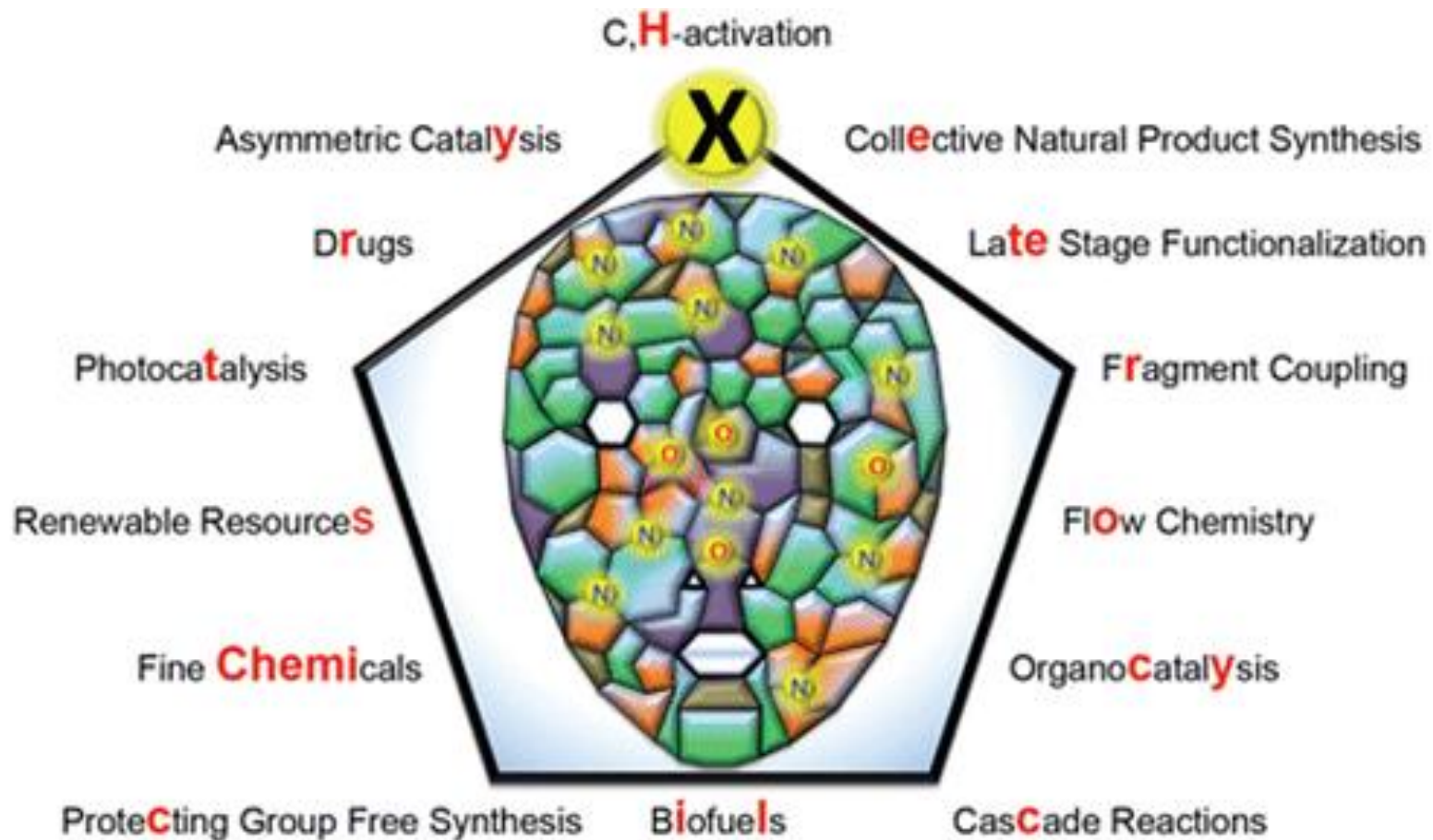


Química Orgánica Heterocíclica



The Modern Face of Synthetic Heterocyclic Chemistry

Chiara Cabrele and Oliver Reiser

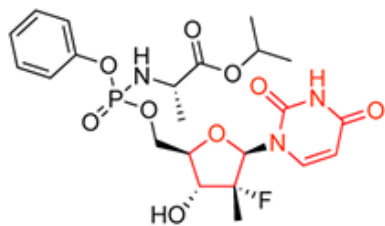


J. Org. Chem., 2016, 81 (21), 10109–10125

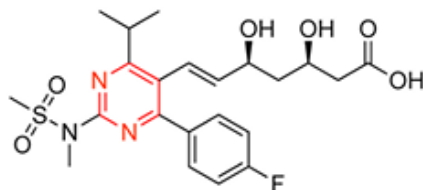


Productos farmacéuticos más vendidos (2014) que contienen anillos heterocíclicos.

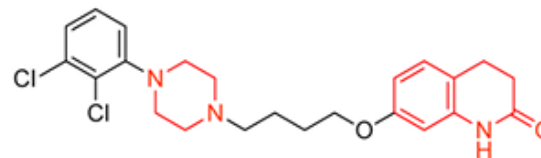
La síntesis de heterociclos es posiblemente una de las disciplinas más antiguas y al mismo tiempo más jóvenes de la química orgánica.



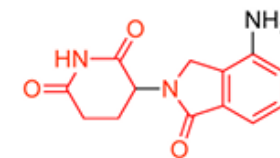
Sofosbuvir (Gilead Sciences)
rank: 2; sales: \$12.41B
Treats: hepatitis C



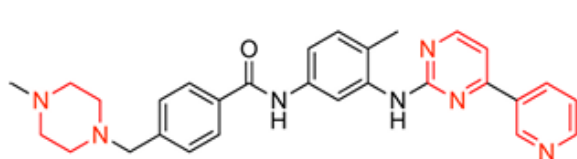
Rosuvastatin (Astra Zeneca)
rank: 10; sales: \$6.62B
Treats: high cholesterol



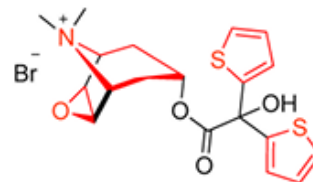
Aripiprazole (Otsuka)
rank: 1; sales: \$6.42B
Treats: schizophrenia, bipolar disorder



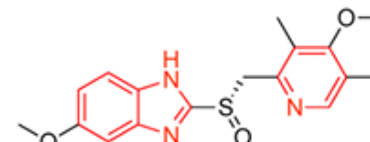
Lenalidomid (Celgene)
rank: 13; sales: \$4.98B
Treats: multiple myeloma



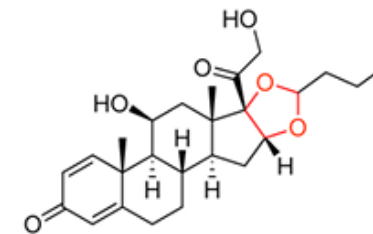
Imatinib (Novartis)
rank: 14; sales: \$4.75B
Treats: multiple cancers



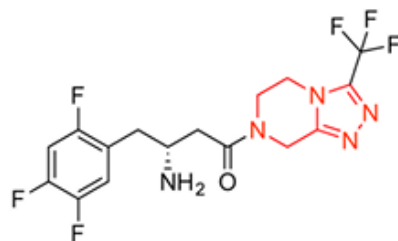
Tiotropium bromide (Boehringer-Ingelheim, Pfizer), rank: 15; sales: \$4.72B
Treats: chronic obstructive pulmonary disease



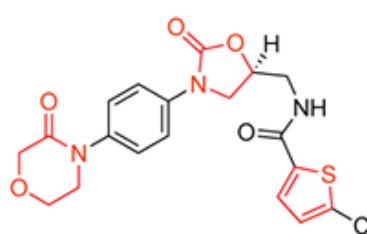
Esomeprazol (AstraZeneca)
rank: 18; sales: \$4.44B
Treats: dyspepsia, peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease



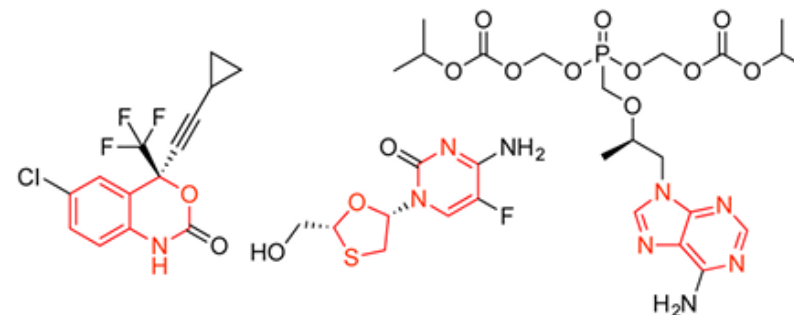
Budesonide (AstraZeneca)
rank: 19; sales: \$4.26B
Treats: asthma, chronic obstructive pulmonary disease



Sitagliptin (Merck)
rank: 22; sales: \$3.93B
Treats: diabetes mellitus type 2



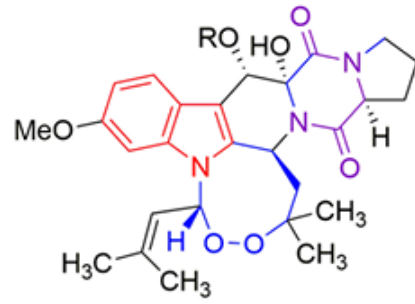
Rivaroxaban (Bayer)
rank: 23; sales: \$3.68B
Treats: venous thromboembolism



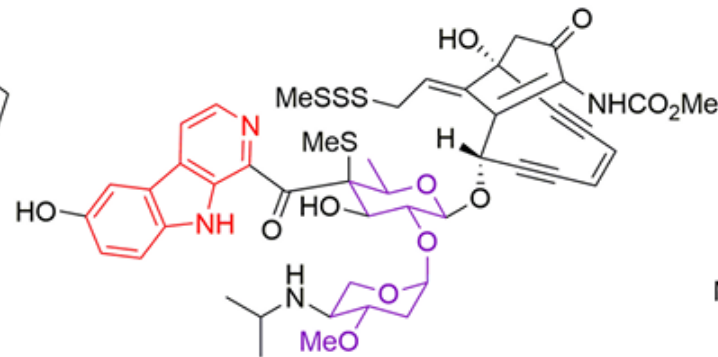
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir (Gilead Sciences)
rank: 24, 25; sales: \$3.52, 3.47B
Treats: HIV infection



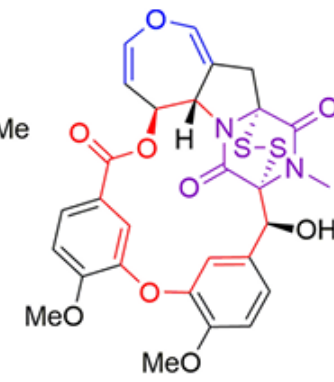
Selección de productos naturales con estructuras comunes relevantes en química medicinal.



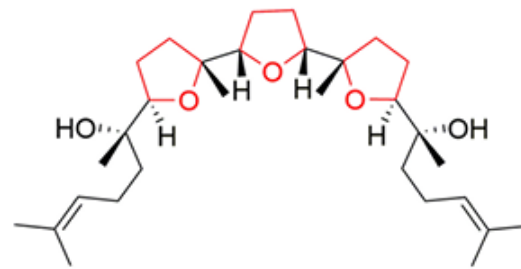
1 (R = H, verruculogen)
2 (R = prenyl, fumitremorgin A)



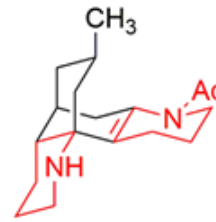
3 (shishijimicin A)



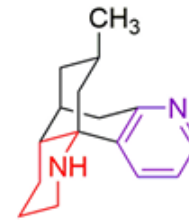
4 ((+)-MPC1001B)



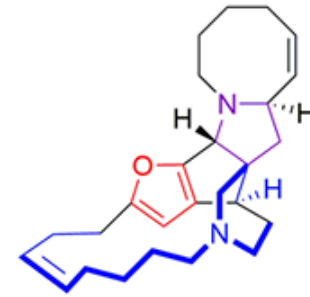
5 (teurilene)



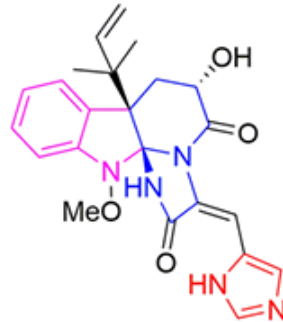
6 ((+)-flabellidine)



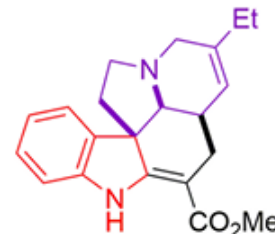
7 ((-)-lycodine)



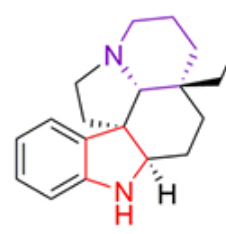
8 ((-)-nakadomarin A)



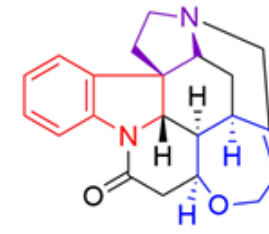
9 (neoxaline)



10 ((-)-pseudotabersonine)



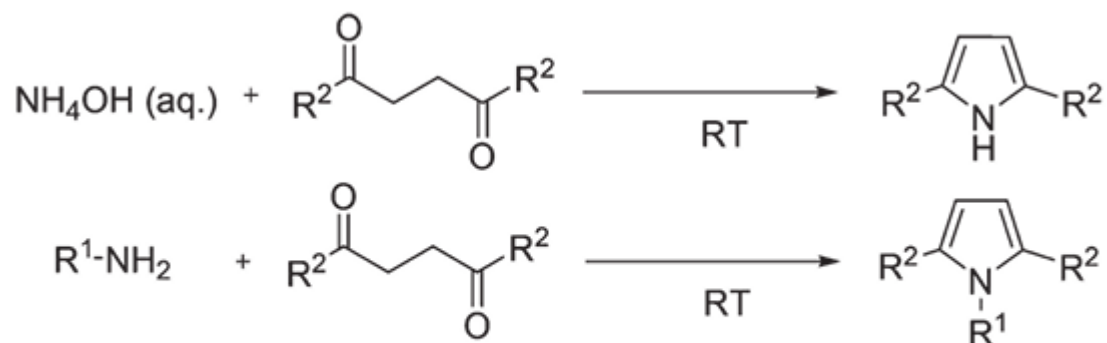
11 ((+)-aspidospermidine)



12 ((-)-strychnine)



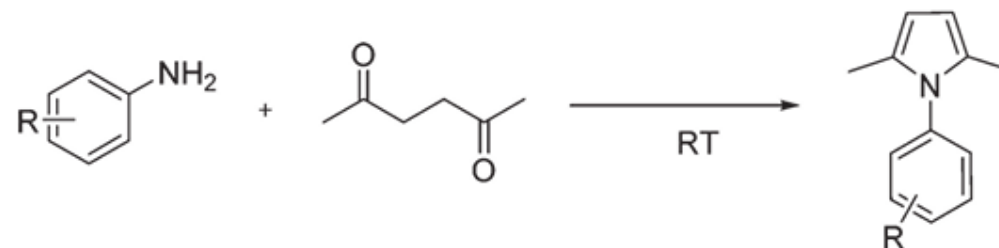
A principios del siglo XIX se reconocieron principios innovadores para formar heterociclos, principalmente mediante reacciones de condensación, y muchas de las reacciones clásicas descubiertas en aquella época siguen siendo de gran valor en la actualidad.



R¹ = alkyl, benzyl, Ph, Ph(NH₂), alkyl-NH₂

R² = methyl, phenyl

Table 3 Reaction of hexan-2,5-dione with substituted anilines^a

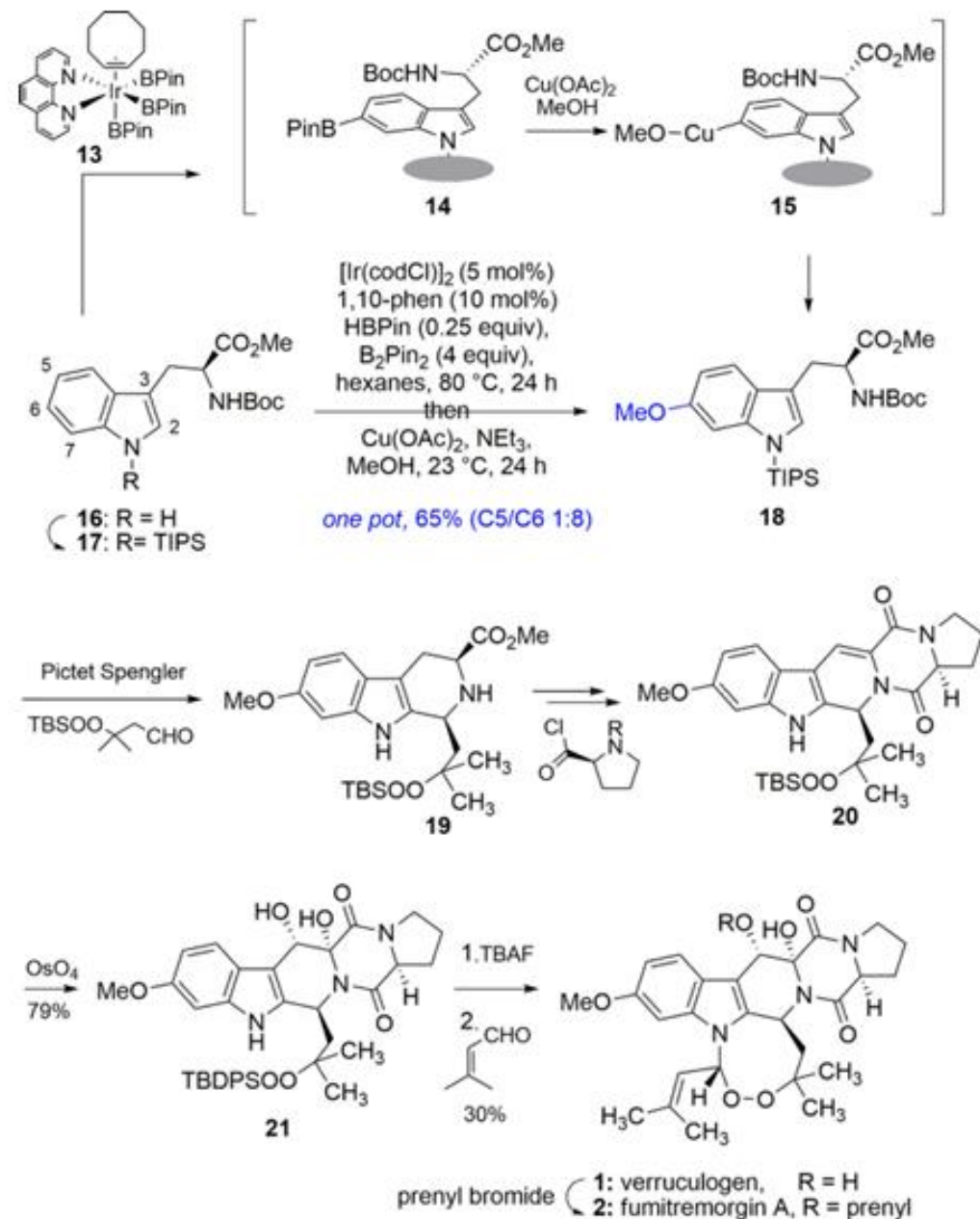


Entry	Aniline	Time (h)	GC yield (%)	Isolated yield (%)
1		24	83	80
2		24	76	70
3		24	92	87
4		24	92	90
5		24	71	65
6		24	88	80
7		21	91	87
8		4	100	94

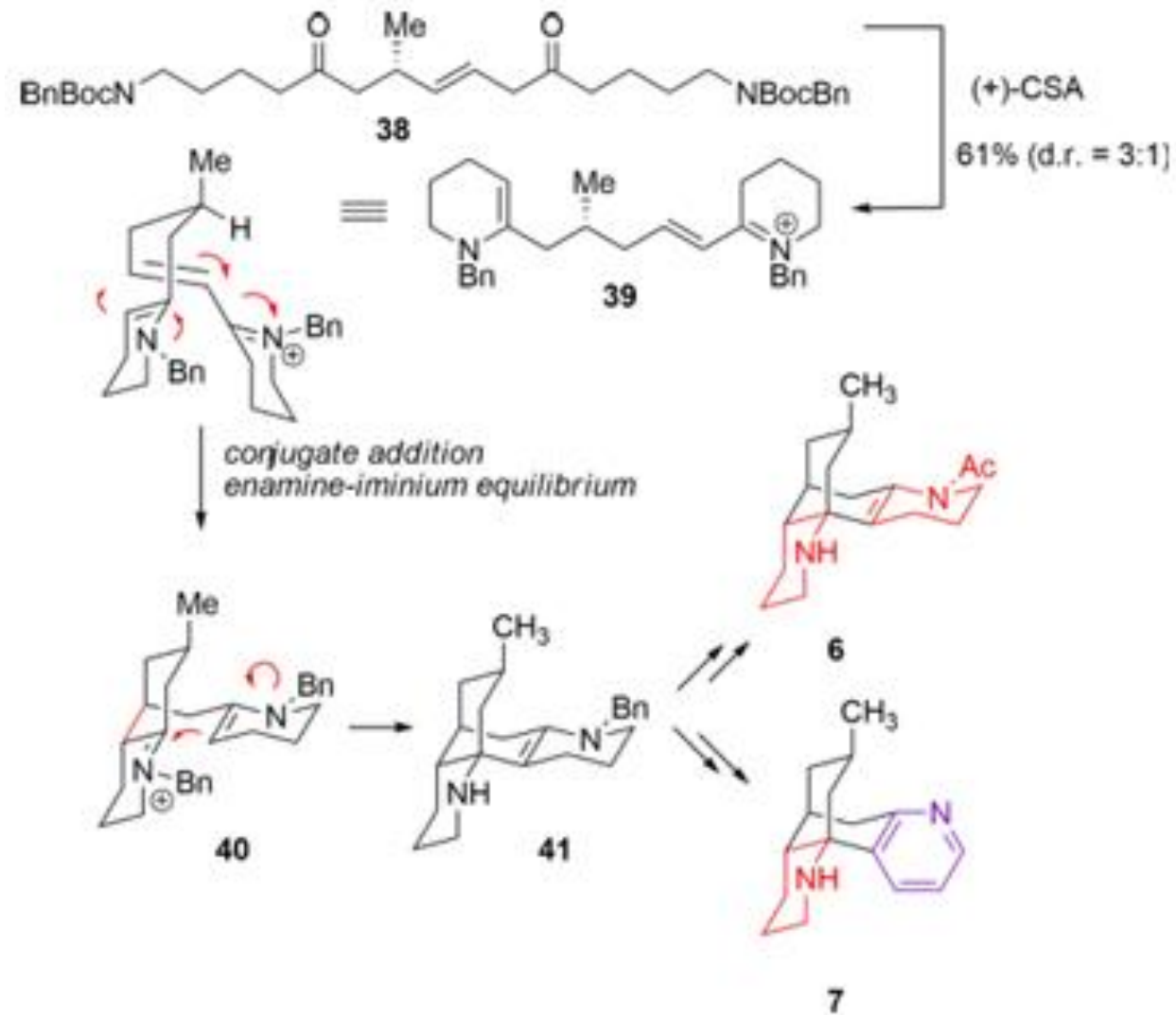


En el siglo XXI, la riqueza de la metodología sintética hacia los heterociclos es abrumadora, y la catálisis, en particular, como una de las piedras angulares de la química verde y sostenible, ha contribuido de manera importante a estos desarrollos. Esta perspectiva intenta lo imposible al discutir algunos avances recientes en la construcción de heterociclos, centrándose en la metodología catalítica.

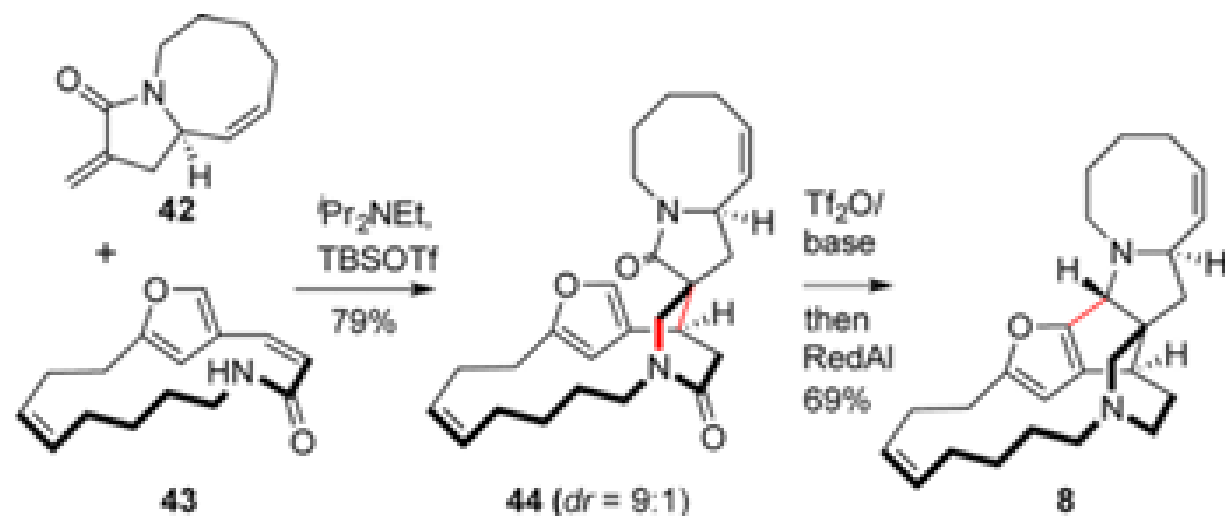
Scheme 1. Total Synthesis of Verrucologen (1) and Fumitremorgin A (2)⁶



Scheme 5. Cascade Cyclization of 38 to 41 in the Synthesis of Lycopodium Alkaloids



Scheme 6. Final Stages in the Synthesis of (–)-Nakadomarin A (8)¹⁸



Multicomponent Heterocyclic Chemistry for Undergraduate Organic Laboratory: Biginelli Reaction with Multiple Unknowns

Fehmi Damkaci and Adam Szymaniak



J. Chem. Educ., 2014, 91 (6), pp 943–945



Heterocyclic Chemistry

Norwegian University of Science and Technology

Course content

The course gives a broad introduction to heterocyclic chemistry. Emphasis is given on the most important heterocyclic systems, such as

pyridines, quinolines, isoquinolines

pyrroles, furanes, tiophenes

indoles,

pyrimidines, purines,

imidazoles,

aziridines and oxiranes.

For each group, ring synthesis, chemical properties and characteristic reactions will be discussed. Aromaticity applied to heterocyclic compounds, general methods for ring synthesis (by a number of cyclisation and cycloaddition reactions) as well as different systems for nomenclature will be presented.

Recommended previous knowledge

Knowledge equivalent to TKJ4180 Physical Organic Chemistry, TKJ4111 Organic Chemistry, Advanced course and TKJ4135 Organic Synthesis, Advanced course (or TKJ4140 Organic Synthesis I and TKJ4145 Organic Synthesis II).

Course materials

Thomas L. Gilchrist, Heterocyclic chemistry, Pearson Education, 3. ed. 1997 (ISBN 0-582-27843-0).





CHE 409- Heterocyclic Chemistry.

Week	Topic	Remarks
1	Introduction to the heterocycles. The five membered heterocycles, furan chemistry and reactions, uses in drug.	The aromatic nature and stability of the heterocycles is emphasized.
2 & 3	Five membered heterocycles, thiophen, pyrrole their chemistry, synthesis and uses.	Pyrrole forms the nucleus in the chlorophylls.
4&5	<ul style="list-style-type: none">Six membered heterocycles, pyridine its preparation, occurrence in nature, uses as drug, and in agro-allied industry.	Pyridines occur in vitamins and some derivatives of pyridine are used as herbicides.
6	<ul style="list-style-type: none">Heterocycles with two heteroatoms: imidazoles, oxazoles, thiazoles, occurrence, synthesis and uses.	Roles of these compounds in chemotherapy.



7 & 8	<ul style="list-style-type: none"> • Fused rings Indoles occurrence in nature, synthesis and uses. 	<p>The indole occurs widely in plants as alkaloids. Indole derivatives occur as plant growth hormones.</p>
9 & 10		<p>MID-SEMESTER TEST</p> <p>Students appraise the role of quinoline in the combat against malaria and other diseases</p>
11 & 12	<ul style="list-style-type: none"> • Fused rings, Isoquinoline occurrence in nature, uses in preparation of drugs, laboratory synthesis. 	<p>Students The isoquinolines are popular as tranquilizers.</p>



13 & 14	<ul style="list-style-type: none"> The carbazoles, purines, chromones benzothiophenes. Their occurrence in nature and uses 	The student learns the role of such groups like the purines in the constitution of the DNA and RNA.
15	REVISION	This is the week preceding the final examination. At this time, evaluation will be done to assess how far the students' expectations for the course have been met.





SCUOLA
NORMALE
SUPERIORE

PISA, FLORENCE

HETEROCYCLIC CHEMISTRY

AUDIENCE AND PREREQUISITES

This course complements the basics of heterocyclic chemistry delivered in organic chemistry courses, and requires general concepts of organic synthesis, natural product chemistry and biochemistry. It focuses on 5- and 6-membered heteroaromatic systems and their benzo-fused derivatives.

For each class of compounds it offers an overview of:

- a) Structural features and their relationships with main physical and chemical properties;
- b) Fundamental reactivity
- c) Biological role and significance
- d) Classic synthetic approaches
- e) Biosynthetic pathways
- f) Applications and general relevance.

Syntheses will be presented with a view to highlighting:

- a) The strategy/tactics of ring construction also via retrosynthetic analysis
- b) Key enabling reactions
- c) Scope with respect to alternative approaches



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



COURSE PROGRAM

Heterocyclic Chemistry syllabus

Part 1. Aromatic heterocycles: structures, properties, reactivity, occurrence and biological functions, applications

Introductory remarks, syllabus, learning outcomes, the course at a glance, classification of heterocyclic compounds, nomenclature, structures, naturally occurring heterocycles, the uniqueness of heterocyclic chemistry.

Aromatic heterocyclic compounds: structures, aromaticity, properties, reactivity

Five-membered heterocycles with one heteroatom: thiophene, furan, pyrrole: structures, general properties, reactivity, electrophilic aromatic substitution, regiochemistry and mechanisms, Diels-Alder, electrophilic addition, Adler porphyrin synthesis, reactions with bases, nucleophiles, metalation, polythiophenes and their applications.

Five-membered heterocycles with two heteroatoms: structure, properties, reactivity and applications of 1,3-azoles (oxazoles, thiazoles, imidazoles) and 1,2-azoles (isooxazoles, isothiazoles, pyrazoles)

Natural five-membered heterocycles and their derivatives: properties, structure, properties, biological roles of thiazoles (thiamine); porphyrins, chlorophylls, photosynthesis and artificial photosynthesis

Benzo-fused five-membered heterocycles: indole structure, properties, electrophilic aromatic substitution, Mannich, Vilsmeier reactions, gramine chemistry, metallation and alkylation reactions, naturally occurring indoles, indigo dyes, alkaloids



COURSE PROGRAM

Six-membered heterocycles-pyridine: structure, properties aromatic electrophilic substitution, nucleophilic substitution, metallation, pyridine-N-oxides, oxypyridines, natural pyridines: nicotinamide, NAD(P)H, alkaloids, bipyridyl-based herbicides

Six-membered heterocycles with two heteroatoms-pyrimidines, pyridazines, pyrazines: structure, properties, reactions.
Benzo-fused six-membered heterocycles-quinoline, isoquinoline structures, properties, electrophilic substitution, side chain reactions, nucleophilic reactions. Pyrylium and flavylium cations: properties and reactivity, naturally-occurring benzo-fused six-membered heterocycles: quinolines, isoquinolines, purines, pterins, carbolines, isoalloxazines, flavones, anthocyanines: properties, reactivity



Part 2. Aromatic heterocycles: synthesis and biosynthesis

The synthesis of aromatic heterocyclic compounds: key reactions, general strategies. Heterocyclic synthesis in nature: overall view of biosynthetic pathways

Synthesis of Furans, thiophenes, pyrroles, oxazoles, thiazoles, diazoles (imidazoles, pyrazoles), isooxazoles, isothiazoles.

Synthesis of imidazoles and thiazoles in nature: histidine, thiamine, luciferins.

Indole synthesis: general strategies, Fischer, Reissert, Leimgruber–Batcho, Bartoli, Larock, Madelung, Gassman, Fukuyama, Baeyer-Emmeling, Nenitzescu, Hemetsberger. Indole biosynthesis: tryptophan, 5,6-dihydroxyindoles and melanin precursors.

Pyridine: synthesis from 1,5-diketo derivatives, Hantzsch, Guareschi. Pyridine synthesis in nature. Pyrimidines, pyridazines, pyrazines: synthesis

Quinoline synthesis: general strategies, Skraup, Doebner- von Miller, Combes, Conrad-Limpach-Knorr, Friedlander.

Isoquinoline synthesis: Bischler-Napieralski, Pomeranz-Fritsch, Pictet-Spengler,

Flavone synthesis: Allan-Robinson and Baker-Venkataraman

Biosynthesis of benzo-fused six-membered heterocycles: quinoline, isoquinoline, flavones and anthocyanidines

Purines-pteridines: synthesis and biosynthesis

Special seminars: applications of heterocyclic chemistry

Reviewing Lectures: overall recapitulation of concepts

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

Comprehensive Heterocyclic Chemistry series, Editors-in-Chief: Alan R. Katritzky and Charles W. Rees



Química Orgánica Heterocíclica



Objetivos generales:

Al finalizar el curso, los alumnos tendrán una comprensión teórica fundamental de la química heterocíclica, la cual implica el poder:

- a) Describir los aspectos relacionados con la estructura de los compuestos orgánicos heterocíclicos.
- b) Conocer los métodos generales y alternativos para la síntesis de anillos heterocíclicos y la aplicación de dichos métodos para la preparación de grupos específicos de dichos anillos heterocíclicos.
- c) Conocer las propiedades físicas y químicas de los compuestos orgánicos heterocíclicos



Unidad

- 1 Introducción a los compuestos heterocíclicos, no aromáticos y aromáticos.
Revisión de los sistemas de nomenclatura. Aromaticidad en anillos heterocíclicos
- 2 **Anillos heterocíclicos de 3 miembros con un heteroátomo: oxiranos, aziridinas y tiirano. Estructura. Reactividad**
Oxiranos. Métodos de síntesis: A partir de alquenos. Reacción de Prileschajew a partir de alquenos y perácidos. Reacción de Shi. A partir de halohidrininas. A partir de compuestos carbonílicos. Reacción con iluros de sulfonio. Reacción de Corey-Chaykovsky. Reacciones de apertura del anillo. Reacción con nucleófilos, bajo catálisis ácida o básica.
Aziridinas. Métodos de síntesis: a partir de aminoalcoholes. A partir de alquenos. Reacción con isocianato de yodo y posterior ciclización. Formación de N-tosilaziridinas, reacción de alquenos con cloroamina T. Reacciones de apertura del anillo. Reacciones con nucleófilos, bajo catálisis ácida o básica.
Tiiranos. Métodos de síntesis: a partir de aminotioles. Reacciones de apertura del anillo. Reacciones con nucleófilos, bajo catálisis ácida o básica.



Unidad 3

Compuestos heterocíclicos de cinco miembros con un heteroátomo: furano, pirrol y tiofeno Aromaticidad.

Furano. Métodos de síntesis: Paal-Knorr; Feist-Benary; Condensación de α -hidroxicetonas con acetilendicarboxilatos de dialquilo. A partir de acetilenos, reacción de Diels-Alder con oxazoles. Revisión de métodos generales modernos descritos en la literatura. Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (SEAr); Sustitución nucleofílica aromática (SNAr); Reacciones de transmetalación y adición de electrófilos; Hidrogenación.

Pirrol. Métodos de síntesis: Paal-Knorr; Hantzsch; Knorr; Obtención de aminopirroles; Obtención de hidroxipirroles; Van Leusen; Síntesis de Barton-Zard. Condensación de α -aminocetonas con acetilendicarboxilatos de dialquilo. Revisión de métodos generales modernos descritos en la literatura. Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (SEAr); Sustitución nucleofílica aromática (SNAr); Reacciones de transmetalación y adición de electrófilos; Hidrogenación.

Tiofeno. Métodos de síntesis: Paal-Knorr; Hinsberg; Condensación de α -mercaptocetonas con acetilendicarboxilatos de dialquilo. A partir de tiazoles, reacciones de cicloadición. Revisión de métodos generales modernos descritos en la literatura. Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (SEAr); Sustitución nucleofílica aromática (SNAr); Reacciones de transmetalación y adición de electrófilos; Hidrogenación.



Unidad

4

Benzoderivados de compuestos heterocíclicos de cinco miembros con un heteroátomo: indol y benzofurano

Indol.

Métodos de síntesis: Fischer; Madelung; Reissert; Bischler; Nenitzescu.

Revisión de métodos generales modernos descritos en la literatura.

Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (SEAr); Sustitución nucleofílica aromática (SNAr); Reacciones de transmetalación y adición de electrófilos; Hidrogenación.

Benzofurano.

Métodos de síntesis: Por ciclización de 2-fenoxicetonas; Por medio de una condensación aldólica intramolecular; A partir de cumarinas. Revisión de métodos generales modernos descritos en la literatura.

Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (SEAr); Sustitución nucleofílica aromática (SNAr); Reacciones de transmetalación y adición de electrófilos; Hidrogenación.



Compuestos heterocíclicos de cinco miembros con dos heteroátomos. 1,2-azoles.

Estructura del isoxazol, del isotiazol y del pirazol.

Métodos de síntesis para formar isoxazol y pirazol: A partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos; A partir de compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Métodos para formar isotiazoles: A partir de alquinos conjugados con grupos electroattractores y tiosulfato de sodio; Por oxidación intramolecular de intermediarios que contengan una imina y una tiocetona;

A partir de isoxazoles. Revisión de métodos generales modernos descritos en la literatura.

Reacciones. Sustitución electrofílica aromática (S_EAr); Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr); Reacciones de transmetalación y adición de electrófilos; Funcionalización de un grupo alquilo en la posición 3.



Compuestos heterocíclicos de cinco miembros con dos heteroátomos. 1,3-azoles.

Estructura del oxazol, del tiazol y del imidazol.

Métodos de síntesis: Robinson-Gabriel; Hantzsch; A partir de isonitrilos; Síntesis de Brederick del imidazol. Revisión de métodos generales modernos descritos en la literatura.

Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (S_EAr); Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr); Reacciones de transmetalación y adición de electrófilos; Funcionalización de un grupo alquilo en la posición 3. Importancia biológica del imidazol.



Anillos heterocíclicos de seis miembros con un heteroátomo: PIRIDINA Aromaticidad. Estructura de la piridina.

Métodos de síntesis:

Reacción de Hantzsch y oxidación de las 1,4-dihidropiridinas correspondientes); A partir de compuestos 1,5-dicarbonílicos; Síntesis de Kröhnke; Síntesis de Güareschi-Thorpe. Revisión de métodos generales modernos descritos en la literatura.

Reacciones:

Sustitución electrofílica aromática (S_EAr); Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr): Reacciones de transmetalación y adición de electrófilos

N-óxidos:

Formación. Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (S_EAr); Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr); Reacciones con carbaniones; Reacciones de las alquilpiridinas; Funcionalización del grupo metilo, en las posiciones 2, 4 y 6.



Benzoderivados de anillos heterocíclicos de seis miembros con un heteroátomo: quinolina e isoquinolina

Quinolina. Estructura, analogía con la piridina.

Métodos de síntesis: Skraup; Doebner-von Miller; Combes; Friedlander. Revisión de métodos generales modernos descritos en la literatura.

Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (S_EAr); Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr); Reacciones de transmetalación y adición de electrófilos. N-óxidos: Formación. Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (S_EAr); Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr); Reacciones con carbaniones; Reacciones de las alquilquinolinas; Funcionalización del grupo metilo, en las posiciones 2, 4 y 6.



Benzoderivados de anillos heterocíclicos de seis miembros con un heteroátomo: quinolina e isoquinolina

Isoquinolinas. Estructura, analogía con la piridina.

Métodos de síntesis: Bischler-Napieralski; Pictet-Spengler; Pomeranz-Fritsch. Revisión de métodos generales modernos descritos en la literatura.

Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (S_EAr); Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr); Reacciones de transmetalación y adición de electrófilos. N-óxidos: Formación.
Reacciones: Sustitución electrofílica aromática (S_EAr); Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr); Reacciones con carbaniones; Reacciones de las alquiloisoquinolinas; Funcionalización del grupo metilo, en las posiciones 1,4 y 6.



BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Paquette, L. A., *Fundamentos de Química Heterocíclica*, 6ª. reimpresión, México, Ed. Limusa, S.A. de C.V., 2000 (EDICIÓN EN INGLÉS 1968)
2. Gilchrist, T. L., *Heterocyclic Chemistry*, 3rd. Ed., Essex, England, Ed. Addison-Wesley Longman, Ltd., 1997.
3. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. and Wothers, P., *Organic Chemistry*, New York, N.Y., Ed. Oxford University Press, 2001.
4. Davies, D. T., *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, (Oxford Chemistry Primers), New York, NY, Ed. Oxford University Press, 1992.
5. Joule, J. A. and Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 5th. Ed. Wiley-Blackwell, 2010
6. Negi, B.; and Parashar, R. K.; *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Ed. CRC Press, Taylor & Francis Group. 2016



Bibliografía complementaria:

1. Katritzky, A. R. and Pozharskii, A. F., *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd. Ed., New York, NY, Ed. Pergamon, 2000.
2. Pozharskii, A. F., Soldatenkov, A. T. and Katritzky, A. R., *Heterocycles in Life and Society*, New York, NY, John Wiley & Sons Ltd., 1997.
3. Eicher, T. and Hauptmann, S., *The Chemistry of Heterocycles*, New York, N.Y., Georg Thieme Verlag, 1995.



Unidad 2

Anillos heterocíclicos de 3 miembros con un heteroátomo: oxiranos, aziridinas y tiirano.

Unidad 3

Compuestos heterocíclicos de cinco miembros con un heteroátomo: furano, pirrol y tiofeno

Examen parcial

Unidad 4

Benzoderivados de compuestos heterocíclicos de cinco miembros con un heteroátomo: indol y benzofurano

Unidad 5

Compuestos heterocíclicos de cinco miembros con dos heteroátomos.
1,2-azoles y 1,3-azoles

Examen parcial

Unidad 6

Anillos heterocíclicos de seis miembros con un heteroátomo: piridina

Examen parcial

Unidad 7

Benzoderivados de anillos heterocíclicos de seis miembros con un heteroátomo: quinolina e isoquinolina

Examen parcial

4 Exámenes parciales



EXPOSICIÓN DE DOS SEMINARIOS

EXPOSICIÓN USANDO POWER POINT O CANVAS

MÁXIMO 20 MINUTOS

PUNTOS CONSIDERAR:

- **ANTECEDENTES**
- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA A RESOLVER**
- **PUNTOS RELEVANTES DEL ARTÍCULO (IMPORTANCIA)**
- **CONCLUSIONES**



EVALUACIÓN FINAL

PROMEDIO CALIFICACIONES DE 4 EXÁMENES PARCIALES

80 %

PROMEDIO CALIFICACIONES DE SEMINARIOS

+ 20 %

