

UNIVERSIDAD DE BURGOS
COMISIÓN DE POSGRADO

DEPARTAMENTO: QUÍMICA

TESIS DOCTORALES

TÍTULO: 2,3 DIHALOFENOLES: SUSTRATOS DE PARTIDA VERSÁTILES PARA LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS FUNCIONALIZADOS REGIOSELECTIVAMENTE.

AUTOR: GUILARTE MORENO, VERÓNICA

FECHA LECTURA: 18/05/2012

HORA: 11:00

CENTRO LECTURA: FACULTAD DE CIENCIAS. SALÓN DE ACTOS

DIRECTOR/ES: ROBERTO SANZ DÍEZ

TRIBUNAL: JOSÉ MARÍA QUINTELA LÓPEZ

MANUEL ÁNGEL FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

ROSANA ÁLVAREZ RODRÍGUEZ

JUAN MANUEL CUERVA CARVAJAL

YOLANDA FERNÁNDEZ SAINZ

RESÚMEN: Esta Tesis Doctoral se ha centrado en la preparación de diferentes heterociclos funcionalizados que presentan gran interés en Química Orgánica, al formar parte del esqueleto de numerosos compuestos con actividad biológica o farmacológica. En concreto se han puesto a punto procedimientos para la síntesis de diferentes indoles, benzo[b]furanos y benzo[b]tiofenos regioselectivamente funcionalizados, empleando, fundamentalmente, una combinación de la estrategia de *orto*-metalación dirigida con distintos procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio.

Los resultados obtenidos se pueden resumir en los siguientes enunciados:

➤ Se ha puesto a punto un nuevo y eficiente método para la síntesis de 2,3-dihaloanilinas a partir de 2,3-dihalofenoles empleando el reagrupamiento de Smiles como paso clave del proceso. Este procedimiento presenta una gran selectividad comparado con los métodos conocidos, basados fundamentalmente en sustituciones aromáticas clásicas.

➤ Las 2,3-dihaloanilinas han demostrado ser precursores de gran utilidad en la síntesis de indoles 4-funcionalizados. Así, se ha desarrollado una nueva metodología consistente en un acoplamiento selectivo de Sonogashira seguido de una heterociclación mediada por una base de fácil manejo como es el hidróxido sódico. Además, este proceso puede ser llevado a cabo sin aislar ningún intermedio. De esta forma se han conseguido sintetizar una gran variedad de 4-haloindoles con buenos rendimientos. Hay que destacar que los derivados indólicos funcionalizados selectivamente en la posición 4 son difíciles de obtener, ya que ésta es la posición menos rica electrónicamente del anillo. También se han podido preparar derivados indólicos 2,3,4-trisustituídos de forma sencilla, a partir de los mismos sustratos de partida, por combinación de diferentes estrategias sintéticas.

➤ Se ha desarrollado una ruta sintética para acceder de forma regioselectiva a 4-metoxi y 4,n-dimetoxibenzo[b]furanos a partir de 3-bromoanisoles. De esta manera, los 3-bromo-2-yodoanisoles, resultantes de un proceso de *orto*-zincación y posterior reacción con yodo, experimentan un acoplamiento selectivo de Sonogashira y una posterior reacción *tándem* de hidroxilación / heterociclación que permite acceder a benzo[b]furanos alcoxi-funcionalizados.

➤ De cara a la preparación de los heterociclos azufrados análogos, se han puesto a punto dos estrategias para la síntesis de benzotiofenos 4-oxígeno funcionalizados. Ambas consisten en una reacción *tándem* de acoplamiento C-S / heterociclación sobre derivados de 2-alquil-3-bromofenoles. Se ha demostrado que tanto el triisopropilsilanotiol como el tioacetato potásico son fuentes de azufre adecuadas para llevar a cabo este proceso sintético. Además, se ha evaluado el alcance de estas dos estrategias y se han preparado una gran variedad de benzo[b]tiofenos 2-sustituídos con buenos rendimientos.

➤ Finalmente, se ha desarrollado una síntesis que permite acceder a nuevos e interesantes benzo[*b*]tiofenos y benzo[*b*]selenofenos 7-oxígeno-funcionalizados empleando reacciones de *orto*-litiación y halociclación, como pasos clave del proceso.

