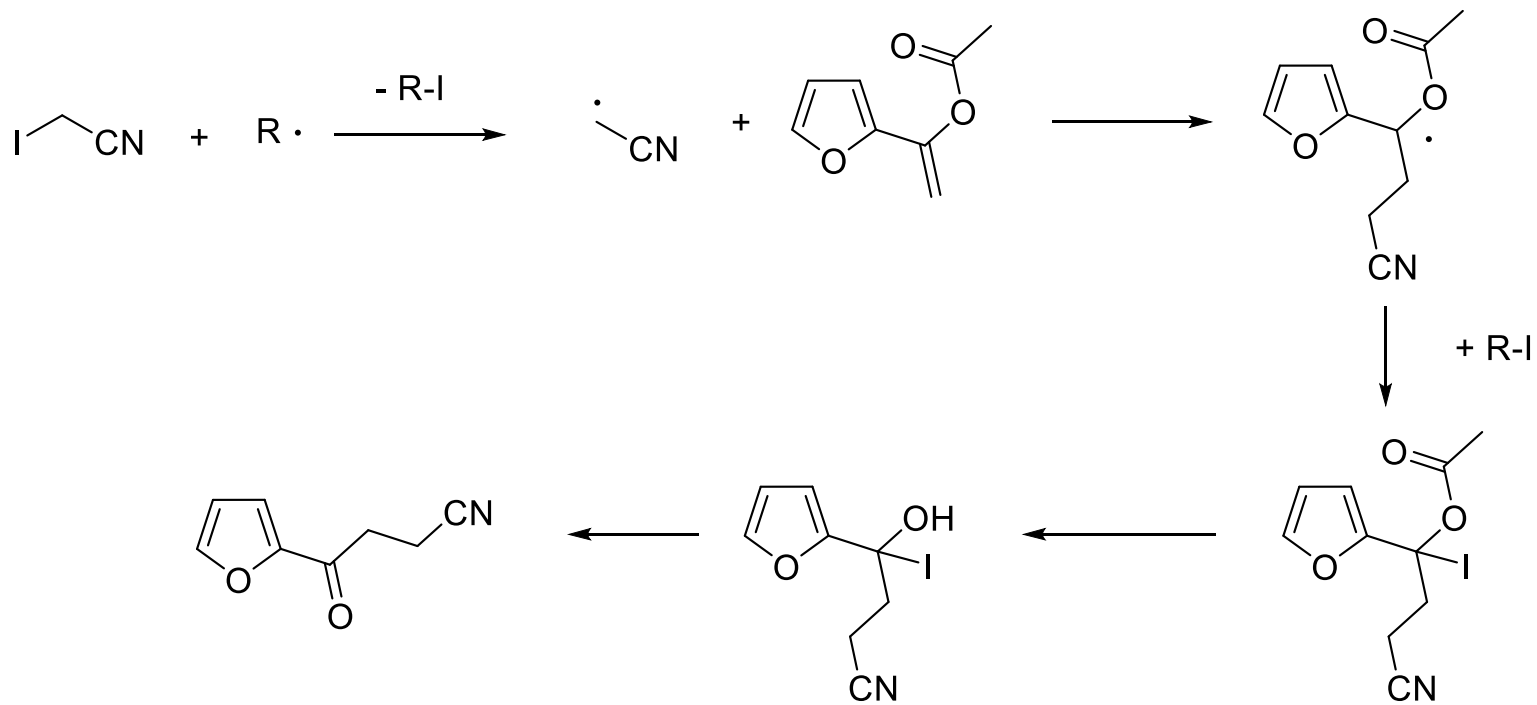


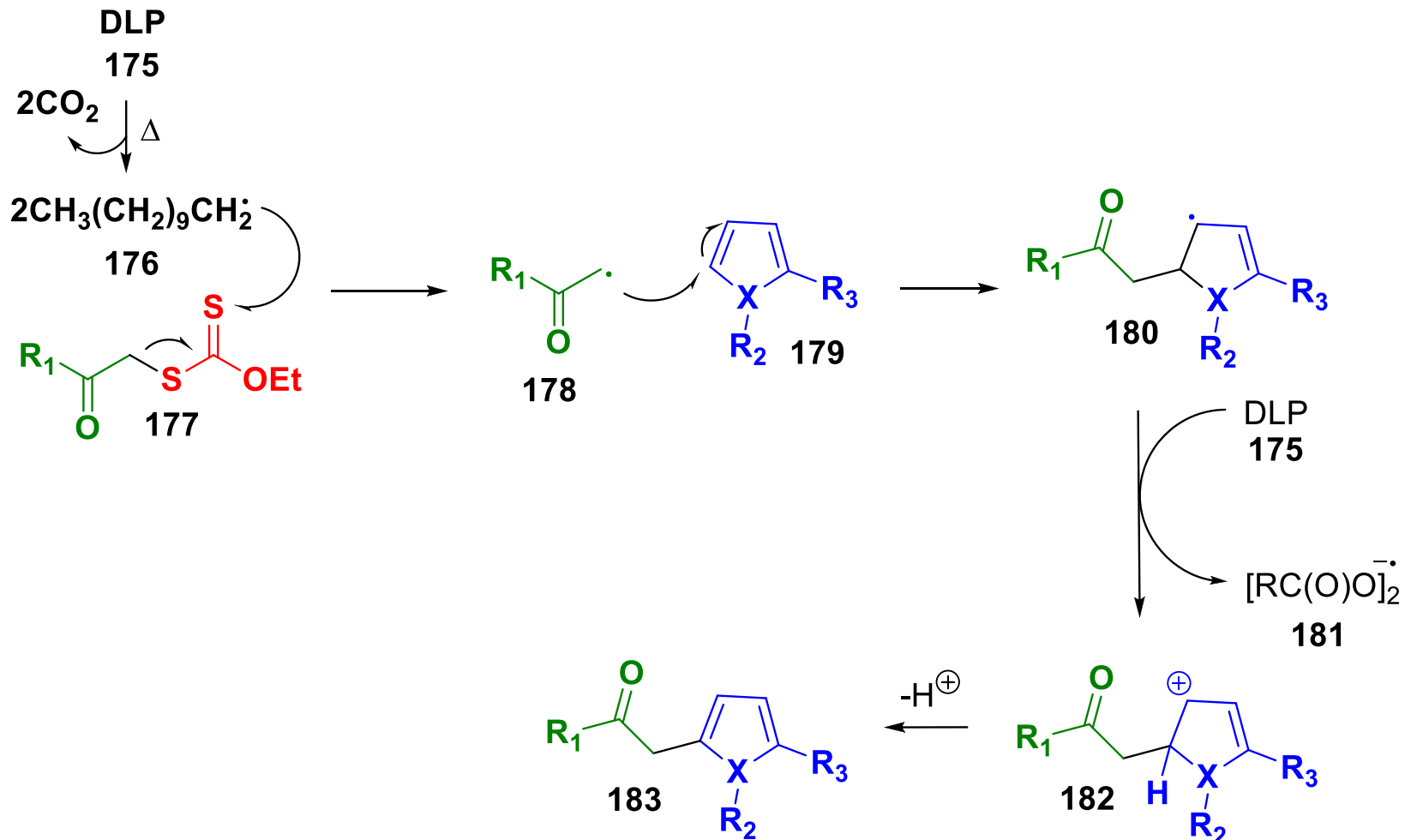
Iniciador: DLP peróxido de dilaurilo







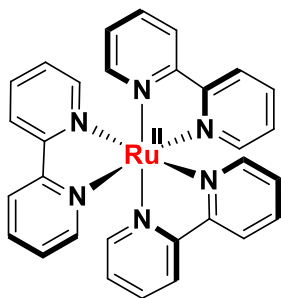




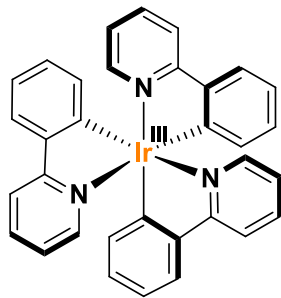
También se pueden utilizar otros derivados de tiocarbonilo formados a partir de alcoholes con cloruro de fenoxitiocarbonilo, diimidazol, etc. en lugar de xantato de metilo.



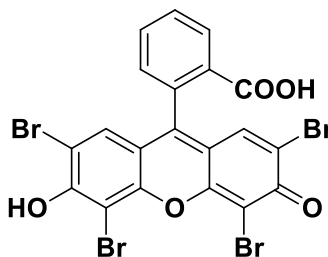
CATÁLISIS FOTOREDOX



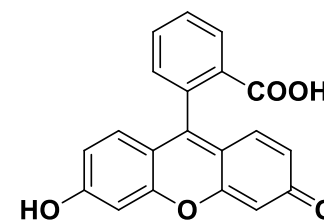
Ru(bpy)₃Cl₂
192



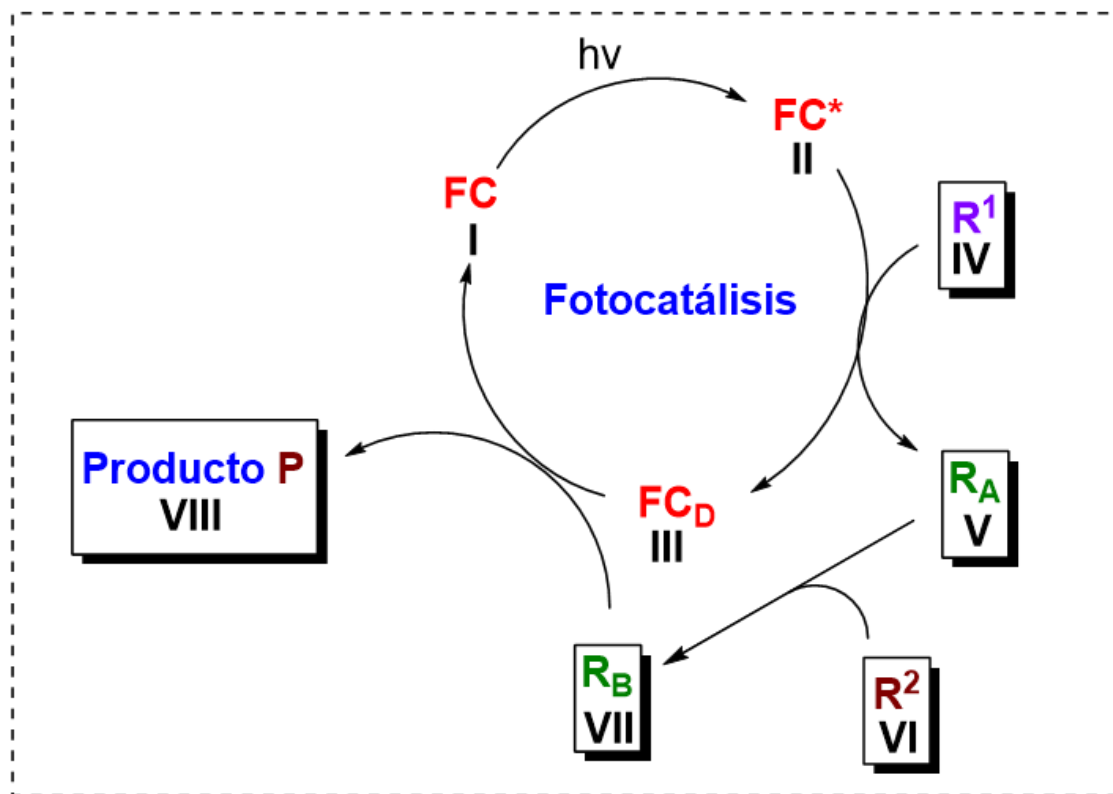
Ir(ppy)₃
193



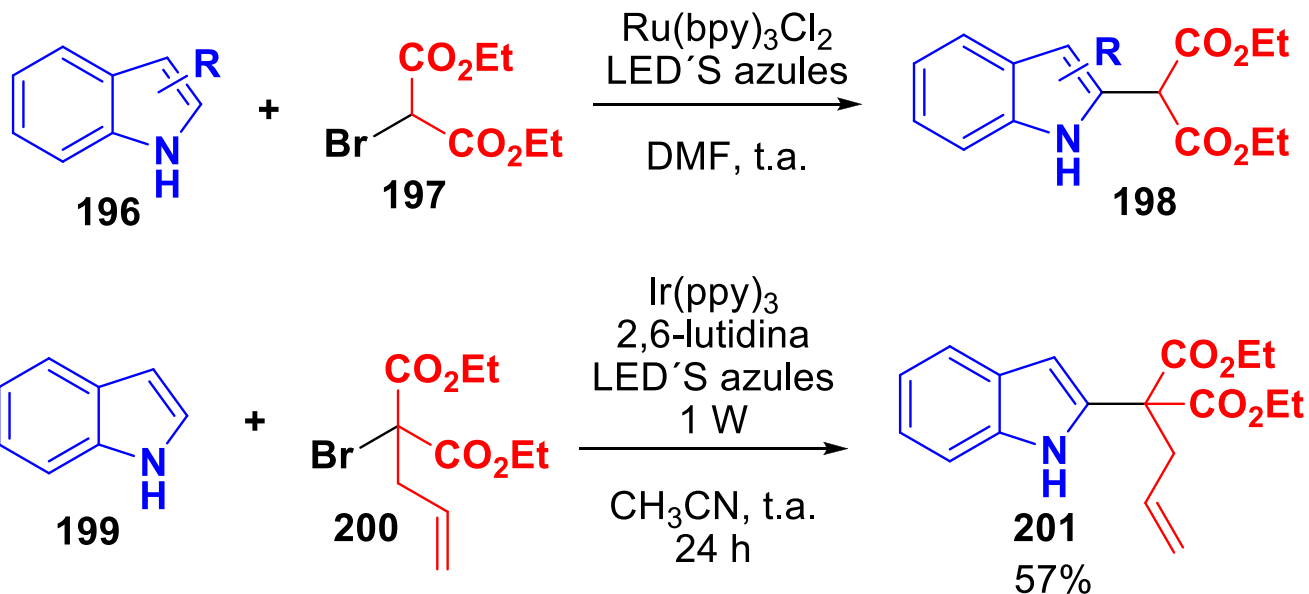
Eosina Y
194



Fluoresceína
195



FUNCIONALIZACIÓN DE INDOLES MEDIANTE CATÁLISIS FOTOREDOX



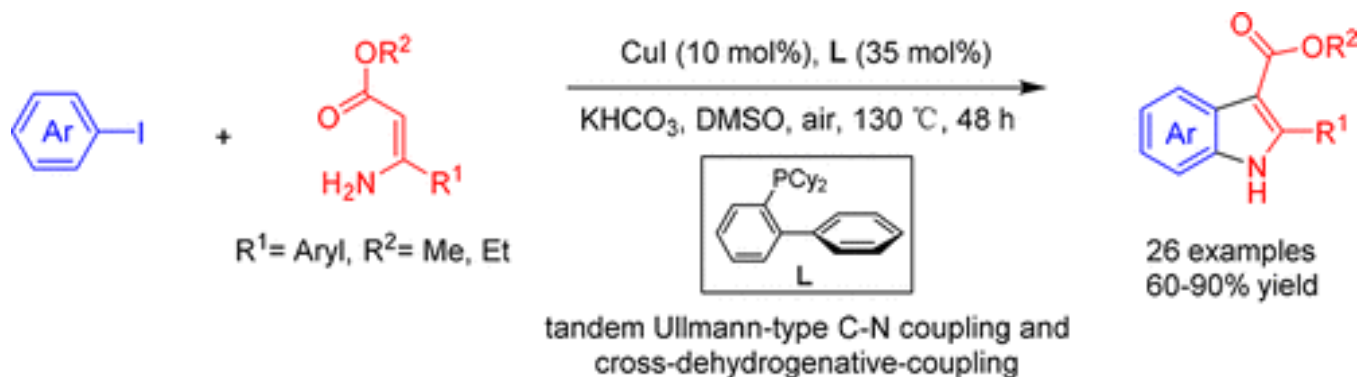
a) L. Furst, B.S. Matsuura, J.M.R. Narayanam, J.W. Tucker, C.R.J. Stephenson. *Org. Lett.* 2010, 12, 3104-3107.

(b) E.C. Swift, T.M. Williams, C.R.J. Stephenson. *Synlett.* 2016, 27, 754-758.



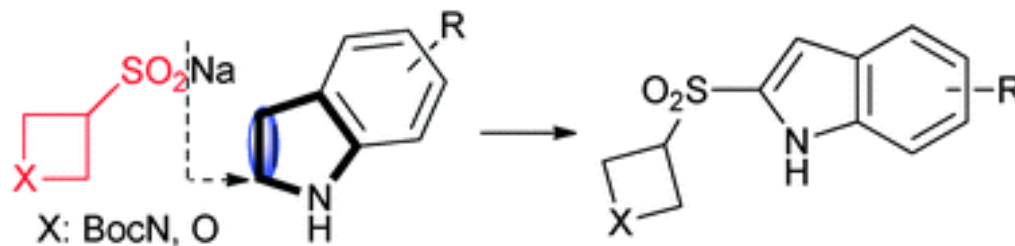
Yue Li, Jinsong Peng, Xin Chen, Baichuan Mo, Xue Li, Peng Sun, and Chunxia Chen
**Copper-Catalyzed Synthesis of Multisubstituted Indoles through Tandem Ullmann-Type C–N
Formation and Cross-dehydrogenative Coupling Reactions**

J. Org. Chem. **2018**, *83*, 9, 5288–5294



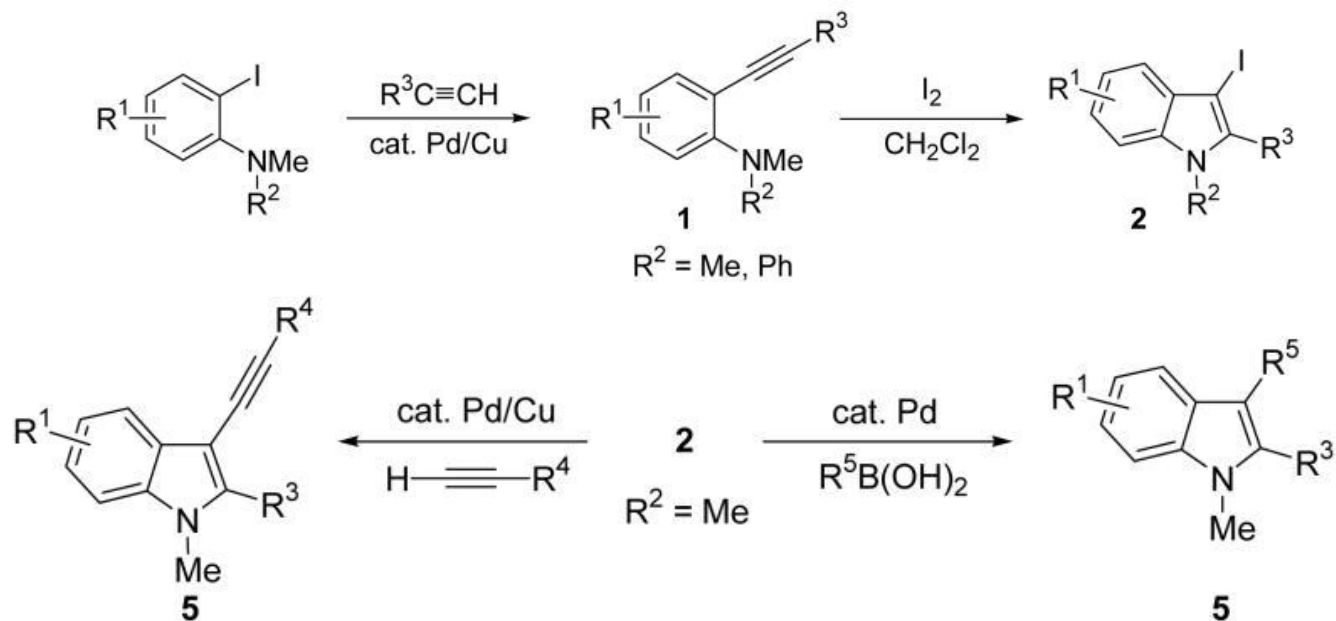
Seminario

Anne-Chloé M. A. Nassoy, Piotr Raubo and Joseph P. A. Harrity
Synthesis and indole coupling reactions of azetidine and oxetane sulfinate salts†
Chem. Commun., **2015**, 51, 5914-5916



Shilpa A. Worlikar, Benjamin Neuenswander, Gerald H. Lushington, and Richard C. Larock
Highly Substituted Indole Library Synthesis by Palladium-Catalyzed Coupling Reactions in Solution and on a Solid Support

J Comb Chem. **2009** Sep–Oct; 11(5): 875–879. doi: [10.1021/cc900057n](https://doi.org/10.1021/cc900057n)



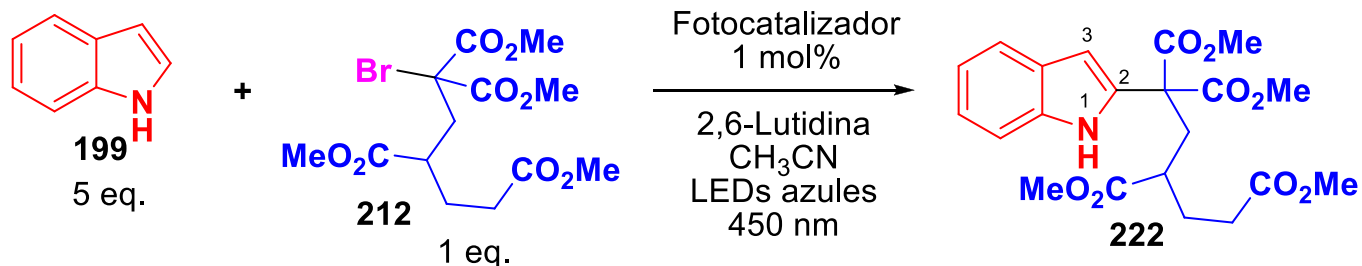
Raffaella Mancuso and Renato Dalpozzo

Recent Progress in the Transition Metal Catalyzed Synthesis of Indoles

Catalysts **2018**, 8(10), 458; <https://doi.org/10.3390/catal8100458>



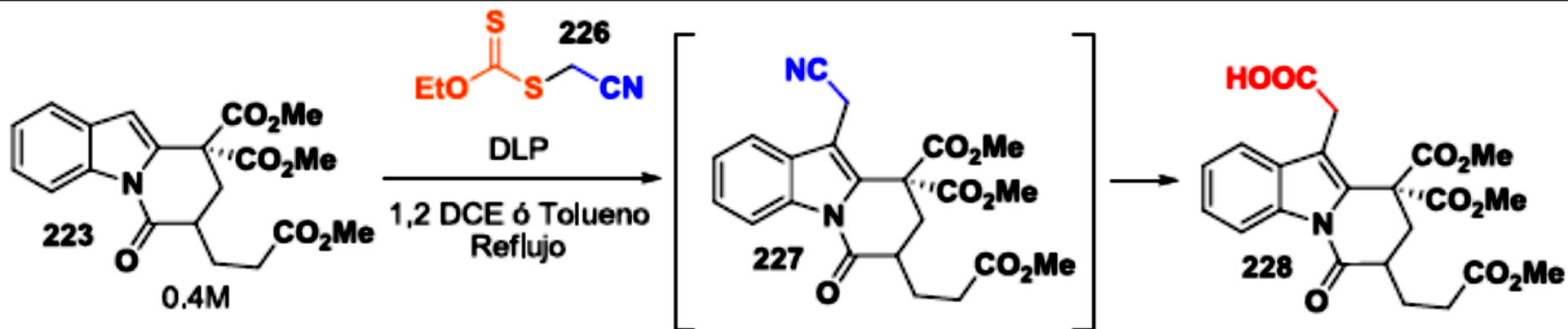
Tabla 1. Ensayos en la síntesis del indol **222**.



Experimento	Catalizador	Tiempo (h)	Molaridad Malonato	Potencia LEDs	Temperatura (°C)	Rendimiento 222 (%)
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O 192	17	2.57 M	18 W	28	79
2	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O 192	20	2.57 M	18 W	28	33 ^b
3	Ir(ppy) ₃ 193	17	2.57 M	18 W	28	100 ^a

^a0.26 mmol de bromomalonato. ^b13 mmol de bromomalonato.





Experimento	Disolvente	Indol 223 (eq)	Xantato 226 (eq)	DLP 175 (eq)	Tiempo de adición DLP	Rendimiento 228 % (% brsm) ^a
1	1,2-DCE	1	1.2	1.2	7 h	13 (31)
2	1,2-DCE	1	1.2	1.2	9 h	13 (31)
3	1,2-DCE	1	1.2	1.2	16 h	18 (29)
4	1,2-DCE	1	2	2.2	42 h	18 (30)
5	1,2-DCE	1	5	3.6	12.5 h	13 (15)
6	1,2-DCE	4	1	1.1	12 h	13
7	Tolueno	1	1.2	1.2	10	5 (18)

^aCon respecto al indol recuperado **223**

BRMS = based on recovered starting material

