

TÍTULO: *SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS: CATÁLISIS CON ÁCIDOS DE BRONSTED Y COMPLEJOS DE DIOXOMOLIBDENO(VI)*

AUTORA: DÑA. SARA GÓMEZ GIL

PROGRAMA DE DOCTORADO: *QUÍMICA AVANZADA*

ACTO Y FECHA DE LECTURA: EL ACTO PÚBLICO DE DEFENSA DE TESIS SE DESARROLLARÁ EL DÍA 23 DE ENERO DE 2026, A LAS 11:30 HORAS, DE MANERA PRESENCIAL EN EL SALÓN DE ACTOS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE BURGOS

DIRECTOR: DR. D. ROBERTO JOSÉ SANZ DÍEZ

TRIBUNAL: DR. D. FÉLIX RODRÍGUEZ IGLESIAS
DRA. DÑA. ANA GIMENO CARDELLS
DR. D. JOSÉ JULIÁN ALEMÁN LARA

RESUMEN: En la presente tesis doctoral, realizada por Sara Gómez Gil en la Universidad de Burgos en el Departamento de Química, Área de Química Orgánica, bajo la supervisión del Prof. Roberto Sanz Díez, y que lleva por título: “Síntesis de heterociclos nitrogenados: catálisis con ácidos de Brønsted y complejos de dioxomolibdeno(VI)”, se han desarrollado un conjunto de nuevas metodologías sintéticas para la obtención de heterociclos nitrogenados funcionalizados, un tipo de compuestos de gran relevancia en los campos de la química orgánica, la química medicinal y la ciencia de materiales.

El trabajo se enmarca en las líneas de investigación del grupo, que principalmente son:

1. Reacciones redox catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI), de gran interés por su analogía con las molibdoenzimas naturales y su bajo impacto ambiental.
2. Síntesis de indoles y carbazoles funcionalizados mediante catálisis con complejos de oro y ácidos de Brønsted.
3. Estudio de la reactividad de compuestos organolíticos funcionalizados, aplicados a la formación de nuevos esqueletos orgánicos.

La tesis busca integrar estas líneas mediante el diseño de nuevas rutas catalíticas que conduzcan a heterociclos nitrogenados de manera directa, eficiente y respetuosa con el medio ambiente. Para ello se encuentra estructurada en cinco partes:

- Parte I – Introducción, que contextualiza el trabajo en el ámbito de la catálisis y de la síntesis de heterociclos nitrogenados.
- Parte II – Parte A, dedicada a la síntesis de compuestos nitrogenados a partir de nitroarenos catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI).
- Parte III – Parte B, centrada en la obtención de indoles y derivados de carbazol mediante catálisis con ácidos de Brønsted.
- Parte IV – Conclusiones, que recoge las aportaciones más relevantes del trabajo.
- Parte V – Parte experimental, donde se detallan la caracterización de los compuestos obtenidos, así como los procedimientos experimentales desarrollados en el laboratorio para su obtención.

Dentro de la organización de cada capítulo, se realiza una breve contextualización sobre la importancia de los productos preparados, así como otras metodologías existentes para la obtención de los mismos que puedan ser competitivas a la desarrollada. A continuación, se plantea el objetivo seguido de la discusión de resultados, el planteamiento de una propuesta mecanística y se finaliza con unas conclusiones.

En la primera parte de la Tesis (Parte A), dividida a su vez en tres capítulos, se explora la versatilidad catalítica de los complejos de diclorodioxomolibdeno(VI) en procesos tanto de reducción como de oxidación. En primer lugar, se presentan unos antecedentes bibliográficos sobre los complejos de molibdeno y su reactividad en reacciones de transferencia de átomos de oxígeno (OAT). Los complejos de tipo $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{L})_n$ presentan un esqueleto cis-dioxo altamente activo en reacciones OAT y reacciones de desoxigenación. Su estructura octaédrica, con ligandos oxo y cloruro en posiciones trans y ligandos neutros en posiciones cis, confiere una reactividad análoga a la de las molibdoenzimas. Estos complejos han sido ampliamente usados en reacciones de reducción empleando diferentes agentes reductores tales como, fosfinas, silanos, hidrógeno o glicoles.

En el primer capítulo se desarrolla una metodología tándem para la obtención de poliheterocilos nitrogenados de tipo quinolina y quinoxalina mediante la reducción de nitroarenos con diferentes glicoles catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI). El proceso se basa en una secuencia de reducción-formación de imina-ciclación tipo Friedel-Crafts-oxidación final. Tras una breve optimización de las condiciones de reacción, se ha demostrado el alcance de la reacción a diferentes heterocilos nitrogenados, así como, oxigenados. Además, se propone un mecanismo de reacción en el que se demuestra que únicamente son necesarios 2 equivalentes de glicol como agente reductor ya que el tercer par de electrones proviene de la etapa de oxidación final. Los resultados conducen a la síntesis regioselectiva de derivados de imidazoquinolinas, benzoimidazoquinoxalinas, triazoloquinoxalinas y cromoquinolinas, con rendimientos elevados y una destacable eficiencia atómica. Además, cabe destacar la incorporación de un subproducto de la reacción, el correspondiente aldehído liberado de la ruptura oxidante del glicol, en la estructura del producto final, disminuyendo de esta forma la generación de subproductos.

El segundo capítulo se describe un nuevo proceso para la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos mediante la ruptura oxidante de ciclobutano-1,2-dioles catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dms})_2$. En primer lugar, se preparan los correspondientes ciclobutano-1,2-dioles por adición de un compuesto organometálico a la correspondiente α -hidroxiciclobutanona, obteniéndose dichos dioles como mezcla de isómeros cis/trans en proporción variable. A continuación, se estudian las condiciones óptimas para la ruptura oxidante de los dioles cis y los dioles trans. Una vez establecidas dichas condiciones, se prepara una familia de 1,4-dicarbonilos con buenos rendimientos y variedad en la sustitución, desde grupos (ciclo)alquílicos a (hetero)aromáticos. La reacción se lleva a cabo en DMSO que actúa como disolvente y reductor, de forma que los únicos subproductos son agua y dimetilsulfuro. Los productos obtenidos se presentan como intermedios sintéticos valiosos en la elaboración de heterocilos más complejos, lo que amplía las aplicaciones de esta metodología.

En el tercer capítulo se ha explorado una nueva ruta directa hacia la síntesis de pirroles a partir de nitroaromáticos y glicoles, también catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI). La reacción combina una reducción del grupo nitro con una posterior ciclación de tipo Paal-Knorr, dando lugar a N-arilpirroles y tetrahidroindoles.

Tras una breve optimización de las condiciones de reacción, se ha estudiado el alcance de la misma variando tanto la naturaleza del compuesto nitroaromático como el compuesto 1,4-dicarbonílico empleado en la transformación. Es importante señalar la quimioselectividad del proceso ya que tolera la presencia de una variedad de grupos funcionales susceptibles de ser reducidos tales como, halógenos, carbonilos o enlaces múltiple C-C. Por otro lado, cabe destacar que, cuando se emplean ciclobutano-1,2-dioles como agente reductor, el subproducto generado en la primera etapa de reducción, el 1,4-cetoaldehído, es el reactivo de la segunda quedando incorporado en la estructura del producto final. De esta forma, hemos conseguido desarrollar otro método donde la generación de subproductos es mínima y la eficiencia atómica máxima. Se ha corroborado el mecanismo propuesto previamente por cálculos DFT, donde la reducción del grupo nitro involucraría como intermedios clave un nitroso y una hidroxilamina. Esta metodología constituye una alternativa sostenible a las rutas clásicas que requieren agentes reductores más agresivos o etapas múltiples.

En conjunto, la Parte A demuestra la eficacia del molibdeno como catalizador multifuncional en procesos redox selectivos, permitiendo la construcción de una amplia gama de heterocilos nitrogenados con elevada eficiencia sintética. Además, el uso de calentamiento por microondas en los tres capítulos permite reducir drásticamente los tiempos de reacción, aumentando la eficiencia energética de los procesos.

La segunda parte de la Tesis (parte B) se centra en la química del indol, uno de los núcleos heterocíclicos más versátiles y relevantes en síntesis orgánica. Se divide en dos capítulos (4 y 5) que exploran tanto la funcionalización del anillo indólico como la formación de estructuras condensadas de tetrahidrocarbazoles mediante reacciones tándem de tipo Friedel-Crafts.

En el cuarto capítulo se ha estudiado la litiación bencílica selectiva de diferentes 2-metilindoles y su posterior reactividad frente a electrófilos, permitiendo la síntesis de indoles funcionalizados en su posición 2 todos ellos con buenos rendimientos. Tras establecer las condiciones óptimas para la α -litiación del 1,2-dimetilindol, nBuLi a temperatura ambiente, el 2-litiometilindol resultante fue atrapado con diversos electrófilos incluidos amidas de Weinreb, cetonas, bromuros de alquilo y epóxidos. La metodología demostró ser general y se aplicó con éxito a otros 2-metilindoles que presentaban diversos sustituyentes en las posiciones C5, C3 y en el átomo de nitrógeno.

Además, también fue posible la síntesis de indoles 2-difuncionalizados al partir de 2-bencilindoles. Es importante destacar el uso de disolventes eutécticos profundos (DES) como disolvente, demostrando la posibilidad de realizar la reacción en condiciones aeróbicas y no anhidras. La utilidad sintética del método se demostró mediante derivatizaciones posteriores, como por ejemplo la síntesis de carbazoles 2,4-disustituídos en dos pasos de reacción.

El último capítulo de la Tesis se estudia la formación de derivados de carbazol mediante una secuencia tándem de hidroxialquilación intramolecular de tipo F.-C. seguida de una sustitución nucleofílica intermolecular catalizada por ácidos de Brønsted, lo que permite construir eficientemente tetrahidrocarbazoles y tetrahidrocarbazonas 4- funcionalizadas. Este capítulo se encuentra dividido a su vez en dos subcapítulos. Por un lado, en el 5.A se abordará la síntesis de tetrahidrocarbazonas 4-funcionalizadas mientras que en el 5.B se estudiará la síntesis de tetrahidrocarbazoles 4-funcionalizados.

En el subcapítulo 5.A, inspirados por un trabajo previo, se ha modulado la reactividad de 2-indolil-4-oxobutanal permitiendo desarrollar un nuevo método efectivo y general para acceder a tetrahidrocarbazonas 4-sustituídas. Tras una optimización de las condiciones de reacción, se elige como ácido el pTsOH y diferentes nucleófilos tales como tioles aromáticos y alquílicos, compuestos (hetero)aromáticos ricos obteniendo las tetrahidrocarbazonas con buenos rendimientos. Por último, se ha planteado un ciclo catalítico explicando la formación de las mismas donde el intermedio clave de la reacción es el catión indoleniminio, así como los subproductos observados en la optimización de la reacción.

Por último, el subcapítulo 5.B se centra en la síntesis de tetrahidrocarbazoles 4-funcionalizados. Partiendo de ellos resultados obtenidos en el trabajo anterior, decidimos ampliar el método a la síntesis de tetrahidrocarbazoles mediante la misma secuencia tándem catalizada por ácido. Tras una breve optimización de las condiciones de reacción, se estudia el alcance de la misma variando el nucleófilo externo. De esta forma se han preparado tetrahidrocarbazoles 4-sustituídos con tioles o indoles cuando se ha usado pTsOH como ácido. Además, se ha conseguido variar la sustitución tanto del anillo bencénico como de la posición nitrogenada del indol de partida. también ha sido posible la síntesis de tetrahidrocarbazoles 1,4-difuncionalizados como mezcla de diastereoisómeros. Cambiando el ácido a TMSOTf se ha conseguido introducir diferentes silil enol éteres como nucleófilos obteniendo los 4-aciltetrahidrocarbazoles con buenos rendimientos. Por último, se han realizado estudios para la síntesis enantioselectiva de estos tetrahidrocarbazoles empleando ácidos quirales, aunque no se han obtenido buenos resultados hasta el momento.

Finalmente podemos concluir que se han puesto a punto nuevas metodologías catalíticas para la síntesis de diferentes heterociclos nitrogenados empleando catalizadores accesibles. Por un lado, se ha aprovechado el potencial redox de los complejos de dioxomolibdeno(VI) en procesos de reducción y oxidación, combinándolos con posteriores transformaciones logrando de esta forma la conversión directa de nitroarenos en estructuras heterocíclicas complejas, donde el subproducto de la reacción queda incorporado en la estructura del producto final aumentando la eficiencia atómica y reduciendo la generación de subproductos. Por otro lado, se han desarrollado procesos catalíticos empleando pTsOH como ácido para la síntesis de tetrahidrocarbazoles y carbazonas 4-funcionalizados a través de una reacción tándem de ciclación intramolecular y sustitución intermolecular.

En conjunto, esta Tesis Doctoral constituye una aportación significativa al campo de la catálisis organometálica aplicada a la síntesis de heterociclos nitrogenados, integrando los principios de la química sostenible con la innovación metodológica. Su enfoque multidisciplinar, que combina catálisis redox, química de organolíticos y estrategias tándem catalizadas por ácidos de Brønsted, ofrece un marco versátil y eficiente para el desarrollo de nuevos compuestos funcionales de interés en diferentes campos tales como la farmacia, la medicina y la ciencia de materiales.

PALABRAS CLAVE: *heterociclos nitrogenados – molibdeno – catálisis – ácido – Friedel-Crafts.*

KEY WORDS: *nitrogenated heterocycles – molybdenum – catalysis – acid – Friedel-Crafts.*