

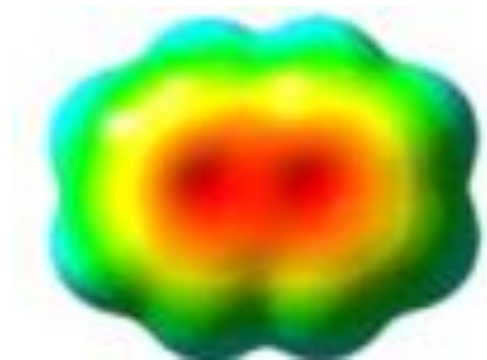
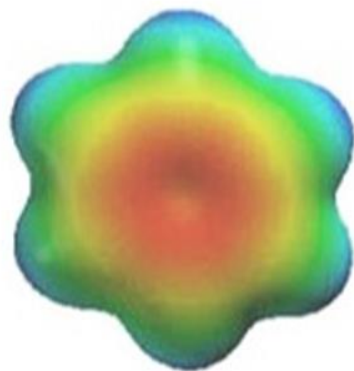
BENZODERIVADOS DE ANILLOS DE 5 MIEMBROS CON 1 HETEROÁTOMO

INDOLES



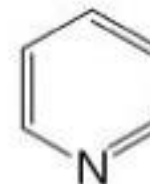
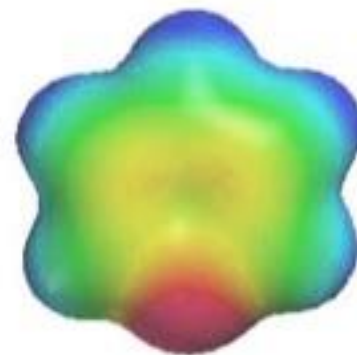
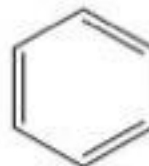
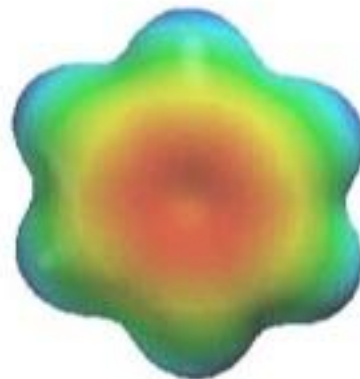
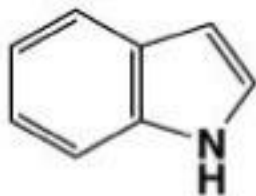
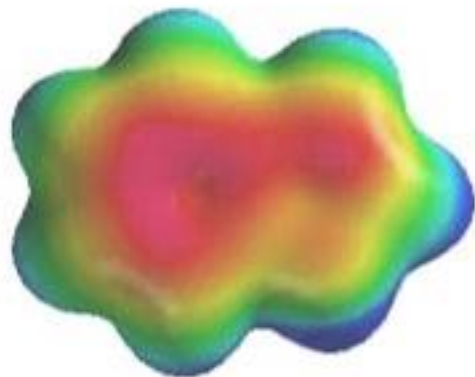
Nombre	Energía de Resonancia (kcal/mol)	Energía de Resonancia por anillo	Dipolo (debye)
Benceno	36	36	0.00
Naftaleno	61	30.5	0.00
Antraceno	84	27.7	0.00
Fenantreno	92	30.3	0.04

https://www.kibin.com/assets/other/essay-samples/paper-editing.../Sample_3.docx



<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1386142513001364-fx1.jpg>





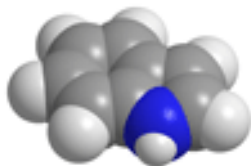
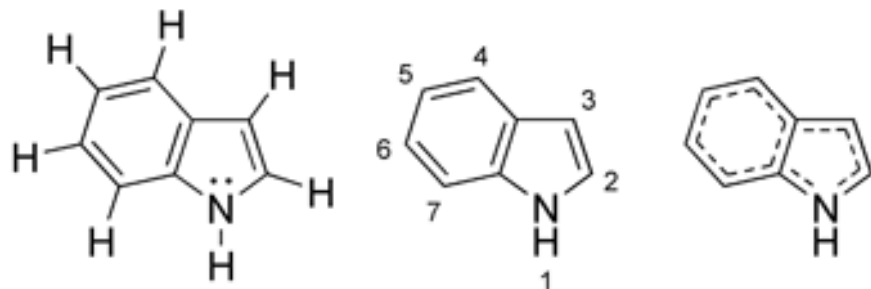
Energía de resonancia (Kcal/mol):

47-49

36

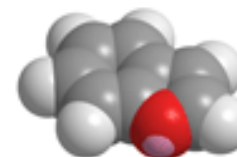
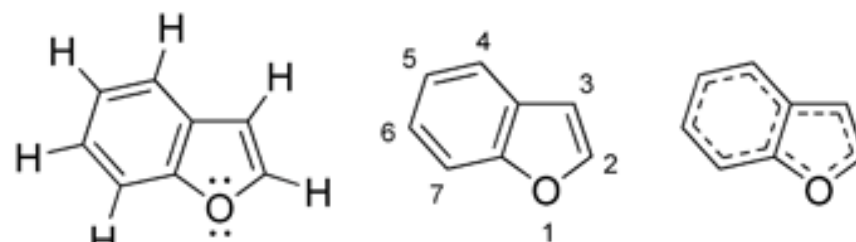
23.1

INDOL



Energía de resonancia: 47-49 Kcal/mol
54.02 KJ/mol

BENZOFURANO



Energía de resonancia: 47-49 Kcal/mol
55.5 KJ/mol

La química del indol comienza a desarrollarse con el estudio del colorante índigo. El índigo se puede convertir en isatina y luego en el oxoindol.



<https://www.indiamart.com/proddetail/indigofera-tinctoria-16117485548.html>



Índigo ó añil



<https://www.astrogle.com/ayurveda/indigofera-tinctoria-true-indigo-home-medicinal-usages-hair-skin.html>



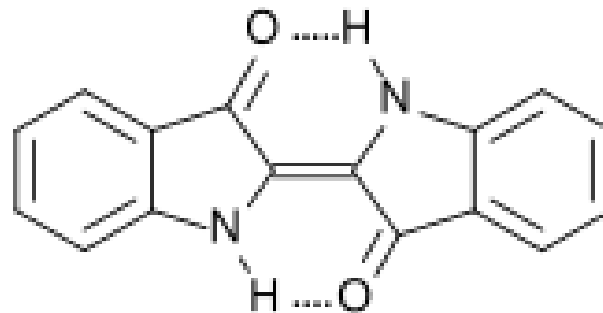


Indigofera tinctoria, también llamada verdadero índigo, es una especie de planta de la familia del frijol que fue una de las fuentes originales de colorante añil. Se ha naturalizado en Asia tropical y templada, así como en partes de África, pero se desconoce su hábitat nativo, ya que se cultiva en todo el mundo desde hace muchos siglos.

Indigofera tinctoria



Paquete de índigo



Molécula de índigo



tablet



Museum number

62788

Description

Full: Front

Clay cuneiform tablet; instructions for dyeing wool; recipes are given to produce blue and purple wools, cheap versions of foreign imports; 27 ll.

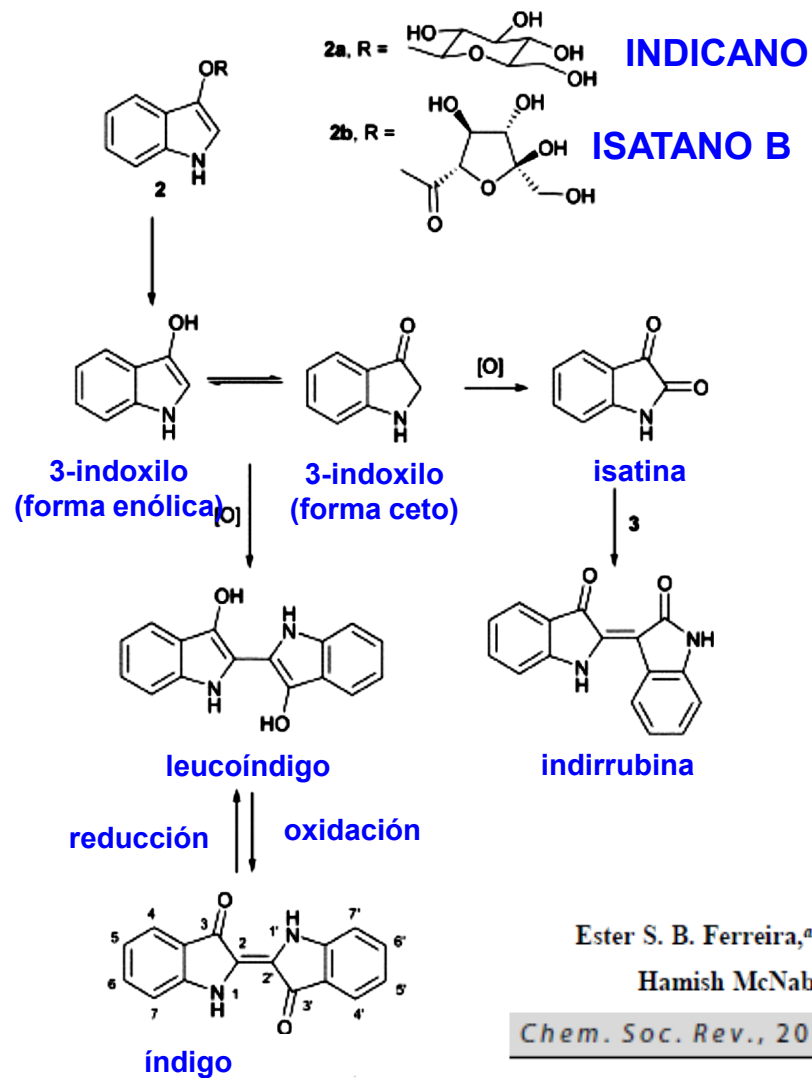
© The Trustees of the British Museum

Dos métodos diferentes para la aplicación directa del índigo se desarrollaron en Inglaterra en el siglo XVIII y se siguieron utilizando hasta bien entrado el siglo XIX.

El primer método, conocido como 'lápiz azul' porque se aplicaba con mayor frecuencia con lápiz o pincel, podría usarse para lograr tonos oscuros. Se agregaron trisulfuro de arsénico y un espesante a la tina de añil. El compuesto de arsénico retrasó la oxidación del índigo el tiempo suficiente para pintar el tinte sobre las telas. Olla de tinte índigo liofilizado

El segundo método se conocía como 'azul de China' debido a su parecido con la porcelana china azul y blanca. En lugar de utilizar una solución índigo directamente, el proceso implicó imprimir la forma insoluble de índigo en la tela. El índigo se redujo luego en una secuencia de baños de sulfato de hierro (II), con oxidación por aire entre cada inmersión. El proceso azul de China podría hacer diseños nítidos, pero no podría producir los tonos oscuros posibles con el método de lápiz azul. Alrededor de 1880, se desarrolló el 'proceso de glucosa'. Finalmente permitió la impresión directa de índigo en la tela y pudo producir impresiones de índigo oscuro de bajo costo inalcanzables con el método azul de China. Desde 2004, el índigo liofilizado, o índigo instantáneo, está disponible. En este método, el índigo ya se redujo y luego se liofilizó en un cristal. Los cristales se agregan al agua tibia para crear el tinte. Como en una olla de tinte índigo estándar, se debe tener cuidado para evitar mezclar oxígeno. El índigo liofilizado es fácil de usar y los cristales pueden almacenarse indefinidamente siempre que no estén expuestos a la humedad



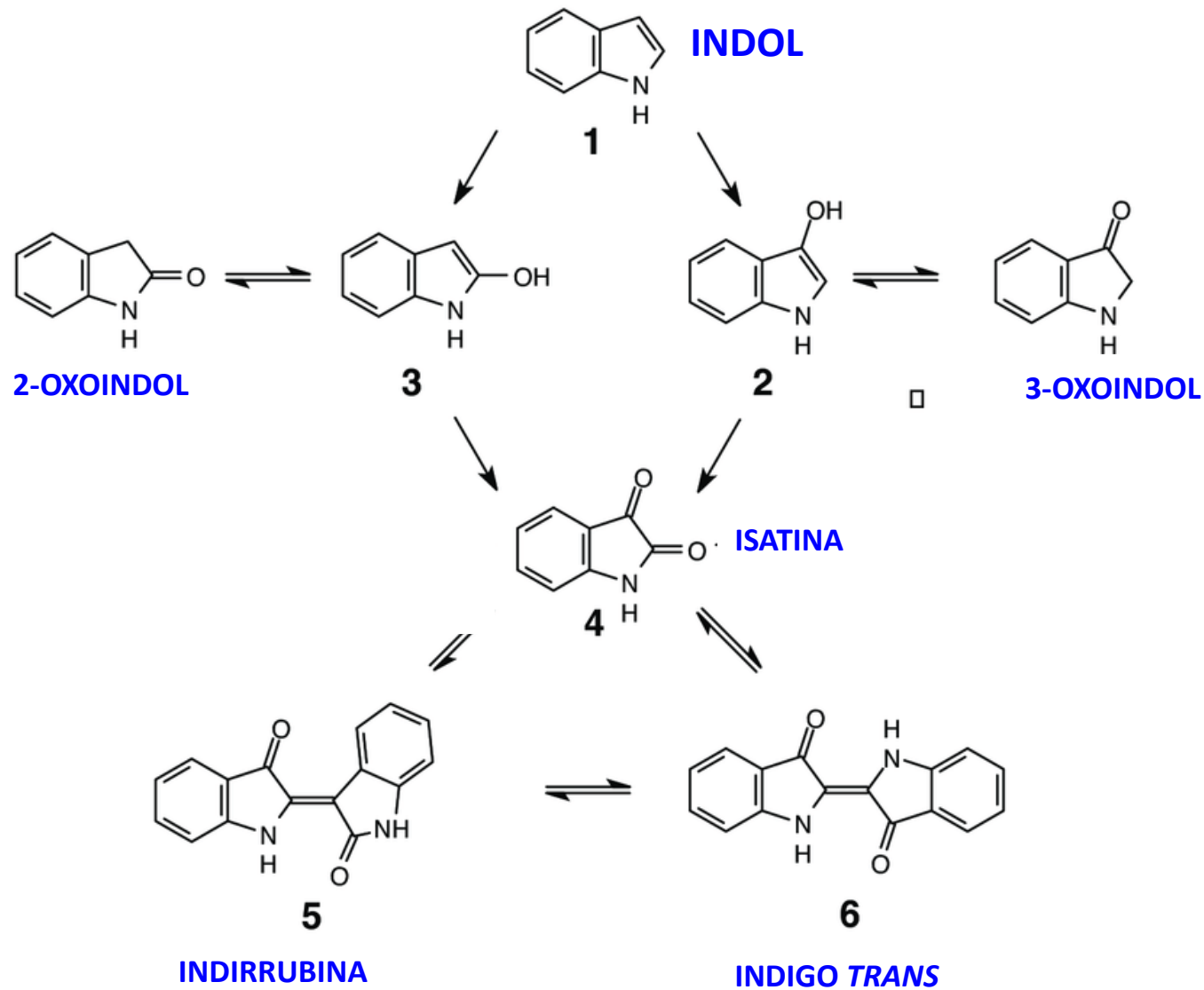


Ester S. B. Ferreira,^a Alison N. Hulme,^{*a}]

Hamish McNab^{*a} and Anita Queye^{*b}

Chem. Soc. Rev., 2004, 33, 329–336





https://www.researchgate.net/figure/Proposed-pathway-for-the-formation-of-indigo-and-indirubin-by-HbpA-ind-1-indole-2_fig6_10837306

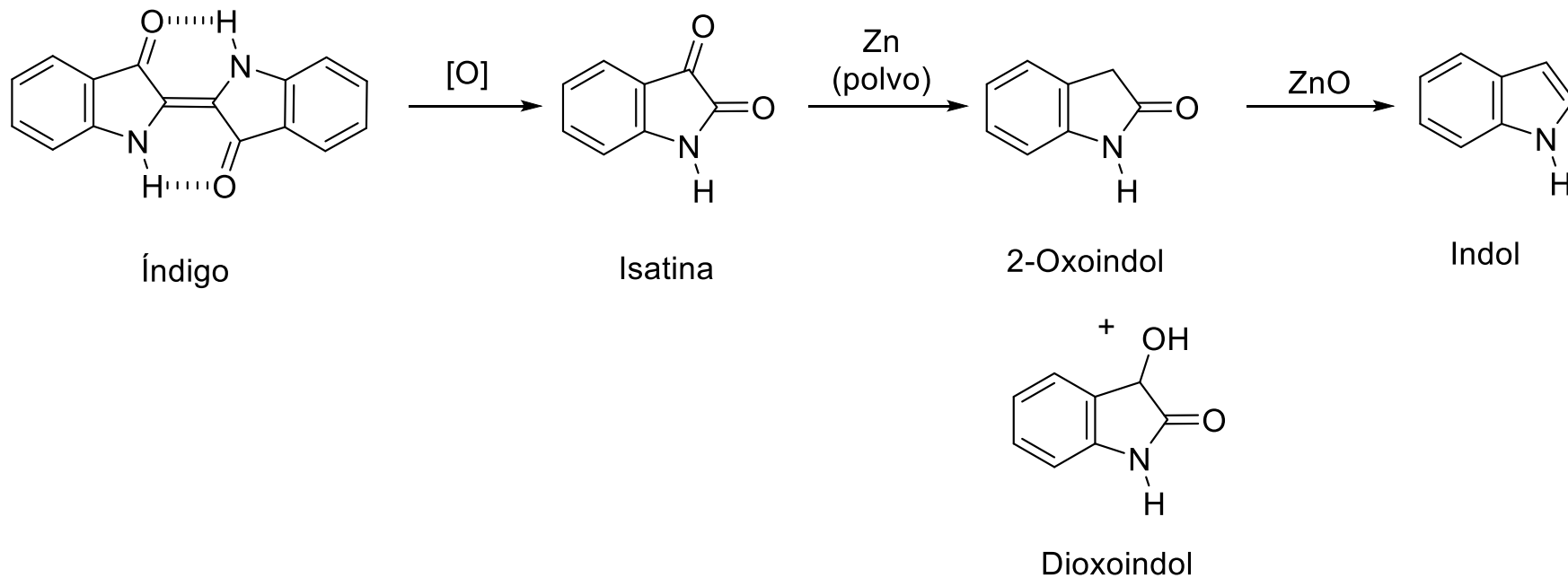


Indol

Indigo + óleum

El indol se obtuvo por primera vez calentando el índigo con óleum

Adolf von Baeyer lo obtuvo en 1868

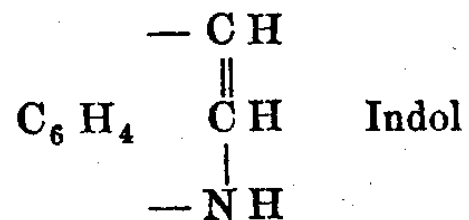


Baeyer, Chem. Ber., **1868**,1,17



En 1866 Adolf von Baeyer llevó a cabo la reducción del oxoindol en el indol usando zinc en polvo

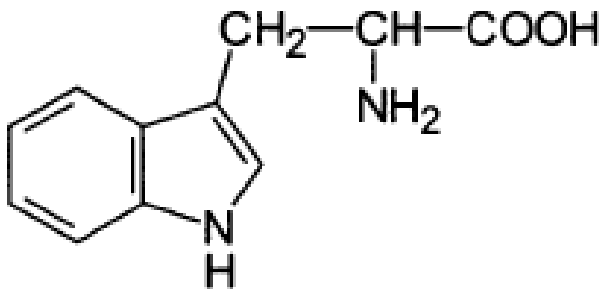
En 1869, Baeyer propuso la siguiente fórmula para el indol



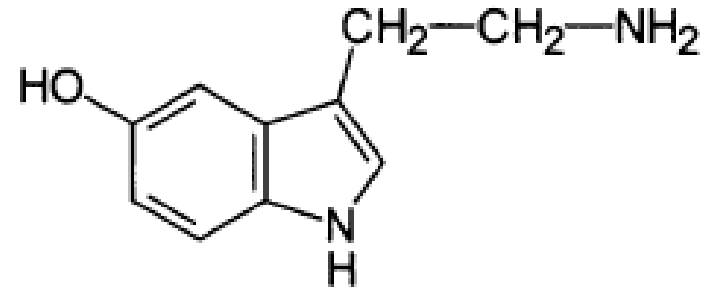
Ciertos derivados del indol fueron colorantes importantes hasta finales del siglo XIX. En la década de 1930, se intensificó el interés por el indol ya que el núcleo de este anillo heterocíclico se encuentra presente en alcaloides importantes, así como en la estructura del triptófano y en las auxinas (hormonas vegetales).

Baeyer, A.; Emmerling, A. "Synthese des Indols" [Synthesis of indole]. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **1869**,2: 679–682.



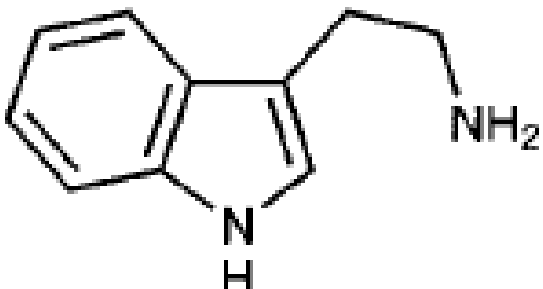


TRIPTOFANO
AMINOÁCIDO ESENCIAL



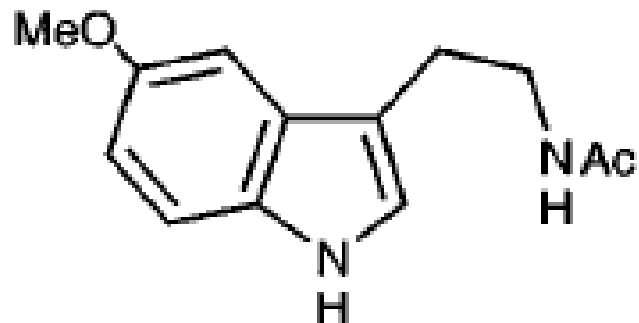
SEROTONINA
(5-HIDROXITRPPTAMINA)

Se encuentra en el suero de los animales de sangre caliente, como vasoconstrictor, mantiene el tono muscular. Actúa como neurotransmisor



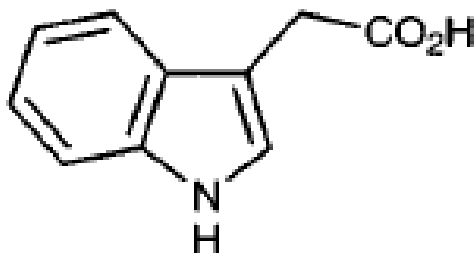
TRIPTAMINA

alcaloide natural, se usan normalmente por sus propiedades psicotrópicas.



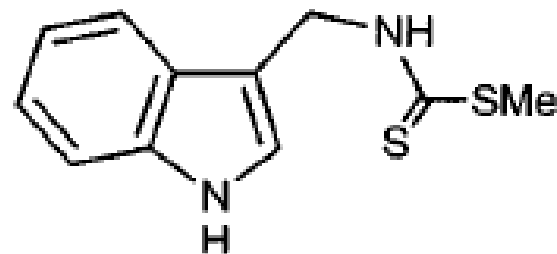
MELATONINA

una hormona implicada en la regulación de las funciones fisiológicas diarias



ÁCIDO 3-INDOLACÉTICO

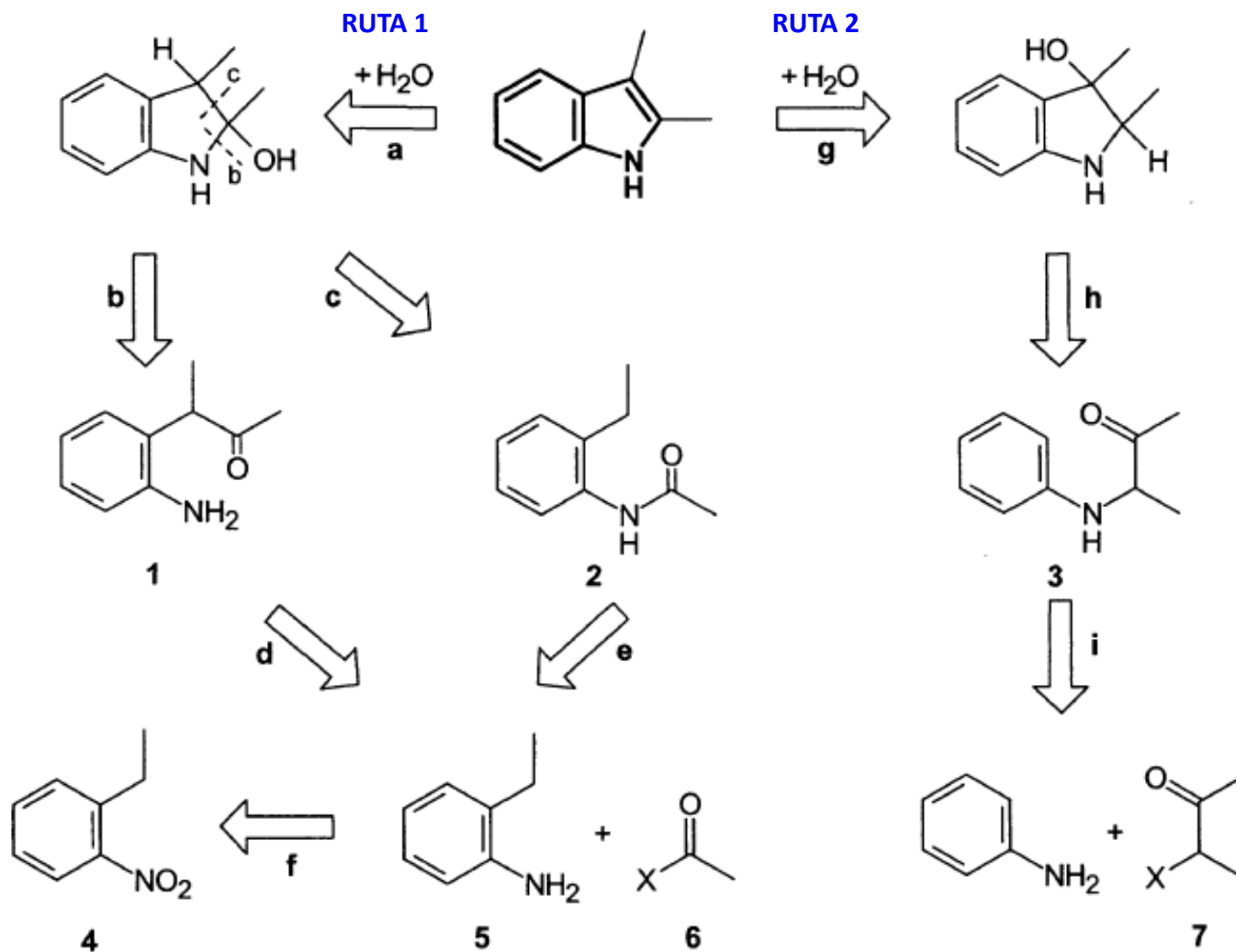
es una auxina (hormona vegetal) que actúa a nivel de los ápices, en los que hay tejido meristemático, el cual es indiferenciado.



BRASSININA

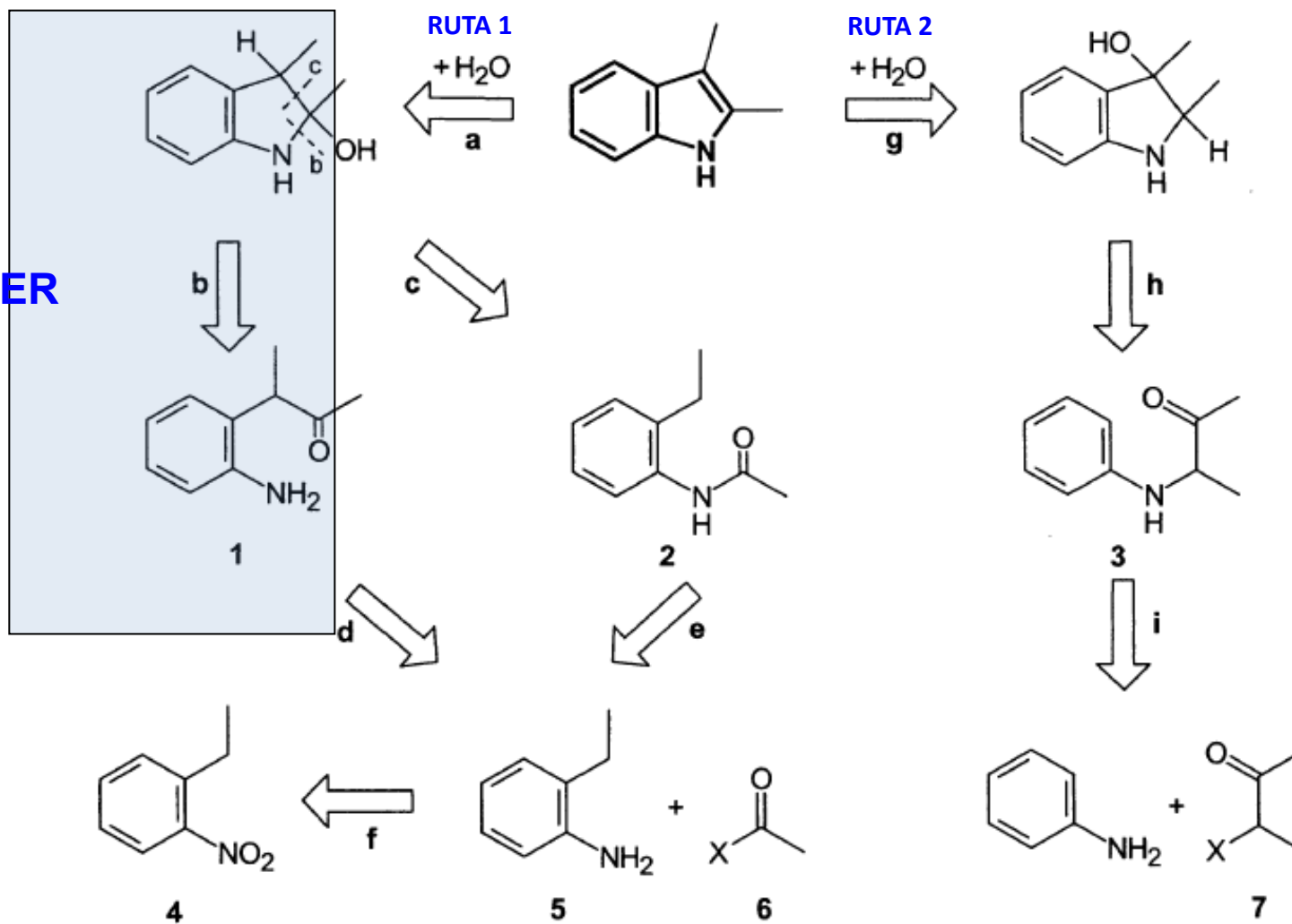
es una fitoalexina, se encontró por primera vez en la col china. Se ha utilizado en el tratamiento contra células cancerosas

ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL INDOL

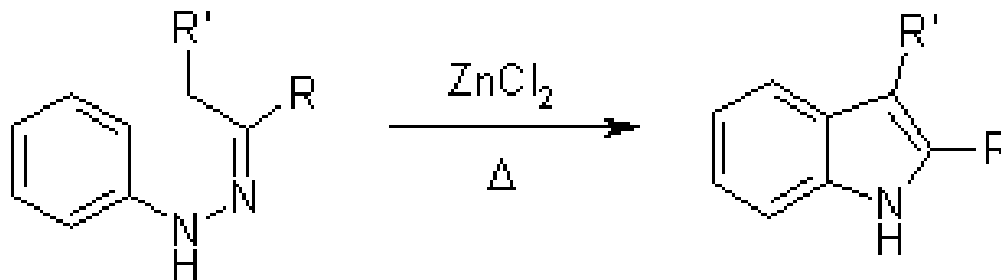


ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL INDOL

FISCHER



SÍNTESIS DE INDOLES DE FISCHER



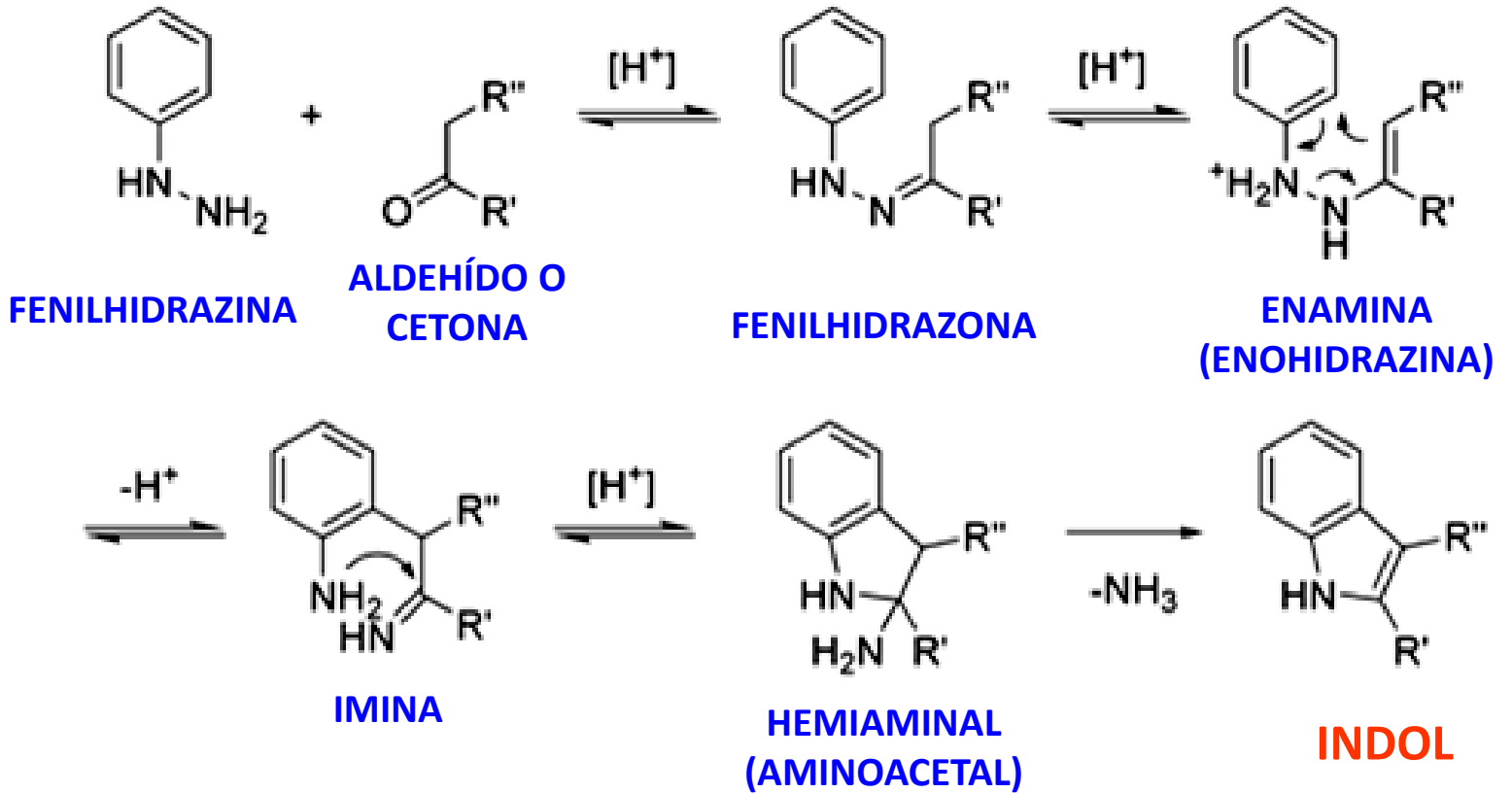
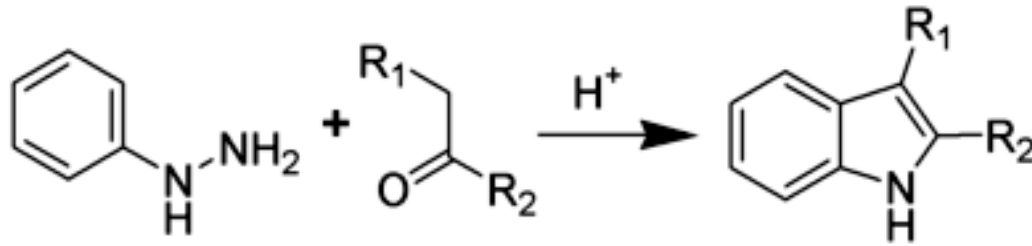
La conversión de aril hidrazonas en indoles; requiere de temperaturas elevadas y la adición de ácidos de Brønsted o de Lewis. Se han publicado algunos métodos mejorados; por ejemplo se han usado N-trifluoroacetileno hidrazinas como sustratos



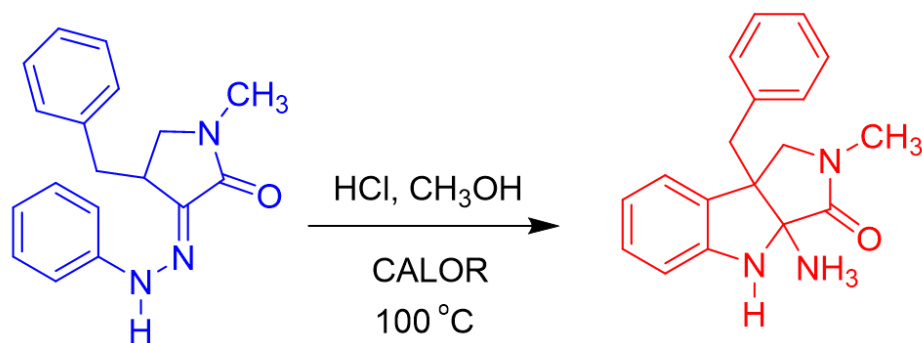
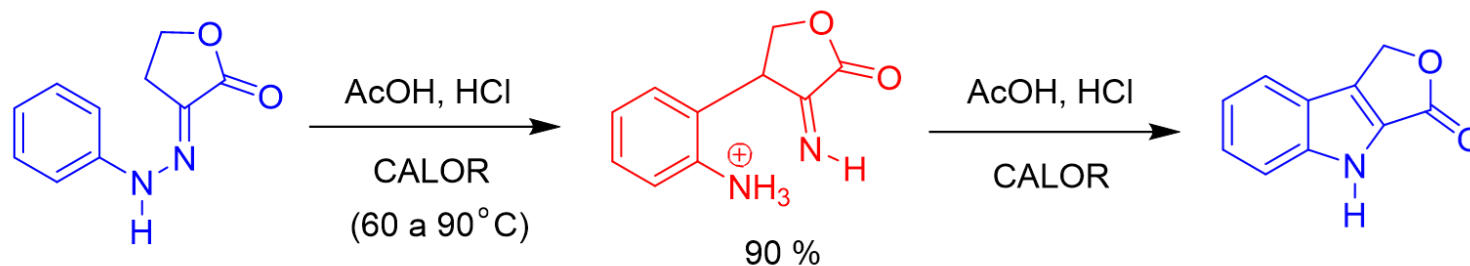
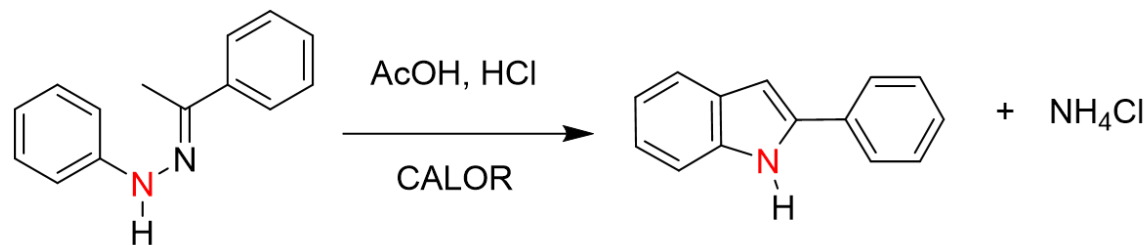
Hermann Emil Louis Fischer
(1852 - 1919)
Químico alemán



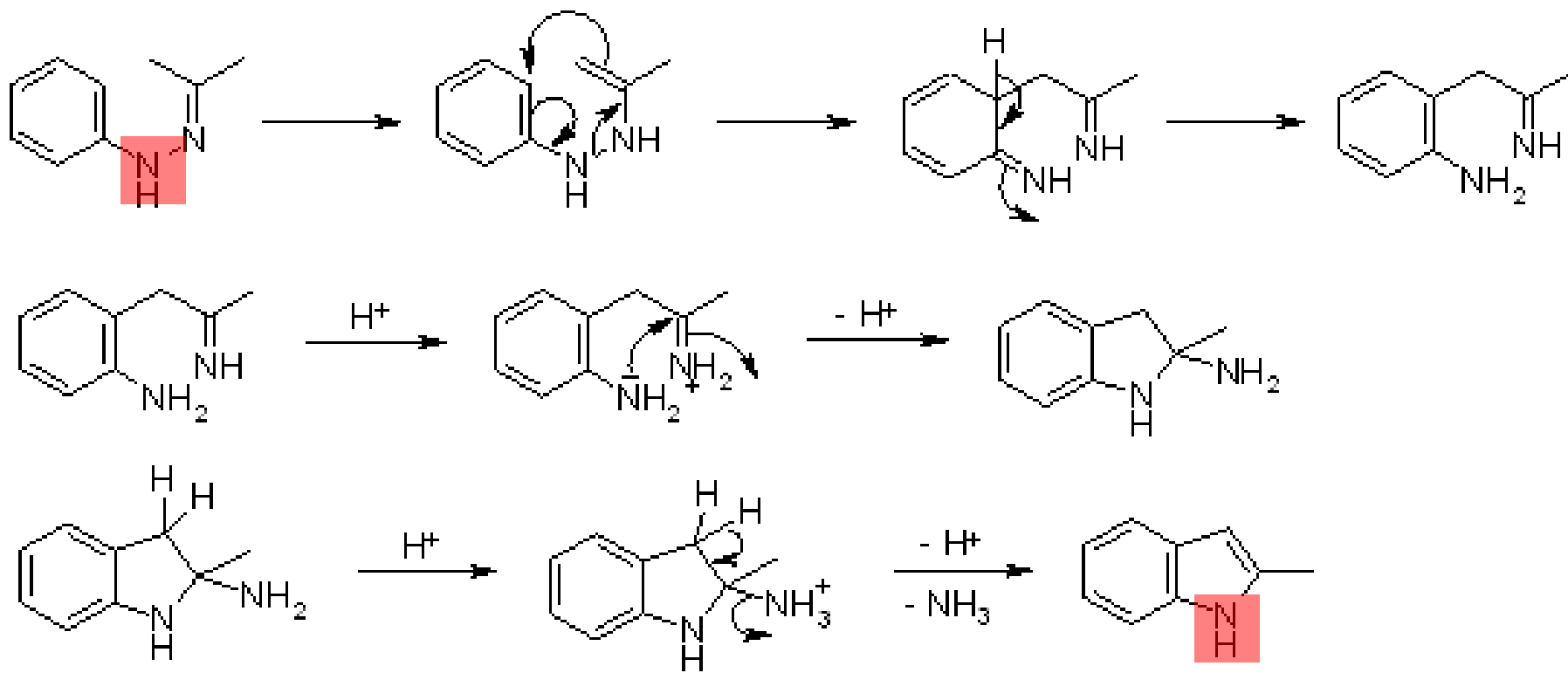
REACCIÓN



EVIDENCIA EXPERIMENTAL QUE DA SOPORTE AL MECANISMO DE LA SÍNTESIS DE INDOLES DE FISCHER



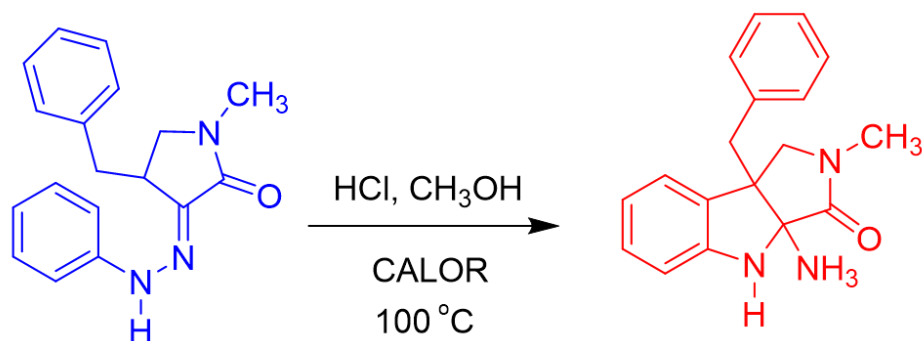
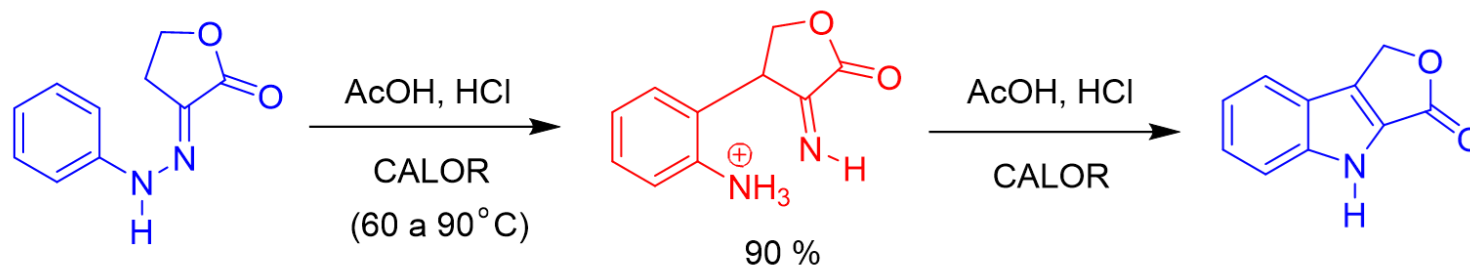
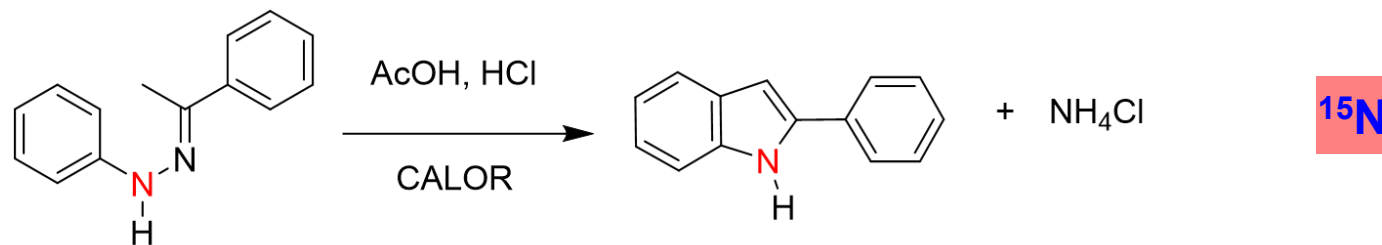
MECANISMO DE LA SÍNTESIS DE INDOLES DE FISCHER



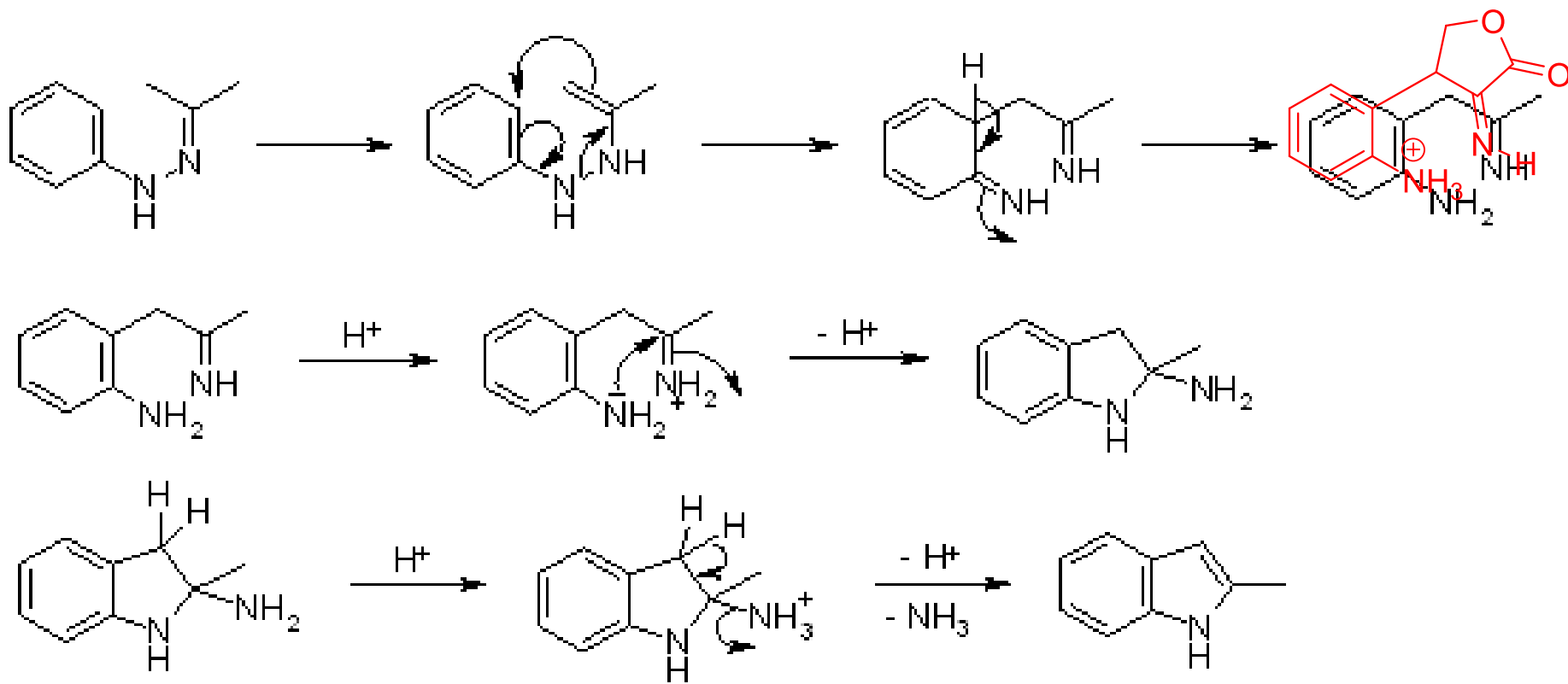
^{15}N



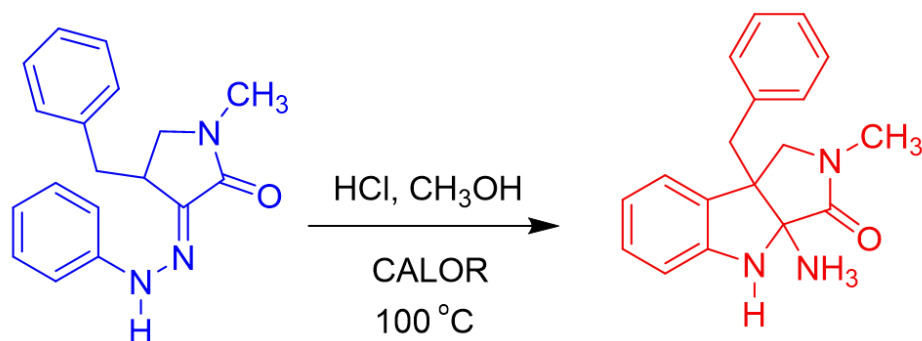
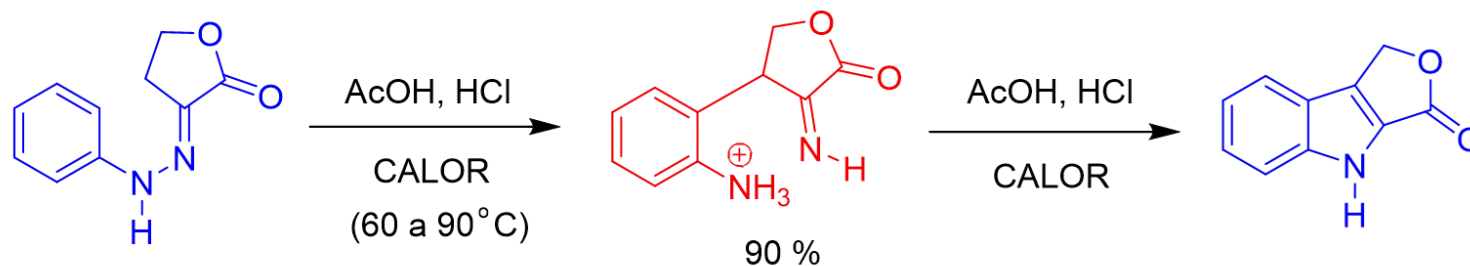
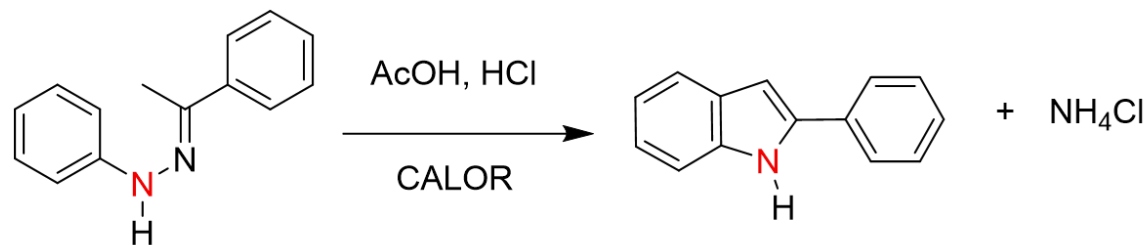
EVIDENCIA EXPERIMENTAL QUE DA SOPORTE AL MECANISMO DE LA SÍNTESIS DE INDOLES DE FISCHER



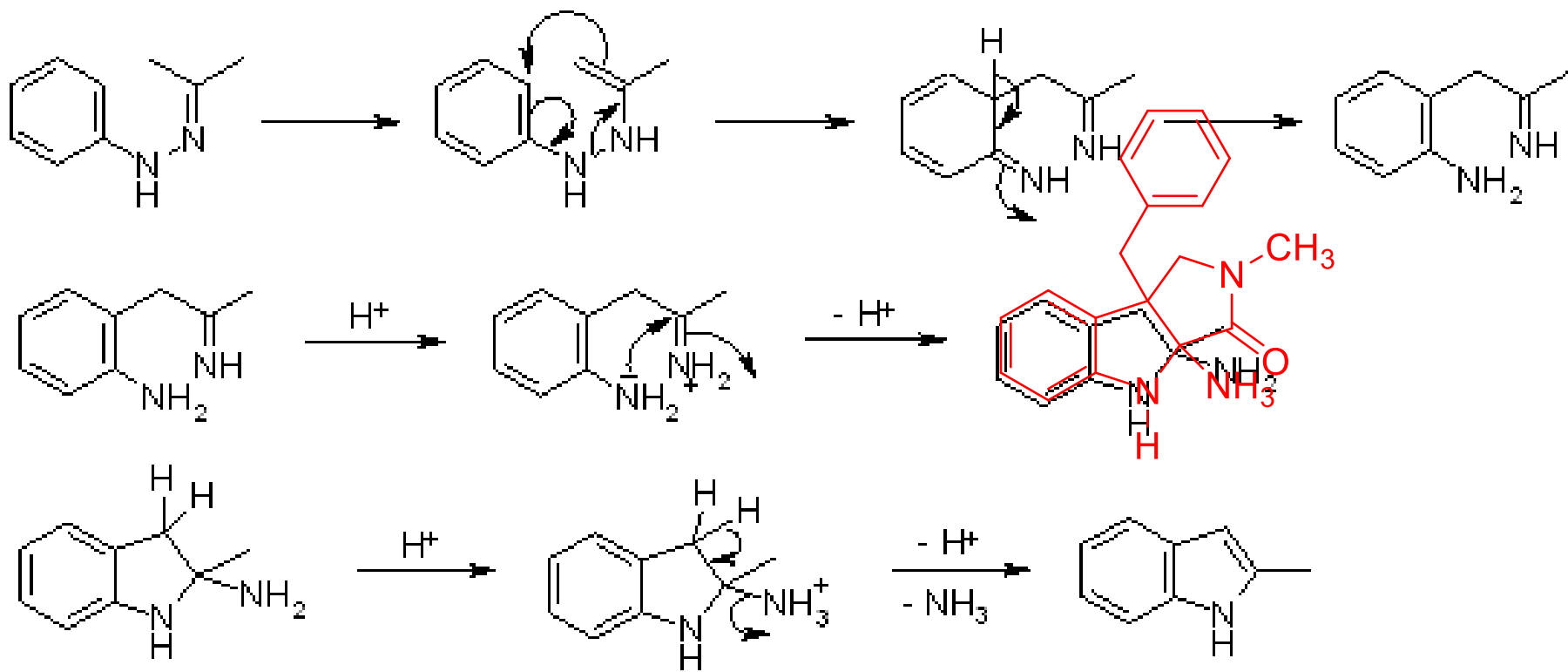
MECANISMO DE LA SÍNTESIS DE INDOLES DE FISCHER



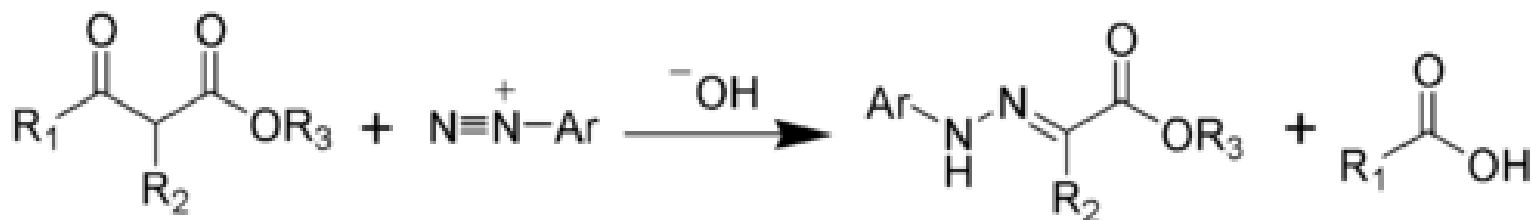
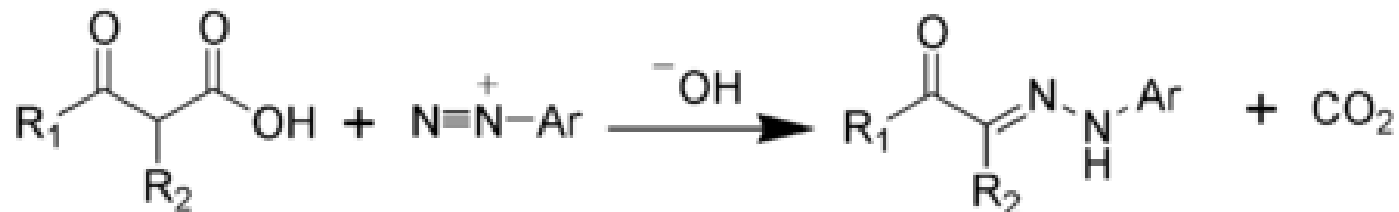
EVIDENCIA EXPERIMENTAL QUE DA SOPORTE AL MECANISMO DE LA SÍNTESIS DE INDOLES DE FISCHER



MECANISMO DE LA SÍNTESIS DE INDOLES DE FISCHER



La reacción de **Japp-Klingemann** se utiliza para sintetizar hidrazonas a partir de β -cetoácidos (o β -cetoésteres) y sales de aril-diazonio

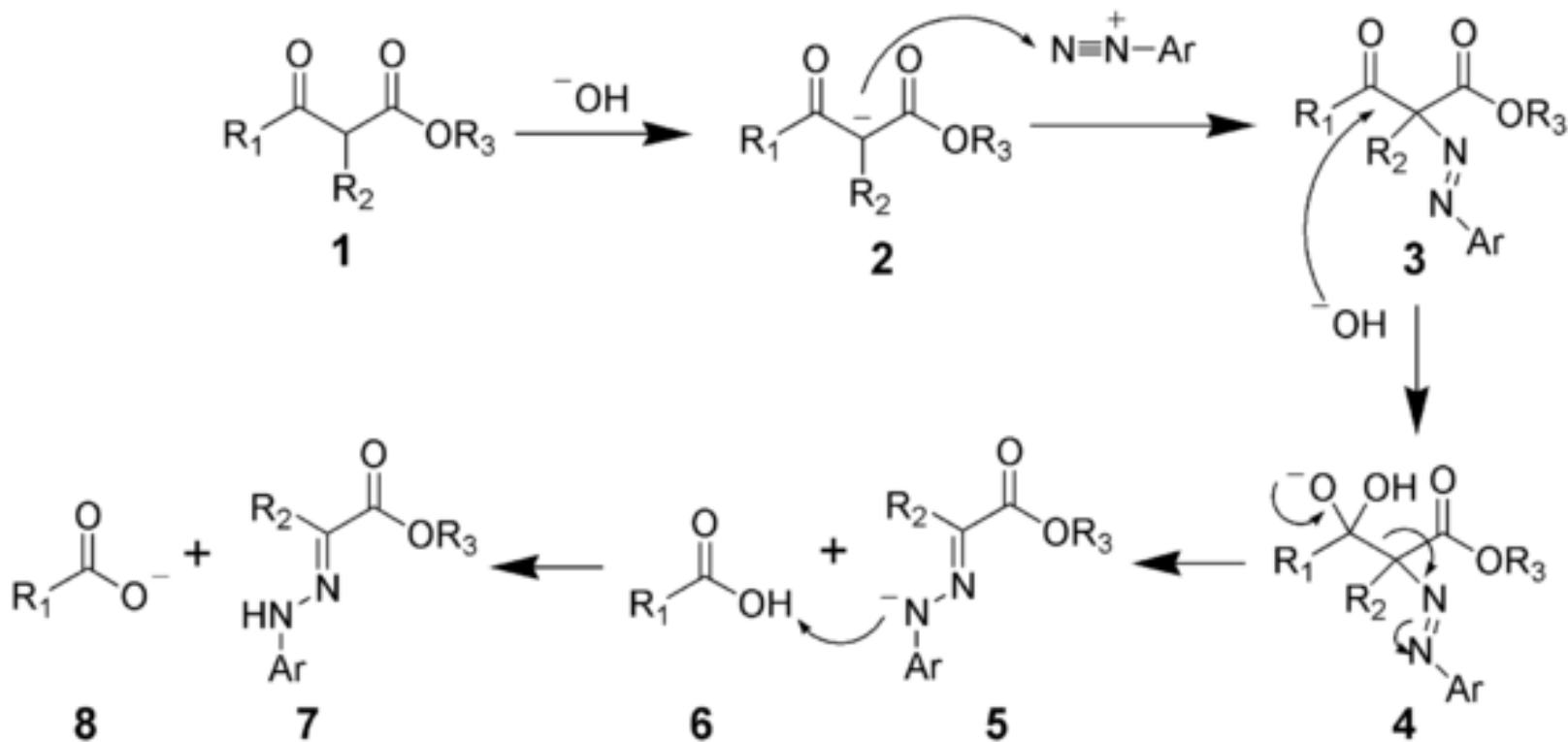


Francis Robert Japp
(1848 – 1925)



Felix Arthur Georg Adolph Klingemann
(1863 - 1944)

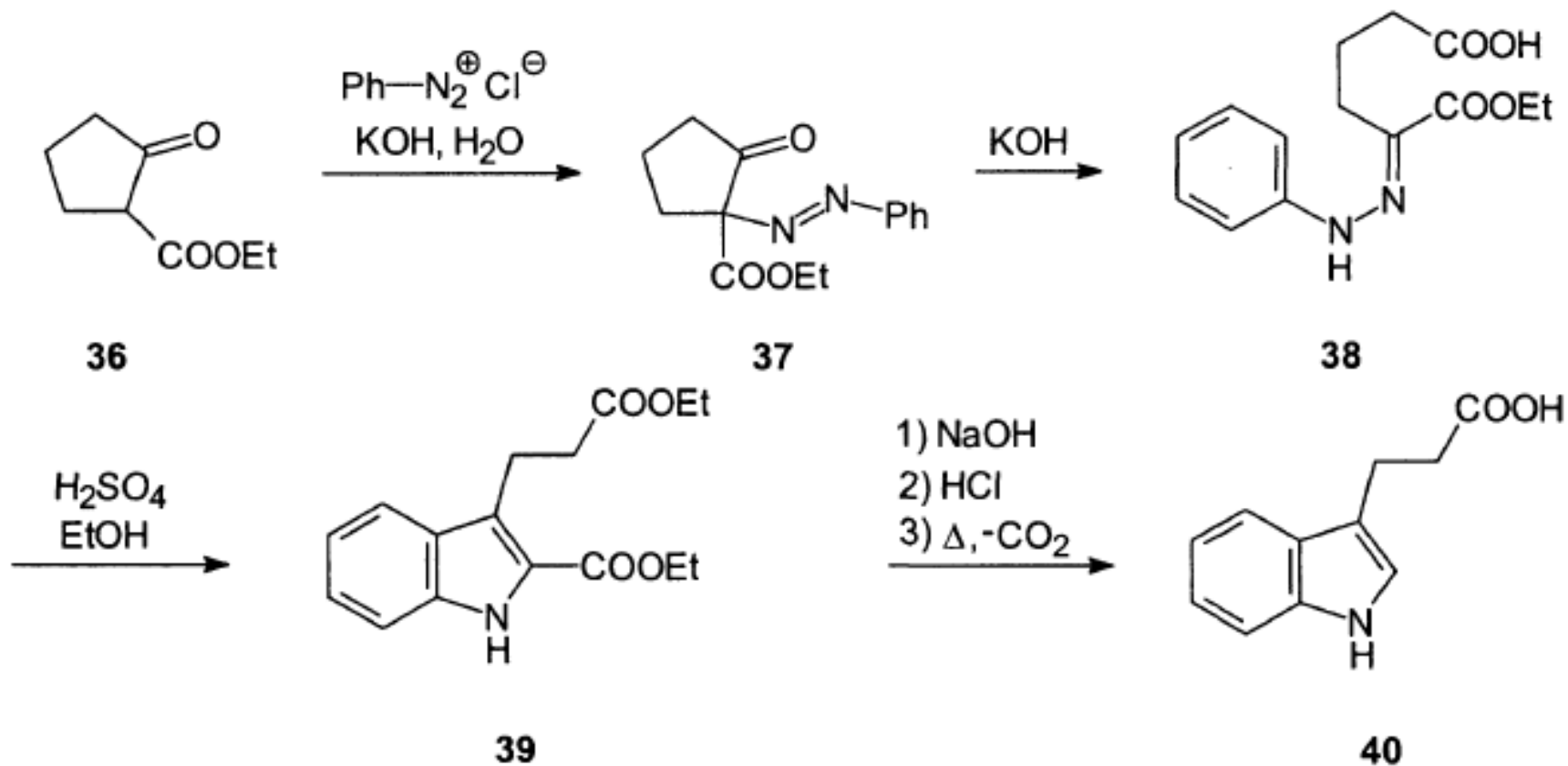




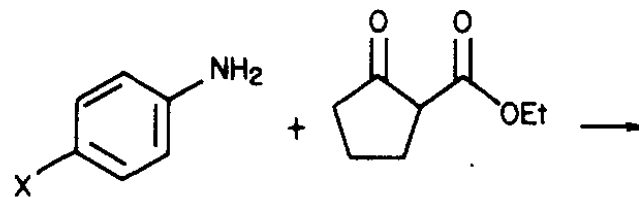
1. Francis Robert Japp, Felix Klingemann *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **1887**,20 (2): 2942–2944.
2. F. R. Japp; F. Klingemann. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **1887**, 20 (2): 3284–3286.
3. F. R. Japp; F. Klingemann. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. **1887**, 20 (2): 3398–3401.
4. F. R. Japp; F. Klingemann . *Liebigs Annalen der Chemie*. **1888**,247 (2): 190–225.



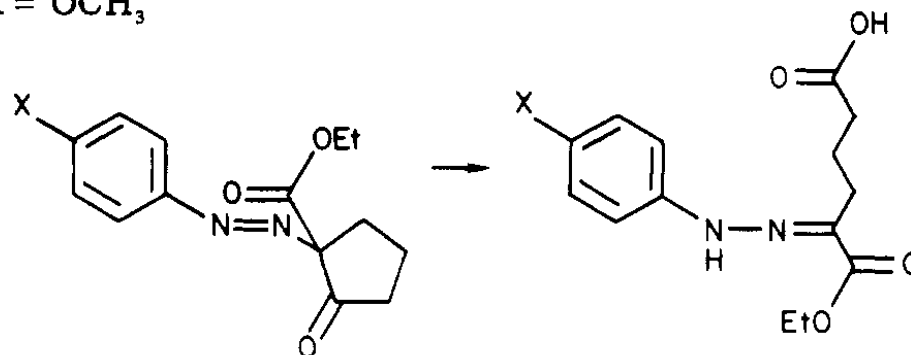
JAPP-KLINGEMANN



Scheme I

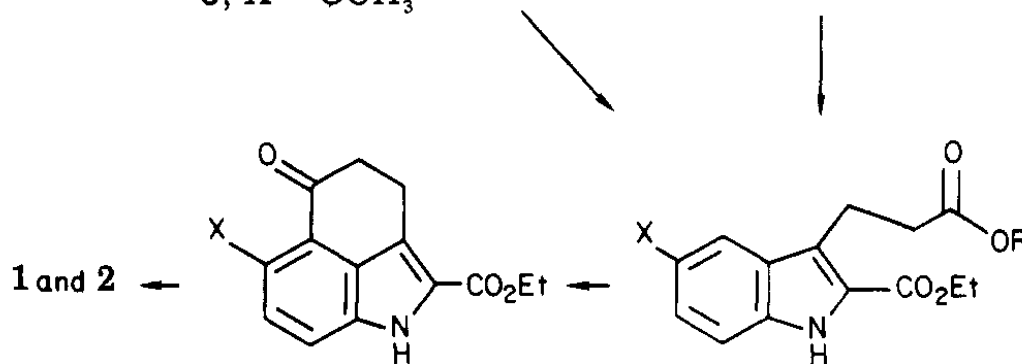
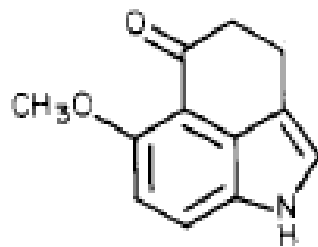
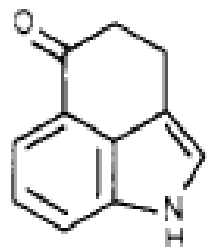


3, X = H
4, X = OCH₃



5, X = H
6, X = OCH₃

7, X = H
8, X = OCH₃

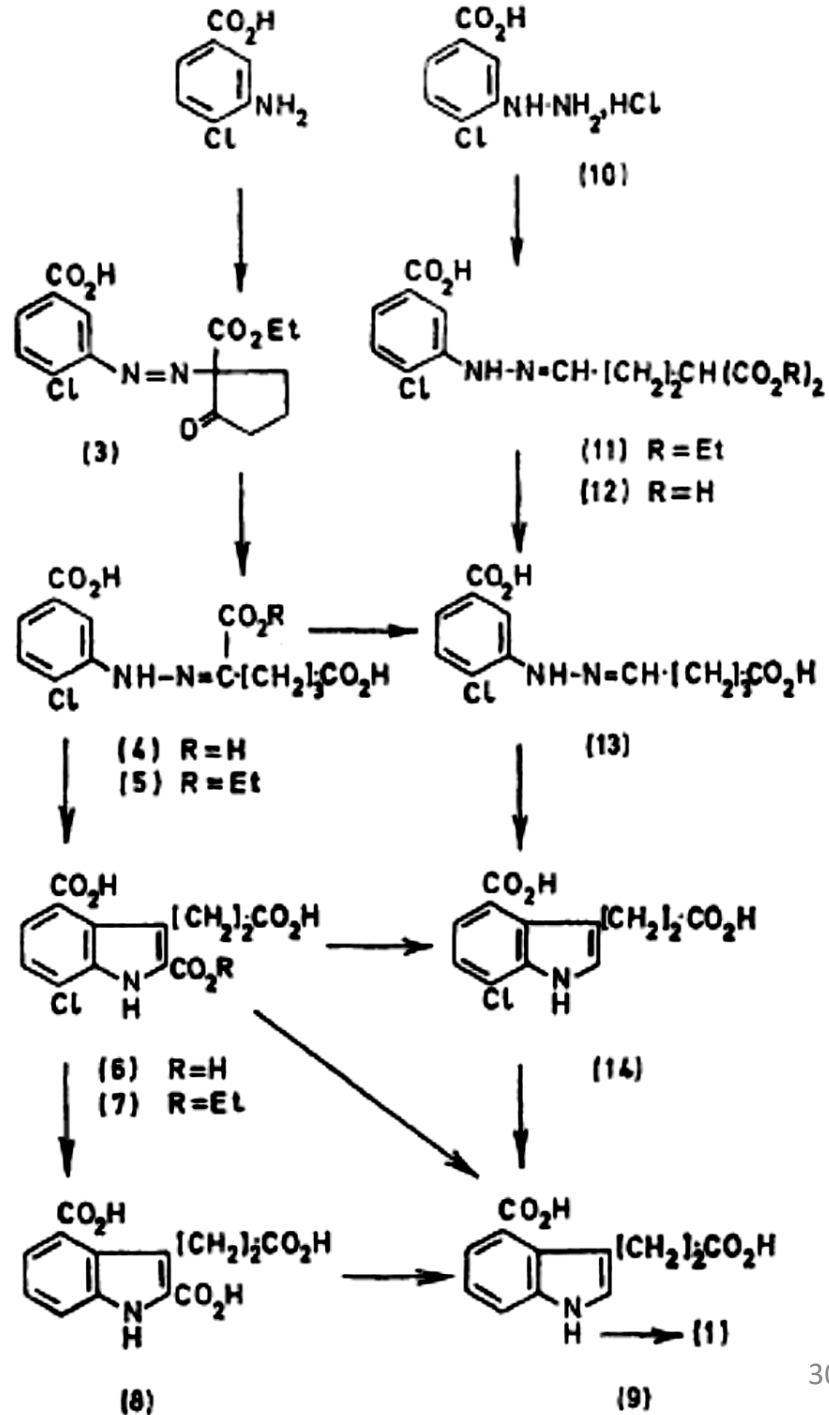


12, X = H
13, X = OCH₃
14, X = OH

9, X = H; R = H
10, X = OCH₃; R = H
11, X = OCH₃; R = Et

Michael D. Meyer* and Lawrence I. Kruse
J. Org. Chem., 1984, 49, 3195-3199,

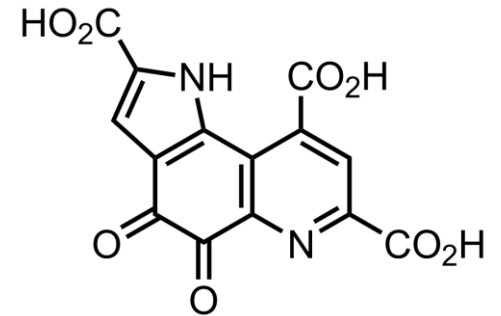
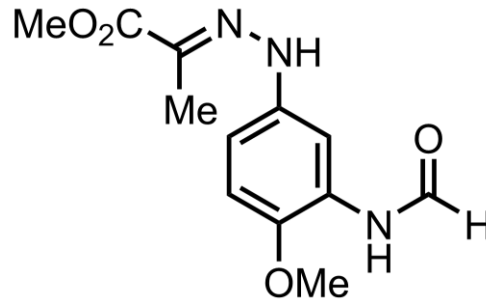
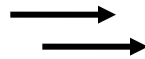
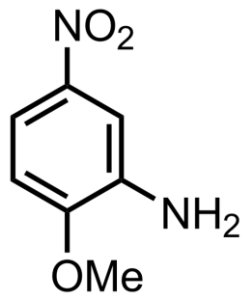




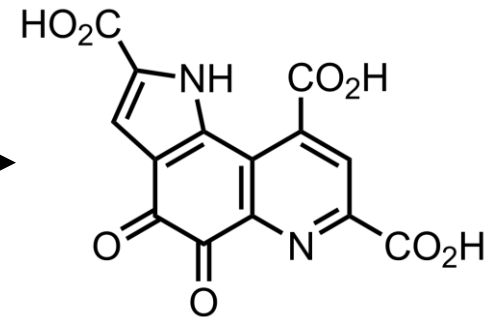
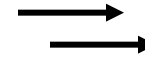
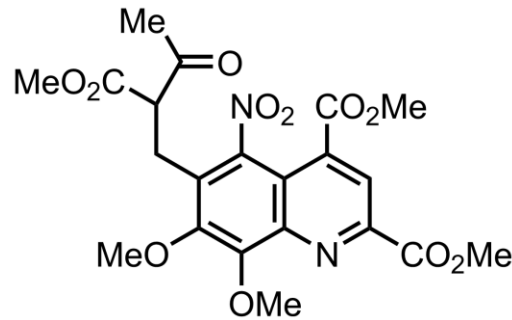
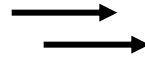
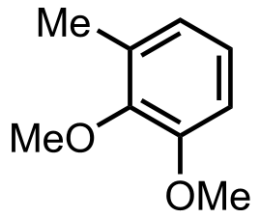
R. E. Bowman, T. G. Goodburn, and A. A. Reynolds,
 J.C.S. Perkin I, 1972, 1121-1123



Síntesis de Metoxatina

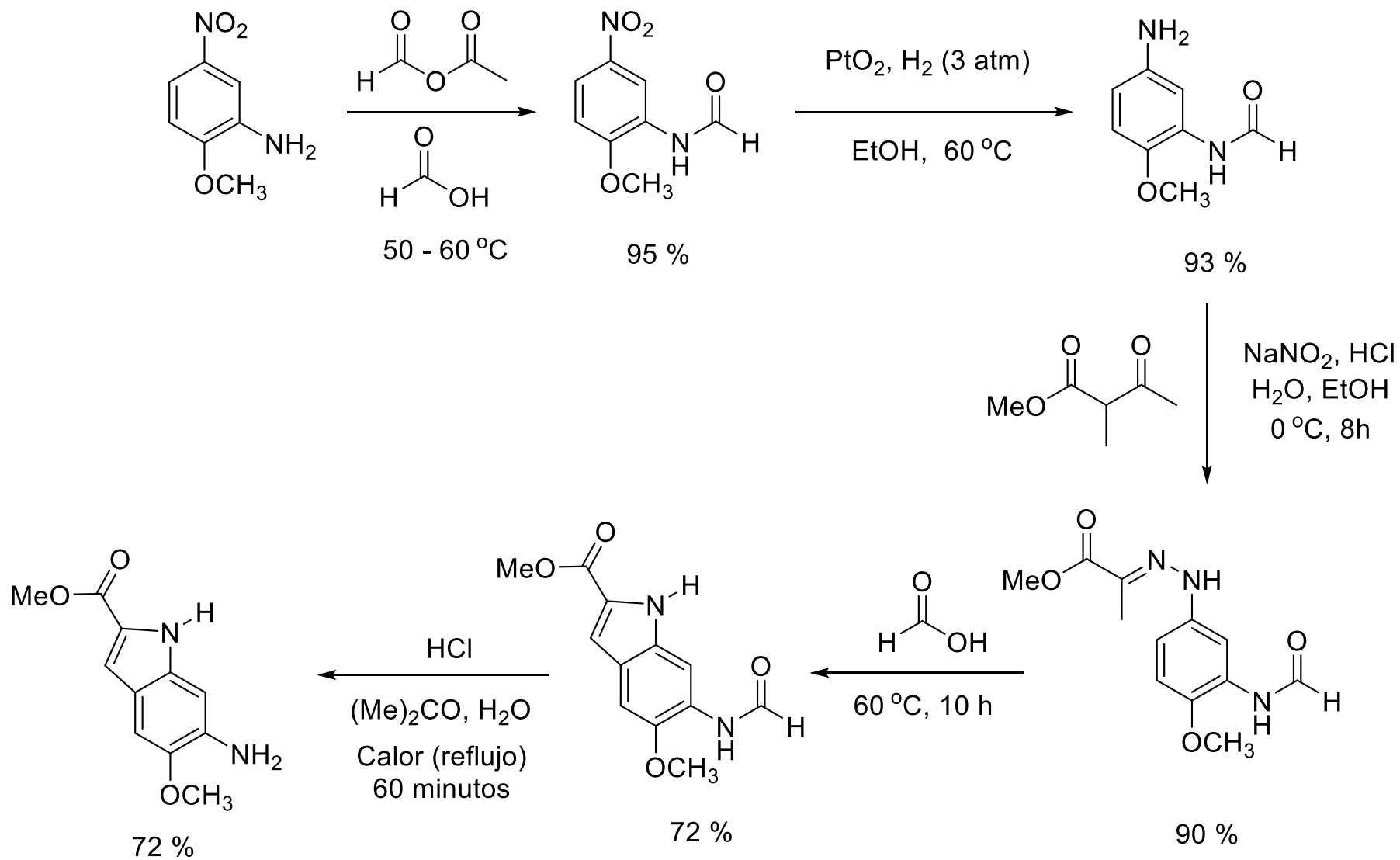


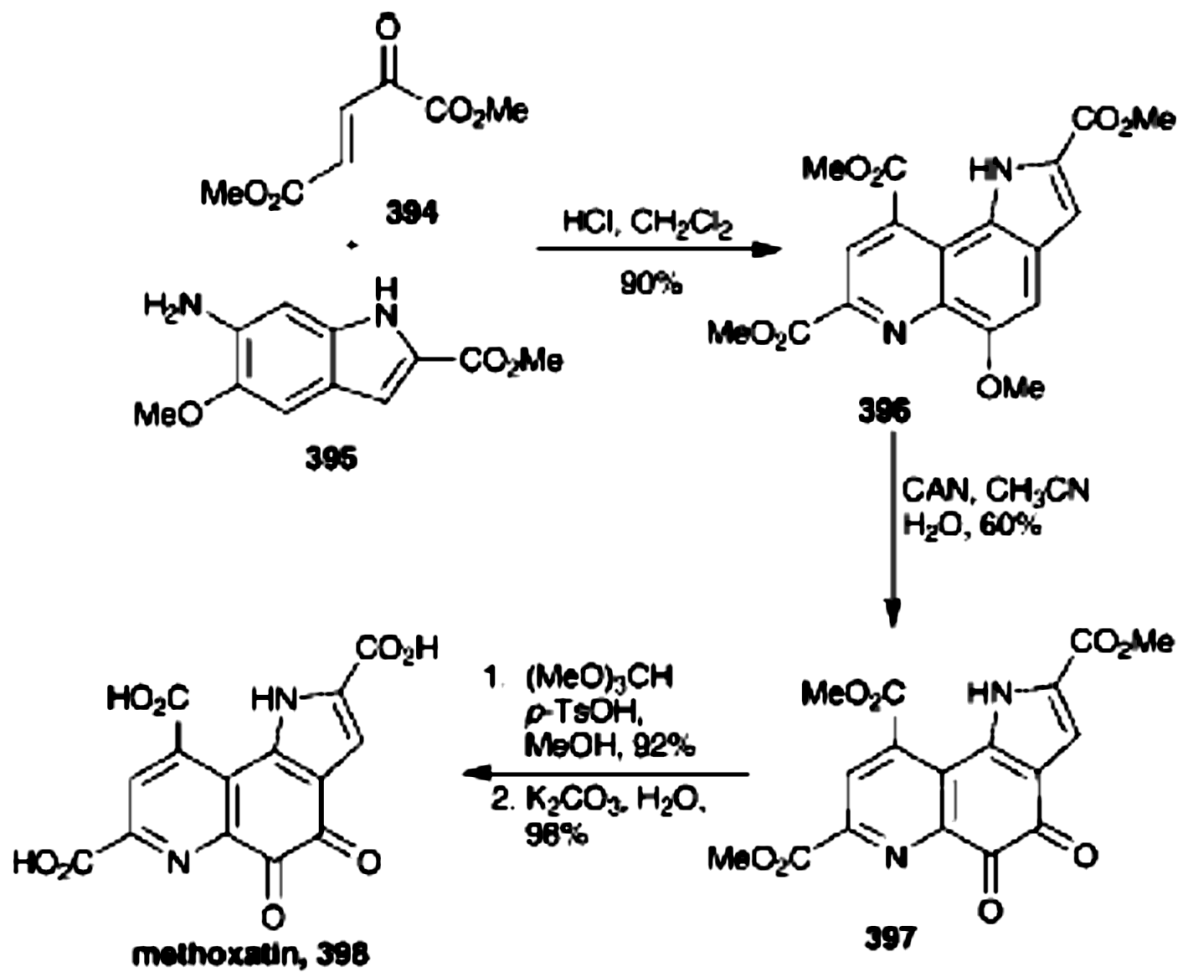
E. J. Corey, and Alfonso Tramontano
J. Am. Chem. Soc., **1981**, *103* (18), 5599–5600



James A. Gainor, and Steven M. Weinreb
J. Org. Chem., **1981**, *46* (21), pp 4317–431

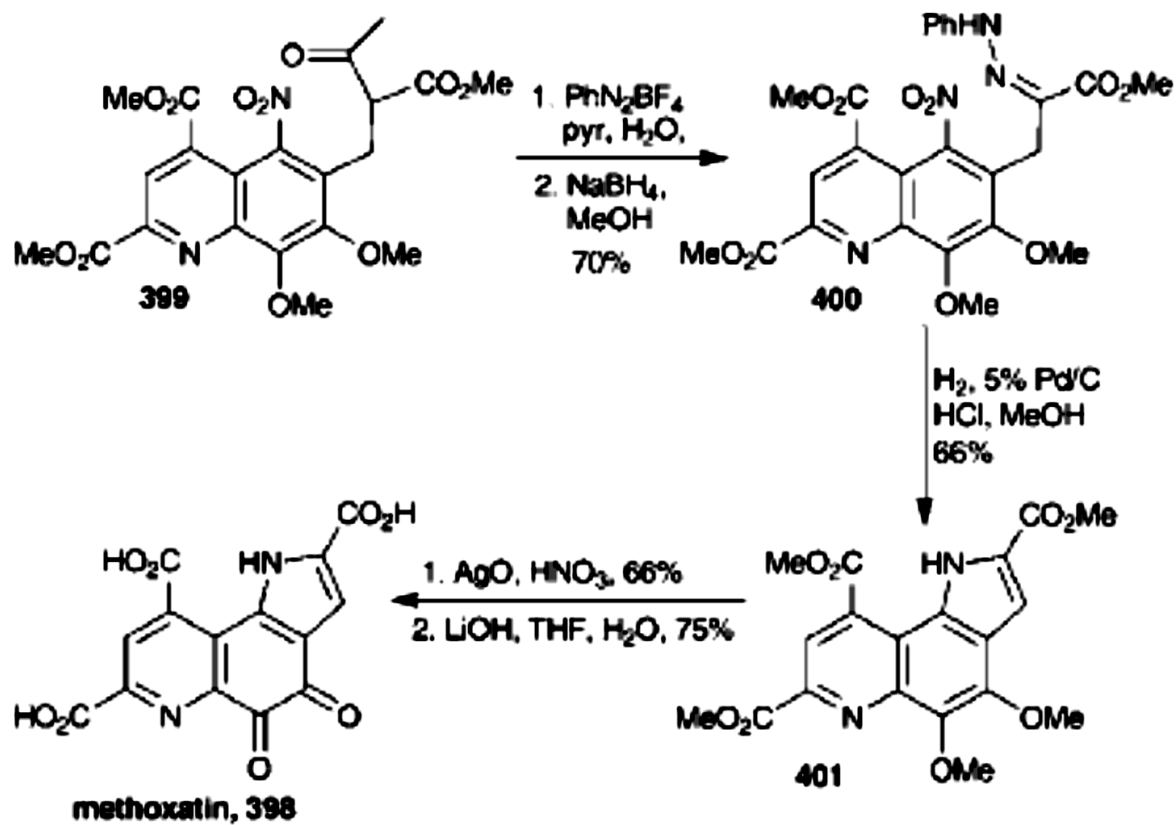






Scheme 64 Corey's synthesis of methoxatin.

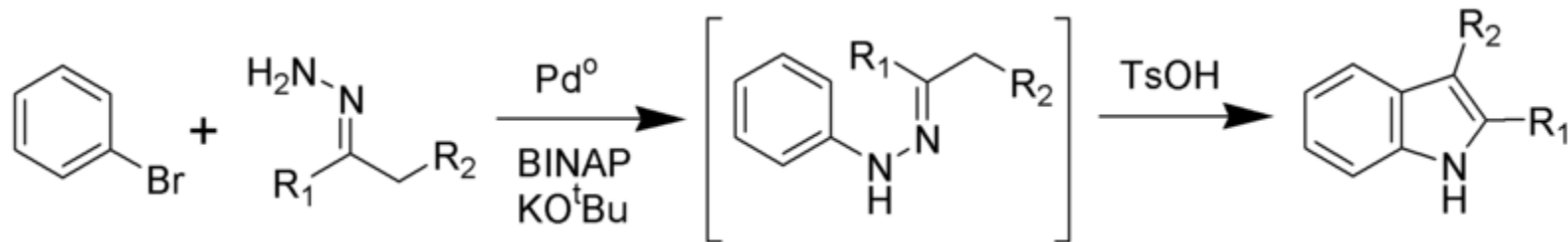




Scheme 65 Weinreb's total synthesis of methoxatin.

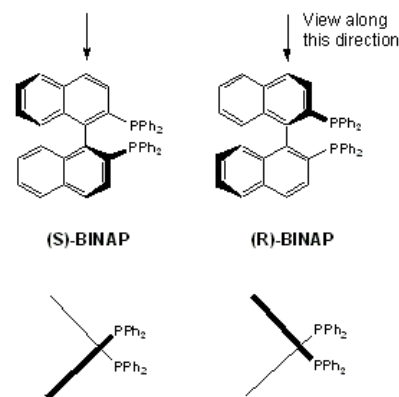
MODIFICACIÓN DE BUCHWALD

Una química que hace uso del paladio y la cual fue desarrollada por Stephen Buchwald del MIT. Esta metodología permite llevar a cabo la síntesis de indoles de Fischer usando bromuros de arilo como materias primas

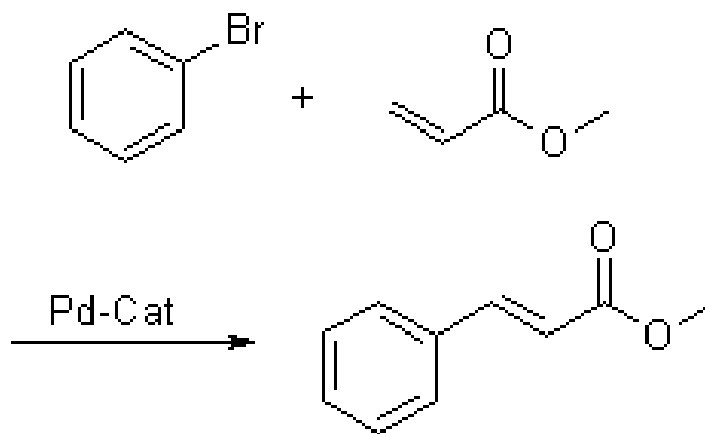


Buchwald, S. L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621-6622.

BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo



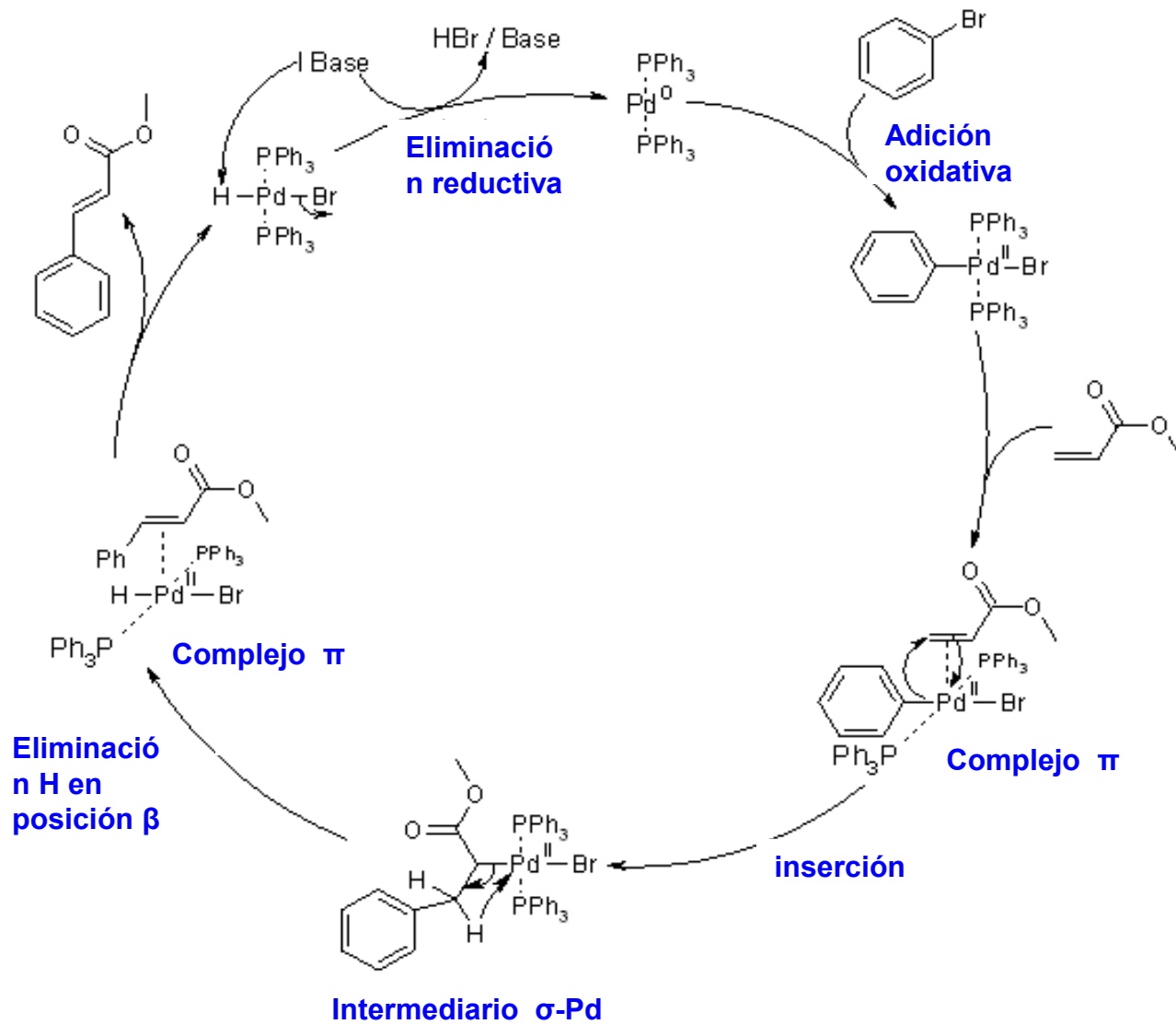
REACCIÓN DE HECK



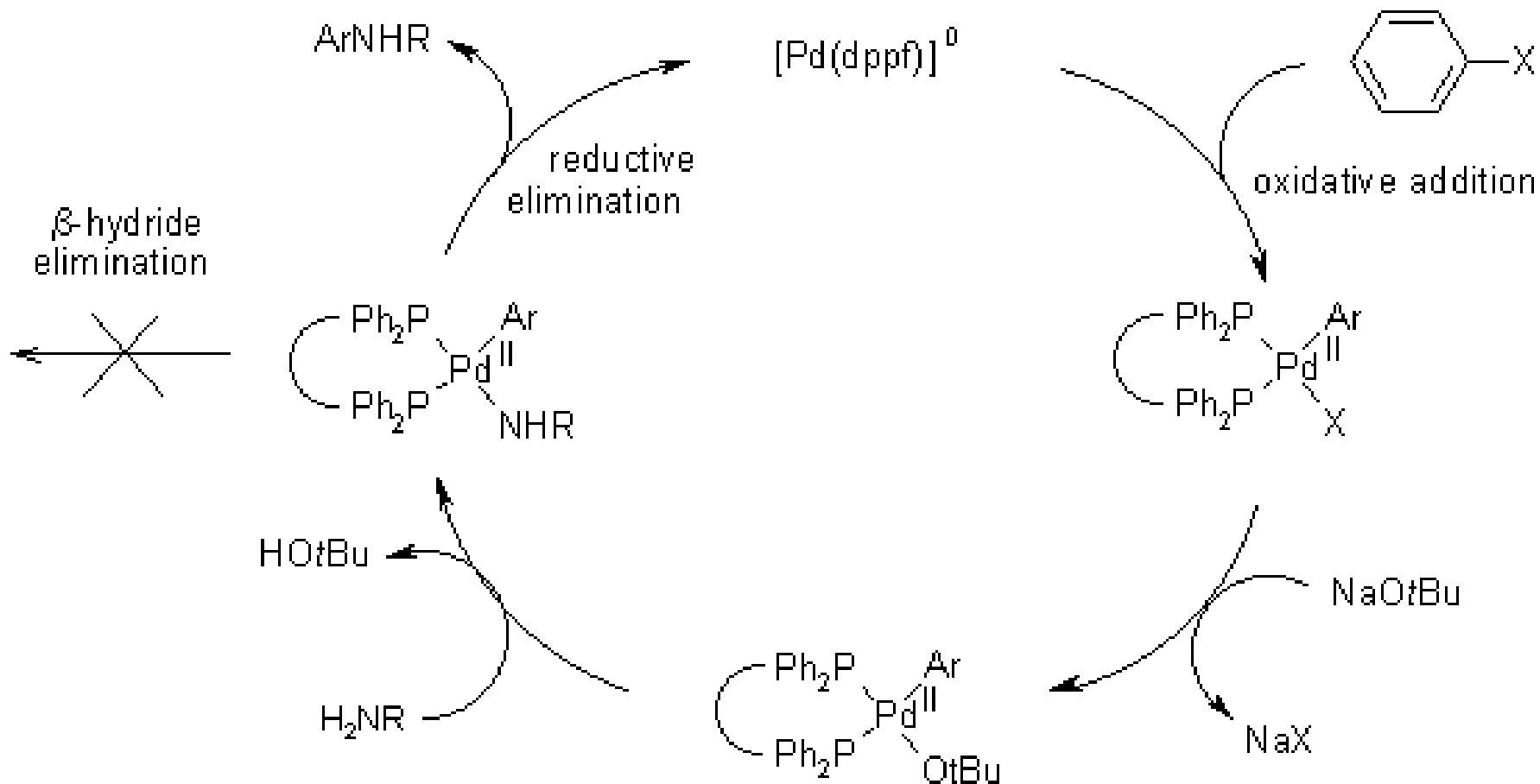
El acoplamiento C-C catalizado con paladio entre halogenuros de arilo o halogenuros de vinilo y alquenos activados, en presencia de una base, se conoce como la reacción de Heck. Desarrollos recientes en los catalizadores, así como en las condiciones de reacción han dado como resultado una variedad muy grande de donadores y aceptores que resultan ser apropiados para la reacción de Heck



MECANISMO DE LA REACCIÓN DE HECK



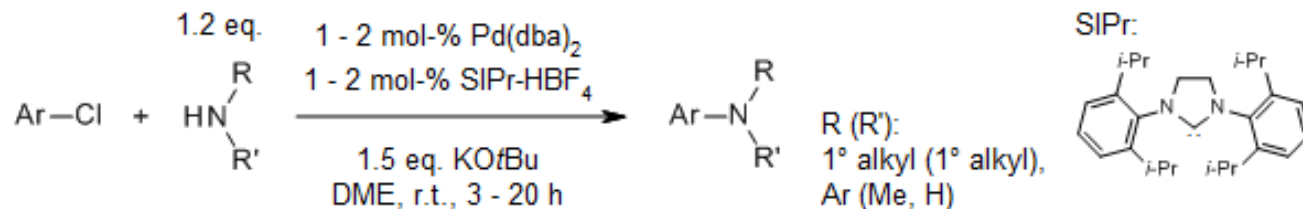
Mecanismo del acoplamiento Buchwald-Hartwig



High Turnover Number and Rapid, Room-Temperature Amination of Chloroarenes Using Saturated Carbene Ligands

S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, 2000, 2, 1423-1426.

DOI: 10.1021/ol005751k

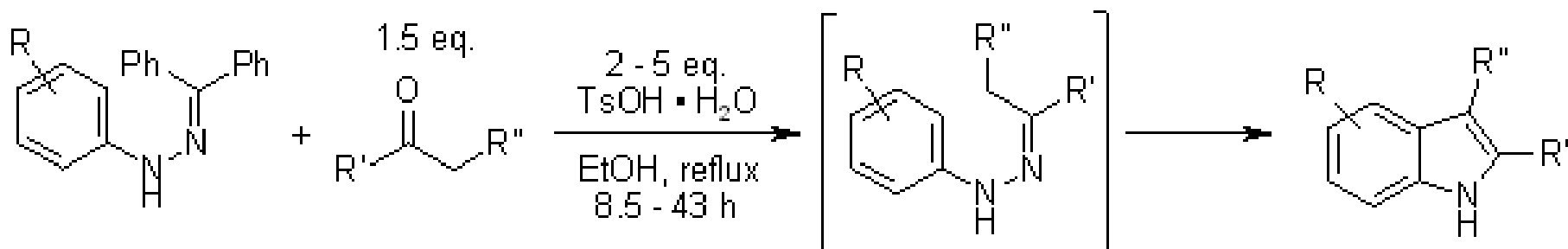
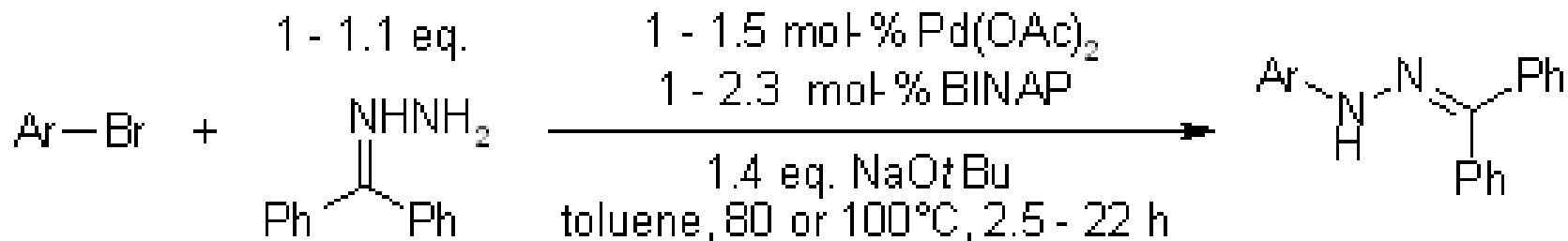


ArCl	HNRR'	Pd(dba) ₂ (mol-%)	t (h)	yield (% isol.)
		2	20	86
		2	8	40
		2	18	82
		1	4	88
		1	3	97
		1	5	96



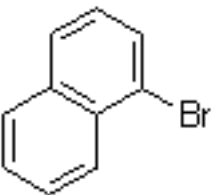
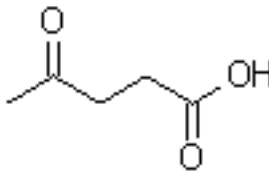
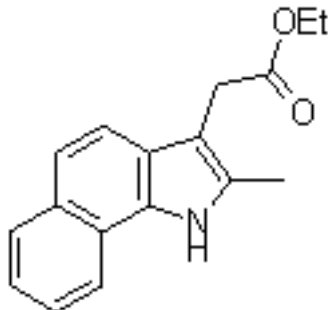
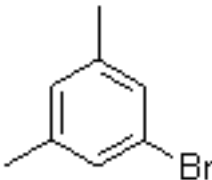
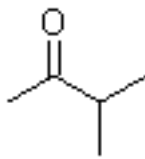
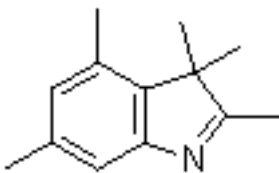
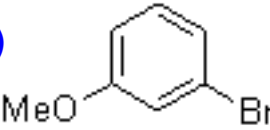
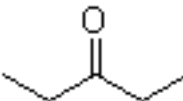
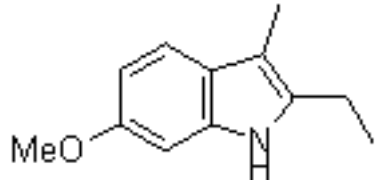
A Palladium-Catalyzed Strategy for the Preparation of Indoles: A Novel Entry into the Fischer Indole Synthesis

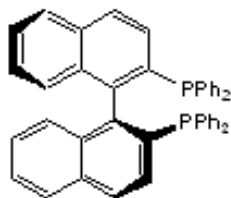
S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6621-6622.



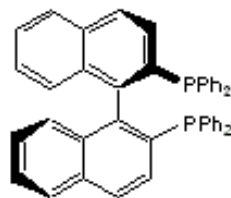
Con el objetivo central de presentar una fuente alterna para llevar a cabo indolizaciones de Fischer por medio de un acoplamiento catalizado con paladio para preparar hidrazonas de N-arilbenzofenonas. La hidrólisis de las hidrazonas en presencia de cetonas permitió obtener hidrazonas enolizables que presentaron la indolización de Fischer



	aryl bromide	T (°C)	t (h)	<i>N</i> -aryl hydrazone yield (% , isol.)	ketone	indole	t (h)	yield (% , isol.)
1)		80	3.5	91			16	90
2)		80	22	89			8.5	93
3)		100	2.5	95			38	74



(S)-BINAP



(R)-BINAP

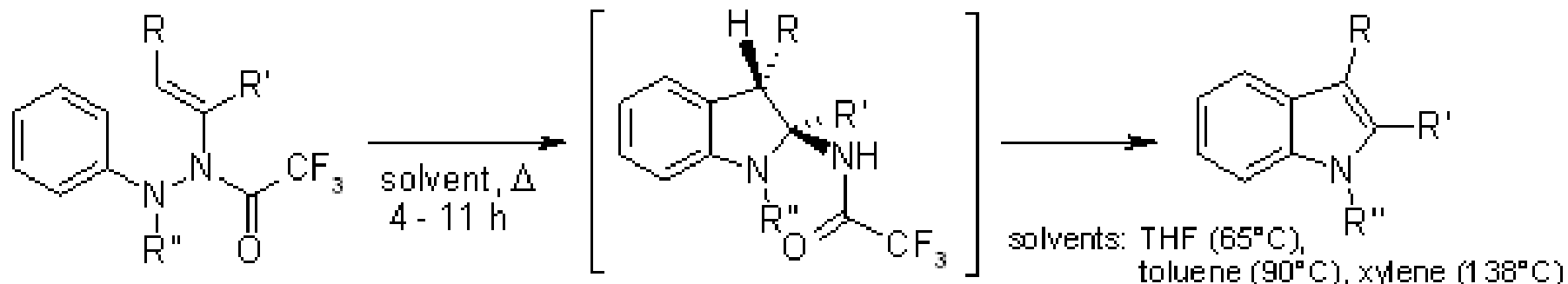
BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

Entrada	Apellidos
1	A – K
2	L - T
3	U – Z

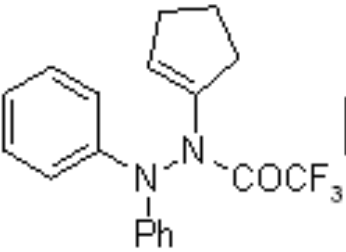
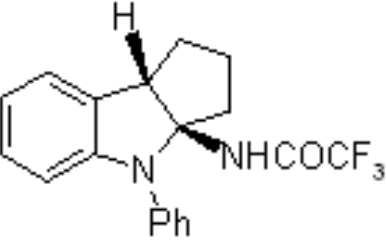
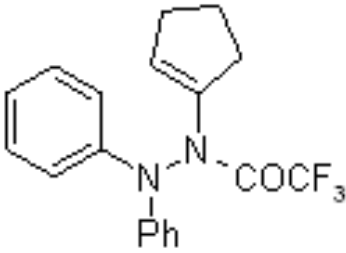
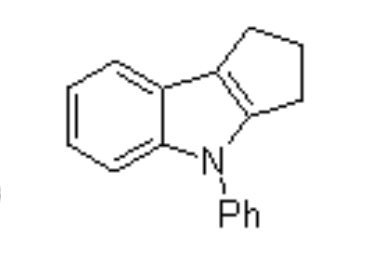
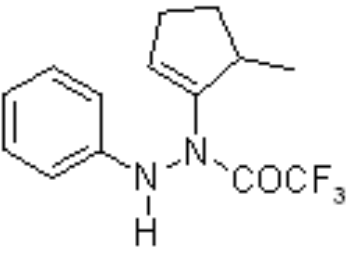
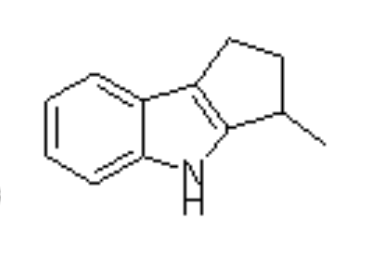
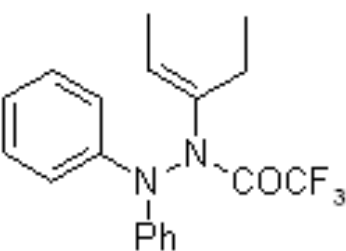
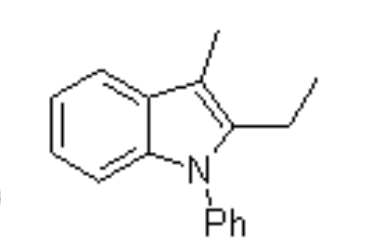


Thermal cyclization of *N*-trifluoroacetyl enehydrazines under mild conditions: A novel entry into the Fischer indole synthesis

O. Miyata, Y. Kimura, K. Muroya, H. Hiramatsu, T. Naito, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3601-3604



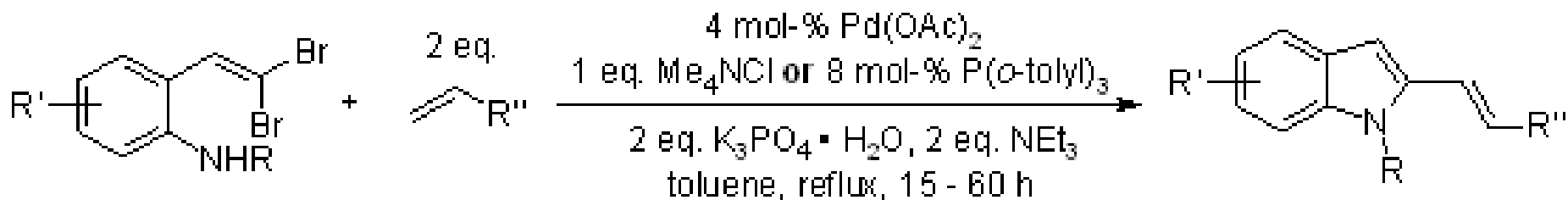
Se describe un método que implica una reacción de ciclización térmica de *N*-trifluoroacetilénhidrazinas para llevar a cabo una síntesis de indoles de Fischer. No se necesitan ni temperaturas elevadas (180-250 °C), ni catalizadores ácidos.

substrate	product	solvent	t (h)	yield (% , isol.)
		THF	5	99
		xylene	4	92
		toluene	7	99
		THF	4	69



Synthesis of 2-Vinyl Indoles and Derivatives via a Pd-Catalyzed Tandem Coupling Reaction

A. Fayol, Y.-Q. Fang, M. Lautens, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4203-4206.



Una síntesis novedosa que consiste de un paso para llegar a indoles sustituidos con grupos vinilo en la posición 2, así como sus derivados tricíclicos, se lleva a cabo a través de una serie de reacciones en cascada (o sucesivas) Buchwald-Hartwig/Heck catalizadas con Pd, usando como materia prima a unidades gem-dibromovinílicas

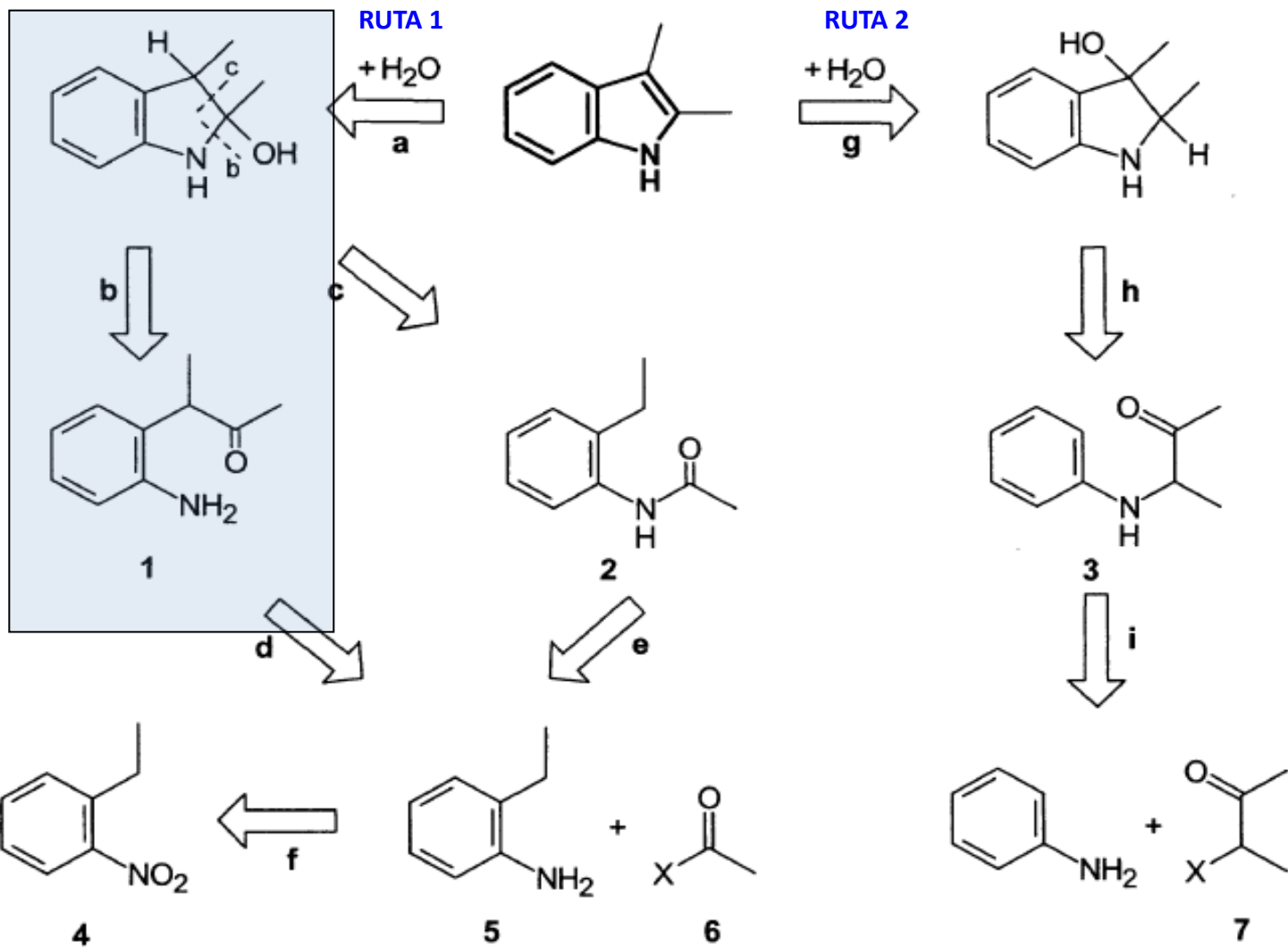


product	ligand	t (h)	yield (% , isol.)	product	ligand	t (h)	yield (% , isol.)
	Me ₄ NCl		79		Me ₄ NCl		62
	P(o-tolyl) ₃		73		Me ₄ NCl		69
	Me ₄ NCl		63		P(o-tolyl) ₃		53
	P(o-tolyl) ₃		70		Me ₄ NCl		71



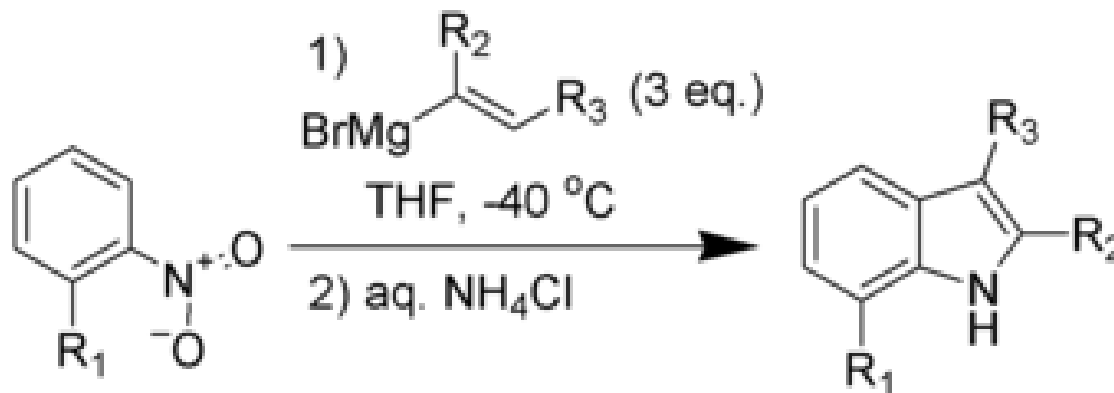
ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL INDOL

BARTOLI



SÍNTESIS DE INDOLES DE BARTOLI

La síntesis de indoles de **Bartoli** (la cual también se conoce como la reacción de **Bartoli**) consiste en una reacción química entre nitroarenos sustituidos en la posición orto y reactivos de Grignard vinílicos, para formar indoles

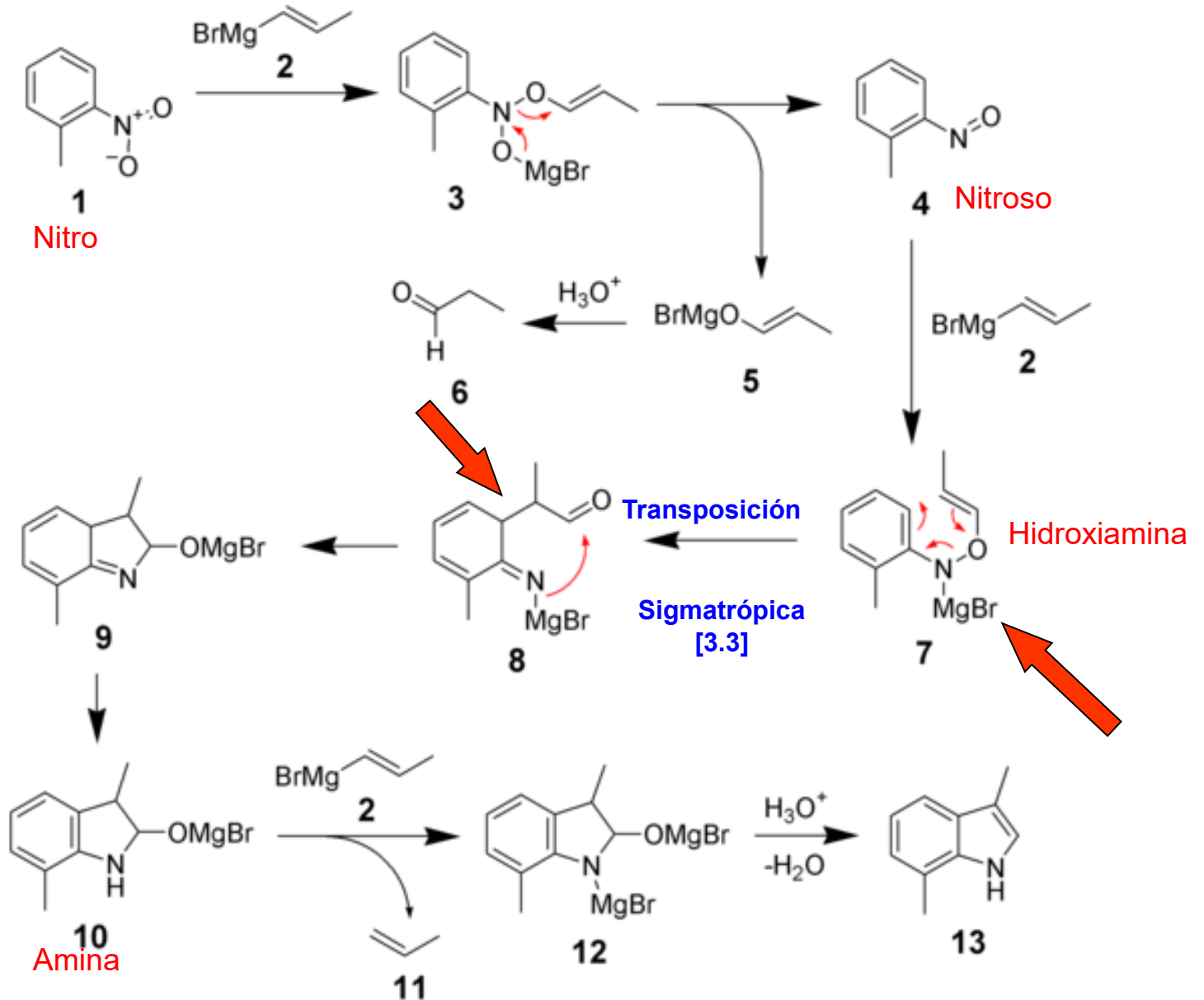


La reacción no se lleva a cabo sin la sustitución en *orto* del grupo nitro. Se requieren de tres equivalentes del reactivo de Grignard vinílico para obtener el indol con buenos rendimientos.

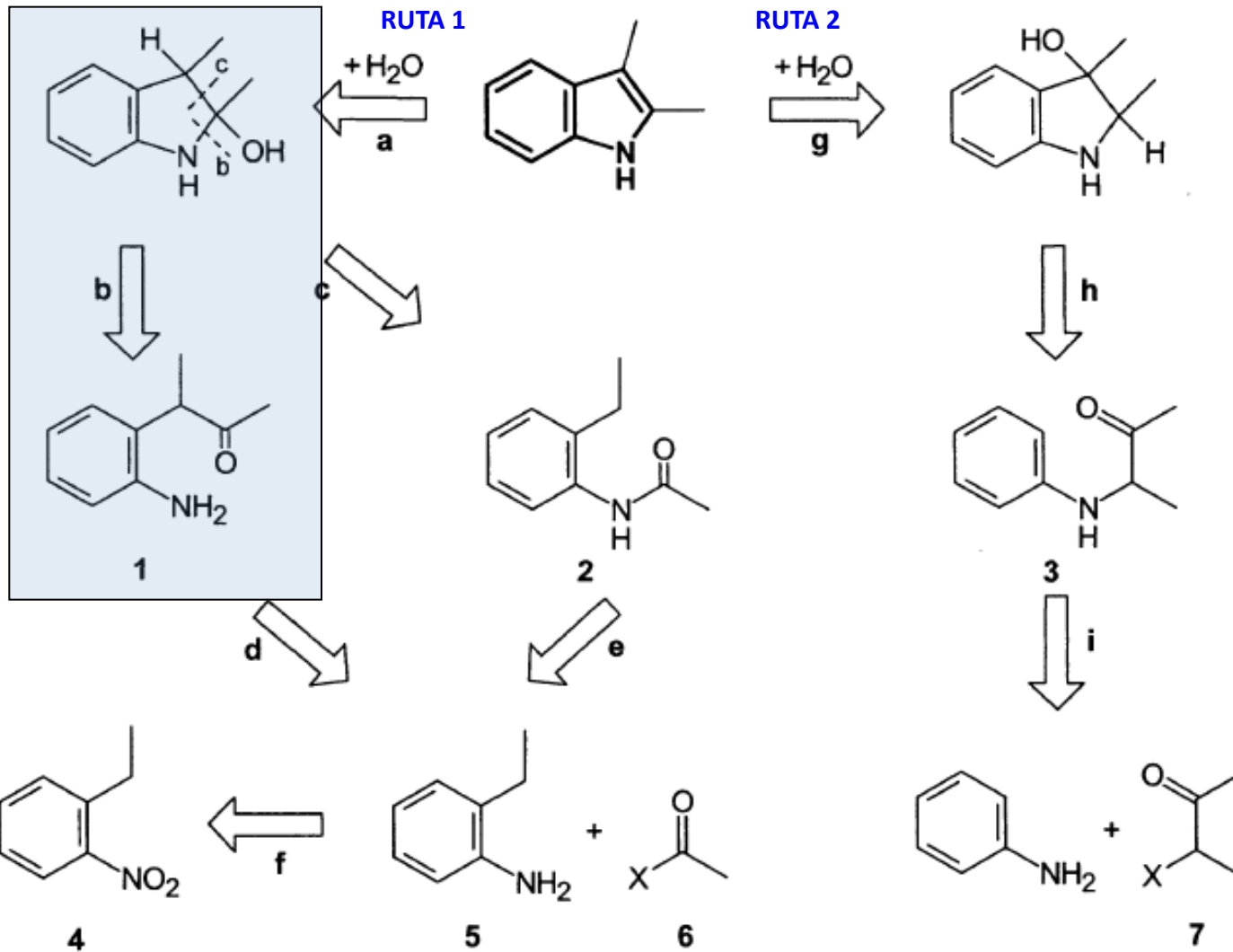
1. Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. "The reaction of vinyl Grignard reagents with 2-substituted nitroarenes: A new approach to the synthesis of 7-substituted indoles". *Tetrahedron Letters*. **1989**,30 (16): 2129–2132.
2. Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G.; Marcantoni, E. "Reactivity of nitro- and nitroso-arenes with vinyl Grignard reagents: synthesis of 2-(trimethylsilyl)indoles". *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. **1991** (11): 2757–2761.
3. Dobbs, A. P.; Voyle, M.; Whittall, N. "Synthesis of Novel Indole Derivatives: Variations in the Bartoli Reaction". *Synlett*. **1999** (10): 1594–1596.
4. Dalpozzo, R.; Bartoli, G. (2005). "Bartoli Indole Synthesis" (PDF). *Current Organic Chemistry*. **9** (2): 163–178.



MECANISMO DE REACCIÓN

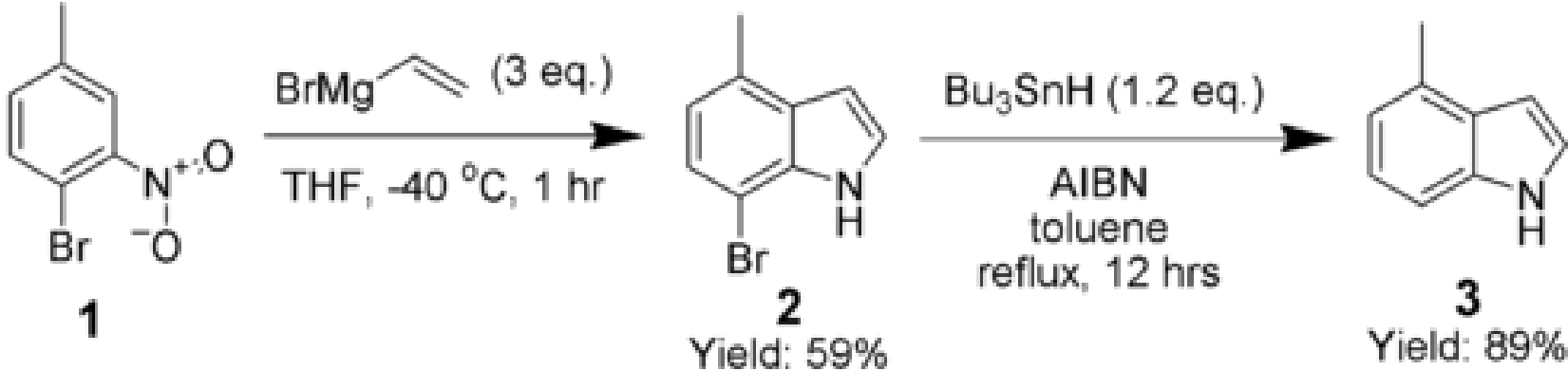


ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL INDOL

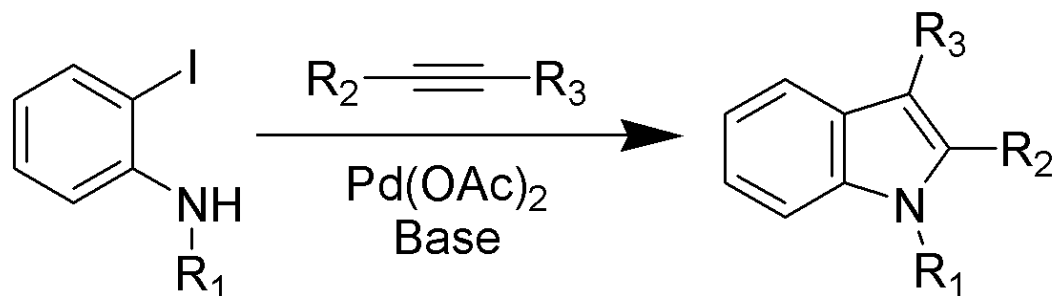


MODIFICACIÓN DE DOBBS A LA SÍNTESIS DE INDOLES DE BARTOLI

Adrian Dobbs propuso un método con el que se mejoró la síntesis de indoles de Bartoli, al usar un grupo orto-bromo como grupo director, el cual se elimina posteriormente por medio de la reacción con AIBN y el hidruro de tri-n-butilestaño



Síntesis de indoles de Larock



https://en.wikipedia.org/wiki/Larock_indole_synthesis#/media/File:Larock_Indole_Synthesis_Scheme.png

Cuando se emplea un exceso del alquino, usando carbonato de paladio o bien acetato de paladio como la base, y adicionando un exceso de cloruro de litio, tienden a dar mejores resultados. Muchos grupos funcionales presentes en la anilina y en el alquino resisten bien las condiciones de la reacción. Con respecto a la regioselectividad del alquino interno, el grupo R con el grupo con mayor impedimento estérico terminará en la posición en C-2 (R₂).

Larock, R.C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652

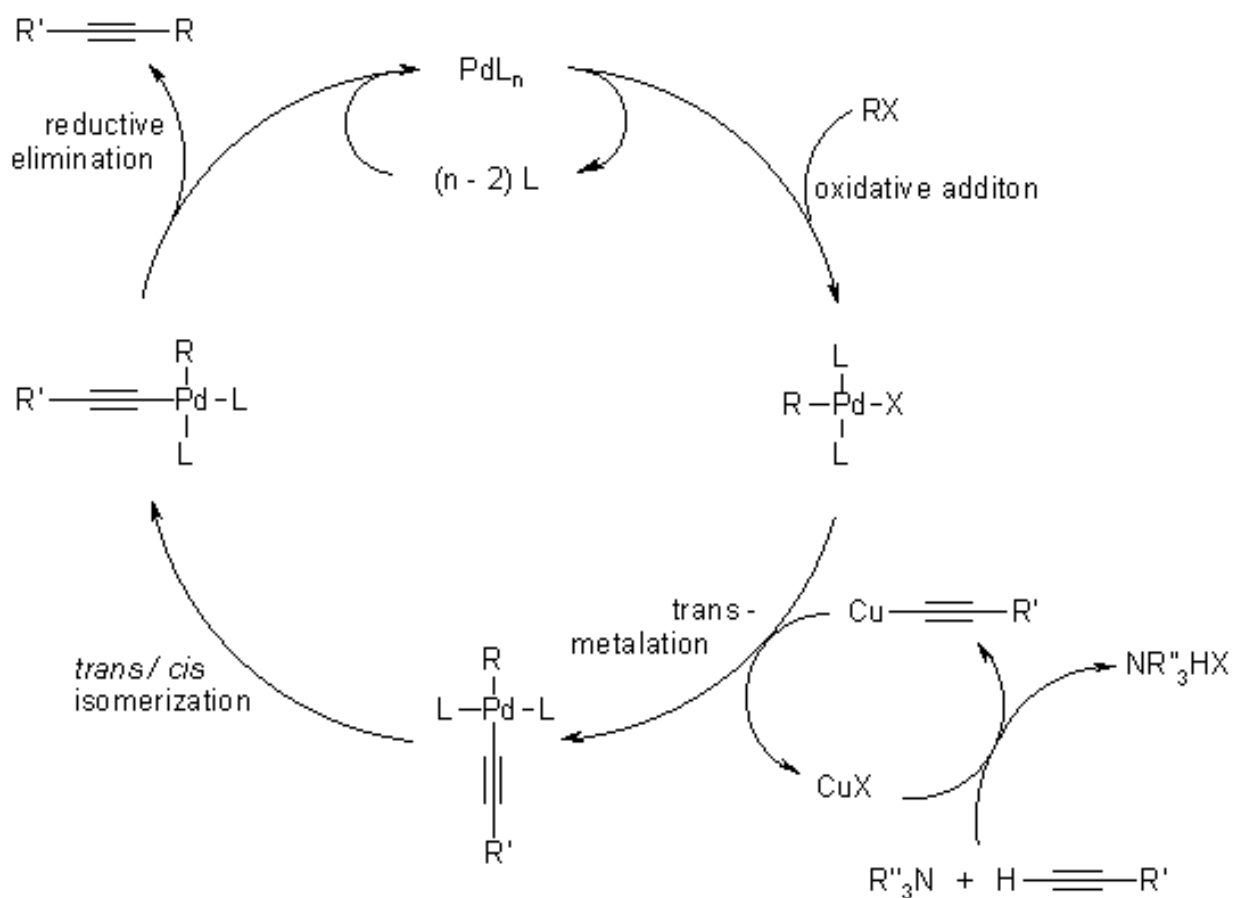
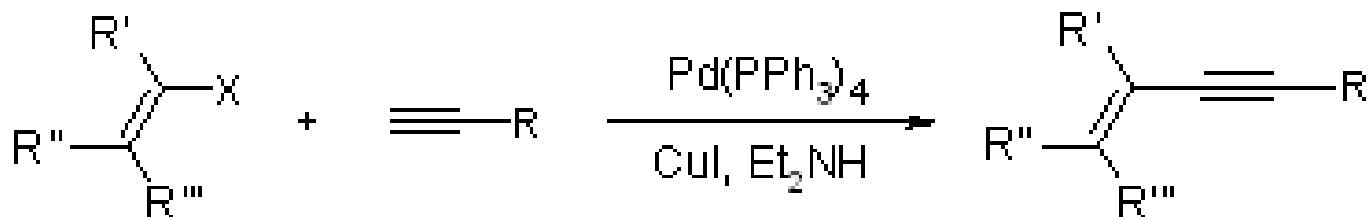
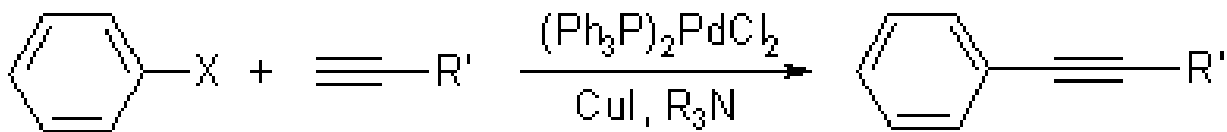


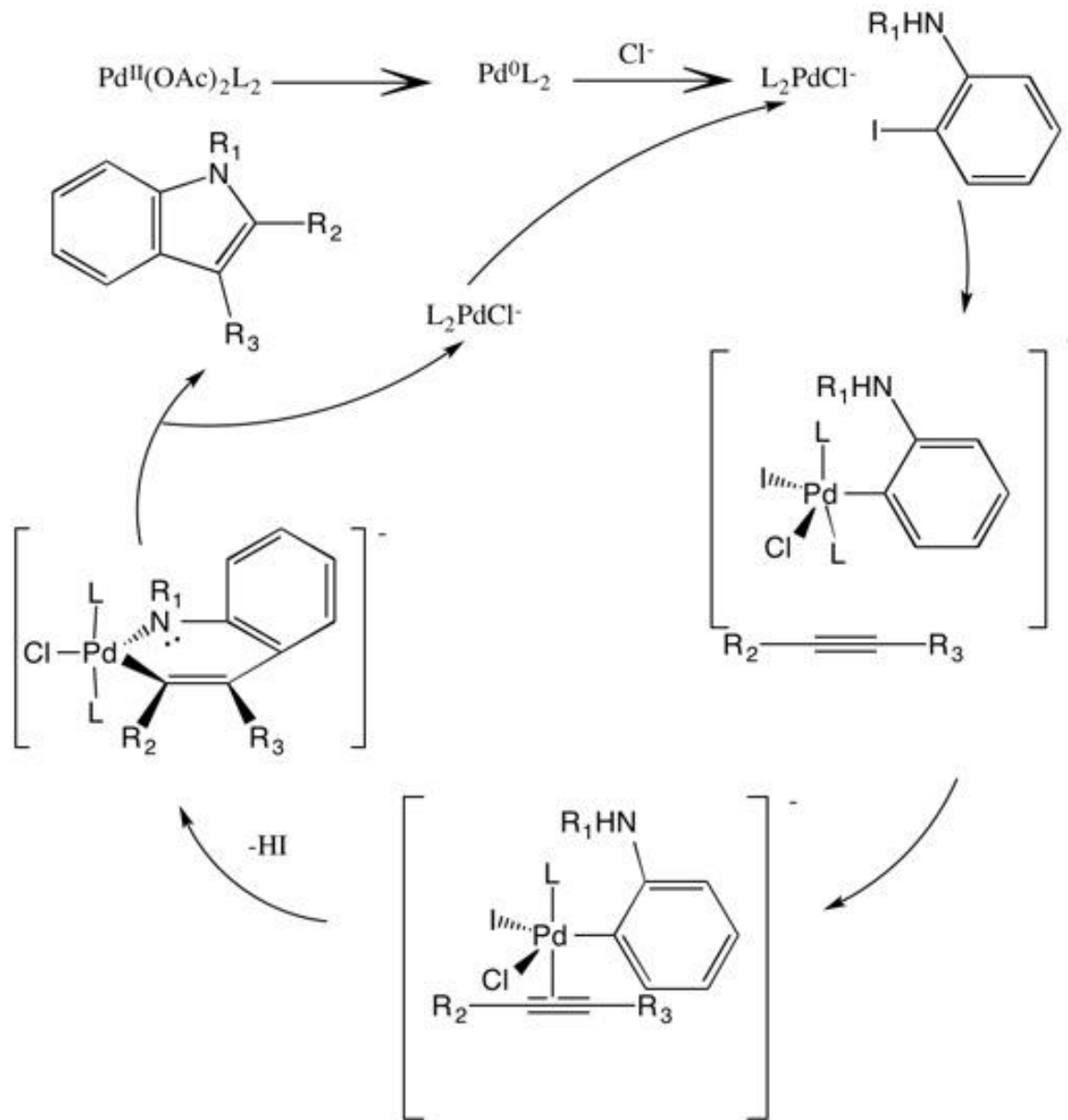
La síntesis de indol de Larock procede a través de los siguientes pasos intermedios:

- Pd (OAc)₂ se reduce a Pd (0)
- Se produce una coordinación del cloruro para formar un paladio (0) con un cloruro como ligante
- La o-yodoanilina sufre una adición oxidativa a Pd (0)
- El alquino se inserta en el átomo de paladio del intermedio de arilpaladio resultante con inserción *sin* regioselectiva posterior en enlace de arilpaladio
- El nitrógeno desplaza el haluro en el intermediario de paladio vinílico resultante para formar el heteroátomo que contiene paladio de seis miembros
- El heteroátomo de paladio se somete a una eliminación reductiva para formar el indol y regenerar Pd (0) que luego puede reciclarse en el proceso de indol catalítico.

Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. "Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes".
The Journal of Organic Chemistry. **1998**, 63 (22): 7652.

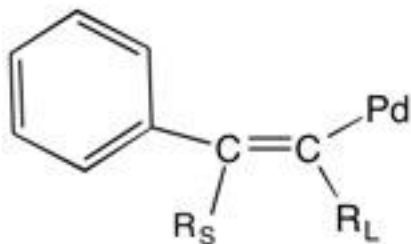




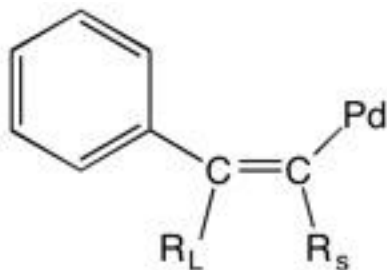


https://en.wikipedia.org/wiki/Larock_indole_synthesis#/media/File:Mechanism_of_the_Larock_Indole_Synthesis.jpg





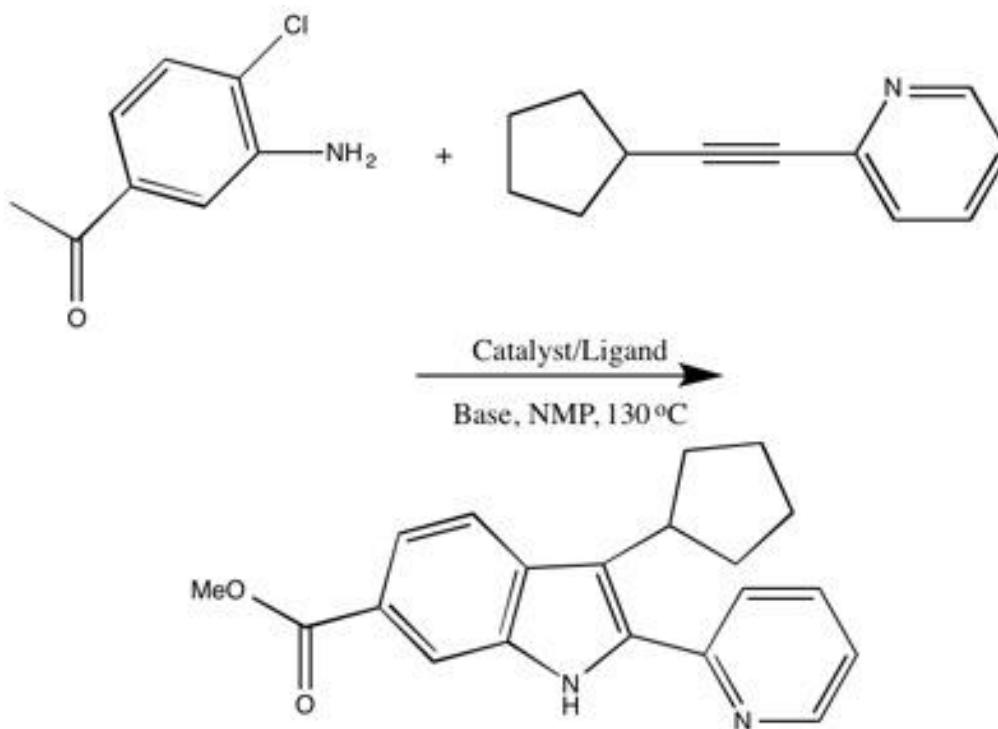
Más favorecido

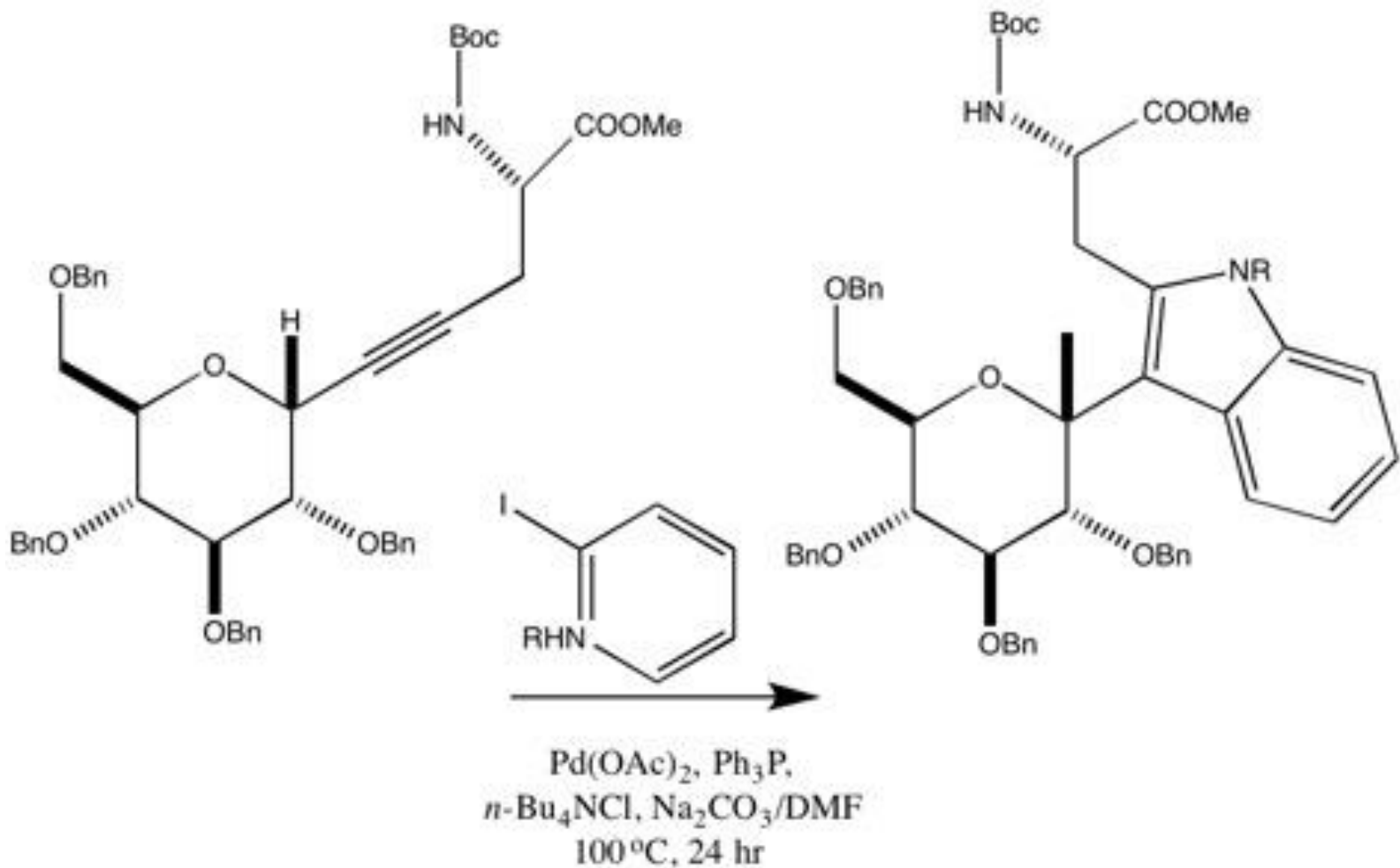


Menos favorecido

https://en.wikipedia.org/wiki/Larock_indole_synthesis#/media/File:Showing_that_Larock_Indole_Synthesis_is_regioselective.jpg

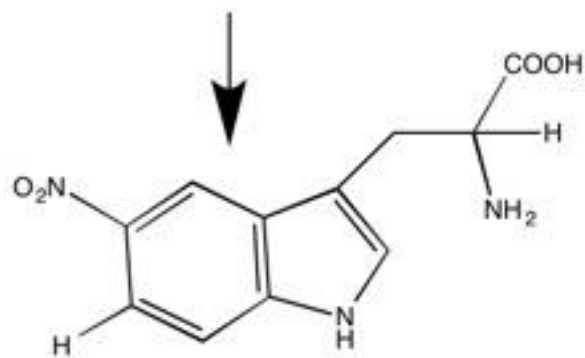
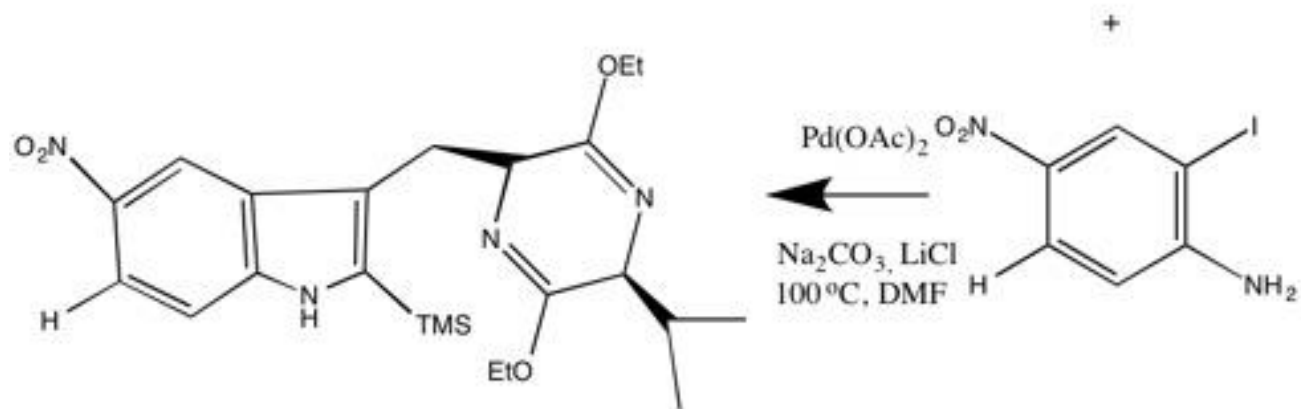
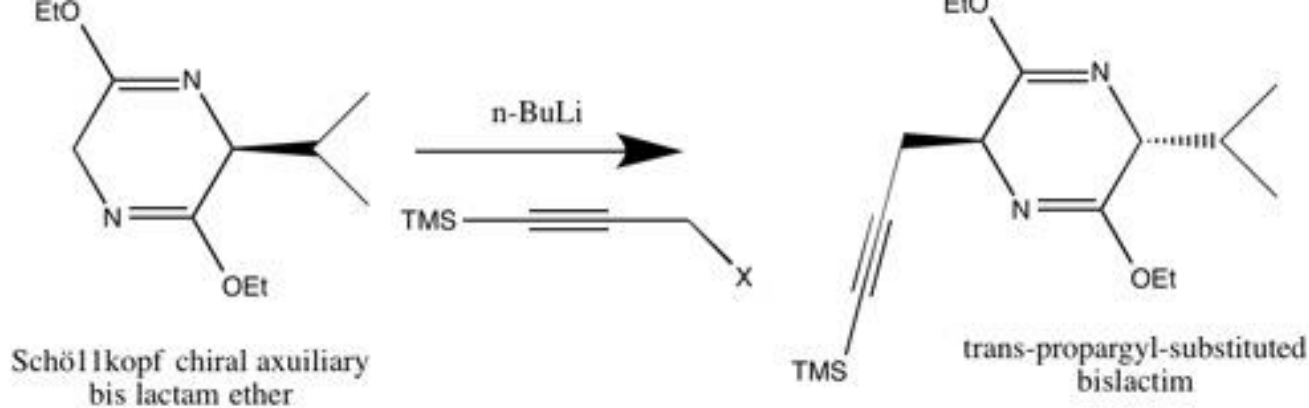
Regioselectividad de la inserción del alquino en la síntesis de indoles de Larock





*Nishikawa, T.; Wada, K.; Isobe, M.
 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2002,66 (10): 2273.*





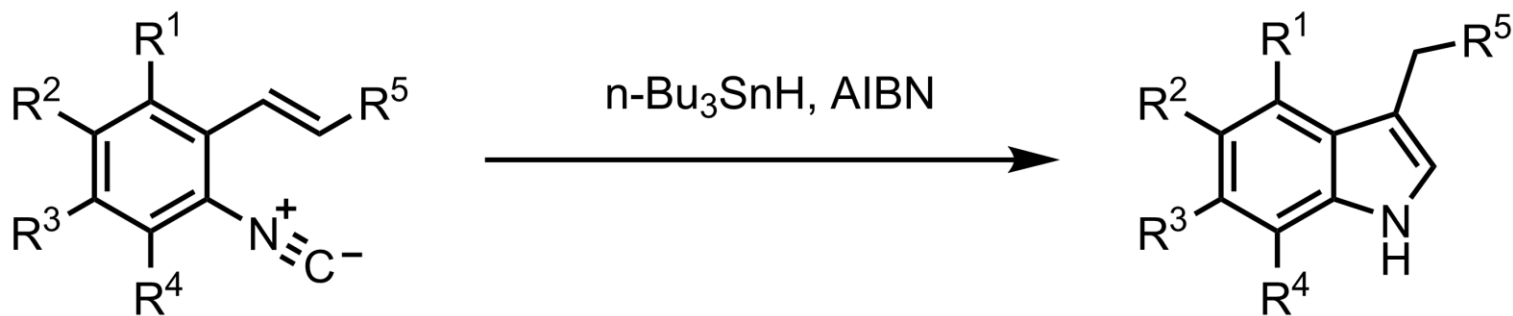
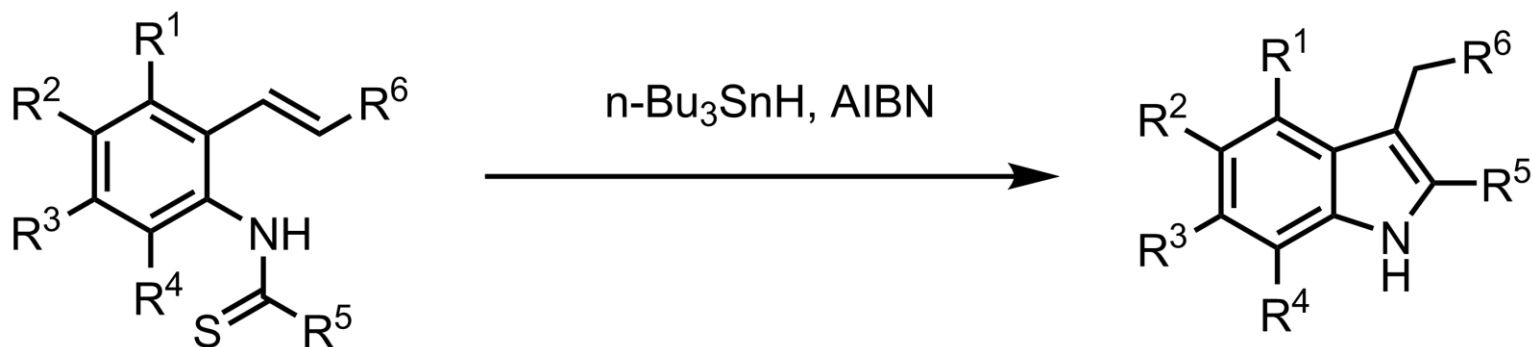
https://en.wikipedia.org/wiki/Larock_indole_synthesis#/media/File:A_reaction_using_Larock_Indole_Synthesis_to_produce_chirally_active_tryptophan.jpg

Ma, C.; Liu, X.; Yu, S.; Zhao, S.; Cook, J. M. *Tetrahedron Letters*. **1999**,40 (4): 657



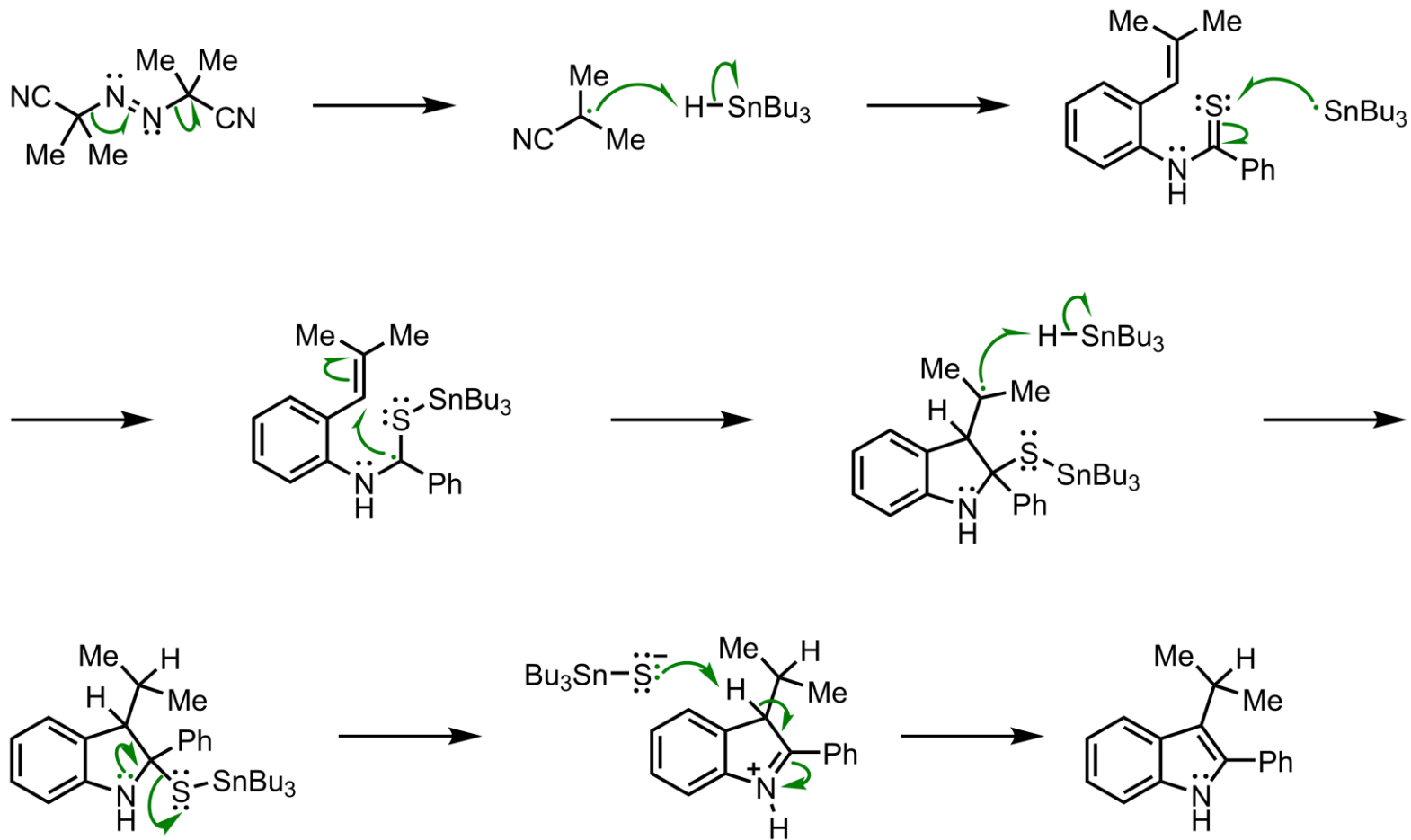
Síntesis de indoles de Fukuyama

REACCIÓN POR RADICALES LIBRES



1. Fukuyama, T.; Chen, X.; Peng, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (7): 3127–8. .
2. Pindur, U.; Adam, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 25 (1): 1–8. .
3. Tokuyama, H.; Yamashita, T.; Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (15): 3791–2.

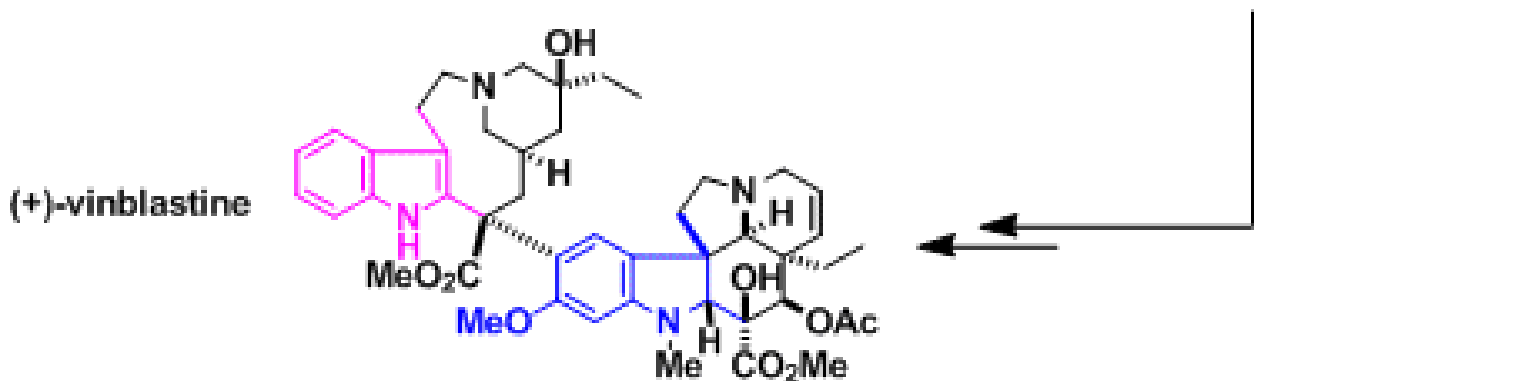
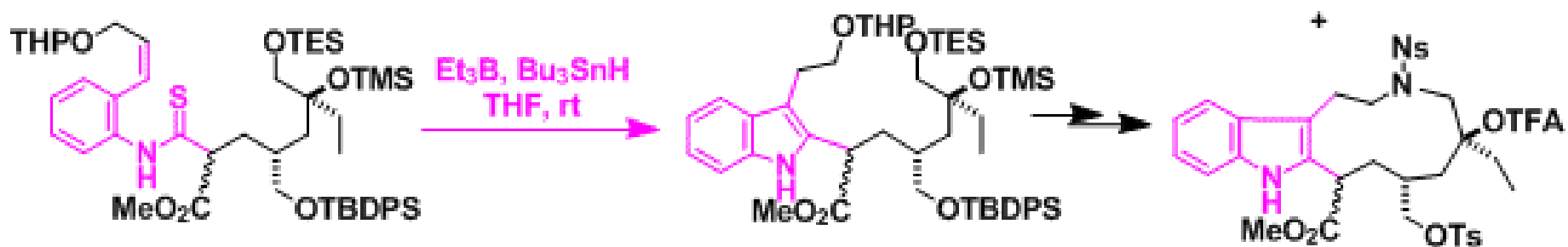
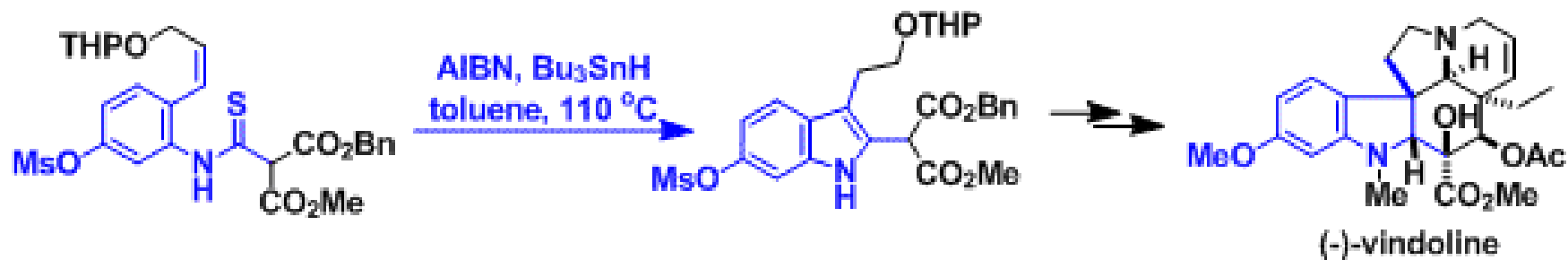


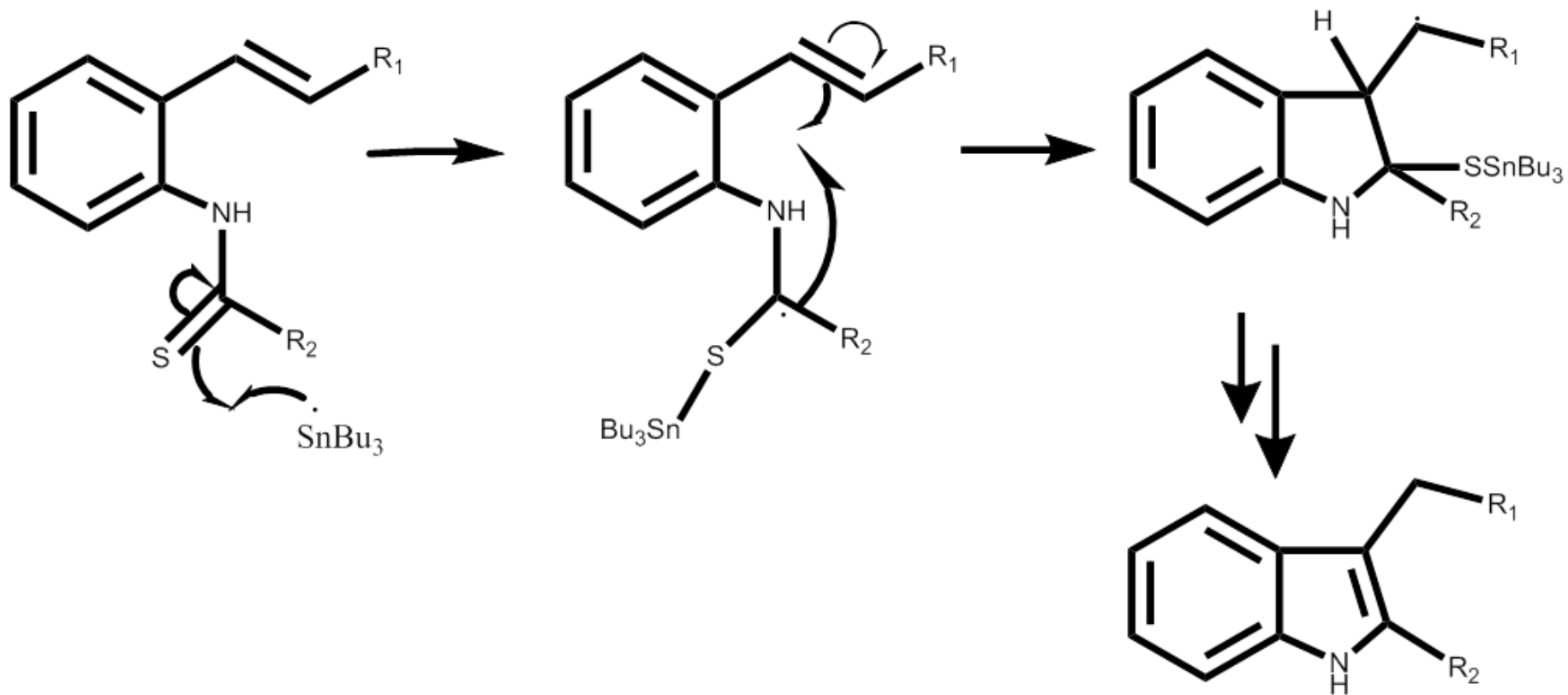


J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121* (15), 3791–3792

https://en.wikipedia.org/wiki/Fukuyama_indole_synthesis#/media/File:Fukuyama_Indole_Synthesis_Mechanism_with_an_Isocyano_Group.png

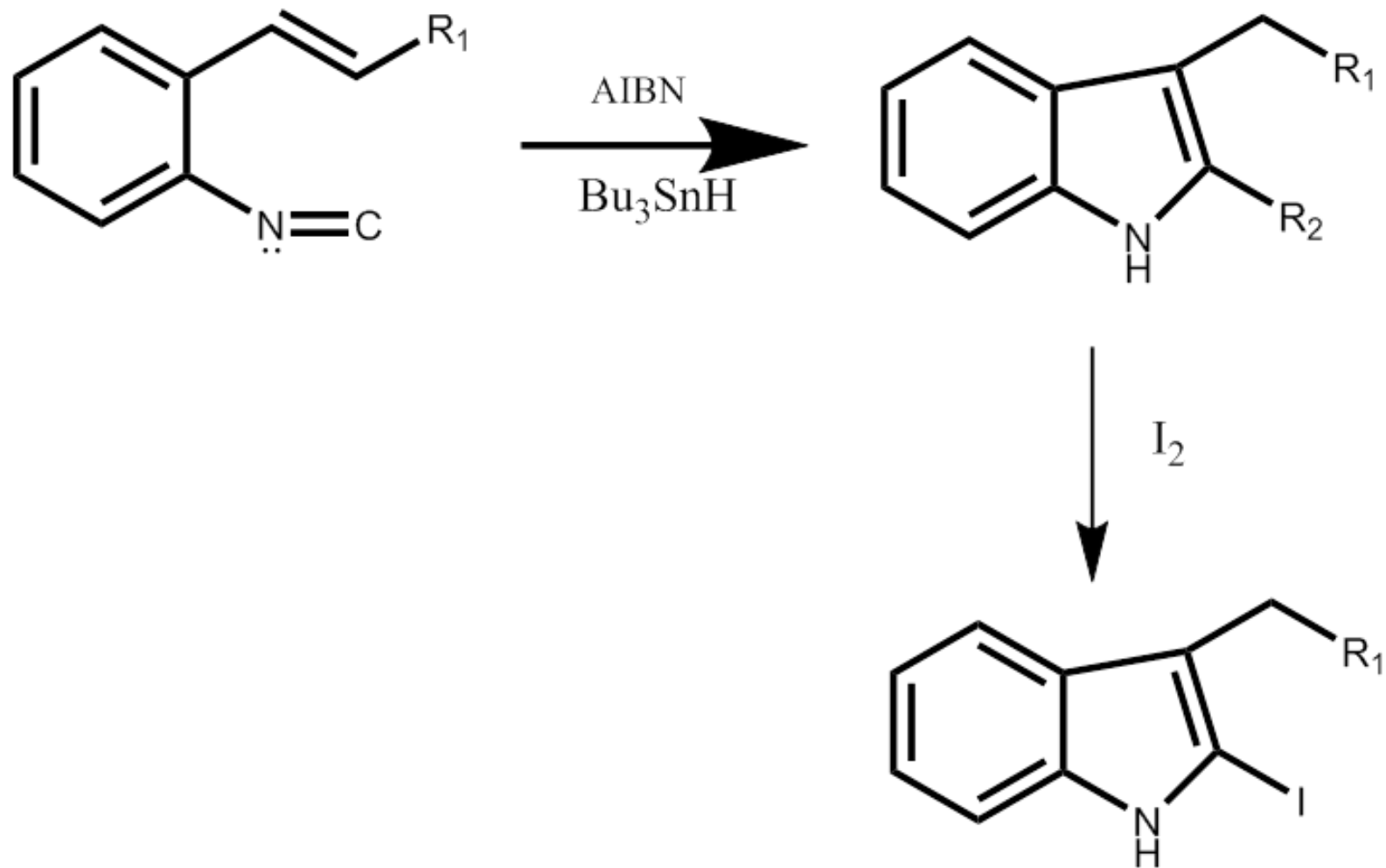






https://en.wikipedia.org/wiki/Fukuyama_indole_synthesis#/media/File:Fukuyama_Indole_Synthesis_Mechanism_with_Alkenylthioanilide_Group.png

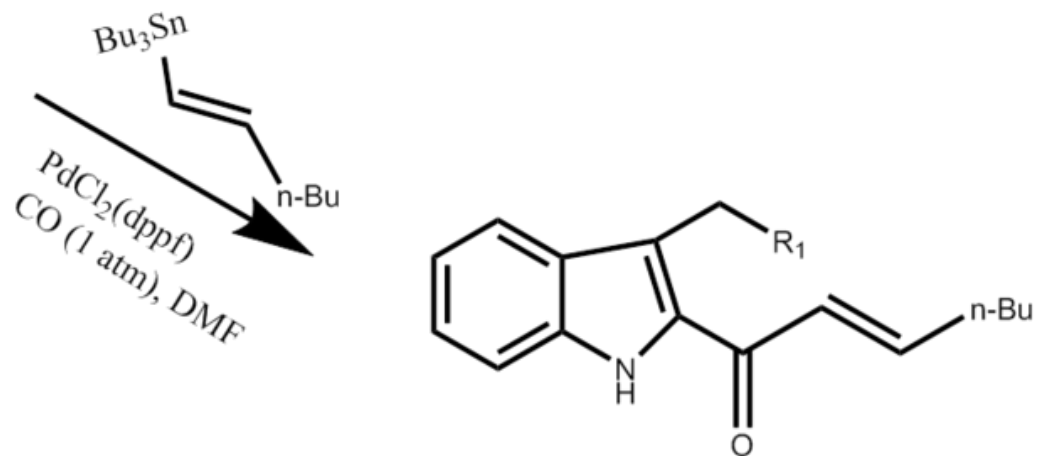
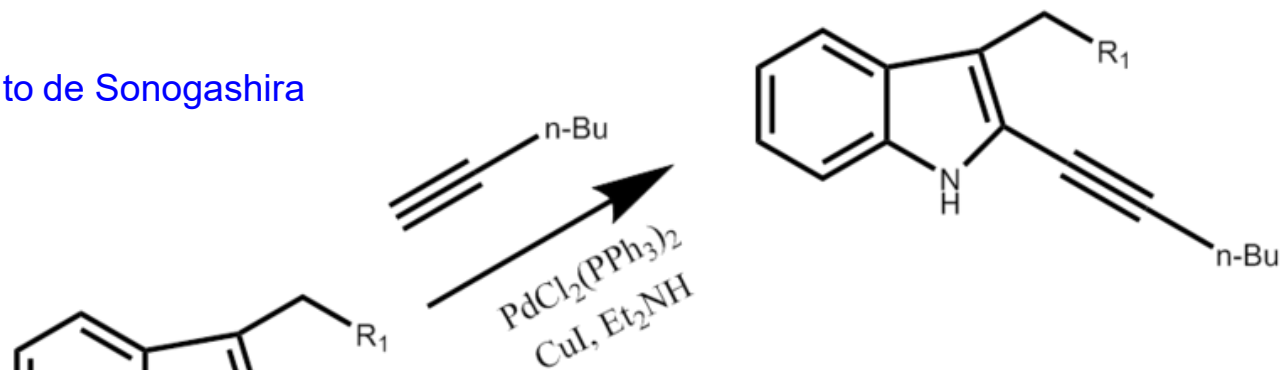




https://en.wikipedia.org/wiki/Fukuyama_indole_synthesis#/media/File:Fukuyama_Indole_Synthesis_Example_with_Iodine_as_Substituent.png



Acoplamiento de Sonogashira

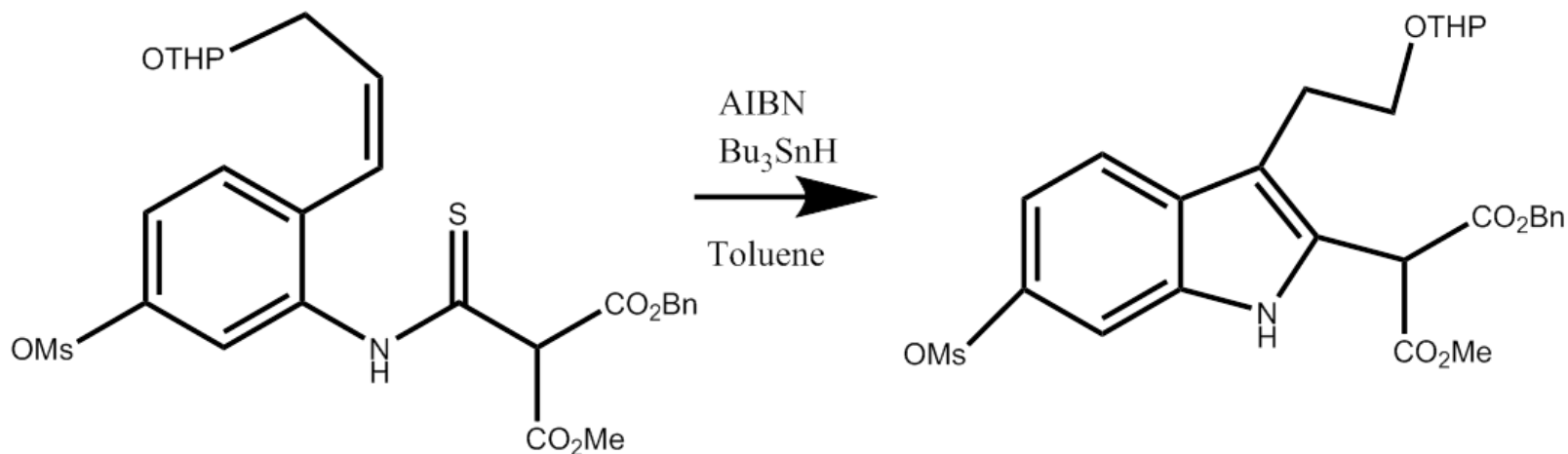


(Reacción de Heck)

https://en.wikipedia.org/wiki/Fukuyama_indole_synthesis#/media/File:Possible_Next_Step_Reaction_with_2-iodoindoles.png



Synthesis of (+)-Vinblastine



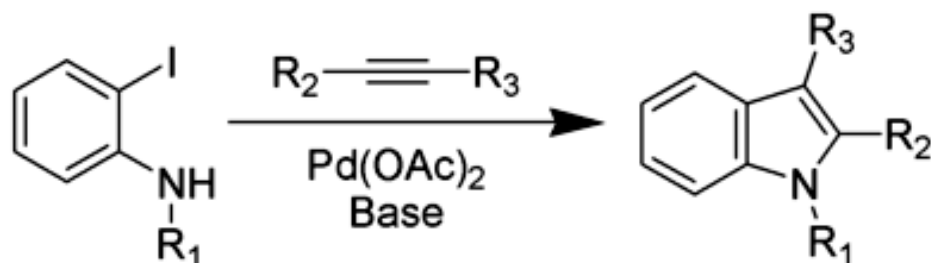
https://en.wikipedia.org/wiki/Fukuyama_indole_synthesis#/media/File:Sample_Fukuyama_Indole_Reaction_Step_in_the_Synthesis_of_Vinblastine.png

Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124 (10): 2137–9.



SÍNTESIS DE INDOLES DE LAROCK

La síntesis de indoles de Larock es una reacción química que se usa para sintetizar indoles a partir de *orto*-yodoanilinas y alquinos disustituídos

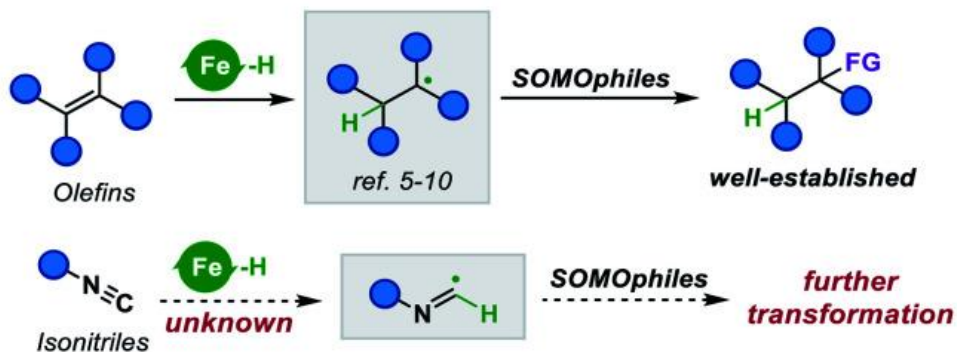


Cuando se emplea un exceso del alquino, usando carbonato de paladio o bien acetato de paladio como la base, y adicionando un exceso de cloruro de litio, tienden a dar mejores resultados. Muchos grupos funcionales presentes en la anilina y en el alquino resisten bien las condiciones de la reacción. Con respecto a la regioselectividad del alquino interno, el grupo R con el grupo con mayor impedimento estérico terminará en la posición en C-2 (R_2).

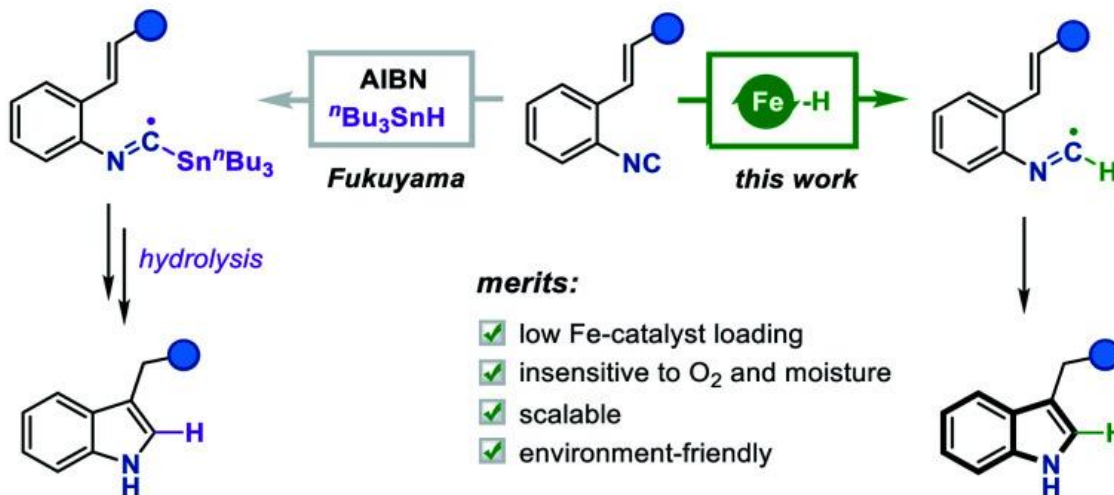
Larock, R.C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652



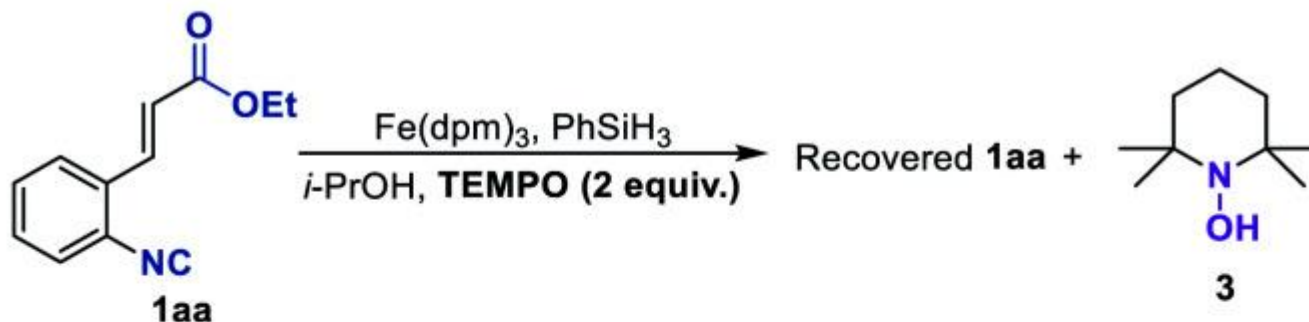
A) Previous work: Fe-H initiated radical addition via MHAT process:



B) This work: Fe-catalyzed indole synthesis through radical isonitrile-olefin coupling:

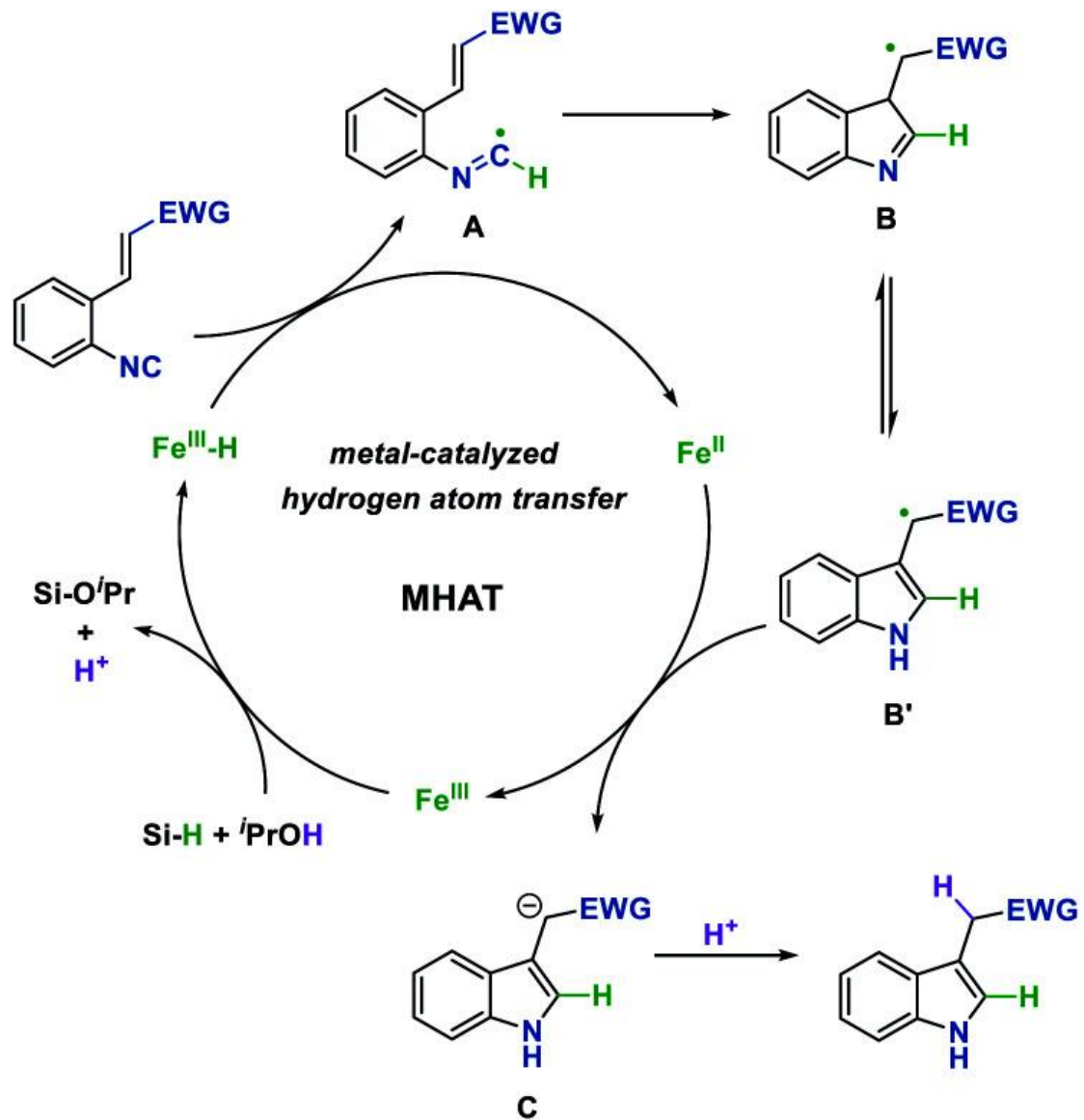


A) Radical capture experiment

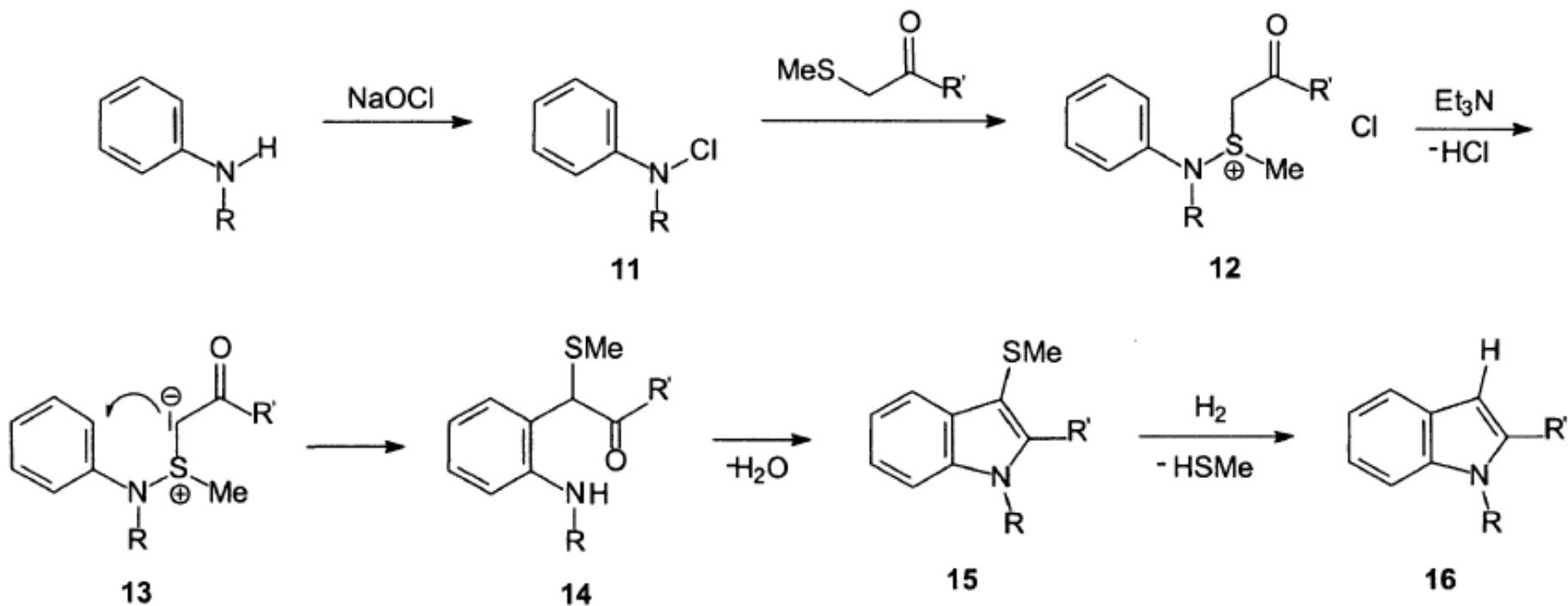


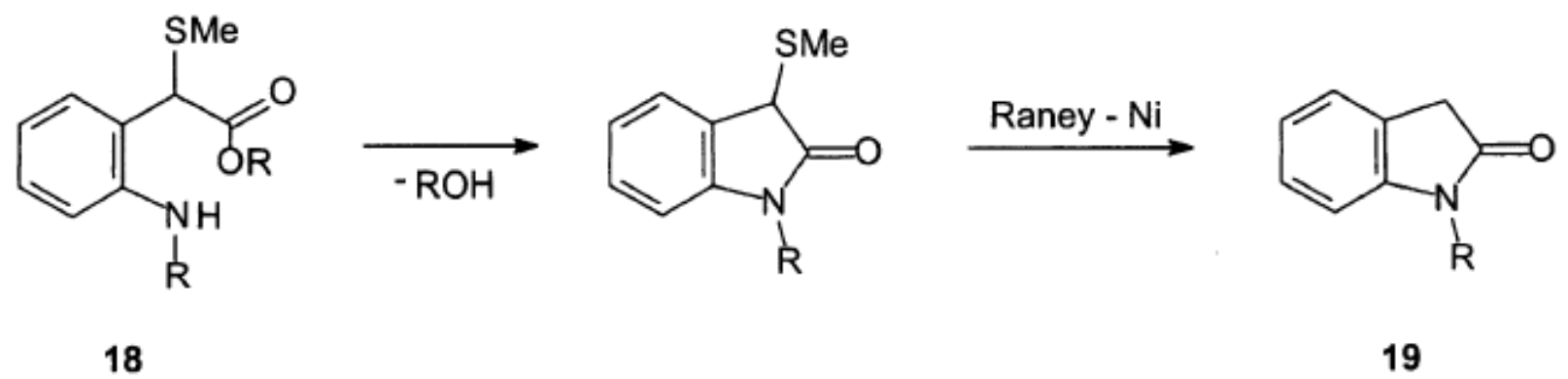
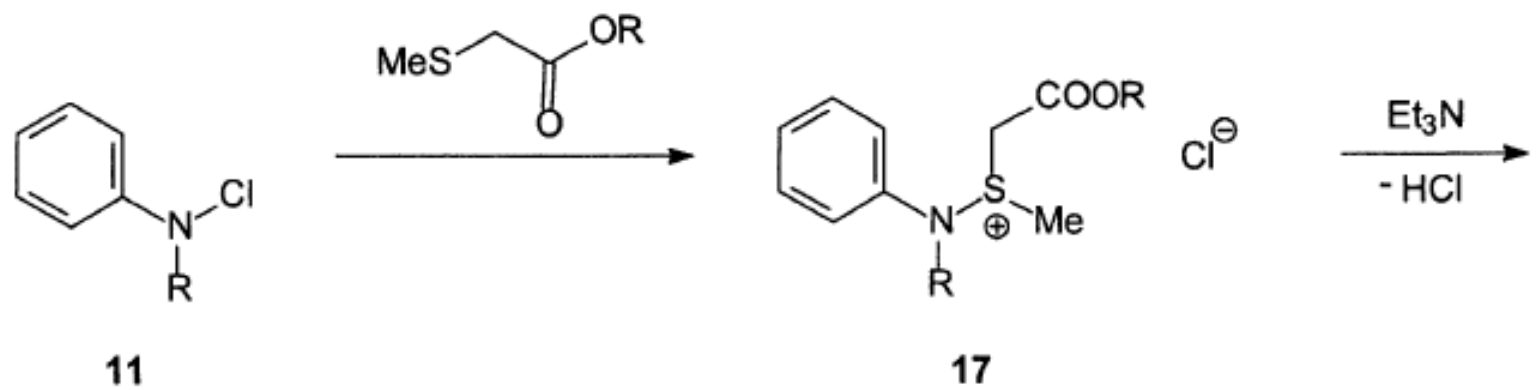
B) Deuterium-labeling experiment



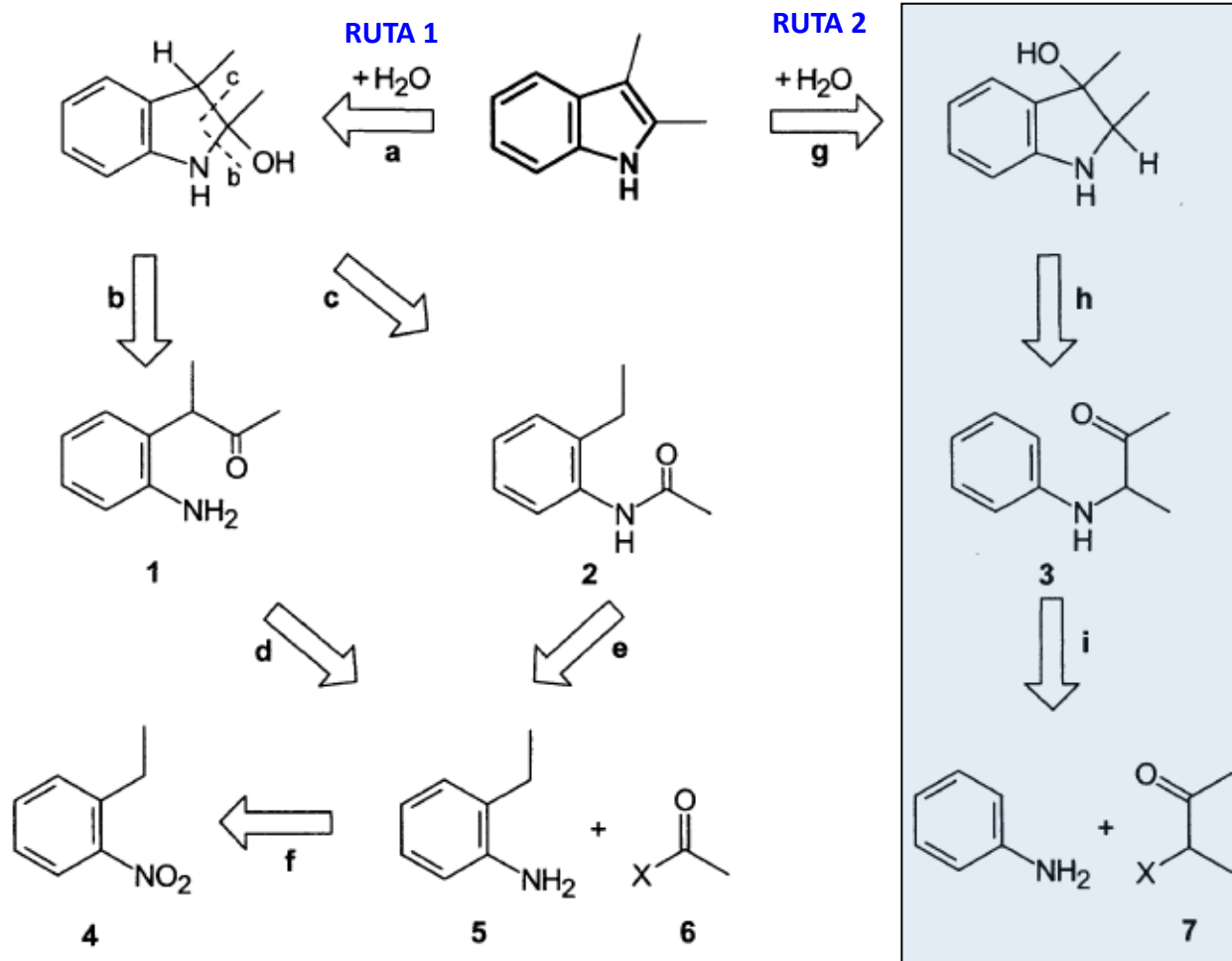


SÍNTESIS DE INDOLES DE GASSMANN





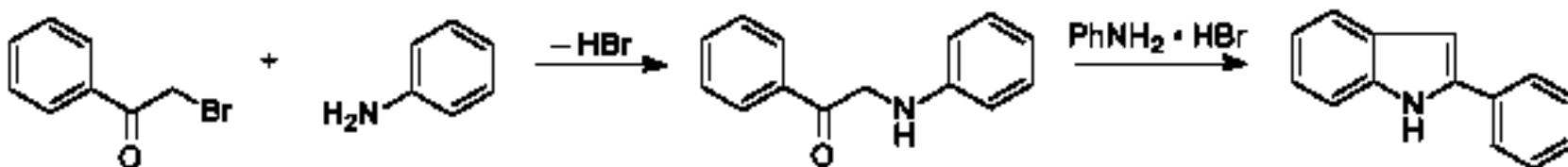
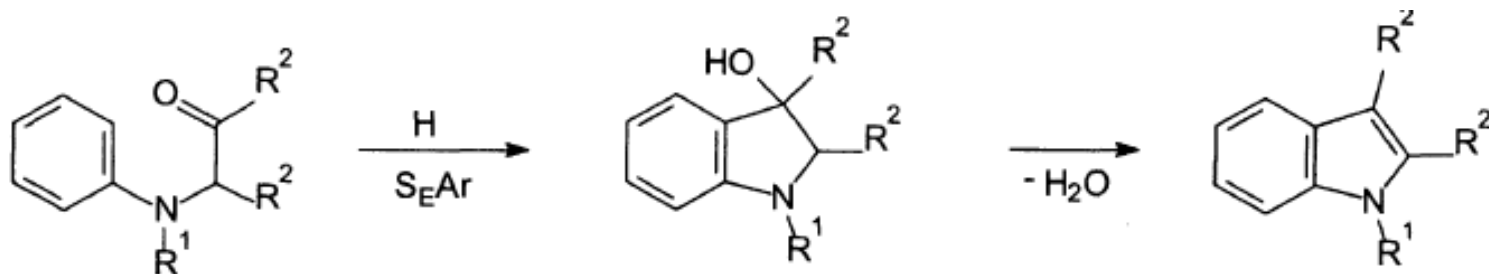
ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL INDOL



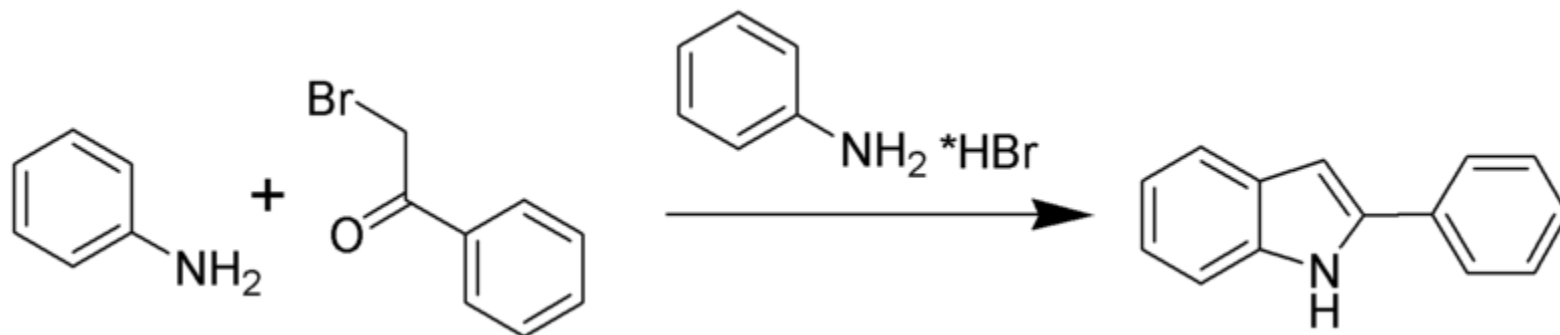
BISCHLER-MÖHLAU



SÍNTESIS DE INDOLES DE BISCHLER-MÖHLAU



SÍNTESIS DE INDOLES DE BISCHLER-MÖHLAU

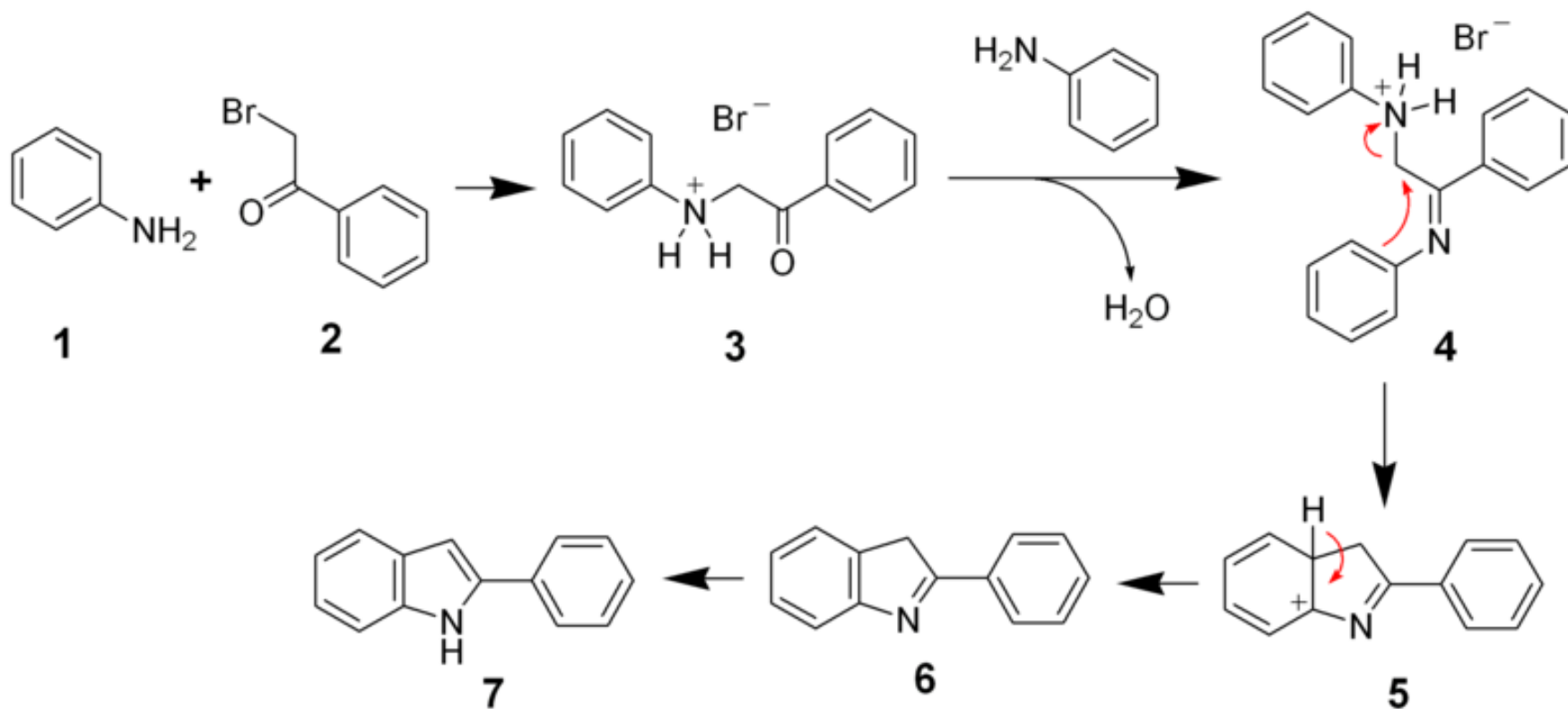


La síntesis de indoles de **Bischler-Möhlau** es una reacción química que permite obtener 2-arilindoles a partir de α -bromoacetofenona y un exceso de anilina

A pesar de su larga historia, esta reacción clásica ha recibido relativamente poca atención en comparación con otros métodos para sintetizar indoles, posiblemente debido a las violentas condiciones de reacción que requiere. Recientemente, e han desarrollado métodos que requieren condiciones más suaves, los cuales incluyen el uso del bromuro de litio como catalizador, así como un método en el que se usa la radiación con microondas.

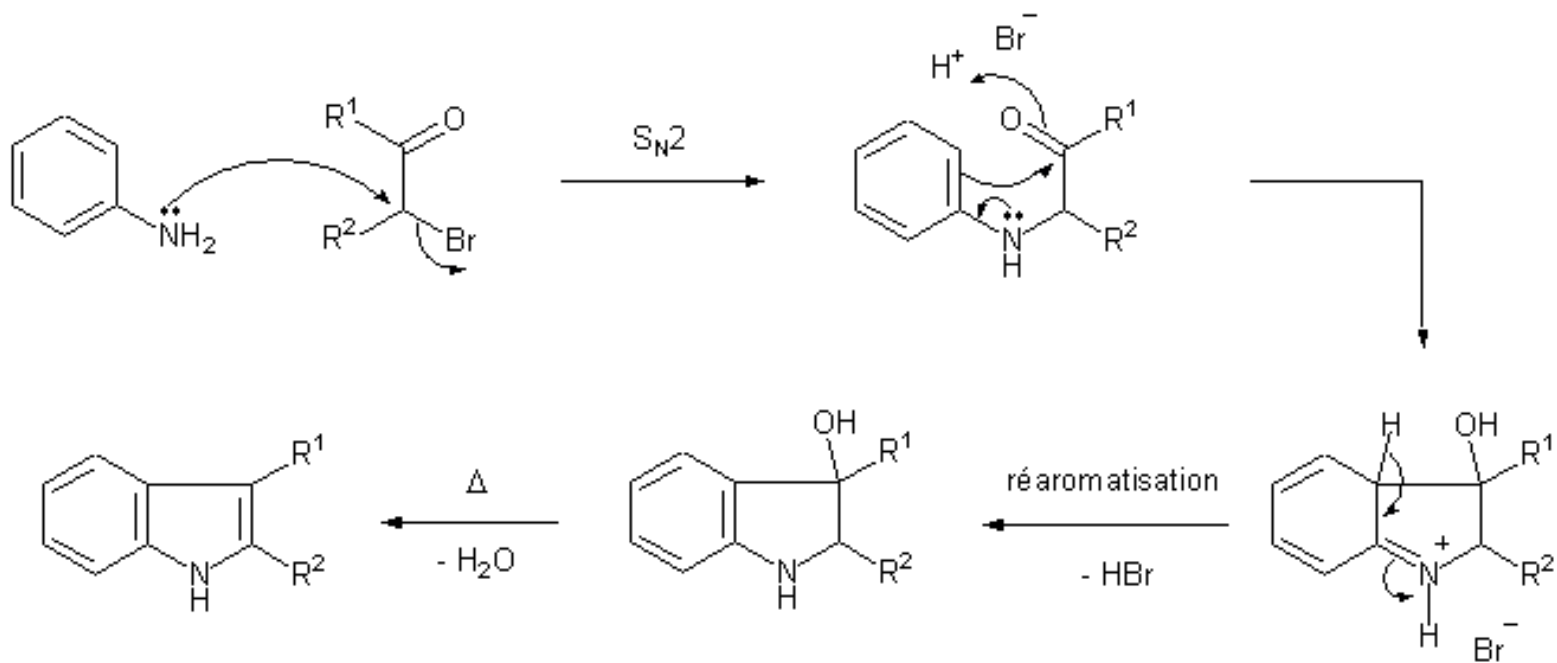


MECANISMO DE LA REACCIÓN

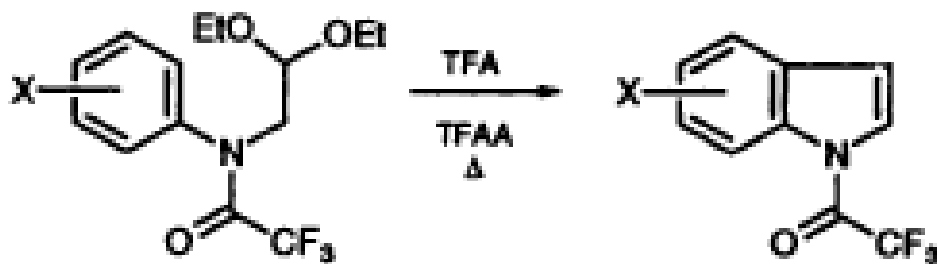


Pchalek, K.; Jones, A. W.; Wekking, M. M. T.; Black, D. S. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 77.
Sridharan, V.; Perumal, S.; Avedaño, C.; Menéndez, J. C. *Synlett* **2006**, 91.





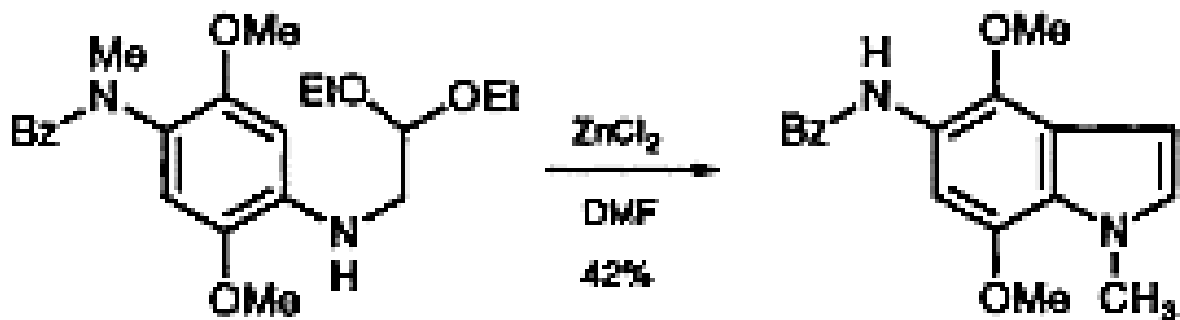
La modificación Nordlander a la síntesis de indoles de Bischler implica una combinación de ácido trifluoroacético (TFA) y anhídrido trifluoroacético (TFAA) para llevar a cabo la ciclación de un acetal de N-trifluoroacetil-2-anilino al correspondiente N-trifluoroacetilindol



J.E. Nordlander, D.B. Catalane, K.D. Kotian, R.M. Stevens, and J.E. Haky, *J. Org. Chem.*, 1981,46,778.



Una modificación a la reacción de Nordlander usa cloruro de zinc

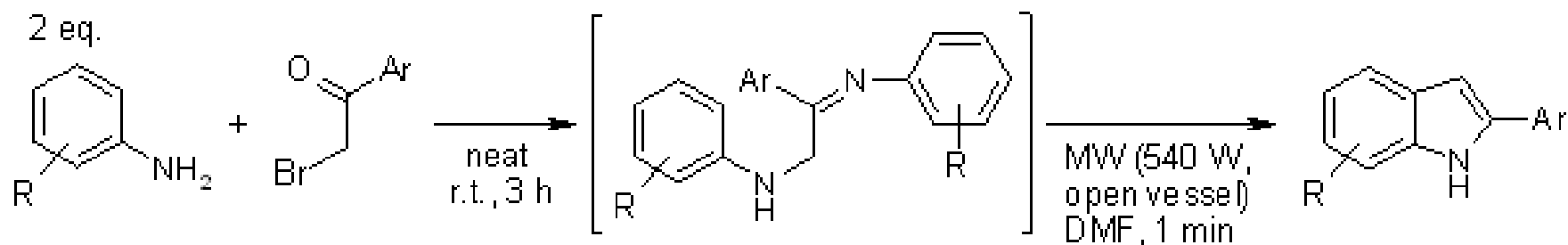
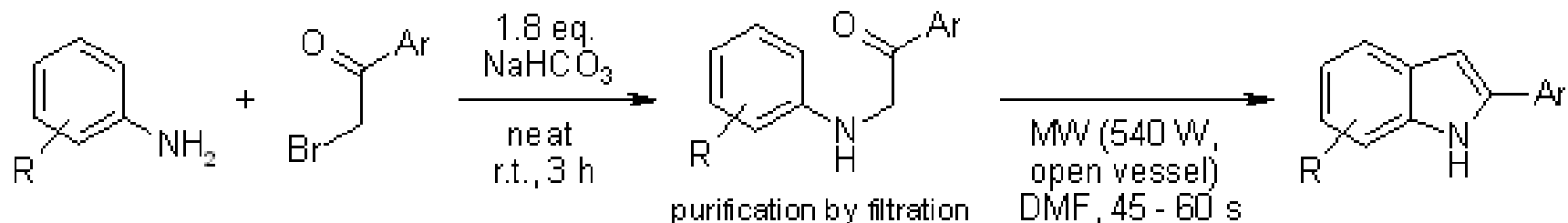


Suda, M. Ohkubo, K. Matsunaga, S. Yamamura, W. Shimomoto, N. Kimura, and Y. Shizuri, *Tetrahedron Lett.*, 1993,34,3797

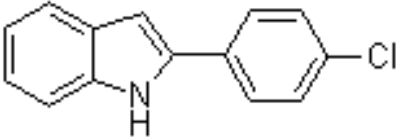
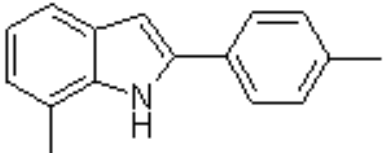
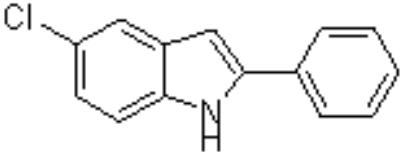
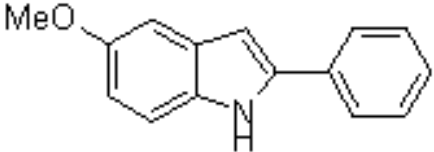


Microwave-Assisted, Solvent-Free Bischler Indole Synthesis

V. Sridharan, S. Perumal, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Synlett*, **2006**, 91-95.

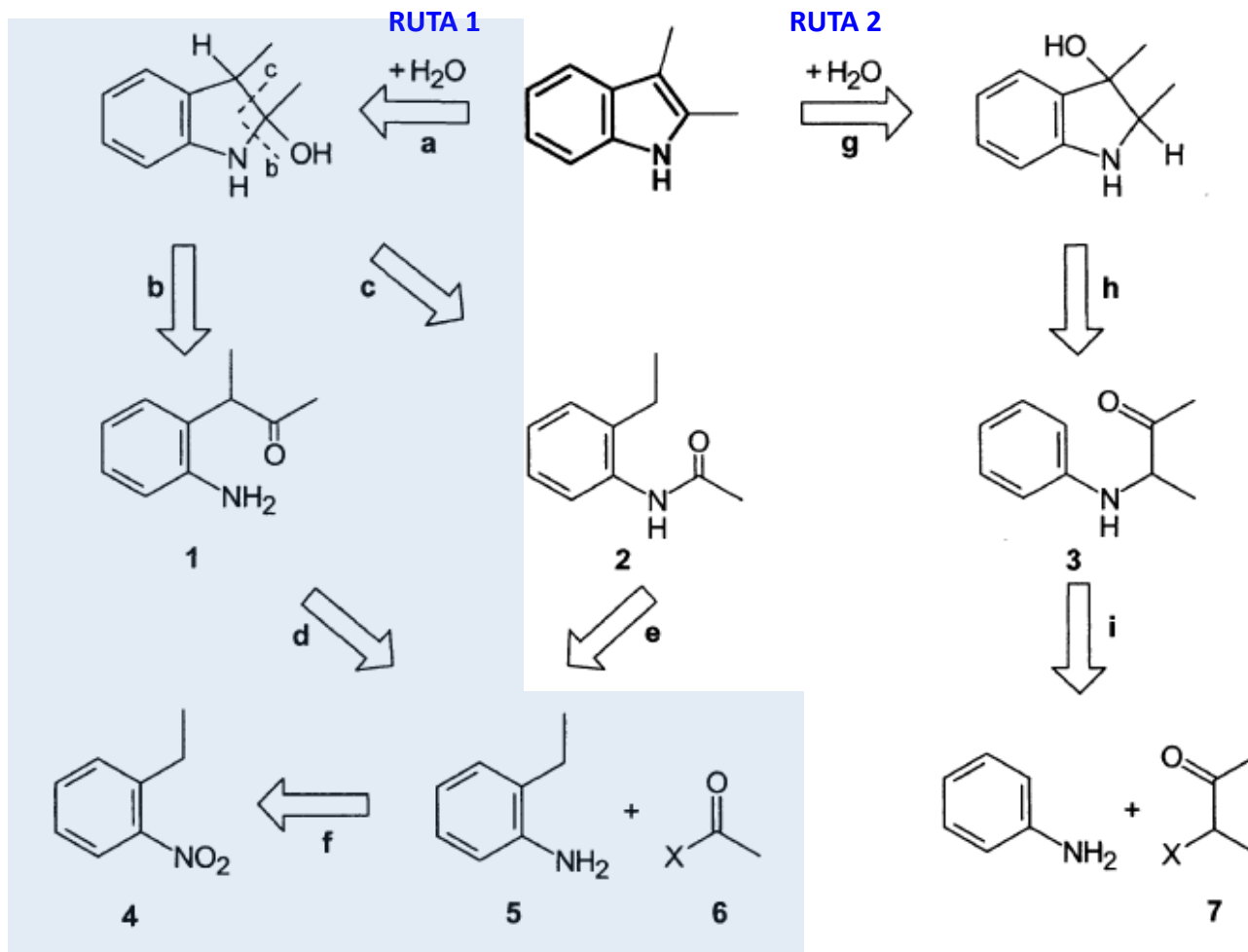


La reacción en estado sólido entre anilinas y bromuros de fenacilo en presencia de una cantidad equimolecular de bicarbonato de sodio (o de un segundo equivalente de la anilina), y calentando con microondas, permitió desarrollar un método suave, general y benigno con el medio ambiente para sintetizar 2-arylindoles con buenos rendimientos globales

Product	Method	Yield (% , isol.)	Product	Method	Yield (% , isol.)
	NaHCO ₃	55		NaHCO ₃	50
	2 eq. aniline	52		2 eq. aniline	57
	NaHCO ₃	54		NaHCO ₃	50
	2 eq. aniline	59		2 eq. aniline	56

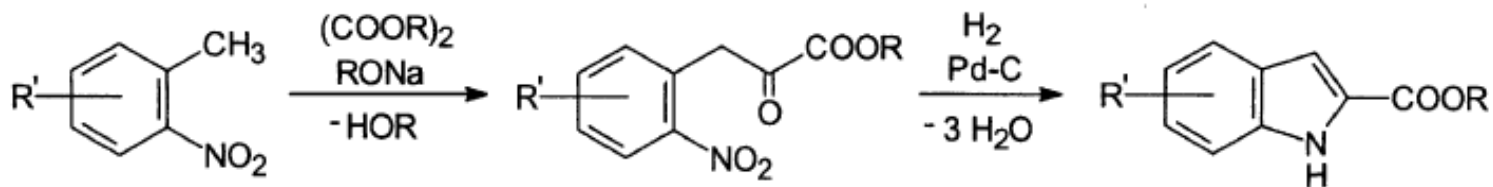
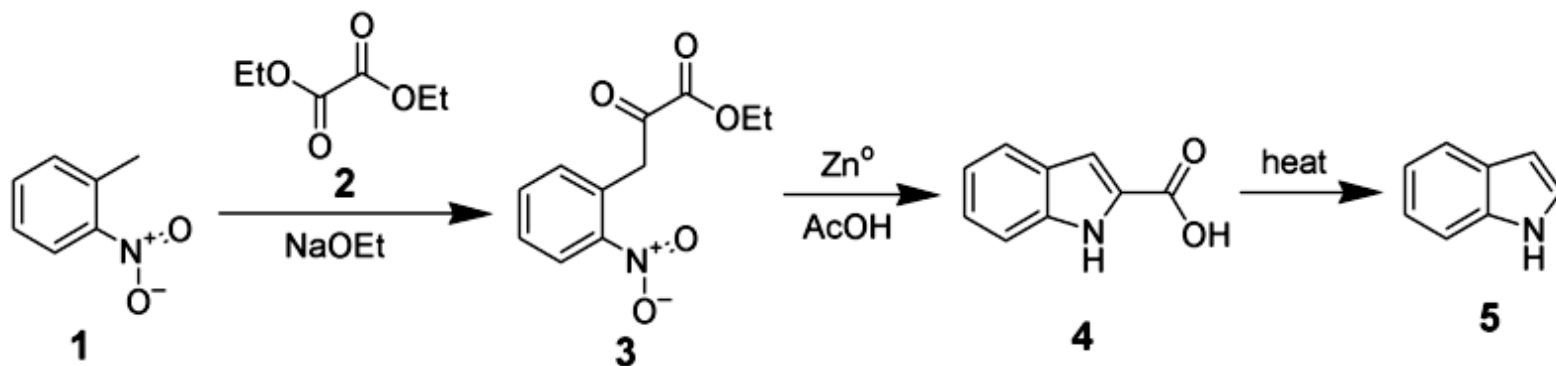


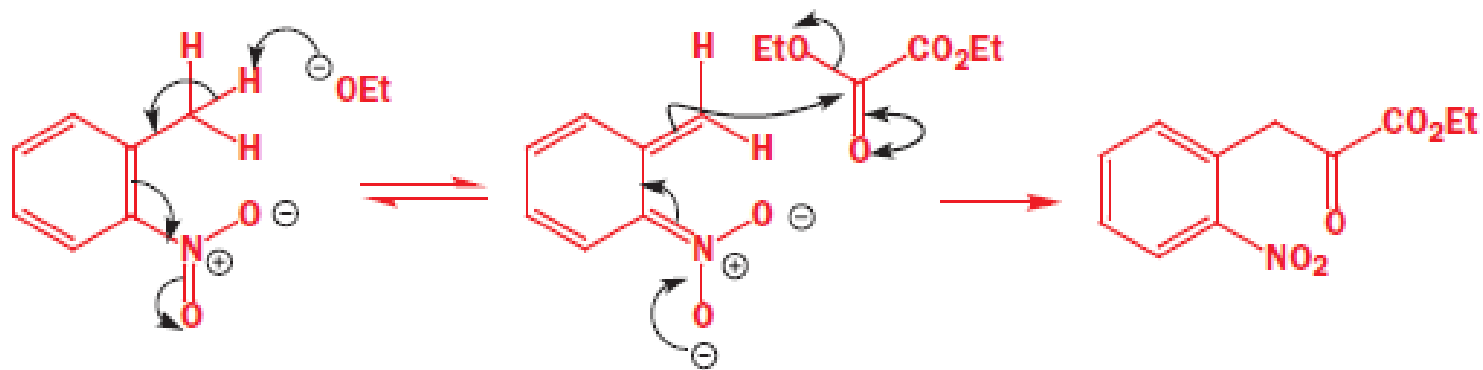
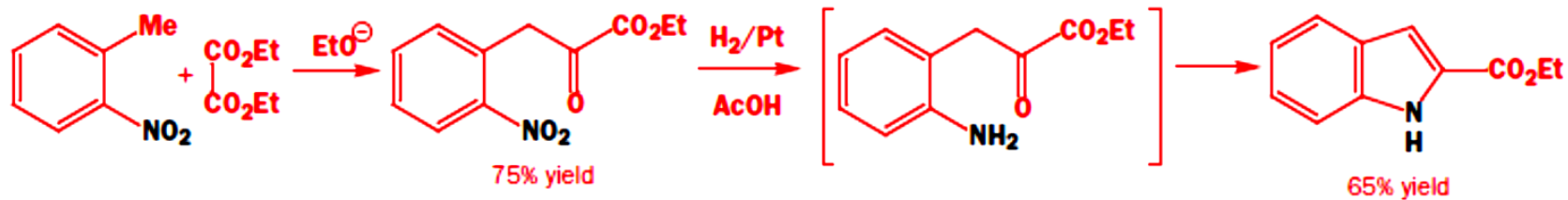
ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL INDOL

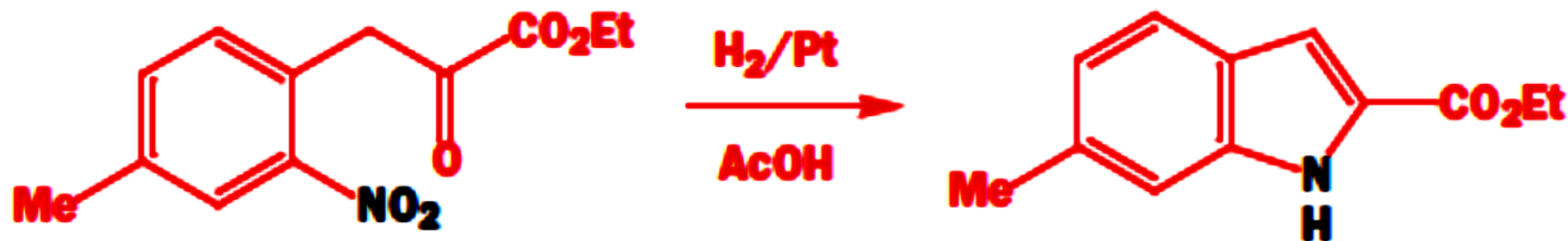
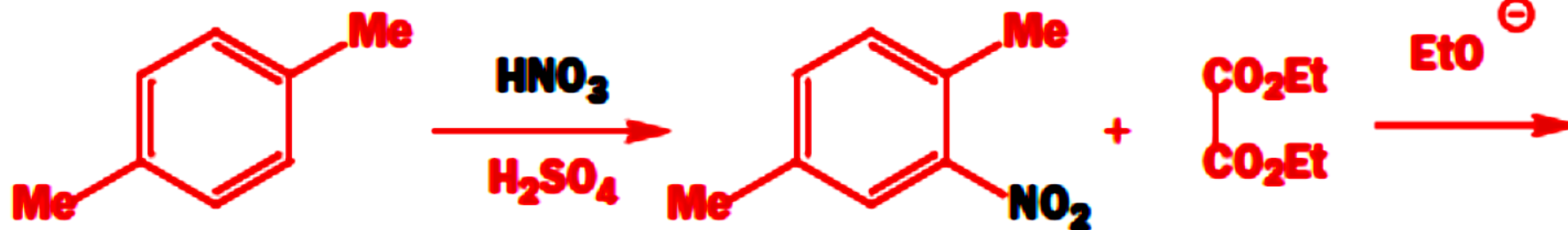


SÍNTESIS DE INDOLES DE REISSERT

La síntesis de indoles de Reissert es una serie de reacciones químicas a través de las cuales se obtiene el indol o bien indoles sustituidos a partir de *orto*-nitrotolueno y oxalato de dietilo









https://en.wikipedia.org/wiki/Reissert_indole_synthesis#/media/File:Butin_modification_to_Reissert_indole_synthesis.png

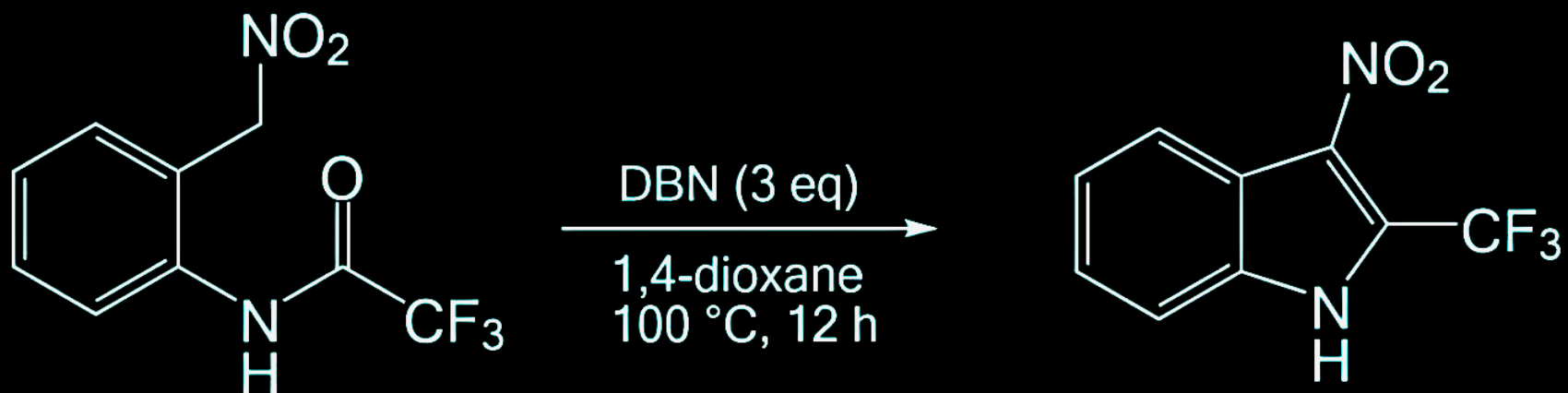
Butin, Alexander; Stroganova, Tatyana; Lodina, Irina; Krapivin, Gennady *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42 (10): 2031–3





Q-84

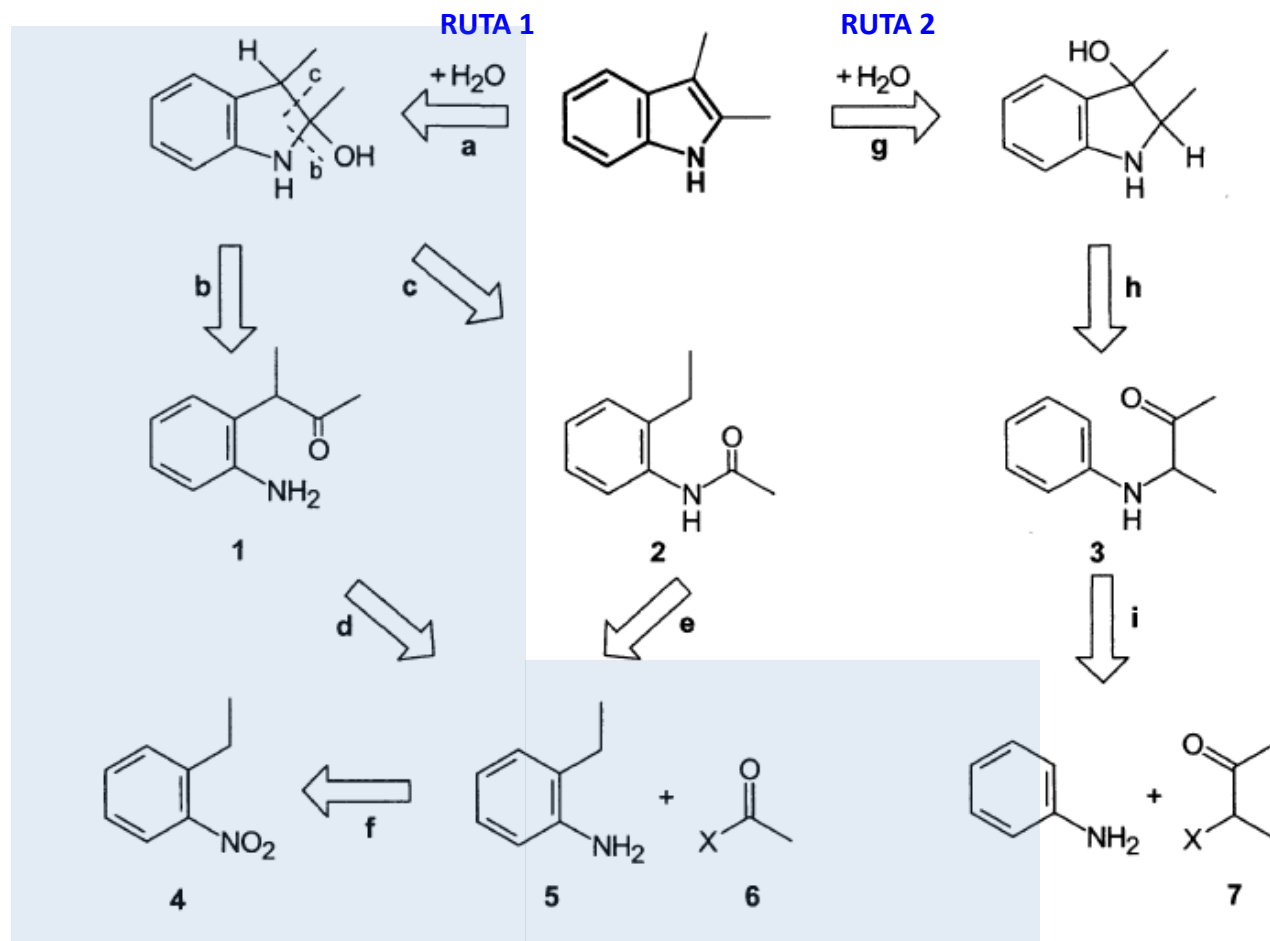
October 10, 2025



J. Org. Chem. 2024, 89, 19, 14028-14037



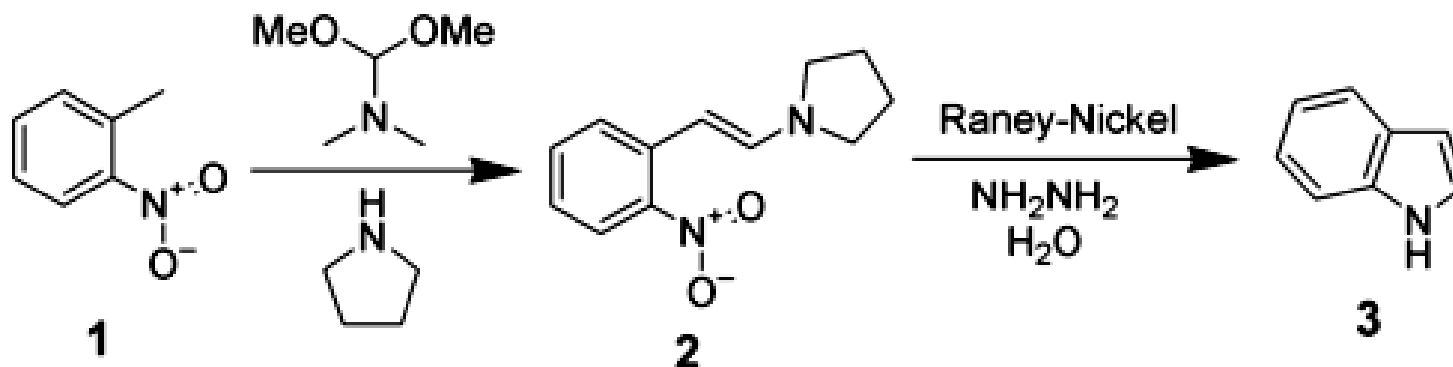
ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL INDOL



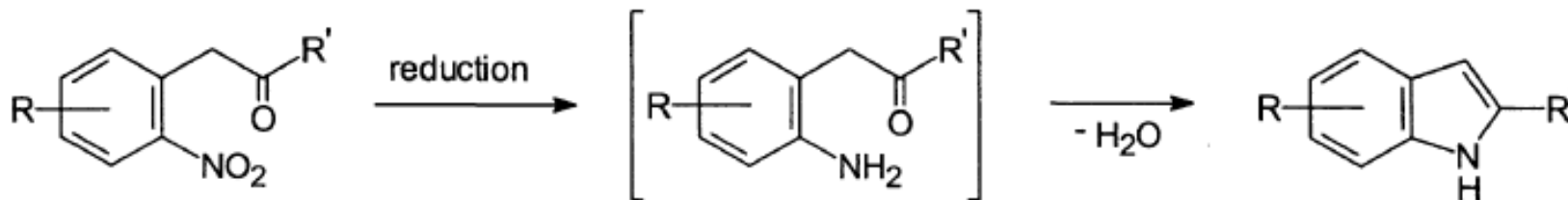
LEIMGRUBER-BATCHO



SÍNTESIS DE INDOLES DE LEIMGRUBER-BATCHO

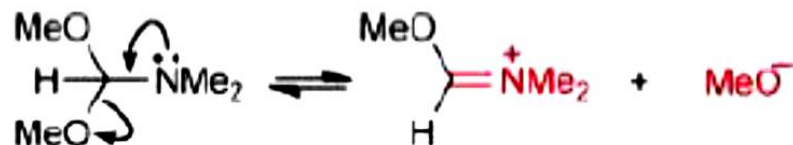


La síntesis de indoles de **Leimgruber-Batcho** es un método eficiente para sintetizar el propio indol así como de indoles sustituidos. Este método originalmente se dio a conocer a través de una patente en 1976, y es un método que permite obtener los productos con buenos rendimientos.



DMADMF Dimetilacetal de la dimetilformamida

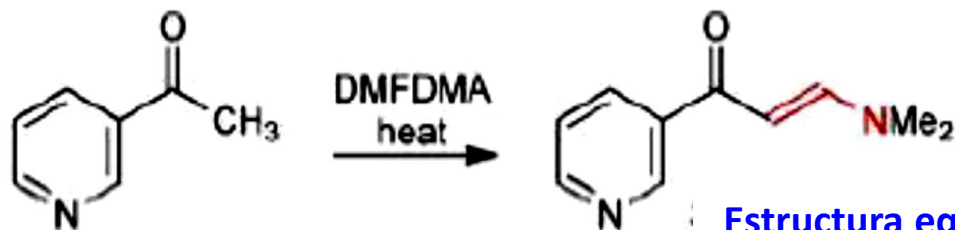
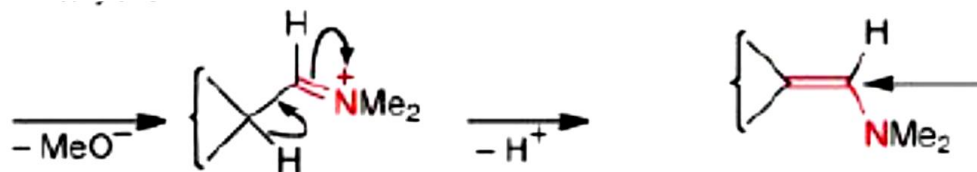
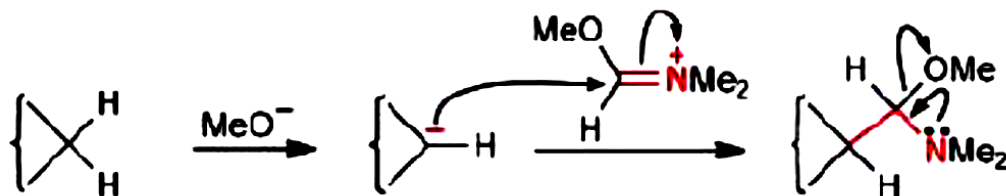




**Dimetil Acetal de la
N,N-Dimetilformamida**

**Electrófilo:
Metoxi-iminio**

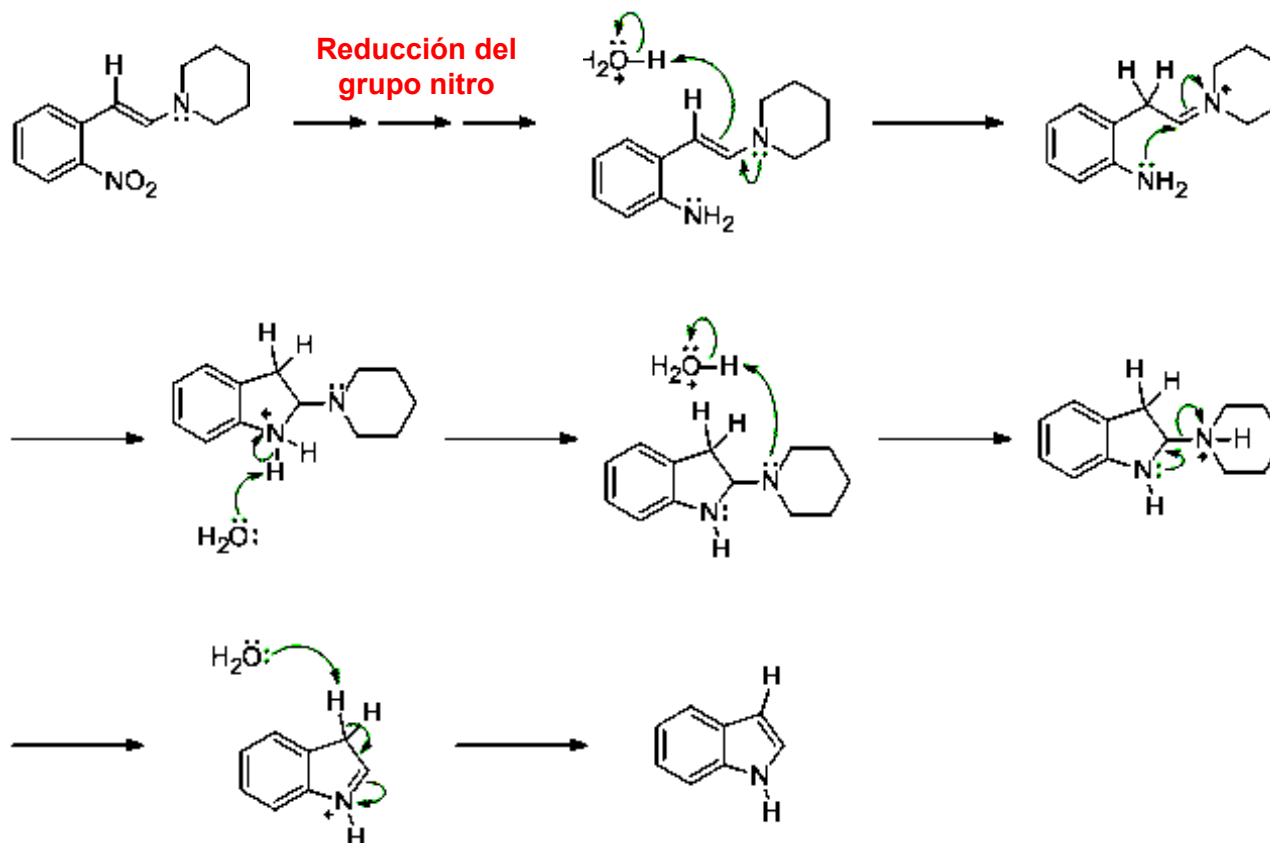
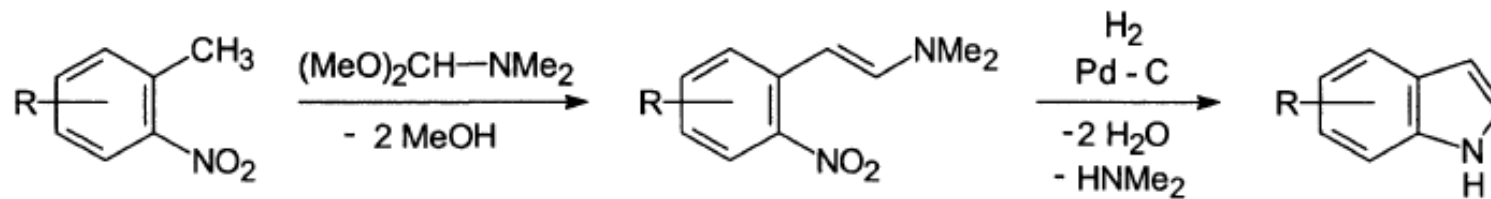
**Compuesto
con
metilenos
activos**



**Estructura equivalente
a 3-Pyr-CO-CH₂-CH=O**

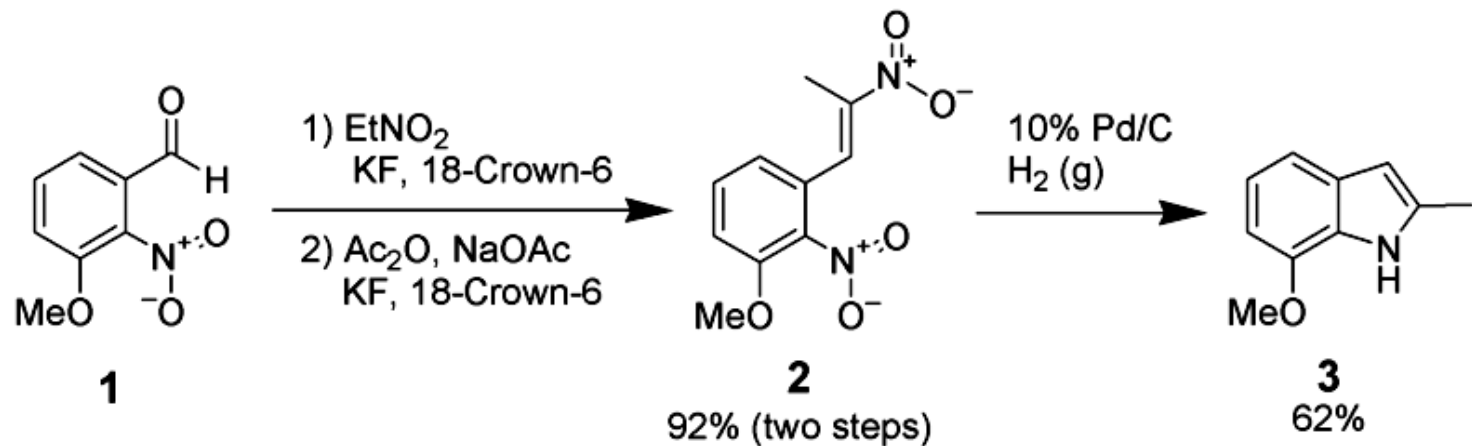


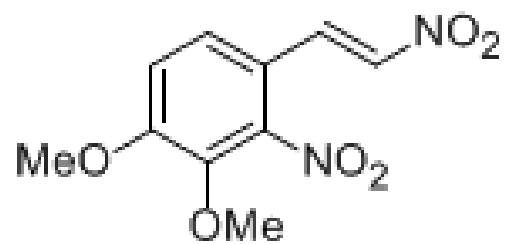
SÍNTESIS DE LEIMGRUBER-BATCHO



DINITROSTYRENE REDUCTIVE CYCLIZATION modification to LEIMGRUBER-BATCHO INDOLE SYNTHESIS

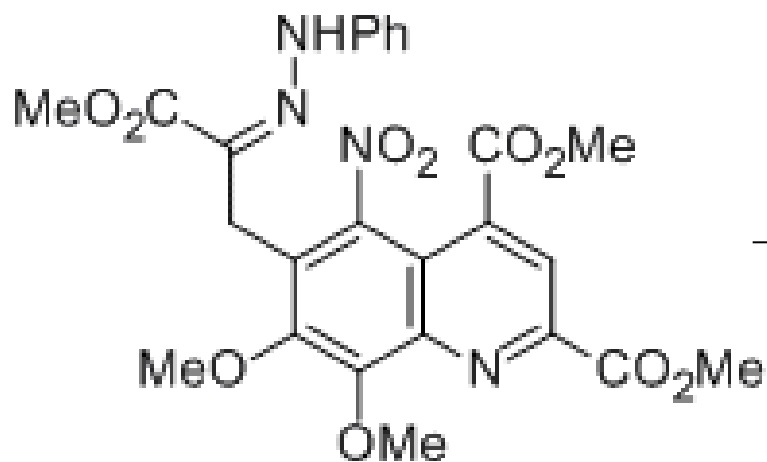
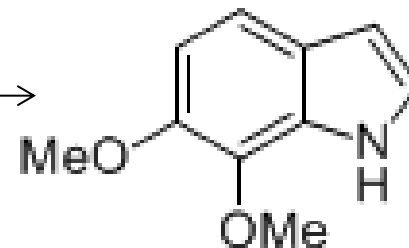
The reductive cyclization of dinitrostyrenes (**1**) has proven itself effective when other more common methods have failed.





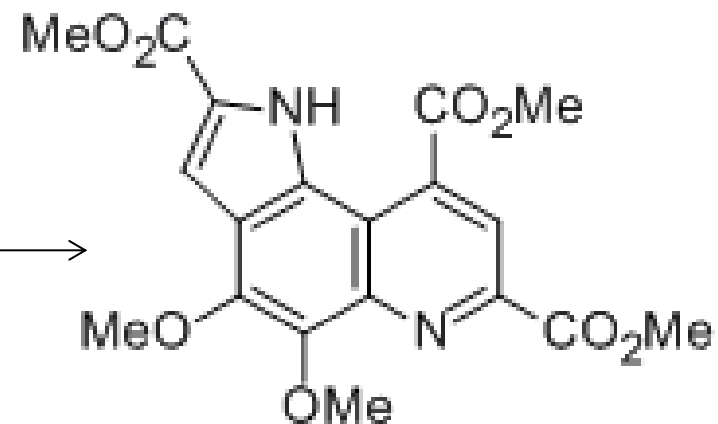
Fe, SiO₂

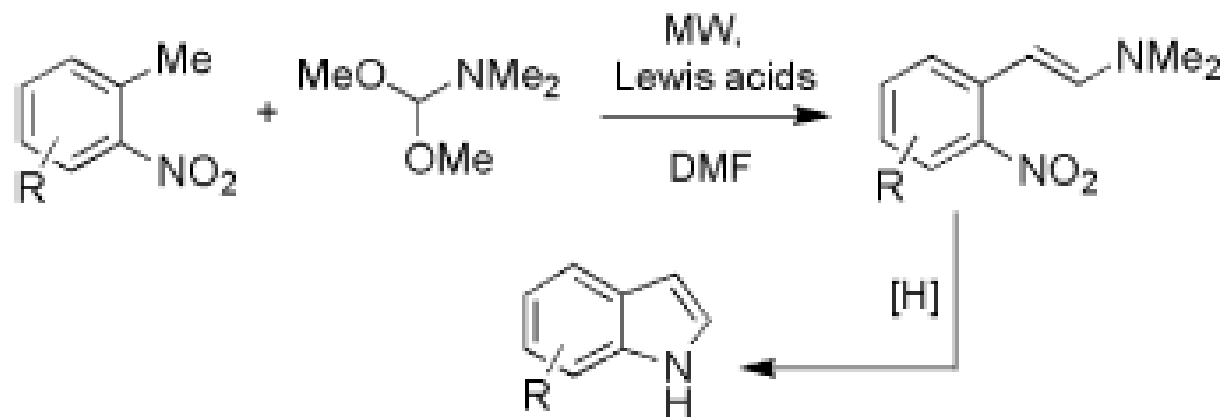
PhMe, AcOH
Reflujo, 20 min
71 %



H₂, Pd/C, HCl
1 atm

MeOH
62 %





Scheme 1 The Leimgruber–Batcho synthesis of indoles.

Jason Siu, Ian R. Baxendale and Steven V. Ley*

Org. Biomol. Chem., 2004, 2, 160–167

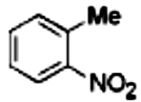
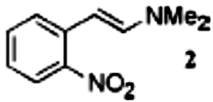
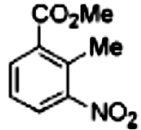
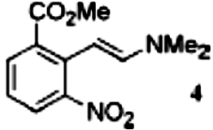
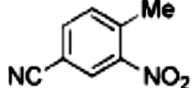
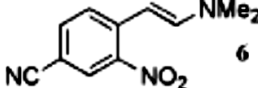

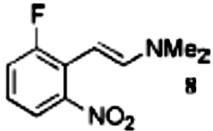
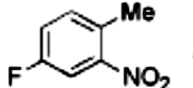
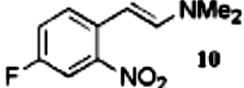
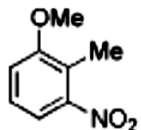
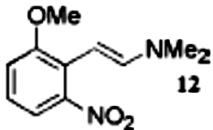
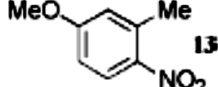
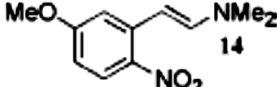
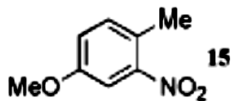
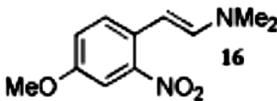


Table 1 Screening of Lewis acids and additives for Leimgruber–Batcho reaction by ¹H NMR

Time (min)	Reaction temp.	Catalysts and additives	Conversion yields
270	180 °C	Without pulsing, no catalyst	100%
30 × 7	180 °C	No catalyst	100%
20 × 6	185 °C	CuI (0.02 eq.)	98%
165	180 °C	Without pulsing, CuI (0.02 eq.)	99%
30 × 7	185 °C	DABCO (0.3 eq.)	93%
30 × 2	185 °C	CuI (0.04 eq.), DMAP (cat.)	85%
10 × 4	180 °C	Cu(I)OTf·C ₆ H ₆ (0.04 eq.), DMAP (cat.)	86%
20 × 3	175 °C	Yb(OTf) ₃ (0.05 eq.), DABCO (cat.)	88%
20 × 3	175 °C	Zn(OTf) ₂ (0.05 eq.), DABCO (0.04 eq.)	90%
20 × 10	170 °C	CuI (0.03 eq.), Cs ₂ CO ₃ (0.04 eq.)	90%
30 × 6	185 °C	CuBr (0.02 eq.)	93%

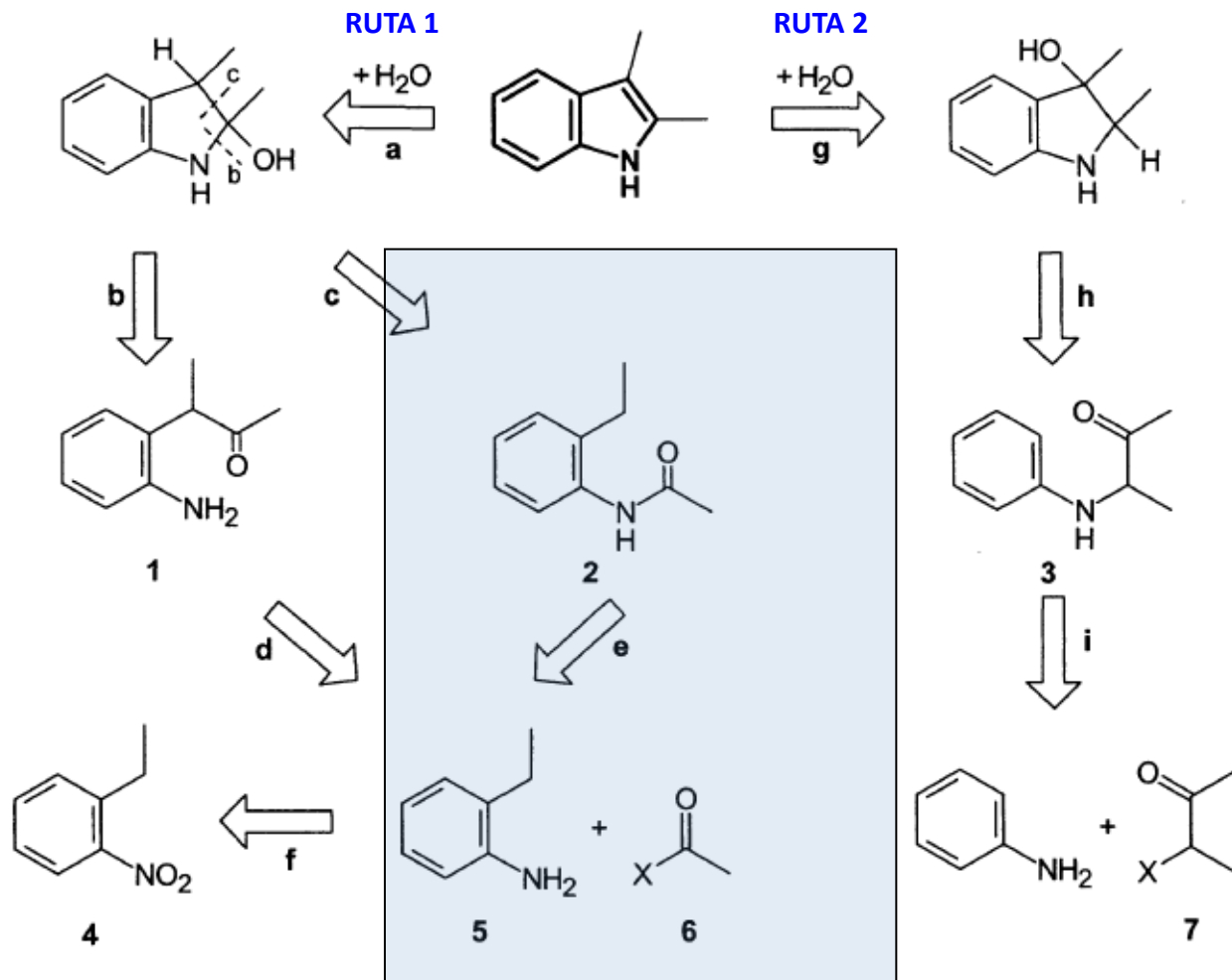


Table 2 Microwave-assisted Leimgruber–Batcho enamine formation

Entry	Substrate	Product	Yield (%)	Time (min)
1			98%	20 × 6
2			92%	20 × 2
3			90%	10
4			85%	20
5			82%	20
6			83%	20 × 9
7			70%	20
8			74%	20 × 9



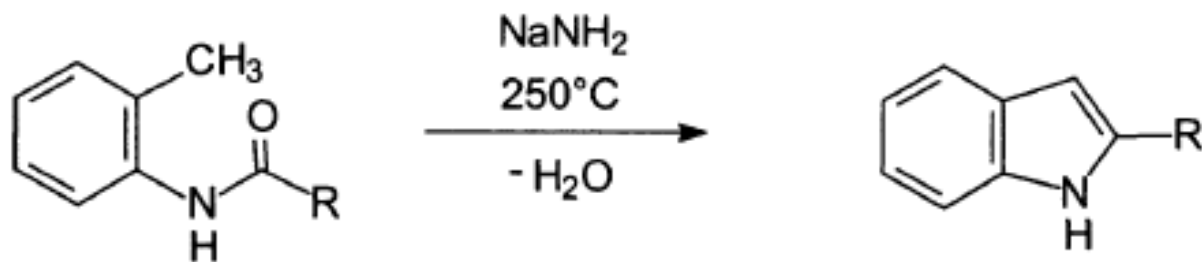
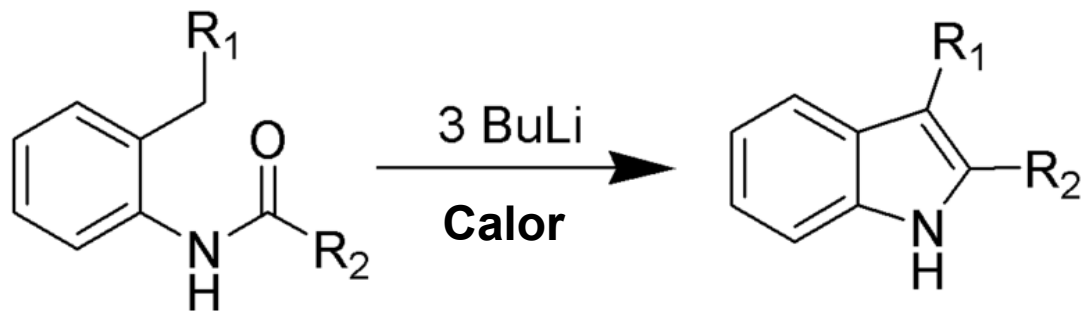
ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL INDOL

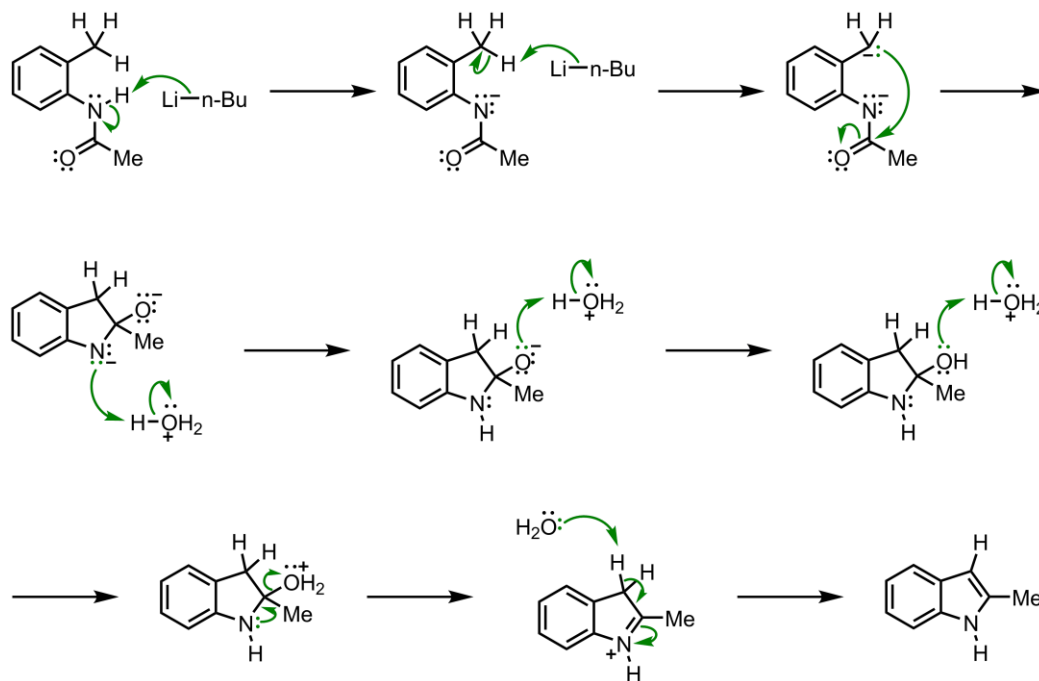
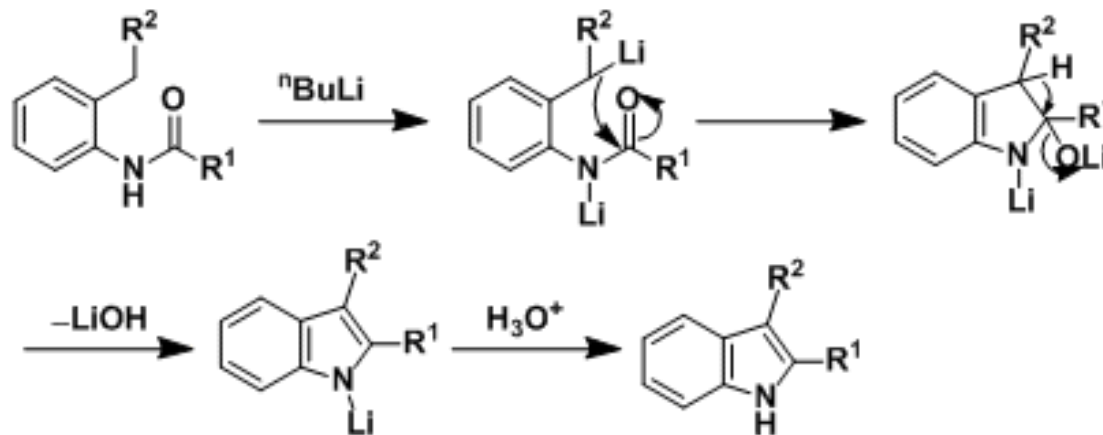


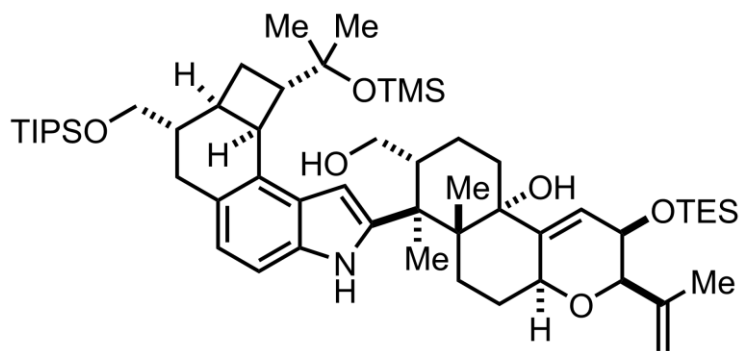
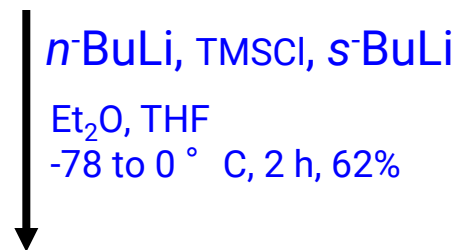
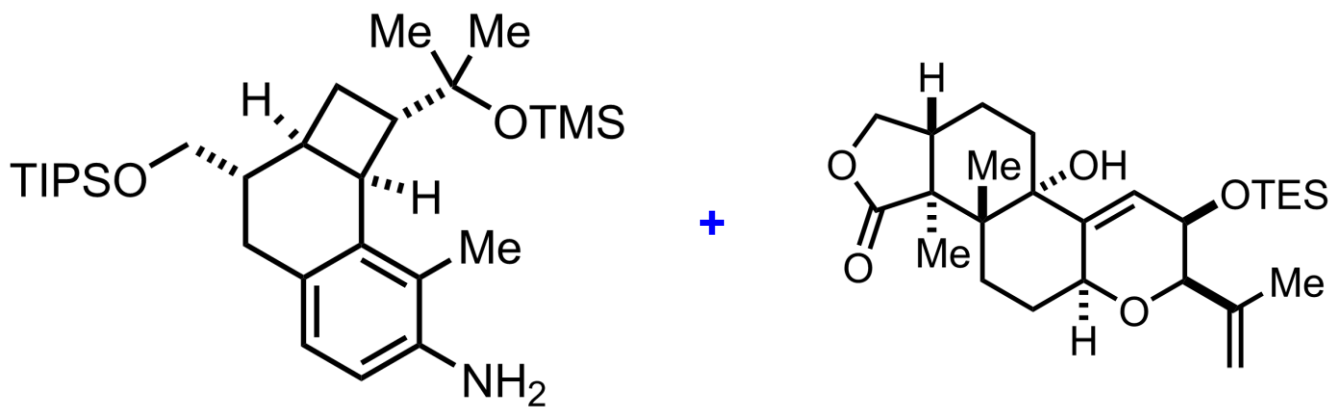
MADELUNG



SÍNTESIS DE INDOLES DE MADELUNG

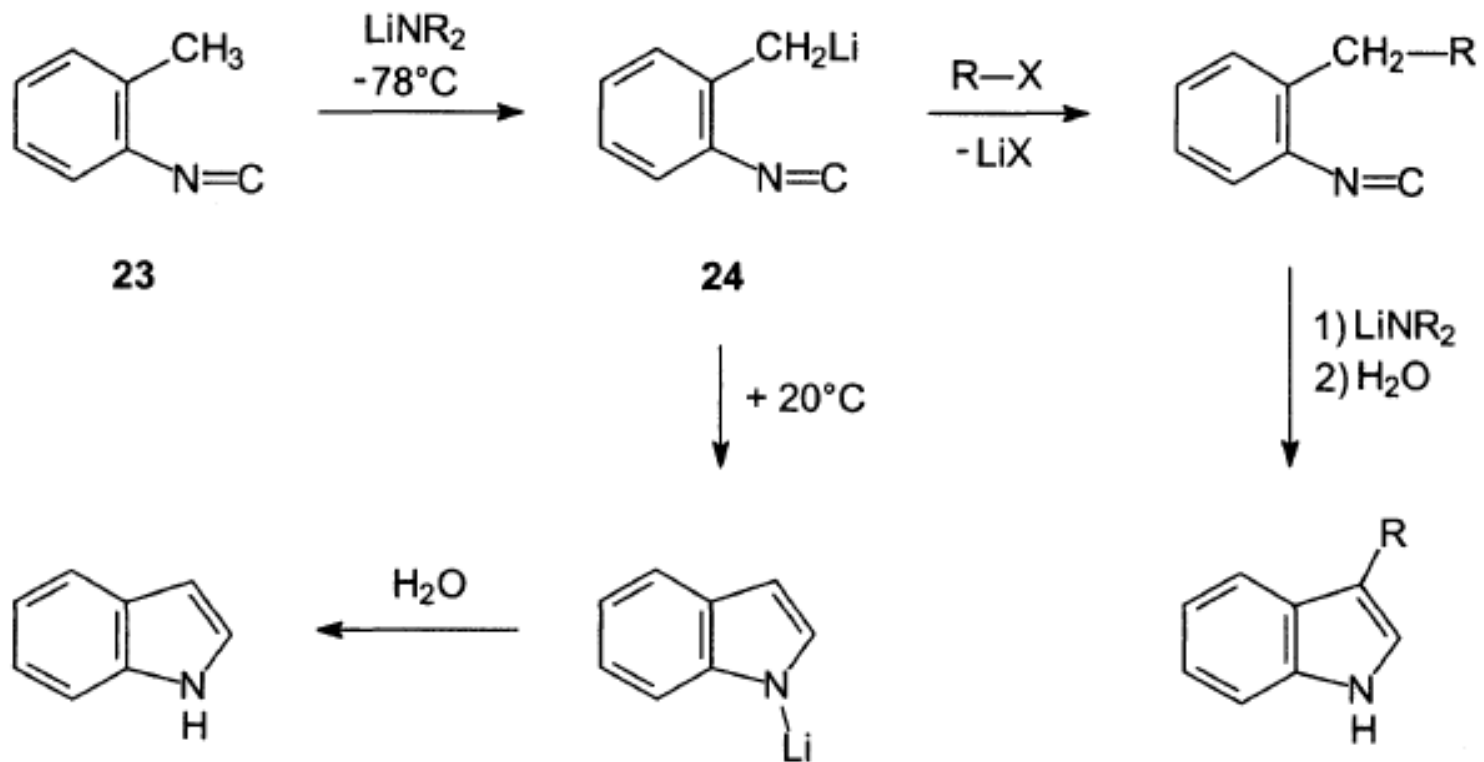




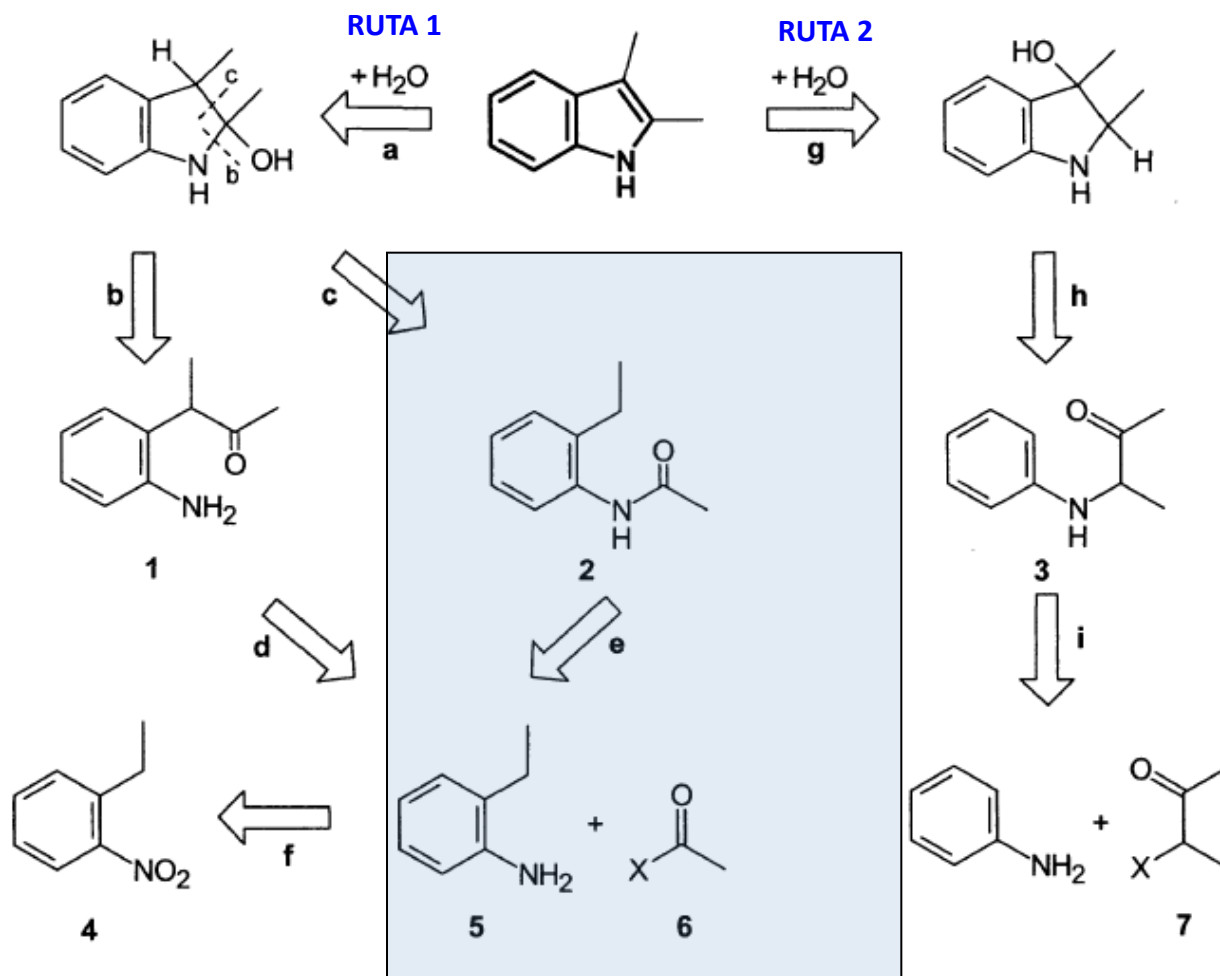


<https://www.synarchive.com/named-reactions/madelung-indole-synthesis>





ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL INDOL

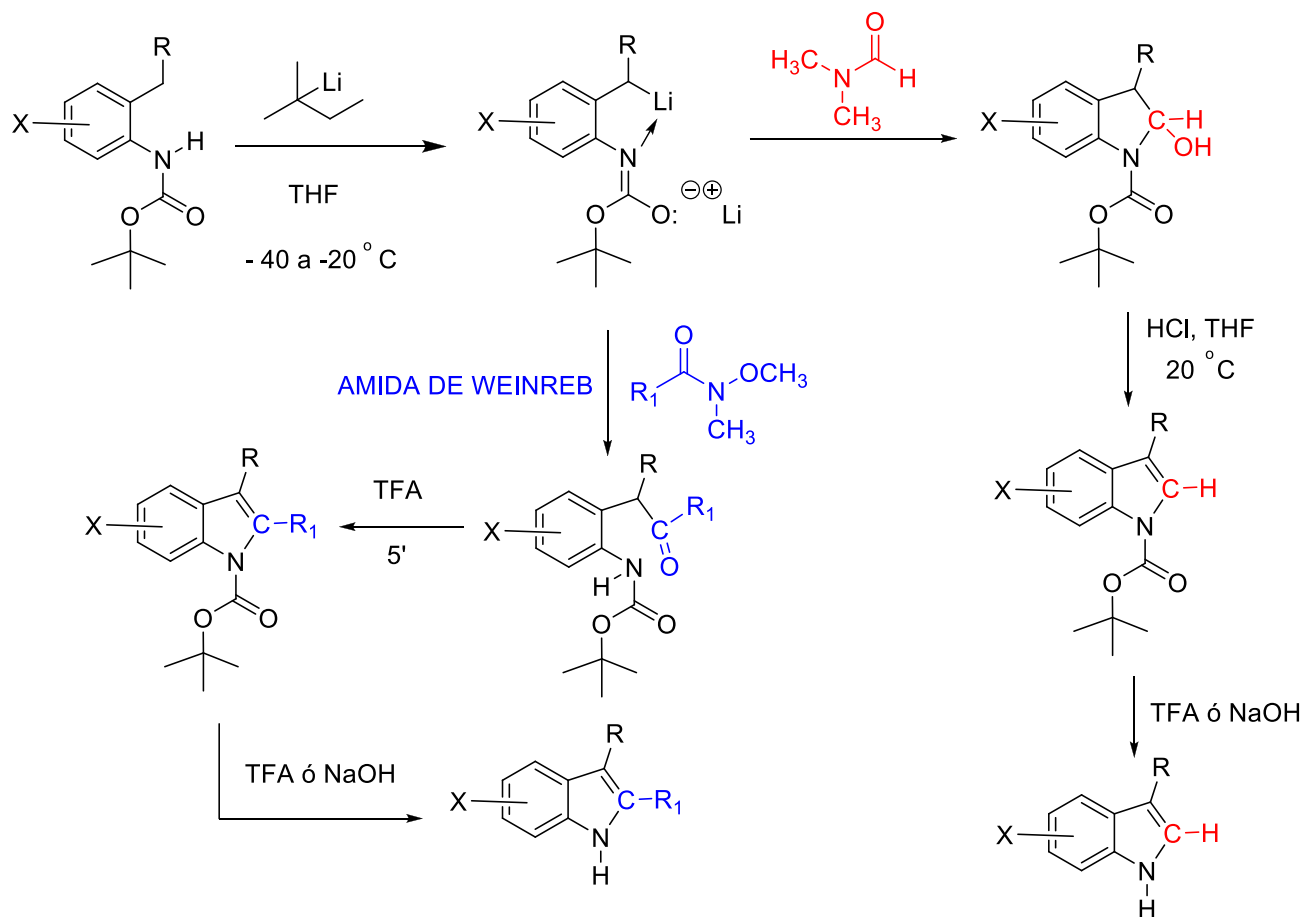


MADELUNG



SÍNTESIS DE INDOLES DE R. D. Clark

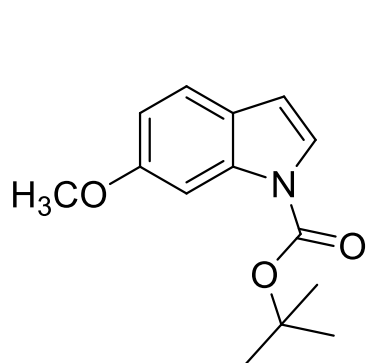
MODIFICACIÓN A LA REACCIÓN DE MADELUNG



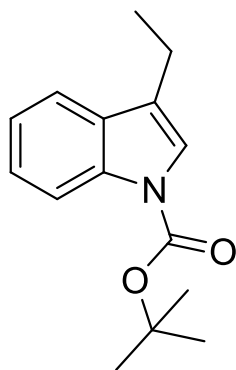
Clark, R.D.; *et. al.*, *Synthesis*, **1991**,871



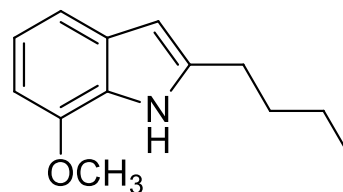
VERSATILIDAD DE LA REACCIÓN DE CLARK MODIFICACIÓN A LA REACCIÓN DE MADELUNG



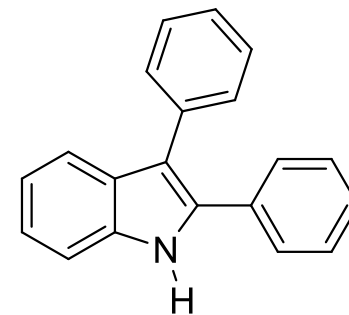
75 %



40 %

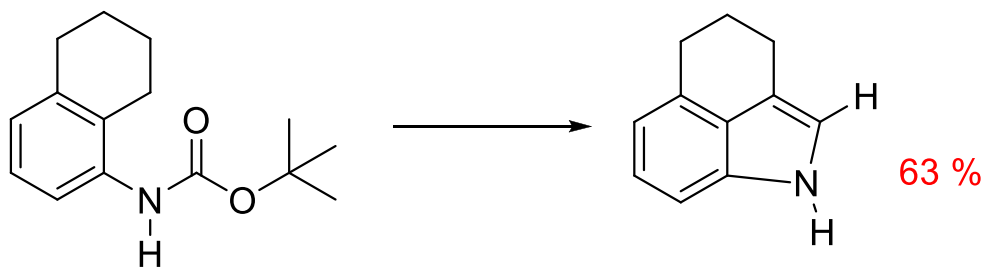


64 %



76 %

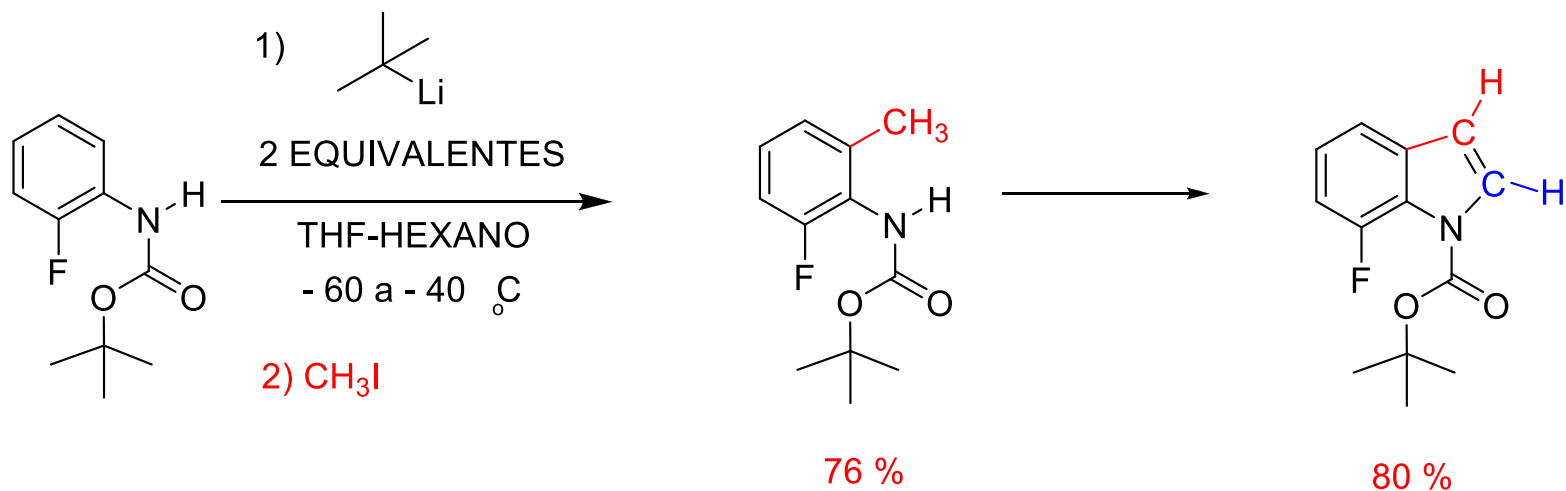
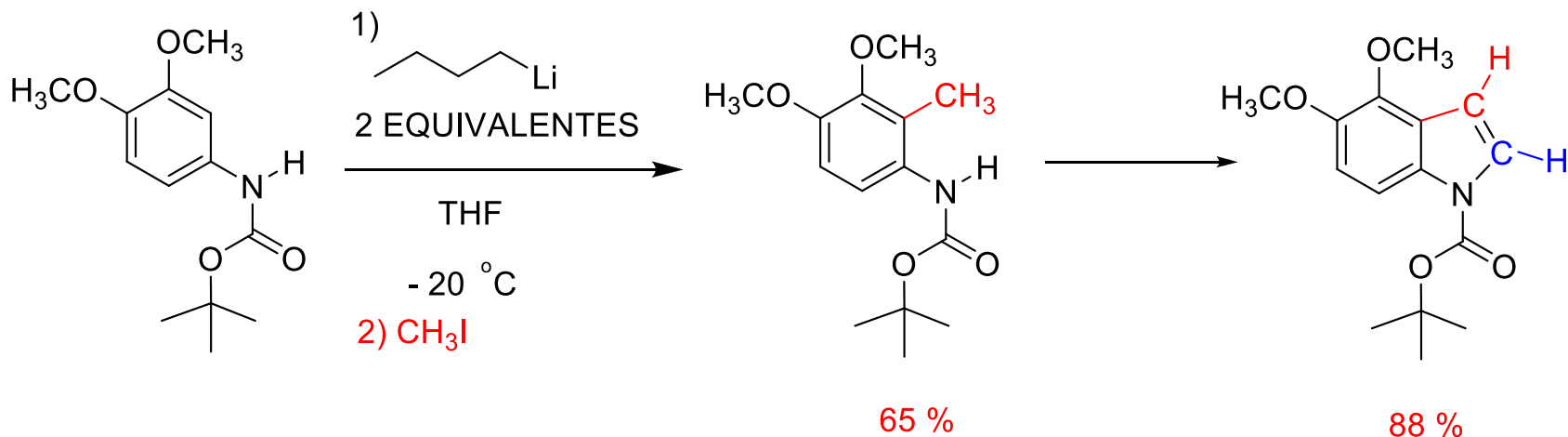
RENDIMIENTOS GLOBALES

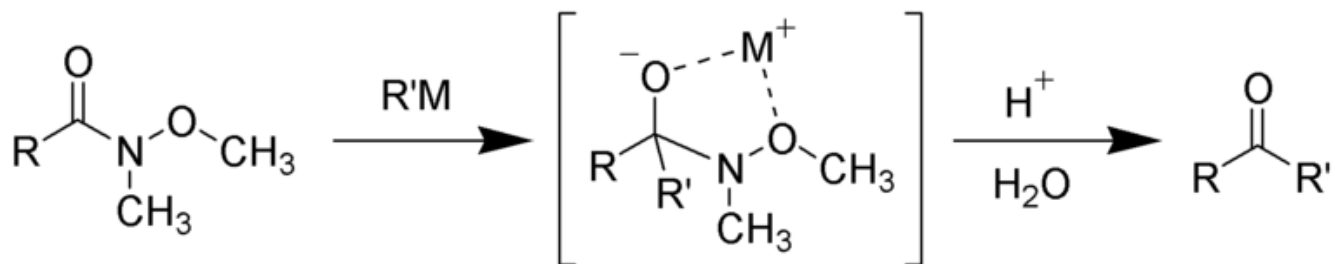


63 %



VERSATILIDAD DE LA REACCIÓN DE CLARK MODIFICACIÓN A LA REACCIÓN DE MADELUNG FORMACIÓN ALTERNA DE O-TOLUIDINAS



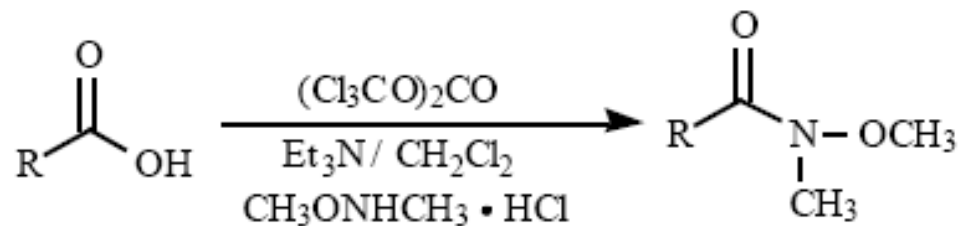


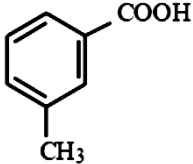
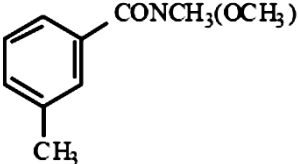
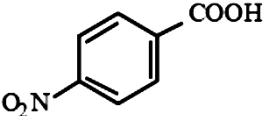
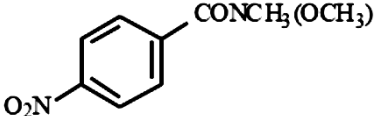
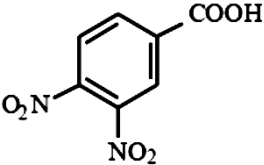
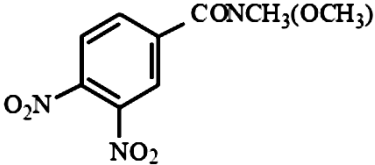
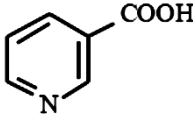
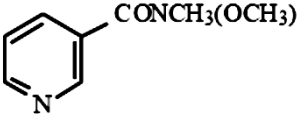
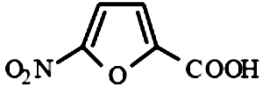

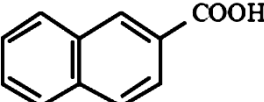
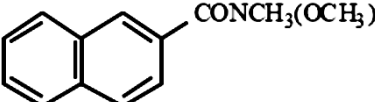
Amida de Weinreb

Intermediario muy estable

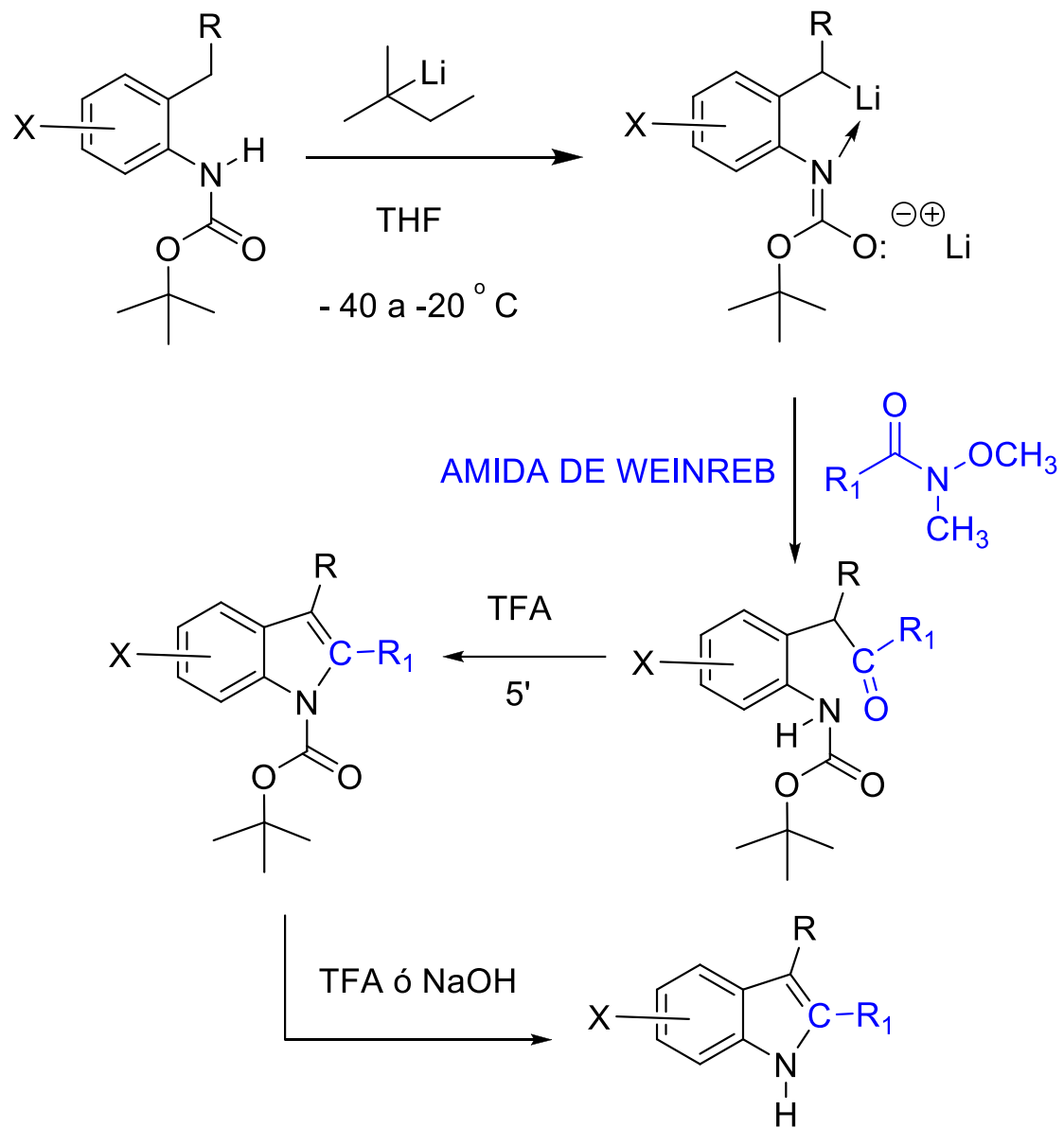
Direct Synthesis of Weinreb Amides from Carboxylic Acids Using Triphosgene

Ki-Jong Han^a and Misoo Kim^{*,b}



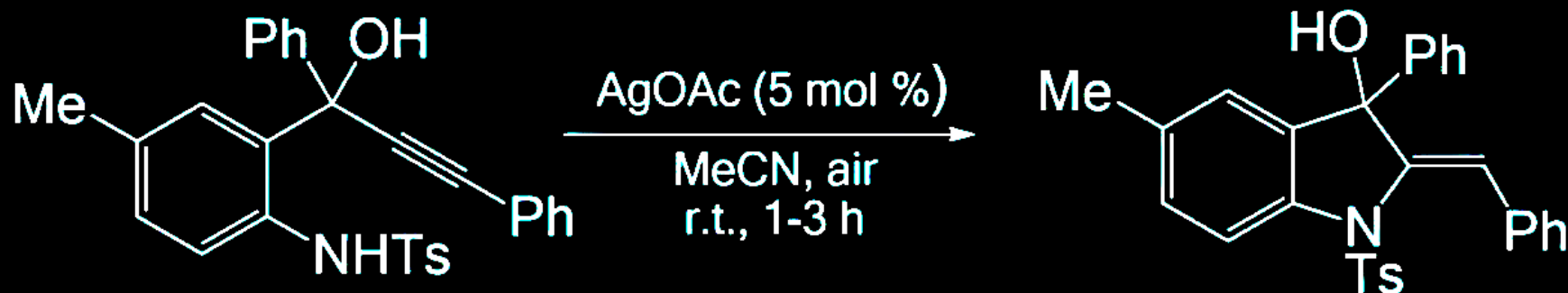
Carboxylic Acids	Products	Yield ^a
		93 %
		98 %
		96 %
		96 %
		98 %
		94 %





Q-120

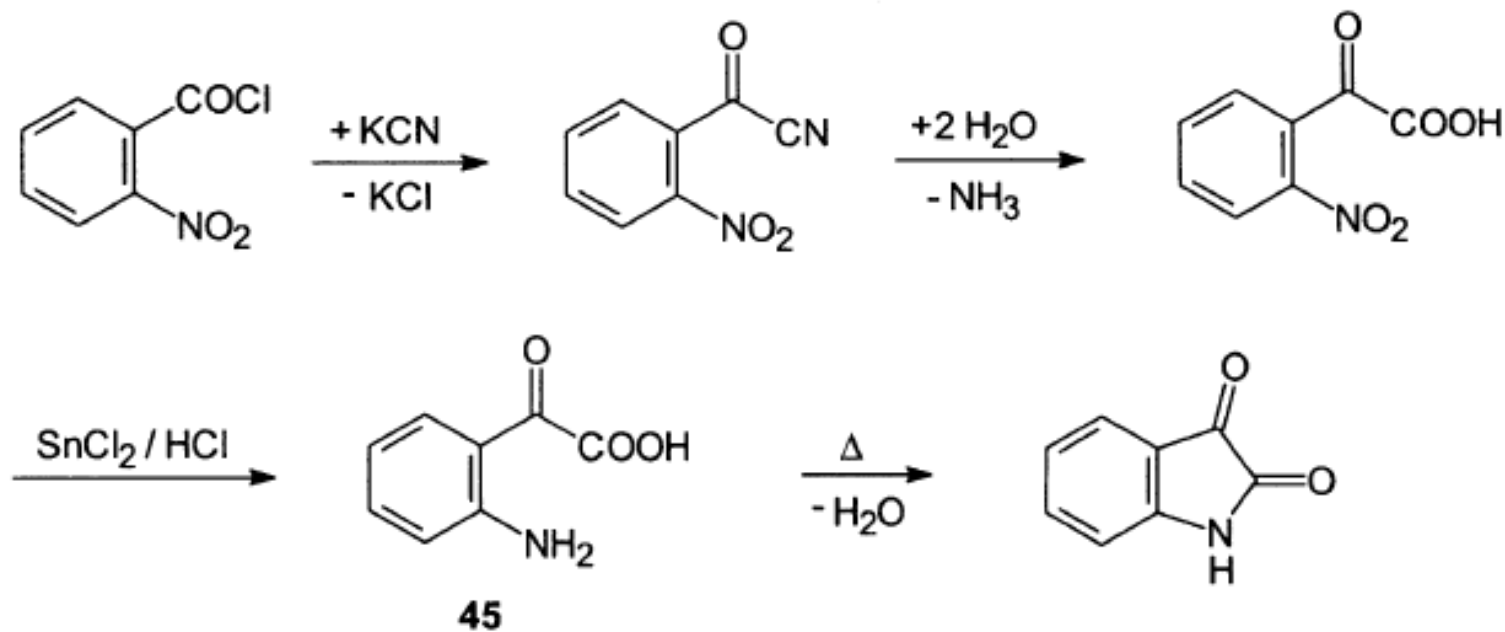
October 16, 2025



J. Org. Chem. 2012, 77, 7166–7175



INDOL-2,3-DIONA (ISATINA), cristales rojos, p.f. 204° C



Guy R. Humphrey Jeffrey T. Kuethe
Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles
Chemical Reviews, **2006**, *106*, 2875–2911
doi: 10.1021/cr0505270

Paul A. Wender, Christopher B. Cooper,
The photochemistry of 1-alkenylbenzotriazoles: Methodology for the synthesis of indoles,
Tetrahedron, **1986**, *42*, 2985-2991,
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90589-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90589-7).

